

論文審査の結果の要旨

氏名：野 本 正 幸

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ヒト羊膜上皮細胞を用いたⅡ型肺胞上皮細胞への分化誘導

審査委員：（主 査） 教授 日 臺 智 明

（副 査） 教授 石 原 寿 光 教授 上 原 秀 一 郎

教授 櫻 井 裕 幸

Ⅱ型肺胞上皮細胞はサーファクタントを産生し、肺胞構造の維持、肺障害時における前駆細胞、自然免疫等の機能を果たす。その障害は感染症、慢性閉塞性肺疾患、特発性肺線維症などの病態に関与する。そのため、Ⅱ型肺胞上皮細胞の移植がそれらの呼吸器疾患の治療手段として提唱されているが、十分な量の細胞の確保は困難である。ヒト羊膜上皮細胞（hAECs）は出産後に廃棄される胎盤から得られる細胞で、多能性幹細胞様の分化能を持つ。本研究の目的は、重症呼吸器疾患の細胞移植療法に応用すべく、hAECsをⅡ型肺胞上皮細胞へ分化誘導する方法の開発である。

日本大学板橋病院で帝王切開した母体より提供を受けた胎盤から hAECs を調整した。細胞にレンチウイルスベクターを用いてⅡ型肺胞上皮細胞分化のマスターレギュレーターと考えられている *NKX2-1* 遺伝子を導入するダイレクトプログラミングを試みた。hAECs にⅡ型肺胞上皮細胞のマーカー遺伝子である *SFTPC* のプロモーター依存性に GFP を発現する DNA を導入して分化をモニターした。また、hAECs の発現遺伝子やタンパクの解析により分化状態を評価した。

NKX2-1 遺伝子導入から 4 日後には GFP が検出された。また、内因性 *NKX2-1* の発現増加も認められた。RNA-sequencing では、*SFTPC* 以外のⅡ型肺胞上皮細胞の分化マーカーも検出され、Ⅱ型肺胞上皮細胞に分化したことが示唆された。さらに、蛍光色素で標識したホスファチジルコリンの取り込みも観察され、Ⅱ型肺胞上皮の分化が機能的にも確認された。

新しい技術の臨床応用を目指す野心的な研究であり、よく計画された実験系により有意な結果を得ている。今後のさらなる発展も期待される優れた研究と評価できる。

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 6 年 2 月 28 日