

林氏は、無血清培養法を用いて、ES細胞の自己複製と分化に関する生理活性物質の作用の検討ならびにその作用の分子機構の解明を目指した。その中でも、細胞外マトリックス (ECM) 成分と成長因子である骨形成因子(BMP)の作用を詳細に検討した。

胚性幹(ES)細胞は哺乳類胚の内部細胞塊より得られた細胞株であり、個体の全ての細胞種へと分化する能力、つまり「多能性」を有している。さらにES細胞は、培養条件下において未分化性を維持しながらほぼ無限に分裂を行う能力、つまり「自己複製能」を有している。これらの能力のために、ES細胞は哺乳類の発生機構を知るためのモデル細胞や再生医療のモデルとして広く研究に用いられている。ES細胞を用いた発生機構の解明ならびに再生医療を達成するためには、細胞を安定した状態で維持培養し、特定の細胞種への効率的な分化誘導を行うことが必要であるが、現在これらの技術は未発達である。それを達成するためには、細胞の挙動を制御する生理活性物質の作用を知ることが重要であるが、その検討がこれまで困難であった。細胞の挙動を生理活性物質により効率的に制御する目的で、林氏らの研究グループはマウスES細胞に対する化学的既知因子のみで構成される無血清培養法を開発している。

研究前半において、林氏は ECM 成分とその主要な受容体であるインテグリンに焦点を当てて研究を行った。その結果、マウス ES 細胞は ECM 成分の添加なしで自己複製が可能であることが示唆された。一方、ECM-インテグリンシグナルはマウス ES 細胞における自己複製から分化への分子スイッチの役割を果たすことが示唆された。以上の研究は ES 細胞における ECM 成分の影響を解析し、その機能に基づいた ES 細胞の制御法を確立したという点において意義がある。

研究後半において、林氏は BMP とその主要な細胞内シグナル因子である Smad に焦点を当てて研究を行った。その結果、マウス ES 細胞が従来は分化しないと考えられてきた栄養外胚葉、胎盤系列へと BMP 処理により分化することを見出した。さらにその分子機構として、*Cdx2* 遺伝子が BMP-Smad シグナルの直接的な標的遺伝子であることを見出した。このことは ES 細胞における全ての胚性組織に分化できる能力である「多能性」の概念を胎盤という胚体外組織へと広げる意義を持つ。

以上のように、林氏はマウス ES 細胞に対する無血清培養を用いた研究手法が、多能性幹細胞における分子機構の解析や分化誘導に有効であることを示し、発生生物学、幹細胞生物学上重要な知見をもたらした。したがって、本審査委員会は博士 (学術) の学位を授与するにふさわしいものと認定する。