

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称      博士 (医 学)      氏 名 濱 内 祝 嗣

	主査	教授	大 場 雄 介
審査担当者	副査	教授	岩 永 敏 彦
	副査	教授	三 輪 聡 一
	副査	教授	廣 瀬 哲 郎

### 学 位 論 文 題 名

もやもや病特異的 iPS 細胞由来血管内皮細胞の多角的解析  
(Comprehensive analysis of endothelial cells  
derived from moyamoya disease-specific induced pluripotent stem cells)

健康人由来人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell, iPS 細胞) およびもやもや病患者由来 iPS 細胞から血管内皮細胞を分化誘導し、もやもや病 iPS 細胞由来の内皮細胞ではチューブ形成能が低下していること、インテグリン  $\beta 3$  などの血管新生に関わる細胞外マトリックス受容体関連遺伝子の発現が低下していることを示した。また、プロテオミクス解析により多数のスプライシング制御因子の発現が亢進していることが明らかになり、もやもや病において特異的なスプライシングパターンが存在する可能性が示唆された。

質疑応答において、主査および副査からはなされた様々な質問に対し、申請者は適切に回答した。例えば、本研究において末梢血単核球から iPS 細胞を作製した妥当性についての質問に対しては、線維芽細胞よりも採取方法が低侵襲であるという点で末梢血単核球を用いる手法が優れているが、リプログラミングする細胞種によって、作製した iPS 細胞や分化誘導後の内皮細胞にどのような違いが生じるのかを、今後検証する必要があると回答した。また、もやもや病で認められる RNF213 遺伝子の変異と本研究で得られたマイクロアレイやプロテオミクスの結果との関連性についての質問には、RNF213 変異体の強制発現や発現阻害などの実験により、細胞機能がどのような影響を受けるか、また、遺伝子発現やたんぱく質発現がどのように変化するかを検証する必要がある旨を回答した。また、内皮細胞のみではなく、平滑筋等への分化誘導を行いマイクロアレイなどの解析を行ってはどうかといった指摘もあり、申請者より、今後の研究において検討する必要があるとの回答があった。

この論文は、もやもや病の病態研究において細胞外マトリックス受容体、スプライシング制御因子という新たな病因の可能性を示した点において高く評価され、今後のもやもや病の病態研究への貢献が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。