

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 423 号	学位申請者	村上 寿理
審査委員	主査	松口 徹也	学位 博士(歯学)
	副査	後藤 哲哉	副査 杉浦 剛
	副査	田松 裕一	副査 西 恭宏

Vascular endothelial growth factor-C induces osteogenic differentiation of Human mesenchymal stem cells through the ERK and RUNX2 pathway

(VEGF-C は ERK, RUNX2 経路を介してヒト間葉系幹細胞の骨分化を促進する)

外傷, 腫瘍切除, 歯周疾患などにより生じた骨欠損の治療として, 現在は自家骨移植がゴールドスタンダードであるが, 様々な合併症を起こす可能性があり, 重大な課題となっている. そこで現在, 間葉系幹細胞 (MSC) による骨再生治療が注目されているが, 機能の低下した MSC の移植のみでは十分な効果が得られない. そのような問題点を解決するためには, 成長因子により骨誘導能を高める必要があると考えられる. 過去に様々な成長因子による骨誘導の報告があるが, その中でも VEGF は強力な血管新生因子であり, 近年骨再生においても重要な役割を果たしていることが報告されている. 今回, VEGF ファミリーの中でも VEGF-C に着目し, その骨分化誘導能の評価と, その詳細なメカニズムを検討することを目的とした. 細胞株はヒト腸骨骨髓由来 MSC を使用し, VEGF レセプターおよび VEGF の発現を確認した. さらに VEGF-C 添加による骨分化能の評価と, 細胞内シグナル解析, 各種阻害剤添加による影響の評価を行った. その結果, 以下の知見が得られた.

1. MSC において VEGF-C のレセプターである VEGFR2,3 の発現を認めた.
2. MSC の培養上清中には VEGF-C の発現は認めなかった.
3. VEGF-C 添加により, MSC の石灰化の促進, ALP 活性の上昇, 骨分化マーカー遺伝子の発現上昇, 経時的な RUNX2 の発現上昇を認めた.
4. VEGF-C 添加により, VEGFR2,3 のリン酸化促進を認め, さらに VEGF-C による骨分化促進効果は, 両レセプターを介していることがわかった.
5. VEGF-C 添加により, ERK の活性化がみられた. ERK 阻害により, MSC の骨分化の抑制, さらに RUNX2 の発現の抑制を認めた.

以上のことより, VEGF-C を MSC に添加すると, VEGFR2,3 を介して ERK が活性化され, RUNX2 の発現上昇がおこり, 骨分化が促進するという経路の存在が示唆された. また, VEGF-C は本来, 強力な脈管新生因子でもあるため, MSC 移植との併用によって移植部位へ効果的に脈管が誘導されて骨形成が促進される可能性がある. さらに, 今後の骨再生治療への臨床応用も期待され, 非常に興味深い. よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した.