

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	友 岡 領
論文審査担当者 主 査 生理学 牧 野 浩 史 小児科学 鳴 海 覚 志 先端医科学（脳科学） 田 中 謙 二 分子生物学 塩 見 春 彦 学力確認担当者： 審査委員長：鳴海 覚志 試問日：2025年 1月 8日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Mesenchymal properties of iPSC-derived neural progenitors that generate undesired grafts after transplantation (移植後に望ましくない移植片を形成するiPS細胞由来神経前駆細胞の間葉系特性)				
中枢神経系疾患に対するiPS細胞由来神経前駆細胞の移植は、従来の対症療法的な治療とは異なり、損傷した神経組織を根本的に修復できる新たな手法として注目されている。しかし、移植に用いる神経前駆細胞はiPS細胞からの分化誘導によって調整される為、その品質が不十分な場合、腫瘍形成などの移植に不適切な性質を示す可能性があり、安全性の確保が重要である。本研究では、間葉系の性質を示す細胞の混在が移植神経前駆細胞の腫瘍化に関与する事を見出すと共に、それらを識別する表面抗原を同定した。 審査では、表面抗原による選別で品質を確保した細胞の性質がどの程度保たれるのかと問われ、今回誘導したlong-term self-renewing neuroepithelial-like stem cells (lt-NES細胞) の場合、単層培養で少なくとも5継代、最長で22継代まで性質を維持できる事が検証されていると回答された。一方、本研究において定義・評価した、移植時の造腫瘍性および分化抵抗性に関わる間葉系様細胞は、iPS細胞から神経前駆細胞を誘導する際に出現すると予測されるが、長期培養中にそれらが出現しないかについては、今後検証すべき課題とされた。また、移植不適切株の腫瘍化について予測される発生機序を問われ、本研究で間葉系様神経前駆細胞単体を移植した際に腫瘍形成を認めなかったことから、正常神経前駆細胞および移植先細胞との細胞間相互作用で、不適切な分化特性を獲得した事が考えられると回答された。その際、神経堤細胞の発生と上皮性腫瘍の浸潤性に寄与する上皮間葉転換が関与している可能性もあると指摘された。さらに、この様な腫瘍性細胞の混入が神経前駆細胞以外への誘導系で出現する可能性について問われ、iPS細胞からの誘導培養の不均一性から本研究の神経前駆細胞誘導法と同様に未成熟な細胞の混入は考えられるが、腫瘍性の有無については分化細胞の成熟度以外の要素にも依存する為、実際に移植実験で検証する必要があると回答された。さらに、その腫瘍化をどの様に定義し、臨床におけるどの腫瘍に該当しているかと問われた。その問に対して移植神経前駆細胞を長期観察した先行研究の知見から、移植3ヶ月の段階で移植片に存在するKi67陽性の増殖性細胞の多寡がその後の移植片の腫瘍性増大に影響する事が示されており、本研究においても同様の指標で判断していると回答された。また、本研究の異種移植で出現した腫瘍組織は、in vivoでは未同定の間葉系様細胞に由来し、ホストの脊髄や脳組織には存在しない構造であるため、臨床上の腫瘍としての定義は困難であると回答された。 以上、本学位申請研究は、iPS細胞由来神経前駆細胞の移植適性を低下させる間葉系様細胞の混在を評価し性質を検証した点で有意義な研究であると評価された。				