

生物系

生殖細胞誕生シグナルの解明と 生殖細胞の試験管内誘導

京都大学大学院医学研究科 教授 齋藤通紀



研究の背景

私たち人類を含む多細胞生物を構成する細胞群の中で、生殖細胞は、新しい個体を形成し、次世代に遺伝情報を継承する唯一の細胞系列です。精子や卵子に代表される生殖細胞は、発生過程で現れる始原生殖細胞に由来します。ほ乳類の代表的モデル生物であるマウスにおいて、精子や卵子の源となる始原生殖細胞は、発生初期に胚体外胚葉の一部に誘導されることがわかっていましたが、その詳細な分子機構は不明でした。

マウスの発生は雌由来の卵子と雄由来の精子の結合によって開始します(図1)。マウスの初期胚において最初に分化する細胞は、8~16細胞期に現れる胚の外側を覆う栄養外胚葉で、栄養外胚葉は将来、胎仔側の胎盤を形成します。発生3.5日目(E3.5)になると胚は内腔を生じ、胚盤胞を形成し、内部の細胞は内部細胞塊と呼ばれます。E4.5には、内部細胞塊は原始外胚葉と原始内胚葉に分化し、原始外胚葉は分化多能性を維持し、将来胎仔を形成するすべての細胞の源となります。E5.5には原始外胚葉の内側の細胞は細胞死を起こし、胎児側の原始内胚葉である臓側内胚葉と接する一層の上皮様の構造、胚体外胚葉を形成します。始原生殖細胞は胚体外胚葉の最も近位部の後部側から生じ、原腸陥入に伴い、胚体外中胚葉尿膜基底面においてクラスターを形成(E7.0)、その後、遊走を開始し(E8.25)、内胚葉から生じた後腸を通してE10.5頃に生殖隆起に入り、そこで生殖細胞としての成熟を遂げます。

研究の成果

我々はこれまで始原生殖細胞に特異的に発現する遺伝子群を数多く同定してきました。今回の研究では、それら遺伝子群の発現が誘導されるメカニズムを詳細に解析し、始原生殖細胞誕生のシグナル原理を明らかにしました。また、その原理に基づき、培養した胚体外胚葉から高い効率・再現性で、正しい遺伝子発現と正しい後成的ゲノム修飾を有する始原生殖細胞を誘導することに成功しました。さらに、誘導した始原生殖細胞は、マウス新生児の精巣に移植すると健全な精子に分化し、それらは健全な子孫を形成することを証明しました(図2)。

今後の展望

本研究成果により、生殖細胞系列の細胞を試験管内で選択的に誘導する研究の論理的基盤が非常に強固なものとなったといえます。ES細胞やiPS細胞から生殖細胞を論理的に誘導することはこれまで困難でしたが、今回の結果は、ES細胞やiPS細胞をまず胚体外胚葉様細胞へ誘導させることができると、それらから始原生殖細胞様細胞も誘導できることを示しました。本研究で開発した実験系をさまざまな方向に展開することで、生殖細胞形成過程の試験管内再構成がさらに高い精度で行えるようになる期待できます。さらに、これらの研究が、生殖細胞の発生機構解明への重要な貢献をするとともに、究極的には、厳しい倫理的制約をした上で、誘導した生殖細胞が、不妊治療を含む生殖医療・再生医療に用いられる研究の基盤となると注目されます。

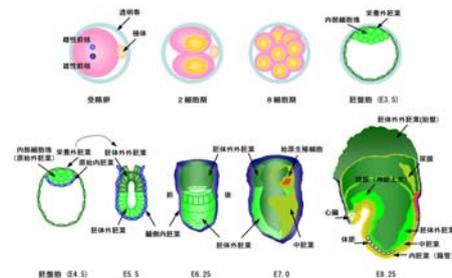


図1 マウスの初期発生と始原生殖細胞形成の模式図

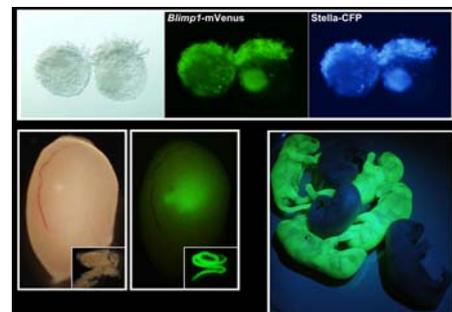


図2 胚体外胚葉より誘導された始原生殖細胞様細胞とその精子への分化、子孫形成

(上左) 胚体外胚葉にBMP4を加えて、本研究により決定された条件下で132時間培養した状態。明視野の写真。(上中、上右) 生殖細胞で特異的に発現するBlimp1とstella遺伝子の発現を、蛍光タンパク質であるVenusとCFP1によってモニターするトランスジェニックマウス由来の胚を用いて観察した。胚体外胚葉のほとんどが始原生殖細胞様になっていることが分かる。(下左) 誘導した始原生殖細胞様細胞を、生殖細胞が欠損している新生マウスの精巣に移植して10週間後の写真。緑色蛍光タンパク質GFPを発現する誘導始原生殖細胞様細胞由来の精子形成が行われているのが分かる。(下右) 形成された精子から生まれた新生マウス。精子は形成される過程で半数体となるため、半分がGFPを発現する。

関連する
科研費

平成19-24年度 特定領域研究
「生殖細胞エピゲノム獲得機構の解明とその再構成」