

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08859

研究課題名（和文）ヒトES細胞・iPS細胞を用いた視床下部神経幹細胞の創出

研究課題名（英文）Generation of hypothalamic neural stem cells in vitro from human pluripotent stem cells

研究代表者

須賀 英隆（Suga, Hidetaka）

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20569818

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）： 転写因子RAXに着目し、RAX::VENUSをノックインしたヒトES細胞を用いて視床下部神経幹細胞の作製に成功した。この細胞は神経幹細胞の性質である自己複製能と多分化能とを有していた。またこの細胞を免疫不全モデルマウスの腹側視床下部に移植したところ、生着し視床下部神経細胞に分化することを確認した。細胞表面抗原を利用して野生型のヒトES細胞から作製することにも成功した。視床下部障害患者への再生医療の基盤技術になりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトES細胞から視床下部神経幹細胞の性質を持つ細胞を作製する基盤技術ができたと考えられる。視床下部は体の恒常性を保つ重要な器官だがひとたび傷つくと回復しない。今後視床下部障害を来した患者さんに対する再生医療実現のための技術となることが期待される。またマウスの視床下部神経幹細胞から分泌されるエクソソームは抗加齢作用を持つと報告されており、加齢に関する研究にも役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）： In this study, we induced human hypothalamic neural tissue organoids using human ESCs (hESCs), attempted to fractionate hypothalamic neural stem cell-like cells from the organoids, and examined whether these fractionated cells have tissue stem cell properties.

We focused on RAX and differentiated RAX::VENUS knock-in hESCs into hypothalamic organoids and sorted RAX-positive cells from mature organoids. The isolated RAX-positive cells formed neurospheres and exhibited self-renewal and multipotency. Neurogenesis was observed when neurospheres were transplanted into the mouse hypothalamus. We isolated RAX-positive hypothalamic neural stem cell-like cells from wild-type human ES organoids. This is the first study to differentiate human hypothalamic neural stem cell-like cells from pluripotent stem cells.

研究分野：内分泌学、再生医学、発生学

キーワード：ヒト多能性幹細胞 視床下部 幹細胞 神経幹細胞

1. 研究開始当初の背景

視床下部は、体の恒常性を維持する司令塔として機能している。視床下部が障害された場合、生命維持を含め様々な直接的影響が生じる。しかしながら、視床下部は再生能力に乏しいため、一旦機能を失えば自然回復は望めない。

近年の再生医療技術の飛躍的な向上により、多能性幹細胞から視床下部神経への分化も可能になりつつある。しかし分化させた神経細胞を当該部位へ移植するだけではまだ、視床下部再生医療に向けた基盤技術が揃ったとは言えない。なぜか。それは視床下部が多種類の神経からなるネットワーク組織であるからであり、それ故に再生医療においてもその最終ゴールはネットワークの再構築にあるはずである。その点では、完全に成熟しきった神経細胞の移植よりも、視床下部神経幹細胞の移植や、あるいは視床下部神経幹細胞を何らかの方法で活性化する方法を見出すほうが優れたものに仕上がる可能性がある。発生学上、視床下部神経は徐々に分化し成熟しながら同時にネットワークを構築していくからである。以上の理由で、ヒトの視床下部神経幹細胞を同定し、手に入れたいと考えるに至った。

背景: 視床下部障害について



2. 研究の目的

本研究ではヒト視床下部の神経幹細胞研究を行う。ヒト多能性幹細胞 (ES 細胞、iPS 細胞) から視床下部神経幹細胞への分化誘導法を確立し、誘導した細胞が神経幹細胞として機能を果たすことを示す。

視床下部神経組織は再生能力が低く、一旦傷つくと回復は難しい。かつて視床下部には神経幹細胞は存在しないとされていたが、齧歯類を用いた昨今の研究では神経幹細胞の存在を示唆する報告が続くようになった。我々はマウス ES 細胞から視床下部神経を分化させ、その中に増殖能と分化能とを併せ持った細胞、すなわち神経幹細胞が存在することを証明し、単離することに成功した。一方、ヒトでは生体から視床下部組織を採取する難しさもあって、神経幹細胞の研究は進んでいない。本研究ではヒト ES 細胞・iPS 細胞を利用し、*in vitro* での分化技術と合わせることで、ヒトの視床下部における神経幹細胞の存在に迫りたい。

3. 研究の方法

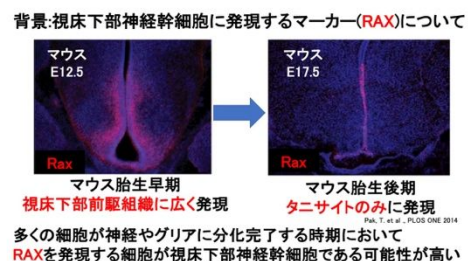
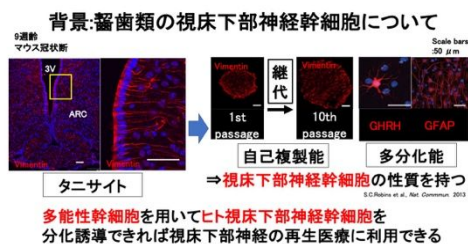
- (1). ヒト ES 細胞の Rax::Venus ノックイン株を用いて視床下部神経幹細胞を単離、同定する
(1)- マウス ES 細胞 Rax::eGFP ノックイン株から視床下部神経幹細胞への分化法を利用

胎児の脳発生過程で視床下部幹細胞が出現することが報告されており、その特徴的なマーカーのひとつに Rax がある。我々は独自技術として、マウスやヒトの ES 細胞・iPS 細胞から視床下部神経への分化誘導方法を開発し保持している。これまでに、マウス ES 細胞から視床下部幹細胞の誘導に成功した。まずマウス ES 細胞の遺伝子組換えを行って Rax::eGFP ノックイン細胞株を樹立、この細胞株を用いて視床下部分化を行ったところ、視床下部神経(例えば AVP ニューロン)が最終分化する段階になってもなお Rax を発現し続ける細胞群を見出し、eGFP を利用して選別した。選別した Rax 持続陽性細胞は、多分化能 (multipotency) と自己複製能 (self-renewal) とを保持しており、組織幹細胞としての性質をもつことが判明した。

本研究では上記成果を応用し、ヒト ES 細胞から視床下部神経幹細胞の誘導を行った。

- (1)- ヒト ES 細胞由来 Rax 発現残存細胞を単離、神経への分化能を検討

ヒト ES 細胞の Rax::Venus ノックイン株を用いた。視床下部神経への分化 (150 日間を要する) を行い、神経成熟が得られる時期でもなお Rax 発現を続ける細胞を、Venus を目印に *ce11*



sorter で分離採取した。採取した Rax 持続陽性細胞に、神経幹細胞としてのマーカー (Sox2、Nestin、Vimentin など) が発現しているかどうか、あるいは接着培養により視床下部神経やグリア細胞へ分化するかどうか、検討した。

(1)- ヒト ES 細胞由来 Rax 発現残存細胞の維持培養、継代方法、凍結保存方法を確立
 神経幹細胞であることの特徴のひとつが neurosphere を形成する性質である。Neurosphere が継代できること、10 代程度の継代を経ても多分化能を維持していることを確認する事で、神経幹細胞であることの証明とした。

(2). 表面抗原を検索し、ノックイン細胞でなくとも視床下部神経幹細胞を単離可能にする

(2)- マウス ES 細胞由来 Rax 持続陽性細胞を利用し、あらかじめ表面抗原を検索
 Rax は細胞表面には発現しないため、細胞を生かしたまま選別するには、GFP などのマーカー遺伝子を導入する必要があった。Rax 持続陽性細胞の表面抗原を網羅的に解析することで、特異的な表面抗原を検索することが可能である。結果として、一般的な ES 細胞・iPS 細胞、あるいは生体サンプルからでも、表面抗原を利用して視床下部神経幹細胞を選別する手法となり得る。ヒト ES 細胞から視床下部分化には約 150 日と長期間を要するため、実験上、小回りが効かない。マウス ES 細胞 Rax::eGFP 株では約 30 日間で済ませることが出来るため先んじて実施した。

(2)- ヒト ES 細胞由来 Rax 持続陽性細胞の表面抗原を検索

(2)- でのノウハウをもとに実施した。

(2)- ヒト iPS 細胞を用いた視床下部神経分化を行い、表面抗原にて細胞選別し、視床下部神経幹細胞としての性質を確認

遺伝子組換えを行っていない野生型のヒト iPS 細胞から視床下部分化を行い、(2)- で見出した表面抗原の組合せにより細胞選別を行った。その細胞群が視床下部神経幹細胞としての性質、すなわち多分化能と自己増殖能とを有するか検討した。

(3). 動物移植により、生着と視床下部神経への分化を証明する

(3)- マウス ES 細胞由来 Rax 持続陽性細胞を用いて移植法の基礎を確立

(2)同様、短時間で繰り返し実験の行いやすいマウス ES 細胞を利用して、移植の基本技術を予め確立しておいた。

(3)- ヒト ES/iPS 細胞由来 Rax 持続陽性細胞を動物移植、視床下部神経分化と機能性とを検討

上記を実施した。

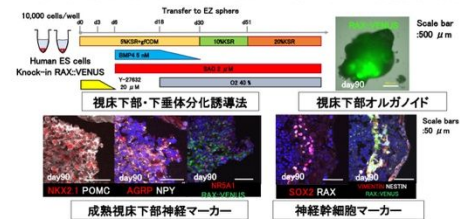
4. 研究成果

(1)- RAX に蛍光蛋白 VENUS をノックインしたヒト ES 細胞を用いて視床下部神経へ分化させ、RAX が最も長く発現する培養条件を複数検討した。その結果、我々がこれまでに報告した視床下部・下垂体分化誘導法が最適と判断した。

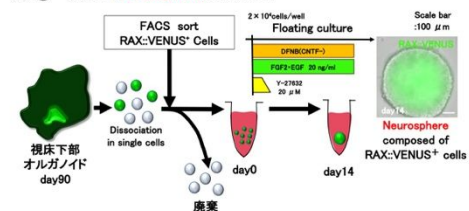
この条件で 90 日間分化させた細胞塊に蛍光免疫染色を行い、腹側視床下部神経のマーカーである POMC、AgRP、NPY、Nr5a1 の発現を認めたことから、day90 にて視床下部神経組織が成熟していることを証明した。

同じ細胞塊の中に、タニサイトで発現する Rax、SOX2、Vimentin、Nestin が全て一致して発現する細胞群が含まれていたことから、本分化法にて視床下部神経幹細胞が分化誘導されていることを示唆すると考えた。

結果 ヒトES細胞を視床下部オルガノイドに分化誘導し
 (1)-① 同じ細胞塊内にRAX陽性細胞が残存していることを確認した



結果 視床下部オルガノイドから分取したRAX::VENUS陽性細胞は
 (1)-② 凝集塊(Neurosphere)を形成した



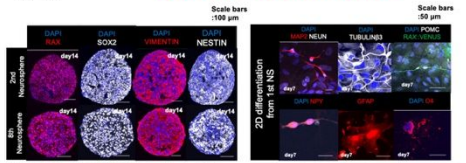
(1)- この視床下部オルガノイドをシングルセルに分散し RAX::VENUS 陽性細胞を cell sorter で分取した。

分取した RAX::VENUS 陽性細胞を FGF2 や EGF を含む培地で浮遊培養したところ、RAX::VENUS 細胞のみで構成される凝集塊 (neurosphere) を形成した。

(1)- この neurosphere は RAX や神経幹細胞マーカーを維持しながら複数回の継代が可能であり、in vitro での自己複製能を示したと言える。

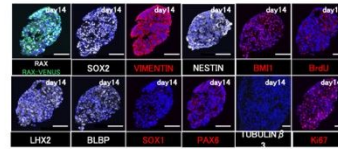
次に neurosphere をシングルセルに分散し平面培養をすると、視床下部神経である POMC、NPY 陽性細胞や、グリア細胞である GFAP、O4 陽性細胞を認め、in vitro で多分化能を示したと言える。

結果 RAX::VENUS陽性細胞で構成されたNeurosphereは(1)~(3) *in vitro*にて視床下部神経幹細胞の性質を持つ



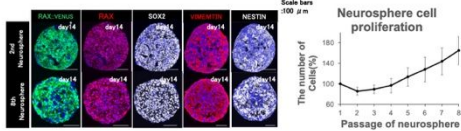
神経幹細胞の性質を保ちながら複数回の継代が可能⇒自己複製能
視床下部神経細胞やグリア細胞に分化⇒多分化能

結果 ヒトES細胞由来のRAX::VENUS陽性細胞は(1)~(3) 視床下部神経幹細胞に特異的なマーカーの発現を認めた



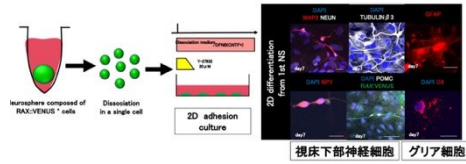
Neurosphereが視床下部神経幹細胞の性質を持つことを示唆

結果 RAX::VENUS陽性細胞で構成されたNeurosphereは(1)~(3) 自己複製能と自己増殖能を持つ



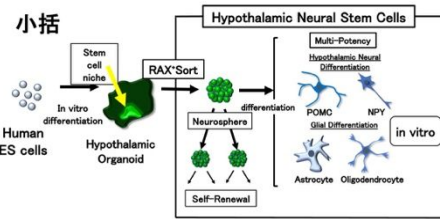
神経幹細胞の性質を保ちながら複数回の継代が可能⇒自己複製能
セルカウントで細胞増殖を確認⇒自己増殖能

結果 RAX::VENUS陽性細胞で構成されたNeurosphereは(1)~(3) *in vitro*にて多分化能を持つ



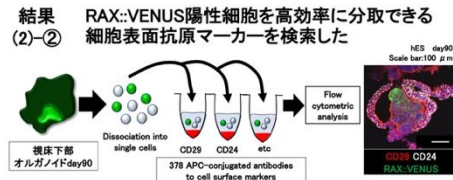
視床下部神経細胞 グリア細胞

(1)の小括 以上より RAX::VENUS 陽性細胞で構成される neurosphere は *in vitro* にて視床下部神経幹細胞の性質を持つことが判明した。



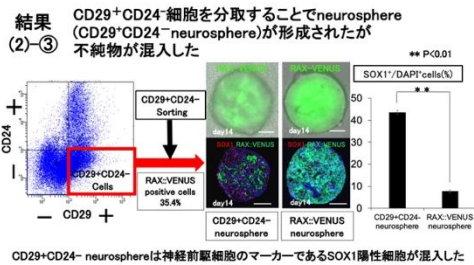
RAX::VENUS陽性細胞で構成されたNeurosphereは *in vitro*で視床下部神経幹細胞の性質を持つ

(2)- 予備的検討のため結果なし。
(2)- RAX::VENUS をノックインした視床下部オルガノイドをシングルセルに分散、378種類の細胞表面抗原スクリーニングキットを用いてフローサイトメーターで表面抗原候補を検討した。その結果 CD29 陽性かつ CD24 陰性細胞が最も RAX::VENUS 陽性細胞を分取できることを突きとめた。



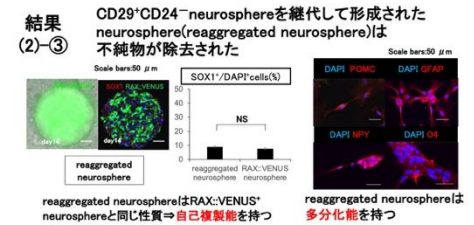
CD29+CD24-細胞がRAX::VENUS陽性細胞を高効率に分取できることが判明した

(2)- 実際に CD29+CD24-細胞を分取し、FGF2 および EGF 存在下で浮遊培養を施行したところ、これまでより RAX::venus の発現が弱い neurosphere (CD29+CD24- neurosphere) が形成された。
RAX::venus の発現が弱い理由を解析してみると、分取した細胞の RAX::VENUS 陽性率は 35%しかなく不純物が混入していることが判明した。そこで CD29+CD24- neurosphere をもう一度継代すると、再度形成された neurosphere (reaggregate neurosphere) では RAX::VENUS の発現が増強した。



CD29+CD24- neurosphereは神経前駆細胞のマーカーであるSOX1陽性細胞が混入した

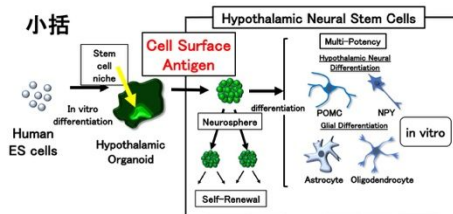
この2つの neurosphere の違いを検討した。CD29+CD24- neurosphere には神経前駆細胞マーカーである SOX1 が RAX::venus 陰性の不純物として混入していた。一方 reaggregate neurosphere は SOX1 陽性細胞が減少し、ほぼ全ての細胞が RAX::venus 陽性細胞であった。



reaggregate neurosphereはRAX::VENUS+ neurosphereと同じ性質⇒自己複製能を持つ
reaggregate neurosphereは多分化能を持つ

この reaggregate neurosphere は継代可能であり、また視床下部神経細胞やグリア細胞に分化可能であった。

(2)の小括 reaggregate neurosphere は視床下部神経幹細胞の性質を持つことが判明した。

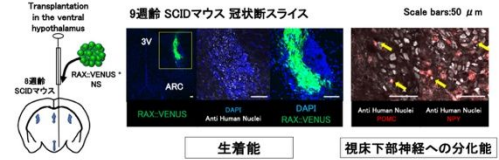


細胞表面抗原マーカーを用いて野生型ヒトES細胞からでも視床下部神経幹細胞を分取することを可能とした

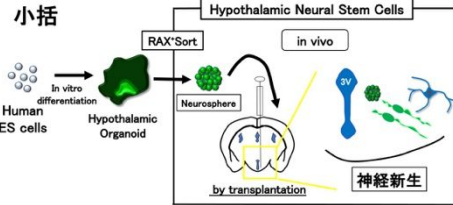
(3)- 予備的検討のため結果なし。
 (3)- 8週齢の SCID マウスの腹側視床下部に neurosphere を移植し、その1週間後の脳を示す。neurosphere 移植群はヒト核マーカールと RAX::venus とが共発現している領域を認め、生着を確認した。生着したヒト核抗体陽性細胞の一部は POMC、NPY 陽性を示しており、視床下部神経細胞へ分化したことを示している。

(3)の小括 以上よりヒト ES 細胞由来の視床下部神経幹細胞は *in vivo* においても機能することを明らかにした。

結果 ヒトES細胞由来の視床下部神経幹細胞が *in vivo* で生着し
 (3)-② **視床下部神経への分化能**を持つことを確認した



ヒトES細胞由来の視床下部神経幹細胞は *in vivo* でも機能する



RAX::VENUS陽性細胞で構成されたNeurosphereは *in vivo* で視床下部神経幹細胞の性質を持つ

結果のまとめ

- ・ヒト ES 細胞を *in vitro* 培養で視床下部神経幹細胞へ分化誘導することに成功し、*in vitro* および *in vivo* で神経幹細胞として機能することを証明した。
- ・さらに細胞表面抗原マーカーを用いることで野生型ヒト ES 細胞からでも視床下部神経幹細胞を分取することが可能となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kawabata T, Suga H, Takeuchi K, Nagata Y, Sakakibara M, Ushida K, Ozone C, Enomoto A, Kawamoto I, Itagaki I, Tsuchiya H, Arima H, Wakabayashi T.	4. 巻 24
2. 論文標題 A new primate model of hypophyseal dysfunction.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10729
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-90209-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Miyake N, Nagai T, Suga H, Osuka S, Kasai T, Sakakibara M, Soen M, Ozaki H, Miwata T, Asano T, Kano M, Muraoka A, Nakanishi N, Nakamura T, Goto M, Yasuda Y, Kawaguchi Y, Miyata T, Kobayashi T, Sugiyama M, Onoue T, Hagiwara D, Iwama S, Iwase A, Inoshita N, Arima H, Kajiyama H.	4. 巻 163
2. 論文標題 Functional Lactotrophs in Induced Adenohypophysis Differentiated From Human iPS Cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqac004
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/endocr/bqac004.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kawaguchi Y, Hagiwara D, Miyata T, Hodai Y, Kurimoto J, Takagi H, Suga H, Kobayashi T, Sugiyama M, Onoue T, Ito Y, Iwama S, Banno R, Grinevich V, Arima H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Endoplasmic reticulum chaperone BiP/GRP78 knockdown leads to autophagy and cell death of arginine vasopressin neurons in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19730
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-76839-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kano M, Suga H, Arima H.	4. 巻 5
2. 論文標題 Induction of Functional Hypothalamus and Pituitary Tissues From Pluripotent Stem Cells for Regenerative Medicine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 bvaa188
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/jendso/bvaa188	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ozaki H, Suga H, Arima H.	4. 巻 83
2. 論文標題 Hypothalamic-pituitary organoid generation through the recapitulation of organogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Development, growth & differentiation	6. 最初と最後の頁 154-165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12719	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ozaki H, Suga H*, Sakakibara M, Soen M, Miyake N, Miwata T, Taga S, Nagai T, Kano M, Mitsumoto K, Miyata T, Kobayashi T, Sugiyama M, Onoue T, Takagi H, Hagiwara D, Iwama S, Banno R, Iguchi G, Takahashi Y, Muguruma K, Inoue H, Arima H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Differentiation of human induced pluripotent stem cells into hypothalamic vasopressin neurons with minimal exogenous signals and partial conversion to the naive state.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17381-17381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-22405-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kano M, Sasaki H, Miwata T, Suga H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Recipe for pituitary organoids.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1025825-1025825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2022.1025825	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miwata T, Suga H*, Kawaguchi Y, Sakakibara M, Kano M, Taga S, Soen M, Ozaki H, Asano T, Sasaki H, Miyata T, Yasuda Y, Kobayashi T, Sugiyama M, Onoue T, Takagi H, Hagiwara D, Iwama S, Arima H.	4. 巻 18
2. 論文標題 Generation of hypothalamic neural stem cell-like cells in vitro from human pluripotent stem cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 869-883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2023.02.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計33件（うち招待講演 17件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Kano M., Mizuno N., Mizutani E., Suga H., Arima H.
2. 発表標題 Regeneration of Parathyroid Glands that Function in Response to Calcium.
3. 学会等名 JES-KES Joint Symposium, the 9th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism in conjunction with the 40th Annual Scientific Meeting of Korean Endocrine Society (SICEM 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加納麻弓子、水野直彬、水谷英二、正木英樹、須賀英隆、中内啓光
2. 発表標題 カルシウム応答性を有する機能的な副甲状腺再生
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三宅菜月、須賀英隆、大須賀智子、井上直子、上野山賀久、小谷友美、梶山広明、東村博子、有馬寛
2. 発表標題 マウスES細胞を用いたキスペプチンニューロンを含む視床下部弓状核の分化誘導法の検討
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾崎創、三輪田勤、光本一樹、須賀英隆、有馬寛
2. 発表標題 家族性中枢性尿崩症 (FNDI) ヒトiPS細胞からのバソプレシン (AVP) ニューロンの分化誘導
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本 隆作、須賀 英隆、青井 貴之、高橋 裕、山本 拓也
2. 発表標題 機械学習を用いた下垂体オルガノイド分化効率予測モデルの作成
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須賀英隆、有馬寛
2. 発表標題 試験管内で再現する視床下部 下垂体オルガノイド
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笠井貴敏、須賀英隆、有馬寛
2. 発表標題 視床下部・下垂体の再生医学
3. 学会等名 第110回日本病理学会「特別シンポジウム2 再生医療の最前線」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三輪田勤、須賀英隆、尾崎創、有馬寛
2. 発表標題 ヒトES細胞を用いてタニサイト様細胞への分化誘導を試みる
3. 学会等名 第39回内分泌・代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾崎創、須賀英隆、三輪田勤、有馬寛
2. 発表標題 ナイブ化による家族性中枢性尿崩症 (FNDI) ヒト疾患特異的iPS細胞からのバソプレシン (AVP) ニューロンの分化誘導
3. 学会等名 第39回内分泌・代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本隆作、須賀英隆、高橋裕、山本拓也
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いた下垂体発生・疾患研究
3. 学会等名 第39回内分泌・代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 裕、松本隆作、蟹江慶太郎、伊藤 剛、金子 新、須賀英隆、福岡秀規、井口元三
2. 発表標題 iPS 細胞を用いた革新的下垂体疾患モデルの作成と病因・病態解析
3. 学会等名 第35回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須賀英隆、有馬 寛
2. 発表標題 視床下部-下垂体系の再生医療
3. 学会等名 第35回日本下垂体研究会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須賀英隆、有馬寛
2. 発表標題 試験管内で作る視床下部・下垂体
3. 学会等名 第22回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加納麻弓子、水野直彬、水谷英二、須賀英隆、有馬寛、中内啓光
2. 発表標題 多能性幹細胞を用いた神経内分泌器官作出と機能解析
3. 学会等名 第47回日本神経内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾崎創、須賀英隆、三輪田勤、井口元三、高橋裕、有馬寛
2. 発表標題 ヒト疾患特異的人工多能性幹細胞（iPS細胞）からのバソプレシン（AVP）神経の分化誘導による家族性中枢性尿崩症（FNDI）のin vitroヒト疾患モデル
3. 学会等名 第47回日本神経内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須賀英隆、有馬寛
2. 発表標題 視床下部・下垂体の再生医療研究
3. 学会等名 Kidney & Endocrine Researchers Web Seminar（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須賀英隆、有馬寛
2. 発表標題 シャーレの上の視床下部-下垂体
3. 学会等名 第3回最先端循環代謝学の若手研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須賀英隆、有馬寛
2. 発表標題 下垂体の再生
3. 学会等名 第32回日本間脳下垂体腫瘍学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hidetaka Suga, Hiroshi Arima.
2. 発表標題 Making a Pituitary Gland in a Dish
3. 学会等名 The 17th Asia-Oceania Congress of Endocrinology and the 8th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism (AOCE-SICEM 2020)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hidetaka Suga, Hiroshi Arima
2. 発表標題 Toward the regenerative medicine for hypothalamic and pituitary disorders using pluripotent stem cells
3. 学会等名 The 19th International Congress of Endocrinology (ICE Virtual 2021)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryusaku Matsumoto, Mio Kabata, Hidetaka Suga, Takuya Yamamoto
2. 発表標題 Spatial transcriptomics for the analysis of human pituitary development
3. 学会等名 Endocrine Society Annual Meeting 2021 (END02021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須賀英隆、有馬寛
2. 発表標題 視床下部・下垂体のin vitro分化による研究
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須賀英隆、尾崎創、三輪田勤、三宅菜月、加納麻弓子、多賀詩織、桑原篤、木村徹、中野徳重、小林久美子、北本幸子、有馬寛
2. 発表標題 視床下部・下垂体の再生医療
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須賀英隆、松本隆作、笠井貴敏、有馬寛
2. 発表標題 視床下部-下垂体系の機能的連携
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須賀英隆
2. 発表標題 ES/iPS細胞から視床下部 下垂体組織の作製
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hidetaka Suga
2. 発表標題 Making hypothalamic-pituitary organoids in a dish.
3. 学会等名 Yogesh C. Patel Memorial Lecture, McGill University Endocrinology Research and Education Day (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三輪田勤
2. 発表標題 ヒト視床下部神経幹細胞のin vitro分化創出
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野友良、筒井奎剛、須賀英隆、新岡 宏彦、湯川 博、有馬 寛
2. 発表標題 DeepLearningによるヒトES細胞培養過程の予測
3. 学会等名 第40回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 須賀 英隆、有馬 寛
2. 発表標題 ヒト多能性幹細胞からの機能的な視床下部 - 下垂体ユニット作製
3. 学会等名 第165回日本獣医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 須賀英隆、松本隆作、有馬寛
2. 発表標題 下垂体の再生研究
3. 学会等名 第26回日本内分泌病理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 須賀英隆、松本隆作、高橋裕、有馬寛
2. 発表標題 視床下部・下垂体再生医療研究の最前線
3. 学会等名 第32回臨床代謝学Update（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 須賀英隆、有馬寛
2. 発表標題 視床下部・下垂体の再生医療とその先
3. 学会等名 第33回日本間脳下垂体腫瘍学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 須賀英隆、多賀詩織、中野徳重、桑原篤、松本隆作、加納麻弓子、三輪田勤、有馬寛
2. 発表標題 ヒト多能性幹細胞から分化誘導した脳下垂体細胞の成熟方法
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 須賀英隆	4. 発行年 2022年
2. 出版社 丸善プラネット	5. 総ページ数 221
3. 書名 視床下部-下垂体の再生医療（最先端ナノライフシステム研究編集委員会編「最先端ナノライフシステム研究」pp.160-168）	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 細胞表面マーカーを用いた下垂体細胞および視床下部細胞の分離法	発明者 小谷侑、河田美穂、 長崎弘、須賀英隆	権利者 東海国立大学機 構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-158406	出願年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 下垂体ホルモン産生細胞の移植	発明者 須賀英隆、佐々木博 勇、桑原篤、多賀詩 織、中野徳重	権利者 東海国立大学機 構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-021207	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	有馬 寛 (Arima Hiroshi) (50422770)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	三輪田 勤 (Miwata Tsutomu)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関