

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	齋 藤 慶 幸
論文審査担当者	主 査	外科学	北 川 雄 光	
	内科学	伊 藤 裕	内科学	福 田 恵 一
	システム医学	洪 実		
学力確認担当者：			審査委員長：伊藤 裕	
			試問日：平成30年	5月14日
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Development of a functional thyroid model based on an organoid culture system (オルガノイド培養系による機能を保持した甲状腺モデルの確立)				
<p>甲状腺濾胞細胞はターンオーバーが低く、遺伝子導入が可能かつ繰り返し継代可能で長期培養できる正常甲状腺培養方法がないことが甲状腺発癌メカニズム等の解明の障壁となっていたため、マウス甲状腺におけるオルガノイド培養法を樹立した。正常甲状腺オルガノイドは高い細胞増殖能をもち、繰り返す継代と長期培養可能であった。また、オルガノイドは濾胞様構造を保ち、サイログロブリン合成、甲状腺刺激ホルモンによるヨウ素取り込み調整・甲状腺ホルモン合成と放出を認めた。更に、<i>in vitro</i>で培養したオルガノイドを移植すると甲状腺様組織を形成し、ヨウ素取り込み能とサイログロブリン合成能をみとめた。<i>in vitro</i>では遺伝子導入が可能であり、p53ノックアウトの甲状腺オルガノイドにNRAS (Q61R) を高発現させて作成したオルガノイドを移植すると低分化癌の組織像を示した。樹立した甲状腺オルガノイド培養法は甲状腺癌を含む甲状腺疾患の研究の新しい有用なツールと考えられた。</p> <p>審査では、甲状腺における幹細胞はよく知られていないが甲状腺幹細胞は存在するのか、またオルガノイドから推測するに幹細胞の割合はどれくらいかと問われた。今回は幹細胞の解析はしていなかったが、他臓器においてもオルガノイドは幹細胞が含まれていることから今回樹立した甲状腺オルガノイドから甲状腺幹細胞が含まれていることが推測され、甲状腺オルガノイドは甲状腺幹細胞解析のよいツールと考えられると回答された。また、幹細胞の割合は直接検討していないため推測となるが30万細胞をまいた上でオルガノイドは250弱形成されたことから1000分の1弱、あるいは死滅する幹細胞も存在し得ることからそれ以上である可能性が示唆されると回答された。次に甲状腺のオルガノイドは他の臓器のオルガノイドと同様の増殖速度でできるのか、ヒトでも作成可能か、また良性腫瘍の切除後に甲状腺機能低下を来した際にオルガノイド移植することで再生が可能かと問われた。甲状腺濾胞細胞はターンオーバーが低く、他臓器のオルガノイドに比べてオルガノイド培養での増殖能が低く、継代に2, 3倍の時間がかかると回答された。他臓器はヒトでのオルガノイド樹立はできているが、甲状腺においてはまだヒトでの検討はしておらず、今後行っていきたいと回答された。また、オルガノイド移植で生着し、機能も維持していること、内分泌臓器であることから理論上は可能と考えるが、臨床応用するには十分な量を生着させるのに必要なオルガノイドの数を培養のための時間と費用も考慮しないといけないと回答された。</p> <p>以上、本研究から今後更に検討すべき課題を残すものの、幹細胞の証明や癌化メカニズムの解明といった基礎的なことから、癌治療への応用や再生医療など橋渡し研究につながるモデルである点で有意義な研究であると評価された。</p>				