

氏名(本籍)	かわのみつこ 川野光子(東京都)		
学位の種類	博士(学術)		
学位記番号	博甲第3738号		
学位授与年月日	平成17年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	<b>Studies on the Dynamic Maintenance of the Skin and Hair by Fibroblast Growth Factors</b> (繊維芽細胞増殖因子群による皮膚と毛の動的維持に関する研究)		
主査	筑波大学教授	農学博士	馬場 忠
副査	筑波大学教授	博士(薬学)	柳澤 純
副査	筑波大学教授	農学博士	深水 昭吉
副査	筑波大学教授	農学博士	小林 達彦

### 論文の内容の要旨

皮膚の付属器官である毛包には成長周期があり、成長期(anagen)、退行期(catagen)、休止期(telogen)の3段階に分けられ、これらが進行することで毛は生え替わる。毛包を含む種々の皮膚細胞の増殖分化の制御には、様々な増殖因子が複雑に関わっていることが示唆されている。中でも繊維芽細胞増殖因子(fibroblast growth factor; FGF)は、複数のメンバーの関与が報告されている。しかしながら、それらの毛周期に伴う変動や、他のFGFメンバーの関わりについては不明な点が多い。そこで、全FGFメンバーおよびレセプターについて毛周期の進行に伴う発現量の変動を調べ、新たに皮膚と毛の動的維持に関わることが予想されるメンバーを絞り込むとともに、それらの分布や機能の解析を行うことを目的とした。

まず、毛周期が休止期にあるC3H/HeN♂の背部体毛を抜去することにより毛周期を成長期へと同調誘導後、毛包の各成長段階で皮膚を採取し、mRNA発現・タンパク質発現を解析した。皮膚におけるFGFメンバーのmRNAを定量した結果、FGF-1, -5, -7, -10, -13, -18, -22の発現が高く、それらは毛周期の進行に伴う発現レベルの変動が観察された。これらの中で、FGF-13およびFGF-18については皮膚での発現が知られていなかったことから、それぞれについて詳細に解析を行った。FGF-13 mRNAは、毛包バルジ領域および表皮基底層に特異的に発現していた。またFGF-13タンパク質の分布について成体および新生児を用いて調べた結果、mRNAと同様に毛包バルジ領域および表皮基底層に局在し、それは毛周期を通して変わらなかった。

FGF-18 mRNAは、休止期では毛包バルジ領域、成長期から退行期では内毛根鞘に発現することがわかった。また、FGF-18は*in vitro*で毛乳頭細胞・表皮角化細胞・真皮繊維芽細胞のDNA合成を促進した。さらに、*in vivo*においては休止期の毛包を成長期へと誘導した。皮膚における毛周期に伴うFGFおよびFGFR mRNA発現プロファイリングにより、新たにFGF-13およびFGF-18が皮膚と毛の動的維持に関与することが示唆された。

FGF-13の発現場所および存在場所である毛包バルジ領域および表皮基底層は皮膚幹細胞の存在場所として知られることから、FGF-13が幹細胞の性質の維持または分化などに関わる可能性が提起された。また、

FGF-18 の発現場所が成長期において内毛根鞘であることや、皮膚および毛の構成細胞の DNA 合成を促進すること、さらに *in vivo* において休止期の毛包を成長期へと誘導したことから、FGF-18 は毛の成長周期の制御に重要な役割を果たしていることが示唆された。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

動物の皮膚と毛などの付属器官は、個体の外表面を覆い、個体内部を外界の物理化学的・生物学的侵襲から保護するだけでなく、生理的・心理的インターフェースとしても重要な機能を果たしている。これらの器官は個体誕生後、常に新陳代謝と周期的変化をしており、その動的維持機構は重要な研究課題である。本研究では、その動的維持に関して繊維芽細胞増殖因子が担う新機能についての解析を、分子生物学的・生理学的方法により行っている。その結果、22 種の因子からなる繊維芽細胞増殖因子群のうち、これまで皮膚での発現も機能も未知であった FGF-13 及び FGF-18 について、これらの mRNA が休止期で高発現することを示している。両者とも極めて興味深い知見であり FGF-13 に関しては、それが主に毛包バルジ領域に、一部は表皮基底層の一部に限局することを明確にしており、いずれも上皮幹細胞が存在する部位であることから、FGF-13 による幹細胞制御を示唆するだけでなく、上皮幹細胞の新たなマーカー分子候補を示すという新境地を築いている。また、FGF-18 に関しては、それが休止期の毛包を成長期に移行させることを明確に示しており、毛周期制御機構に関する新知見を与えるばかりでなく、極めて大きな応用可能性を示す結果を得ている。

これまで皮膚での機能について総合的に明らかになっていなかった繊維芽細胞増殖因子群について、網羅的に解析し未知であった重要な機能を見出した点は高く評価できる。分子レベルでの細胞制御としてさらに詳細に解析するなど、今後の課題も少なからずあるが、本研究は非常に注意深く計画的に行われ、十分な信頼性を有しており、当該研究分野の発展に貢献したと判断できる。

よって、著者は博士（学術）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。