

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	奥 野 博 庸
論文審査担当者	主 査	ゲノム医学	小 崎 健次郎	
	小児科学	長谷川 奉 延	ゲノム医学	工 藤 純
	内科学	鈴 木 則 宏		
学力確認担当者：			審査委員長：長谷川 奉延	
			試問日：平成29年 2月14日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Changeability of the fully methylated status of the 15q11.2 region in induced pluripotent stem cells derived from a patient with Prader-Willi syndrome (プラダーウィリー症候群患者由来人工多能性幹細胞における完全にメチル化された15番染色体11.2領域のメチル化状態の可変性)				
<p>プラダーウィリー症候群 (Prader-Willi syndrome: PWS) は、15番染色体長腕15q11.2領域に存在する親由来特異的にメチル化を受けるインプリンティングコントロール (PWS-imprinting control: PWS-IC) 領域のメチル化異常すなわち高メチル化を伴う疾患で、視床下部の機能不全を主徴とする。大部分の症例はPWS-IC領域を含む欠失により発症する (欠失型PWS) が、一部の症例は欠失を伴わず、15番染色体の片親性ダイソミー (ダイソミー型PWS) により発症する。PWSの細胞治療をめざし、患者由来の人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells: iPS細胞) の作成が行われているが、これまでの研究では、iPS細胞化に伴うPWS-ICの高メチル化の是正は報告されていない。本研究では、多数のPWS由来iPS細胞株を検討することにより少なくとも一部のiPS細胞株 (22株中4株) では、高メチル化の是正が起きることを初めて示した。さらにこの脱メチル化は、全染色体中ではPWS-IC領域に特異的に認められることを示した。</p> <p>審査では、まず脱メチル化の定量方法が妥当であるかについて問われた。PWS患者の診断に一般的に用いられているパイロシーケンス法と並行し、別原理に基づくビーズアレイによるメチル化解析により確認を行った、と回答された。次にiPS細胞化に伴い観察されたPWS-ICの脱メチル化の機序について問われた。一般論として、相同染色体の相同部位との相互作用が、親由来特異的にメチル化を受けるインプリンティング領域のメチル化維持に寄与する機構が提唱されていることが論じられた。相同染色体領域を欠く欠失型PWSでは、上述のメチル化維持機構が損なわれている可能性があるとして回答された。これに対し、ダイソミー型PWSではiPS細胞化による脱メチル化が起きるかを問われた。ダイソミー型PWS患者1名由来のiPS細胞6株において、iPS細胞化に伴う脱メチル化を認めなかったとの自験データも追加して提示された。他の染色体との相互作用は欠失型と比較するとダイソミー型PWSで維持されやすいとの推論がなされた上で、より多くの患者・細胞株を用いた検討が必要であると回答された。PWS患者の治療法の開発への展望について問われた。正常人iPS細胞から視床下部細胞への誘導が可能であるとの他グループのデータが紹介され、視床下部への定位脳手術等の手法によりiPS細胞由来視床下部細胞による治療が期待されると回答された。これに対して患者由来iPS細胞に伴う脱メチル化を用いずに、HLA型が適合した正常人由来iPS細胞を利用する戦略がより現実的ではないかとの指摘がなされた。患者由来細胞を用いることで免疫拒絶の可能性をより排除できると利点が説明された。</p> <p>以上、iPS細胞化に伴うPWS-IC領域の脱メチル化機構についてさらなる検討を要するが、PWSに対する細胞治療の可能性を具体的に示した点で有意義な研究であると評価された。</p>				