

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 笠井 貴敏

論 文 題 目


Hypothalamic Contribution to Pituitary Functions Is Recapitulated *In Vitro* Using 3D-Cultured Human iPS Cells

(ヒト iPS 細胞の立体培養を用いた *In Vitro* での
視床下部の下垂体への影響の再現)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

勝野 雅央 

名古屋大学教授

委員

大野 欽司 

名古屋大学教授

委員

丸山 彰一 

名古屋大学教授

指導教授

有馬 寛 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、既に構築されていたヒト胚性幹細胞（ES 細胞）から下垂体ホルモン産生細胞を作成する培養方法を用い、ヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）から下垂体ホルモン産生細胞への分化誘導を試みた。3 種類のヒト iPS 細胞から副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）細胞への分化誘導に成功し、培養条件を変更することで誘導効率は上がる傾向にあった。この培養方法で培養を行うと同じ凝集体内に視床下部原基も存在しておりこれを長期培養することで下垂体と視床下部が共存している組織が誘導された。この組織は副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）刺激、グルココルチコイド刺激に適切に反応した。CRH レセプター1 阻害薬投与と低グルコース刺激の結果から ACTH 細胞が同じ凝集体内の CRH 細胞の制御を受けて機能していることが示唆され、誘導された組織が生体と同じように周囲の環境に反応する能力を有した組織であると考えられた。再生医療への応用が進むと現在の下垂体機能低下症に対するホルモン補充療法よりも優れた治療法になる可能性がある。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ACTH 細胞以外の下垂体前葉ホルモン細胞である成長ホルモン（GH）、プロラクチン（PRL）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）細胞の誘導方法も構築されている。初期の培養方法は ACTH 細胞の誘導方法と同じで、途中でデキサメサゾンを追加すると GH、PRL、TSH 細胞が誘導され、DAPT を追加すると LH、FSH 細胞が誘導される。
2. 今回の培養方法は Knockout Serum Replacement（KSR）など生物由来原料を使用している。安全性の観点から再生医療に実際に用いる場合は生物由来原料を使用しない方法で培養を行う必要がある。現在、生物由来原料を使用しない培養方法を構築中である。
3. 下垂体機能低下症の人から iPS 細胞を作成しそれを用いて下垂体を分化誘導した場合、下垂体機能低下の原因が遺伝子異常による先天的なものであれば下垂体は誘導されない。しかし、下垂体機能低下の原因の多くは腫瘍、手術や放射線治療後など後天的な要因であり、下垂体機能低下症の人から作成した iPS 細胞を下垂体に分化誘導することが可能と考えられる。また、再生医療の当初の段階は自分の細胞から作成した iPS 細胞を使用する自家移植ではなく、ストックされた iPS 細胞を用いる他家移植が中心になることが想定される。

本研究は、多能性幹細胞から下垂体ホルモン産生細胞への誘導法を確立する上で、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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第	号		氏 名	笠井貴敏
試験担当者	主査	勝野雅夫		副査 ₁	大野純司 
	副査 ₂	丸山彰一		指導教授	有馬寛 
(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. ACTH細胞以外の下垂体ホルモン細胞の分化誘導について 2. 分化誘導において使用した生物由来原料について 3. 下垂体機能低下症の人から作成したiPS細胞について <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	笠井貴敏	
試験担当者	主査	勝野 雅央		副査 ₁	大野 悠司
	副査 ₂	丸山 彰一		指導教授	有馬 寛
(学力審査の結果の要旨)					
<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>					