

氏名	穆 欣迪
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 7106 号
学位授与の日付	2024 年 9 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Exploring the Regulators of Keratinization: Role of BMP-2 in Oral Mucosa (角化の調節因子の探索： 口腔粘膜における BMP-2 の役割)
論文審査委員	教授 寶田剛志 教授 森実 真 教授 久保田 聡

学位論文内容の要旨

The oral mucosa functions as a physico-chemical and immune barrier to external stimuli, and an adequate width of the keratinized mucosa around the teeth or implants is crucial to maintaining them in a healthy and stable condition. In this study, for the first time, bulk RNA-seq analysis was performed to explore the gene expression of laser microdissected epithelium and lamina propria from mice, aiming to investigate the differences between keratinized and non-keratinized oral mucosa. Based on the differentially expressed genes (DEGs) and Gene Ontology (GO) Enrichment Analysis, bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) was identified to be a potential regulator of oral mucosal keratinization. Monoculture and epithelial-mesenchymal cell co-culture models in the air-liquid interface (ALI) indicated that BMP-2 has direct and positive effects on epithelial keratinization and proliferation. We further performed bulk RNA-seq of the ALI monoculture stimulated with BMP-2 in an attempt to identify the downstream factors promoting epithelial keratinization and proliferation. Analysis of the DEGs identified, among others, IGF2, ID1, LTBP1, LOX, SERPINE1, IL24, and MMP1 as key factors. In summary, these results revealed the involvement of a well-known growth factor responsible for bone development, BMP-2, in the mechanism of oral mucosal keratinization and proliferation, and pointed out the possible downstream genes involved in this mechanism.

論文審査結果の要旨

口腔粘膜は物理的・化学的刺激に対するバリアとして機能しており、歯やインプラントの周囲に十分な幅の角化粘膜が存在することは、それらを健康で安定した状態に保つために極めて重要である。申請者らの研究グループは、初めてバルク RNA-seq 解析を行い、マウスのレーザーマイクロダイセクションによる上皮および粘膜固有層の遺伝子発現を調べ、角化口腔粘膜と非角化口腔粘膜の違いを調査することを目的とした。発現量の異なる遺伝子 (DEG) と遺伝子オントロジー (GO) の濃縮解析に基づき、骨形成因子 2 (BMP-2) が口腔粘膜の角化の潜在的な調節因子であることが判明しました。空気-液体界面 (ALI) における単層培養および上皮-間葉系細胞共培養モデルにより、BMP-2 が上皮の角化および増殖に直接的な正の効果をもたらすことが示された。さらに、上皮の角化および増殖を促進する下流因子を特定するために、BMP-2 で刺激した ALI 単層培養のバルク RNA-seq を行った。同定された DEG の解析により、IGF2、ID1、LTBP1、LOX、SERPINE1、IL24、MMP1 などが主要因子として特定された。まとめると、これらの結果から、口腔粘膜の角化および増殖のメカニズムに、骨形成に関与する周知の成長因子である BMP-2 が関与していることが明らかになり、このメカニズムに関与する可能性のある下流遺伝子が指摘された。

論文審査委員から、解析方法や、研究結果の考察について質疑があり、関連研究に基づいた論理的な考察による回答が申請者よりなされた。本研究は、口腔粘膜での RNAseq 解析の Bioinformatics 解析を取り込んだ画期的な研究であり、価値ある業績であると認める。

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。