

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	水野 早希子
論文審査担当者	主 査	整形外科	中 村 雅 也	
	内科学	福 田 恵 一	解剖学	松 尾 光 一
	発生・分化生物学	久保田 義 顕		
学力確認担当者：			審査委員長：福田 恵一	
			試問日：平成28年 1月21日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：A Disintegrin and Metalloprotease 10 is Indispensable for Maintenance of the Muscle Satellite Cell Pool (A Disintegrin and Metalloprotease 10は筋衛星細胞の未分化性維持に必須である)				
<p>筋衛星細胞 (satellite cell : SC) は骨格筋特異的な幹細胞である。本研究では、タンパク質分解酵素であるADAM10をSC特異的に欠損させた遺伝子改変マウスの解析を通し、ADAM10欠失によってSCが自律的に分化することと、筋組織からSCが枯渇し重篤な筋再生障害を呈することが示された。さらにADAM10がNotch経路を介して未分化性を維持していることも示された。本研究の結果を踏まえ、筋損傷時にSCの分化を一時的に亢進させることで筋再生を促進しうる可能性が示された。</p> <p>審査ではまず、ADAM10遺伝子改変マウスにおいて、どのような機序で筋損傷部に脂肪化や線維化が生じるのか質問がなされた。これに対し、骨格筋には脂肪細胞や線維芽細胞に分化する能力を有するFAP (Fibroadipogenic progenitor) と呼ばれる間葉系前駆細胞が存在し、SCとFAPの相互作用で各々の細胞の活性が調節されているが、SCが消失すると、この均衡が崩れてFAPの増殖・分化が亢進し、脂肪化や線維化を来した可能性があるという回答された。また本研究では<i>in vitro</i>の実験系を通じて、ADAM10欠失でSCの分化が亢進することが示されたが、<i>in vivo</i>における検討が十分ではないと回答された。そのうえで、ADAM10欠失によるSCの分化亢進を<i>in vivo</i>で検証するにはどのような方法をとるべきかと質問がなされた。これに対し、ADAM10欠失を誘導した後に経時的に骨格筋を採取し、SCの分化マーカーに対する免疫染色を行うのが望ましいと回答された。さらに、SCの分化亢進がNotch経路の活性化不全に起因すると結論付けた点に関して、他のNotch関連分子の遺伝子改変マウスを用いた実験や、Notchリガンドの投与実験を加えれば、より明確な結果になったとコメントがなされた。次に、ADAM10がSCの自己再生能、不均等分裂、増殖に関わっている可能性について質問がなされた。これに対し、<i>in vitro</i>では増殖能に有意差はなく、不均等分裂に関しては直接検証を行っていないものの、実験結果からは自己再生能の低下が示唆されると回答された。さらに、筋再生時にSCの分化を亢進させるとより太い再生筋線維が得られるという結果と、SCの分化促進によってSCが枯渇するという結果は矛盾するのではないかと質問がなされた。これに対し、休止状態にあるSCを継続的に活性化させるとSC数は減少するが、筋再生時にSCの分化を一時的に亢進させることにより多くの筋芽細胞が供給され、筋再生においては有利に作用する可能性があるという回答された。</p> <p>以上のように、ADAM10によるSCの未分化能維持のメカニズムに関してはさらなる検証の余地を残してはいるものの、SCの未分化能維持に必須な分子を新規に同定し、さらに筋再生の分子標的治療の可能性を示した点で、有意義な研究であると評価された。</p>				