

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 松永 一仁

〔題名〕

NUPR1 acts as a pro-survival factor in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and is induced by the hypoxia mimetic reagent deferoxamine

(NUPR1は低酸素模倣剤 (deferoxamine) プレコンディショニングによりヒト骨髄由来間葉系幹細胞における生存促進因子として働く)

〔要旨〕

再生医療に用いられる間葉系幹細胞 (MSC) は、培養環境の違いが細胞の未分化能やゲノム不安定性などに影響するといわれている。特に骨髄由来間葉系幹細胞は低酸素培養を行うと未分化状態を維持したまま増殖することが知られており、より簡便に細胞を低酸素下代謝状態に保つために低酸素模倣剤である Deferoxamine (DFO) の有用性が示されている。12時間という比較的短時間におけるDFO処理により細胞の増殖性低下、酸素消費量低下、ATP産生低下を伴うミトコンドリア活性低下が認められた。DFOを添加した細胞のマイクロアレイ解析では、HIF1 α パスウェイや解糖系の亢進が認められた。また、変動した upstream 遺伝子として HIF1 α 、NUPR1、EGLNなどが挙げられ、MSCにおいてDFOをより高濃度短時間投与することにより、解糖系優位の代謝変化を誘導することができることが示された。upstream 遺伝子の一つとして挙げられたNUPR1は、ストレスなどにより誘導され、オートファジー亢進による生存に関与することが知られている。NUPR1はDFO濃度依存的に発現が上昇し、NUPR1をノックダウン細胞では増殖性の低下がみられた。さらに、アポトーシスを誘導させる staurosporine を投与することによりNUPR1ノックダウン細胞においてアポトーシスの亢進が認められたことから、DFO投与によって誘導されるNUPR1はMSCにおいても細胞保護性オートファジーに関与し、Drug resistanceにとって重要な分子であると考えられた。本研究で得られた知見は今後MSCを用いた再生医療を行う際に細胞の生存率改善などにつながることを期待される。

作成要領

1. 要旨は、日本語で800字以内、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用分子生命科学系 (医学系)

報告番号	甲 第1542号	氏名	松永 一仁
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	永野 浩明	
	副査教授	坂井 功	
<p>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。)</p> <p>NUPR1 acts as a pro-survival factor in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and is induced by the hypoxia mimetic reagent deferoxamine</p> <p>(NUPR1 は低酸素模倣剤 (deferoxamine) プレコンディショニングによりヒト骨髄由来間葉系幹細胞における生存促進因子として働く)</p>			
<p>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。)</p> <p>NUPR1 acts as a pro-survival factor in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and is induced by the hypoxia mimetic reagent deferoxamine</p> <p>(NUPR1 は低酸素模倣剤 (deferoxamine) プレコンディショニングによりヒト骨髄由来間葉系幹細胞における生存促進因子として働く)</p> <p>掲載雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition (平成 31 年 掲載予定)</p>			
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>再生医療に用いられる間葉系幹細胞 (MSC) は、培養環境の違いが細胞の未分化能やゲノム不安定性などに影響するといわれている。特に骨髄由来間葉系幹細胞は低酸素培養を行うと未分化状態を維持したまま増殖することが知られており、より簡便に細胞を低酸素下代謝状態に保つために低酸素模倣剤である Dcferoxamine (DFO) の有用性が示されている。</p> <p>12 時間という比較的短時間における DFO 処理により細胞の増殖性低下、酸素消費量低下、ATP 産生低下を伴うミトコンドリア活性低下が認められた。DFO を添加した細胞のマイクロアレイ解析では、HIF1α パスウェイや解糖系の亢進が認められた。また、変動した upstream 遺伝子として HIF1α、NUPR1、EGLN などが挙げられ、MSC において DFO をより高濃度短時間投与することにより、解糖系優位の代謝変化を誘導することができることが示された。</p> <p>upstream 遺伝子の一つとして挙げられた NUPR1 は、ストレスなどにより誘導され、オートファジー亢進による生存に関与することが知られている。NUPR1 は DFO 濃度依存的に発現が上昇し、NUPR1 をノックダウン細胞では増殖性の低下がみられた。さらに、アポトーシスを誘導させる staurosporine を投与することにより NUPR1 ノックダウン細胞においてアポトーシスの亢進が認められたことから、DFO 投与によって誘導される NUPR1 は MSC においても細胞保護性オートファジーに関与し、Drug resistance にとって重要な分子であると考えられた。本研究で得られた知見は今後 MSC を用いた再生医療を行う際に細胞の生存率改善などにつながることを期待される。</p> <p>本研究は、骨髄由来間葉系幹細胞に対して DFO プレコンディショニングを行い、NUPR1 の活性化とオートファジーの亢進を介して細胞の生存促進を示した論文である。よって、学位論文として価値あるものであると認められた。</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。