

## 論文審査結果の要旨

論文提出者	(氏名) 今村彩香
論文審査委員	主査 岡部幸司 印
	副査 梅津桂子 印
	副査 稲井哲一朗 印
論文題目	Three-dimensional spheroids of mesenchymal stem/stromal cells promote osteogenesis by activating stemness and Wnt/ $\beta$ -catenin
<p>(論文審査結果の要旨)</p> <p>近年、多分化能及び自己再生能を有する間葉系幹細胞 (MSC) を用いた骨再生医療への取組が注目されている。この MSC の 3 次元 (3D) スフェロイド培養は、2 次元 (2D) 平面培養と比較して生体内の微小環境を模倣しており、幹細胞としての機能獲得やその後の細胞の分化制御において有用であるが、その分子メカニズムや骨形成への影響については不明な点が多い。そこで本論文では MSC を用いて骨分化誘導を行い、2D 平面培養と 3D スフェロイド培養を比較して、in vitro と in vivo 実験系にて骨形成関連因子の発現や骨形成能の検討を行った。</p> <p>その結果、3D スフェロイド培養した MSC では 2D 平面培養と比較して、幹細胞マーカー (Nanog, OCT3/4) の発現が著明に上昇した。対照的に BMP-2 の骨分化誘導により 3D スフェロイド MSC では幹細胞マーカーの発現低下と共に、骨形成関連分子 (ALP, Runx2, Osterix) の有意な増加や Wnt/<math>\beta</math>-catenin 経路や TAZ 経路等の活性化が認められた。一方、<math>\beta</math>-catenin を欠損した MSC では BMP-2 による骨分化誘導時の骨形成関連遺伝子の発現が抑制された。また、MSC を頭蓋冠欠損のある高齢マウスに移植すると、3D スフェロイド MSC では 2D 平面培養と比較して新生骨形成率が高く、逆に <math>\beta</math>-catenin 欠損させた 3D スフェロイド MSC では新生骨形成が殆ど認められなかった。</p> <p>以上の結果より、3D スフェロイド形成における幹細胞マーカーの発現と Wnt/<math>\beta</math>-catenin 経路の活性化のバランスが骨形成促進に関与することが示唆された。これらは 3D スフェロイド MSC の骨分化誘導機構を理解する上で有用な知見であり、今後の 3D スフェロイド MSC を用いたより迅速で効率の良い骨再生療法への展開に繋がる有意義な取組みであると考えられる。</p> <p>よって、本論文は学位論文として価値あるものと認めた。</p>	