

論文審査の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|------|---|---|---|---|
| 報告番号 | ※ | 乙 | 第 | 号 |
|------|---|---|---|---|

氏 名 大 曾 根 親 文

論 文 題 目

Functional anterior pituitary generated in self-organizing culture of human embryonic stem cells

(ヒト胚性幹細胞の自己組織化培養で作られた機能的な下垂体前葉)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

孝崎 浩子 

委員

名古屋大学教授

岡島 徹也 

委員

名古屋大学教授

木山 博資 

指導教授

名古屋大学教授

有馬 寛 

論文審査の結果の要旨

今回、ヒトの胚性幹細胞（ES 細胞）から機能的な下垂体前葉を分化誘導する方法を確立した。これは下垂体が口腔外胚葉と視床下部という 2 つの異なる組織の相互作用により形成されるという発生過程を *in vitro* で 3 次元的に再現することにより成し遂げられたものである。誘導した各種ホルモン産生細胞は生体内の下垂体と同様のホルモン応答性を有しており、これらを下垂体の機能が低下したマウスに移植すると血中のホルモンレベルが回復するだけでなく生存率が向上するなどの治療効果が認められることを実証した。この成果は今後、下垂体機能不全に対する再生医療への応用だけでなく、ヒトの下垂体発生の *in vitro* モデルとしての利用や、疾患特異的人工多能性幹細胞を用いた下垂体疾患モデルとしての応用も見込め、新規薬剤の開発にも役立つ可能性があると考えられる。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究でマウスに誘導ヒト下垂体を移植する際、腎被膜下に異所性移植を行った。今後ヒトに対して臨床応用する場合、下垂体門脈を構築した上で同所性移植を行うことが最も望ましいと考えられるが、血管網を構築するという未開発の技術を要することから異所性移植を考えている。具体的には、アプローチが容易な皮下移植や血流が豊富で生着しやすいとされる大網内移植が挙げられ、今後サルなどの大型動物を用いて移植場所の検討を行うことを計画している。
2. ヒト ES 細胞から分化誘導した下垂体内でホルモン産生細胞以外の細胞種について検討を行った。培養 100 日目の誘導下垂体を免疫組織化学で評価したところホルモン産生細胞以外の細胞は大部分が SOX2（下垂体幹細胞・前駆細胞マーカー）陽性であったため、下垂体幹細胞・ホルモン前駆細胞であると考えられた。
3. 生体内の下垂体前葉では 6 種類のホルモン産生細胞の局在が吻尾軸・背腹軸に沿っておおよそ決まっている。しかしながら本研究で示した *in vitro* における分化誘導法では 6 種類の下垂体ホルモン産生細胞を同時に分化誘導することができておらず、従って誘導下垂体内での各種内分泌細胞の局在が評価できない。今後、多種類のホルモン産生細胞を同時に誘導する方法を確立し、生体内での下垂体の極性をも *in vitro* で再現したいと考えている。

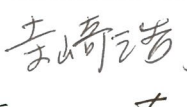



以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

| | | | | | |
|---|------|---|-------|--------|-------|
| 報告番号 | ※乙第 | 号 | 氏名 | 大曾根 親文 | |
| 試験担当者 | 主査 | | 寺崎 浩子 | 岡島 徹也 | 木山 博資 |
| | 指導教授 | | 有馬 寛 | | |
| <p>(試験の結果の要旨)</p> <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. 誘導下垂体をヒトへ医療応用する場合の移植方法について2. ヒトES細胞由来下垂体組織のホルモン産生細胞以外の細胞種について3. ヒトES細胞由来下垂体内分泌細胞の局在について <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、糖尿病・内分泌内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> | | | | | |

学力審査の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|---|------|--|----|--------|
| 報告番号 | ※乙第 | 号 | 氏名 | 大曾根 親文 |
| 学 力 審 査 担 当 者 | 主 査 | 寺崎 浩子  岡島 徹也  木下 博資  | | |
| | 指導教授 | 有馬 寛  | | |
| <p>(学力審査の結果の要旨)</p> <p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p> | | | | |