OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The timing of retroviral silencing correlates with the quality of induced pluripotent stem cell lines
Author(s)	Okada, Minoru
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/54699
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【147】

氏名	岡田（おかだ） 稔（みのる）
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 24696 号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	The timing of retroviral silencing correlates with the quality of induced pluripotent stem cell lines （レトロウイルス由来遺伝子の発現抑制の時期がiPS細胞の質に相関する）
論文審査委員	（主査） 教授 米田 悦啓 （副査） 教授 近藤 寿人　教授 濱田 博司

論文内容の要旨

Induced pluripotent stem (iPS) cells that are functionally comparable to embryonic stem (ES) cells can be generated from somatic cells by introducing the four transcription factors Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc using retroviruses. Given that iPS cell technology may be useful for medical applications, the quality of iPS cells needs to be maintained during prolonged cultivation. However, it is unclear whether there are any differences in the quality of stability among different iPS clones. Here, I report the efficient selection of stable iPS cells. The iPS colonies that underwent retroviral silencing on day 14 (called early iPS) were more stable than those silenced on day 30 (called late iPS) in terms of morphology and karyotype. My early iPS cells expressed pluripotency marker genes and showed proliferation efficiency similar to ES cells. Furthermore, they gave rise to adult chimeras and could show germline competency when injected into blastocysts or eight-cell-stage embryos. In contrast, the late iPS cells tended to lose their ES cell-like morphology and normal karyotype in long-term culture. This study is a critical step towards optimizing the iPS technology that can be available for medical applications.

論文審査の結果の要旨

iPS細胞は、分化した細胞に少数のレトロウイルス由来遺伝子を導入することによって樹立され、様々な細胞へと分化できる能力を有することから再生医療や創薬の資源として期待されている。iPS細胞が樹立される際、レトロウイルス由来遺伝子の発現が抑制されるという観察があり、申請者はこれを指標として発現抑制の時期が異なるiPS細胞株を解析した。遺伝子導入後14日で発現抑制されたiPS細胞株では、形態や核型が安定であり、キメラ寄与率や生殖系列への伝達率が高かったが、30日を経過して発現抑制された株では、形態・核型がともに不安定であり、キメラ寄与率も低いものであった。また、胚由来繊維芽細胞からのiPS細胞のキメラ寄与率および生殖系列への伝達率は、成体尾部由来繊維芽細胞からのiPS細胞のものよりも高かった。さらに、申請者は全ての導入遺伝子の発現抑制がほぼ同時に起こっていることを明らかにした。

細胞のがん化を回避できる手段が示されるとともに、今後の研究において最適な由来細胞を決定するための知見が得られたことは極めて独創的であり、博士学位に値するものと認める。