

Do Mesenchymal Stem Cells Derived From Atypical Lipomatous Tumors Have Greater Differentiation Potency Than Cells From Normal Adipose Tissues?

著者	稲谷 弘幸
著者別表示	Inatani Hiroyuki
journal or publication title	博士論文要旨Abstractおよび要約Outline
学位授与番号	13301甲第4499号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2017-03-22
URL	http://hdl.handle.net/2297/00049318

doi: 10.1007/s11999-017-5259-z



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2578 号 氏名 稲谷 弘幸

論文審査担当者 主査 原田 憲一

副査 平尾 敦

横田 崇

学位請求論文

題名 Do Mesenchymal Stem Cells Derived From Atypical Lipomatous Tumors Have Greater Differentiation Potency Than Cells From Normal Adipose Tissue?

掲載雑誌名 Clinical Orthopaedics and Related Research

平成 29 年掲載予定

間葉系幹細胞 (MSC) において p53 蛋白は骨芽細胞分化や脂肪細胞分化を抑制する。多くの悪性腫瘍において p53 機能は低下しているため、悪性腫瘍の中の MSC においても p53 機能が低下しているならば骨芽細胞分化や脂肪細胞分化への誘導療法が有効である可能性があり、この仮説を異型脂肪腫様腫瘍/高分化型脂肪肉腫 (ALT/WDL) を用いて検証しようと考えた。なぜなら、ほとんどの ALT/WDL において p53 機能低下につながる MDM2 遺伝子の増幅が認められるからである。同一個体から ALT/WDL 組織と正常脂肪組織を採取し、MSC を分離培養し、骨芽細胞分化能と脂肪細胞分化能を比較する。ALT/WDL 患者 6 人から、腫瘍切除術の際に 3ml の正常脂肪組織と ALT 組織を採取した。脂肪分化能はオイルレッド O 染色後、抽出液の吸光度を測定して定量的に評価した。骨分化能は ALP 染色およびアリザリンレッド S 染色後に特定色域面積を測定し半定量的に評価した。ALP は骨芽細胞分化初期の代謝に関連し、アリザリンレッドはカルシウム沈着と関連する。次に我々は骨芽細胞分化の差異が生じたメカニズムを、MDM2 特異的阻害薬 Nutlin-3 の濃度を変えて加えることで分析した。脂肪分化能においては、我々の予想に反して、正常脂肪由来 MSC においてより多くの脂肪滴が認められた。ただし抽出液の吸光度測定結果 (正常脂肪対 ALT/WDL) (\pm SD) は 0.34 (\pm 0.13) 対 0.25 (\pm 0.10; $p = 0.22$) で、有意差はなかった。対照的に、骨芽細胞分化能においては、ALT/WDL 由来 MSC でより高い分化能を認めた。ALP 染色に基づいた分化能の値 (正常脂肪対 ALT/WDL) (\pm SD) は 1.00 対 17 (\pm 35.8; $p = 0.04$) であった。しかしながら、アリザリンレッド S 染色に基づいた分化能の値 (正常脂肪対 ALT/WDL) (\pm SD) は 1.00 対 4.24 (\pm 4.75; $p = 0.58$) で、有意差を認めなかった。ALP 染色に基づく骨芽細胞分化能の差異は MDM2 特異的阻害薬 Nutlin-3 濃度が上昇するにつれて減少した。ALT/WDL 由来 MSC における MDM2 遺伝子の増幅がより高い骨芽細胞分化能をもたらしている可能性が示唆された。

審査結果：本研究は、悪性腫瘍の間葉系幹細胞がより高い骨分化能をもつことを解析した基礎的研究である。悪性腫瘍の間葉系幹細胞に対する分化誘導療法につながる研究であり、医学博士の学位授与に相当する労作であると評価された。