

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	岸 野 喜 一
論文審査担当者	主 査	内科学	福 田 恵 一	
システム医学	洪	実	整形外科学	中 村 雅 也
生理学	岡 野 栄 之			
学力確認担当者：			審査委員長：洪	実
			試問日：平成28年	1月29日
(論文審査の要旨)				
論文題名：Derivation of Transgene-Free Human Induced Pluripotent Stem Cells from Human Peripheral T Cells in Defined Culture Conditions (既知組成培養条件下でのヒト末梢血T細胞からのiPS細胞樹立)				
<p>人工多能性幹細胞 (iPS細胞) は再生医療などで幅広い有用性が期待される細胞源である。その中でも、温度感受性センダイウイルス (SeV) ベクターを用いて樹立した末梢血T細胞由来iPS細胞 (TiPS細胞) は、検体採取の低侵襲性や外来導入遺伝子の残存がない点において有用性が示されている。本研究では、フィーダー細胞の代わりに既知組成の細胞外マトリックス (ECM) を樹立培養時に用いることで、外来抗原の持ち込みを減少させることができ、かつ通常の多能性・自己増殖性を有したTiPS細胞の樹立が可能であることを明らかにした。</p> <p>審査では、まず主論文題目で「既知組成培養条件下」と表記した点について問われた。フィーダーフリー培養かつ使用した試薬が過去の論文などで大部分の組成が明示されている為と回答された。また、主論文題目の日本語表示で「Transgene-Free」を表記しなかった点についても問われ、transgeneを使用せずにiPS細胞を樹立したと誤解される可能性があり、あえて示さない方が適切と考えられた為と回答された。次に、マトリゲル以外のECM培養条件下での樹立効率などの比較について問われた。ビトロネクチンなど他のECM及び培地の組み合わせも検討したが、結果的にはマトリゲルとmTeSR1培地の組み合わせが最も樹立効率が良好であったと回答された。次に、フィーダーフリー培養下での臨床的に許容される樹立株の安定性について問われた。樹立直後の株数に対する最終的に多能性幹細胞として機能しうる株数は、継代過程での脱落株数を考慮すると、フィーダー細胞下の樹立に比して低率となるものの、実際の移植時での使用に想定される優れた数株を確保することは可能であると回答された。また、その他の細胞特性についてもフィーダー細胞下との比較について問われ、今後比較検討が必要と回答された。さらに、フィーダーフリーでの樹立TiPS細胞の移植心筋再生医療への使用の実現可能性について問われた。TiPS細胞から分化させた心筋細胞が通常心筋と同様の特徴を有することは他の解析結果で既に示したと回答された。また、必要細胞数の確保にあたって、フィーダーフリー培養下で樹立したTiPS細胞を継代し、細胞数を増幅させていく段階での核型異常の発生率などが重要な点であり、長期培養下での細胞品質評価を慎重にする必要があると回答された。最後に、臨床応用化に向けた改善点が必要であるか問われた。マトリゲルやCD3抗体など異種動物種由来の成分を含有するものが残存しており、異種動物種由来ではない試薬への置換などが今後必要であると回答された。</p> <p>以上、長期培養下での細胞品質の評価や残存する異種動物成分の除去などに課題は残すものの、既知組成フィーダーフリー培養条件下でのTiPS細胞の樹立方法の確立は、再生医療の今後の発展にとって有意義な研究であると評価された。</p>				