



Title	ヒト毛包組織における細胞間相互作用の解析手法に関する研究
Author(s)	森, 綾香
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/101772
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 （ 森 綾 香 ）	
論文題名	ヒト毛包組織における細胞間相互作用の解析手法に関する研究
<p>論文内容の要旨</p> <p>毛は哺乳類において、身体の保護、感覚機能、体温調節など、様々な役割を担っている。特に人間においては、外見や自己イメージの形成に寄与し、社会的な側面でも重要な意義を持つ。しかし、毛の健康が損なわれると、薄毛や脱毛症といった問題が発生する。薄毛は、毛の脱落や直径の減少が進行することで、毛髪の密度やボリュームが減少し、頭皮が目立つ状態を指す。一方、脱毛症は、特定の要因によって引き起こされる薄毛の病態である。これらの状態は、患者に対して心理的および社会的な苦痛をもたらし、生活の質に深刻な影響を与えるため、脱毛症のメカニズムを分子レベルで解明し、その知見を基に診断法、予防法、治療法の開発を進めることが重要である。</p> <p>毛は毛を取り囲む毛包から生える。毛包は多様な細胞で構成されており、ヘアサイクルに従い形態を変化させながら毛を成長させる。このサイクルは、成長期、退行期、休止期の3つの段階に分けられる。成長期では、毛包の基部に存在する毛乳頭細胞が、毛の基となる毛母細胞へ成長因子を伝達し、毛の成長を維持する。退行期では、毛乳頭細胞の活性が低下し、毛包は退縮して休止期へと移行する。休止期では、毛乳頭細胞が毛母細胞の前駆細胞である毛包幹細胞とシグナルをやり取りすることで、成長期が再開される。このように毛包は、毛乳頭細胞と他の毛包内の細胞との相互作用によって、毛の成長を制御する。また、毛包や毛乳頭細胞は、外部環境や微生物、毛包外の細胞との相互作用の影響を受けることもある。さらに、毛包の機能やヘアサイクルの乱れが原因で、薄毛や脱毛症が引き起こされる。以上のことから、毛の成長および脱毛症における脱毛メカニズムを理解するためには、毛包の細胞間相互作用の解明が不可欠である。本論文では毛乳頭細胞を中心とした細胞間相互作用を明らかにし、毛の成長および脱落メカニズムに新たな知見を提供することを目指す。</p> <p>本論文は、全5章で構成される。第1章では、研究の背景や目的について述べる。</p> <p>第2章では、毛の成長メカニズムを解明するために、乳酸菌が毛乳頭細胞に与える影響に焦点を当てる。毛包は外部環境、特に微生物やウイルスの影響を受けることが知られており、中でも乳酸菌はマウスにおいて毛包の発達や毛乳頭細胞の賦活に関与することが報告されている。しかし、遺伝子発現の時系列的変動やヒトにおける影響については十分に評価されていない。本研究では、ヒト毛乳頭細胞と乳酸菌との共培養を複数の時点でを行い、RNA-seqを用いて遺伝子発現を網羅的に解析した。その後、主成分分析や階層型クラスター解析により、時系列的な遺伝子発現変動を評価した。また、発現変動遺伝子解析と機能性解析を通じて、乳酸菌の影響を受けた遺伝子群の特徴を明らかにした。これにより、乳酸菌の影響を総合的に明らかにした。</p> <p>第3章では、毛の脱落メカニズムを解明するために、円形脱毛症患者の毛包の細胞間相互作用に焦点を当てる。脱毛症患者では毛包の機能不全とそれに伴うヘアサイクルの乱れが見られる。前述のとおり毛包やヘアサイクルの調節には毛包内外の細胞間相互作用が重要である。そのため、脱毛症患者の毛包における細胞間相互作用は、毛の脱落メカニズムに寄与すると期待されるため、本研究の解析対象とした。細胞間相互作用は、情報伝達のソースとなる細胞から放出されたシグナル分子であるリガンドが、ターゲットとなる細胞のレセプターに結合してシグナル伝達を引き起こすものである。また、細胞間相互作用解析とは、遺伝子発現プロファイルを解析することで、特定の細胞間でリガンドとレセプターそれぞれの遺伝子の発現量からシグナル伝達の強さを推定し、細胞間の通信ネットワークを構築する手法である。従来の細胞間相互作用解析では、既知のデータベースを用いて信頼性の高い細胞間相互作用を推定することができる。しかし、複数条件間でのリガンドーレセプターペアの発現差を統計的に比較することが難しく、また膨大なペアが検出されるため、重要なペアを特定できなかった。そのため、本研究では、疑似バルクデータを用いて発現変動遺伝子解析を行い、条件特異的なリガンドーレセプターペアを同定した上で、最も頻出した細胞種をターゲットとするペアに絞り込む手法を提案した。この手法により、脱毛症患者特異的なリガンドーレセプターペアを明らかにした。</p> <p>第4章では、毛の脱落メカニズムを詳細に解明するため、円形脱毛症患者のT細胞の分化と遺伝子発現に焦点を当てた。円形脱毛症は、免疫細胞の一種であるT細胞が成長期毛包を攻撃し、炎症を引き起こすことで毛包が退行期へ移行する疾患である。T細胞には多様なサブタイプが存在するが、円形脱毛症との関連性は明らかではない。このため、本研究ではT細胞の分化を解析し、毛の脱落に関する新たな知見を得ることを目的とした。従来の研究では、特定の条件下で細胞の分化を解明する細胞系譜解析が行われてきた。本研究ではこれに加え、第3章で得られた細胞間相互作用解析の結果を統合し、円形脱毛症特異的なT細胞サブタイプの発現遺伝子を特定した。この統合的解析により、脱毛症患者におけるT細胞分化と関連する遺伝子を明らかにした。</p> <p>第5章では、第2章から第4章で得られた知見を総括し、毛の成長および脱落における本研究の寄与について考察した。最後に、今後の薄毛および脱毛症のメカニズム解明に向けた展望について述べた。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (森 綾 香)			
論文審査担当者	(職)		氏 名
	主 査	教授	松田 秀雄
	副 査	教授	松田 史生
	副 査	准教授	瀬尾 茂人

論文審査の結果の要旨

毛は哺乳類において、身体の保護、感覚機能、体温調節など、様々な役割を担っている。毛は毛を取り囲む毛包から生える。毛包は多様な細胞で構成されており、成長期、退行期、休止期という毛の成長や脱落を表すヘアサイクルに従い毛の形態を変化させる。毛包は、毛乳頭細胞と他の毛包内の細胞との相互作用によって、毛の成長を制御する。また、毛包や毛乳頭細胞は、外部環境や微生物、毛包外の細胞との相互作用の影響を受けることがある。さらに、毛包の機能やヘアサイクルの乱れが原因で、薄毛や脱毛症が引き起こされる。以上のことから、本論文では、毛の成長および脱毛症における脱毛メカニズムを理解するためには、毛包の細胞間相互作用の解明が不可欠であると考え、毛乳頭細胞を中心とした細胞間相互作用を明らかにし、毛の成長および脱落メカニズムに新たな知見を提供することを目指した。

本論文は、以下の5章で構成される。第1章では、研究の背景や目的について述べた。

第2章では、毛の成長メカニズムを解明するために、乳酸菌が毛乳頭細胞に与える影響に焦点を当てた。毛包は外部環境、特に微生物やウイルスの影響を受けることが知られており、中でも乳酸菌はマウスにおいて毛包の発達や毛乳頭細胞の賦活に関与することが報告されていた。しかし、遺伝子発現の時系列的変動やヒトにおける影響については十分に評価されていなかった。本研究では、ヒト毛乳頭細胞と乳酸菌との共培養を複数の時点でを行い、RNA-seqにより定量化した遺伝子発現データに対して、主成分分析や階層型クラスタリング解析により、時系列的な発現変動を評価した。また、発現変動遺伝子解析と遺伝子機能解析を通じて、乳酸菌の影響を受けた遺伝子群の特徴を明らかにした。これにより、乳酸菌の影響を総合的に明らかにした。

第3章では、毛の脱落メカニズムを解明するために、円形脱毛症患者の毛包の細胞間相互作用に着目した。脱毛症患者では毛包の機能不全とそれに伴うヘアサイクルの乱れが見られる。脱毛症患者の毛包における細胞間相互作用は、毛の脱落メカニズムに寄与すると期待されるため、本研究の解析対象とした。従来の細胞間相互作用解析では、既知のデータベースを用いて細胞間相互作用を推定していた。本研究では、疑似バルクデータを用いて発現変動遺伝子解析を行い、最も頻出した細胞種をターゲットとするペアに絞り込む手法を提案した。この手法により、脱毛症患者特異的な細胞間相互作用を明らかにした。

第4章では、毛の脱落メカニズムを詳細に解明するため、免疫細胞の一種であるT細胞に関連する遺伝子の発現に焦点を当てた。円形脱毛症は、T細胞が成長期毛包を攻撃し炎症を引き起こすことで、毛包が退行期へ移行する疾患である。T細胞には多様なサブタイプが存在するが、円形脱毛症との関連性は明らかではなかった。このため、本研究ではT細胞の分化を解析し、毛の脱落に関する新たな知見を得ることを目的とした。従来の研究では、特定の条件下で細胞の分化を解明する細胞系譜解析が行われてきた。本研究ではこれに加え、第3章で得られた細胞間相互作用解析の結果を統合し、円形脱毛症特異的なT細胞サブタイプの発現遺伝子を特定した。この統合的解析により、円形脱毛症患者におけるT細胞分化と関連する遺伝子を明らかにした。

第5章では、第2章から第4章で得られた知見を総括し、毛の成長および脱落における本研究の寄与について考察した。最後に、今後の薄毛および脱毛症のメカニズム解明に向けた展望について述べた。

本論文の手法は、細胞間相互作用で制御される生物学的なメカニズムを、組織内の各細胞での遺伝子発現データを基に異なる条件間で比較解析しており、毛包組織に限らず種々の生体組織への応用が可能である。

よって、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。