# 「下垂体機能低下症」の機能回復を目指す再生医療

**〜ヒト多能性幹細胞由来の下垂体組織をサルへ皮下移植し、機能回復に世界で初めて成功〜**

**【本研究のポイント】**

・下垂体機能低下症は生涯にわたるホルモン補充療法が必要となる難病である。ヒト多能性幹細胞（hPSC）を材料に作製した副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）産生細胞を含む下垂体-視床下部オルガノイドをモデル動物に皮下移植することで治療コンセプトを検証した。

・下垂体機能不全モデルの免疫不全マウスの皮下（脂肪組織や筋肉内）に hPSC から分化誘導した下垂体-視床下部オルガノイドを移植した。移植細胞は生着し ACTH を分泌するとともに、マウスの生存期間を有意に延長させた。

・免疫正常なカニクイザルから下垂体を切除し、ヒト臨床の膵島移植で用いられる免疫抑制療法下で、下垂体-視床下部オルガノイドを皮下移植した。その結果、少なくとも移植後 6 週間にわたって血中の ACTH およびコルチゾール濃度の上昇が確認され、ACTH 欠乏に伴う著明な体重減少を緩和させた。下垂体機能低下症について、再生医療による治療可能性を霊長類レベルで検証した、世界初の研究成果である。

**【研究概要】**

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学の近藤 辰磨 客員研究者、糖尿病・内分泌内科学の須賀 英隆 准教授、有馬 寛 教授、腫瘍病理学（分子病理学）の榎本 篤 教授、脳神経外科学の齋藤 竜太 教授らの研究グループは、株式会社 RACTHERA、滋賀医科大学、京都大学との共同研究で、ヒト多能性幹細胞（hPSC）＊1）由来の「下垂体-視床下部オルガノイド」を下垂体機能低下症モデル動物（マウスおよびカニクイザル）の皮下に移植し、ホルモン分泌機能の回復に成功しました。霊長類で下垂体-視床下部オルガノイド移植の効果を示した、世界で初めての報告です。

下垂体機能低下症は 10 万人あたり約 45.5 人が罹患する指定難病です。特に副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）＊2）の欠乏は致命的な副腎不全を引き起こします。標準治療である生涯にわたるホルモン補充療法では、各種ストレスや日内変動に合わせた需要変動に供給を合わせられず、生命予後に影響を及ぼす場合があります。

本研究では、最初に、下垂体機能不全モデルの免疫不全マウスの皮下（脂肪組織や筋肉内）に hPSC から分化誘導した下垂体-視床下部オルガノイドを移植しました。移植片は生着し、6ヶ月以上にわたり ACTH を分泌し、結果として生存期間を有意に延長させました。次にカニクイザルでの移植実験を実施しました。下垂体除去を行ったカニクイザルに、臨床現場で使われるプロトコルで免疫抑制をかけ、hPSC 由来下垂体-視床下部オルガノイドを皮下へ移植しました。これは異種移植にあたるので一般に長期生着を望めませんが、今回の移植では少なくとも6週間にわたって血中 ACTH 濃度が上昇し、下垂体機能低下症による体重減少に歯止めがかかりました。

本成果により、移植状態を確認しやすい「皮下移植」でも hPSC 由来下垂体-視床下部オルガノイドが機能することが証明されました。今後は医療用 iPS 細胞＊3）を用いた大量生産方法の確立や長期的な安全性の検証を進め、下垂体機能低下症に対する再生医療としての臨床試験実施を目指します。

本研究は AMED 難治性疾患実用化研究事業「臨床用ヒト iPS 細胞から誘導した精製下垂体による再生医療開発」、JST 創発的研究支援事業（JPMJFR200N）、JSPS 科研費（JP23K08005）、名古屋大学医学部附属病院先端研究支援経費、株式会社 RACTHERA、住友ファーマ株式会社、住友化学株式会社の支援を受けて実施され、2026 年 10 月 2 日付（日本時間 10 月 2 日 10 時）BMC（BioMed Central）／Springer Nature 雑誌『Stem Cell Research & Therapy』誌オンライン版に掲載されます。

## 1. 背景

私たちは、下垂体機能低下症に対する下垂体再生医療の実現を目指している。臨床的重要性から、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH） ＊2）分泌低下症を最初のターゲットにしている。ヒト多能性幹細胞を材料とし、ACTH 分泌能を持つ下垂体-視床下部オルガノイド＊4）を作製し、それを移植する。この形で下垂体再生医療の実現を目指し、研究を継続している。これまでに臨床使用を想定した分化法は確立した。次に必要なのは臨床投与方法の最適化である。投与経路の 1 つとして、生着や増殖のモニタリングが容易な皮下を検討している。本研究では、下垂体細胞製剤としての概念実証を目指し、マウスにおいて下垂体細胞移植に適した皮下部位の同定・検証を行い、それを基にカニクイザルを用いた移植実験を実施して細胞移植効果を確認した。

## 2. 研究成果

ヒト胚性幹（ES）細胞＊5）からACTH産生細胞を含む下垂体-視床下部オルガノイドを作製した。まず、最適な移植部位を検討するため、下垂体摘出を施した免疫不全マウスを下垂体機能不全モデルマウスとし、皮下白色脂肪織および筋肉内へ細胞移植を行った。その結果、皮下白色脂肪織および筋肉内いずれの部位においても移植オルガノイドが6ヶ月以上にわたり生着し、血中 ACTH 濃度を有意に上昇させるとともに（図 1a–d）、偽手術群と比較して高い生存率を示した（図 1e）。

次に、下垂体摘出を行った免疫正常カニクイザルを下垂体機能不全モデルサルとし、ヒト膵島移植で用いられる免疫抑制レジメン下で背部皮下に下垂体-視床下部オルガノイドを移植し、その効果を評価した。カニクイザルにおいても、移植オルガノイドは移植後6週間にわたり機能し、血中 ACTH 濃度を上昇させた（図 2a）。異種移植においては一般的に強固な免疫拒絶が生じるものであり、本カニクイザル検討においても免疫拒絶を認めた。その中で、移植後 3 ヶ月の組織所見において移植片の残存を認めており、前述の血中ACTH 濃度データも合わせると、移植オルガノイドは短期間ながら生着したものと考えられる。

マウス・カニクイザルいずれにおいても予期しない細胞増殖を認めなかった。下垂体機能不全カニクイザルでは現行治療法を模したコルチコステロンの補充療法を行なっても緩徐な体重減少を認めたが、移植片が機能していたと推定される6週間はコルチコステロン補充なしでも体重維持の傾向が認められた（図 2b）。以上から、オルガノイド移植の効果が確認できたと考える。

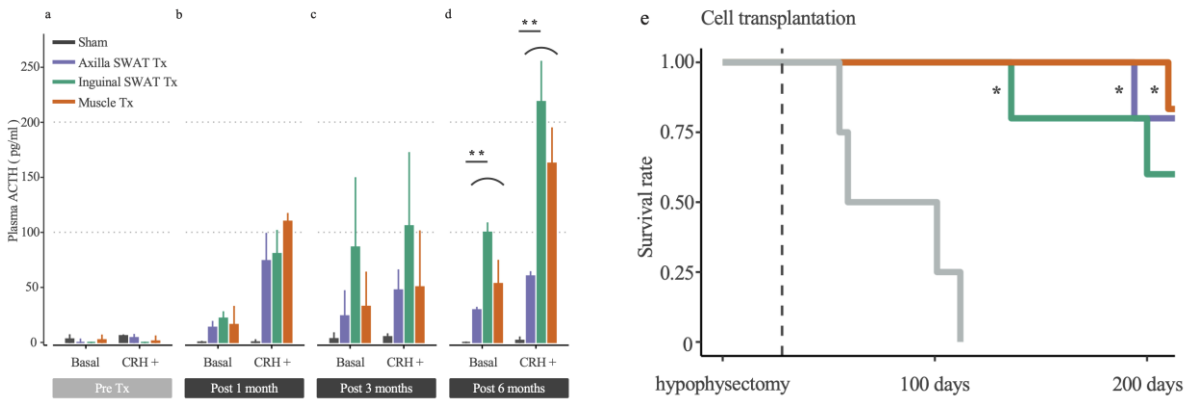


**図 1**

モデルマウスを用いたヒト ES 細胞由来下垂体-視床下部オルガノイドの皮下移植評価

（a–d）移植部位によるホルモン分泌の比較

ヒト ES 細胞から作製した下垂体-視床下部オルガノイドをマウスに移植し、血中 ACTH 濃度の基礎値および CRH 負荷値（負荷 1 時間後）を評価した。

比較したグループは以下の通り：

灰色：移植を行わないグループ（偽手術）、紫：腋窩部の皮下脂肪への移植グループ、

緑：鼠径部の皮下脂肪への移植グループ、橙：筋肉内への移植グループ。

移植後6ヶ月時点において移植を行わなかったグループと比較して、いずれの部位に移植したグループにおいても、統計的に有意なホルモン分泌の改善が認められた。**: $p<0.01$。

（e）移植による生存率の改善

マウス下垂体を摘出した日を「0 日目」とし、28 日～35 日目の間に各部位へ細胞移植を行い、その後の生存期間を比較した。その結果、偽手術グループと比較して、移植を行ったグループは統計的に有意に生存期間が延びており、オルガノイド移植の有効性が確認された。*: $p<0.05$。

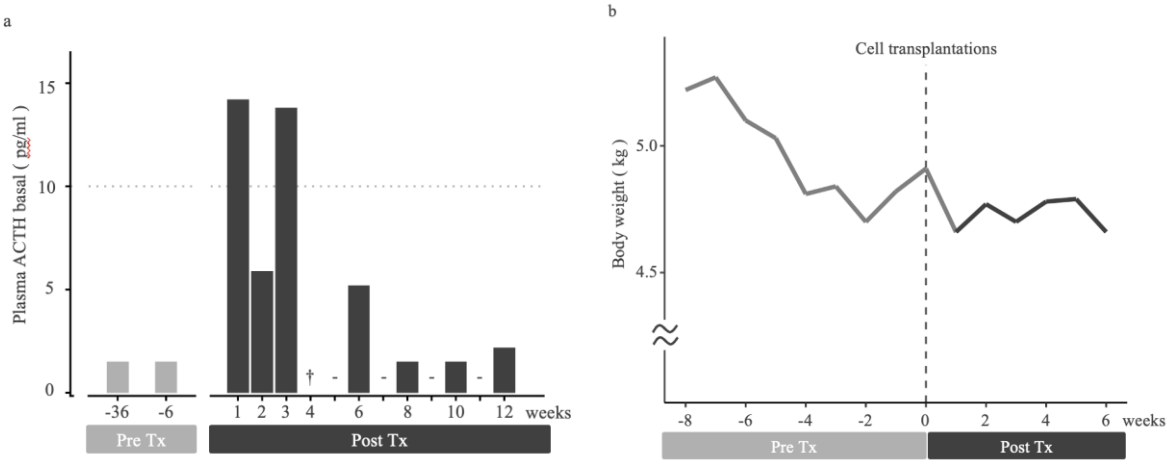


**図 2**

モデルサルを用いたヒト ES 細胞由来下垂体-視床下部オルガノイドの皮下移植評価

（a）血液中の ACTH 濃度の変化

カニクイザルに下垂体摘出術を施行し、ヒト臨床で用いられるプロトコルで免疫抑制をかけた。ヒト ES 細胞由来下垂体-視床下部オルガノイドをカニクイザルの皮下に移植し、血液中の ACTH の濃度を測定した（皮下移植グループ：1 匹）。採血を麻酔下で行う必要があるため、ストレスの影響による ACTH 値のばらつきを認めたものの、移植から約6週間にわたり、ACTH の基礎分泌量が増加していることが確認された。（※移植後 4 週目のデータは測定機器のエラーのため除外した。）

（b）体重変化

下垂体摘出術を施したカニクイザルにおける、オルガノイド移植前後の体重変化の推移を示す。通常、ACTH が不足すると著しい体重減少が引き起こされる。移植前は現行治療法を模したコルチコステロン補充療法を行なっても緩徐な体重減少を認めた。一方で、移植した下垂体-視床下部オルガノイドが機能したと考えられる期間においては、この体重減少に歯止めがかかる傾向が示された。

## 3. 今後の展開

本研究では、マウスとカニクイザルの皮下移植で下垂体-視床下部オルガノイドが治療効果を示すことを証明した。また、下垂体機能不全の非ヒト霊長類モデルに対してヒト ES 細胞由来の下垂体-視床下部オルガノイドを移植し、短期的ながら ACTH 分泌能の改善と組織学的生着を確認した世界初の報告でもある。今後は、臨床での投与方法および免疫抑制法の最適化、適切な移植細胞数の検討、臨床に向けた大スケール化の製法検討を行い、下垂体細胞を用いた再生医療の臨床応用に向けた研究開発を進めていく。

## 4. 支援・謝辞

本研究は、AMED 難治性疾患実用化研究事業「臨床用ヒト iPS 細胞から誘導した精製下垂体による再生医療開発」、JST 創発的研究支援事業（JPMJFR200N）、JSPS 科研費（JP23K08005）、名古屋大学医学部附属病院先端研究支援経費、株式会社 RACTHERA、住友ファーマ株式会社、住友化学株式会社の支援のもとで行われた。

**【用語説明】**

＊1）ヒト多能性幹細胞（hPSC）

ヒトの生体を構成するほぼすべての細胞・組織へ変化できる能力（多能性）と、自分と同じ細胞を無限に増やすことができる能力（自己複製能）を併せ持つ細胞の総称です。

＊2）副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）：下垂体前葉から分泌され、生体のストレス応答を制御する主要ホルモン

視床下部-下垂体-副腎（HPA）軸を構成する重要なホルモン。視床下部からの刺激（CRH）を受けて下垂体前葉から分泌され、副腎皮質に作用して糖質コルチコイド（コルチゾール）の合成・分泌を促す。生体の代謝調節やストレスへの対抗に不可欠であり、これが減少・枯渇すると、重度の全身倦怠感、低血圧、低血糖などを引き起こし（これを副腎不全と呼ぶ）、生命維持に深刻な影響を及ぼす。

＊3)人工多能性(iPS)細胞:体細胞を人工的に初期化した、拒絶リスクの低い万能細胞
皮膚や血液などの分化した体細胞に、特定の遺伝子を導入することで、受精卵のような分化多能性を持たせるようにした人工の多能性幹細胞。京都大学の山中伸弥教授らのグループによって開発された。ES 細胞の倫理的課題をクリアしているほか、本人の細胞から作製できるため、移植医療において免疫拒絶リスクを抑えられる点が大きなメリットである。

＊4)オルガノイド:試験管内で生体に近い構造を再現した、3 次元の「ミニ臓器」
ES 細胞や iPS 細胞などを特殊な環境下で 3D 培養し、生体内の臓器に似た組織構造や機能を自己組織化させた擬似臓器。従来の平面的な 2 次元培養に比べ、実際の生体内に近い複雑な細胞間のネットワークや病態を再現できる可能性がある。病気のメカニズム解明や創薬スクリーニング、さらには次世代の移植医療に向けた重要なツールとして注目されている。

＊5)ヒト胚性幹(ES)細胞:受精卵由来の「多能性」と「高い自己複製能」を持つ幹細胞
ヒトの受精卵(胚)の内部細胞塊から作製される幹細胞。神経、筋肉、内臓など、体をつくるあらゆる細胞に分化できる能力(多能性)と、ほぼ無限に増殖できる能力を併せ持つ。

**【論文情報】**
雑誌名:Stem Cell Research & Therapy
論文タイトル:Functional analysis of adrenocorticotropic-hormone-producing pituitary cells derived from human pluripotent stem cells in murine and primate models of hypopituitarism.
著者:
近藤 辰磨[1,2]、須賀 英隆[2]、渡 健治[3]、多賀 詩織[3]、榊原 真弓[2]、宗圓 美香[2]、河本 育士[4]、西田 一貴[5]、江本 遼[5]、白木 之浩[6]、佐々木 博勇[1]、三輪田 勤[2]、廣瀬 俊明[1,2]、永田 雄一[7]、竹内 和人[1]、中野 徳重[3]、池田 篤史[3]、桑原 篤[3]、榎本 篤[6]、土屋 英明[4]、有馬 寛[2]、齋藤 竜太[1]
所属機関:
1: 名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科学
2: 名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学
3: 株式会社 RACTHERA(ラクセラ)
4: 滋賀医科大学 動物生命科学研究センター
5: 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 医療データ科学分野
6: 名古屋大学大学院医学系研究科 分子病理学・腫瘍病理学
7: 名古屋大学医学部附属病院 脳神経外科
DOI: 10.1186/s13287-026-05098-y

English ver.
https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical E/research/pdf/Ste 261002en.pdf