HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ヒト表皮角化細胞由来iPS細胞からの間葉系幹/間質細胞の樹立［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	西村, ちひろ
Description	配架番号：2474
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13460号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74724
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Chihiro_Nakayama-Nishimura_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

（様式 16）

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　西村（中山）　ちひろ

審査担当者　主査　教　授　佐々木　秀直
副査　教　授　神谷　温之
副査　教　授　森本　裕二
副査　准教授　志賀　哲

学 位 論 文 題 名

ヒト表皮角化細胞由来 iPS 細胞からの間葉系幹/間質細胞の樹立
(The development of induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem/stromal cells from human epidermal keratinocytes)

申請者は、表皮角化細胞から作成した iPS 細胞を間葉系幹/間質細胞(MSC)へと分化誘導し、その細胞をモデル動物を用いて異種間移植を行い、現在治療法の知られていない表皮水疱症(EB)の細胞治療の可能性について発表した。
副査の神谷教授から、1)生体内での機能評価に創傷マウスを用いた理由について、2)病態のモデルマウスとして特に VII 型コラーゲン欠損マウスを用いなかった理由について、3)iPS 細胞を作成する過程でセンダイウイルスを用いるデメリットについて、4)復帰変異で正常化した皮膚組織から十分な細胞量が得られるか、について質問があった。申請者は、骨髄由来 MSC を用いた先行研究を参考に同様の動物モデルを用いたこと、VII 型コラーゲン欠損マウスは皮膚症状が重篤であり実験に使用できなかったこと、センダイウィルスベクターの利用により宿主ゲノムへの遺伝子挿入がない安全性の高い iPS 細胞の樹立方法となっており、明らかなデメリットはないこと、皮膚組織量としては十分だが復帰変異体を有する細胞の比率が少ないため、変異体からの iPS 細胞株樹立には未だ成功していないと、回答した。
ついで副査の森本教授から、RDEB(劣性栄養障害型表皮水疱症)と健常人からそれぞれで試みた理由とその相違について、ヒト MSC がマウスに生着するのであれば異種間移植が可能ではないか、熱傷など他の疾患への治療法として応用の可能性について、質問があった。申請者は、RDEB 患者からの復帰変異モザイクをきたした iPS 細胞が得られなかったので、RDEB 患者の病変のある iPS 細胞と健常人の iPS 細胞から作成したこと、患者由来 MSC では *COL7A1* の発現が減弱していること、マウスでの実験は VII 型コラーゲンの沈着を見るのが目的であり長期的に生着するか否かは評価していないこと、心筋梗塞や脳梗塞については MSC の応用が既に検討されており、熱傷に対しては MSC の投与よりも自家培養表皮を用いた再生医療が試みられているが、MSC の投与もまた有効である可能性のあることを回答した。ついで副査の志賀准教授から、患者由来の iPSC-MSC と HLA を合わせた健常人由来の同種 iPSC-MSC のどちらが現実的なのか、iPSC-MSC が十分な量確保できた場合、局所投与と静脈投与のどちらが効果的であるか、どの程度の期間で実用化されるのか、について質問があった。こ

れに対して申請者は、患者復帰変異由来の iPSC-MSC はまだ作成できてはいないので現時点では HLA を合わせた健常人由来の iPSC-MSC の方が可能性が高いと考えていること、全身に病変が出ているので静脈投与が良いこと、実用化までにはプロセスが多くすぐに実用化できるというわけではないと、回答した。最後に主査である佐々木教授から、RDEB 患者皮膚由来 iPS 細胞にゲノム編集技術を導入して病原性変異を人工的に正常化する可能性について、細胞治療に必要な細胞量を確保できる期間について質問があった。申請者は、ゲノム編集技術については検討中であること、治療に必要な MSC の確保については条件がそろえば最短で 2 ヶ月程度で可能と回答した。申請者は何の質問に対しても、申請者は自らの研究結果を中心に、文献の考証を加えて、適切に回答した。

この論文は表皮角化細胞由来の iPS 細胞から間葉系幹/間質細胞への分化誘導が可能であること、モデル動物を用いて RDEB に対して細胞治療への可能性を示した点で高く評価され、今後、表皮水疱症への臨床応用が期待される。

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。