

P0T1a deficiency in mesenchymal niches perturbs B-lymphopoiesis

中島, 健太郎

<https://hdl.handle.net/2324/7182372>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : © The Author(s) 2023



(別紙様式2)

氏 名	中島 健太郎
論 文 名	POT1a deficiency in mesenchymal niches perturbs B-lymphopoiesis
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 前田 高宏 副 査 九州大学 教授 中島 欽一 副 査 九州大学 教授 新納 宏昭

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Protection of Telomere 1a (POT1a)は、テロメアに結合するタンパク質である。POT1aの欠失は加齢に伴う骨髄において起こる造血不均衡に関連しており、多分化能を維持するにはテロメアの保護が不可欠であることを示唆している。間葉系幹細胞 (MSC) は骨髄の造血ニッチの構成要素であるため、その機能不全は造血不全に関連していることが予想されるが、間葉系幹細胞におけるテロメア保護の重要性はまだ解明されていない。今回申請者らは、間葉系幹細胞におけるPOT1aの欠失により、骨形成分化の障害を引き起こすことを見出した。in vitroの実験においてPOT1a欠失KSCは骨分化障害をきたし、遺伝子発現解析で骨分化マーカーの有意な発現低下を認め、メタボローム解析においてはPPAR経路の亢進が示唆され、脂肪酸の細胞内蓄積と過剰なROS産生およびDNA損傷があることが判明した。さらにMSC特異的POT1a欠失マウスは、IL-7を産生する骨内層に存在する骨芽細胞の数的減少により骨形成不全を示した。POT1a欠失マウスの末梢血解析、および骨髄を用いたシングルセル解析により、Bリンパ球の生成が選択的に障害されていることが明らかにした。これらの結果より、POT1a欠失MSCで構成される骨髄微小環境がBリンパ球の分化を支持できず、加齢に伴う造血不均衡の原因となる可能性があることが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者15名であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。