

氏名	榎本 玲菜		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	理学		
学位授与番号	博甲第	6 8 3 4	号
学位授与の日付	2 0 2 3 年 3 月 2 4 日		
学位授与の要件	自然科学研究科 地球生命物質科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)		
学位論文の題目	メキシコサラマンダーにおける皮膚のコラーゲン線維構造と再生機構の解析		
論文審査委員	准教授 佐藤 伸	教授 上田 均	教授 吉井 大志
学位論文内容の要旨			
本研究は、メキシコサラマンダー (<i>Ambystoma mexicanum</i>) を用いて、真皮コラーゲン産生細胞の形態的特徴を同定し、さらに、元通りの皮膚に再生するために必要なメカニズムを明らかにしたものである。 皮膚のハリや強靱性は、真皮に豊富に存在する I 型コラーゲン線維によって支えられており、このことは脊椎動物全体で保存されている。先行研究から、真皮のコラーゲン線維は格子構造をとることが示されているが、幾何学的な線維構造を構築する仕組みは未解明であった。コラーゲンなどの結合組織を産生する細胞は一般に「線維芽細胞」と呼ばれ、真皮線維芽細胞の中には様々な亜集団が存在することが報告されている。本研究では、透明度の高い皮膚を持つメキシコサラマンダーにおいて I 型コラーゲンを蛍光標識することで、真皮のコラーゲン産生細胞の形態的特徴を明らかにした。コラーゲン産生細胞は格子状の仮足を使って格子状のコラーゲン線維を編み上げていた。さらに、格子と柱を作る細胞と格子のみを作る細胞の二種類が存在することも分かった。これらの細胞が協調的に働いて美しい格子構造を密に編み上げることで、皮膚の強度やしなやかさが保たれていると考えられる。 メキシコサラマンダーなどの有尾両生類は四肢や心臓など様々な器官を再生できるため、これまで皮膚も当然再生できるものだと考えられてきた。私たち哺乳類とは異なり、皮膚に深い傷を負っても分泌腺などの皮膚付属器を再形成できることから、組織学的観点に基づいて完全再生だとみなされていた。しかし、本研究でコラーゲン線維構造を解析したところ、皮膚修復後の組織では元の格子構造が回復せず、代わりに無秩序な波状の線維が傷領域を埋めていることが判明した。また、傷領域ではコラーゲン産生細胞自体も格子形態を失っていた。これらの観察結果は、メキシコサラマンダーの皮膚再生が不完全であることを示しており、従来の定説を覆す発見である。 次に、コラーゲン線維構造も含めて、完全に皮膚を再生させるための方法を探った。はじめに、四肢切断後に形成される再生肢上の皮膚を観察したところ、コラーゲン線維の格子構造が回復していることが分かった。そこで、四肢再生の誘導機能で知られる神経を皮膚損傷部に配向させたところ、コラーゲン線維の格子構造が回復した。さらに、神経因子の一つとして近年同定された FGF を投与した場合にも、同様の効果が見られた。通常の皮膚損傷の場合も、神経や FGF を作用させた場合も、真皮の傷領域を埋める線維芽細胞の多くは皮下組織からやってくる。本研究では、皮膚損傷部で FGF シグナルが働くと、皮下組織から来た線維芽細胞が格子形態を獲得し、コラーゲン線維構造の回復に寄与することを解き明かした。			

論文審査結果の要旨

学位申請者は、メキシコサラマンダー (*Ambystoma mexicanum*) を用いて、真皮コラーゲン産生細胞の形態的特徴を同定し、さらに、元通りの皮膚に再生するために必要なメカニズムを明らかにした。

皮膚のハリや強靱性は、真皮に豊富に存在する I 型コラーゲン線維によって支えられており、このことは脊椎動物全体で保存されている。先行研究から、真皮のコラーゲン線維は格子構造をとることが示されているが、幾何学的な線維構造を構築する仕組みは未解明であった。さらには、メキシコサラマンダーに観察される皮膚の再生メカニズムについても、その真偽を含め詳細な解析はなされてこなかった。本課題はこれらの問題に専門的技法を駆使して挑戦したものとして認められる。

初めに、申請者は皮膚の中でコラーゲンを実際に編込む細胞の同定に挑み、成功した。メキシコサラマンダーの皮膚において、コラーゲンを実際に編込む細胞が、コラーゲンの網目に沿って自身も仮足を網目に展開させる細胞であることを同定した。これは脊椎動物を通じて細胞形態学的に初めて、コラーゲンを編み込んでいる細胞を具体的に明らかにした事例となる。さらに、申請者は皮膚の再生において、この同定した細胞の挙動ならびに、コラーゲン繊維配向を定量的に評価する研究を進めた。メキシコサラマンダーなどの有尾両生類は四肢や心臓など様々な器官を再生できるため、これまで皮膚も当然再生できるものだと考えられてきた。しかし、本研究でコラーゲン線維構造を解析したところ、皮膚修復後の組織では元の格子構造が回復せず、コラーゲン産生細胞自体も格子形態を失っていることから、定説とは異なり皮膚を再生していないことを明らかにした。申請者はさらに、コラーゲン線維構造も含めて、完全に皮膚を再生させるための方法を探った。はじめに、四肢切断後に形成される再生肢上の皮膚を観察したところ、コラーゲン線維の格子構造が回復していることが分かった。そこで、四肢再生の誘導機能で知られる神経を皮膚損傷部に配向させたところ、コラーゲン線維の格子構造が回復した。さらに、神経因子の一つとして近年同定された FGF を投与した場合にも、同様の効果が見られた。通常の皮膚損傷の場合も、神経や FGF を作用させた場合も、真皮の傷領域を埋める線維芽細胞の多くは皮下組織からやってくる。本研究では、皮膚損傷部で FGF シグナルが働くと、皮下組織から来た線維芽細胞が格子形態を獲得し、コラーゲン線維構造の回復に寄与することを解き明かした。

これらの発見は、定説を覆したものであるばかりではなく、さらなる研究探索によって皮膚の再生因子までの同定に至ったという点で、大きな意義を認めることができる。皮膚科学分野において、非常に大きな進展を達成している事は、学位授与にふさわしいと認められる。