



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	17型コラーゲンは毛包間表皮の増殖を制御する [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	渡邊, 美佳
Description	配架番号 : 2353
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12939号
Issue Date	2017-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/68366
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Mika_Watanabe_review.pdf, 審査の要旨



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 渡 邊 美 佳

審査担当者	主査	教授	岩 永	敏 彦
	副査	教授	石 田	晋
	副査	教授	荒 戸	照 世
	副査	教授	清 野	研 一 郎

学 位 論 文 題 名

17 型コラーゲンは毛包間表皮の増殖を制御する
(The role of Type XVII collagen in the interfollicular epidermis)

皮膚の上皮組織である表皮では、基底膜蛋白が幹細胞のニッチとなって、表皮恒常性の調節に関わる。17 型コラーゲン（以下 COL17）は、基底膜蛋白のうち、ヘミデスモソームの主要因子である。ヒト及びマウスの COL17 欠損では、白髪、脱毛という早老化の表現型を呈し、COL17 はメラノサイト・毛包幹細胞の維持に関与している。しかし、毛包間表皮の表皮恒常性維持における COL17 の役割は不明であった。今回、COL17 が Wnt シグナルを介して毛包間表皮の細胞増殖を調節していることを見出した。また、加齢に伴い細胞極性因子の機能不全により COL17 の基底細胞における分布が変化し、これらが表皮増殖の維持にも影響していることを明らかにした。さらに、加齢マウスにおいてヒト COL17 を過剰発現させることにより、COL17 の分布変化が著明に回復し、表皮過増殖も抑制された。以上の知見により、本研究は COL17 が表皮増殖能の制御に重要であり、抗加齢因子となり得る可能性を示唆した。

審査にあたり副査の石田教授から、新生仔期における COL17 の関係において、COL17 ノックアウト (COL17KO) マウスは P1 で表皮過増殖になるが一過性であり P20 ではコントロールとほぼ正常に戻るとするのは、新生仔期に限定しているのかという質問があった。これに対して、Wnt シグナルが新生仔期の皮膚・毛包等の発達に関与しており、それらと連動して、この時期においてのみ表皮過増殖になっていると考えたと回答した。また、加齢では通常上皮組織は薄くなるが、厚くなることにどのような生物学的な意義があるのかという質問があった。加齢に伴い蓄積した創傷治癒の反応によって、皮膚が肥厚している可能性、またこの肥厚は発癌にも関連しているため、ネガティブな方向に恒常性を制御している可能性があるかと回答した。一方、細胞極性と加齢・COL17 の関連について、COL17 の分布変化と細胞極性因子の不全が加齢によって起こるが、どちらが上流にあってこの分布変化を制御しているのかという質問に対しては、細胞極性因子の一つが COL17 と結合しているというデータがあり、細胞極性因子が上流にあり、これの不全によって COL17 の基底細胞の側面と上面への輸送が阻害されて分布変化に繋がっている可能性があるかと回答した。

副査の清野教授から、Wnt シグナルと COL17 が実際にどのように関連しているのかという質問を受けたが、現時点で molecular level でどのように相互作用があるのかまでは解明できていないと回答した。COL17 が遺伝的に欠損したヒト及びマウスで早老化の表現型が出るが、他の早老症で ECM が変化するのかという質問を受けたが、現時点で早老症での ECM タンパクの変化についてはわかっていないと回答した。

副査の荒戸教授からは、COL17KO マウスの表現型が P1 で変化し、その後 P20 でコントロールと同等に戻るの、何故かという質問を受けた。毛包間表皮に発達において、Wnt シグナルが関わっているが、発達が終わると Wnt シグナルの影響が消えゆくのと同時に何らかの代償的な機構が働いている可能性を考えているが、現時点では明らかではないと回答した。さらに、他の基底膜タンパクと細胞極性因子の関連性はどうかという質問があったが、現時点では関連性は明らかではないと回答した。

最後に主査の岩永教授から、COL17 の末端が何と結合しているのかという質問があり、4 型コラーゲン・ラミニン、プレクチンや BP230 といったタンパクと結合していると回答した。またマウスの背部皮膚を本研究で使用しなかった理由を毛の存在に関連して述べているが、P1 背部皮膚では毛が存在していないように見えるが、毛包間表皮は区別できるのかとの質問があった。実際には P1 でも毛蕾が存在しており、毛包間表皮を判別することは可能であると回答した。さらに、COL17 のアンチエイジング医療・化粧品への応用の可能性について質問があり、毛の関連や皮膚の恒常性維持において、これまでの実験結果は COL17 を増やすことによってアンチエイジングに結びつく可能性はあると回答した。

この論文は、基底膜タンパクである COL17 が毛包間表皮の維持に重要であることを示した最初の研究である。さらに、構造タンパクである COL17 と Wnt シグナル及び細胞極性因子が関連していることを明らかにした点においても高く評価される。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）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。