

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 浅野 周一

論 文 題 目


Matrix stiffness regulates migration of human lung fibroblasts

(基質硬度はヒト肺線維芽細胞の遊走能を制御する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

久場 博司 

名古屋大学教授

委員

松田 直之 


名古屋大学教授

委員

丸山 彰一 

名古屋大学教授

指導教授

長谷川 好規 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

肺線維化病態では細胞外基質の過剰な沈着による硬化と肺線維芽細胞の線維化巣への集積がみられる。今回、異なる硬さの基質上でヒト肺線維芽細胞を培養し、硬さが細胞機能に与える影響について検証した。基質硬度が増加するのに伴い胞体を広げる細胞の割合が増加し、細胞面積、周囲長、縦横比が増加した。硬い基質上で培養することで筋線維芽細胞への分化がみられ、遊走能が亢進した。筋線維芽細胞への分化の指標である  $\alpha$ -smooth muscle ( $\alpha$ -SMA) が遊走能を制御した。肺線維化病態において肺の硬化が更なる線維芽細胞の活性化につながる positive feedback 機構が存在し、病態の進展に関与する可能性が示唆された。

本研究に関して、以下の点に関して議論した。

1. 細胞の胞体伸展と増殖は密に関連し、線維芽細胞においては胞体を伸展しない細胞はその後増殖しない。本研究では概ね 2 kPa 以上の硬さの基質上では細胞は胞体を広げ増殖した。既報では肺胞の硬さは 0.5-2 kPa 程度とされているが、本研究では 1 kPa のゲル上では細胞の伸展、増殖はほとんどみられなかった。一方 3 次元培養においては、より軟らかい基質内においても細胞は伸展し、増殖することが報告されている。平面上で行った本研究と生体では細胞外基質に接着する細胞表面積など様々な要素が異なりこの差異を生じたものと考えられた。
2. 細胞が発生する張力に対して基質から生じる応力の大きさによって細胞は基質の硬さを感知していると考えられている。力を感知するメカノセンサーとしては細胞膜にある機械感受性チャネル、細胞骨格、接着斑などがある。また、細胞骨格、接着斑、核膜タンパク質などは力を伝達するメカノトランスデューサーとして知られる。本研究ではこれらメカノトランスダクションの経路については検証していないが、基質硬度による線維芽細胞の活性化に関しては機械感受性チャネルである TRPV4 や focal adhesion kinase、転写因子 YAP の働きが関与することが報告されている。
3.  $\alpha$ -SMA が細胞遊走を制御する仕組みは本研究では探索できておらず、不明である。一般に細胞遊走において、細胞の進行方向では新たに作られた接着斑に向けて胞体を引き寄せる張力が必要となる。 $\alpha$ -SMA を発現する線維芽細胞はより高い張力を示すことが報告されており、その細胞内の局在が遊走能力に関与する可能性が考えられる。

本研究は、基質硬度による肺線維芽細胞の活性化について、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	浅野周一
試験担当者	主査	入場博司	松田直之	丸山彰一
	指導教授	長谷川好規		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 線維芽細胞が増殖する基質硬度の閾値について</li> <li>2. 線維芽細胞が基質の硬さを感知する仕組みについて</li> <li>3. <math>\alpha</math>-SMA が細胞遊走を制御する仕組みについて</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				