

(様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

上原 顕仁 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Mechanistic insight into the norepinephrine-induced fibrosis in systemic sclerosis

(強皮症の線維化におけるノルエピネフリンの役割)

Scientific Reports 6: 34012 ,2016

Akihito Uehara, Sei-ichiro Motegi, Kazuya Yamada, Akihito Uchiyama,
Buddhini Perera, Sayaka Toki, Sachiko Ogino, Yoko Yokoyama, Yuko Takeuchi & Osamu
Ishikawa

論文の要旨及び判定理由

全身性強皮症の末梢循環障害にはノルエピネフリンの関与が指摘されてきたが、線維化との関連については全く明らかにされていない。本研究は、強皮症の皮膚硬化（線維化）におけるノルエピネフリンの役割を解明することを目的として行われた。ノルエピネフリン刺激によって線維芽細胞から、濃度、時間依存性にIL-6産生がみられ、強皮症由来線維芽細胞では、正常由来と比べてIL-6産生が亢進していた。アドレナリンβ受容体作動薬であるイソプロテレノール刺激ではIL-6産生亢進がみられたこと、β受容体阻害剤であるプロプラノロール処理によってノルエピネフリンによるIL-6産生が抑制されたことより、ノルエピネフリン刺激によるIL-6産生は、主にβ受容体を介することが示唆された。次いで、細胞内シグナルについて検討を行い、ノルエピネフリンはβアドレナリン受容体を介してp38のリン酸化を亢進させ、IL-6産生を誘導することを明らかにした。また、p38の阻害剤であるSB203580やsiRNA法によるp38の発現抑制によって、ノルエピネフリンによるIL-6の産生は抑制された。ノルエピネフリンと可溶性IL-6受容体による刺激によって、線維芽細胞からのI型コラーゲンの産生が増加し、β受容体阻害剤であるプロプラノロール処理や、p38の阻害剤であるSB203580を添加するとI型コラーゲンの産生が阻害されることを明らかにした。以上の結果より、申請者らはノルエピネフリンが線維芽細胞上のβ受容体と結合し、p38のチロシンリン酸化を介してIL-6産生や、増殖能の亢進、I型コラーゲンの産生増加を引き起こすこと、これらの反応が強皮症由来線維芽細胞では亢進していることを明らかにした。また、β受容体阻害剤処理やp38の阻害剤でノルエピネフリンによるIL-6産生およびI型コラーゲン産生が抑制されたことから、プロプラノロールやSB203580が強皮症の線維化の治療に応用できる可能性も示唆された。本論文は全身性強皮症の主要病態である線維化と血管障害を結び付けた初めての研究であることから博士（医学）の学位に値するものと判定した。

(平成28年9月28日)

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）
臓器病態内科学分野担任 倉 林 正 彦 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
応用生理学分野担任 鯉 淵 典 之 印

副査 群馬大学教授（生体調節研究所）
脳病態制御分野担任 林 朗 子 印

参考論文

特になし