



Title	創傷治癒における皮膚幹細胞の系譜細胞は毛包の発生を停止させながら表皮下水疱を治癒させる [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	藤村, 悠
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14710号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/83036
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2651
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Yu_Fujimura_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 藤村 悠

主査 教授 荒戸 照世
審査担当者 副査 准教授 山崎 美和子
副査 准教授 舟山 恵美

学位論文題名

創傷治癒における皮膚幹細胞と系譜細胞は毛包の発生を停止させながら表皮下水疱を治癒させる

(Hair follicle stem cell progeny heal blisters while pausing hair development)

発生期のマウスの表皮下水疱モデルを用いて、表皮の選択的損傷が皮膚の発生に与える影響を調べた研究であり、成長段階の皮膚において接合部毛包幹細胞が毛包の発生を犠牲にしながら上皮を再生すること、再生上皮における細胞の形態学的変化は再上皮化の促進のための重要な因子であること等が明らかにされている。

審査にあたり、まず副査の舟山准教授から表皮下水疱の創傷治癒において毛包間表皮幹細胞よりも接合部毛包幹細胞の寄与が大きいことの意義について質問があり、申請者は、単に水疱内部には毛包が多数存在するのに対して毛包間表皮幹細胞は物理的に辺縁のみの上皮化にしか寄与することができないことが挙げられ、毛包間表皮幹細胞と接合部毛包幹細胞の上皮化への寄与度を同条件で比較することはできていないと回答した。次に、創傷治癒に寄与した毛包のその後について質問があり、我々の発生期の毛包を含む表皮下水疱モデルにおいては治癒後の経過を追って観察すると1ヶ月程度は水疱部の毛周期は非水疱部と比較して遅いままであり、その後、毛周期がずれたまま成長するのか、いつか周期が追いつくのかについては観察できていない、また、幹細胞はいずれ枯渇していくことが知られているので創傷治癒に寄与した毛包の幹細胞は非水疱部の毛包よりも早く枯渇する可能性があるかもしれないと回答した。さらに今後の創薬について具体的に進めているのかという質問があり、これまでに行ったのはカルシウム投与、Wntシグナル経路の activator、inhibitorのみであり、創傷治癒を促進させる結果は未だ得られていない、毛包上部幹細胞の増殖を特異的に活性化するような薬剤が見つかれば、今後の創薬に繋がるであろうと回答した。

副査の山崎准教授からは、表皮と真皮の構成成分や毛包の発達段階の詳細な説明、表皮水疱症やその治癒過程の説明を加えるべきと指摘された。また、熱傷や Stevens-Johnson 症

候群と本研究の水疱との違いについて質問があり、熱傷は単純な表皮のみの損傷だけではなく深部も損傷を受けていることがある、Stevens-Johnson 症候群は免疫系が関わって表皮のアポトーシスを生じ、角化細胞が壊死することによって水疱を形成する、という違いがあると回答した。水疱内部の因子に疾患による違いがあるのかという質問に対して、本研究では水疱内溶液の違いの検討は行っていないが上記の違いに起因する水疱内溶液の違いはある可能性があるという回答した。さらに今後の水疱内薬剤投与実験の治療薬の候補について質問があり、Wnt シグナルの modulator を考えているが現時点では効果は得られていない、将来的に毛包幹細胞の増殖を選択的に増加させる薬剤が見つければ良いが具体的にはまだないと回答した。

最後に主査の荒戸教授より、表皮を選択的に除去することで発生と創傷治癒を同時に観察するというアプローチはどのような発想によるものなのかという質問があり、17型コラーゲンが毛包幹細胞のニッチとしての働きがあるため17型コラーゲンノックアウトマウスの水疱形成による毛包の周期の変化を観察することで17型コラーゲンと幹細胞の関わりを調べることができると考えた、発生期の毛包を含む皮膚を用いた理由は毛包が成熟したマウスには物理的に陰圧をかけるのが難しいためと回答した。また、創傷治癒において細胞の形態変化だけで治癒遅延を説明して良いかという質問があり、7型コラーゲンノックアウトマウスとカルシウム投与マウスでも治癒遅延の理由が異なる可能性があり、形態変化は治癒が遅延した結果である可能性があるという回答した。遺伝性疾患に対し表皮下水疱内への薬剤投与だけで治癒が見込めるのかという質問に対して、薬剤投与した部位の治癒にはつながると考えるが、全体の治癒に繋げるには毛包幹細胞を活性化させる内服などが今後作られるなどないと難しいであろうと回答した。

この論文は上皮細胞の発生と再生の不均衡に関する新しい知見を得たという点において高く評価され、今後、更なる創傷治癒のメカニズムの解明や創薬へと繋がることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。