

氏名	杭瀬 崇
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 5196 号
学位授与の日付	平成 27 年 6 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Establishment of a pancreatic stem cell line from fibroblast-derived induced pluripotent stem cells (繊維芽細胞由来 iPS 細胞を用いた膵幹細胞株の樹立)
論文審査委員	教授 大橋 俊孝 教授 大塚 愛二 准教授 近藤 洋一

### 学位論文内容の要旨

糖尿病に対する細胞治療では、本来の膵島細胞と類似した機能を持つ膵内分泌細胞を十分量生産することが重要である。iPS 細胞はこの機能的な膵内分泌細胞を生産する究極のソースであるが、iPS 細胞は高い催腫瘍性があり、また、特定の細胞へと分化誘導する困難さがあるために、基礎研究や細胞治療にはまだ高い障壁がある。この研究の目的はマウス繊維芽細胞由来 iPS 細胞から膵幹細胞株を樹立することにあつた。

マウス繊維芽細胞由来の iPS 細胞に多段階の分化誘導をかけることによりインスリン分泌細胞へと誘導した。分化誘導プロトコールは従来の方法に修正を加えたものを使用した。候補細胞のうち、膵幹細胞はその細胞形態と PDX1 発現によって選択した。膵幹細胞の膵内分泌能力は RT-PCR、real-time PCR、免疫染色、およびグルコース負荷試験を用いて評価した。膵幹細胞の催腫瘍性については、細胞をヌードマウスの左大腿根部皮下に移植し評価した。

iPS 由来膵幹細胞は膵への分化を示すマーカーである転写因子 (PDX1) を発現し、その増殖速度は 80 回以上の継代を重ねても衰えなかった。この膵幹細胞由来の内分泌細胞はインスリンと膵関連の遺伝子を発現し、グルコース刺激に応答してインスリンを分泌した。iPS 細胞を移植したマウスには腫瘍が形成されたが、同量の膵幹細胞を移植したマウスには腫瘍形成は認めなかった。

iPS 細胞を用いた、より効果的かつ安全なインスリン分泌細胞への新しいアプローチ方法を供給する。このアプローチが将来的に、糖尿病患者自身の細胞を用いた細胞移植治療に発展することを期待したい。

### 論文審査結果の要旨

糖尿病に対する細胞治療では、本来の膵島細胞と類似した機能を持つ膵内分泌細胞を十分量生産することが重要である。ES 細胞を用いた分化誘導の報告や少量の膵幹細胞の分離の方法も報告されているが、さまざまな障壁や困難さがある。申請者は新たな機能的な膵内分泌細胞を生産するソースとしてマウス繊維芽細胞由来 iPS から膵幹細胞株の樹立をした。さらに多段階の分化誘導をかけることによりインスリン分泌細胞へと誘導した。

本研究結果は、iPS 細胞を用いた、より効率的かつ安全なインスリン分泌細胞作製への新しいアプローチ法を提供する価値のある研究である。

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。