

論文審査の結果の要旨

氏名：大野 迪子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：常染色体優性多発性嚢胞腎患者の疾患特異的 iPS 細胞からの腎臓オルガノイドを用いた嚢胞形成の評価

審査委員：(主査) 教授 高橋 悟

(副査) 教授 松本 太郎 教授 羽尾 裕之

教授 三木 敏生

本研究は、常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者由来 iPS 細胞を作出し、腎臓オルガノイドの作成方法を検討した。さらに作成された同オルガノイドを用いてバゾプレシン刺激を行い、嚢胞形成を評価した。まず、健常人の末梢血単核球から iPS 細胞を樹立し、腎臓オルガノイドの作成方法を検討した。Wnt シグナル刺激物質 CHIR99021 の高濃度短時間刺激(CHIR pulse)により、最大数のネフロン形成の報告があることから、同法を基に濃度や時間を改変し、より高率なネフロン形成誘導、集合管構築を目指した。その結果、誘導された腎臓オルガノイドには糸球体様構造物と一部に集合管様構造物を確認し、各組織特有の遺伝子発現を認めた。

次に ADPKD 患者 2 例から同様に樹立した iPS 細胞から腎臓オルガノイドを樹立し、バゾプレシン刺激による嚢胞形成を評価した。健常人由来腎臓オルガノイドでは同刺激による嚢胞形成を認めなかったのに対して、ADPKD 患者 1 ではバゾプレシン刺激により嚢胞形成を認めた。患者 2 では嚢胞は形成されず、集合管上皮と思われる組織の増殖を認めた。この患者 2 例はそれぞれ異なる PKD 遺伝子変異を有しており、こうした反応性の相違は遺伝子変異を反映した可能性が示唆された。

以上のように、本研究では ADPKD 患者由来の iPS 細胞から作成した腎臓オルガノイドを用いた実験系として初めて、バゾプレシン刺激による嚢胞形成に成功した。将来的には ADPKD の病態解明や新規薬剤の評価への応用が期待される。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 3 年 2 月 17 日