

論文審査の要旨及び担当者

| 報告番号 | (甲) 乙 第 | 号 | 氏 名 | 佐 藤 幸 男 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|------------|---------|
| 論文審査担当者 | 主 査 | 救急医学 | 佐々木 淳 一 | |
| | 先端医科学 | 河 上 裕 | 解剖学 | 仲 嶋 一 範 |
| | 解剖学 | 松 尾 光 一 | | |
| 学力確認担当者： | | | 審査委員長：河上 裕 | |
| | | | 試問日：平成29年 | 2月16日 |
| (論文審査の要旨) | | | | |
| 論文題名：Notch2 Signaling Regulates the Proliferation of Murine Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells via c-Myc Expression (マウス骨髄由来間葉系幹細胞の増殖はNotch2シグナル伝達がc-Mycを介して制御している) | | | | |
| <p>骨髄由来間葉系幹細胞は骨髄内の低酸素環境がその幹細胞性や増殖特性に関与することが示唆されているが、その詳細な機構は未だ明らかでない。本研究では、マウス骨髄由来間葉系幹細胞を用いて、その低酸素環境における増殖に関わるシグナル経路を明らかにした。</p> <p>審査では、まず骨髄内における低酸素プローブPimonidazole陽性細胞と間葉系幹細胞との関係性について質問がなされた。本研究では間葉系幹細胞の標識として血小板由来増殖因子受容体α (Platelet-derived growth factor receptor α: PDGFRα) およびStem cell antigen 1 (Sca-1) を用いており、共陽性細胞は高純度で同幹細胞を標識できるものの、幹細胞以外も含まれてしまうためPimonidazole陰性の細胞も存しうると回答された。次に細胞培養の酸素環境と同幹細胞の幹細胞性との関連について質問がなされた。本研究では主として低酸素環境においてNotchシグナル伝達が細胞増殖に作用することを示したが、その一方で哺乳動物の細胞老化において過剰発現がみられるリソソームβガラクトシダーゼを染色する老化関連酸性β-ガラクトシダーゼ (senescence-associated beta-galactosidase: SA-β-gal) 染色が通常酸素環境下の培養では陽性であったことから20%酸素濃度が細胞老化を引き起こしている可能性があり幹細胞性の制御機構はNotchシグナル伝達だけに限定され得ないと回答された。次にNotch受容体と下流の転写因子の関係について質問がなされた。本研究ではNotch2受容体およびc-Mycに標的を絞っており、他のNotch受容体および下流の転写因子と細胞増殖能の関係性についてin vitroまたはin vivoでの検討を行っておらず、本研究の限界である旨が回答された。更に同幹細胞におけるNotch2シグナル伝達のin vivoにおける意義について質問がなされた。本研究では同シグナル伝達の解明はin vitroの研究結果に基づいており、in vivoにおけるNotch2シグナル伝達の意義までは明らかにしておらず、推測となる旨が回答された。最後に同幹細胞の臨床応用への展望について質問がなされた。本研究では20%酸素濃度下の培養では同幹細胞の幹細胞性が喪失される可能性を示しており、現在既に種々の臨床研究が行われている間葉系幹細胞の培養方法や品質管理についてより慎重な検討が必要であると回答された。</p> <p>以上、本研究はNotch2-c-Myc経路以外のシグナル伝達に関与も考えられ検討すべき課題を残すものの、同シグナル伝達経路が低酸素環境下におけるマウス骨髄由来間葉系幹細胞の細胞増殖に関わることを明らかにした点において、有意義な基礎的研究であると評価された。</p> | | | | |