

2021 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

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	2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究の最終目標は、ヒト頭部神経系の発生を一塊で再現することである。ヒト発生の精密なモデルを一括して *in vitro* で再現するため、ヒト多能性幹細胞を材料とする。胎児は立体で発生することから、ヒト多能性幹細胞を用いた *in vitro* 培養も立体培養で行う。そして、胚発生の *in vivo* ステップを *in vitro* で忠実に再現することで、結果的に高機能な分化細胞を得るという方針である。

しかしそこには問題点がある。頭部神経系のうち視床下部は、体の恒常性を保つ内分泌系の司令塔として不可欠の部位であるが、*in vitro* 培養で視床下部分化キットが上市されていないことから分かるように、効率的な分化法が存在しない。ここを解決するのが本課題の技術的な要点である。

視床下部は、胚発生上で神経板の最吻側から発生するのだが、この神経板最吻側の分化誘導法に無理がある。これまでのヒト多能性幹細胞はプライム型と呼ばれる状態であり、この細胞を立体培養する際に神経板最吻側へ誘導しようとして位置情報シグナルを最小限化すると、細胞が死んでしまう問題点があった。一方で、マウス多能性幹細胞はナイーブ型と呼ばれ、位置情報シグナルを最小限化しても細胞は死なず、そして神経板最吻側の視床下部組織へ分化する。この知見を利用した。

まず、定常状態（プライム型）のヒト ES/iPS 細胞をナイーブ化させた。ナイーブ化ヒト iPS 細胞で立体培養時に位置情報シグナルを最小限化しても、これまでのプライム型分化培養とは異なり、細胞が生存し続けて立体培養が可能であることが判明した。結果的に、背側視床下部原基、視床下部神経（例えば AVP 神経）前駆細胞、そして成熟 AVP 神経へ、と発生学に沿って *in vitro* で再現が可能となった。

今後は、各種ヒト ES/iPS 細胞株をナイーブ化し、同様に視床下部神経へ分化可能か確認する。また視床下部の遺伝子変異による疾患をモデル化するなど、病態研究に利用できる形にも応用する。