

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1029 号	氏 名	高 沢 裕 子
論文審査担当者	主 査 駒 津 光 久 副 査 佐 々 木 克 典 ・ 伊 藤 研 一		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>Notch シグナルは細胞の運命決定、増殖、分化などの調節を行うシグナル伝達系である。表皮細胞の増殖や分化の制御に深く関与していることが明らかになっているが、創傷治癒過程の皮膚における Notch の役割について明らかになっていない。そこで高沢は、創傷治癒過程における再生表皮での Notch の役割を明らかにするため、マウスの皮膚や細胞を用いて解析した。その結果、高沢は次の結果を得た。</p> <p>1. 再生上皮における Notch の発現 再生表皮の Notch1、Notch2、Hes1 の発現が低下しており、再生表皮では Notch シグナル活性が低下している。</p> <p>2. Notch と炎症 初代培養細胞で Notch を抑制すると IL-36<math>\alpha</math> の発現が高まり、Notch を過剰発現させると IL-36<math>\alpha</math> の発現は低下した。再生上皮では IL-36<math>\alpha</math> の発現が上昇していた。 DAPT を塗布したマウス皮膚では IL-36<math>\alpha</math> の発現は高まった。 以上より、再生表皮では、Notch の低下に伴い IL-36<math>\alpha</math> の発現が誘導される。</p> <p>3. Notch と増殖 初代培養細胞で Notch を抑制しても Brd-U 取り込みの陽性率に有意な変化を認めなかった。 再生表皮の Ki67 発現は、正常表皮に比較し変化はみられなかった。 以上より、再生表皮における Notch の発現低下は増殖の制御には関与していないと考えられた。</p> <p>4. Notch と分化 初代培養細胞で Notch を抑制すると keratin1(K1)、keratin10(K10)の発現が低下し、Notch を過剰発現させると K1、K10 の発現が増加した。 再生表皮の K1、K10 発現は低下してした。 DAPT を塗布したマウスの皮膚では K1 の発現が低下した。 以上より、再生表皮では Notch の低下によって K1、K10 の発現が低下する。</p> <p>以上のように、再生表皮では Notch が低下することにより IL-36<math>\alpha</math> の発現が高まり、K1、K10 の発現が低下することが明らかにされた。IL-36<math>\alpha</math> は外的病原体からの生体防御に役立っていると考えられ、K1、K10 の減少は形態を変化させやすくすることに役立つであろうと考察が述べられた。</p> <p>本研究により、創傷治癒過程における再生上皮での Notch の発現や役割が明らかとなり、創傷治癒における一つの分子メカニズムが解明された。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			