

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：ヒト iPS 細胞を用いた視床下部-下垂体ホルモン産生細胞の分化誘導法と移植方法の開発
2. 研究開発代表者：須賀 英隆（名古屋大学医学部附属病院）
3. 研究開発の成果

○ヒト ES 細胞から下垂体ホルモン産生細胞への分化誘導方法を確立

○誘導した下垂体細胞は実際にホルモンを分泌し、生体と同じ機能を明示

○下垂体機能不全マウスへの移植による、治療効果を実証

下垂体は、様々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・思春期・代謝・ストレス反応・妊娠・出産など、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。そのため、下垂体ホルモン産生細胞の機能が低下すると、血圧低下や電解質異常、意識障害、成長障害、不妊など、様々な重い症状を引き起こします。現在、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。しかしながら生涯に渡ってホルモンを投与し続けなくてはならない問題点や、時々刻々と変動するホルモン必要量に対して現行の補充療法では十分には対応できない問題点があります。したがって、もし生体内の下垂体と同様の機能をもったホルモン産生細胞が再生できれば、根治療法の第一歩となる可能性があります。

下垂体は、生体内において口腔外胚葉と視床下部という 2 つの異なる組織が相互作用することによって形成されます。研究グループは、ヘッジホッグシグナルを強める化合物 (SAG) と骨形成タンパク質 (BMP) をヒト ES 細胞に対して作用させることで、口腔外胚葉と視床下部を同時に試験管内で誘導することに成功し、そこから下垂体原基が自己形成されることを示しました。さらに、線維芽細胞増殖因子 (FGF) を加えることで、下垂体原基の形成効率が向上することも明らかにしました。

この長期培養技術の向上を行った結果、ヒト ES 細胞由来の下垂体原基を成熟させ、ホルモン産生細胞に分化させることに成功しました。下垂体前葉には、代表的な 6 種類のホルモンがありますが、その全てが分化誘導されることも確認しました。それらは生体内では分化の途中でいくつかの細胞系譜に分かれて生じることが分かっていますが、本研究でもそれに即した誘導方法を確立しました。誘導されたホルモン産生細胞を電子顕微鏡で観察すると、内分泌細胞に特徴的な分泌顆粒が存在し、高い成熟度を得ていることが明らかになりました。特に、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 細胞と成長ホルモン (GH) 細胞については、試験管内でホルモン分泌刺激シグナルおよび抑制シグナル双方に正しく反応し、内分泌細胞としての機能を備えていることを示しました。

最後に、ヒト ES 細胞由来の ACTH 細胞を下垂体機能不全モデルマウスに移植し、血中 ACTH やその下流で働く糖質コルチコイド¹が上昇すること、その結果、活動性や生存率が向上することを示しました。

生体と同じ機能を備えた下垂体を作り出すことに成功していることから、今後、下垂体機能不全に対する再生医療に応用できることが期待されます。また、ヒトの下垂体発生のモデルとしての利用や、疾患特異的 iPS 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と考えられます。