

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

友近 真世

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題 目 Possible Cellular Communication with Human Follicle Dermal Papilla Cells via Secretions from Human Hair Follicle Keratinocytes
(ヒト毛包ケラチノサイトからの分泌物を介したヒト毛包真皮乳頭細胞との細胞間情報伝達の可能性)

掲載誌 Journal of St. Marianna University, (in press)

主査 池森 敦子
副査 門野 岳史
副査 右高 潤子

[論文の要旨・価値]

【論文の要旨】 毛根組織で生じる適切な毛周期（成長期→退行期→休止期）は、脱毛症を防ぎ、毛量を一定に維持するが、毛周期の詳細な調節機構は十分明らかとなっていない。最近、毛根組織を構成する細胞間の相互作用が報告されていることから、本研究は、毛包ケラチノサイト（HFK）と毛包真皮乳頭細胞（HFDPC）の細胞間の情報伝達の有無を明らかにすることを目的とした。具体的には、HFK に由来する液性因子（エクソソームを含む）が、HFDPC における毛周期関連分子の発現に及ぼす影響を検討した。**【方法】** HFK は、手術時に余剰となった腋窩部の皮膚から樹立し、HFDPC は市販の細胞を購入した。HFDPC を 3 つの条件下 {①HFK の培養上清を添加、②インサートカップを使用した HFK との共培養、③エクソソームを除去した HFK の培養上清を添加} で 24 時間培養した。その後、HFDPC から RNA を抽出し、毛周期関連分子である Wnt gene family member 5A (*WNT5A*、毛包新生に関与)、Bone morphogenetic protein 2 (*BMP2*、毛包新生に関与)、Fibroblast growth factor 2 (*FGF2*、脱毛の促進)、Vascular endothelial growth factor (*VEGF*、発毛の維持)、Wnt シグナルの下流に位置する Catenin beta 1 (*CTNNB1*) の遺伝子発現を real time qPCR で評価した。**【結果・考察】** ①HFK の培養上清を添加した HFDPC において、*WNT5A*(3.5 倍)、*FGF2*(3.8 倍)、*VEGF*(2.2 倍) の遺伝子発現が、コントロールと比較して有意に増加した。一方で、*BMP2* と *CTNNB1* の遺伝子発現に顕著な変化を認めなかった。②インサートカップ（カップに吸着する物質や不溶性物質、エクソソームの透過は不可）を使用した HFK との共培養では、*WNT5A*(1.7 倍)、*BMP2*(1.5 倍)、*VEGF*(3.0 倍)、*CTNNB1*(1.5 倍) の遺伝子発現が、コントロールと比較して有意に増加したが、*FGF2* 遺伝子の発現は、有意差を認めなかった。この結果を、①の条件と比較すると、*WNT5A*、*FGF2* の遺伝子発現増加の程度が弱くなり、*BMP2*、*VEGF* の遺伝子発現増加の程度が強くなった。次に③エクソソームを除去した HFK の培養上清を添加した場合では、除去しない培養上清と比較して、*WNT5A*、*FGF2*、*CTNNB1* の遺伝子発現は有意に低下し、*BMP2*、*VEGF* の遺伝子発現は有意に増加した。**【結論】** HFK から放出されるエクソソームを含む液性因子は、HFDPC の毛周期関連分子の発現調節に関与することから、HFK と HFDPC 間に情報伝達がある可能性が示された。**【論文の価値】** 本論文は、最先端な研究手法により、HFDPC における毛周期関連分子の発現調節に HFK に由来する液性因子（エクソソーム）が関与する可能性を明らかにした。この研究成果は、大変新規性が高く、脱毛症の新たな治療ターゲットが明らかになる事が期待され、学位論文にふさわしいと考えられた。

[審査概要] 審査は主査、副査 2 名および 2 名の陪席者のもとで行われた。約 20 分間のプレゼンテーションの後、40 分程度の質疑応答が行われた。プレゼンテーションでは、抑揚をつけた話し方と分かりやすいスライドにより、本研究を行った背景、研究目的、方法、結果、今後の展望を含む考察、結論が適切に提示された。質疑応答では、採取した毛包ケラチノサイトの毛周期、毛包真皮乳頭細胞を解析対象とした理由、培養時間の設定根拠、*WNT5A*-*CTNNB1* の関係、相反する作用をもつ遺伝子が同じ挙動を示した理由など、多岐にわたる質問がされたが、申請者は、考察を交えながら的確に回答した。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 申請者は、形成外科的疾患に関する幅広い専門知識と学位授与にふさわしい研究能力・意欲、発表能力を有すると判断された。質疑への応答態度は真摯であり、英語論文の一部和訳により評価された英語能力も極めて高いものであった。よって、申請者は、学位甲（博士）授与に値すると判断する。