

論 文 内 容 要 旨

題 目

Piezo type mechanosensitive ion channel component 1 functions as a regulator of the cell fate determination of mesenchymal stem cells

(ピエゾ型機械受容イオンチャンネル1は間葉系幹細胞の分化運命決定の調節因子として機能する)

著 者 杉本 明日菜 (小児歯科学分野)

内容要旨

【目的】間葉系幹細胞は圧力が負荷されることによって骨芽細胞へ分化が誘導される一方で脂肪細胞への分化が抑制されるが、その分子メカニズムについては不明な点が多い。そこで、本研究は静水圧負荷刺激によって間葉系幹細胞から骨芽細胞を効率良く分化させ得る条件を検索し、その分子メカニズムを明らかにすることによって、その分子制御機構を応用した間葉系幹細胞から骨芽細胞への新規の分化誘導法を開発することを目的とした。

【材料および方法】0~0.03MPaまでの任意の圧力を付与できる独自の加圧培養装置を作成し、装置内で間葉系幹細胞株 (UE7T-13およびSDP11) および正常ヒト間葉系幹細胞を培養し、さらには動物モデルとしてメダカを飼育した。遺伝子やタンパク質発現、組織染色法や免疫組織化学染色法を用いてその影響を解析した。また、遺伝子発現阻害方法としてsiRNA法を用い、さらに低分子化合物による標的分子の活性と阻害を行った。

【結果】0.01MPaの圧力は間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化を促進した。その分化には、ピエゾ型機械受容イオンチャンネル1 (PIEZO1) が関与していることを見出した。さらに、PIEZO1はその下流でRasを介してERKやp38を活性化し、BMP2の発現を誘導することを明らかにした。また、メダカを用いた*in vivo*モデルによる解析においてもメダカの尾骨の石灰化にPIEZO1が関与する可能性を見出した。

【考察】本研究により間葉系幹細胞の加圧刺激による骨芽細胞分化促進ならびに脂肪細胞分化の抑制機構にPIEZO1が重要な役割を担っていることが示唆された。さらにPIEZO1を活性化することによって、圧を負荷することなく間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化を誘導することを見出した。このことはPIEZO1を標的として新規の分化誘導法や骨系統疾患あるいは歯科領域の薬剤開発に応用できることが示唆された。