

京都大学	博士 (医科学)	氏名	茅迪 (Mao Di)
論文題目	A Synthetic Hybrid Molecule for the Selective Removal of Human Pluripotent Stem Cells from Cell Mixtures (混合細胞サンプルからヒト多能性幹細胞を選択的に除去する合成ハイブリッド化合物)		
(論文内容の要旨) Human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) serve as highly valuable resources both for basic research and regeneration therapy. Despite the advantages, however, there are still a number of problems that limit the clinical application. One of them is a tumorigenic risk of undifferentiated cells during transplantation. For safer transplantation, it is necessary to eliminate the undifferentiated cells selectively. Kyoto probe 1 (KP-1), a fluorescent molecule that selectively labels hiPSCs, was previously discovered. Mechanistic study showed that its selectivity results primarily from a distinct expression pattern of ABC transporters in human pluripotent stem cells and from the transporter selectivity of KP-1. Expression of ABCB1 (MDR1) and ABCG2 (BCRP), both of which cause the efflux of KP-1, is repressed in human pluripotent stem cells. The mechanism of KP-1 allowed two strategies to eliminate hiPSCs selectively. In one approach, a chemical library of cytotoxic molecules was screened and compound 185 was found to be a substrate both for ABCB1 and ABCG2. This okadaic acid derivative selectively eliminated hiPSCs from cell mixtures. However, clinical application of this marine natural product derivative was hampered by its moderate selectivity, limited supply, and low chemical tractability. The other approach was direct conjugation of KP-1 with cytotoxic anticancer drugs. Among the synthetic KP-1-drug conjugates, an exceptionally selective, chemically tractable molecule was found to induce death of hiPSCs. Mechanistic analysis suggested that the high selectivity originates from a synergistic combination of the transporter-mediated efflux and the mode of cytotoxicity action. The present research offers a chemical and mechanistic rationale for designing selective, safe, and simple reagents for preparation of non-tumorigenic clinical samples.			

(論文審査の結果の要旨) ヒト iPS 細胞は基礎研究や再生医療を大きく前進させる可能性が高い。しかし、iPS 細胞による再生医療では、未分化の細胞が残存していると、移植後に腫瘍を形成する危険性がある。そのため、安全な治療を行うには、未分化の細胞を除去する必要がある。 本学位申請者の研究室では、ヒト多能性幹細胞を選択的に染色する蛍光化学プローブ Kyoto Probe 1 (KP-1)を以前発見した。その選択性は、多能性幹細胞で、KP-1 を排出する MDR1 (ABCB1)と ABCG2 (BCRP)の発現が抑制されていることに起因すると考えられている。本学位申請者は、KP-1 の独特なメカニズムを利用し、残存幹細胞を死滅させる化合物の設計と化学合成を行った。その結果、KP-1 の選択性を損なわずに、抗がん剤を KP-1 に共有結合させることで、KP-C3-SN38 を発見した。このハイブリッド化合物は、種々のヒト体細胞と比較してヒト iPS 細胞に高い選択性を示し、細胞の混合サンプルからヒト iPS 細胞を選択的に除去した。ABC トランスポーター選択性と毒性分子のメカニズムの両方が細胞選択性に重要であると考えられる。 今後、この化合物自体の安全性について慎重に確認する必要がある。しかし、本学位論文は、幹細胞研究の基礎と応用に有用な試薬を提供し、再生医療に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士 (医科学) の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 4 月 4 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
--