

(様式4)

別紙2

論文審査の結果の要旨

学位申請者 太刀川 彩保子

本論文は、ヒト胎児への医薬品の安全性を簡単に調べる事ができる系の開発するため、ヒト人工多能性幹(iPS)細胞を用いて初期のヒト胎児を試験管内で模倣する事を試みた。そして、50年間にわたり催奇形性の作用機序が不明なままであるが、難病への高い薬効で再注目されているサリドマイドが、胎児へと及ぼす影響を調べた。

サリドマイドは1960年頃につわり止めとして世界中の妊婦に服用されていたが、強力な催奇形性を持つことが明らかとなり、市場から撤退した。一方で近年、悪性腫瘍やハンセン病への薬効が認められ、再注目されている。しかし、薬害事件から50年以上経過した現在においてもサリドマイドの持つ催奇形性の作用機序の全容は不明である。これはサリドマイドがマウス等の実験動物に効かない事、更にヒト胎児を用いての実験は倫理的・技術的に不可能なことに起因する。

本研究では、ヒト人工多能性幹(iPS)細胞を用いた。ヒトiPS細胞は胎児の体の主要な器官へと分化できることが知られている。そこで、ヒトiPS細胞を使い妊娠2ヶ月頃の胎児の一部を模倣し、サリドマイドの影響を調べた。未分化なヒトiPS細胞(将来の胎児の体)、胚体外胚葉(胎盤など)および初期中胚葉(骨・血管など、サリドマイドの影響が強いと予想される)における細胞死および遺伝子やタンパク質の発現への影響を見た。実験の結果、初期胚体外胚葉にはサリドマイドの影響が現れなかったが、未分化なhiPSCsにおいてアポトーシスが誘導され、中胚葉分化の早期にアポトーシス細胞の増加が認められた。また、複数の中胚葉分化マーカーの減少が見られた。以上より同薬の催奇形性の症状から予想された影響を試験管内で再現することに成功した。更に、細胞分化が中胚葉から外胚葉へと偏っている事、四肢の形成に関連すると予想される遺伝子の発現が約100分の1に抑制される事を新たに発見した。本研究の成果は、医薬品がヒト胎児に与える毒性を、試験管内で簡単に評価する技術への応用が可能であるため、医薬品開発におけるリスクとコストの大幅な低減に貢献できる。

よって、本論文は工学上及び工業上貢献するところが大きく、博士(工学)の学位論文として十分な価値を有するものと認める。

審査委員主査 大沼 清 印