

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	相 馬 雄 輔
論文審査担当者 主 査 内 科 学 家 田 真 樹				
外 科 学 志 水 秀 行		整 形 外 科 学 中 村 雅 也		
医 化 学 佐 藤 俊 朗				
学力確認担当者：		審査委員長：志水 秀行		
		試問日：2025年 1月31日		
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Metabolic changes of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes and teratomas after transplantation (ヒト人工多能性幹細胞由来心筋細胞と奇形腫の移植後の代謝変化)				
本研究の目的は、移植後ヒトiPS細胞由来心筋組織と未分化iPS細胞由来奇形腫の代謝プロファイルを明らかにすることである。本研究では、RNAシークエンスとイメージング質量分析を用いて、移植心筋組織では解糖系から脂肪酸酸化への代謝的な成熟がみられること、奇形腫ではアミノ酸トランスポーターの発現が高く、複数のアミノ酸が豊富に蓄積していることを明らかにした。さらに、奇形腫に[¹⁸ F]フルオロフェニルアラニンが集積することを明らかにした。				
審査では、まず、移植2週後における移植心筋組織内のKi67陽性細胞の割合が10%弱となっているが、分化誘導後の心筋細胞を移植したものとしては割合が高いのではないかと問われた。未熟な心筋細胞は増殖能を持っており、移植前の心筋細胞でKi67を染色しても一定の割合で陽性細胞がみられること、移植4カ月以降では成熟に伴ってKi67陽性細胞が観察されなくなることを回答した。続いて、移植心筋組織は代謝的にどの程度成熟するのとかと問われた。本研究はマウスの心臓にヒトiPS細胞由来心筋細胞を移植しており、ホストとグラフトで種が異なるため、遺伝子発現については移植心筋組織同士の経時的な変化しか解析することができないが、代謝産物については種が異なっても比較が可能と考えており、解糖系代謝産物などの蓄積に関しては移植3カ月後にはホストと同程度になると回答した。続いて、オートラジオグラフィでは[¹⁸ F]フルオロフェニルアラニンの集積がホストの心筋よりも奇形腫で高いが、PET撮影で検出できないのはなぜかと問われた。心臓は血流が豊富であり、組織内に取り込まれたPETプローブに加えて血流内のPETプローブの放射能集積があるため検出が難しい。オートラジオグラフィでは灌流を行って血液を洗い出してから撮影を行うため、組織内に取り込まれたPETプローブの放射能集積のみを評価することになると回答した。続いて、[¹⁸ F]フルオロフェニルアラニンが皮下の奇形腫に集積することが確認されたが、実際に臨床で使用するには不十分ではないかと問われた。糖尿病に対するヒトiPS細胞由来膵臓β細胞の移植は皮下や骨格筋などに行われており、その際の奇形腫は検出できる可能性があるが、本研究で目的とした心臓内の奇形腫を検出するには不十分である。正常組織では発現が低いLAT1などのアミノ酸トランスポーターの発現が奇形腫で高くなっており、近年開発されたLAT1特異的PETプローブなどであれば、心臓内の奇形腫を検出できる可能性があると回答した。				
以上、心臓内の奇形腫を検出することはできておらず、さらに検討が必要であるものの、これまで明らかになっていなかった移植後ヒトiPS細胞由来心筋組織と未分化iPS細胞由来奇形腫の代謝プロファイルを解明し、ヒトiPS細胞を用いた心臓再生医療の発展につながる研究と評価された。				