

**【目的】**先天性下垂体形成不全は小児下垂体機能低下症の中で比較的頻度の高い疾患であり、多くは新生児期に低血糖や低Na血症、乳幼児期に成長障害などで診断される一方、成人期に副腎不全など重篤な病態を契機に初めて診断されることもまれではない。これまでその原因として下垂体関連転写因子である *PROP1*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *GLI2* などの遺伝子変異が報告されているが、未だ 80~90%の原因は不明である。今回これまで報告された先天性下垂体形成不全とは明らかに異なる先天性前葉・後葉形成不全の症例に遭遇したことが本研究のきっかけとなった。近年 iPS 細胞から様々な組織への分化誘導法が開発され、再生医療、疾患モデル作製、創薬スクリーニングなどに応用されつつある。下垂体/視床下部への分化誘導法も報告されているが、これまでに疾患モデルを作製した報告はされていない。本分化誘導法は下垂体の原基である口腔外胚葉と視床下部を試験管内で同時に分化誘導し、それらの相互作用を *in vitro* で再現し自己組織化を誘導する方法であることから胎生期の下垂体発生をよく再現しており、先天性下垂体機能低下症の疾患モデル作製に最適だと考えられる。本研究では、エクソーム解析と疾患特異的 iPS 細胞を用いた *in vitro* モデルの病態解析により先天性下垂体形成不全の原因および病態解明を目指して研究を行った。

**【方法】**本研究では、ヒト iPS 細胞からの下垂体分化プロトコルの確立、先天性下垂体低形成症例から疾患特異的 iPS 細胞の樹立と樹立した疾患特異的 iPS 細胞 *in vitro* 分化異常の有無と臨床的表現型の関連についての解析を行った。また下垂体分化異常を認めた場合にはその機序の詳細について解析を行った。さらに原因不明の先天性下垂体前葉、後葉機能低下症例におけるエクソーム解析による責任遺伝子の同定とその発症機序の解析を行った。

**【結果】**原因不明の先天性下垂体前葉、後葉機能低下症例由来の疾患 iPS 細胞の解析によって、下垂体前葉細胞分化能が著しく障害されていることが明らかになった。エクソーム解析によって視床下部下垂体に発現する転写因子 *OTX2* 遺伝子異常を同定した。さらに疾患 iPS 細胞の *in vitro* 下垂体分化モデルを用いた解析から、*OTX2* は下垂体発生過程において視床下部に発現し、視床下部の増殖因子 Y のシグナルを調節し、口腔外胚葉の転写因子 X の発現を上昇させることで下垂体発生を促すことが明らかとなった。*OTX2* 遺伝子変異はこれまでも下垂体前葉低形成の原因になることが報告されていたが、今回の我々の検討から下垂体前葉だけではなく後葉形成不全もきたしうることを、視床下部における *OTX2* が視床下部における増殖因子を介して下垂体分化に必須の転写因子発現を調節し分化を促進するという新たな機序を明らかにした (図)。さらに本研究において、疾患特異的 iPS 細胞を下垂体疾患の病態解明に世界で初めて応用し、非常に有用な手法であることを証明した。

下垂体低形成疾患特異的 iPS 細胞解析から明らかになった新たなヒト下垂体分化の機序

