

別紙 1-1

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 岸本 烈純

論 文 題 目

Wnt/ $\beta$ -catenin signaling suppresses expressions of *Scx*, *Mkx*, and *Tnmd* in tendon-derived cells

(Wnt/ $\beta$ -カテニンシグナルは腱由来細胞において *Scx*, *Mkx*, および *Tnmd* の発現を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

平田 仁



名古屋大学教授

委員

濱嶋 信之



名古屋大学教授

委員

洲 松 健 治



名古屋大学教授

指導教授

石黒 直樹



## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

本研究では、様々な組織の発生等に重要な役割を担うWnt/ $\beta$ -カテニンシグナル経路に着目し、ラットの損傷腱の再生における同シグナル経路の活性化状態を確かめ、またそれが腱細胞の遺伝子発現に与える影響を評価した。ラット腱由来細胞と腱前駆細胞株において、Wnt/ $\beta$ -カテニンシグナル経路が腱関連遺伝子である*Scleraxis* (*Scx*)、*Mohawk* (*Mkx*)、*Tenomodulin* (*Tnmd*) の発現とTGF- $\beta$ シグナル経路の活性化を抑制する事をRT-PCRとWestern blotにより示した。また、ラット腱由来細胞においてはTGF- $\beta$ シグナル経路は*Scx*の遺伝子発現を促進することも示した。本研究によりWnt/ $\beta$ -カテニンシグナル経路が腱関連遺伝子の発現を負に制御す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. ノックアウトマウスの解析により*Scx*, *Mkx*, *Tnmd*は腱の発生に必要であると報告されている。*Scx*と*Mkx*はそのアミノ酸配列より転写因子と考えられ、*Scx*は血管新生を抑制し、*Mkx*は細胞外マトリックスを構成するたんぱく質の発現を制御するという報告がある。*Tnmd*は膜貫通糖たんぱく質であり、腱・靭帯組織において成熟に伴って発現が上昇するため、腱の成熟に関わる遺伝子であると考えられている。どの因子も生体内の腱細胞の分化、腱組織の発生、再生過程においてどのように機能するかはほとんどわかっていない。
2. 現在までに*Scx*と*Mkx*がお互いにその発現を制御するという報告はない。そのため、独立に機能していると考えられる。*Tnmd*の発現は*Scx*や*Mkx*の下流に位置するとの報告があるが、直接であるかは不明である。
3. 損傷腱の修復・再生過程における腱関連遺伝子の発現やコラーゲンの配列を解析した報告はあるが、それが腱の発生過程と似たものであるかという比較は細かくされていない。この研究では成熟した腱細胞のマーカー遺伝子として*Tnmd*のみが良く知られていたため、この遺伝子を発現する腱細胞を「成熟腱細胞」として実験を行った。今後は腱組織の再生過程の各段階を詳しく観察することで、腱の再生が発生を模したものであるかを確認する必要がある。
4. 本研究により損傷腱の再生過程においてWnt/ $\beta$ -カテニンシグナルが活性化することがわかった。今後はこの再生過程においてWntシグナルとTGF $\beta$ シグナルが時間的、空間的にどのように制御されているか、その後瘢痕がどのように形成されていくのかを詳細に観察することで、どのような因子とシグナルが腱関連遺伝子の発現、腱の再生や瘢痕形成を制御するのか検討したい。

以上の理由により、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	岸本烈純
試験担当者	主査	★ 田に	瀧嶋信之	門松健治
	指導教授	石黒直樹		

## (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. *Scx*、*Mkx*、*Tnmd*の機能について
2. *Scx*、*Mkx*、*Tnmd*の関連について
3. 腱の修復・再生過程と腱の発生過程の関連について
4. *Vivo*での研究への発展について

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、整形外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。