



Title	皮膚老化における細胞老化の役割の解明
Author(s)	堀, 望美
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105611
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

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 （ 堀 望美 ）	
論文題名	皮膚老化における細胞老化の役割の解明 (Elucidation of the role of cellular senescence in skin aging)
論文内容の要旨	
加齢に伴い、生体内の様々な組織において機能低下が生じることが知られている。細胞老化は組織老化に関与する重要な現象であるが、その発端となるストレスの実態や、老化細胞の蓄積がどのように組織機能低下へと繋がるのかについては、未だ不明な点が多く残されている。本研究では、加齢に伴い老化細胞が蓄積しやすい組織である皮膚に着目し、細胞老化を誘導するストレスの実体ならびに加齢に伴う老化細胞の蓄積が皮膚老化に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。その結果、加齢の過程において皮膚では特に線維芽細胞に細胞老化が誘導されやすく、その機序として慢性的な炎症反応が重要な因子の一つであることを見出した。従来、マウスを用いた研究により老化線維芽細胞は皮膚の創傷治癒過程において一過的に誘導され、細胞老化随伴分泌表現型 (senescence-associated secretory phenotype : SASP) を介して創傷治癒を促進することが報告されていた。しかしその一方で、加齢に伴う老化細胞の皮膚での蓄積は創傷治癒の遅延を引き起こすとの報告もあり、細胞老化の創傷治癒における役割、特に皮膚老化における役割については、明確な見解が得られていなかった。本研究では、これらの相反する見解に対し、前者の結論を導き出したマウスモデルに重大な欠陥があることを見出し、皮膚の創傷治癒の過程で老化線維芽細胞が一過的に出現することはないことを明らかにした。さらに、線維芽細胞特異的に細胞老化誘導遺伝子である<i>p16INK4a</i>欠損マウスを用いた解析により加齢に伴い蓄積した老化線維芽細胞が創傷治癒を遅延させることを確認した。本研究は、皮膚老化の理解を深めるとともに、皮膚老化の制御や介入に向けた新たな視点を提供するものである。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (堀 望 美)			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	教授	原 英二
	副 査	教授	立花 誠
	副 査	教授	高倉 伸幸
	副 査	教授	池田 史代

論文審査の結果の要旨

近年、加齢に伴い老化細胞が生体内に蓄積し、細胞老化随伴分泌表現型（senescence-associated secretory phenotype：SASP）を介して様々な加齢性疾患に寄与する可能性が指摘されてきた。しかし、生体内における細胞老化の誘導機構や、蓄積した老化細胞が生体機能に及ぼす影響については、いまだ十分に解明されていない。

申請者は本研究において、加齢マウスの皮膚では真皮線維芽細胞に細胞老化が生じていることを明らかにし、そのメカニズムとして炎症に伴う増殖ストレスが重要な要因の一つであることを見出した。また、創傷治癒過程において老化線維芽細胞が一過性に誘導され創傷治癒を促進するとの従来の報告について、当該研究で用いられたマウスモデルに問題があることを指摘し、実際には創傷治癒過程において老化線維芽細胞が一過性に出現しないことを明らかにした。さらに、線維芽細胞特異的に細胞老化誘導遺伝子*p16^{INK4a}*を欠損させたマウスの解析により、加齢過程で蓄積した老化線維芽細胞が創傷治癒に対して阻害的に作用することを示した。

本研究は皮膚老化のメカニズムの理解およびその制御法の開発に新たな知見を与えるものであり、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」を用いて剽窃、引用漏れ、二重投稿等の確認がなされていることを申し添える。