

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	貞 廣 威 太 郎
論文審査担当者	主 査	内科学	福 田 恵 一	
	生理学	岡 野 栄 之	システム医学	洪 実
	外科学	志 水 秀 行		
学力確認担当者：			審査委員長：岡野 栄之	
			試問日：平成30年11月27日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Tbx6 Induces Nascent Mesoderm from Pluripotent Stem Cells and Temporally Controls Cardiac versus Somite Lineage Diversification (Tbx6は多能性幹細胞から中胚葉を誘導し、心血管系と筋骨格系への分化を制御する)				
<p>本研究では、心臓再生に有用である心臓中胚葉細胞を単一遺伝子によって多能性幹細胞から選択的に誘導する方法の確立を目的とし、ダイレクトリプログラミング法を応用したスクリーニングにより、これまで心臓発生との関係が明らかでなかった転写因子TBX6を発見した。さらにTBX6が多能性幹細胞からの心血管系および筋骨格系への分化制御因子であることを発見した。</p> <p>審査では、まず心臓再生の先行研究である線維芽細胞の心筋ダイレクトリプログラミング法と本研究の差異、心筋細胞誘導効率について問われた。本研究はダイレクトリプログラミング法と異なり、ヒト線維芽細胞での検討を行っていない。さらに線維芽細胞から心筋細胞を誘導する先行研究と、幹細胞から心筋細胞を誘導する本研究は目的・背景が異なる研究であり、心筋細胞誘導効率を比較できる共通の指標が存在しないと回答された。一方で、心筋細胞のみを誘導する先行研究と比較し、本研究は血管内皮細胞も誘導可能であり、心筋梗塞において、途絶された血流を再開し多くの心筋が再生・生着できる余地があり、増殖能を有している心臓中胚葉細胞からは大量の心筋細胞が誘導できる可能性があるとして回答された。次に、本研究の臨床応用についての可能性が問われた。本研究は心臓再生医療を想定した生体内心臓線維芽細胞への遺伝子治療、薬剤開発や疾患モデルに使用される生体外での心筋細胞作製を想定した多能性幹細胞からの心筋誘導キットとしての商品化を検討していると回答された。さらに、本研究において詳細な分子生物学的な機序解明のため、ChIP-Seqを追加する意義について問われた。本研究で実施したChIP-PCRと比較し、ChIP-SeqによりTBX6の直接標的が定量的なデータによって判明する可能性があること、直接標的が判明することで心血管系・筋骨格系以外への分化制御機構が明らかになると回答された。また、TBX6発現期間による心臓中胚葉と側板中胚葉への分化制御の機序について問われた。多能性幹細胞からの心臓中胚葉分化において液性因子Wnt3、Wnt3の下流に存在する転写因子MSX1・CDX2が心臓分化抑制因子として機能することが知られている。本研究ではTBX6発現によって、これらの心臓分化抑制因子が誘導されることを確認しており、TBX6発現持続による心臓分化抑制の機序の一つであると回答された。最後に、ヒト細胞においても本研究で示したTBX6の結合部位が保存されているかと問われた。本研究で示したMESP1、SOX2におけるTBX6結合部位はヒトを含めた哺乳類において保存されている領域であると回答された。</p> <p>以上、本研究はChIP-Seqによる定量的な直接標的の検討など、分化制御機構においてさらに詳細な分子生物学的な機序の解明が残されているが、単一遺伝子によって心臓中胚葉を誘導しただけでなく、複数の実験系を用いて多能性幹細胞におけるTBX6の制御機構を明らかにした点において有意義な研究であると評価された。</p>				