

# 審査の結果の要旨

氏名 古旗 祐一

論文提出者は間葉系幹細胞の骨芽細胞及び脂肪細胞への分化制御に焦点を当てて博士論文を執筆した。博士論文の前半部分では機能性培養皿を応用することで三次元細胞密度の評価系を構築し、三次元細胞密度変化と間葉系幹細胞の分化指向性の関係を調査している。これまで注目されてこなかった「三次元細胞密度」という新たな環境要因に着目し、柔軟な発想で本環境要因の評価系を構築したことは高く評価できる。論文提出者は三次元高細胞密度が未分化状態の間葉系幹細胞の骨芽分化能を活性化し、脂肪分化能を抑制することを見出している。本知見はこれまで報告されてきた「細胞密度の増加に伴って脂肪分化能が促進され、骨芽分化能が抑制される」という二次元培養系における分化挙動とは大きく異なるものであり、間葉系幹細胞の分化を方向付ける要因として三次元細胞密度の重要性を示すものであり、非常に興味深い。さらに高密度な三次元培養環境に供することで、新規液性因子を添加することなく間葉系幹細胞の効率的な骨芽分化を達成している。

後半部分では CRISPR-Cas9 システムに基づく内在遺伝子発現制御システムを間葉系幹細胞に導入し、任意の内在遺伝子発現制御が可能な実験系を構築した。さらに本実験系を用いてそれぞれの細胞に特異的な転写因子の発現を活性化させることで、白色脂肪様細胞及びベージュ脂肪様細胞が効率的に分化誘導可能であることを報告している。本知見は様々な細胞に分化可能な間葉系幹細胞の分化研究において内在遺伝子制御が有効であることを示すものであり、脂肪分化メカニズムの解明や間葉系幹細胞の臨床応用への貢献が期待される。

なお、本論文の前半部分は菊池有夏氏、富田峻介氏、吉本敬太郎氏との共同研究 (Genes to Cells, 2016 年) 及び吉富徹氏、菊池有夏氏、坂尾美帆氏、吉本敬太郎氏との共同研究 (ACS Applied Materials & Interfaces, 2017 年) であるが、どちらの研究についても論文提出者が主体となって実験、分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。また本論文の後半部分は二本垣裕太氏、佐藤守俊氏、吉本敬太郎氏

との共同研究 (ACS Synthetic Biology, 2017 年) であるが, これについても論文提出者が主体となって実験, 分析及び検証を行ったもので, 論文提出者の寄与が十分であると判断する.

したがって, 博士 (医科学) の学位を授与できると認める.

以上 1025 字