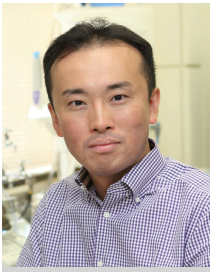


【特別推進研究】

生物系



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

京都大学・大学院医学研究科・教授

さいとう みちのり
齋藤 通紀

研究課題番号：17H06098 研究者番号：80373306

研究分野：医歯薬学

キーワード：生殖細胞、発生医学、ゲノム、発現制御、進化

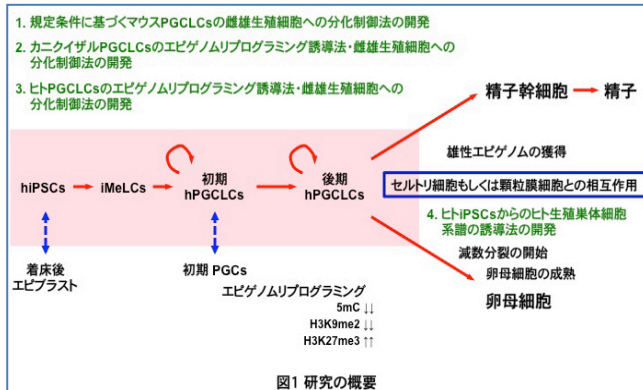
【研究の背景・目的】

精子・卵子・その前駆細胞を総称して生殖細胞と呼ぶ。生殖細胞の発生機構の解明は、遺伝情報継承機構・エピゲノム制御機構の解明や、その異常に起因する病態の発症機序解明につながる。

我々は、精子・卵子の起源となる始原生殖細胞 (primordial germ cells: PGCs) の形成機構を解明し、その知見に基づき、マウス胚性幹細胞 (embryonic stem cells: ESCs) や人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells: iPSCs) から始原生殖細胞様細胞 (PGC-like cells: PGCLCs) を誘導し、それらから精子・卵子・健全な産仔を作成することに成功した。また、ヒト iPSCs からヒト PGCLCs を誘導し、それらが形成直後のヒト PGCs の特性を有することを示した。本研究では、マウス・カニクイザルをモデル生物とし、またヒト細胞を用いて、ヒト生殖細胞発生過程の試験管内再構成を進展させ、ヒト生殖細胞の発生機構とその異常に関する知見を得る基盤を形成する。

【研究の方法】

本研究では、1) 規定条件に基づくマウス PGCLCs の雌雄生殖細胞への分化制御法の開発、2) 1) の知見に基づき、カニクイザル PGCLCs のエピゲノムリプログラミング誘導法・雌雄生殖細胞への分化制御法の開発、3) 1), 2) の知見に基づき、ヒト PGCLCs のエピゲノムリプログラミング誘導法・雌雄生殖細胞への分化制御法の開発、4) マウスをモデルとした知見・また生殖巣と近縁でヒト iPSCs からの誘導方法が報告されている胎児腎臓細胞の誘導法等に基づき、ヒト iPSCs からのヒト生殖巣体細胞系譜の誘導法の開発、の4つの研究を統合的に推進する(図1)。



【期待される成果と意義】

本研究により、マウス・サル・ヒトにおいて、既定された条件のもと、生殖細胞の初期発生過程に伴う重要な現象(エピゲノムリプログラミングと雌雄生殖細胞への分化開始)が試験管内で再現可能となると期待される。それら3種間における過程を詳細に比較解析することで、生殖細胞の発生機構に関する進化的に重要な知見が得られると期待される。また、ヒト・サルエピゲノムリプログラミング誘導機構、減数分裂誘導機構、前精原細胞誘導機構の詳細を解析する基盤が初めて形成されることが期待され、こうした研究は霊長類における新しいエピジェネティクス及び遺伝学を開拓する基盤となり、その関連分野への波及効果は大きいと期待される。さらに、本研究は、試験管内でヒト精原細胞・ヒト卵子を誘導する研究の基盤となり、不妊や遺伝病、エピゲノム異常に起因する疾患の原因究明につながることを期待される。即ち、本研究の成果は、生命科学・医学両分野にインパクトを及ぼすと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nakamura, T., Okamoto, I., Sasaki, K., Yabuta, Y., Iwatani, C., Tsuchiya, H., Seita, Y., Nakamura, S., Yamamoto, T., and Saitou, M. (2016). A developmental coordinate of pluripotency among mice, monkeys, and humans, *Nature*, **537**, 57-62.
- Sasaki, K., Yokobayashi, S., Nakamura, T., Okamoto, I., Yabuta, Y., Kurimoto, K., Ohta, H., Moritoki, Y., Iwatani, C., Tsuchiya, H., Nakamura, S., Sekiguchi, K., Sakuma, T., Yamamoto, T., Mori, T., Woltjen, K., Nakagawa, M., Yamamoto, T., Takahashi, K., Yamanaka, S., and Saitou, M. (2015). Robust In Vitro Induction of Human Germ Cell Fate from Pluripotent Stem Cells, *Cell Stem Cell*, **17**, 178-194.

【研究期間と研究経費】

平成 29 年度 - 平成 33 年度 435,300 千円

【ホームページ等】

<http://anat.cell.med.kyoto-u.ac.jp/index.html>