

審査の結果の要旨

氏名尾松 淳

本研究は、全身性強皮症の発症に関わるとされる転写因子 **Fli1** に着目し、表皮細胞特異的 **Fli1** 遺伝子を欠失させたマウスを作製し、全身性強皮症でみられる創傷治癒遅延において詳細な検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 表皮細胞特異的 **Fli1** ノックアウトマウス(*Fli1* KcKO)皮膚では創傷治癒が遅延しており、創傷治癒過程における表皮細胞の遊走能・増殖能が異常をきたしていた。
2. *Fli1* KcKO マウスの表皮細胞では **Endothelin-1 (ET-1)** の発現が上昇している傾向があり、正常ヒト皮膚表皮角化細胞において **Fli1** をノックダウンすると **ET-1** が上昇する。
3. **Endothelin** 受容体拮抗薬である **bosentan** を *Fli1* KcKO マウスに投与すると創傷治癒遅延が改善する。
4. *In vitro* の健闘においてボセンタン投与により表皮細胞の **Fli1** の発現が上昇する

以上、本論文は表皮細胞特異的な全身性強皮症モデルマウスを用いて全身性強皮症の創傷治癒遅延において、表皮細胞の機能異常が生じており、**Endothelin** 受容体拮抗薬である **bosentan** が機能回復に有用である可能性を示したものである。今後の前身性強皮症の病態解明に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。