

別紙 1 - 1

## 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 佐々木 博勇

論 文 題 目

Subcutaneous transplantation of human embryonic stem cells-derived pituitary organoids

(ヒト胚性幹細胞由来下垂体オルガノイドの皮下移植)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 榎本 篤  
名古屋大学教授

委員 勝野 雅央  
名古屋大学教授

委員 曾根 三千彦  
名古屋大学教授

指導教授 齋藤 竜太

## 論文審査の結果の要旨

今回、ヒト ES 細胞由来下垂体オルガノイドを下垂体機能低下モデルマウスの皮下に移植を行い、ACTH がマウスの血液中に分泌されることを示した。腎被膜下移植の報告と同様、機能面では運動量・体重が改善することを示した。皮下移植組織を回収し、ヒト ES 細胞由来下垂体細胞が生着していることを確認した。移植先の検討ではマウス背側無血管野移植と比較し、鼠径部皮下白色脂肪内移植法で ACTH 分泌効率がよいことを示した。下垂体オルガノイドから血管新生因子である VEGF や ANGPT2 が発現しており、血管の富む部位に移植することで血管を引き込む可能性があることが示唆された。最後に移植と同時に VEGF 阻害剤を投与すると ACTH の分泌が低下することを確認し、血管新生が重要であることが示された。本研究はヒトへの臨床応用に向けて、皮下移植で下垂体機能を回復させる可能性があることが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ACTH の改善だけではマウスの体重や運動量は正常に至らないと考えられる。GH や性線ホルモンも同様に必要である。現時点では ACTH を効率的に分泌する下垂体オルガノイドは生成可能だが、他のホルモンは別の分化法の開発が必要である。この技術が確立し、移植が成功することで ADL の改善につながる可能性がある。
2. 幹細胞由来組織を使用しているため teratoma などの腫瘍形成のリスクは否定できない。一部の報告では未分化 iPS 細胞をマウスに移植したところ腫瘍を形成したと報告がある。本研究で使用したオルガノイドの経過中では腫瘍化は認めなかった。本研究で使用した分化誘導法では視床下部-下垂体への分化が強く誘導されており、未分化な細胞はほとんど残っていないことが考えられる。
3. 血流の豊富な部位や同所移植が理想である。しかし腎被膜下やトルコ鞍に移植することは侵襲が高い。さらに腫瘍化のリスクを考えると摘出が比較的容易な部位が妥当である。本研究ではマウスの皮下脂肪内で下垂体オルガノイドが機能することを示した。また、糖尿病分野の既報では側腹部皮下に幹細胞由来膵β細胞移植に成功している。そのため現時点ではヒトへの臨床応用には腹部皮下脂肪内に移植する方法が妥当と考えられる。
4. 本研究では直接皮下移植と腎被膜下移植は比較検討されていないが既報のデータと比較すると運動量と体重推移は同等程度であると考えられる。また、腎被膜下のスペースは狭く、移植できる細胞数は皮下の方が多い。移植細胞数を調整することで適切なホルモン分泌を得られると考えられる。

本研究は、ヒト ES 細胞由来下垂体オルガノイドが皮下移植で機能したという重要な知見を提供した。

以上、適正な議論がなされたことにより、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	佐々木博勇
試験担当者	主査 榎本 篤		副査 <sub>1</sub> 勝野 雅央	
	副査 <sub>2</sub> 曾根 三千彦		指導教授 齋藤 竜太	
(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"><li>1. マウスの体重や運動量の正常化について</li><li>2. teratomaの形成について</li><li>3. ヒトへの臨床応用に向けて移植部位の妥当性</li><li>4. 腎被膜下移植との比較</li></ol> <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、脳神経外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>				