

京都大学	博士 (工学)	氏名	于 楽謙 (Yu Leqian)
論文題目	The Effect of Micro and Nano Mechanical Environment on Pluripotent Stem Cells (多機能性幹細胞への機械的マイクロ・ナノ環境の効果)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>本論文は、培養基材と細胞間の弱い接着環境において、同一のコロニーから単離したヒト iPS 細胞を培養すると、2 種類の立体形状の異なるコロニーを形成することを発見したことに基づき、この 2 種類のコロニーの形状が、細胞と培養基材の何に起因するのかを、細胞内における機能発現のメカニズムに着目して明らかにしている。また、得られた 2 種類の細胞の分化特性の検証を行っている。さらに、分化した細胞の特性を利用して細胞を分離する方法や細胞の機能を成熟化する方法を考案しその有効性を示すことで、細胞培養や細胞操作において細胞への力学的なマイクロ・ナノ環境を制御・利用することの重要性を明らかにしたものである。</p> <p>本論文は 7 章から構成されている。</p> <p>第 1 章は緒論であり、研究の背景および目的と論文全体の構成について述べている。研究の位置付けとしては、マイクロ・ナノ加工技術を用いて体細胞から細胞の初期化、培養、分化及び機能の成熟化に関する研究の現状と課題についてまとめている。そして、課題の解決に向けて本論文の第 2 章から第 6 章で述べられている具体的な研究課題について概説し、それら相互の関係について述べている。</p> <p>第 2 章では、単一ヒト iPS 細胞をコロニーから分離し培養する方法を提案している。初期化により得られたヒト iPS 細胞のコロニーは、性質の異なる細胞が混在している。そこで、基材としてゼラチンナノファイバーを用い、単一のヒト iPS 細胞をコロニーから分離して培養することで単一細胞由来のコロニーを作成した。その結果、得られたコロニーが、3 次元形状の異なる 2 つのタイプに大別できることを見いだした。コロニーの 3 次元形状の違いは、培養時に通常用いられる培地上では発現せず、細胞との接着性が弱いゼラチンナノファイバーを基材として用いた場合にのみ発現し、その発現が継代されることも見いだした。さらに、2 つのタイプのコロニーの細胞の多能性と分化能が異なることを明らかにした。</p> <p>第 3 章では、第 2 章で見いだした 2 種類の細胞コロニーの 3 次元形状が異なるメカニズムを解明するため、遺伝子解析をもとに考察し、2 種類の細胞コロニーの形状が、培養基材との接着に関与する蛋白質及び細胞の多能性が関係し、SRF (Serum Response Factor) 転写因子を経由して発現するという細胞内シグナル伝達回路を明らかにした。また、これら 2 種類の細胞が Naïve like な細胞と Prime like な細胞であることを示した。</p> <p>第 4 章では、単離した 2 種類のヒト iPS 細胞クローンの心筋細胞への分化能の評価を行い、2 種類の細胞の内、Naïve like な細胞が Prime like な細胞に対して、より高効率・</p>			

京都大学	博士 (工学)	氏名	于 楽謙 (Yu Leqian)
<p>高成熟・高機能な心筋細胞を得ることが可能であることを明らかにしている。</p> <p>第 5 章では、細胞の分化誘導後の細胞群中に未分化のヒト iPS 細胞が存在すると未分化の細胞が腫瘍になる恐れがあり、分化した細胞をドラッグスクリーニング等へ応用する場合において課題となる。そこで、未分化の細胞と分化した細胞をマイクロ流路内で分離するデバイスを新規に構築している。考案したこのマイクロ流体デバイスを用いて、ヒト iPS 細胞から分化した心筋細胞中の未分化のヒト iPS 細胞を除くことで、考案したデバイスの有効性を示している。</p> <p>第 6 章では、1 方向に配向し配置したゼラチンナノファイバーを基材として用いて、心筋細胞を 1 方向に配向し組織構造を構築する方法を考案している。組織化した心筋細胞組織に電気刺激を加え、その細胞の刺激応答性から、心筋細胞を配向させた場合と配向させない場合における心筋組織の収縮機能の成熟化について考察している。その結果から、細胞と基材の接着を利用して細胞を配向することが、細胞の収縮機能の成熟化に重要であることを示している。</p> <p>第 7 章は結論であり、本論文における研究の結果とその意義について論じるとともに、今後に向けた展望について述べている。</p>			