

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 加納 麻弓子

論 文 題 目

Tanycyte-like cells derived from mouse embryonic stem culture show  
hypothalamic neural stem/progenitor cell functions

(マウス ES 細胞視床下部分化誘導系後期に残存する Rax<sup>+</sup>細胞は  
Tanycytes と類似する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査 委員

小池晃彦



名古屋大学教授

委員

菅波孝祥



名古屋大学教授

委員

室原豊明



名古屋大学教授

指導教授

有馬 寛



別紙 1 - 2

## 論文審査の結果の要旨

Tanycytes は成体視床下部における神経幹／前駆細胞と考えられており、発生初期に視床下部前駆細胞に認められる転写因子 *Rax* が発現し続けることが特徴である。本研究ではこの *Rax* 発現に着目することで、マウス ES 細胞からの Tanycytes 様細胞を見出すことに成功した。マウス ES 細胞視床下部分化誘導系後期における *Rax* 陽性細胞をソーティングし、性質を評価した。ソートした *Rax* 陽性細胞は、Tanycytes と同様に神経幹／前駆細胞マーカーを発現すること、*FGF2* 依存性に自己増殖を行い、継代可能な Neurosphere を形成すること、さらに視床下部ニューロンを含む三系統の神経系細胞への多分化能を有することが示唆された。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. 発生初期に認められる視床下部前駆細胞と Tanycytes はともに *Rax* を発現するほか、各種神経幹／前駆細胞マーカーを発現する点も共通する。本研究で分化誘導された *Rax* 陽性 Tanycytes 様細胞は視床下部前駆細胞とは異なり、成熟 Tanycytes の細胞マーカーである *Dio2* や *Gpr50* を発現することが確認され、さらに免疫染色の結果から、今回の分化誘導系では視床下部前駆細胞には認められない *Nkx2.1* の発現が確認された。*Nkx2.1* は Tanycytes に発現することは既に報告されている。以上より本研究における *Rax* 陽性 Tanycytes 様細胞は発生初期に認める視床下部前駆細胞とは異なる細胞群であると考えられた。
2. 本研究で分化誘導された Tanycytes 様細胞の生体内での機能はまだ評価されていない。今後、動物への移植実験が検討されており、成体視床下部において神経あるいはグリア細胞へと分化するかどうかを評価する方針である。
3. Tanycytes の障害によって肥満や前糖尿病状態が引き起こされ、さらに老化によつても Tanycytes が失われることが報告されている。多能性幹細胞から分化誘導された Tanycytes 様細胞は老化や疾患で障害された視床下部機能を補完する新たな治療手段となり得ることが期待される。筆者らの研究室ではヒト ES 細胞から視床下部ニューロンへの分化誘導法も開発済みであり、本研究の成果をヒト多能性幹細胞に展開することで、ヒトにおける視床下部神経幹／前駆細胞の検討を行う予定である。

本研究により、マウス ES 細胞から Tanycytes と類似した性質を有する視床下部幹／前駆細胞が分化誘導可能なことが示唆された。多能性幹細胞を用いた視床下部再生において、重要な知見を提供した。

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	※ 甲 第 号	氏 名	加納麻弓子
試験担当者	主査 小池 晃彦 副査 室原 豊明	副査1 菅原 孝祥 副査2 室原 豊明	指導教授 有馬 寛

(試験の結果の要旨)

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。

1. Rax陽性視床下部前駆細胞との相違点について
2. マウスES細胞から分化誘導したTanycytes様細胞の生体内における機能について
3. Tanycytesの障害や、それに対するTanycytes様細胞の臨床応用の可能性について

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、学位審査委員会議の上、合格と判断した。