

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 本谷 和俊

主査 教授 清野 研一郎
審査担当者 副査 教授 清水 宏
副査 教授 岩崎 倫政
副査 教授 佐邊 壽孝

学位論文題名

人工多能性幹細胞（iPS 細胞）からの軟骨細胞分化誘導と糖鎖解析を用いた
新規バイオマーカーの探索

(Chondrogenic differentiation of mouse induced pluripotent stem cells (iPSCs) and identification of differentiation biomarkers for the chondrogenic differentiation of iPSCs using glycomics monitoring)

近年、関節軟骨損傷に対する新規治療法として iPS 細胞などの幹細胞を用いた軟骨再生治療が注目を集めている。そのためには、幹細胞から軟骨細胞への有用な分化誘導法を確立し、それに関わる分化マーカーを同定することが不可欠である。本研究で申請者らは iPS 細胞由来間葉系幹細胞様細胞 (iPS-MSCs) を経由する多段階分化と UPAL gel 3D culture を組み合わせることで、iPS 細胞が特異的に軟骨細胞に分化誘導されることを示した。次に、iPS 細胞から軟骨細胞へ分化した細胞やその前駆細胞の性質を評価することを目的に、その分化過程に関連する新規分化マーカーの探索へと研究を進めた。その結果、糖鎖がマウス iPS 細胞から軟骨細胞への分化過程で分化マーカーとなる可能性を見出し、軟骨細胞への分化過程で特徴的な構造変化を示すいくつかの糖鎖を同定するに至った。

審査に当たり副査の佐邊教授より、細胞培養ではマイコプラズマ感染や他の潜在性の感染を隠蔽する可能性があるため抗生物質を恒常的に使用するべきではないとの助言、また臨床応用を最終目標とした研究においては、ヒトを対象にした研究を行うべきであるとの助言があり、申請者は今後注意して研究を進めていきたいと回答した。副査の清水教授から、iPS 細胞を軟骨再生医療に用いる際の免疫拒絶反応への対策について質問があった。申請者は HLA をホモ化した iPS 細胞バンクが準備されており、これを用いる事で拒絶反応の発生を最小限にできる事、また軟骨組織は血管などに乏しく拒絶反応の対象になりにくい点を説明した。岩崎教授からは、未分化な状態で iPS 細胞を UPAL ゲルに包埋した群でも、軟骨分化誘導を行うことにより細胞がアルシアンブルーに濃染されることについて質問があった。申請者は、未分化な iPS 細胞からの軟骨分化誘導でも軟骨への分化は起こっていると考えられるが、RT-PCR の結果からその分化は骨芽細胞や脂肪細胞へも起こっていると回答した。主査の清野教授から、アルギン酸を軟骨分化に用いることの利点について質問があり、申請者はアルギン酸は細胞外マトリックスに似た糖鎖構造を有し、scaffold マテリアルあるいは carrier として用いることで軟骨再生を促進すると回答した。更に本研究で用いた UPAL ゲルがエンドトキシン含有量を低減化することにより、生体内での炎症惹起を起こさない点にも言及し、従来のアルギン酸ゲルでは困難であった臨床での応用が可能となったと回答した。さらに清野教授から、幹細胞を用いた軟骨再生医療に関して、現在臨床応用が試みられている方法について質問があり、申請者は BMSCs を用いた軟骨再生医療について回答した。

本研究で得られた成果により、幹細胞由来軟骨細胞を用いた現行の再生治療の抱える問題点の解決が可能となり、がん化リスクのない安全な軟骨再生医療の臨床応用が加速化することが期待された。

審査員一同はこれらの成果を評価し、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）の学位を受ける資格を有すると判定した。