

2023 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	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究の目標は、ヒト頭部神経系の発生を in vitro 誘導系で正確に再現することである。ヒト多能性幹細胞を材料としたオルガノイドを用いる。胎児は立体で発生することから、in vitro 分化誘導系も立体培養で行う。胚発生の in vivo ステップを in vitro で忠実に再現し、結果的に高機能な分化細胞を得る。しかし現状ではヒト胎児発生の忠実な再現に問題点がある。

頭部神経系のうち視床下部は、体の恒常性を保つ司令塔として不可欠の組織であるが、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。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、これまでの神経板最吻側の分化誘導法には無理があった。これまでのヒト多能性幹細胞は primed 型と呼ばれる状態であり、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 naïve 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、神経板最吻側の視床下部組織へ素直に分化する。そこで naïve 化させたヒト ES/iPS 細胞を樹立しこれを材料としたところ、培地内の位置情報シグナルを最小限化しても細胞が生存し続けて培養継続が可能となった。結果的に、背側視床下部、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。

次にこれを基盤技術として技術展開を行なった。ひとつは遺伝性の AVP 神経変性症の再現である。家族性中枢性尿崩症（FNDI）患者からの疾患特異的 iPS 細胞を naïve 化し、AVP 神経へ分化させた。変異蛋白が AVP 神経の小胞体内に蓄積することを確認し、病態を反映したモデルであることを示した。もうひとつは、AVP 領域近傍の摂食関連神経の分化である。ヒト iPS 細胞から POMC 神経、NPY 神経、AgRP 神経を分化可能とし、レプチン応答性を示す in vitro モデルとした。