

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

おかだ たろう
申請者氏名 岡田 太郎

serum/glucocorticoid regulated kinase 3 (SGK3)は、AKT1やSGKなどと同じくAGC kinase familyに属する細胞質内kinaseタンパクで、AKT1と同様に、phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)の制御下にあり、endosomeに局在している。SGK3は、IGF1およびEGFとそれぞれのレセプターの結合によるPI3K活性化によりリン酸化・活性化されると考えられている。また、SGK3の基質としてはglycogen syntase kinase 3 beta (GSK3b)などが知られている。SGK3の細胞内機能については不明な点が多いが、おそらくcell survival、anti-apoptosisあるいはmembrane traffickingなどの役割を果たしていると考えられている。

YPC マウスは国立予防衛生研究所において樹立された、常染色体劣性遺伝の貧毛形質を有する近交系である。最近、貧毛の原因が *Sgk3* の変異にあることが明らかにされ(YPC-*Sgk3^{ypc}*/*Sgk3^{ypc}*)、これとほぼ同時期に被毛異常を示す *Sgk3* ノックアウト (KO) マウスも 2 例報告された。これらのことから、SGK3 が哺乳類の毛包において重要な役割を果たす新規因子であることが明らかになった。本研究では主に YPC マウスを形態学的・分子生物学的に解析し、SGK3 の毛包形成と毛周期制御における役割の解明を試みた。

第一章では、RT-PCR、*in situ* hybridization、および N 末を認識する抗 SGK3 抗体を用いた Western blot と免疫組織化学により、YPC と同じく Swiss Albino 由来である ICR (以降 wild type: WT と表現) マウスにおける SGK3 mRNA・タンパク発現を検索した。また、YPC マウスにおいても Western blot と免疫組織化学を行い、変異 *Sgk3* 遺伝子によるタンパク産生の有無を検討した。さらに、SGK3 の基質の一つである GSK3b の Serin9 (Ser9) 位のリン酸化を検索し、YPC の産生する SGK3 タンパクの機能を検討した。SGK3 は mRNA とタンパクの両方が WT マウスの morphogenesis 期の毛包に発現していることが示された。また、YPC マウスにおいても変異 *Sgk3* 遺伝子に起因する欠損型 SGK3 タンパクの発現が示唆された。また、この SGK3 タンパクは機能的に不完全であることが示唆された。

第二章では、*Sgk3* mutant である YPC マウスの被毛と毛包について詳細な形態学的検索を行い、さらに WNT pathway で重要な役割を占める b-catenin を中心とする毛包形成関連因子の発現検索を行った。YPC における *Sgk3* の点突然変異はマウス毛包の生後 morphogenesis に障害を引き起こし、その結果として被毛が貧弱になることが示された。これらの所見は、第一章における SGK3 mRNA およびタンパクの発現検索の結果と矛盾せず、SGK3 が特に生後の毛包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。また、YPC の morphogenesis では、hair matrix keratinocyte における b-catenin の核内移行が抑制されていた。

第三章では、YPCマウスの毛周期を詳細に検索し、YPCにおける*Sgk3*変異がマウス毛包におけるmorphogenesisおよびanagenの維持を障害している可能性が考えられた。このようにSGK3は毛包形成だけではなく、毛周期の維持においても重要な因子であることが明らかとなった。

本研究は、YPCマウスの解析により、SGK3がマウスの毛包形成および毛周期の制御において重要な因子であることを明らかにした。*Sgk3* mutantマウスには上で述べたとおりノックアウト(KO)マウスが2系統報告され、どちらもB6を背景としているが、YPCマウスをB6にcongenicしたB6.YPC-*Sgk3^{Ypc}/Sgk3^{Ypc}*よりも成熟個体における被毛が長い。これは成熟してから毛を伸張させる期間、すなわちanagenの維持機構に違いによると推測される。この違いは、*Sgk3*のnull mutantであるKOマウスと3'末寄りに点突然変異を有するYPCマウスの*Sgk3*アレルの差に起因すると考えられる。さらに本研究で、YPCマウスにおける不完全なSGK3タンパクの産生が示されたことから、SGK3タンパクの構造によって毛周期が微妙にコントロールされるものと考えられた。

本研究の結果は、毛包の生物学・医学領域において極めて有用な情報を提供すると考えられる。よって審査委員一同は本論文が博士(獣医学)の学位を授与するに値するものと認めた。