

氏名	間 阪 拓 郎
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3771 号
学位授与の日付	平成20年12月31日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Derivation of hepato-pancreatic intermediate progenitor cells from a clonal mesenchymal stem cell line of rat bone marrow origin  
(ラット骨髄由来間葉系幹細胞クローンからの肝膵中間前駆細胞の派生)

論文審査委員 教授 小出典男 教授 田中紀章 准教授 小阪 淳

#### 学位論文内容の要旨

我々は最近、成熟ラット骨髄から間葉系幹細胞クローン株(rBM25/S3)を樹立した。この細胞は300 PDLを越えて増殖し、多分化能を維持した。このrBM25/S3をマトリゲル上でHGFとFGF-4の存在下に培養したところ、肝および膵β細胞に特異的な遺伝子発現が認められ、免疫染色にてアルブミンを検出した。この細胞は約30時間の倍加時間で60日を超えて継続的に増殖した。この細胞を肝膵中間前駆細胞と考え、アデノウイルスベクターを用いてPDX-1を発現させたところ、免疫染色にて核内のPDX-1の局在とともに、インスリン、C-peptideの陽性細胞を認め、グルコース濃度に依存したインスリン産生を認めた。この培養システムは将来のI型糖尿病の細胞移植治療を目的とした研究の一つの方向性を示唆すると考えられる。

#### 論文審査結果の要旨

著者らは先行研究として、ラット骨髄から間葉系骨髄幹細胞をクローン化している。さらにこのクローン化細胞をHGF、FGF-4存在下でマトリゲル上で培養することにより、肝細胞特異的マーカーを発現する肝細胞類似細胞へ分化誘導できることを報告している。肝臓と膵臓は発生学的起源が同じであることから、本研究ではこのクローン化細胞を膵β細胞に分化誘導できる可能性につき検討を行っている。膵β細胞におけるインスリン発現に重要な役割を果たすとされる転写因子PDX-1遺伝子を、アデノウイルスベクターを用いて上記の肝細胞類似細胞に導入し、PDX-1を過剰発現させたところ、グルコース刺激によりインスリンおよびC-ペプチドを分泌することを確認できたとしている。このことは本クローン化細胞が肝膵中間前駆細胞である可能性を示唆しており、さらにI型糖尿病に対する細胞移植治療の一つの可能性を示すものとして、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。