

学位授与番号：甲 1 0 0 0 号

氏 名：木曾 真弘

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 1 月 13 日

学位論文名：

マウス頬髭から採取した培養下毛乳頭細胞における増殖能および毛包誘導能に関する PDGF と FGF2 の相乗効果

主論文名：

Synergistic effect of PDGF and FGF2 for cell proliferation and hair inductive activity in murine vibrissal dermal papilla in vitro.

（マウス頬髭から採取した培養下毛乳頭細胞における増殖能および毛包誘導能に関する PDGF と FGF2 の相乗効果）

学位審査委員長：教授 岡野ジェームズ洋尚

学位審査委員：教授 岡部正隆 教授 横尾隆

論文要旨

論文提出者名	木曾 真弘	指導教授名 中川 秀己
<p>主論文題名</p> <p>Synergistic effect of PDGF and FGF2 for cell proliferation and hair inductive activity in murine vibrissal dermal papilla in vitro.</p> <p>(マウス頬髭から採取した培養下毛乳頭細胞における増殖能および毛包誘導能に関する PDGF と FGF2 の相乗効果)</p> <p>Kiso Masahiro, Hamazaki Tatsuo, Itoh Munenari, Kikuchi Sota, Nakagawa Hidemi, Okochi Hitoshi. J Dermatol Sci, 2015;79: 110-118</p> <p>既存の脱毛症の治療が奏功しない脱毛症は多くあり、培養下毛乳頭細胞を使った自家移植法は、今後の治療の幅をさらに拡大させる期待の出来る治療である。しかしながら、毛乳頭細胞は二次元培養下に置かれると、増殖は遅く、毛乳頭細胞の遺伝子プロファイリングを変化させ、速やかに毛包誘導能を失う。そのため、臨床応用するには多くの課題を残している。培養下毛乳頭細胞に Fibroblast Growth Factor 2 (FGF2) を添加することで細胞増殖能を向上させた報告はあるが、短期間で移植に使用する大量の細胞数を獲得するには、依然として困難な状況である。本研究では Platelet-Derived Growth Factor-AA (PDGF-AA) に注目した。PDGF は毛包の成長期の誘導と維持に寄与しているという報告がなされており、PDGF-A ノックアウトマウスの表現型は野生型マウスと比較すると真皮形成が浅く、毛包形成不全を認め、毛乳頭細胞の大きさも小さく、軟毛などが認められる。また、最近報告された論文では、皮下脂肪層の未熟な脂肪細胞より放出される PDGF-AA が毛包幹細胞の活性化を制御し、成長期の毛乳頭細胞や毛母の下部に PDGFRα が活性化を示すとされ、PDGF-AA は毛包形成において、重要な作用を示す一つの因子であることが示唆されるからである。本研究において、培養毛乳頭細胞に FGF2 を加えることで、毛乳頭細胞の PDGFRα を活性化し、更に FGF2 に PDGF-AA を添加することで、細胞増殖を向上させ、毛包再構築実験において、より高い毛包誘導能を示すことを確認した。培養下毛乳頭細胞を移植し、毛包再生を目指す場合、細胞の特性を維持させる培養方法を検討していくことは必須である。今回の結果は、培養毛乳頭細胞をより短期間に増やし、また、毛乳頭細胞の性質を維持したまま毛包誘導させたことは、培養毛乳頭細胞を用いた毛包再生において大事な結果である。また、今後は毛乳頭細胞を 3 次元培養する試みもなされており、より生体内に近い状態にすることで、毛乳頭細胞としての性質を保つ培養方法、更には移植技術の向上により、培養毛乳頭細胞を使った毛包再生が実現となる日も近いと思われる。</p>		

論文審査の結果の要旨

木曾真弘氏の学位申請論文は、主論文1編からなり、主論文は「**Synergistic effect of PDGF and FGF2 for cell proliferation and hair inductive activity in murine vibrissal dermal papilla in vitro.**」という題名の英文論文で、2015年に**Journal of Dermatological Science**誌 (IF=3.491)に発表されております。以下、主論文の要旨と審査委員会の審査結果をご報告いたします。

去る平成27年12月24日、岡部正隆教授、横尾隆教授のご臨席のもと、公開学位審査委員会を開催し、木曾真弘氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を行いました。

席上、

- ・ **In vivo**における**FGF2**の機能も本研究の**in vitro**の知見を反映しているのか？
 - ・ **PDGF-AA**の濃度が高すぎると分化効率が急激に低下する理由はなにか？
 - ・ 毛乳頭細胞の移植部位、深さは分化に影響を与えるのか？
 - ・ 毛乳頭細胞は採取部位によって、作られる毛の質に影響がでるか？
 - ・ 一次培養毛乳頭細胞の分化系譜をマーカーによって調べたか？
 - ・ **iPS**細胞から毛乳頭細胞を作成して移植に用いることは可能か？また、その臨床的な展望はどうか？
 - ・ 臨床において自家移植を実施するにはどの部位からの毛乳頭細胞の採取を想定しているか？
 - ・ **PDGF-BB**による効果は**AA**同様に認められるのか？
- In vivo**において**FGF2**、**PDGF**以外の増殖因子も毛の再生に影響する可能性はあるのか？

など多くの質問があり活発な議論が行われましたが、木曾氏は的確に回答いたしました。

その後、岡部正隆教授、横尾隆教授と慎重に審議した結果、本論文は学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第です。