

内閣府 生命倫理専門調査会

2012年 4月 26日

**霊長類における
「多能性幹細胞からの配偶子形成」研究の展望**

慶応義塾大学 先導研究センター

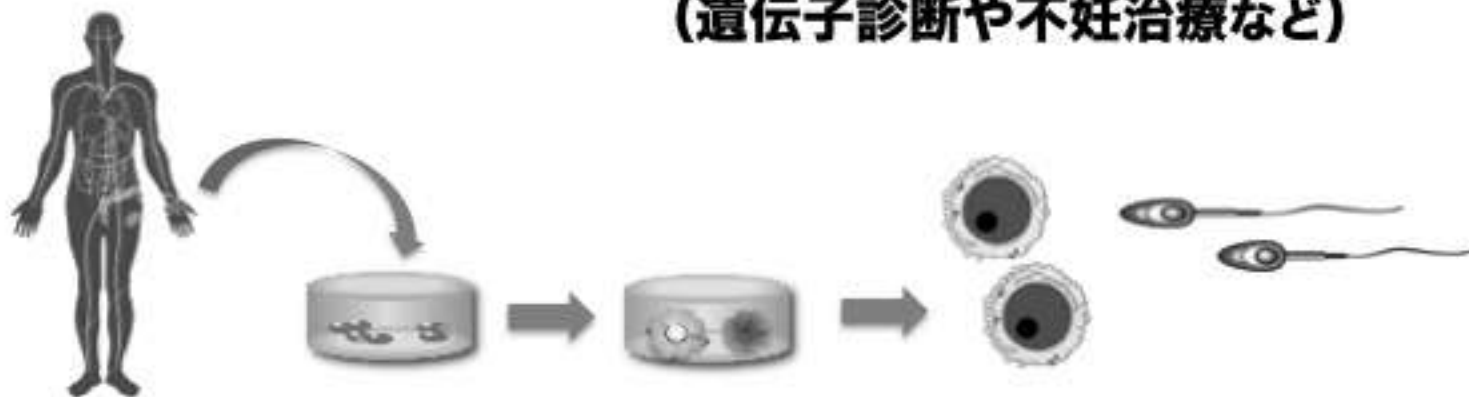
野瀬 俊明

Germ Cells from Stem Cells in Human

Hinxton Group Meeting (2008, Cambridge UK)
International Consortium on Stem Cells, Ethics and Law.

“Patient-specific iPS-derived gamete” 研究は、不妊、遺伝子疾患や生殖巣癌などの病因病態の解明や治療法の開発に貢献する。

- i) 減数分裂期に起因する染色体不分離等の染色体異常の解明。
(Down症, Turner症 etc)
- ii) 生殖細胞の発生や配偶子形成に対する薬剤の効果や化学物質の毒性評価を可能にする。
- iii) 人工的配偶子から大量の受精卵の作成が可能になることによってヒトの受精や初期胚を対象とした新たな研究領域を拓く。
(遺伝子診断や不妊治療など)



雄性/雌性不妊をもたらす遺伝子変異のマウスモデル

438 遺伝子 : Matzuk & Lamb (2008) Nat. Med. より改変

雄特異的変異
(精子形成不全)

Vasa
Nanos2
Tdrd1
Mili
Miwi
Prm1,2
Tnp1,2

208

雌特異的変異
(卵形成不全)

FIGa
GDF9
BMP15
Mos
Nobox
Zp1,2,3

86

144

両性変異

BMP4
BMP8b
Dazl
Sycp1,2,3
ERα,β

精巣特異的発現
約 3,000 遺伝子

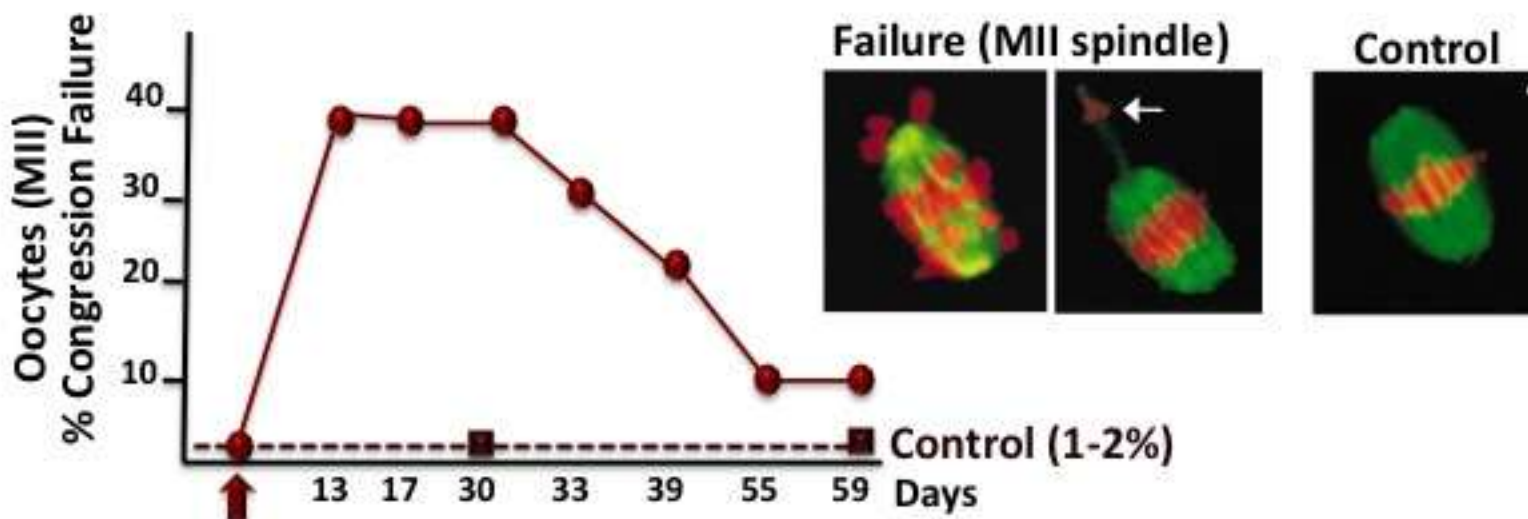
ヒトの精子形成/精子機能の異常の原因遺伝子

132 遺伝子座 : *DAZ*, *DAZL*, *BOULE*, *VASA*, *KIT*, *PRM1-2*, *SYCP1-3*,
齧歯類との相違 *DNMT3B*, *Androgen-Receptor*, *H19*, *JUN*, *UTY*, etc.

内分泌攪乱物質の生殖機能の影響

Endocrine Disrupting Chemicals	Endo. Ligand	Nuclear Receptor
Pesticides Phthalates Plasticisers Polyhalogenated compounds	Testosterone	Androgen receptor (AR)
Alkylphenols Bisphenol A Dioxins Furans Halogenated hydrocarbons	Estradiol	Estrogen receptor (ER)

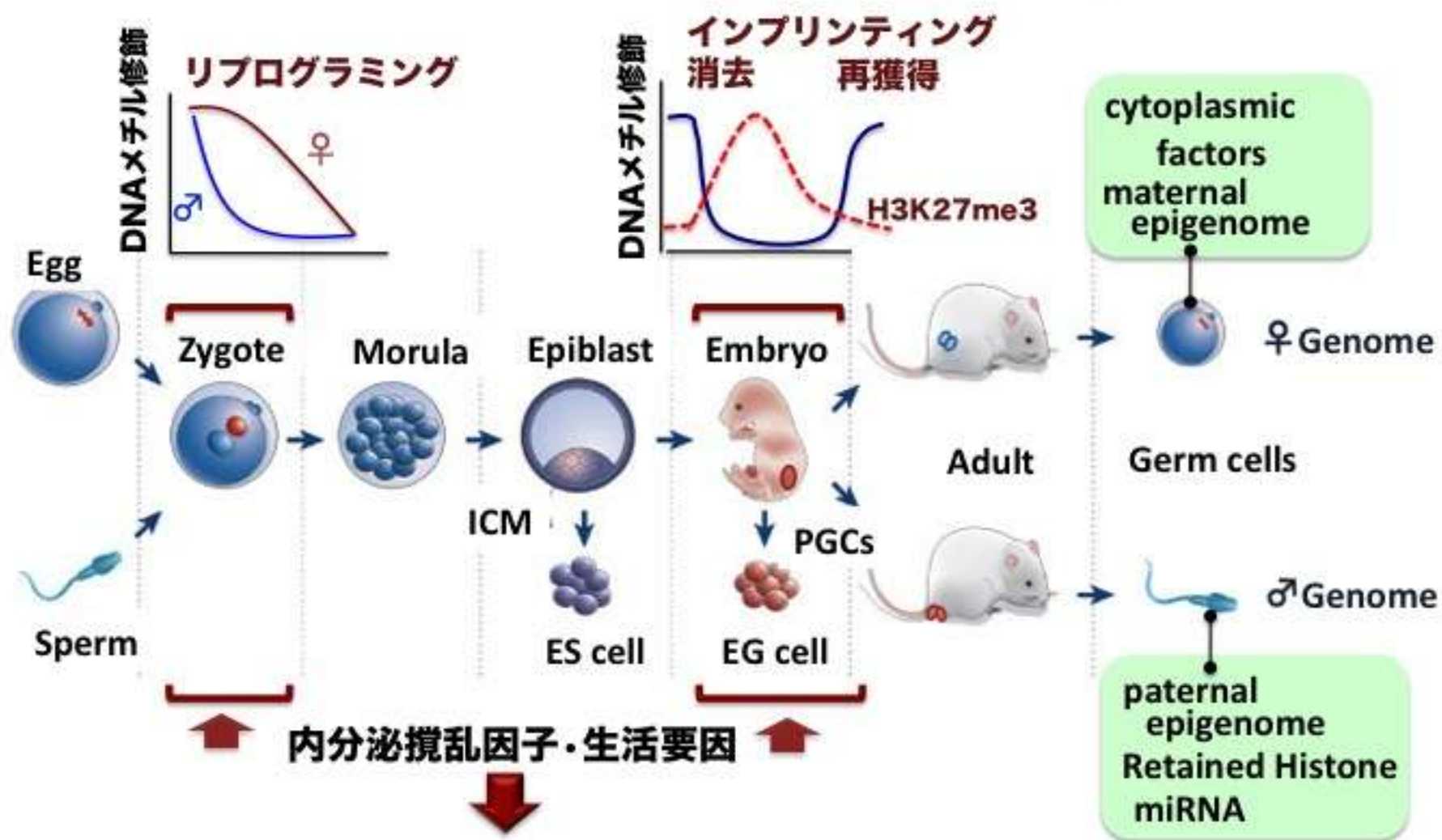
Bisphenol-A 暴露によるマウス卵子形成過程の染色体不分離(異数化)



BPA-Exposure

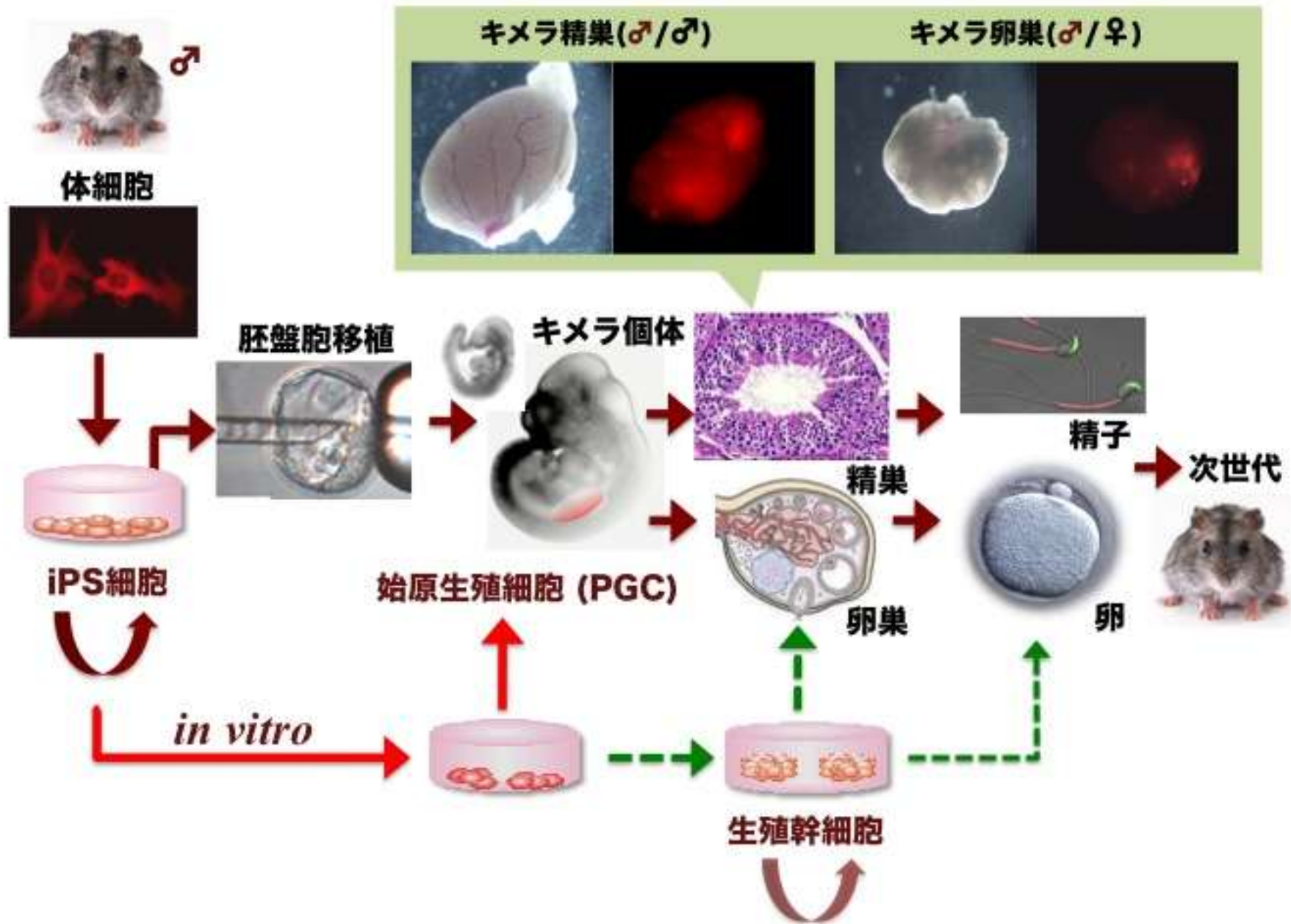
Hunt et al., Cur. Biol, 2003

生殖細胞系列が担うエピゲノム [ヒストン/DNA の特異的修飾] 遺伝情報



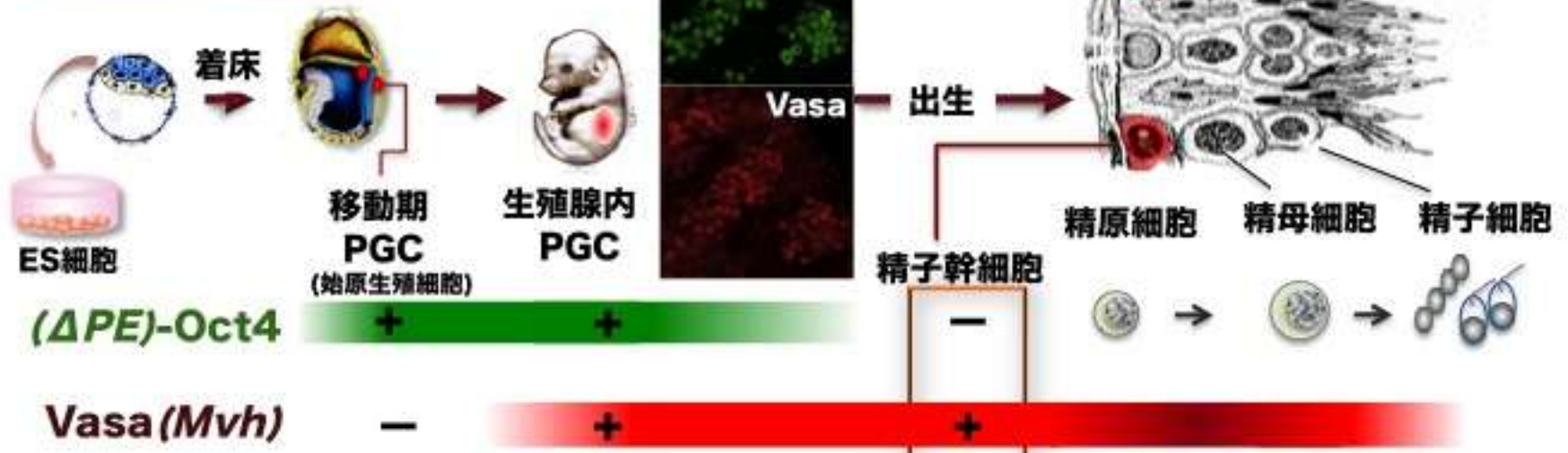
レトロトランスポゾン/インプリント遺伝子のメチル化制御に変異を誘発、
これら生殖系列のエピゲノム変異 (獲得形質) の一部は子孫に遺伝する。

「体細胞から精子や卵を作る」ことはできる。但し、---

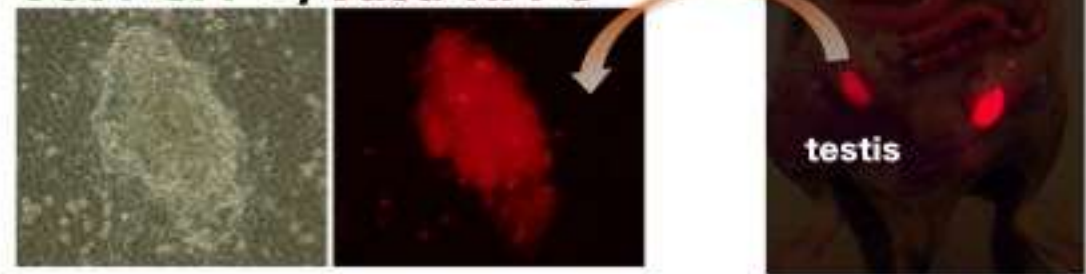




(ΔPE) Oct4-GFP/Vasa-RFP トランスジェニックマウス



精子幹細胞(SSC)
Oct4-GFP[⊖]/Vasa-RFP[⊕]



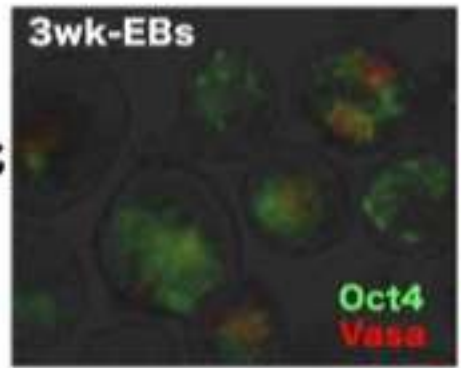
Oct4-GFP/Vasa-RFP Tg マウス



ES 細胞



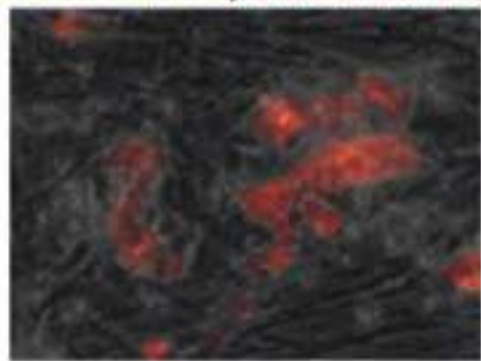
胚様体(EB)分化



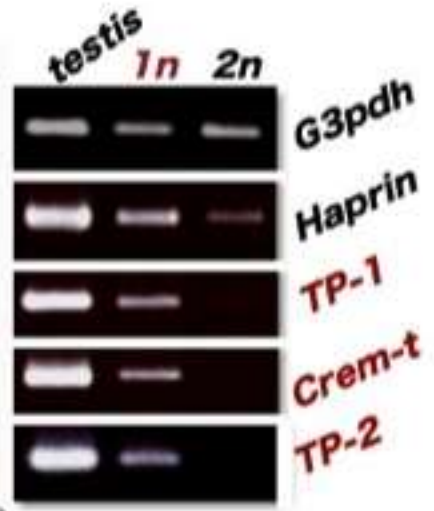
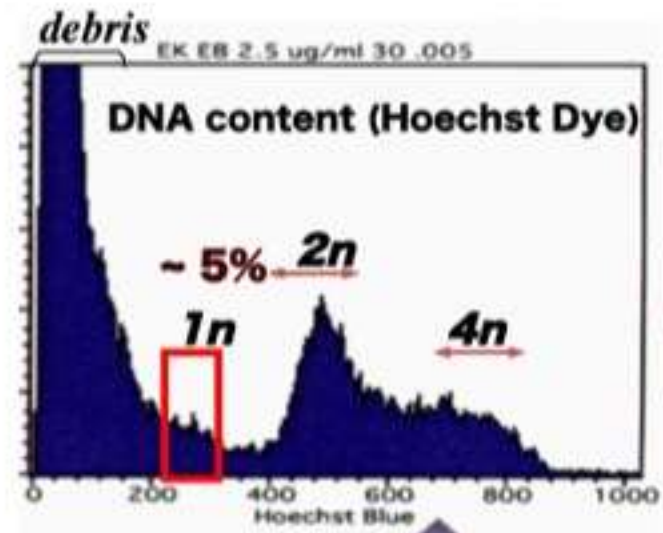
細胞選別
Vasa-RFP



生殖細胞の培養株
Oct4-GFP⁺/Vasa-RFP⁺



ES細胞由来の半数体生殖細胞



in vitro 減数分裂

