

生殖細胞の発生機構の解明とその試験管内再構成

研究者所属・職名：高等研究院・教授

ふりがな さいとう みちのり

氏名：齋藤 通紀

主な採択課題：

- [特別推進研究「ヒト生殖細胞発生機構の解明とその試験管内再構成」\(2017-2021\)](#)
- [若手研究\(S\)「多彩な細胞系譜の運命決定・恒常性を制御する転写因子Blimp1の統合的機能解明」\(2009-2013\)](#)
- [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」\(2008-2012\)](#)

分野：細胞生物学、発生生物学

キーワード：生殖細胞、卵子、精子、多能性幹細胞、遺伝情報、エピジェネティクス、減数分裂

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

生殖細胞は、精子・卵子に分化し、その融合により新しい個体を形成、我々の遺伝情報やエピゲノム情報を次世代に継承する細胞である。生命の根幹たる生殖細胞の発生機構の解明は、遺伝情報を継承・多様化（進化）するメカニズムやエピゲノム情報を制御するメカニズムの解明に直結し、幹細胞の増殖・分化制御技術の開発、不妊や遺伝病・エピゲノム異常発症機序の解明につながる。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

我々は、単一細胞レベルの遺伝子発現を明らかにする単一細胞マイクロアレイ法などを開発し、マウス生殖細胞の形成機構を解明した。生殖細胞の発生機構の解明を促進するため、ES細胞やiPS細胞などの多能性幹細胞から始原生殖細胞を誘導し、それらから精子・卵子・健全な産仔を作出することに成功、エピゲノムプログラミングの実態の解明を含む生殖細胞における基盤現象のメカニズムを解明した。さらに、これらの成果をヒトに応用するため、ヒトiPS細胞から生殖細胞を誘導する研究、カニクイザルを用いて生殖細胞の発生機構を解明する研究を推進している。

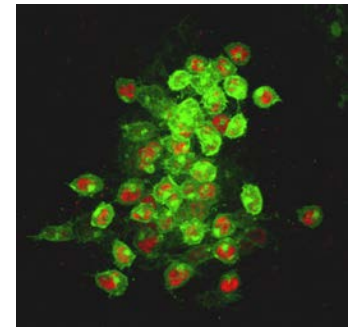


図1 発生7.5日目のマウス始原生殖細胞
緑：Blimp1-mVenus
赤：TFAP2C

生殖細胞の発生機構の解明とその試験管内再構成

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

我々は、ヒト・サル・マウスを用いた研究を統合的に進め、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を推進することを目的としている。

我々は、ヒトiPS細胞からヒト始原生殖細胞様細胞を誘導することに成功し、その形成機構を解明した。その結果、ヒト始原生殖細胞は、マウスとは異なる転写因子、異なる転写因子の階層性により形成されることが明らかとなった (*Cell Stem Cell*, 2017)。さらに、ヒト始原生殖細胞様細胞をマウス胎児卵巣体細胞と共培養することで、ヒト卵原細胞を誘導することに成功した。ヒト卵原細胞はエピゲノムリプログラミングを起こし、減数分裂に入る直前の状態を呈した (*Science*, 2018) (図2)。カニクイザルES細胞から始原生殖細胞様細胞を誘導することにも成功している (*Biol. Reprod.*, 2019)。

我々は、性染色体異常により不妊を呈するKlinefelter症候群のモデルマウスから性染色体構成が正常化したiPS細胞を作成し、それらから始原生殖細胞様細胞、精子、健全な産仔を作出することに成功した (*Science*, 2017)。また、マウス始原生殖細胞様細胞を生殖巣体細胞を用いずに培養する方法論を開発し (*EMBO J.*, 2017)、生殖細胞の雌性化 (卵母細胞への分化) にBMPが重要な役割を果たすこと (*EMBO J.*, 2017)、BMPの下流で、転写制御因子ZGLP1が雌性化決定因子の役割を果たすことを解明した (*Science*, 2020, in press) (図3)。

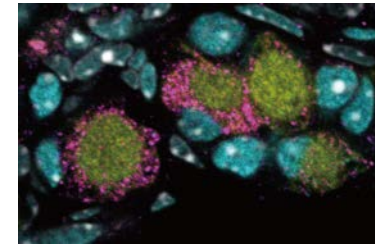


図2 ヒトiPS細胞から誘導した卵原細胞
赤 : DDX4;
青 : FOXL2;
黄 : EGFP

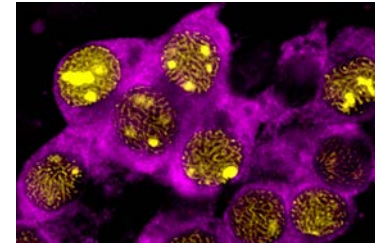


図3 ZGLP1により誘導されたマウス卵母細胞
赤 : DDX4;
黄 : SYCP3

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

今後は、ヒトやカニクイザルを対象に、卵原細胞が卵母細胞に分化するメカニズムを詳細に解析し、ヒトiPS細胞・カニクイザルES細胞などから卵母細胞を誘導する研究を推進する。ヒトやカニクイザルにおけるエピゲノムリプログラミング、雌性生殖細胞分化・減数分裂誘導のメカニズムを解明し、ヒト・サル・マウスにおけるそれらメカニズムの進化機構を明らかにする。また、マウスを用いて、雄性生殖細胞分化のメカニズムを解明する。これら知見を統合し、生殖細胞発生機構の解明とその試験管内再構成研究をさらに推進し、医学に新しい可能性を提唱することを目指す。