



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬学）
報告番号	甲第1551号
学位記番号	第320号
氏名	小玉 菜央
授与年月日	平成28年12月28日
学位論文の題名	ヒト iPS 細胞の腸管上皮細胞への分化誘導と薬物動態学的機能解析
論文審査担当者	主査： 青山 峰芳 副査： 松永 民秀, 頭金 正博, 湯浅 博昭

氏名	こだま なお 小玉 菜央
学位の種類	博士（薬学）
学位の番号	薬博第 320 号
学位授与の日付	平成 28 年 12 月 28 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	ヒト iPS 細胞の腸管上皮細胞への分化誘導と薬物動態学的機能解析
論文審査委員	(主査) 教授 青山 峰芳 (副査) 教授 松永 民秀・教授 頭金 正博・教授 湯浅 博昭

#### 論文内容の要旨

ヒト人工多能性幹（iPS）細胞は、再生医療や細胞治療だけではなく、医学研究や創薬研究における材料として利用することも期待されている。ヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞への分化誘導についてはこれまでほとんど検討されていなかったが、近年複数種類の液性因子と低分子化合物を用い、さらに他の細胞との共培養やウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行う方法等が報告されている。本研究は、PD98059、5-aza-2'-deoxycytidine および A-83-01 の主要な作用である MEK、DNMT および TGF- $\beta$  阻害作用を有する化合物を用いてヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞への分化に対する影響を評価した。さらに、作製したヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の動態学的機能についても解析を行った。その結果、低分子化合物が腸管上皮細胞への分化を促進し、腸管上皮細胞の機能を向上させることを明らかにすることで、ヒト iPS 細胞から高機能・高純度の腸管上皮細胞を作製するのに低分子化合物が有用であることを示した。また、本方法にて得られたヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞は極性を有し、輸送体の評価も可能であることから、薬物動態試験の細胞を供給する分化法として応用可能になると期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、低分子化合物を用い、ヒト iPS 細胞から効率的に、機能的な腸管上皮細胞を分化誘導する方法を確立することを目的として検討を行った。その結果、MEK、DNMT および TGF- $\beta$  の阻害剤添加により、ヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞への分化促進および薬物代謝酵素活性や薬物応答性など薬物動態に関連する発現の増加が認められた。また、これら低分子化合物にて分化させた腸管上皮細胞は、タイトジャンクションを形成し、極性も有していることが示唆された。そこで、BCRP および PEPT1 の機能解析を行ったところ、排泄型および取込み型トランスポーターの評価も可能であった。さらに、ヒト消化管における薬物の吸収率を予測可能であることが示唆された。これらの結果から、MEK、DNMT および TGF- $\beta$  の阻害は、ヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞への分化促進および薬物代謝酵素活性や薬物応答性など薬物動態に関連する機能の獲得に効果的であることが示唆された。

上記の研究は、ヒト iPS 細胞の分化において低分子化合物を用いることで簡易、且つ機能を有した腸管上皮細胞に分化する方法を開発したものであり、薬物動態学上で重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。よって本研究者は、博士（薬学）の学位を得る資格があると認める。