

## 新森 大佑 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

Tsukushi controls cell differentiation during the hair cycle and wound healing by regulating TGF- $\beta$ 1

(Tsukushi は毛周期および創傷治癒において TGF- $\beta$ 1 を制御しながら細胞分化を調節する)

毛包は毛周期と創傷治癒において、細胞を供給する小器官である。毛周期と創傷治癒は、Wnt、ソニック・ヘッジホッグおよび transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) シグナル群で制御されていることが知られている。しかしながら、これらの液性因子を調節する仕組みはいまだ解明されていない。Tsukushi (TSK) は、スモールロイシンリッチプロテオグリカンファミリーに属する分泌型タンパク質であり、細胞外領域において多数のシグナル伝達の仲介役を担っている。申請者は、毛周期および創傷治癒における TSK の機能を明らかにすることを目的として、TSK 欠損マウスを用いて以下のような様々な解析を行った。

皮膚発生、毛周期ならびに創傷治癒における TSK の発現について検討した。TSK 欠損マウスの毛周期および創傷治癒過程について野生型マウスと比較検討した。Wnt、ソニック・ヘッジホッグおよび TGF- $\beta$  シグナル群など毛周期および創傷治癒に関与する遺伝子群の発現について、TSK 欠損マウスと野生型マウスで比較検討した。さらに、TSK が TGF- $\beta$ 1 による筋線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化誘導を阻害するか、培養細胞を用いて検討した。

TSK は毛包発生、毛周期を通して、バルジ領域、毛球、脂腺に強く発現していた。また、創傷治癒過程では、TSK はマクロファージ、筋線維芽細胞、再生表皮、肉芽組織に発現していた。TSK 欠損マウスにおいて、TGF- $\beta$ 1 シグナルの発現低下とともに、毛周期の遅延が認められた。さらに同マウスの創傷後組織では、TGF- $\beta$ 1 をはじめとする炎症性サイトカインの上昇および創傷治癒遅延を認めた。生化学的実験により、TSK は TGF- $\beta$ 1 と直接結合することが明らかになった。さらに、TSK は TGF- $\beta$ 1 依存性の筋線維芽細胞の分化を阻害することが判明した。以上より申請者は、TSK は毛周期および創傷治癒において、TGF- $\beta$ 1 を制御することにより細胞分化を調節していると結論づけた。

審査では、TSK 欠損マウスの創傷治癒遅延の分子機構、TSK が炎症機構を制御している可能性、TSK と TGF- $\beta$ 1 の結合部位、TSK 欠損マウスにおける臓器線維症の有無、皮膚における IL-6 の生理機能、TSK の機能を代償している分子の有無、皮膚における TSK の分泌量、皮脂腺における TSK の生理機能などについての質疑がなされ、申請者より適切な回答がなされた。

本研究は、TSK が毛周期ならびに創傷治癒を制御していることを明らかにし、さらにその分子機構についても明らかにした研究であり、医学の発展に貢献する有意義な研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 分子生理学担当教授

富澤 一仁