

氏名	舛甚 賢太郎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	学術
学位授与番号	博甲第2940号
学位授与の日付	平成17年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生命分子科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	被毛異常突然変異マウスの病態および原因遺伝子に関する研究
論文審査委員	教授 国枝 哲夫 教授 佐藤 勝紀 教授 近藤 康博

学位論文内容の要旨

YPC は被毛異常ミュータントマウスであり、その表現型は常染色体単一劣性遺伝子(*ypc*)に起因し、*ypc/ypc* 個体では細く短く湾曲した毛が体表を覆い、また触毛も湾曲する。また、成体における皮膚の組織学的解析から、毛球部の萎縮や、毛髄質の形成不全も観察されている。これらの YPC の被毛異常は毛の形成に関わる細胞の増殖、分化の異常に起因すると考えられ、YPC の表現型を引き起こす原因となる遺伝子を同定することにより、哺乳類の毛の形態形成機構に関する新しい知見が得られると考えられる。

これまでの遺伝学的解析の結果、*ypc* 遺伝子座は、マウス第1染色体近位端の約 0.4cM の領域に存在することが明らかとなっているが、原因遺伝子の同定には至っていない。そこで、本研究では、より詳細な連鎖地図を作製することで、原因遺伝子の同定を試みるとともに、皮膚の組織学的な解析から原因遺伝子の毛包形態形成に及ぼす作用について検討した。

出生後 0 日齢から 24 日齢までの YPC の皮膚における組織学的な解析から、出生後 3 日目に成体と同様の毛球部の萎縮および湾曲した毛包が観察され、この形態学的な異常は日齢を重ねていくごとに顕著となった。このことから、原因遺伝子 *ypc* は毛包形態形成段階から正常な毛包と毛を形成するために重要な作用をもつ遺伝子であると考えられた。

ypc 遺伝子座の詳細な連鎖解析を目的とし、YPC(*ypc/ypc*)と JF1/Msf(+/+)との間で戻し交配個体 1010 個体を作成し、得られた個体について連鎖解析を行った。その結果 *ypc* 遺伝子座はマウス第1染色体近位端の約 0.2cM の領域に位置付けられた。この領域は物理的距離にすると約 450kb に相当し、7つの遺伝子あるいは EST 配列が存在した。そこで、それらの遺伝子について、塩基配列決定を試みたところ、細胞内シグナル伝達に関わるセリン-スレオニンキナーゼをコードする *Sgkl* 遺伝子において、そのコーディング領域内の 1382 番目の塩基に YPC に特異的な 1 塩基置換が存在した。この変異により 461 番目のコドンが終止コドンへ置換するナンセンス変異が生じていることが明らかとなった。この変異により、SGKL は活性化に重要なリン酸化部位を欠損していることから、YPC では SGKL の機能は失われていると考えられた。以上のことから、YPC の被毛異常は SGKL の機能欠損に起因し、したがって、SGKL は毛の形態形成に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

現在、毛包における細胞の増殖、分化に重要なシグナル経路として、WNT シグナル経路が知られている。最近、活性化された SGKL は WNT シグナル経路に関与する GSK3 β の活性を抑制することが明らかとなっている。したがって、本研究の結果から SGKL は GSK3 β の活性を抑制することで、WNT シグナル経路を介して、毛包および毛の形態形成に関わっている可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、被毛異常突然変異マウスについて、その組織学的解析による病態の検討、および原因遺伝子とその変異の同定から、この被毛異常の発生機構の解明を試みたものである。その主な結果は以下の通りである。

被毛異常突然変異マウスYPCは、細く短く湾曲した毛が体表を覆う表現型を呈する。この被毛異常は毛の形成に関わる細胞の増殖、分化の異常に起因すると考えられ、この原因遺伝子を同定することにより、哺乳類の毛の形成機構に関する新しい知見が得られることが期待された。そこで、本研究では、YPCの原因遺伝子の同定を試みるとともに、組織学的な解析から原因遺伝子の毛包形態形成に及ぼす作用について検討している。組織学的な解析の結果、出生後3日目に既に毛球部の萎縮および湾曲した毛包が観察されたことから、YPCの原因遺伝子は毛包形態形成段階から正常な毛包を形成するために重要な作用をもつ遺伝子であることを明らかにしている。次に、原因遺伝子の詳細な連鎖解析を行った結果、原因遺伝子はマウス第1染色体近位端の約0.2cMの領域に存在することを明らかにしている。さらに、この領域に存在する遺伝子について、その塩基配列を解析したところ、セリン-スレオニンキナーゼをコードする*Sgkl*遺伝子の461番目のコドンが終止コドンへ置換するナンセンス変異が生じていることを明らかにし、この塩基置換がYPCの被毛異常の原因であると結論づけている。

以上の結果は、組織学および分子遺伝学的手法を用いて被毛異常突然変異マウスの原因遺伝子を解明し、ほ乳類の毛の形成機構の一部を明らかにしたものであり、当該分野の研究に及ぼす影響は大きく、それゆえ、舛甚賢太郎氏は自然科学研究科の博士（学術）の学位を受ける資格があるものと判定した。