

論文審査の結果の要旨

氏名：後藤 俊平

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：マウス脱分化脂肪細胞のペリサイト分化メカニズム

審査委員：（主査） 教授 石原 寿光

（副査） 教授 山上 聡 教授 高橋 悟

教授 相澤 信

成熟脂肪細胞から調整される脱分化脂肪細胞（Dedifferentiated fat cell: DFAT）は、高い血管新生能を有し、その機序として DFAT から分泌される種々の液性因子により血管系細胞からの新生血管の生成を促すメカニズムと、DFAT そのものが血管構成細胞に分化するメカニズムが示唆されている。最近、後藤俊平氏が所属するグループでは、DFAT が血管内皮細胞との共培養により周皮細胞（ペリサイト）様細胞へ分化することを見出した。そこで、本研究では、この DFAT のペリサイト様細胞への分化メカニズムについて解析を行った。具体的には、GFP を発現するマウスより調整した DFAT と DsRed で標識あるいは非標識の脾臓由来内皮細胞株 MS1 細胞を直接共培養した場合、あるいはセルカルチャーインサートを用いて間接培養を行った場合の、DFAT および MS1 細胞におけるペリサイトマーカーの発現を mRNA の定量解析、あるいはタンパクの蛍光免疫化学解析によって検討した。さらに、ペリサイトの分化に重要であると考えられている transforming growth factor (TGF)- β シグナルの関与を検討した。

コラーゲンゲル内で、GFP 標識 DFAT と DsRed 標識 MS1 を共培養したところ、管腔を有した構造の形成が認められ、構造物において GFP 標識細胞が管腔を形成する DsRed 標識細胞を裏打ちして存在することが確認された。また、DFAT と MS1 の共培養において、ペリサイトマーカーである Neuron Glial 2 (NG2) および α -smooth muscle actin (ASMA) の発現が、DFAT において増加することが認められた。次に、ペリサイトの増殖、分化に重要な役割が示唆されている TGF- β 1 および platelet derived growth factor (PDGF) の発現を検討すると、DFAT と MS1 の共培養において、両者からのこれらの発現が増加していたが、直接これらを添加する実験により、TGF- β 1 がより重要な役割を担っていることが見いだされた。TGF- β 1 の下流のシグナルを検討するため、TGF- β 1 の中和抗体や主要な標的である Smad2/3 の阻害薬 (PD169316) を用いて検討したところ、TGF- β 1 添加によるペリサイトマーカーの増加は抑制されたが、共培養によるペリサイトマーカーの増加の抑制は部分的であり、特に、直接共培養の場合に抑制は弱かった。これらのことから、MS1 との共培養における DFAT のペリサイトへの分化には、TGF- β 1 シグナルが重要であるが、さらに直接的な細胞同士の接触を介する機序など、別の機序も存在することが示唆された。

これらの知見は、DFAT の血管新生能の機序を明確にし、臨床応用への可能性を広げるものである。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 29 年 2 月 22 日