

氏名	大蘆 彩夏		
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	7 5 0 5	号
学位授与の日付	2 0 2 6 年 3 月 2 5 日		
学位授与の要件	環境生命自然科学研究科 環境生命自然科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)		
学位論文の題目	Mechanisms of Dermal Type I Collagen Formation in the Axolotl Skin (アホロートル皮膚真皮 I 型コラーゲンの形成機構)		
論文審査委員	教授 坂本 浩隆	教授 阿保 達彦	教授 菅 倫寛
学位論文内容の要旨			
The skin is the largest organ and is essential for protection, thermoregulation, and secretion. It comprises the epidermis, dermis, and hypodermis. The dermis is ECM-rich, consisting mainly of type I collagen, elastic fibers, and ground substances that determine skin mechanics and integrity. Type I collagen constitutes a major function of skin protein and maintains dermal structure. When collagen structure is disrupted by aging or injury, restoration is limited, resulting in wrinkles, sagging, or scarring. However, mechanisms of dermal collagen formation and age-related remodeling remain poorly understood. Dermal fibroblasts have traditionally been viewed as primary source of type I collagen. In mammals, the dermis contains papillary and reticular layers with distinct collagen structures, yet how these structures form during development and remodel with age is unclear, partly because mammalian skin opacity limits direct observation. The axolotl is well studied for skin research because its lifelong skin transparency enables in vivo visualization of deep dermal structures with fluorescent approaches, allowing direct analysis of collagen dynamics across development and aging. In Chapter 1, dermal collagen structure in axolotl skin was analyzed using recently developed fluorescent collagen probes by our collaborator across four body sizes. In smaller animals, keratinocyte-derived collagen supplies the dermis and forms a lattice-like pattern. In larger animals, lattice-patterned cells and invading mesenchymal cells contribute to dermal formation. Lattice-patterned cells support both collagen production and fiber remodeling, while mesenchymal invasion promotes separation of upper and lower dermal collagen layers, establishing the characteristic three-layered dermis. Across species, epidermal collagen production was detected in zebrafish, chicken, and mouse embryos as well as axolotls, suggesting a conserved role for epidermal cells informing lattice-patterned collagen structure. In Chapter 2, age-related changes in axolotl dermal collagen were examined across body size groups (8, 13, and 22 cm). Larger animals showed reduced cell numbers, decreased <i>Colla1</i> expression, and altered cell morphology. Analysis of 13, 17, and 22 cm individuals further revealed progressive disorganization of the dermal lattice-patterned collagen structure with increasing body size, indicating aging -related changes similar to those in mammals. Collectively, this study provides a comprehensive description of dermal type I collagen formation and aging in the axolotl. By leveraging the unique transparency of axolotl skin, we achieved detailed visualization of dermal collagen dynamics that are difficult to obtain in mammalian systems. These findings offer valuable foundational insights into conserved mechanisms of dermal development and aging and establish the axolotl as a powerful model for advancing skin biology, regenerative medicine, and dermatological research.			

論文審査結果の要旨

申請者は、アホロートルの皮膚コラーゲン形成に関して、これまでに例のない画期的な発見を成し遂げた。一般に皮膚は表皮と真皮から構成されるとされる。このうち真皮層にはコラーゲンが多数含まれており、多角的な生物活性・物性を持つ。コラーゲンは一般にも広く知られるタンパク質であり、医療・美容の両面から社会的要請が極めて大きい。コラーゲンはこれまで、真皮に存在する線維芽細胞によって排他的に合成・産生されるものとされてきた。しかし、この教科書的記述は、直接的な証拠が十分でないまま定説として受容され、事実として認識されてきた可能性がある。皮膚コラーゲン産生においてこのような定説が形成された背景には、哺乳類皮膚の不透明性の高さが関与していると考えられる。この点、アホロートルは哺乳類皮膚に比肩する基本構造を有しつつ、皮膚の透明度が極めて高い。申請者はこの特性を生かし、皮膚のコラーゲン形成過程を多角的に解析した。特にコラーゲン特異的な蛍光プローブ（緑色・赤色）を用いた点が革新的な発見につながった。まず、皮膚の形成過程において、これまでコラーゲンを発現しないとされていた表皮細胞にコラーゲン遺伝子の発現を認めた。遺伝子発現が直ちにコラーゲン合成を示すものではないため、タンパク質レベルで検証を行い、確かに表皮細胞においてコラーゲンが合成されていることを確認した。さらに、表皮細胞によって合成されたコラーゲンが実際に真皮のコラーゲン形成に参画するかどうかを、同蛍光プローブを用いて検証した。プローブが2色であることを利用したパルス・チェイス標識法を確立し、この方法により、表皮細胞で作られたコラーゲンが真皮コラーゲン線維の形成に実際に組み込まれることを実証した。この研究成果は、これまでの皮膚科学の常識を覆す大きな発見となった。さらに申請者はコラーゲンの形成過程だけでなく、老化プロセスにも着目した研究を行った。老化に伴う皮膚コラーゲンの動態を明らかにすることで、形成過程から老化までを科学的に評価するための基盤的知見の確立を目指した。老化に伴うコラーゲンの厚さや形態などの指標を明らかにし、さらには線維性についてニューラルネットワークに基づく分類により層別化した。この成果は、今後、抗老化介入や皮膚損傷後に再生を促した場合に、どの程度「若返ったのか」「元に戻ったのか」といった効果を定量的に評価するための客観指標を提供し得る。今後展開される皮膚コラーゲン研究に大きな洞察を与える論文となっていると評価できる。

以上二項目にわたる研究成果は、研究的な意義が非常に深く、十分に検討された研究手法によって極めて堅牢な結論を導き出している。研究の課題設計、意義、内容のすべてが総合的にみて高い水準にあり、博士学位の授与にふさわしいと評価できる。