

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム
技術開発個別課題

(英語) Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine,
Projects for Technological Development

研究開発課題名： (日本語) 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

(英語) Development of methods for differentiation induction and transplantation
of hypothalamic and pituitary hormone-producing cells, using human
induced pluripotent stem (iPS) cells

研究開発担当者 (日本語) 名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科
助教 須賀 英隆

所属 役職 氏名： (英語) Nagoya University Hospital, Department of Endocrinology and Diabetes,
Assistant Professor, Hidetaka Suga

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) なし

開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語) なし

所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

研究開発項目 1：ヒト ES 細胞から機能的な視床下部 AVP 細胞の分化方法を確立した。

ヒト ES 細胞から視床下部 AVP 細胞へ分化誘導する方法を確立した。内分泌細胞の機能として、実際にホルモンを分泌する能力があることが重要である。そこで、KCl による脱分極刺激や浸透圧刺激を加え、AVP が実際に分泌されることを確認した。これは世界初の成果であり、特許出願を行った。

研究開発項目 2：ヒト iPS 細胞から機能的な下垂体 ACTH 細胞への分化方法を確立した。

昨年度までに、ヒト ES 細胞から下垂体 ACTH 細胞への分化方法を確立した。今年度は、ヒト iPS 細胞へ技術展開と分化法改良とを行い、ヒト iPS 細胞からも機能的な下垂体 ACTH 細胞が分化出来る方法を確立した。

The aims of this research topic are to prepare hypothalamic and pituitary tissues from human iPS cells, and to establish effective transplantation techniques with clinical application as the goal.

As for hypothalamic neurons, we have established the differentiation method into hypothalamic AVP neurons from human ES cells. The human ES-derived AVP neurons were successfully secreted AVP hormone by the depolarizing stimulation, showing that they are functional.

As for pituitary cells, we have previously established techniques for preparing anterior pituitary cells from human ES cells. This year, we adapted the differentiation method to human iPS culture. After the modification of induction culture, functional ACTH cells, which is one of the main lineages of anterior pituitary, finally appeared with highly efficiency.

・ 研究開発分担者による報告の場合

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 7 件、国際誌 3 件）

1. Chikafumi Ozone, Hidetaka Suga. Functional Pituitary Tissue Formation. *Organ Regeneration*, 2017, 1597, 57-65.
2. 大曾根親文、須賀英隆。試験管内で脳下垂体をつくる *医学のあゆみ*、2016、259、1226-27。
3. 大曾根親文、須賀英隆。ヒト ES 細胞から下垂体前葉ホルモン分泌組織の分化誘導 *内分泌・糖尿病・代謝内科*、2016、43、433-39。
4. 須賀英隆。ES/iPS 細胞による下垂体分化とその応用 *下垂体疾患診療マニュアル改訂第 2 版*、2016、254-55。

5. 須賀英隆。立体培養による組織間相互作用の再現 実験医学増刊、2016、34、123-30。
6. 須賀英隆。視床下部・下垂体領域における再生医学を利用した疾患治療 BIO Clinica、2016、31、33-37。
7. 大曾根親文、須賀英隆。多能性幹細胞を用いた視床下部・下垂体研究 Mebio、2016、33、4-10。
8. 須賀英隆。トピック：iPS 細胞を用いた視床下部・下垂体の再生研究 メディカルビューポイント、2016。
9. Hidetaka Suga. Making pituitary hormone-producing cells in a dish. Endocrine Journal, 2016, 63, 669-680.
10. Hidetaka Suga. Recapitulating Hypothalamus and Pituitary Development Using Embryonic Stem/Induced Pluripotent Stem Cells. Research and Perspectives in Endocrine Interactions (Stem Cells in Neuroendocrinology), 2016, 35-50.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 下垂体再生医療の現状と将来像、口頭、須賀英隆、第16回日本再生医療学会総会、2017/3/7-9、国内。
2. 立体培養による視床下部・下垂体の誘導と成熟、口頭、須賀英隆、第27回日本間脳下垂体腫瘍学会、2017/2/24-25、国内。
3. 試験管内で作る下垂体～GH細胞のデータも含めて～、口頭、須賀英隆、内分泌最先端セミナー～内分泌学の現在と未来を語る～、2016/11/5、国内。
4. ヒト多能性幹細胞から下垂体前葉と視床下部の同時誘導、口頭、笠井貴敏、須賀英隆、榊原真弓、大曾根親文、水野正明、有馬寛、第43回日本神経内分泌学会学術集会、2016/10/14-15、国内。
5. マウスES細胞から視床下部神経への誘導法ではグリア細胞も出現する、口頭、須賀英隆、光本一樹、山田登美子、加納麻弓子、水野正明、有馬寛、第43回日本神経内分泌学会学術集会、2016/10/14-15、国内。
6. Recapitulating pituitary development using ES/iPS cells、口頭、Hidetaka Suga、International Symposium on Pituitary Gland and Related Systems 2016 (ISPGRS 2016)、2016/9/1-5、国外。
7. Differentiation of pluripotent stem cells into hypothalamic and pituitary cells、口頭、Hidetaka Suga、17th International Congress of Endocrinology & 15th Annual Meeting of Chinese Society of Endocrinology (ICE-CSE 2016)、2016/8/31-9/4、国外。
8. 多能性幹細胞を用いた視床下部・下垂体の分化誘導法開発研究、口頭、須賀英隆、第89回日本内分泌学会学術集会総会、2016/4/21-23、国内。
9. ヒトiPS細胞を用いた下垂体再生医療に向けて、口頭、須賀英隆、第89回日本内分泌学会学術集会総会、2016/4/21-23、国内。
10. ヒトiPS細胞から下垂体前葉組織への分化誘導、口頭、笠井貴敏、須賀英隆、大曾根親文、水野正明、有馬寛、第89回日本内分泌学会学術集会総会、2016/4/21-23、国内。

11. 家族性中枢性尿崩症における疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明へ，ポスター，光本一樹、須賀英隆、山田登美子、有馬寛，第 89 回日本内分泌学会学術集会総会，2016/4/21-23，国内。
12. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた下垂体疾患の病態解明，ポスター，松本隆作、須賀英隆、福岡秀規、井口元三、小武由紀子、吉田健一、坂東弘教、隅田健太郎、西沢衡、高木優樹、石井 智弘、長谷川奉延、六車恵子、青井貴之、小川渉、高橋裕，第 89 回日本内分泌学会学術集会総会，2016/4/21-23，国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 視床下部・下垂体の再生医療に向けて，須賀英隆，静岡内分泌研究会，2017/3/16，国内。
2. 視床下部・下垂体の再生医療および病態研究，須賀英隆，第 2 回内分泌アゴラ，2017/1/30，国内。
3. 視床下部・下垂体の再生医療および病態研究，須賀英隆，第一回 医薬系 3 部局交流シンポジウム～生物学から創薬への展開～，2016/11/ 7，国内。
4. 試験管内で作る下垂体～GH 細胞のデータも含めて～，須賀英隆，内分泌最先端セミナー～内分泌学の現在と未来を語る～，2016/11/5，国内。
5. Making a pituitary in a dish，須賀英隆，第 12 回「再生医療・臓器再建医学コース」，2016/9/24-25，国内。
6. ヒト多能性幹細胞からの機能的視床下部・脳下垂体構築，須賀英隆，“未来へのバイオ技術”勉強会「ヒト幹細胞からのオルガノイド作製と今後の展望」，2016/6/14，国内。

(4) 特許出願

国際出願番号 PCT/JP2017/001544 (国際出願日 2017 年 1 月 18 日)

(報告様式4)

【16bm0404018h0104】

平成29年 5月 日

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム
(英語) Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Development of methods for differentiation induction and transplantation of hypothalamic and pituitary hormone-producing cells, using human induced pluripotent stem (iPS) cells

研究開発担当者 (日本語) 藤田保健衛生大学 医学部 生理学 I 教授 長崎 弘
所属 役職 氏名： (英語)

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語)
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：国立大学法人名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 助教 須賀英隆 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 胚性幹細胞からの自律的な間脳視床下部器官形成、口頭、長崎 弘、第36回日本眼薬理学会 シンポジウム1：眼科研究における薬効評価モデル、帝京大学板橋キャンパス、2016/9/10、国内
2. マウス ES 細胞からの高効率かつ選択的な視床下部器官形成、口頭、長崎 弘、小谷 侑、山本直樹、金子葉子、中島 昭、須賀英隆、第43回日本神経内分泌学会学術集会 2016/10/14・15、アクトシティ浜松 コングレスセンター、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願

特願 2016-141605 発明の名称：視床下部前駆細胞の精製方法及びその利用；整理番号:K160097JP 提出日:平成 28 年 7 月 19 日