

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Elucidating the effect of Valproic Acid on the differentiation of iPSC-derived enterocyte-like cells
著者(和文)	LeoSylvia Han Yun
Author(English)	Sylvia Han Yun Leo
出典(和文)	学位:博士(学術), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12595号, 授与年月日:2023年9月22日, 学位の種別:課程博士, 審査員:糸 昭苑,白木 伸明,山本 直之,山田 拓司,田川 陽一
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12595号, Conferred date:2023/9/22, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	Leo Han Yun Sylvia	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	条 昭苑	教授	田川 陽一	准教授
	審査員	白木 伸明	准教授		
		山本 直之	教授		
山田 拓司		准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Elucidating the signaling pathways and effect of Valproic Acid on the differentiation of iPSC-derived enterocyte-like cells」と題し、英文で書かれ六章より構成されている。

第一章「序論」では、本研究の背景として、腸管上皮の構造と機能、腸管上皮の恒常性を制御するシグナル、薬物動態試験における腸管上皮の位置づけ、Embryonic stem-cell (ES 細胞) および Induced pluripotent stem cells (iPS 細胞) に代表される多能性幹細胞を用いた腸管上皮細胞の分化誘導手法、腸管上皮研究における iPS 細胞とその応用、小腸細胞のオルガノイド培養法、本研究で用いたビタミン D3 およびバルプロ酸の性質および細胞分化研究における先行報告、腸管上皮細胞分化研究における現状の問題点および解決すべき課題、について述べている。そして、ビタミン D3 とバルプロ酸の添加による iPS 細胞由来の腸管上皮細胞の成熟化、およびその作用機序の解明という本研究の目的、および各章の概要について述べている。

第二章「iPS 細胞から腸管上皮細胞への分化に関与するシグナル伝達経路」では、未分化 iPS 細胞、iPS 細胞由来腸管前駆細胞、および iPS 細胞由来腸管上皮細胞の網羅的遺伝子発現解析を行い、iPS 細胞から腸管吸収上皮細胞への分化には、Notch・Wnt・bone morphogenetic protein (BMP)シグナルが寄与していることを確認したと述べている。

第三章「ビタミン D3 が iPS 細胞由来腸管上皮細胞の成熟化に及ぼす影響」では、まず、先行研究で構築した腸管上皮細胞分化系で利用したビタミン D3 の作用機序解明のために遺伝子発現解析を行い、ビタミン D3 は薬物代謝酵素チトクローム P450(CYP)2B6・CYP3A4・CYP3A7、UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ 1-1 および腸アルカリホスファターゼの遺伝子発現を上昇させることを確認したと述べている。さらに、エンリッチメント解析を行い、ビタミン D3 添加が胆汁酸輸送・消化器官制御・脂質代謝関連遺伝子の発現増加に寄与することを確認し、ビタミン D3 は単なる代謝酵素の発現誘導剤としてだけではなく、BMP シグナルを介して腸管上皮細胞を成熟化させる効果を有していると結論づけている。

第四章「バルプロ酸が iPS 細胞由来腸管上皮細胞の成熟化に及ぼす影響」では、第三章での腸管上皮細胞成熟化研究をさらに進め、iPS 細胞から腸管上皮への分化や生体内での腸管細胞分化において Notch シグナルが正に働いていることを根拠として、Notch シグナル活性化剤バルプロ酸を分化後期に添加することを試み、ビタミン D3 とバルプロ酸を併用する新規腸管上皮細胞分化方法を構築したと述べている。さらに、バルプロ酸添加による腸管上皮細胞成熟化の機序解明のために網羅的遺伝子発現解析を行い、バルプロ酸は iPSC 由来腸管上皮細胞における Notch シグナルを活性化し、腸機能関連遺伝子の発現を増加させると結論づけている。

第五章「ビタミン D3 とバルプロ酸の相乗効果」では、第三および四章での RNA sequence 解析をさらに進め、ビタミン D3 とバルプロ酸は腸管上皮細胞分化において相乗的に働くと述べている。具体的には、腸管上皮細胞分化においてバルプロ酸はビタミン D3 非存在下では大きな効果を発揮しないが、ビタミン D3 との相乗効果で、体内の生体物質や薬物などが胆汁とともに胆管を経て十二指腸に一旦分泌されたのち、腸管から再度吸収され、門脈を経て肝臓に戻る循環（腸肝循環）を主要な制御因子である Fibroblast growth factors (FGF)19, Solute Carrier Family 51 Subunit Alpha (SLC51A) および B の発現を有意に増加させたと述べている。

第六章「結語」では、本研究の要点を概説し、本研究の意義と今後の展望を述べている。

以上を要するに、本論文は、ヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞への効率的な分化誘導法を構築し、その系を用いて培地中の添加因子、特にビタミン D3 とバルプロ酸の小腸細胞分化における役割について研究したものであり、作成した iPS 細胞由来腸管上皮細胞が腸肝循環のモデルとして応用可能であることを示したものであり、学術上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(学術)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。