福島県立医科大学 学術機関リポジトリ

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

Title	JAM-Bと可溶性JAM-Cの細胞-基質間接着は脂肪由来幹細胞の維持に重要である(内容・審査結果要旨)
Author(s)	山﨑, 森里生
Citation	
Issue Date	2018-03-21
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1407
Rights	This is the pre-peer reviewed Japanese version of "Biomedicines. 2021 Mar 10;9(3):278. doi: 10.3390/biomedicines9030278", used under CC BY 4.0
DOI	
Text Version	ETD

This document is downloaded at: 2024-04-28T13:27:31Z

Fukushima Medical University

論 文 内 容 要 旨

氏名（しめい）	山﨑（やまざき） 森里生（もりお）
学位論文題名	JAM-B と可溶性 JAM-C の細胞-基質間接着は脂肪由来幹細胞の維持に重要である

はじめに

脂肪由来幹細胞(ADSC)は採取しやすく様々な細胞系譜への分化能を保持していることから，再生医療における現実的な幹細胞リソースとして期待されている．しかしながらADSCにおいて自己複製能や分化能などの幹細胞性や増殖能がどのように制御されているかについては理解が進んでいない．本研究では，造血幹細胞や神経幹細胞など様々な組織幹細胞のマーカー分子としても知られるタイト結合膜貫通分子のJAMファミリー (JAMs)に着目し，マウスADSCおよび脂肪組織におけるJAMsの発現とその機能を明らかにした．

材料・方法

コラゲナーゼ処置による一般的な方法を用いて成体マウスの大腿部脂肪組織からADSCを単離培養し，半定量的RT-PCR，ウエスタンブロット，および免疫組織化学染色によりJAMsの発現を解析した．続いて成体マウスの大腿部脂肪組織の凍結切片を免疫組織化学染色してJAMsの分布を*in vivo*で明らかにした．次にADSC をJAMsのリコンビナント蛋白質(rJAMs) 上で培養し，その接着や幹細胞性に与える影響を評価した．さらに免疫沈降法によってJAMsのリン酸化状態や蛋白質複合体形成を解析した．

結果

8種類あるマウスJAMsのうちJAM-BとJAM-CがADSCの細胞表面に発現していた．またJAM-B/Cは，ADSCの供給源であるマウス脂肪組織の間質血管細胞群(stromal vascular fraction; SVF)にも分布しており，さらにJAM-Cは切断されて可溶化体のsJAM-Cとして基質に沈着していた．またsJAM-Cに相当するリコンビナントJAM-C (rJAM-C)上でADSCを培養すると幹細胞マーカーの発現が亢進した．免疫沈降ではJAM-B/Cが活性化型Srcファミリーキナーゼ(pY416-SFK)と複合体を形成しており，またpY416-SFK 依存性にJAM-Bのみがリン酸化されることが明らかとなった．

考察

rJAM-Cを使用したsJAM-Cの模倣実験の結果から,脂肪組織の基質に分布するsJAM-Cは脂肪幹細胞の幹細胞性を維持するニッチとして機能している可能性が考えられた．また,JAM-BとJAM-Cが様々な細胞でヘテロフィリックな会合を形成することや，JAMsのリン酸化が上皮細胞の分化や恒常性維持に貢献していることが既に知られている．これらの事実と本研究から得られた結果を合わせると，SVFがsJAM-Cを産生して脂肪組織の間質に放出し，そこに沈着したsJAM-CとADSCに発現するJAM-Bとのヘテロフィリックな会合に端を発するシグナルが，ADSCの幹細胞性を制御していると考えられた．

結語

本研究により，sJAM-CとJAM-Bによる基質ー細胞間接着がADSCの維持に重要なはたらきを担っていることが示された．基質ー細胞間の異種JAM分子の会合は間葉性幹細胞の新たな制御機構として重要であるばかりでなく，他の様々な組織幹細胞ニッチに関する理解を広げる可能性がある．

学位論文審査結果報告書

平成30年2月7日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

氏名　山崎　森里生

学位論文題名　JAM-B と可溶性 JAM-C の細胞―基質間接着は脂肪由来幹細胞の維持に重要である

近年、内臓脂肪細胞は様々な adipokine を産生する重要な細胞で慢性の炎症性疾患に重要な役割を果たすことや、間葉系幹細胞のソースとして重要であることが知られてきている。本研究は、マウス皮下脂肪細胞から幹細胞を単離・培養し、その分化・増殖能を検討したものである。組織幹細胞のマーカーとしてタイト結合膜貫通分子 JAM family に注目してその局在、*in vitro* での接着能、リン酸化状態、蛋白質複合体などを調べた。

JAM family のうち、JAM-B と JAM-C が脂肪由来幹細胞の表面に発現していた。JAM-B/C は，ADSC の供給源であるマウス脂肪組織の間質血管細胞群にも分布しており，さらに JAM-C は切断されて可溶化体の sJAM-C として基質に沈着していた。また sJAM-C に相当するリコンビナント JAM-C (rJAM-C)上で脂肪由来幹細胞を培養すると幹細胞マーカーの発現が亢進した．免疫沈降では JAM-B/C が活性化型 Src ファミリーキナーゼ(pY416-SFK)と複合体を形成しており，また pY416-SFK 依存性に JAM-B のみがリン酸化されることが明らかとなった。以上より、脂肪組織の基質に分布する sJAM-C は脂肪幹細胞の幹細胞性を維持するニッチとして機能している可能性が考えられた。また,JAM-B と JAM-C が様々な細胞でヘテロフィリックな会合を形成することや，JAMs のリン酸化が上皮細胞の分化や恒常性維持に貢献していることが既に知られており、本研究から得られた結果を合わせると、間質血管細胞群が sJAM-C を産生して脂肪組織の間質に放出し，そこに沈着した sJAM-C と脂肪由来幹細胞に発現する JAM-B とのヘテロフィリックな会合に端を発するシグナルが，脂肪由来幹細胞の幹細胞性を制御していると考えられた。

本研究は、sJAM-CとJAM-Bによる基質ー細胞間接着が脂肪由来幹細胞の維持に重要な役割を担っていることを示したものであり、学位論文に値する新知見が得られている。すでに新たな関連プロジェクトが進行しているようで、さらなる研究が望まれる。

論文審査委員

主査　山本　俊幸

副査　井上　直和

副査　植村　武文