

## ヒト iPS 細胞から機能的な視床下部-下垂体ユニットを作製—再生医療や疾患研究に貢献

名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学の笠井 貴敏 客員研究員、須賀 英隆 准教授および有馬 寛 教授らの研究グループは、ヒト人工多能性幹細胞(ヒト iPS 細胞)を用い、成熟した機能的な下垂体ホルモン産生細胞を作製する方法を確立しました(図1)。

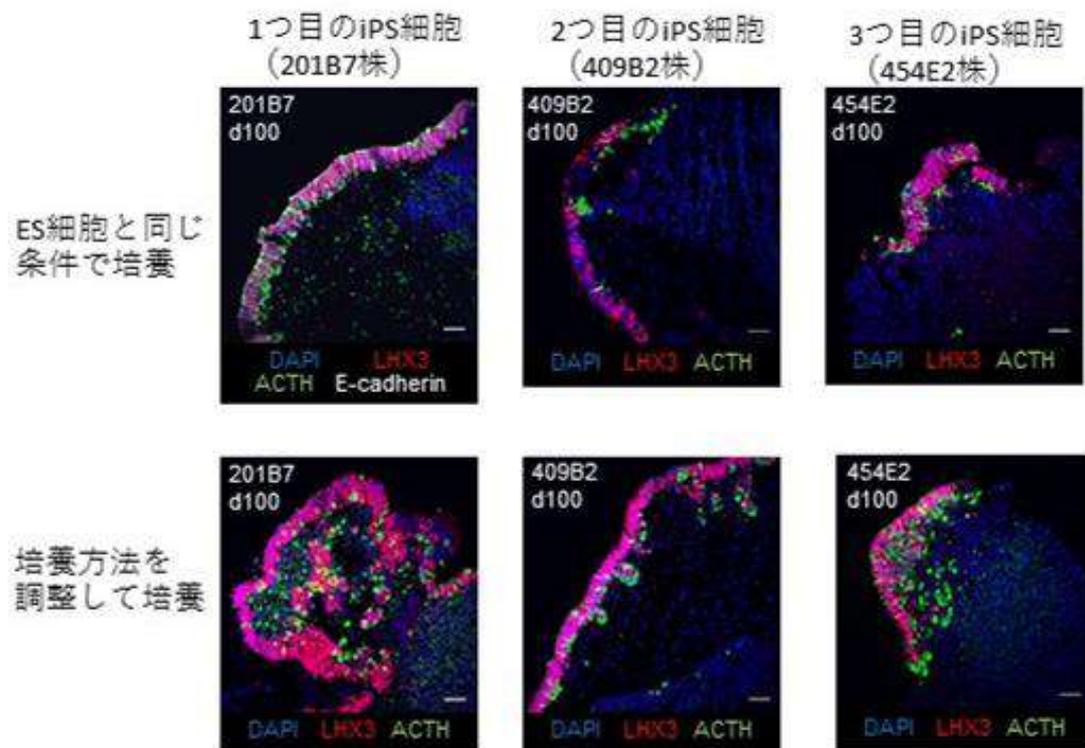


図1：ヒト iPS 細胞から下垂体への分化赤色が下垂体のもととなる細胞に分化した部分。緑色が下垂体 ACTH 産生細胞に分化した部分。

下垂体はさまざまなホルモンを制御する司令塔とも言うべき中心的な働きをしており、成長・代謝・ストレス反応など多岐にわたる生命現象をコントロールするのに重要な役割を担っています。周囲の環境に応じてホルモンを調節し分泌しており、全身の恒常性を保つために重要な役割をしています。下垂体ホルモン産生細胞の機能が低下するとさまざまな症状が出現し、特に副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) が低下すると副腎不全を起こし生命の危機に陥ることもあります。現在、下垂体ホルモン産生細胞の機能低下に対する根治療法は存在せず、不足しているホルモンを投与する補充療法が行われています。しかしながら、現行の補充治療では変動するホルモン必要量に対して十分対応できない問題点があり、補充するホルモンの不足による副腎不全やホルモン過剰による糖尿病や高血圧の発生リスクが存

在します。もし生体と同じように周囲の環境に応答できるホルモン産生細胞が作製できれば、より高度な恒常性が維持でき、これまでの補充療法よりも優れた治療法になる可能性があります。

本研究グループは2016年にヒト胚性幹細胞（ヒトES細胞）から下垂体ホルモン産生細胞を作製可能にしていました。今回この方法を改良することにより、ヒトiPS細胞からの作製に成功しました。それに加えて今回は、1つの組織の中に下垂体ホルモン産生細胞と視床下部ホルモン産生細胞が共存している組織（視床下部-下垂体ユニット）の作製にも成功しました（図2）。このユニットが共存することにより、下垂体ホルモンの分泌能力が向上し、マウス成体の下垂体ホルモン産生細胞と同等レベルになりました。また、視床下部-下垂体ユニットを低グルコース液に浸したところACTHが分泌されました。これは低グルコースに対して視床下部と下垂体が協働していることを示唆しており、今回作製できた視床下部-下垂体ユニットが周囲の環境に反応する機能的な細胞組織（オルガノイド）であると考えられました。

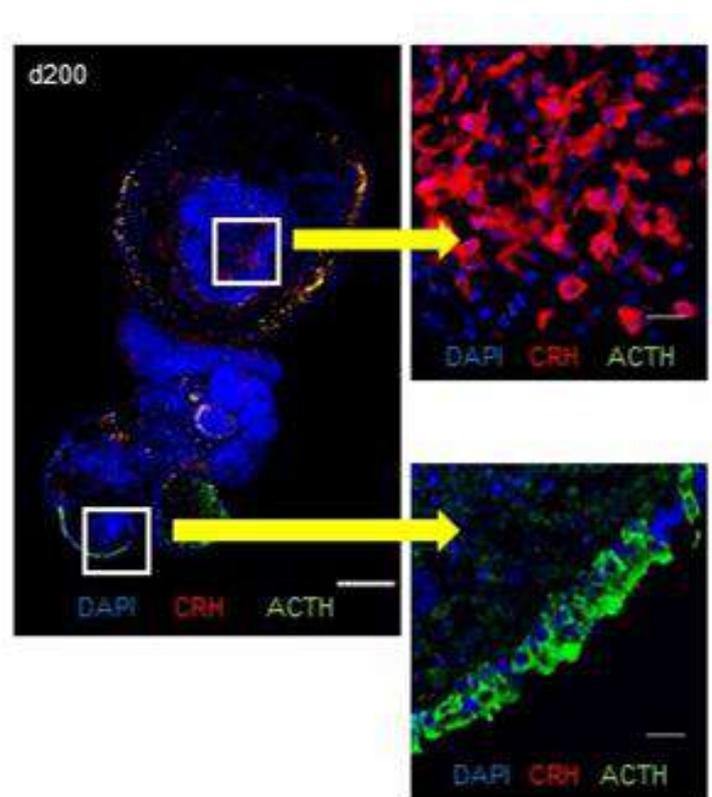


図2：下垂体ホルモン産生細胞と視床下部ホルモン産生細胞が共存している組織左の写真が、視床下部と下垂体の共存した細胞塊の全体像。右上が視床下部領域の拡大図で、CRH神経が存在している。右下が下垂体領域の拡大図で、ACTH産生細胞が存在している。

本研究の成果は下垂体の機能が低下した患者に対する再生医療の実現に向けた研究を加速させるだけでなく、下垂体と視床下部に関連した疾患の病態研究などにも役立つと考えられます。本研究は、英国科学誌『Cell Reports』誌に掲載されます（2020年1月7日）。

#### 論文情報

タイトル Hypothalamic Contribution to Pituitary Functions is Recapitulated in vitro Using 3D-cultured Human iPS Cells

雑誌 Cell Reports

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.009>

日文全文: [https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_J/research/pdf/Cel\\_Rep\\_200107.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Cel_Rep_200107.pdf)

文: JST 客観日本編集部翻訳編集