

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 三宅 菜月

論 文 題 目

Functional Lactotrophs in Induced Adenohypophysis

Differentiated From Human iPS Cells

(ヒト iPS 細胞由来下垂体プロラクチン産生細胞の分化誘導法の
検討と機能評価)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 菅波 孝祥

名古屋大学教授

委員 林 良敬

名古屋大学教授

委員 室原 豊明

名古屋大学教授

指導教授 梶山 広明

論文審査の結果の要旨

今回、既存の方法でヒト iPS 細胞から分化させた下垂体オルガノイド中にプロラクチン産生細胞が存在し、生体内と同様に機能することを確認した。分化した下垂体オルガノイド中には、プロラクチン陽性細胞を認め、培養上清中へのプロラクチン分泌は培養日数とともに増加した。また、プロラクチン分泌はプロラクチン分泌を促進・抑制する物質によって生体内と同様に変化した。下垂体オルガノイドと隣接して同時に分化する視床下部オルガノイドにはドパミン陽性ニューロンを認め、プロラクチン陽性細胞との接続が示された。以上より本オルガノイドはプロラクチン産生細胞のヒト細胞モデルとして今後様々な研究に活用できると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究ではプロラクチン産生細胞とドパミンニューロンとの接続が示唆された。先行研究では、オルガノイド中の副腎皮質刺激ホルモン産生細胞が、その内部に分化した視床下部組織にて産生される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンによってコントロールされていることが報告されている。今回も同様に視床下部から下垂体の制御機構とともに分化している可能性が高いと考えている。
2. 副腎皮質刺激ホルモン、成長ホルモン、プロラクチンを産生する細胞は再現性をもって確実に存在している。本研究で観察した範囲では、day100 をこえるような成熟した細胞では、一つの細胞で複数のホルモンを産生している様子はみられなかったが、もう少し早い段階では一つの細胞で複数のホルモンを発現している細胞が確認された。成熟するにつれて分化の方向が定まっていくと考えている。生体と異なり成長ホルモン産生細胞より副腎皮質刺激ホルモン産生細胞が多く出現する理由は判明しておらず、今後の課題である。また、甲状腺刺激ホルモン、性腺刺激ホルモンを産生する細胞はごく少量しか確認されておらず、再現性も低いため、これらの細胞を分化させる方法も今後検討していく予定である。
3. プロラクチンは主に乳汁分泌に関わるホルモンである。動物実験での報告では、プロラクチンはオスでも発現し、乳汁分泌のみならず、免疫系への関与や水分調節や浸透圧などの恒常性の維持などに関与しているとされている。
4. 現在、表面抗原マーカーが同定されておらず、細胞の sorting ができていないため、早期の臨床応用は難しい。先行研究では、既存の表面抗原マーカー検索キットを用いて副腎皮質刺激ホルモン産生細胞の表面抗原を同定しており、本研究でも同様に同定していく予定である。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	三宅 菜月
試験担当者	主査 菅波 孝祥		副査 ₁ 林 良敬	
	副査 ₂ 室原 豊明		指導教授 梶山 広明	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 下垂体オルガノイドの視床下部による制御について2. 下垂体オルガノイドの分化について3. プロラクチンの生体内での作用について4. 本モデルの臨床応用に向けての課題について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				