

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 田 中 章 仁

論 文 題 目

Efficient and Reproducible Myogenic Differentiation  
from Human iPS Cells:  
Prospects for Modeling Miyoshi Myopathy *In Vitro*

(効率的かつ再現性の高い、ヒト iPS 細胞からの骨格筋分化誘導：

*In vitro* での三好型筋ジストロフィー再現への見通し)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

馬 橋 雅 英



名古屋大学教授

委 員

室 原 豊 明



名古屋大学教授

委 員

長 谷 川 好 規



名古屋大学教授

指導教授

石 塚 部 健 一



## 論文審査の結果の要旨

ヒト iPS 細胞は、ヒトの体細胞に特定の転写因子を遺伝子導入することで作成される、あらゆる種類の細胞へ分化可能な細胞である。その性質から、欠損あるいは機能を失った臓器へ分化誘導させ、目的の臓器を再生、補完する細胞治療への期待が高まっている。また、難治性の疾患を有する患者より iPS 細胞を作成し、表現型を有する細胞へ分化させ、*in vitro*での疾患再現への応用も期待されている。

ヒト iPS 細胞は血球、心筋、神経細胞など、幾つかの種類 of 細胞への分化誘導法が確立されつつある。その中で骨格筋細胞への分化誘導法については、胚性幹細胞を含めた幹細胞に、転写因子 *MYOD1* を発現させる誘導法が幾つか報告されている。しかし、効率が低いものが多い。そして間葉系の幹細胞に一旦分化させる段階を踏むなど、煩雑で長期間を要する誘導法であり、そのためか再現性にも問題があった。

本研究ではヒト iPS 細胞から、高い再現性をもって、骨格筋細胞を短期間に高効率で誘導する方法を確立した。誘導した細胞の品質についても、詳細に検討した。更に、三好型筋ジストロフィー(MM)患者由来の iPS 細胞を作成し、骨格筋細胞へ誘導することにより、同疾患の表現型を再現することを試みた。加えて、原因遺伝子 *DYSFERLIN* をレスキューすることにより、表現型が回復するか否かも検討した。

本研究の新知見と意義は、要約すると以下のとおりである。

- (1) ヒト iPS 細胞に転写因子 *MYOD1* を薬剤応答性に発現させることにより、未分化なヒト iPS 細胞の状態から直接骨格筋細胞を誘導する方法を確立した。未分化な状態から直接誘導しているため、簡便な方法で、短期間で誘導可能であった。そのため、再現性や効率も非常に高かった。
- (2) 誘導された細胞は、骨格筋細胞に特徴的な遺伝子や蛋白を発現していた。加えて、融合能や収縮能などの機能的な性質まで備えており、高い品質を有することが確認された。
- (3) MM 患者から作成した iPS 細胞においても、同様の誘導法により骨格筋細胞が誘導可能であった。表現型の再現と、原因遺伝子のレスキューにより表現型が回復することが確認できた。

本研究は、ヒト iPS 細胞から、高い再現性をもって、短期間かつ高効率に骨格筋細胞を誘導する方法を確立し、かつ MM の疾患再現に応用した初めての報告である。大量かつ高品質の骨格筋細胞を誘導可能であるため、疾患再現に引き続いて、ケミカルライブラリー等を用いた薬剤スクリーニングに応用可能である。また、あらゆる筋疾患にも同様の手法を用いることが可能である。そのため、本研究は様々な難治性筋疾患の病態解明、新規治療薬発見への可能性に関し、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	田中章仁
試験担当者	主査 高橋雅策 (印) 室原豊明 (印) 長谷川好規 (印)			
	指導教授 磯部健一 (印)			

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. ヒトiPS細胞の骨格筋細胞への誘導方法について
2. 誘導された骨格筋細胞の品質について
3. 疾患再現に引き続く、今後の展望について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、分子細胞免疫学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。