

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名 木原隆典

動脈硬化の進行は様々な細胞が関与するが、平滑筋細胞の分化制御や疾患後期で見られる石灰化物形成機構など不明な点が多い。本論文は、血管平滑筋細胞の分化制御メカニズムの解明と間葉系幹細胞の形成する石灰化物の解析を行い、さらに生体内でのこれら細胞制御の機構について動脈硬化の観点から広く考察したものである。

まず、平滑筋細胞の分化制御メカニズムの解明を目指して、平滑筋細胞分化のマスター遺伝子候補である MKL1 に着目し、その機能制御について検討を行なった。MKL1 の N 末端部分に結合する分子をマウス肝臓抽出液から抽出し、peptide mass fingerprinting 解析にて 4 種類同定した。そのうちの一つである SPT16 は SSRP1 と結合し、FACT 複合体を形成し、ヌクレオソーム中の遺伝子発現の進行に寄与する。SPT16 は MKL1 と結合することで、協調的に SRF 制御下の遺伝子発現を活性化させることが判明した。また、そのノックダウンアッセイの結果から、MKL1 によって活性化される平滑筋細胞特異的遺伝子の発現に、SPT16 が必要であることがわかった。以上より、平滑筋細胞分化において、アクチン細胞骨格の制御を介して、MKL1 の活性化、それに続く SPT16 によるクロマチン制御下の平滑筋細胞特異的遺伝子発現の活性化が重要であることが新たに見出された。

次いで、間葉系幹細胞によって形成される石灰化組織の構造及び石灰化物の I 型コラーゲン線維に対する特性を解析することで、生体内の骨及び異所部で形成される石灰化物の形成機構解明を行なった。骨分化培養条件下で、ラット間葉系幹細胞が形成する石灰化組織は生体の骨組織で見られる石灰化組織と構造的に類似であったのに対し、ヒト間葉系幹細胞の形成する石灰化組織の構造は、生体内の病変組織等で見られる異所性石灰化に類似していた。このことから、骨と異所部における石灰化はそのエピタキシー環境が異なっており、動脈硬化で見られる異所性石灰化は、炎症患部に侵入した間葉系幹細胞が、周辺環境の影響で骨芽細胞へと分化し、エピタキシー環境を形成できないまま石灰化を形成した結果である可能性が新たに提議された。

本論文は、動脈硬化における平滑筋分化及び間葉系幹細胞の石灰化に関わるメカニズムを明らかにしたと同時に、病態進行における細胞内部の情報伝達機構の攪乱と同時に起こる細胞を取り巻く環境の重要性について、新たな問題を提議することができた。従って、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。