

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	小 堀 千 絵
主 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)				
(内 容 の 要 旨) メラノサイトは紫外線から人体を守る機能を有し、皮膚を構成する重要な要素である。そのメラノサイトの機能がない白斑の治療では、メラノサイトを移植する治療など、再生医療についても徐々に注目されている。しかし成人のメラノサイトは培養させることが難しく、増殖も非常に穏やかなため治療として応用するには扱いづらいという問題点があった。そこで多能性幹細胞からメラノサイトを分化させる方法も報告されているが、いずれも煩雑で多くの手順を踏むものであり、一般的な治療として導入することが難しかった。そこで本研究では、より単純な方法で多能性幹細胞からメラノサイトを分化させることを試み、その特徴・特性・機能をヒトから抽出したメラノサイトと比較した。 The Jumonji domain-containing protein-3 (JMJD3) 遺伝子を発現させたヒト胚性幹細胞を使用し、それらを色素を有する細胞に分化させ、メラノサイトと同様の特性や機能を有するか、定量的逆転写PCR法や蛍光免疫染色などで調査した。また得られた細胞を免疫不全マウスの皮膚に注入し、生体適合性を調査した。 結果として、得られた色素を有する細胞はヒトメラノサイトと同様の特徴、遺伝子、タンパク質を有しており、メラノサイトであると断定し、さらにフローサイトメトリーで純度の高いメラノサイトが得られたことも確認した。これらはヒトメラノサイトと同様の機能および増殖率を保ちながら、200日以上 of 長期培養が可能であった。メラニンを生成する能力および、ケラチノサイトと共培養した際に、ケラチノサイトへメラニンを受け渡す機能も定量的に確認した。また、初期の培養中には発現している遺伝子が徐々に変化していき、メラノblastからメラノサイトへの分化を模倣している様子を観察できた。最後に、得られたメラノサイトを免疫不全マウスの皮膚へ注入したが、毛や皮膚の色調変化は見られなかったものの、がん化の所見など大きな異常は見られず、高い生着能力と生体適合性を観察できた。 以上から、本研究では、JMJD3遺伝子を発現させたヒト胚性幹細胞を使用し、非常に単純な手順で高純度のメラノサイトへ分化させることができ、それらはヒトメラノサイトと類似した機能、特性、生体適合性を有していたため、今後の臨床応用に役立つ可能性がある。				