



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Type XVII collagen is a deterministic factor of epidermal patterning [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	王, 禹楠
Description	配架番号 : 2597
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14481号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81895
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Wang_Yunan_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 王 禹 楠 (Wang Yunan)

主査 教授 畠山 鎮次
審査担当者 副査 准教授 舟山 恵美
副査 教授 近藤 亨

学 位 論 文 題 名

Type XVII collagen is a deterministic factor of epidermal patterning
(17 型コラーゲンは表皮パターンの決定因子である)

皮膚の上皮成分である表皮と間質成分である真皮は、基底膜領域によって結合しており、その代表的な構成分子は 17 型コラーゲン (COL17) やインテグリンである。COL17 の先天性機能喪失は表皮水疱症を引き起こし、COL17 に対する後天的な自己免疫反応によって類天疱瘡が発症する。COL17 は表皮幹細胞の維持に関わることが知られている。哺乳動物の表皮には様々なパターンがあり、特にマウス尾部の表皮パターンはターンオーバーが早い鱗部表皮とターンオーバーの遅い非鱗部表皮が交互に配置する。 $\beta 1$ インテグリンの表皮欠損マウスでは鱗部表皮のパターンが消失することが知られている。 $\beta 1$ インテグリンは COL17 と同様に表皮幹細胞の維持に関わることから、COL17 も表皮パターン形成に関与する可能性がある。本研究において、COL17 は鱗部表皮において強く発現することが明らかとなった。また、COL17 欠損マウスでの解析で鱗の形状が対照群と比較して前後方向に縦長になることが判明した。野生型マウスの発達段階では鱗がむしろ横長であり、COL17 欠損マウスにみられた縦長の鱗の形状は発達の遅延によるものではなかった。さらにヒト COL17 を強制発現させたところ、COL17 欠損マウスの鱗形状の表現型は抑制された。COL17 は極性因子 aPKC-PAR complex と相互作用するので、aPKC の機能不全マウスを観察したところ、aPKC 機能不全マウスでは尾部の鱗が小さくなるが、縦長にはならなかった。このため、COL17 欠損マウスの尾部の鱗にみられる表現型は、aPKC 経路を介さないと結論づけた。COL17 欠損マウス表皮では創傷誘導性ケラチンの遺伝子発現とタンパク質発現が上昇していることが判明した。しかし、培養表皮細胞の COL17 ノックダウンでは創傷誘導性ケラチンの遺伝子発現がみられないため、COL17 欠損マウスでみられる創傷誘導性ケラチンの発現は生体依存性の現象であることが予想された。そこで野生型マウスの創傷治癒実験を行ったところ、尾部創傷治癒部位では鱗の形状が前後方向に縦長となり、COL17 欠損マウスの表現型と合致した。しかし、ヒト COL17 を表皮に強制発現させたマウスの創傷治癒実験では、治癒部位の鱗の形状が縦長とならなかった。最後に、ヒト表皮水疱症患者の表皮でみられる自然治癒皮膚を利用して、同一個体における COL17 陽性部位と陰性部位の表皮の凹凸を自己相関関数によって解析したところ、COL17 陰性部位では陽性部位と比較して表皮の溝が深いという結果が得られた。以上より、表皮幹細胞のニッチでの発現タンパク質である COL17 が、マウス及びヒトにおいて表皮パターン形成に関与するがわかった。

審査にあたり、まず副査の近藤教授から、COL17 が鱗部表皮に強発現する理由に関する質問に対し、申請者は表皮の有棘層に COL17 が発現することは複数の抗体を用いて確認した。しかし、これらの意義は未だ不明であり、また細胞質に COL17 が認められたため、分解産物である可能性も考えられると回答した。また、COL17 の別のアイソフォームの COL17 欠損マウスでの発現可能性に関する質問に対し、マウスでは 2 つのアイソフォームが知られているが、その可能性は極めて低いと回答した。さらに、COL17 が他の臓器の幹細胞マーカーになる可能性に対し、その可能性は否定できないが、COL17 は主に皮膚で発現していることから、主要な役割は表皮にあると考えていると回答した。最後に、COL17 が欠損した場合での細胞分化に向かう可能性に関する質問に対し、COL17 陰性の表皮クローンは非対称性分裂を起こしやすく、これによって分化に進み、最終的には COL17 陰性の幹細胞は最終的に枯渇していく可能性があるという回答した。次に副査の舟山准教授から、今回の結果による臨床医学へ応用可能性の質問に対し、表皮水疱症患者に、自然治癒している自己表皮を移植する治療が知られているが、自然治癒している表皮を見分ける方法は確立されていない。今後、本研究で見られたヒト表皮の凹凸パターンによって自然治癒表皮を見分ける方法としての応用可能性を回答した。次に主査の畠山教授から、損傷による発現誘導しないケラチンの発現の確認の質問に対し、基底細胞マーカーであるケラチン 14 の発現と分布を確認したが、COL17 欠損マウスと対照群で差はみられなかったと回答した。

本学位論文は、COL17 がマウス皮膚の鱗状構造やヒト皮膚紋様に関与することを示したことが高く評価され、今後の臨床診断等への応用が期待される。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）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。