

科学研究費助成事業（特別推進研究）研究進捗評価

課題番号	17H06098	研究期間	平成29(2017)年度 ～令和3(2021)年度
研究課題名	ヒト生殖細胞発生機構の解明とその試験管内再構成		
研究代表者名 (所属・職)	齋藤 通紀 (京都大学・高等研究院・教授)		

【令和2(2020)年度 研究進捗評価結果】

該当欄		評価基準
○	A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
	A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
	B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(評価意見)

哺乳類の生殖細胞は、未分化体細胞からの分岐発生、雌雄分化、減数分裂、成熟と数々の複雑な過程を経て配偶子に到達する。本研究は、ヒト生殖細胞におけるこれらを *in vitro* の規定 (defined) 条件下で再現することにより、各過程のカギとなる因子を同定し、その発生機構の全貌を明らかにしようとするものである。

本研究は、解析が比較的容易なマウス及びカニクイザルを用いた実験を先行させ、関連因子の種間差も解明しながら、ヒト生殖細胞発生の試験管内再構築と関連因子の同定を進めている。この研究戦略は成功し、数々の重要な成果が得られている。特にマウスでは生殖細胞の雌性化・減数分裂導入に中心的役割を果たす ZGLP1 を同定し、カニクイザルでは *in vitro* において *in vivo* と同じエピゲノム変化のプログラムを進行させることに成功した。そしてマウス体細胞の支持能力を利用し、初めてヒト雌性生殖細胞の減数分裂直前までの試験管内培養を達成した。さらにヒト始原生殖細胞様細胞を一定のエピゲノム状態のまま 120 日間にわたり維持培養するなど、予想以上の成果も得られている。

経験、推論、実践を緻密に繰り返しながら着実に成果を上げ、インパクトの高い論文を発表することにより、本分野における世界トップの位置を維持し続けている。研究期間内に提案された計画の達成に加え、更なる進展や新たな概念の確立に期待する。

【令和4(2022)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待以上の成果があった。
A+	ヒト生殖細胞発生過程の解明と試験管内再構成を目的として、マウス・カニクイザル・ヒト iPS 細胞を用いた研究を推進し、着実に成果を上げた。マウス・カニクイザルで得られた知見に基づいて、異種間再構成卵巣内でヒト雌性 iPS 細胞を減数分裂開始直前まで分化させることに初めて成功し、ヒト及びカニクイザル多能性幹細胞から雌性生殖巣体細胞を誘導する方法論の開発も進展させた。さらに、マウスPSCを起点とした規定条件下での卵母細胞様細胞の誘導や、ヒトPGC様細胞の長期培養の実現により鍵となるシグナル経路の制御因子スクリーニングが可能になるなど、予見していなかった研究成果も得られている。本研究により、ヒト生殖細胞の試験管内再構成の基盤が構築できたと言え、生殖医学への応用も期待される。