

学 位 論 文 要 旨

氏名 吉田 雄三

題 目 : Molecular mechanisms underlying the skin and its appendage's appearance
affected by dermal mesenchymal cells.

(真皮間葉系細胞が皮膚及び付属器の外観に及ぼす影響の分子機構)

論文要旨：皮膚科学において、色や表面形状等の皮膚外観の変化は重要な要素であり、疾患の診断材料である。皮膚限局性の病気に限らず、黄疸など、体内での疾患を知らせる SOS サインの場合もあり、皮膚外観の変化を引き起こす分子メカニズムを知ることが、皮膚疾患に対する根本的な対処法の開発のためのみならず、潜在的なものを含めた体内での変化、影響を知る上でも重要である。

皮膚内の間葉系細胞は、真皮内では線維芽細胞、血管周皮細胞、毛包内では毛乳頭細胞、真皮毛根鞘細胞等が知られており、細胞外マトリックスを産生するなどして周囲の組織特性の特徴を担う細胞として機能している。

以上の背景のもと、特徴的な皮膚外観を示す現象として、第2章では毛髪の変化、第3章ではセルライトを設定し、構成する間葉系細胞の機能に着目しながら、発生メカニズムを解明することを目的に研究を行った。

第2章で焦点をあてた毛髪の変化の中で、大きな外観変化を伴う壮年性脱毛症は、加齢性の毛髪密度の低下及び細毛化を主な特徴とする。発生メカニズムについて未だ不明な点が多いため、本研究では、毛包内の様々な間葉系細胞が、毛髪の形成、維持に関与する機序を明らかにすることで、脱毛症につながるメカニズムを考察した。第2章1節では、ヒト真皮毛根鞘細胞の一部がCD36発現性であり、毛包内血管形成へ関与することを明らかにし、毛周期調節への関与を考察した。毛周期の変化、成長期の短縮により毛包が細毛化することが既知のため、脱毛症との関連性が示唆された。次に、第2章2節ではヒト毛乳頭細胞について解析を行った。その結果、Wntシグナルを活性化しスフェロイド化することで、毛乳頭細胞が本来持つ毛包誘導能が再獲得されることを発見し、その誘導能を用いて、これまで創出困難であったヒト毛包を豊富に含むヒト再構成皮膚を創出できることを示した。これらの結果は毛乳頭細胞の毛包形成への直接的な作用を示す結果であり、また、創出したヒト毛包を含む再構成皮膚はヒト頭皮に近い組織構造を保持しているため、これまで動物で得られた皮膚科学に関する知見のヒトへの外挿性検討や、脱毛症等、皮膚疾患の対応薬剤の開発に重要な役割を果たす可能性があるモデルと考えられた。第2章2節の後半では、毛包再生効果を有することが期待される底部真皮毛根鞘細胞の評価を行った。その結果、皮膚モデルに移植された底部真皮毛根鞘細胞の一部が毛包内に取り込まれることを示した。細毛化は毛包のミニチュア化を伴うため、底部真皮毛根鞘細胞の移植によりミニチュア化した毛包が回復することが期待され、脱毛症に対する毛髪再生治療につながる結果を得た。

以上、第2章で実施した研究により、毛包を構成する各間葉系細胞は、毛周期や毛形成へ機能

(別紙様式第 3 号)

的に関与することが示され、これら細胞の機能低下により、脱毛症につながる可能性が示唆された。また、創出したヒト毛包含有再構成皮膚モデルを評価系として活用した結果、脱毛症に対する毛髪再生治療の 1 つとして、底部真皮毛根鞘細胞による細胞治療が有効である可能性が示された。ヒトに限らず、イヌにおいても毛周期の変化による細毛化を伴う脱毛症 X が報告されており、以上述べた研究成果は動物看護、医療の開発においても役立つものと考えている。

第 3 章では、凸凹の皮膚外観を呈すセルライトについて解析を行った。皮膚内部の変化をとらえることを目的に組織学的解析を実施した結果、真皮において下層に位置する脂肪の一部が真皮内に飛び出す突起様の状態となっており、併せて真皮弾性の減少が認められた。脂肪の突起に対して、真皮組織はその弾性により本来クッションとしての役割を示すが、その弾性が低下することで、脂肪突起が形成され、皮膚表面が凸凹になると考えられた。真皮における特徴的な組織変化の原因を探ることを目的に、間葉系細胞の一種である線維芽細胞の遺伝子発現量を調べた結果、細胞外マトリックスである EFEMP-1 の減少が示唆された。EFEMP-1 は、結合組織性の隔壁でも発現しており、欠損個体では隔壁の弾性線維の減少を介して鼠径ヘルニア、骨盤臓器脱を発症することから、セルライトでの真皮弾性の減少及びヘルニア様の脂肪突起の形成に関与している可能性が高いと考察された。以上、得られた知見は、セルライトを改善する方法、予防法の開発につながると思われる。また経産牛において、骨盤臓器脱の 1 種である子宮脱が起こることが知られており、これら知見は、その予防法の開発等に活用できる可能性があると考えた。

以上の研究を通して、毛包内の間葉系細胞を起点にした毛髪への変化を表すメカニズム、真皮性組織及び構成する線維芽細胞の変化を起点にした皮膚凸凹を特徴とするセルライトの形成メカニズムの一端を解明するに至り、これらはヒトと動物の医療に活用できるものであると考えた。

学位論文審査の結果の要旨

氏名	吉田雄三
審査委員	主査：鳥取大学 教授 山野好章
	副査：鹿児島大学 教授 藤田秋一
	副査：鳥取大学 教授 森田剛仁
	副査：鳥取大学 教授 日笠喜朗
	副査：鳥取大学 講師 樋口雅司
題目	Molecular mechanisms underlying the skin and its appendage's appearance affected by dermal mesenchymal cells (真皮間葉系細胞が皮膚及び付属器の外観に及ぼす影響の分子機構)
審査結果の要旨： 皮膚科学において、色や表面形状等の皮膚外観の変化は重要な要素であり、疾患の診断材料である。皮膚限局性の病気に限らず、黄疽など、内部の疾患を知らせる SOS サインの場合もあり、皮膚外観の変化を引き起こす分子機構を知ることは、皮膚疾患に対する根本的な対処法の開発のためのみならず、潜在的なものを含めた体内での変化、影響を知る上でも重要である。 皮膚内の間葉系細胞は、真皮内では線維芽細胞、血管周皮細胞、毛包内では毛乳頭細胞、真皮毛根鞘細胞等が知られており、細胞外マトリックスを産生するなどして周囲の組織特性を担う細胞として機能している。 以上の背景のもと、特徴的な皮膚外観を示す現象として、第 2 章では毛髪の変化、第 3 章ではセルライトを設定し、構成する各間葉系細胞の機能に着目しながら、発生機序を解明することを目的に研究を行った。 第 2 章で焦点をあてた毛髪の変化の中で、大きな外観変化を伴う壮年性脱毛症（薄毛）は、毛髪密度の低下及び細毛化を主な特徴とする。発生機序について不明な点が多いため、本研究では、毛包内の間葉系細胞が、毛髪の形成、維持に関与する分子機構を明らかにすることで、脱毛症につながる機序を考察した。第 2 章 1 節では、ヒト真皮毛根鞘細胞の一部が CD36 発現性であり、毛包内血管形成へ働くことを明らかにし、毛周期調節への関与を考察した。毛周期の変化、成長期の短縮により毛包が細毛化することが既知のため、脱毛症との関連性が示唆された。次に、第 2 章 2 節ではヒト毛乳頭細胞について解析を行った。その結果、Wnt シグナルを活性化し凝集塊にすることで、毛乳頭細胞が本来持つ毛包誘導能が再獲得されることを発見し、その誘導能を用いて、これまで実現困難であったヒト毛包を豊富に含むヒト再構成皮膚を創出できることを示した。これらの結果は毛乳頭細胞の毛包形成への直接的な作用を示す結果であり、また、創出したヒト毛	

包を含む再構成皮膚はヒト頭皮に近い組織構造を模しているため、モデル動物で得られた皮膚科学に関する知見のヒトへの外挿性検討や、脱毛症等、皮膚疾患の対応薬剤の開発に重要な実験評価系であると考えられた。第 2 章 2 節の後半では、毛包再生効果が期待される底部真皮毛根鞘細胞の評価を行い、創出した再構成皮膚に移植された底部真皮毛根鞘細胞の一部が毛包内に取り込まれることを示した。毛包の縮小化により細毛化が起こるため、底部真皮毛根鞘細胞の移植により縮小化した毛包が回復することが期待され、脱毛症に対する毛髪再生治療につながる結果を得た。

以上、第 2 章で実施した研究により、毛包を構成する各間葉系細胞の毛周期や毛形成への機能的な関与が示され、これら細胞の機能低下により、脱毛症につながる可能性が示唆された。また、創出したヒト毛包含有再構成皮膚を評価系として活用した結果、脱毛症に対する毛髪再生治療の 1 つとして、底部真皮毛根鞘細胞による細胞治療が有効である可能性が示された。ヒトに限らず、イヌにおいても毛周期の変化による細毛化を伴う脱毛症 X が報告されており、以上述べた研究成果は動物看護、医療の開発においても役立つものと考えている。

第 3 章では、凸凹の皮膚外観を呈すセルライトの解析を行った。皮膚内部の特徴を捉えるための組織学的解析を実施した結果、真皮の下層に位置する脂肪組織の一部が真皮内に突き出しており、併せて真皮弾性の減少が認められた。脂肪の突起に対して、真皮組織はその弾性により本来クッションとしての役割を示すが、弾性低下により、脂肪突起の形成、皮膚表面の凸凹の外観が引き起こされると考えられた。セルライト真皮の特徴的な組織変化の原因を探ることを目的に、線維芽細胞の遺伝子発現プロファイルを調べた結果、細胞外マトリックスである EFEMP-1 の減少が示唆された。EFEMP-1 は、結合組織性の隔壁でも発現しており、欠損個体では隔壁の弾性線維の減少を介して鼠径ヘルニア、骨盤臓器脱を発症することから、セルライトでの真皮弾性の減少及びヘルニア様の脂肪突起の形成に関与している可能性が高いと考察された。以上、得られた知見は、セルライトの改善、予防法の開発につながると思われる。経産牛において、骨盤臓器脱の 1 種である子宮脱が起こることが知られており、今回得られた知見は、その予防法の開発等にも応用できる可能性があると考えた。

以上、毛包内の間葉系細胞を起点にした毛髪への変化を引き起こす分子機構、真皮性組織及び構成する線維芽細胞の変化を起点にしたセルライトの形成機序の一端を解明するに至り、これらはヒトと動物の医療に活用できるものであると考える。

以上により、本論文は博士（獣医学）の学位論文として十分な基準に達していると判断された。