

氏名	中道亮
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5434 号
学位授与の日付	平成 28 年 12 月 27 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Mohawk promotes the maintenance and regeneration of the outer annulus fibrosus of intervertebral discs (Mohawkは椎間板線維輪の維持、再生に重要である)
--------	--

論文審査委員	教授 大内 淑代 教授 大橋 俊孝 准教授 寶田 剛志
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

脊椎椎間板ヘルニアが引き起こす腰痛、下肢痛は患者の日常生活の質を大きく低下させる。しかし破綻した線維輪の再生医療の研究はまだ途上段階である。

本研究では、転写因子Mohawk (Mkx)がマウスの椎間板の繊維輪外輪に発生期から発現すること、ヒトの椎間板でも線維輪外輪に強く発現することを見出し、その機能を解析した。Mkx^{-/-}マウスの線維輪外輪細胞は腱・靭帯関連遺伝子の発現が複数低下し、また椎間板繊維輪外輪のコラーゲン細線維径が小さかった。また野生型と比べてMkx^{-/-}マウスは加齢に伴い椎間板変性が進行し、力学的に脆弱な線維輪組織が形成されていることが確認された。

次にMkxが線維輪外輪の細胞の分化・組織形成に与える影響を、マウス胚由来の間葉系幹細胞であるC3H10T1/2を用いて検証した。結果、Mkxを導入した細胞は形態が紡錘形に変化し、種々の腱・靭帯関連遺伝子の発現の上昇が認められた。またこの細胞はマウス椎間板変性モデルの椎間板線維輪内に移植すると、豊富なI型コラーゲン線維を形成することが分かった。

以上から、Mkxは椎間板線維輪外輪の形成・維持・再生に重要な転写因子であると結論づけた。

論文審査結果の要旨

本研究は、ホメオボックス転写因子 Mohawk (Mkx) が椎間板線維輪の維持、再生を促進することを、*Mkx* ノックアウトマウス、ヒト組織の免疫組織化学法、培養細胞、モデル動物への細胞移植法を用いて、多面的かつ詳細に解明したものである。本研究による *Mkx* のコラーゲン線維束形成促進作用の発見、および *Mkx* が調節する遺伝子群の解明は、従来、根本的な治療が困難な椎間板ヘルニアに対して新たな治療法の開発を促す重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。さらには、*Mkx* 遺伝子発現調節機構についての考察、ヒトの加齢や疾患にともなう *Mkx* の発現変化についての研究も進展しており、基礎研究から臨床応用への橋渡し研究の模範となるような優れた研究であり、今後の一層の研究展開が大いに期待される。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。