



Title	ER stress Ire1-Xbp1s pathway maintains youthful epidermis through the regulation of basal layer cell proliferation
Author(s)	Semmy, Daniel
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103171
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (Daniel Semmy)

Title

ER stress Ire1-Xbp1s pathway maintains youthful epidermis through the regulation of basal layer cell proliferation

「Ire1-Xbp1s小胞体ストレス応答経路による基底層における細胞増殖制御が表皮の若さを維持する」

Abstract of Thesis

The endoplasmic reticulum (ER) stress-response is an adaptive cellular mechanism activated by an accumulation of unfolded proteins within the ER. Although recent evidence shows that ER stress-response is activated in aged tissues and therefore, ER stress is considered a candidate driver of aging, the spatiotemporal regulation and roles of the ER stress-response during aging remain unclear. To address this issue, we introduced a Ire1-Xbp1s ER stress-response pathway-sensitive reporter into the ultra-short-lived vertebrate *Nothobranchius furzeri* that allows for the analysis of its aging processes within a short period of time. Using this reporter *N. furzeri*, we not only detect the age-dependent activation of ER stress in various tissues as reported in previous reports but also unravel an unexpected role of the Ire1-Xbp1s ER stress-response pathway in regulating epidermal tissue homeostasis and aging. The Ire1-Xbp1s ER stress-response pathway is active in young epidermal basal layer, but it declines with aging. The photo-isolation chemistry (PIC)-based spatial transcriptomics and functional assays reveal that the Ire1-Xbp1s pathway maintains young epidermal cell proliferation by activating the cell cycle regulator Vcp, whereas the age-dependent decline in glucose metabolism reduces Ire1-Xbp1s activity, which consequently downregulates cell proliferation. Collectively, our study shows a previously unidentified role of the ER stress-response in skin aging, which can offer insights into therapeutic targets for promoting healthy skin.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (SEMMY DANIEL)			
論文審査担当者	(職) 氏 名		
	主 査	(教授)	石谷 太
	副 査	(教授)	佐々木 洋
	副 査	(教授)	原 英二
	副 査	(准教授)	森田 梨津子
論文審査の結果の要旨 小胞体（ER）ストレス応答は、ER内の折り畳まれていないタンパク質の蓄積によって活性化される細胞応答機構である。これまで、ERストレス応答は加齢とともに活性化すると考えられてきたが、実際には、個体老化におけるその時空間動態はよくわかっていない。本研究では、この課題を解くために、超短寿命脊椎動物<i>N. furzeri</i>をモデルとして、ERストレス応答経路の一つであるIre1-Xbp1s経路の活動をレポーターを用いて可視化解析した。その結果、まず、当初の推測通り、様々な組織で加齢に伴いERストレスが活性化することを確認した。一方で、興味深いことに、Ire1-Xbp1s経路が若い表皮基底層で活性化し、加齢とともに低下することを新たに見出した。さらに、空間トランスクリプトミクスと機能アッセイにより、Ire1-Xbp1s経路が細胞周期調節因子Vcpを活性化することで若い表皮細胞の増殖を維持する一方で、加齢に伴うグルコース代謝の低下がIre1-Xbp1sの活性を低下させ、結果として細胞増殖を抑制することを明らかにした。このように、皮膚老化におけるERストレス応答の新たな機能と制御を明らかにした。この研究は現在、論文を投稿し1回目の査読と改訂を終え、改訂版が査読中である。 上記の研究は、新たなモデル生物を用いて短期間の老化解析を実現した点や、空間オミクスを用いて老化メカニズムを解明した点が高く評価でき、また、皮膚の恒常性機構および老化メカニズムの解明に大きく貢献するものであるため、博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール“iThenticate 2.0”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。			