

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	ヒト多能性幹細胞を用いた膵臓分化を促進する新規化合物の作用機序 解明
Title(English)	Elucidation of the mechanism of action of a novel small molecule that promotes iPS cell differentiation into pancreatic cells
著者(和文)	島谷幸宏
Author(English)	Yukihiro Shimaya
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第238号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:糸 昭苑,白木 伸明,山口 雄輝,加納 ふみ,川上 厚志
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第238号, Conferred date:2025/3/26, 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	島谷 幸宏	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	条 昭苑	教授	川上 厚志	准教授
	審査員	白木 伸明	准教授		
		山口 雄輝	教授		
加納 ふみ		教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「ヒト多能性幹細胞を用いた膵臓分化を促進する新規化合物の作用機序解明」と題し、六章より構成されている。

第一章「研究の背景」では、本研究を行うにあたっての背景として、糖尿病の概要と治療法、ヒトの膵臓発生過程、ヒト多能性幹細胞を用いた移植治療の現状、そして製薬企業との間で行った共同研究において本研究の主要化合物である K-3 が発見された経緯と本研究の目的について述べている。

第二章「膵臓分化誘導系における K-3 添加の効果検証」では、多能性幹細胞の膵臓分化誘導を促進する化合物として発見された K-3 の効果検証について述べている。ヒト iPS 細胞を用いた分化系に K-3 を添加することで、より多くのインスリン陽性細胞へと分化誘導されることを示している。また、K-3 の添加時期について調べた結果、膵臓前駆細胞段階のみの K-3 添加においても十分な分化促進効果が発揮されることを明らかにしたことを述べている。得られた β 細胞の機能性を評価するグルコース応答性インスリン分泌試験を行い、膵臓前駆細胞段階での K-3 添加により得られた β 細胞は機能性の向上が見られたことを述べている。

第三章「K-3 添加による分化細胞への直接的影響評価」では、K-3 添加から二日後の細胞についての RNA-sequencing によるトランスクリプトーム解析と免疫細胞化学により膵臓分化を制御する転写因子 PDX1 の発現定量を行った結果について述べている。二日間の K-3 添加により PDX1 遺伝子発現が有意に上昇し、nerve development や type B pancreatic cell differentiation といった細胞の発生に関連した GO term の濃縮が起きることを示している。また、免疫細胞化学による PDX1 の発現強度定量によっても、K-3 添加条件では PDX1 の発現強度が高まっており、内分泌前駆細胞では NKX6.1 と PDX1 二重陽性細胞の割合が明確に増加していることを明らかにし、K-3 の膵臓分化促進は PDX1 の発現増強を介したものであることを述べている。

第四章「K-3 添加により得られた β 細胞の詳細な解析」では、K-3 添加により β 細胞分化に重要な転写因子の PDX1、NKX6.1、PAX4、 β 細胞としての性質に重要である INS、GCK、MAFA などの遺伝子発現が K-3 添加により有意に上昇していることを定量 PCR 法により示している。また、同時に α 細胞マーカーである GCG と δ 細胞マーカーである SST の発現も上昇していた。これは K-3 添加による内分泌細胞への分化促進により、内分泌細胞の割合が全体的に増加したことにより発現が上昇したが、INS と比較し半分程度の発現上昇であったことから K-3 による分化促進は β 細胞特異的であると考察している。また、免疫細胞化学により INS、GCG、SST のホルモン群を染色することで、K-3 添加は β 細胞段階における INS 単陽性細胞の割合を増加させていることを示している。

第五章「形態に基づいた K-3 添加の効果検証」では、各分化段階の明視野写真からスフェロイドの面積と離心率を評価することで、内分泌細胞段階からスフェロイドの大きさが K-3 添加により小さくなり、 β 細胞段階からはより真球に近づく傾向があり、形体観察から K-3 添加効果を判断することが出来る可能性を述べている。

第六章「K-3 標的候補タンパク質 UCHL1 に関する考察」では、大規模データ分析により予測された K-3 標的タンパク質の UCHL1 について検討したことについて述べている。

第七章「結語と将来の展望」では、本研究の要点、意義と今後の展望について述べている。

以上を要するに、本論文は膵臓分化を促進する新規な化合物 K-3 について、その有用性と作用機序について研究したものであり、今後の移植治療を目的とした膵臓分化誘導研究への応用可能性を示したものであるため、理学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。