

審査の結果の要旨

氏名 日野 俊哉

本研究は当研究室で作成した iPS 細胞由来顆粒球前駆細胞において、4 日間で好中球へと分化することを過去に報告しているが、臨床応用につなげるには分化に要する期間をさらに短縮することが重要であると考え、終末分化の表面抗原である CD16b を指標とした化合物スクリーニングを行い、分化期間の短縮に寄与する化合物の同定を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 1885 種類の既知薬理活性試薬を用いて化合物でスクリーニングを行い、MK-2206 dihydrochloride (MK-2206)、Scriptaid、AP26113 添加条件下で分化誘導 72 時間後の iPS 細胞由来顆粒球前駆細胞の CD16b の早期発現量および形態学的にコントロールと同様の分化した好中球が認められた。
2. 上記 3 種類の化合物を加えて分化誘導を行った iPS 細胞由来顆粒球前駆細胞について、Oxidative Burst 機能は Scriptaid 添加時にコントロールと比較して有意に低下を認め、表面抗原 CD11b の発現は MK-2206 および Scriptaid 添加時にコントロールと比較して早期発現を認めたため、MK-2206 を候補としてさらに解析を進めた。
3. MK-2206 は AKT 阻害剤として既知薬理活性が知られているため、別の AKT 阻害剤である GSK690693 を添加し分化誘導を行ったところ、CD16b の早期発現が認められた。また、AKT pathway の下流として知られる mTOR および S6K の阻害剤を用いて分化誘導を行ったが、CD16b の早期発現は認められなかった。
4. さらに解析を行ったところ、MK-2206 を加えて分化誘導を行った iPS 細胞由来顆粒球前駆細胞では貪食能の早期獲得が認められ、また、貪食に関わる表面抗原である CD32a や CD35、および走化性に関わる表面抗原である FPR1 や CXCR1 の発現がコントロールと比較して早期に発現が認められた。しかし、走化性および *E.coli* に対する殺菌能については、早期獲得は認められなかった。

以上、当研究室で作成した iPS 細胞由来顆粒球前駆細胞の好中球分化において、化合物スクリーニングにより、MK-2206 が貪食能や走化性に関わる表面抗原の早期獲得および貪食能の早期獲得に寄与することを示した。走化性および *E.coli* に対する殺菌能については、早期獲得は認められなかったが、MK-2206 添加による分化促進と機能低下に関わる因子を明らかにすることで、その点を克服できる可能性があり、iPS 細胞由来顆粒球前駆細胞を用いた顆粒球輸注療法の臨床応用に貢献を成すと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。