

論 文 要 旨

Fibroblast growth factor 2 stimulates proliferation of human adipose derived stem cells
via Src activation

(ヒト脂肪幹細胞に対する線維芽細胞増殖因子-2 の Src を介した増殖効果の検討)

関西医科大学形成外科学講座
(指導：楠 本 健 司 教授)

馬 園 園

【研究目的】

ヒト脂肪幹細胞は多分化能を有し、低侵襲で採取可能であり、形成外科分野で実用化が期待される体性幹細胞であると報告されている。FGF-2 がヒト脂肪幹細胞の成熟脂肪幹細胞への分化を促進するとともに低酸素下での増殖促進に関与することはこれまで報告されているが、その両者の細胞内外の情報伝達機構には不明な点が多い。本研究では、脂肪幹細胞における FGF-2 の細胞増殖の検討とその細胞内情報伝達経路の解明を目的とする研究計画を立案した。

【研究方法】

ヒト脂肪幹細胞を FGF-2 とともに培養し、細胞増殖を評価した。その増殖効果に対する FGF 受容体 (FGFR) 阻害剤 (NVP-BGJ398)、ERK1/2 阻害剤 (PD98059)、PI3K/Akt 阻害剤 (LY294002)、JNK 阻害剤 (SP600125) および p38 MAPK 阻害剤 (SB203580) および Src 阻害剤 (PP1) の効果を検討した。同時に、タンパク質レベルで ERK1/2、JNK、p38、Akt などのシグナル伝達酵素に対する FGFR 阻害剤の効果を評価し、FGF-2 による Src 活性化の関与も検討した。

【結果】

FGF-2 は、脂肪幹細胞の増殖を著しく促進して、細胞周期における S および G2/M 期への進行を促進した。FGF-2 による細胞増殖は、FGFR 阻害剤 (NVP-BGJ398) および Erk1/2 阻害剤 (PD98059)、PI3K/Akt 阻害剤 (LY294002)、JNK 阻害剤 (SP600125)、および p38MAPK 阻害剤 (SB203580) のシグナル伝達経路阻害剤によって阻害された。FGFR 阻害剤は Akt、Erk1/2、JNK、p38 などのプロテインキナーゼの活性化を低下させた。FGFR の下流因子である Src は FGF-2 によって活性化され、その活性化は FGFR 阻害剤によって阻害された。Src の下流情報伝達酵素である MEK1/2 は、FGF-2 によって同様に制御されていた。Src 阻害剤 (PP1) は Src および MEK1/2 の阻害を介して脂肪幹細胞の増殖を著しく阻害した。

【考察】

Src は、細胞膜直下に局在する非受容体型のチロシンキナーゼであることが知られている。PP1 は Src 選択的チロシンキナーゼ阻害剤として報告されており、Src キナーゼが関与する情報伝達経路の研究に広く用いられている。本研究では各種情報伝達酵素の阻害剤と FGFR 阻害剤は FGF-2 を介した増殖を阻害した。また、Src および MEK1/2 のリン酸化は FGF-2 投与後に増加した。一方、FGFR 阻害剤 NVP-BGJ398 および Src 阻害剤 PP1 添加後には阻害された。FGF-2 の添加により Akt のリン酸化が認められた。これらの結果は、Src 活性化は FGF-2 を介した ASC の増殖に不可欠で、マルチシグナリング経路の活性化にもつながり、特に Src の下流酵素である MEK1/2 の活性化は FGF-2 介在性の増殖に必要であることを示した。

【結語】

ヒト脂肪幹細胞に FGF-2 を添加すると、ERK1/2, JNK, Akt, p38 経路の他に新たな Src 経路を介して増殖が促進することを明らかにした。本研究は、FGF-2 を用いた脂肪幹細胞の増殖機構のメカニズムの一端を解明し、脂肪幹細胞を用いた大量培養法の開発や、創傷治癒分野への幹細胞治療への応用などの幹細胞医療の発展につながることを期待されている。