

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 前田 啓子

論 文 題 目

Identification of Meflin as a Potential Marker for
Mesenchymal Stromal Cells

(間葉系幹細胞の新規マーカー候補分子 Meflin の同定)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

門 松 健 治 


委員

名古屋大学教授

藤 本 豊 士 

委員

名古屋大学教授

豊 岡 伸 哉 

指導教授

名古屋大学教授

後 藤 秀 実 

論文審査の結果の要旨



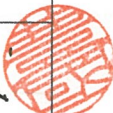

今回、GPI アンカー型分子 Meflin (別名 ISLR) が MSC に発現することを見出しその機能を解析した。Meflin はマウス各臓器の血管周囲線維芽細胞に発現しており、上皮、内皮、及び平滑筋細胞には発現を認めなかった。骨では骨髓類洞周囲細胞、骨芽細胞及び軟骨細胞に発現していた。また MSC および C3H10T1/2 細胞を骨芽細胞、軟骨芽細胞、脂肪細胞へ分化させると分化誘導数日で Meflin の発現は著明に低下した。一方、Meflin を外因性に発現させた細胞では分化に伴って誘導される各分化マーカーの発現が有意に抑制された。Meflin ノックアウトマウスは生後発育の低下、長管骨伸長の促進、骨芽細胞の数、表面積の増加、骨髓由来細胞のコロニー形成率の低下という表現型を示した。以上の結果から Meflin は MSC が未分化な状態を保持するために重要な分子の一つと推定され、またその発現様式から MSC のマーカー分子となり得る可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Meflin は LIG ファミリーに属する蛋白である。同じファミリーには ISLR2 (Linx)、leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domain-1 (Lrig1)、adhesion molecule with immunoglobulin like domain 1 (Amigo1)、fibronectin leucine rich transmembrane1 (Flrt1)が挙げられる。LIG family はチロシンキナーゼ型受容体と結合し下流のシグナルを調節することが知られている。ISLR2 は中枢、末梢神経組織において軸索の伸長に重要な働きを持っており、Lrig1 は上皮成長因子受容体に結合し組織幹細胞の分化に関与している。
2. Meflin はマウス各臓器の血管周囲の細胞に発現しており、骨では骨髓類洞周囲細胞、骨芽細胞及び軟骨細胞に発現していた。
3. Meflin は細胞膜に局在した培養上清中にも検出される分泌蛋白であることが分かっている。今回は細胞膜に局在する Meflin が各系譜へ分化誘導後発現が低下するという現象を見ており、培養上清中の発現は見えていない。分泌される蛋白が分化の際に発現が減少するかを見ることは機能を検討するうえでも非常に重要であり今後検討していきたいと考えている。
4. Meflin を強制発現させた細胞と RNA 干渉にてノックダウンを行った細胞を用いた実験より骨芽細胞の分化を制御する転写因子である Forkhead box O1 (FoxO1)の核内移行を阻害することにより骨芽細胞分化を阻害するというメカニズムを考えている。

以上の理由より、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	前田啓子
試験担当者	主査 門和久  藤本 豊  豊田 伸哉  指導教授 後藤 秀実 			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. Mefflin (ISLR) と同じファミリーの蛋白について
2. Mefflin の生体内での局在について
3. Mefflin の分化誘導における発現の変化について
4. 間葉系幹細胞の分化を阻害するメカニズムについて

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。