

# 琉球大学学術リポジトリ

## 自律複製型 RNAベクターによる人工臍幹細胞 (iTS-P)の樹立

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2019-05-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Miyagi-Shiohira, Chika, 潮平, 知佳 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/44339">http://hdl.handle.net/20.500.12000/44339</a>

(別紙様式第7号)

## 論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 論文博	第 号	氏 名	潮平知佳
論文審査委員		審査日	平成 31年 3月 19日	
		主査教授	益崎裕亨	
		副査教授	松下 正之	
		副査教授	岸本 英博	
(論文題目)				
Characterization of induced tissue-specific stem cells from pancreas by a synthetic self-replicative RNA. (自律複製型 RNA ベクターによる人工膵幹細胞 (iTS-P)の樹立)				
(論文審査結果の要旨)				
<p>「研究の概要(背景と目的)」膵幹/前駆細胞は糖尿病に対する細胞移植療法をはじめ膵臓再生医療の基盤となる細胞源として期待されているが、自己複製能のある膵幹細胞の単離は非常に困難である。昨今、ES/iPS 細胞からインスリン分泌細胞を作成する方法が国内外の多くの施設で報告されているが、最終的なインスリン分泌細胞への分化誘導効率が低く、臨床応用化へは至っていない。本研究では、自律複製型 RNA ベクターを利用して染色体に傷をつけない手法で、マウス膵組織から人工膵幹細胞(iTS-pancreas: iTS-P)を作成することを目的とした。</p> <p>「研究内容」24 週齢の老化マウスの膵組織に iPS 細胞を作成する要領で、自律複製型 RNA ベクターを使用し、初期化因子(OCT4、KLF4、SOX2 と GLS1)を遺伝子導入した。その結果 42 個のクローンが確認された。42 クローン中 34 クローンが自己複製能を獲得していたが、そのうち 6 クローンは iPS 細胞様形態を呈し、安全性試験においても腫瘍形成が見られ、iPS 細胞であると判定した。自己複製能のある他 28 クローンには腫瘍形成は見られず、iTS-P 様形態を示しており、膵関連細胞で発現する Pdx1 遺伝子の発現が高かった。さらにその中で、インスリン(Ins1、2)の遺伝子発現が特に高い 1 クローン iTS-P23 細胞に関して詳しく検討した。選択した iTS-P23 細胞は内胚葉および膵前駆細胞特有な遺伝子の発現が高かったが、膵島細胞との比較では弱かった。次に iTS-P23 細胞のインスリン分泌細胞への分化誘導効率を ES 細胞と比較した。iTS-P23 細胞は膵島細胞関連の遺伝子発現は ES 細胞より 2 から 6 倍高く、Insulin、C-peptide 陽性細胞の数は ES 細胞の 6 倍高かった。糖応答試験では Low グルコースで 10 から 20 倍、High グルコースでは 60 倍高い糖に対するインスリンの応答能が確認された。さらに、メチレーション解析およびマイクロアレイ解析の結果、iTS-P23 細胞は膵臓のエピジェネティックメモリを多く残していることが確認され、そのために ES/iPS 細胞よりも効率よくインスリン分泌細胞への分化誘導効率が良いことが確認された。</p> <p>「研究の意義と学術水準」今回作成した iTS 細胞の特徴として 1)樹立効率が iPS 細胞よりも高い、2)分化誘導効率が iPS 細胞よりも高い、3)奇形腫形成がなく ES/iPS 細胞で懸念される腫瘍形成の心配がないの 3 点が挙げられ、安全で効率のよいインスリン分泌細胞源として期待できる。本研究は学術的にも十分な水準に達していると判断され、今後、臨床応用化に向けたさらなる検討により、膵臓再生医療のために貢献できる研究成果であると考えられる。</p>				
以上の結果より、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。				

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。  
 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。  
 3 \*印は記入しないこと。