



Title	Studies on the role of prolyl oligopeptidase in mouse trophoblast stem cell differentiation [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	丸山, 優樹
Citation	北海道大学. 博士(生命科学) 甲第13170号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/70056
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Yuki_Maruyama_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学） 氏名 丸山 優樹

	主査	准教授	木村 敦
審査担当者	副査	教授	山下 正兼
	副査	教授	勝義 直
	副査	准教授	荻原 克益

学位論文題名

Studies on the role of prolyl oligopeptidase in mouse trophoblast stem cell differentiation
(マウス胎盤幹細胞分化におけるプロリルオリゴペプチダーゼ機能に関する研究)

博士学位論文審査等の結果について（報告）

プロリルオリゴペプチダーゼ (POP) は 40 年以上前に発見されたプロテアーゼで、プロリン残基の C 末端を切断するという特殊な活性と広い分布から、さまざまな分野で注目を集めてきた。しかし、POP の発現レベルが特に高い発生過程におけるその生理機能はまったく解明されておらず、ノックアウトマウスでも系統によって異なる結果が得られていたため実際の生理機能は不明なままであった。著者は哺乳類の発生において最も重要な胎盤に注目して、POP が胎盤分化に機能するのではないかという仮説をたて、Trophoblast Stem Cell (TS 細胞) を用いた実験系を用いて検証を行った。その結果、POP が胎盤を構成する 2 種類の細胞種つまり Trophoblast Giant Cell (TGC) と Spongiotrophoblast (SpT) の分化過程で極めて重要な役割を果たすことを発見した。また、このうち SpT への分化に関しては、POP が *Mash2* 遺伝子の発現を調節することによるものであることも示唆した。これらの成果は、POP の新たな生理機能を明らかにしただけでなく、胎盤分化の新しいメカニズムを解明したのもであり、プロテアーゼ機能の多様性という観点からも重要な知見をもたらすものである。

本研究では最初に TS 細胞の分化系が著者の手によって正しく作動することを確認した後、POP の発現について詳細に解析した。その結果、mRNA レベルとタンパク質レベル、酵素活性が必ずしも同様の変動を示さないものの、TS 細胞分化過程を通して POP が高いレベルで主に細胞質に存在することを示した。次に著者は、POP 特異的阻害剤である SUAM-14746 を

加えることで POP の TS 細胞分化における機能を検証した。顕微鏡観察の結果、SUAM-14746 を加えて 4 日間分化誘導した TS 細胞系では、コントロールに比べて明らかに異なる細胞集団となっていた。そこで胎盤を構成する細胞各種のマーカー遺伝子の発現を調べたところ、TGC と SpT のマーカー遺伝子である *Tpbpa* と *Pl1* の発現が阻害剤によって劇的に低くなっていることがわかった。しかも SUAM-14746 の濃度を変えて実験すると、これらのマーカー遺伝子の発現が濃度依存的に低くなることもわかった。この時、SUAM-14746 が TS 細胞に含まれる POP の酵素活性を確かに阻害できることと TS 細胞に毒性を示さないことも確認した。したがって、POP は胎盤において TGC と SpT の分化を調節する重要な因子であると結論した。

本研究では次に、POP が SpT の分化を調節する分子メカニズムを検証した。SpT 分化には最も重要なマスター遺伝子が存在しており、マウスの *Mash2* 遺伝子がそうであることがすでに知られている。著者は TS 細胞分化において、POP がこの *Mash2* 遺伝子の発現に影響していることを明らかにした。そして間接的ではあるが、この調節が POP によるリン酸化酵素の調節によるものであることを示唆した。これらの成果は POP の発生過程における生理機能を初めて明らかにしたものであり、今後、プロテアーゼ機能や胎盤分化のメカニズムを解析する際に極めて重要な知見を与えたものであると評価できる。

以上のように著者は、プロテアーゼによる胎盤分化の調節について、十分に深い知見を得ることに成功し、科学の発展に確実に貢献したとすることができる。よって著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。