

論文審査の結果の要旨

氏名：中村吉宏

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：偽性副甲状腺機能低下症の疾患特異的 iPS 細胞由来尿細管細胞を用いた PTH 負荷に対する cAMP およびリン酸の反応の検討

審査委員：(主査) 教授 松本太郎

(副査) 教授 三木敏生 教授 高橋 悟

教授 森岡一朗

偽性副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモン(PTH)に対する標的器官での反応性が先天的に低下しているため、低カルシウム血症、高リン血症などを呈する一群の遺伝性疾患である。偽性副甲状腺機能低下症の病型分類のため、外因性に PTH を投与し腎の反応性低下を評価する Ellsworth-Howard 試験が行われているが、腎機能が低下している場合など正確な評価が困難な症例も多い。近年、難病患者から樹立した人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) をその疾患の標的細胞に分化させることで、in vitro で病態解析や創薬開発を行うことが可能となっている。本研究は、この疾患特異的 iPS 細胞技術により作出したヒト尿細管細胞を用いて、in vitro で偽性副甲状腺機能低下症の診断や病型分類が可能か検討した研究である。

ヒト iPS 細胞株より尿細管細胞を分化誘導し、PTH レセプター発現などその分化度を確認するとともに、PTH 添加に対する cAMP 及びリン酸の反応性を評価した。また臨床検査および Ellsworth-Howard 試験より偽性副甲状腺機能低下症が疑われた患者 3 例の末梢血単核球より iPS 細胞を樹立後、尿細管細胞を誘導し、同様に PTH 負荷に対する cAMP 及びリン酸の反応性を評価した。その結果、iPS 細胞株から誘導した尿細管細胞では PTH1 レセプターの発現を認めると共に、PTH 添加による cAMP の増加反応や細胞内リン酸取り込み低下反応が確認された。一方、偽性副甲状腺機能低下症患者から誘導した iPS 細胞由来尿細管細胞では PTH 添加による cAMP 増加や細胞内リン酸取り込み低下が認められず、尿細管細胞の PTH 不応性が存在することが確認できた。また PTH 添加による cAMP 及びリン酸の反応性から、遺伝子変異解析結果に一致した病型診断が可能であった。

本研究は、疾患特異的 iPS 細胞技術を用いることにより、偽性副甲状腺機能低下症の診断に重要な尿細管細胞の PTH 不応性といった尿細管機能異常を in vitro で評価できることを初めて明らかにした研究であり、その学術的意義は高いと思われる。本研究成果は、将来的に偽性副甲状腺機能低下症のより正確な診断法の確立や新たな治療薬の開発などに寄与することが期待される。

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