

(様式 17)

### 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称      博士 (医 学)      氏 名 後 藤 佳 子

審査担当者      主査 教授 岩崎 倫政  
副査 教授 佐邊 壽孝  
副査 教授 三輪 聡一  
副査 教授 藤田 博美

### 学 位 論 文 題 名

Synthetic PAMPS gel activates BMP/Smad signaling pathway in ATDC5 cells, which plays a significant role in the chondrogenic differentiation independent of insulin  
(合成 PAMPS ゲルは ATDC5 細胞における BMP/Smad シグナル伝達経路を活性化し、それはインスリン非依存性軟骨分化において重要な役割を果たす)

申請者は ATDC5 細胞を用い、申請者の属する研究グループが発見した PAMPS ゲルによる軟骨分化誘導過程において、特異的に活性化されるシグナル経路をインスリン依存性軟骨分化誘導系と比較することによって明らかにした。DNA マイクロアレイ (GSEA) 解析では培養 1 から 3 日目における TGF-beta/BMP シグナルの遺伝子セットの発現が有意に増加していた。ウェスタンブロット解析では 2 及び 3 日目において Smad1/5 のリン酸化が著明に増加していた。そこでパスウェイ解析を行うと、TGF-beta/BMP シグナル経路に関する主要 7 遺伝子の発現が 2 倍以上に亢進していた。さらに BMP 受容体阻害薬の投与は、24、48、及び 72 時間において Smad1/5 のリン酸化レベルを低下させ、13 日目において軟骨マーカー mRNA の発現を有意に抑制した。以上の新知見から、合成 PAMPS ゲルは ATDC5 細胞の培養初期において BMP/Smad シグナル伝達経路を活性化し、それがインスリン非依存性軟骨分化において重要な役割を果たすことが明らかになった。

審査にあたり、副査の佐邊壽孝教授から骨髄系間葉系幹細胞などによる検証の必要性等について、三輪聡一教授から軟骨特異的分化マーカー以外の発現等について、藤田博美教授からベースラインとなる遺伝子発現量等について、また主査の岩崎倫政教授からマイクロマス培養との比較等について質問があった。いずれの質問に対しても申請者は、自己の研究結果と文献的考察に基づいて概ね妥当な回答を行った。

この論文は合成高分子ゲルが誘導する軟骨分化の関連シグナルを初めて解明し、今後、合成ゲルを用いた関節軟骨自然再生戦略を臨床応用するための基礎となる重要な情報を提供した。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。