

“世界初、マウス ES 細胞から生殖内分泌を司る 視床下部 KNDy ニューロンの分化誘導に成功”

～更年期障害、視床下部性無月経、不妊症の病態解明と治療応用に期待～

【本研究成果のポイント】

- マウス ES 細胞^{*1}から、生殖中枢を司る視床下部^{*2}KNDy ニューロン^{*3}の分化誘導^{*4}に世界で初めて成功しました。
- KNDy ニューロンの特徴であるキスペプチン^{*5}、ニューロキニン B、ダイノルフィン A の共発現を確認しました。
- 培養上清中へのキスペプチン分泌を確認し、作製細胞が機能的特徴を有することを示しました。
- PCOS、視床下部性無月経^{*6}、更年期症状などの病態解明や新規治療法開発に役立つ基盤技術として期待されます。

学校法人愛知医科大学医学部産婦人科学講座（大須賀智子）、国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学医学部附属病院 産科婦人科（三宅菜月）、名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学（須賀英隆）および名古屋大学大学院生命農学研究科（東村博子、上野山賀久、井上直子）による共同研究チームは、マウス胚性幹細胞（ES 細胞）から、哺乳類の生殖機能を中枢で制御する視床下部 KNDy ニューロンを試験管内で分化誘導することに世界で初めて成功しました。作製した細胞では、KNDy ニューロンの特徴であるキスペプチン、ニューロキニン B、ダイノルフィンの共発現に加え、キスペプチン分泌も確認されました。本成果は、視床下部性無月経、思春期異常、PCOS、更年期血管運動神経症状など、KNDy ニューロン機能異常が関与する疾患の病態解明や創薬研究に資することが期待されます。

1. 研究の背景、概要と成果

キスペプチンニューロンは、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）ニューロンを直接刺激し、思春期発来、排卵、月経周期、性腺機能など哺乳類の生殖機能を制御する中枢として知られています。なかでも視床下部弓状核に存在する KNDy ニューロンは、キスペプチン（Kisspeptin）、ニューロキニン B（NKB）、ダイノルフィン A（Dyn）を共発現し、GnRH/LH のパルス分泌制御に重要な役割を担います。これまで KNDy ニューロンの異常は、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、視床下部性無月経、更年期の血管運動神経症状など、女性の健康課題を含むさまざまな疾患との関連が示されてきました。一方で、ヒトや動物の病態を再現できる KNDy ニューロンの細胞モデルは限られており、病態解析や創薬研究を進めるうえで大きな課題となっていました。

そこで本研究では、マウス ES 細胞から視床下部 KNDy ニューロンを分化誘導する新たな培養法の確立を目指しました。

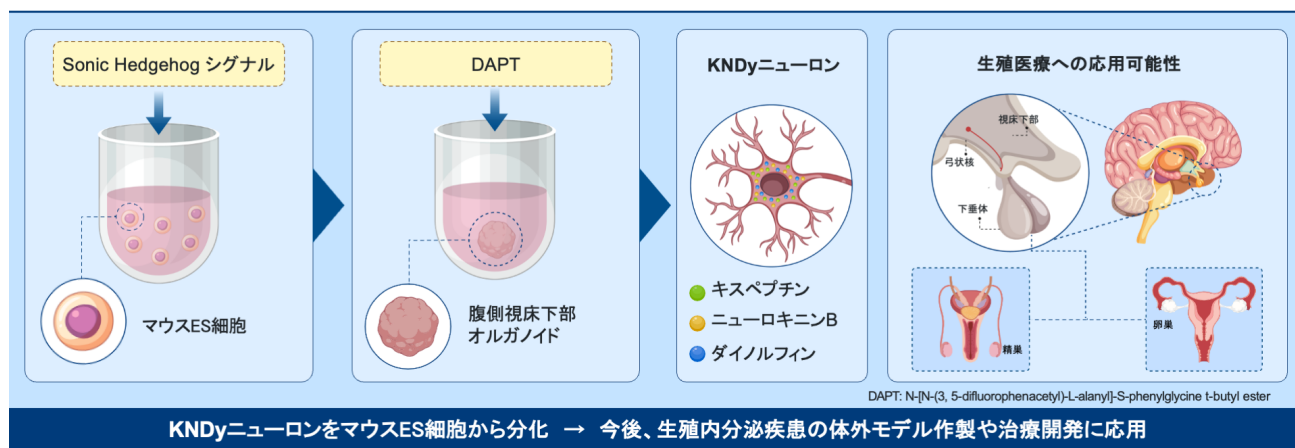
PRESS RELEASE

II. 概要と成果

研究グループは、視床下部の発生過程を模倣する三次元培養系を基盤に、Sonic Hedgehog (Shh) シグナルを増強して腹側視床下部への分化を促進し、さらに Notch シグナル阻害剤 DAPT を一定期間添加することで、KNDy ニューロンへの分化効率を高めました。

その結果、分化誘導後の細胞において、KNDy ニューロンの表現型を特徴づけるキスペプチン、ニューロキニン B、ダイノルフィン A 陽性細胞を免疫染色^{※7}で確認しました。また、培養上清中にキスペプチンが分泌されることも示され、分化した細胞が KNDy ニューロンとしての特徴を有することが明らかとなりました。

マウスES細胞からの視床下部KNDyニューロンの分化誘導



本研究は、多能性幹細胞から KNDy ニューロンを分化誘導した初めての報告です。生殖中枢を司る神経細胞を試験管内で再現できたことにより、これまで解析が難しかった中枢性の生殖調節機構を細胞レベルで検討できる基盤が整いました。

特に本モデルは、女性では視床下部性無月経や多嚢胞性卵巣症候群などの月経異常や不妊、更年期障害^{※8}、男性では性腺機能低下症など、KNDy ニューロンの機能異常が関与する病態の解明や、新規治療薬候補の評価系としての応用が期待されます。

III. 今後の展開

今後は、本分化誘導法をヒト ES 細胞や iPS 細胞へ展開し、よりヒト病態に近い KNDy ニューロンモデルの構築を目指します。

さらに、患者由来 iPS 細胞を用いた疾患モデル化や、KNDy ニューロンを標的とする薬剤のスクリーニング系の開発により、視床下部性無月経、PCOS、更年期症状などに対する新規治療法の開発につなげることが期待されます。

本研究は、生殖内分泌学^{※9}と再生医学をつなぐ基盤技術として、将来的に女性医学・生殖医学の発展に貢献することが期待されます。

PRESS RELEASE

IV. 用語説明

※1 ES細胞（胚性幹細胞）

さまざまな細胞に分化する能力をもつ幹細胞です。神経細胞を含む多様な細胞へ変化させることができます。

※2 視床下部

脳の一部で、体温、食欲、睡眠、ホルモン分泌など、生命維持に重要な機能を調節しています。生殖機能の制御にも中心的な役割を担います。

※3 KNDyニューロン

視床下部に存在する神経細胞で、キスペプチン（Kisspeptin）、ニューロキニン B（Neurokinin B）、ダイノルフィン A（Dynorphin A）の3つの因子を発現することから名付けられました。生殖に関わるホルモン分泌の調節に重要です。

※4 分化誘導

幹細胞に特定の条件を与え、目的とする細胞へ変化させることです。本研究ではマウス ES細胞から KNDyニューロンへの分化を目指しました。

※5 キスペプチン

生殖機能を調節するペプチドの一つで、性成熟、排卵、月経周期の調節に関わります。

※6 視床下部性無月経

強いストレス、体重減少、過度の運動などにより視床下部の働きが低下し、月経が止まる状態です。

※7 免疫染色

特定のたんぱく質を染め分けて観察する方法です。本研究では、KNDyニューロンとしての特徴を示す分子の確認に用いました。

※8 更年期障害

卵巣機能の低下に伴うホルモン変化によって起こるさまざまな症状の総称です。ほてり、発汗、気分変調などがみられます。

※9 生殖内分泌

視床下部、下垂体、卵巣などが連携して、生殖に関わるホルモン分泌を調節する仕組みです。

V. 研究成果の公表

本研究成果は、2026年2月25日（米国東海岸時間）の Reproductive Biology and Endocrinology 誌オンライン版として掲載されました。

PRESS RELEASE

論文題名 :

In vitro differentiation of the hypothalamic KNDy neuron, a master regulator for reproduction, from mouse embryonic stem cells

マウス胚性幹細胞を用いた視床下部 KNDy ニューロンの in vitro 分化誘導

著者 :

Natsuki Miyake¹, Hidetaka Suga^{2*}, Satoko Osuka^{1,3*}, Tomomi Seki¹, Reina Sonehara¹, Ayako Muraoka¹, Tomoko Nakamura¹, Bayasula¹, Tsutomu Miwata², Mika Soen², Mayu Sakakibara², Shiori Go^{4,5}, Saki Hasegawa⁶, Naoko Inoue⁶, Yoshihisa Uenoyama⁶, Hiroko Tsukamura⁶, Hiroshi Arima², Hiroaki Kajiyama¹

*Corresponding Author (責任著者)

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

2. Department of Endocrinology and Diabetes, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

3. Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Japan

4. Department of Biochemistry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

5. Institute for Glyco-Core Research (iGCORE), Nagoya University, Nagoya, Japan

6. Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University, Nagoya, Japan

<https://doi.org/10.1186/s12958-026-01536-x>
