2024 年度

創発的研究支援事業　年次報告書【公開版】

※青字の記載要領は確認の上、提出時に削除してください。

研究担当者	須賀英隆
研究機関名	名古屋大学
所属部署名	大学院医学系研究科
役職名	准教授
研究課題名	ヒト脳神経発生を正確に再現し、測れなかったものを測る
研究実施期間	2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

臨床医としての視点を入れることで各項目に勾配を設けて取り組み、以下の進捗を得た。

家族性中枢性尿崩症（FNDI）の難病患者さんから樹立したヒト疾患特異的 iPS 細胞で FNDI 視床下部神経を分化させ、バソプレシン神経保護作用について小胞体シャペロン群の範囲で薬剤スクリーニングを実施、候補薬を見出し、別の研究として実用化を目指すこととなった。

ヒト多能性幹細胞から視床下部 POMC 神経や NPY 神経など食欲関連神経へと分化可能にし、レプチンやグレリンに応答性を持つモデルであることを示した。

サーカディアンリズムの源流である視交叉上核（SCN）を含む視床下部と下垂体とをひとつのオルガノイド内に分化可能とした。ヒトにおいて ACTH 分泌は日内変動するが、これは SCN から視床下部 CRH 神経そして下垂体 ACTH へと制御されていると考えられている。私たちが分化させた SCN 領域含有視床下部-下垂体オルガノイドも、ACTH 分泌が 24 時間周期で自発的サイクルを示す。

生殖の最上流であるキスペプチン神経を、マウス・ラット・ヒト多能性幹細胞すべてから分化可能とした。これらのキスペプチン神経は実際にキスペプチンを分泌し、生殖最下流にあるエストロゲンからのフィードバックを受ける、すなわち機能的な神経内分泌を再現していた。名古屋大農学部で作成されたキスペプチンノックアウトラットは生殖サイクルが停止する表現型を示すが、野生型ラット ES 細胞から分化させたキスペプチン神経を移植することで、卵胞発育が再開することを確認した。ヒト臨床において視床下部性の不妊はおそらく複数の原因をひとまとめにした大雑把な分類であり、最上流のキスペプチンに注目した分類は存在しない。産婦人科と共同で、臨床情報と私たちの細胞モデルとで分類を行うべく研究計画を進めている。