

学位授与番号：甲 1099 号

氏 名：田尻 進

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 31 年 3 月 13 日

学位論文名：

**Regenerative potential of induced pluripotent stem cells derived from patients undergoing haemodialysis in kidney regeneration.**

（腎臓再生における血液透析患者由来 iPS 細胞の有用性の検証）

学位論文審査委員長：教授 大橋十也

学位論文審査委員：教授 馬目佳信 教授 大野岩男

# 論文要旨

氏名	田尻 進	指導教授名	横尾 隆
主論文			
Regenerative potential of induced pluripotent stem cells derived from patients undergoing haemodialysis in kidney regeneration (腎臓再生における血液透析患者由来 iPSC 細胞の有用性の検証)			
Susumu Tajiri, Shuichiro Yamanaka, Toshinari Fujimoto, Kei Matsumoto, Atsuhiko Taguchi, Ryuichi Nishinakamura, Hirotaka James Okano, Takashi Yokoo Scientific Reports. 2018 8:14919. DOI:10.1038/s41598-018-33256-7			
要旨			
【背景・目的】			
慢性腎障害(CKD)に対する根本的治療法は限られており、新たな治療法として、induced pluripotent cells (iPSCs)を用いた再生医療が注目を集めている。CKD 環境は、幹細胞や組織前駆細胞の分化能や血管新生能を障害することが知られている。近年、後天的疾患を有する患者から iPSCs を樹立し、目的細胞へと分化させた際、疾患特異的な影響を保持している報告が数多くなされている。CKD を有する患者幹細胞から腎臓を再生するためには、糖尿病や慢性腎炎などの後天的要因によって CKD に至った患者の iPSCs ならびに iPSC 由来産物が、CKD 特異的な分化能低下や血管新生能低下といった腎臓再生にとって不利な特性を保持していないか評価する必要がある。			
【方法】			
後天的要因によって CKD に至った患者の代表として、糖尿病ならびに慢性腎炎由来の CKD によって末期腎不全に至り血液透析を受けている患者から iPSCs を樹立した。コントロールとして透析群と、年齢・性別をマッチさせた健常者から同様に iPSCs を樹立した。樹立した iPSCs をネフロン前駆細胞、ネフロンへと分化させ、その特性を健常群と透析群間で比較した。			
【結果】			
透析患者由来 iPSCs は健常群と同等にネフロン前駆細胞へ分化することができた。透析患者 iPSC 由来ネフロン前駆細胞ならびにネフロンは、健常群と同等にネフロン前駆細胞マーカーおよびネフロンマーカーを発現しており、透析患者 iPSC 由来糸球体は健常群と同等に、生体内において血管を引きつける力を有していた。			
【結論】			
透析患者由来 iPSCs は腎臓再生の有用な細胞ソースとなることがわかった。この結果は、CKD 患者由来 iPSCs の有用性を示すものであり、CKD 患者幹細胞由来の腎臓再生の道を切り開くものである。			

## 学位論文審査結果の要旨

田尻 進氏の学位申請論文は主論文 1 からなり、主論文のタイトルは「Regenerative potential of induced pluripotent stem cells derived from patients undergoing haemodialysis in kidney regeneration」、日本語では「腎臓再生における血液透析患者由来 iPS 細胞の有用性の検証」と題され、2018 年に Scientific Reports 誌に発表された。同誌のインパクトファクターは 2017 年で 4.122 である。以下、学位申請論文の要旨と審査委員会における審査結果を記載する。

平成 31 年 3 月 1 日、馬目佳信、大野岩男両審査委員御出席のもとに公開学位審査会を開催し、田尻氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。試験では以下のような質問があった。

1. Sub renal capsular assay で免疫電顕はしていないのか？
2. 全体の研究で n が 4 しかないが実際の p 値はどれくらいだったのか？
3. 正常コントロールの 1 つの iPS 細胞は独自で樹立したのもではなくて、購入したものを使用している。作成方法などが他と異なるが問題はないのか？
4. Sendai virus を使用して iPS 細胞を樹立して RNAi で Sendai virus を消去し、PCR で消えたことを証明しているが、その時に用いた PCR のプライマーの配列は何か？
5. フローサイトメトリーを行なった際の陰性と陽性を分けている線がどちらか一方によっている様だが結果への影響はないか？
6. ネフロン前駆細胞は GDNF を発現しているが尿管芽でその受容体の発現を見たか？またこの際のシグナルは ret を介したものか？
7. 腎不全患者 iPS 細胞より作成される腎臓は何故腎不全の表現形を引き継ぐ可能性があると考えたのか？そのメカニズムは何か？
8. なぜ腎不全の代表として RPGN を使ったのか？
9. 透析期間の影響はないのか？
10. 性差の関係はないのか？
11. なぜパーキンソン、アルツハイマーなどの後天性疾患から樹立した iPS より分化した神経細胞はもとの形質を引き継ぐのか？DNA 配列の変化によるものかエピジェネティックな変化によるものか？
12. 関連して iPS 細胞にすると元の細胞のピジェネティックな変化はキャンセルされないのか？
13. 確かに iPS 細胞より作成する腎臓には透析患者、健常人の場合で差が無いようだが、長い間腎毒素にさらされているレシピエントが問題になることはないのか？
14. 大変夢のある方法であるが、現在の日本の規制で行う事が可能か？もし問題があるとすれば、それは何か？

上記質問に対して田尻氏は適切に回答した。その後、馬目、大野両教授と慎重に審議した結果、今回の研究は、腎再生に結びつく非常に重要な研究であり、学位論文として十分にその価値が認められると結論した。