

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	小 堀 千 絵
論文審査担当者 主 査 形成外科学 貴 志 和 生 歯科・口腔外科学 中 川 種 昭 解剖学 久保田 義 顕 皮膚科学 天 谷 雅 行 学力確認担当者： 審査委員長：中川 種昭 試問日：2024年12月16日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Functional and long-lived melanocytes from human pluripotent stem cells with transient ectopic expression of JMJD3 (JMJD3遺伝子を発現させたヒト多能性幹細胞から機能的で長期培養可能なメラノサイトを分化させた研究)				
尋常性白斑の治療では、メラノサイトを移植する再生医療が注目されているが、増殖が非常に穏やかである欠点があった。そこで多能性幹細胞からメラノサイトを分化誘導させる方法が報告されているが、いずれも煩雑であったため、本研究では、より単純な方法でメラノサイトへ分化させることを試み、分化させた細胞の特徴・特性・機能をヒトから調整したメラノサイトと比較し報告した。 審査では、共培養の際にメラノサイトを先に播種する理由を問われ、細胞の特質でケラチノサイトがメラノサイトの培養液で生存できないことや、先にメラノサイトをディッシュに接着させないと生存できないと回答された。ES細胞がiPS細胞と比較して利点となる点について問われ、一度細胞が出来れば何度も使用できるため金銭的に抑えられること、白斑患者の正常な皮膚でもメラノサイトの機能障害があるという報告があり、iPS細胞から分化させてもその懸念が残ること、また免疫原性で排除されるが、それを逆手にとって過剰に色素沈着にならず調整が可能であること、と回答された。メラノサイト含有の新しい培養表皮シートが保険適応になったが、それに勝る点について問われ、白斑患者の正常な皮膚でもメラノサイトの機能障害があることが報告されており、シート内のメラノサイトの機能について懸念されると回答された。分化誘導後、継代を経るごとに分化が進んでいるが、どの時点まで神経堤細胞相当なのか、継代は同じ細胞のみが分裂するはずなのに、なぜ変化が起きているのか問われ、神経堤由来であることはPAX3で確認したが、さらに多くの遺伝子を調べる必要があること、分化を進めた要因はメラノサイトの培養液内にある試薬の可能性があると回答された。また継代を経るごとに分化したか、セレクションされたのか問われ、論文には分化と記載したが、今後セレクションであった可能性も考え、本研究で起きた現象について検討したいと回答された。臨床応用において、どの継代時が臨床応用に適切か、またどのような形状で使用するのか問われ、15継代の細胞が適切と考えられ、応用方法としては、培養表皮シートとしてケラチノサイト中にメラノサイトを混合する方法を考えている。また、他施設から報告されている、メラノサイトを真皮内に注入すると表皮下へ移動することを利用した真皮内注入法がある報告されている。自施設の研究では再現性を確認できていないが、同様の現象を確認できれば、真皮内注入法も可能性があると回答された。 以上、本研究は今後さらに検討すべき課題が残されているものの、ES細胞から単純な方法でメラノサイトへ分化誘導させることに成功し、その細胞が発生過程を模倣している点やヒトメラノサイトと同等な機能・性質を持つ点で、有意義な研究であると評価された。				