The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Uncoupling of ER/mitochondrial oxidative stress in mTORC1 hyperactivation-associated skin hypopigmentation
Author(s)	楊, 飛
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69417
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

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）	楊　飛		
論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	宇山一朗
	副　査	大阪大学教授	板見智
	副　査	大阪大学教授	玉井克人

論文審査の結果の要旨

TSC/mTOR の研究は近年急速に進んできた、さまざまな臓器特異的な TSC 遺伝子破壊マウスを用いた解析をすることにより、mTOR は単に日常的な代謝回転、飢餓応答のみならず、さらに各組織に特化した特殊な役割を果たすことが分かった。しかし、皮膚組織において、皮膚メラノサイト特異的 TSC 遺伝子欠損マウスを用いた解析は、国内外に類似する実験動物は存在しない、この研究は、独自なモデルマウスを用いて個体レベルで詳細解析することにより、新しい切り口で皮膚疾患の病態解明、新規治療法の開発に繋がる知見が得られた。

この研究は、皮膚色素産生、白斑病態として従来注目される分野、そして近年国際的にも高い関心が寄せられているmTORの機能解析に焦点を当て、皮膚科分野のみならず、生物学研究分野においても、大きいな成果として見られる。

よって、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。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	楊　飛
論文題名 Title	Uncoupling of ER/mitochondrial oxidative stress in mTORC1 hyperactivation-associated skin hypopigmentation （mTORC1 シグナルの過剰活性化が皮膚白斑を引き起こすメカニズムの解明）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

mTORC1シグナルは転写および翻訳制御，増殖と分解経路の制御などを通じて細胞の生命維持活動を制御することがよく知られている。近年、mTORC1シグナルはがんや糖尿病、自閉症，神経変性など数多くのヒトの疾患において異常に活性化していることも知られてきた。また、結節性硬化症では、約90%以上の患者では、白斑が見られる。mTORC1シグナルの恒常的な活性化が結節性硬化症の発症原因と知られているが、結節性硬化症の皮膚白斑において、mTORC1シグナル破綻との関連がまだ不明である。本研究では、mTORC1シグナル過剰活性化と皮膚白斑の関係、そしてそのメカニズムについて検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

まず、結節性硬化症患者の白斑皮膚組織を用いて、色素細胞マーカー、mTORC1シグナルのマーカーでの免疫蛍光染色と電顕観察を行い、表皮にメラノサイトの存在と数変化の有無を確認した。その結果、結節性硬化症白斑において、色素細胞は存在し、数の変化もなかった。一方、色素細胞において、mTORC1シグナルが過剰に活性化されているとともに、成熟したメラノソームの数が顕著に減少していることが見られた。

次に、メラノサイト特異的にmTORC1シグナルの恒常的に活性化するマウスを作製した。生後4週目から、マウスの尻尾では、皮膚が白くなっていることが見られた。

それから、メラノサイト特異的にmTORC1シグナルの恒常的に活性化するマウスの皮膚組織と皮膚から単離してきたメラノサイトを用いて、HE染色、組織免疫蛍光染色、普通電顕、免疫電顕、dopa反応、doppa+Cu反応した後の光顕、電顕観察、細胞染色、real-time PCRでの遺伝子発現解析、western blotでの蛋白発現解析などを用いて解析した結果、結節性硬化症白斑患者組織の所見と同様、メラノサイトが正常な数で存在し、mTORC1シグナルの過剰活性化が見られた。また、細胞内小胞体ストレス、ミトコンドリアストレスが見られ、それらがメラノソーム内のメラニン合成に関与することが明らかとなった。

〔総　括(Conclusion)〕

メラノサイトにおいて、mTORC1 シグナルの破綻が細胞内小胞体ストレス/ミトコンドリアストレスを誘導することで、メラニン合成能を低下させ、皮膚白斑形成につながることが示唆された。