

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---


氏 名 高間 寛之

論 文 題 目


Possible roles of barrier-to-autointegration factor 1
in regulation of keratinocyte differentiation
and proliferation
(ケラチノサイトの分化、増殖におけるbarrier-to-
autointegration factor 1の役割)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 員 上田 実 

名古屋大学教授

委 員 磯部 健一 

名古屋大学教授

委 員 山松 健治 

名古屋大学教授

指導教授 秋山 真志 

論文審査の結果の要旨

barrier-to-autointegration factor1 (以下 BANF1) は核膜の裏打ち構造である nuclear lamina の重要な構成要素であり、細胞増殖や細胞周期に関わる分子であると考えられている。近年、Néstor Guillermo progeria syndrome (以下 NGPS)が BANF1 の遺伝子異常により発症することが報告された。NGPS は progeria 症候群の一つで、稀な遺伝性疾患であり精神発達遅滞や老化様症状の早期発症、すなわち出生後の成長障害や動脈硬化、皮膚萎縮、脱毛などを特徴とする。

NGPS では、細胞増殖に関わる分子である BANF1 の欠如により細胞増殖が抑制されている。皮膚においても組織学的に表皮および真皮の萎縮が認められ、皮膚症状は progeria 症候群でほぼ必発である。ところが、BANF1 の表皮細胞における役割は解明されていない。一方、乾癬などの増殖性皮膚疾患の病変部では表皮細胞のターンオーバーが亢進している。本研究では、我々は増殖性皮膚疾患の病変部において progeria 症候群とは対照的に BANF1 の活性が増強していると推測し、BANF1 の正常表皮細胞および増殖性皮膚疾患の表皮細胞における役割を検討した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下の通りである。

1. BANF1 は正常表皮においては表皮細胞の細胞質優位に、乾癬病変表皮においては表皮細胞の核優位に染色され、BANF1 が乾癬組織において活性化されている事が示唆された。
2. HaCaT 細胞を用いた細胞実験では BANF1 のノックダウンにより各種炎症性サイトカインの mRNA 量が増加した。さらに HSC-1 細胞を用いた実験では、TPA 刺激下の BANF1 のノックダウンにより c-Jun のリン酸化および S100A9 の蛋白量増加が認められ、BANF1 が炎症に対し抑制的に作用している可能性が示唆された。
4. BANF1 は乾癬組織において活動的な状態であり、増殖的な状態にある表皮培養細胞においても発現が上昇している事が確認された。BANF1 の活性化は S100A9 の発現抑制と c-Jun の活性化抑制を介し、炎症を抑制している可能性が示唆された。

また、試験に対する回答は以下の通りであった。

1. 乾癬の病態には表皮細胞の増殖と炎症の両者が重要である。しかし BANF1 は増殖に対し促進的に働く一方、炎症に対しては抑制的である可能性が示唆された為、BANF1 の抑制が必ずしも乾癬の病態を改善させるものではないと考えた。
2. BANF1 と直接結合する分子である lamin A の遺伝子もまた、最も主要な progeria 症候群の責任遺伝子である。NGPS においても BANF1 と lamin A の相互作用が関与している可能性が高いと考えた。
3. BANF1 は主に核内での働きに重点を置いて研究されており、核外の分子との相互作用は詳細な研究がされていない。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。