

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口	第437号	氏名	杉本 明日菜
	乙口保 乙口保 口修			
審査委員	主査	石丸 直澄		
	副査	山本 朗仁		
	副査	田中 栄二		

題目

Piezo type mechanosensitive ion channel component 1 functions as a regulator of the cell fate determination of mesenchymal stem cells

(ピエゾ型機械受容イオンチャンネル1は間葉系幹細胞の分化運命決定の調節因子として機能する)

要旨

間葉系幹細胞において細胞外圧は細胞の分化運命決定に重要な役割を担っている。特に圧力が負荷されることによって、間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化が促進され、一方で脂肪細胞への分化が抑制されることが知られている。しかしながら、その分子機構については不明な点が多い。本研究は静水圧負荷刺激によって間葉系幹細胞から骨芽細胞を効率良く分化させ得る条件とその分子機構を明らかにすることで、その分子制御機構を応用した間葉系幹細胞から骨系統細胞への新規の分化誘導法を開発することを目的とした。

独自に作成した加圧培養装置を用いて、ヒト間葉系幹細胞に圧を負荷したところ0.01MPaの圧力で骨芽細胞分化マーカー遺伝子の発現を有意に誘導した。同圧力は骨芽細胞への分化を誘導する一方で、脂肪細胞への分化を抑制することが明らかとなった。さらに、圧受容体として、ピエゾ型機械受容イオンチャンネル1 (PIEZO1) が強く発現していることを見出し、その下流でRasを介してERKやp38を活性化し、骨芽細胞分化に重要な働きをするBMP2の発現を誘導することを明らかにした。また、メダカを用いた*in vivo*モデルによる解析においてもメダカの尾骨の石灰化にPIEZO1が関与する可能性を見出した。

本研究により間葉系幹細胞の加圧刺激による骨芽細胞分化促進ならびに脂肪細胞分化の抑制機構に機械受容体であるPIEZO1が重要な役割を担っていることを明らかにした。このことはPIEZO1を標的とした新規の骨系統細胞の分化誘導法や骨系統疾患あるいは歯科領域の薬剤開発に応用できる可能性を示した。

以上より、本研究は歯科医学の発展に寄与する優れた研究内容であり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士(歯学)の学位と授与するに十分に値すると判定した。