

論文審査の要旨

報告番号	総研第 709 号	学位申請者	池田 菜緒
審査委員	主査	松口 徹也	学位
	副査	佐藤 友昭	副査
	副査	田松 裕一	副査
			博士 (歯学)
			中田 匡宣
			石畑 清秀

Role of reactive oxygen species (ROS) in the regulation of adipogenic differentiation of human maxillary/mandibular bone marrow-derived mesenchymal stem cells

(ヒト顎骨骨髓由来間葉系幹細胞の脂肪分化制御における活性酸素種 (ROS) の役割)

筆者らの先行研究から顎骨骨髓由来間葉系幹細胞 (以下 MBMSCs) は脂肪細胞にほとんど分化しないことが報告されている。しかし、MBMSCs の脂肪分化が抑制されるメカニズムは明らかになっていない。MSCs の分化については、ミトコンドリア機能の活性化や活性酸素種 (ROS) との関連が過去に報告されている。そこで学位申請者は、MBMSCs と腸骨骨髓由来 MSCs (以下 IBMSCs) の脂肪分化誘導時のミトコンドリア機能と ROS 産生の違いを評価し、MBMSCs の脂肪分化制御のメカニズムを明らかにすることを目的とした。ヒトから採取した MBMSCs と購入した IBMSCs を用いて脂肪分化能の評価を行い、脂肪分化誘導時のミトコンドリア機能と細胞内 ROS 産生量そして NADPH オキシダーゼ 4 (NOX4) 遺伝子発現を測定している。また、MBMSCs の細胞内 ROS 産生を増加させる方法として、Lipofectamine®2000 を用いた NOX4 ベクターのトランスフェクションによる NOX4 遺伝子の過剰発現と Menadione 添加による方法を用いている。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) MBMSCs は IBMSCs と比較して脂肪分化の初期、後期ともに脂肪分化制御因子の発現が低く、脂肪滴の形成が少なかった。
- 2) 脂肪分化誘導時のミトコンドリア機能は MBMSCs と IBMSCs の両細胞間で有意な差はなかった。
- 3) MBMSCs は IBMSCs と比較して、脂肪分化誘導時の細胞内 ROS 産生が有意に低く、また NOX4 遺伝子発現が有意に低かった。
- 4) NOX4 の過剰発現によって誘導された ROS は脂肪分化の初期転写因子発現を増加させた。
- 5) Menadione 添加による ROS 産生誘導は、NOX4 遺伝子の過剰発現と同様に脂肪分化の初期転写因子発現を増加させるが、脂肪分化後期には影響を与えなかった。

脂肪分化によるミトコンドリア機能の活性化は MBMSCs の脂肪分化制御には直接関与していないことが示唆された。MBMSCs と IBMSCs で ROS 産生パターンに違いがあり、MBMSCs の脂肪分化制御の初期段階に ROS 産生が重要であることが明らかになった。

本研究は、脂肪分化誘導による ROS 産生亢進の抑制が MBMSC の脂肪分化を低下させる可能性を明らかにし、MBMSC の部位特異的な性質を解明するための手がかりとなり得る点で興味深い。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。