

氏名	小林 純子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5072 号
学位授与の日付	平成26年12月31日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Directed Differentiation of Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Identifies the Transcriptional Repression and Epigenetic Modification of NKX2-5, HAND1, and NOTCH1 in Hypoplastic Left Heart Syndrome (疾患特異的iPS細胞の心筋分化誘導を用いた左心低形成症候群におけるNKX2-5、HAND1、NOTCH1の転写発現低下とエピジェネティック修飾の解析)
--------	---

論文審査委員	教授 大塚 愛二 教授 大月 審一 准教授 近藤 洋一
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

左心低形成症候群 (HLHS) は多くが孤発性で原因解明が困難である。疾患由来の人工多能性幹 (iPS) 細胞を分化誘導すると発生過程を *in vitro* で再現でき、複雑な病態の解析に有用である。我々は HLHS 由来の心臓内幹細胞 (CPC) から iPS 細胞を樹立し、心筋分化誘導を行い解析した。HLHS 由来 iPS 細胞は分化誘導過程において、二心室心由来 iPS 細胞に比し一次心臓領域の形成に重要な NKX2-5、HAND1、HAND2、左室流入路/流出路、房室管、弁の形成に関与する NOTCH1、HEY1、HEY2、TBX2 発現上昇が有意に抑制されていた。SRE、TNNT2、NPPA のプロモーター活性も HLHS 由来 CPC と iPS 細胞では二心室心由来細胞に比べ有意に低く、NKX2-5、HAND1、NOTCH1 の導入で回復した。また、二心室心由来に比べ HLHS 由来 iPS 細胞では分化誘導過程で、NKX2-5 プロモーターの H3K4me2 と acH3 の著明な低下と H3K27me3 の著明な上昇を認めた。以上より HLHS の病態発生には上記転写因子群の発現低下が関与しており、中でも NKX2-5、HAND1、NOTCH1 が必須である可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、左心低形成症候群 (HLHS) 患者由来の心臓内幹細胞から iPS 細胞を樹立し、心筋分化誘導を行い二心室由来 iPS 細胞の場合と比較して解析したものである。結果として、HLHS 由来 iPS 細胞の心筋分化誘導過程において、一次心臓領域の形成に重要な NKX2-5、HAND1、および HAND2、左室流入路・流出路、房室管、弁の形成に関与する NOTCH1、HEY2、TBX2 の発現上昇の有意な抑制を認め、心臓特異的プロモーターの SRE、TNNT2、NPPA 活性も HLHS 由来細胞で有意な低下と、NKX2-5、HAND1、NOTCH1 の導入による回復を確認し、HLHS の病態発生にこれら転写因子の発現低下が関与し、とりわけ NKX2-5、HAND1、NOTCH1 の重要性を示唆する意義ある所見を得たもので、今後の本疾患の成因機序の解明に価値ある業績と認められる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。