

博士論文（要約）

低分子化合物を用いたヒト **iPS** 細胞の  
軟骨細胞への分化誘導法

河田 学

関節軟骨はヒトにおいて一度損傷すると殆んど再生しないため、再生医療のニーズが非常に高い組織である。軟骨再生医療の対象となり得る疾患として、小耳症、口唇口蓋裂による鼻変形、離断性骨軟骨炎、外傷性軟骨損傷等があるが、なかでも変形性膝関節症は本邦の有病者数 2,530万人、有症状者数 780万人（Yoshimura N et al., *J Bone Miner Metab* 2009）と患者数が非常に多い変性疾患であるものの、確立された再生医療は現時点でもなく、新たな治療法の開発が待たれている状況である。

自家軟骨細胞や間葉系幹細胞を用いた関節軟骨の部分損傷に対する軟骨再生医療は臨床応用が進められているが、量的な制限等のため特に変形性関節症への応用は困難である。一方でヒトiPS細胞は培養増幅にほぼ制限はなく、またヒトES細胞のような倫理的な問題もないため、軟骨再生医療にとって有望なcell sourceとして注目されている。

ヒト多能性幹細胞（ES細胞、iPS細胞）の軟骨細胞への分化誘導法はこれまで何報か報告されているが、いずれも多種類のサイトカインを組み合わせる長期培養する必要がある。サイトカインは一般に非常に高額であり、またロットによるばらつきが排除できない等、実用化を考えた場合に無視できない問題点がいくつか存在する。一方で低分子化合物は、より安価かつ安定的に大量製造が可能であり、またより効率的かつ均一な分化誘導を実現できる可能性がある。実際に、ヒトiPS細胞の中間中胚葉への分化誘導実験において、サイトカインを用いた誘導法よりも低分子化合物を用いた誘導法の方が短期間で効率の良い分化誘導を行えることが報告されている（Araoka T et al., *PLoS One* 2013）。

これらの背景を踏まえ、サイトカインを用いた従来の分化誘導法の課題を解決し得る、低分子化合物によるヒトiPS細胞の軟骨細胞への分化誘導法の開発に取り組んだ。結果として、完全合成無血清培地において低分子化合物のみを用いた、ヒトiPS細胞の軟骨細胞への分化誘導法を確立することに成功した。