The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Mechanism for the Differentiation of Smooth Muscle Cells in Chicken Gizzard
Author(s)	小藤, 剛史
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43607
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【46】

氏　　名	小藤剛史（こふじたけふみ）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学位記番号	第　16777　号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科生物科学専攻
学位論文名	Mechanism for the Differentiation of Smooth Muscle Cells in Chicken Gizzard （ニワトリ砂胃を用いた平滑筋分化誘導機構の解明）
論文審査委員	（主査） 教　授　小倉　明彦 （副査） 教　授　中西　康夫　　教　授　関口　清俊　　助教授　井上　明男

論文内容の要旨

平滑筋は様々な組織に存在し、その収縮という重要な役割を担っている。平滑筋は中胚葉由来であり、間充織を経て結合組織とともに分化するが、その分化制御機構についてはほとんどわかっていない。本研究では、ニワトリ砂胃を用いて平滑筋の分化制御機構を明らかにすることを試みた。

ニワトリ砂胃は平滑筋の分化の研究に非常に有用である。ニワトリ胚砂胃では、まず間充織細胞が増殖し、産卵後7日目には細胞が未分化の状態で砂胃の形を作り上げる。従って、7日目胚砂胃からは多量の未分化細胞を得ることができる。そして、11日目には砂胃全体で平滑筋と結合組織が分化する。本研究で、砂胃での平滑筋の分化は表層付近から内部へ伝播するように起こることを見出した。そこで、砂胃における大部分の平滑筋の分化は既に分化した平滑筋による自己触媒的な機構によって起こるという仮説を立てた。事実、分化した砂胃の抽出液によって、培養下で平滑筋細胞の分化を誘導できた。さらに、分化した砂胃の抽出液をゲルろ過することで細胞を接着させる活性と平滑筋に分化させる活性を分離することに成功し、分化活性を測定する系を確立した。この系を用いて発生の様々な時期の砂胃における分化活性の測定を行ったところ、未分化砂胃には分化活性はないが、平滑筋が分化してくる時期の砂胃には分化活性が現れることがわかった。従って、砂胃の細胞は平滑筋に分化してから平滑筋の分化活性を獲得すると考えられる。また、分化活性は砂胃で特異的に強いこともわかった。以上の結果より、上述の仮説が支持された。

発生中の砂胃では未分化細胞と平滑筋細胞が混在している時期がある。従って、砂胃での平滑筋の分化が表層付近から内部へと秩序だって起こるためには互いの細胞が混ざり合わないようにする機構が必要である。この機構が細胞の接着性にあると考え、未分化細胞と平滑筋細胞の接着性について検討した。未分化細胞と平滑筋細胞を混合培養したところ、両者は互いに選択性を持ち、各細胞同士で集まることがわかった。また、接着性が弱いと考えられていた未分化細胞同士間で積極的な接着があることが示唆された。さらに、未分化細胞は未分化砂胃の抽出液によって、平滑筋細胞は分化した砂胃抽出液によって接着を起こすことがわかった。この接着性の違いによる細胞の住み分けが、砂胃での秩序だった平滑筋の分化誘導機構を保証していると考えられる。

血管平滑筋の誘導にはTGF-βが関与していると考えられている。しかし、TGF-βは砂胃平滑筋の分化を誘導しないことがわかった。一方、血管平滑筋の抽出液は砂胃ほどではないものの砂胃平滑筋の分化を誘導した。したがって、血管平滑筋にも砂胃平滑筋の分化を誘導する活性があるが、それを担っているのはTGF-β以外の因子であることが示唆された。この因子が発生における血管平滑筋の分化にも寄与していると考えられる。

本研究において、ニワトリ砂胃での平滑筋の分化は既に分化した平滑筋による自己触媒的な機構で起こることが明らかとなった。このような分化誘導機構は他の組織発生にも関与していると考えている。また、平滑筋の分化活性を測定する系を確立したことによって、平滑筋の分化誘導機構の解明に大きな前進が得られた。

論文審査の結果の要旨

小藤剛史君は、ニワトリ胚砂胃の培養系を用いて、未分化の間充織細胞が平滑筋に分化する条件を解析した。その結果、先に分化した平滑筋細胞がつづく未分化細胞を自己触媒的に平滑筋に分化させること、分化には接着因子の存在の下で細胞外に分泌されるタンパク性の因子が作用する必要があること、未分化細胞と分化細胞とでは接着の性質が異なること、この分化因子は他の平滑筋組織にも含まれること、などを明らかにした。これらの知見は、未解明の点の多い平滑節分化の機構解明に寄与するところが大きく、理学博士の学位論文として十分価値のあるものと認める。