



Title	Phosphate promotes osteogenic differentiation through non-canonical Wnt signaling pathway in human mesenchymal stem cells
Author(s)	芮, 淑敏
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/91765
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	芮淑敏 (RUI SHUMIN)
論文題名 Title	Phosphate promotes osteogenic differentiation through non-canonical Wnt signaling pathway in human mesenchymal stem cells (リン酸はヒト間葉系幹細胞において非古典的Wntシグナル経路を介して骨形成分化を促進する)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>To investigate the effect of Pi on the osteogenic differentiation of MSC as well as signaling pathways induced by phosphate in the process.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>Method Induced human bone marrow-derived mesenchymal stem cells differentiation into osteoblasts by the change of media containing β-glycerophosphate (GP), 1mM inorganic phosphate, or 3mM inorganic phosphate (Pi). The differentiation of osteoblasts was verified by the expression of osteoblast differentiation markers and calcium deposition. RNA sequencing was performed to assess transcriptome in the early stage of osteogenic differentiation.</p> <p>Results Osteogenic differentiation and mineralization were promoted in the 3 mM Pi group compared to those in the GP and 1 mM Pi groups on day 7 of culture. RNA sequencing revealed that the gene expressions involved in osteogenesis and the components in the Wnt signaling pathway was increased in 3 mM Pi group compared with those in the GP on day 7. Analysis with qPCR and Western blot suggested upregulation of components in the non-canonical Wnt signaling pathway, including WNT5b and phosphorylated-c-Jun in the 3 mM Pi group on day 7. <i>WNT11</i> mRNA expression was increased in the 2 induction groups on day 7. Inhibition of WNT5b by siRNA experiment attenuated the components in non-canonical Wnt signaling expression, including <i>WNT5b</i>, <i>WNT11</i> and <i>ROR2</i> mRNA expression and phosphorylated-c-Jun protein expression. In addition, osteogenic differentiation and mineralization were partly decreased in 3 mM Pi group on day 7 by the inhibition of WNT5b.</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>Pi promoted osteogenic differentiation through the up-regulation of the non-canonical Wnt signaling pathway, including WNT5b, WNT11, p-c-Jun/c-Jun, in the early stage of differentiation. These findings provide a new perspective into the association of Pi and the non-canonical Wnt signaling pathway during osteogenic differentiation.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)				
芮淑敏 (RUI SHUMIN)				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	大岡 卓一	署 名
	副 査	大阪大学教授	妻木 乾行	署 名
	副 査	大阪大学教授	石井 優	署 名
論文審査の結果の要旨				
<p>リン酸は骨形成に不可欠なミネラルである。しかし、リン酸が骨形成分化を促進する機構は十分には理解されていない。申請者はリン酸が骨形成分化において誘導するシグナル伝達経路について検討した。β-グリセロリン酸 (GP) もしくは3mM 無機リン酸 (3 mM Pi) を含む培地を用いてヒト骨髄由来間葉系幹細胞を骨芽細胞へ分化誘導した。培養7日目において、3 mM Pi群ではGP群に比べ、骨芽細胞分化と石灰化が促進された。培養7日目に行ったRNAシーケンスでは、3mM Pi群において骨形成関連遺伝子やWntシグナル伝達経路の構成因子の発現がGP群に比べ増加した。3 mM Pi群では7日目にWNT5bやROR2、リン酸化c-Junなどの非古典的Wntシグナル伝達経路の構成因子の発現がGP群に比べて増加していることが示された。WNT11 mRNAの発現は2つの誘導群で維持培地と比べて増加した。WNT5b発現をsiRNAで阻害すると、WNT5b、WNT11、ROR2 mRNA発現、リン酸化c-Jun発現など非古典的Wntシグナルの構成因子の発現低下、骨芽細胞分化と石灰化の部分的に抑制を認めた。</p> <p>申請者は、リン酸は間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化初期にWNT5b、WNT11、リン酸化c-Junの発現を上昇させ、非古典的Wntシグナル経路を活性化し、骨形成分化を促進することを示した。これらの知見は、骨形成分化におけるリン酸と非古典的Wntシグナル伝達経路の関連について新たな視点を提供する研究成果であり、本論文は学位に値するものと認める。</p>				