

# Hypoxia Epigenetically Confers Astrocytic Differentiation Potential on Human Pluripotent Cell-Derived Neural Precursor Cells

安井, 徹郎

<https://doi.org/10.15017/1928622>

---

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(別紙様式2)

氏名	安井 徹郎			
論文名	Hypoxia Epigenetically Confers Astrocytic Differentiation Potential on Human Pluripotent Cell-Derived Neural Precursor Cells			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	佐々木 裕之
	副査	九州大学	教授	伊藤 隆司
	副査	九州大学	教授	飯原 弘二

### 論文審査の結果の要旨

ヒト多能性細胞由来の神経前駆細胞は *in vitro* 培養系で強いニューロンへの分化傾向を示し、アストロサイトやオリゴデンドロサイトといったグリア細胞への高率な分化誘導にはこれまで長期間の培養を必要としていた。また、この期間に生じるヒト多能性細胞由来神経前駆細胞の多分化能獲得の制御機構はこれまで不明であった。

本論文では、培養条件のうち酸素濃度がヒト多能性細胞由来神経前駆細胞のアストロサイト分化能力獲得において、エピジェネティックな遺伝子発現制御機構を介して重要な役割を果たすことを見出した。このエピジェネティックな制御は低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ ; HIF1 $\alpha$ ) と Notch シグナルの協調的な働きによって誘導され、アストロサイト特異的遺伝子であるグリア線維性酸性タンパク質 (Glial fibrillary acidic protein; GFAP) 遺伝子プロモーター領域の DNA 脱メチル化を引き起こすことを明らかにした。さらに、この低酸素培養による制御を応用することで、レット症候群患者由来ヒト神経前駆細胞の早期のアストロサイトへの分化誘導を行い、さらに、このレット症候群患者由来アストロサイトの培養上清がニューロンの発達を阻害することを発見した。

本研究は、ヒト神経前駆細胞の多分化能獲得の分子生物学的な制御機構の解明に貢献するのみならず、アストロサイトの異常に基づく神経疾患の治療法の開発へ向けて、有用な道具を提供するものである。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行なったがいずれについても適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、最終試験は合格であると判定した。