

Title	HSP27 regulates fibroblast adhesion, motility, and matrix contraction.
Sub Title	熱ショック蛋白27は線維芽細胞の接着、運動、基質収縮を制御する
Author	平野, 早秀子
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.4 (2005. 12) ,p.34-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051202-0034

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

HSP27 regulates fibroblast adhesion, motility, and matrix contraction.

(熱ショック蛋白27は線維芽細胞の接着、運動、基質収縮を制御する)

平野 早 秀 子

内容の要旨

皮膚の全層欠損創の治癒では、欠損部に形成される肉芽組織の収縮により欠損面積は20%に縮小し、収縮した肉芽組織上に上皮化がおり治癒は完成する。肉芽組織は主に、創部に遊走し増殖した線維芽細胞と、線維芽細胞が分泌した細胞外マトリックスからなる。収縮は線維芽細胞および筋線維芽細胞の細胞張力により、コラーゲンの再構築によると考えられており、細胞骨格であるアクチンファイバーが主要な役割を果たしていると考えられている。

低分子熱ショック蛋白27 (HSP27) は、骨格筋および平滑筋をはじめ、多様な細胞内に発現されている蛋白質である。MAPキナーゼ経路の下流に位置し、リン酸化されることがわかっており、アクチンとの結合能を有し、アクチンファイバーの保護作用や、平滑筋の収縮への関与が報告されている。線維芽細胞をコラーゲンゲル内に3次元的に培養すると、ゲル体積の収縮を引き起こす現象を、細胞培養の肉芽組織モデルとして用い、HSP27が創収縮に関与している可能性について検討した。

HSP27をごく微量のみ発現するマウス線維芽細胞株STOを用い、ラットのセンス及びアンチセンスHSP27を遺伝子導入し、HSP27過剰発現株 (SS12)、過小発現株 (AS10)、ベクターのみ導入株 (VOS) を樹立した。3つの細胞株を用い、コラーゲンゲルの収縮を調べると、SS12で促進され、AS10で抑制され、HSP27発現量とコラーゲンゲル収縮に相関性がみられた。コラーゲンゲル収縮は、細胞の器質への接着、細胞の張力および再構築の能力など、複数の過程の結果おこる現象であるため、それらのうちのどの過程がHSP27の発現によって影響をうけるかを検討した。

コラーゲン器質の中に3次元的に蒔かれた細胞が双極性に伸展する速さを調べると、SS12で促進され、AS10で抑制されていた。SS12は長径の長さ、長径と短径の比ともにVOSよりも大きく、AS10では双方とも小さく、伸展能の、HSP27発現量との関連が見られた。細胞の接着能を調べると、1時間後に付着した細胞の面積および数は、SS12で有意に多く、AS10で有意に少なかった。これより、HSP27発現量が細胞の器質との接着を制御することがわかった。

以上の結果より、HSP27の発現量が、線維芽細胞の細胞接着能、細胞伸展を制御し、創収縮の細胞培養モデルであるコラーゲンゲル収縮を制御した。HSP27が細胞接着能を制御することにより、細胞伸展能およびコラーゲンゲル収縮を制御している可能性が示唆されたが、収縮作用への直接の関与の可能性もあり、分子レベルでの機序の解明が今後の課題である。

論文審査の要旨

皮膚の全層欠損創の治癒は、欠損部に形成される肉芽組織の収縮と、収縮した肉芽組織上の上皮化による。肉芽組織の収縮は線維芽細胞および筋線維芽細胞の細胞張力による、コラーゲンの再構築によると考えられており、細胞骨格であるアクチンファイバーが主要な役割を果たしていると考えられているが、収縮を制御する分子レベルの機序については明らかでない。本論文では、3次元培養線維芽細胞によるコラーゲンゲル収縮を用い、HSP27がマトリックスとの接着、細胞伸長を制御することにより、創収縮を制御することを示した。

審査ではまず、細胞同士の接着の有無および、細胞の方向性について質問され、ペトリ皿に平行な面内でランダムな向きに進展していると回答された。浮遊ゲルの辺縁では、細胞は辺縁に平行に並び、細胞同士が進展した先端同士で接着しているようにみられる場合もあるが、数は少なく、ゲル収縮は細胞と基質の相互作用によるもので、細胞同士の相互作用とは考えにくい、と回答された。コラーゲンゲル内の細胞の形態を経時的に追った写真について、HSP27過剰発現株では細胞の位置が変わっていることが指摘され、細胞が移動したことによると考えられると答えられた。

遺伝子導入の方法については、発現量の違いのちがう細胞株をいくつか使用するか、またはオン・オフの可能なベクターを使用すれば、よりよかったとの指摘があった。

細胞接着が全ての結果を導いているのかという質問に対しては、分子機序がわからないため、そのほかの可能性は否定できないが、細胞接着の相違ですべての結果が説明できることは事実であると回答され、HSP27が細胞の基質への接着を制御する機序が今後の課題であると指摘された。

げっ歯類では、ヒト皮膚よりも創収縮が大きく、同様の結果がヒトでも想定されるか、また、肉様筋膜が収縮に大きな役割を担っているのではないかと、という質問に対して、文献によるラットの創は創縁を肉芽組織または下面組織から剥がす収縮しないことが報告されており、肉様筋膜が収縮をになう可能性は低いと解答された。また、臨床応用の可能性については、実際に創収縮にはHSP27は誘導され、機能していることがほとんどなので、創傷治癒遅延でHSP27に障害がみとめられた場合には、治療の可能性も考えられるが、現在の状態では創治癒に関連する治療は適応がないと回答された。ただ、様々な筋肉疾患でHSP27の異常が発見されており、HSP27の臨床応用は近い将来可能になると考えられる。

本研究は、HSP27が線維芽細胞のマトリックス接着能、細胞伸展を制御し、創収縮の細胞培養モデルであるコラーゲンゲル収縮を制御することを明らかにした。今後の研究による、分子機序の解明が不可欠であるが、創傷治癒の機序解明において有用な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 形成外科学 中島 龍夫
皮膚科学 天谷 雅行 病理学 岡田 保典
医化学 末松 誠
学術確認担当者：北島 政樹、天谷 雅行
審査委員長：天谷 雅行

試問日：平成17年10月 3日