

学位論文審査の結果及び最終試験の結果の要旨

学位申請者氏名	松井 龍一	
学位論文名	間葉系幹細胞の骨芽細胞分化における細胞老化の影響 (Effect of cellular senescence on osteoblastic differentiation of mesenchymal stromal cells)	
論文審査委員	主査：	松本歯科大学 教授 十川 紀夫
	副査：	松本歯科大学 教授 平岡 行博
	副査：	松本歯科大学 教授 亀山 敦史
	副査：	
	副査：	
最終試験	実施年月日	2022 年 7 月 25 日
	試験方法	<input type="checkbox"/> 口答 ・ <input type="checkbox"/> 筆答
学位論文の要旨		
<p>加齢に伴い、骨量が減少し骨髄脂肪が増加する原因として、細胞老化が骨芽細胞への分化を抑制し、脂肪細胞への分化を促進するためであると考えられている。しかし、細胞老化が間葉系間質細胞の骨芽細胞への分化を抑制する機構は、十分に解明されていない。</p> <p>申請論文は、この機構を解明するため、骨髄間質系株化細胞である ST2 細胞を用いて骨芽細胞分化に及ぼす細胞老化の影響を検討したものである。</p> <p>方法として、まず、ST2 細胞を 55 回以上継代して細胞老化を誘導し、この継代数 55 回以上 (late passage) の ST2 細胞の性質を継代数 8 回以下 (early passage) の ST2 細胞と比較した。この結果、late passage ST2 細胞は、low passage ST2 細胞と比較して細胞増殖が著明に低下し、senescent-associated β-gal をはじめとする老化マーカーのタンパク質あるいは遺伝子発現が増加していることを認め、継代により ST2 細胞に細胞老化が引き起こされることを示した。</p> <p>次いで、late passage ST2 細胞での骨芽細胞分化能を検討し、この細胞では石灰化不全を起こすこと、および Wnt3a 刺激によるアルカリホスファターゼ (ALP) 誘導が低下することを示した。</p> <p>さらに、Wnt/β-カテニンシグナル阻害因子の遺伝子発現を検討することにより、Dickkopf-1 (Dkk1) 遺伝子発現の増加を認めたことから、Dkk1 による Wnt3a シグナル阻害を想定した確認実験を継続した。</p> <p>確認実験においては、si-Dkk1 (small interfering-Dkk1) を用いた人為的 Dkk1 発現抑制による Wnt3a 感受性の回復や薬物 (CHIR99021) を用いた人為的 Wnt/β-カテニンシグナル活性化による ALP 活性化を示し、また、他の老化誘導方法によっても Dkk1 遺伝子発現が増加すること、および Wnt3a 感受性が低下することを示した。</p> <p>以上より、細胞老化を誘導された ST2 細胞では、Dkk1 発現が増加し、Wnt 誘導性の ALP 発現が低下することで骨芽細胞への誘導が抑制される可能性を示した。</p>		
学位論文審査結果の要旨		
<p>研究の目的、方法、結果、考察、結論は明確かつ適切に記載されており、申請論文の研究結果が示唆する内容は妥当性があるのみならず、将来的な展望が期待できるものである。</p> <p>このことから、申請論文は博士論文として相応しいと判断した。</p>		

(様式第 13 号)

最終試験結果の要旨

研究手法，結果解析法，および考察に関する解釈と知識を質したところ，明確な回答が得られた。

このことから，博士課程修了者として相応しい専門分野の知識を有していると判断した。

判 定 結 果

合格

・ 不合格

備考

- 1 学位論文名が外国語で表示されている場合には、日本語訳を()を付して記入すること。
- 2 学位論文名が日本語で表示されている場合には、英語訳を()を付して記入すること。
- 3 論文審査委員名の前に、所属機関・職名を記入すること。