

氏 名	マク 小 珊
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2957 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 分 子 医 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Indispensable role of <i>Bcl2</i> in the development of the melanocyte stem cell. (色素幹細胞の発生における <i>Bcl2</i> の必須の役割)
論文調査委員	(主 査) 教 授 野 田 亮 教 授 宮 地 良 樹 教 授 山 中 伸 弥

論 文 内 容 の 要 旨

Bcl2 欠損マウスは特徴的な色素欠損を呈するが、このことは *Bcl2* が色素細胞系において重要であることを示唆している。最近この表現型の異常は色素幹細胞の維持の破綻に起因し、*Bcl2* が色素幹細胞の生存において選択的に重要であることが報告された。しかしこのマウスを詳細に解析した結果、表皮内および毛包内で色素前駆細胞の数の減少が確認された。さらに重要なことに色素幹細胞が完全に消失していた。*Bcl2* 欠損マウスでは表皮の SCF の低下に伴って色素前駆細胞の数が劇的に減少するが、このことは c-Kit シグナルを欠いた状態では *Bcl2* が色素前駆細胞に必須であることを示唆している。また *Bcl2* 欠損マウスで c-Kit シグナルを阻害したところ、色素前駆細胞と色素細胞が完全に消失した。一方、表皮内に SCF を強制発現させると色素幹細胞の存在が認められた。これらの結果は *Bcl2* が色素前駆細胞と色素細胞の生存において必須の役割を果たし、色素幹細胞の発生に重要であることを示している。そして毛周期の第 1 周期の毛の色素沈着は色素前駆細胞から色素幹細胞を介さずに直接分化した色素細胞により引き起こされることが示された。また *Bcl2* 欠損下でも SCF/c-Kit シグナルが機能することから色素細胞系において SCF の活性化の機序は *Bcl2* 非依存性であることが明らかになった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

静止期幹細胞維持は全ての幹細胞システムに必須の要件であるが、その分子機構は未だ不明な点が多い。*Bcl2* 欠損マウスの解析から、従来 *Bcl2* は色素細胞幹細胞の発生には不要だが、幹細胞維持には必須の分子であると結論づけられていた。しかし、静止期幹細胞での *Bcl2* の発現が低いなど、矛盾する結果も存在し、更なる研究が必要であった。

本学位申請者は、毛根内の全ての色素細胞を可視化できる新しいホールマウント免疫染色法を導入することで、*Bcl2* 欠損マウスにおける色素細胞幹細胞の動態を正確に定量することに成功し、新生時期の色素細胞幹細胞の発生過程を調べた。結果はこれまでの通説とは異なり、*Bcl2* が色素細胞幹細胞形成以前の発生過程に必須の分子であり、欠損個体では幹細胞自体が形成されないというものであった。この結果は、幹細胞以外の細胞を除去する抗 c-Kit 抗体を *Bcl2* 欠損マウスに投与する実験からも確認された。

次に、*Bcl2* 欠損マウスと、色素細胞増殖因子 SCF を皮膚で過剰発現するトランスジェニックマウスと交配したところ、*Bcl2* 欠損による異常がレスキューされた。また、同じマウスでは幹細胞が長期に維持され、幹細胞維持に *Bcl2* が不要であることを明らかにした。これらの結果に基づき、*Bcl2* は色素細胞が SCF 飢餓に陥ったときの生存メカニズムであるという新しいモデルを提出した。

以上の結果は、幹細胞システム維持機構の解明に貢献し、発生メカニズムの理解に寄与することが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年2月2日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。