

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 明石 晋太郎

〔題名〕

スーパーオキシド刺激はASK1活性化を介して心筋由来幹細胞におけるCXCR4の発現を亢進する
(Superoxide Stimulation Enhances CXCR4 Expression in Heart Muscle-derived Stem Cells via ASK1 activation)

〔要旨〕

背景：心筋再生のための幹細胞治療の問題点の一つは、幹細胞表面上のホーミング因子CXCケモカイン受容体4 (CXCR4) の発現が不良であるため損傷心筋部位への集積 (homing) が低下していることである。CXCR4の発現を増強することで、損傷心筋部位への幹細胞の集積を加速することが期待される。

方法及び結果：心筋由来Sca-1 (+) 細胞 (HDSC) を、表面抗原Sca-1を用いて正常なマウス (C57/BL6) の心臓から単離した。細胞をCXCR4蛍光抗体で標識し、蛍光活性化細胞選別装置 (FACS) によりCXCR4を発現している細胞の割合を測定した。HDSCを過酸化水素 (H_2O_2) (0.1、0.33、1 μ M) で24時間刺激することで、用量依存性ではなかったがCXCR4の発現が増強した。しかし、ウェスタンブロット法では H_2O_2 の刺激後でCXCR4蛋白量の有意な増加は示されなかった。また H_2O_2 の刺激後、ASK1蛋白の発現量に有意な変化はなかったが、ASK1p966のリン酸化は有意に増強した。CXCR4の発現増強は、細胞質分画から細胞表面へのCXCR4の移行によると考えられた。

結論：HDSCを H_2O_2 で刺激した結果、ASK1リン酸化を介してCXCR4が細胞質から膜表面に移行することでHDSC表面上のCXCR4の発現が増大した。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1334号	氏 名	明石 晋太郎
論文審査担当者	主査教授	濱野 公一	
	副査教授	小林 誠	
	副査教授	矢野 雅文	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
スーパーオキシド刺激はASK1 活性化を介して心筋由来幹細胞における CXCR4 の発現を亢進する			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Superoxide Stimulation Enhances CXCR4 Expression in Heart Muscle-derived Stem Cells via ASK1 activation (スーパーオキシド刺激はASK1 活性化を介して心筋由来幹細胞における CXCR4 の発現を亢進する)			
掲載雑誌名 The Bulletin of the Yamaguchi Medical School 第 60 巻 第 1-2 号 P.11~ 18 (2014年 1月 掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>背景：心筋再生のための幹細胞治療の問題点の一つは、幹細胞表面上のホーミング因子 CXC ケモカイン受容体4(CXCR4)の発現が不良であるため損傷心筋部位への集積 (homing) が低下していることである。CXCR4 の発現を増強することで、損傷心筋部位への幹細胞の集積を加速することが期待される。</p> <p>方法及び結果：心筋由来 Sca-1(+)細胞 (HDSC) を、表面抗原 Sca-1 を用いて正常なマウス(C57/BL6)の心臓から単離した。細胞を CXCR4 蛍光抗体で標識し、蛍光活性化細胞選別装置 (FACS) により CXCR4 を発現している細胞の割合を測定した。HDSC を過酸化水素(H₂O₂) (0.1, 0.33, 1μM) で24 時間刺激することで、用量依存性ではなかったが CXCR4 の発現が増強した。しかし、ウェスタンブロット法では H₂O₂ の刺激後で CXCR4 蛋白量の有意な増加は示されなかった。また H₂O₂ の刺激後、ASK1 蛋白の発現量に有意な変化はなかったが、ASK1p966 のリン酸化は有意に増強した。CXCR4 の発現増強は、細胞質分画から細胞表面への CXCR4 の移行によると考えられた。</p> <p>結論：HDSC を H₂O₂ で刺激した結果、ASK1 リン酸化を介して CXCR4 が細胞質から膜表面に移行することでHDSC 表面上の CXCR4 の発現が増大した。</p> <p>本論文は、過酸化水素刺激により心筋由来組織幹細胞の表面に CXCR4 を発現することを示し、それが ASK1 のリン酸化を介していることを詳細に検討したものであり学位論文として価値あるものと認めた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			