

申請者領域・氏名	腫瘍制御学領域顎口腔腫瘍病態学教育研究分野 伊藤 良平
指導教授氏名	木村 博人
論文審査担当者	主 査 石橋 恭之 副 査 水沼 英樹 大山 力
<p>(論文題目) Periosteum-derived cells respond to mechanical stretch and activate Wnt and BMP signaling pathways (骨膜由来細胞は力学的伸展刺激に応答し Wnt と BMP の signaling pathway を活性化する)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>骨膜は骨形成促進能を持つが、骨膜のメカニカルストレスに対する機能は明らかではない。本研究では、ヒト顎骨骨膜由来細胞 (HJBPCs) に対し伸展刺激を加え、骨代謝関連遺伝子の変動について検討した。ヒト下顎大臼歯部より骨膜組織を採取し、HJBPCs を分離・培養した。対照としてヒト正常歯肉線維芽細胞 (HGFs) を用い、以下の実験を行った: 1) HJBPCs の特性を確認するための骨芽細胞マーカー染色、2) HJBPCs に伸展刺激装置を用い持続的一軸方向伸展刺激を加え網羅的遺伝子解析 (マイクロアレイ) 及びパスウェイ解析を施行し 20 の遺伝子を抽出、3) 20 遺伝子について伸展刺激した HJBPCs における変動を RT-qPCR を用いて解析し、同一条件で伸展刺激した HGFs との違いを比較。結果として、1) HJBPCs には 55.5% に ALP 陽性細胞を認め、HJBPCs には線維芽細胞と骨芽細胞様細胞が混在していた。2) HJBPCs の伸展刺激により、Wnt pathway、BMP pathway、炎症性サイトカイン及び IGF に属する遺伝子群が変動した。その中から 20 の骨代謝関連遺伝子を抽出した。3) 20 遺伝子について RT-qPCR を施行した結果、HJBPCs で Wnt pathway の Wnt-5a、LRP-5 及び ROR-2 の発現が亢進、抑制因子である DKK-1、SFRP-1,-2 の発現は抑制された。BMP pathway では BMP-2,-4、BMP の下流の DLX-5 の発現も亢進した。一方、BMP-6 の発現は抑制され、BMP と Wnt の上流の SHH の発現が亢進した。炎症性サイトカインに属するものでは IL-1β、-6 の発現は抑制され、IL-34、LIF の発現は亢進した。IL-11、-16 は有意な変化は確認できなかった。IGF-1、-2 は伸展刺激した HGFs と HJBPCs。で有意な上昇を認めた。単層培養での持続伸展刺激という限られた実験系ではあるが、HJBPCs は伸展刺激を感知し Wnt /BMP signaling pathways を介して骨芽細胞分化や骨形成の調節に関与していることが示唆された。</p> <p>本研究は、骨膜がメカノセンサーとしての機能を持つという仮説を詳細に検討した意義のある研究である。さらに、下記の学術雑誌に本論文はすでに受理されている。以上から、本研究は学位授与に値する。</p>	
公表雑誌名	Biomedical Research