

Development of genetically engineered PA6 feeder cells for neural differentiation of mouse and human iPS cells

パルハティ, パルヴェン

<https://hdl.handle.net/2324/2236048>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (システム生命科学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名	Paerwen Paerhati		
論 文 名	Development of genetically engineered PA6 feeder cells for neural differentiation of mouse and human iPS cells (マウスおよびヒト iPS 細胞の神経分化のための遺伝子改変 PA6 フィーダー細胞の開発)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 上平 正道
	副 査	九州大学	教授 片山 佳樹
	副 査	九州大学	准教授 水本 博

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患に対する治療法として、幹細胞から分化させた神経細胞移植による再生医療が注目されている。特に多分化能を有する胚性幹細胞 (ES 細胞) や人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) を用いる方法に期待が集まっているが、効率的な神経細胞誘導法については、まだ開発途上の段階である。これまでに、ES/iPS 細胞からの神経細胞の誘導にいくつかのプロトコルが開発されてきた。なかでも、フィーダー細胞を使う方法は、最も効率が高い方法の1つとして認められている。この方法では、マウス由来ストローマ細胞株 PA6 細胞と ES/iPS 細胞を共培養する方法である。ES/iPS 細胞は、PA6 細胞との共培養によって、PA6 細胞から発せられる直接的な接触による刺激や分泌物を介した刺激によって、人工的な培養環境下で神経細胞に分化誘導される。PA6 細胞のこの神経誘導活性は SDIA (stromal cell-derived inducing activity) とよばれている。本研究では、PA6 細胞を遺伝子的に改変することによって、PA6 細胞が有する SDIA の向上に成功したことを報告している。PA6 細胞に iPS 細胞との細胞間相互作用を増強することを目的に、E-カドヘリンあるいは N-カドヘリン遺伝子を薬剤誘導型の発現ユニットとして導入した。ES/iPS 細胞は、細胞接着分子として E-カドヘリンを発現していることが知られており、神経細胞への分化に伴い、N-カドヘリンに発現が切り替わることがわかっている。そのため、PA6 細胞において任意のタイミングでそれらの細胞接着分子を誘導発現させることで、iPS 細胞との細胞間相互作用を高めることによって、PA6 細胞が有する SDIA を効果的に作用させることを目的とした。その結果、PA6 細胞に E-カドヘリン、N-カドヘリン遺伝子を導入して誘導発現させた場合に、いずれのカドヘリンでも iPS 細胞の神経分化が促進されることを明らかにし、遺伝子改変していない PA6 細胞を用いた場合と比べて、神経分化効率はそれぞれ 2.4 倍と 1.4 倍となった。特に運動神経への分化効率が、PA6 細胞では 4.1% だったのに対して、E-カドヘリン、N-カドヘリン遺伝子を導入した PA6 細胞では、それぞれ 7.4%、11% となっていた。さらに、この方法によって iPS 細胞から誘導した運動神経は、筋肉組織との共培養において、筋-神経接合体 (Neuro-muscular junction) を形成し筋収縮を誘導できることを示しており、機能的な運動神経であることを証明している。神経組織の再生医療、多能性幹細胞からの神経分化のメカニズム解明、筋-神経共培養系での薬剤スクリーニングなどへの応用が期待される。

以上の結果は、PA6 細胞を用いた SDIA 法による ES/iPS 細胞といった多能性幹細胞から神経細胞誘導に新たな知見を与えるとともに、有用な方法論を提供するものであり、生命工学の分野において価値ある業績と認められる。

よって、本研究者は博士 (システム生命科学) の学位を得る資格を有するものと認める。