

ヒトES/iPS細胞もまた減数分裂を越えた生殖細胞分化を示す

Stanford Univ: Kee et al, Nature, 2009 ; Panula et al Hum. Mol. Genet., 2011

VASA-GFP⁺ 陽性
始原生殖細胞(PGC)分化

レンチウィルスベクター

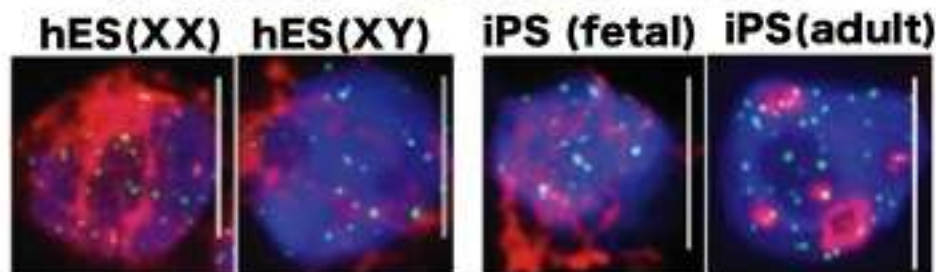


ES/iPS

In vitro 分化

ヒト ES /iPS細胞からも生殖細胞が分化する。
さらに、DAZ-family遺伝子の強制発現は精子細胞までの分化を促進する。

精母細胞様の相同染色体の対合像



DAPI, SCP3, Centromere

精子細胞様分化



% 半数体 (精子細胞)

hES(XX) 1N	19%
hES(XY) 1N	21%
iPS (fetal) 1N	14%
iPS (adult) 1N	13%

分化2週目には約10-20%が半数体細胞に分化



Human 産子形成

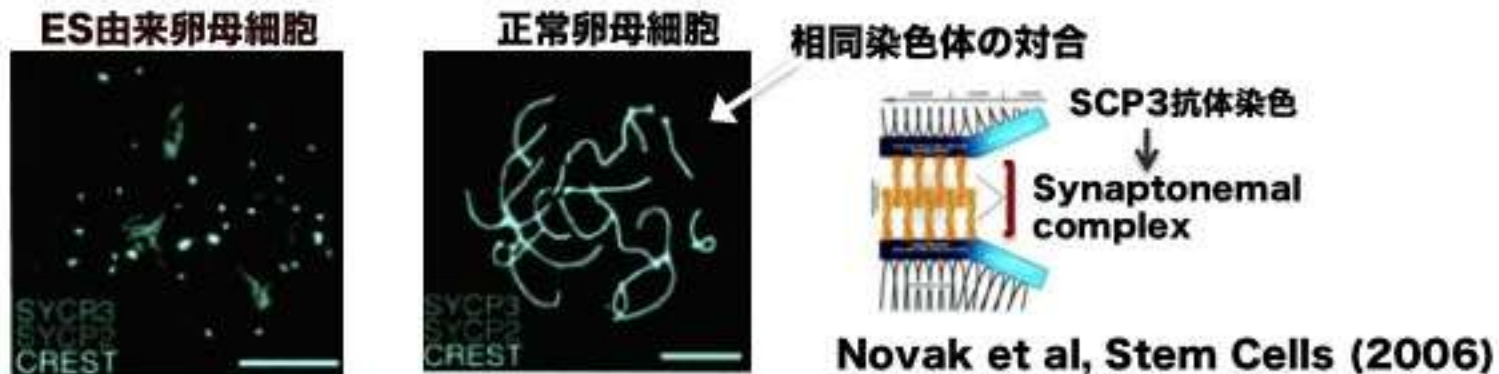


ES/iPS細胞のin vitro生殖細胞分化系の問題点

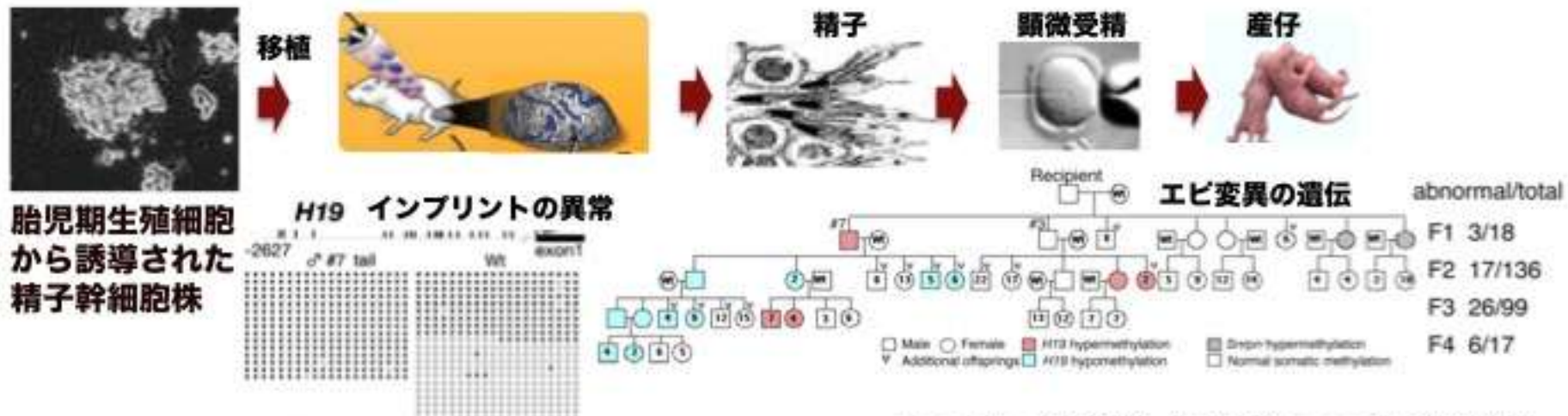
配偶子様分化(精子細胞・卵子)からの正常産仔は得られていない。

[配偶子形成は生殖腺組織内の相互作用による分化制御や品質管理を受ける]

1) 減数分裂過程における異常



2) 長期培養条件下に生じるエピジェネティック変異



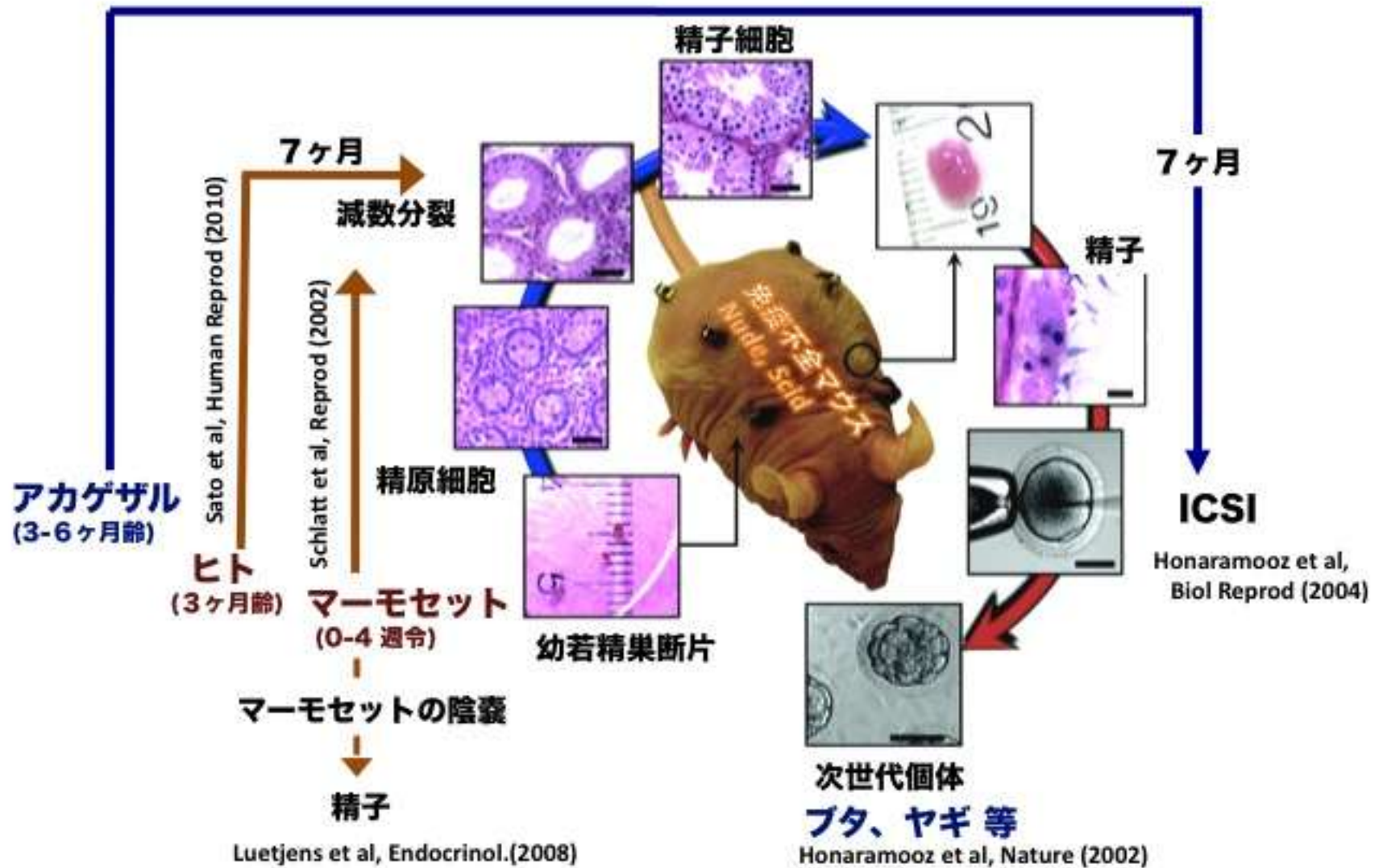
Lee et al (京大), Biol Reprod (2009)

マウス iPS /ES細胞由来の生殖細胞には正常な産仔形成能がある.

Hayashi et al (京大), Cell (2011)



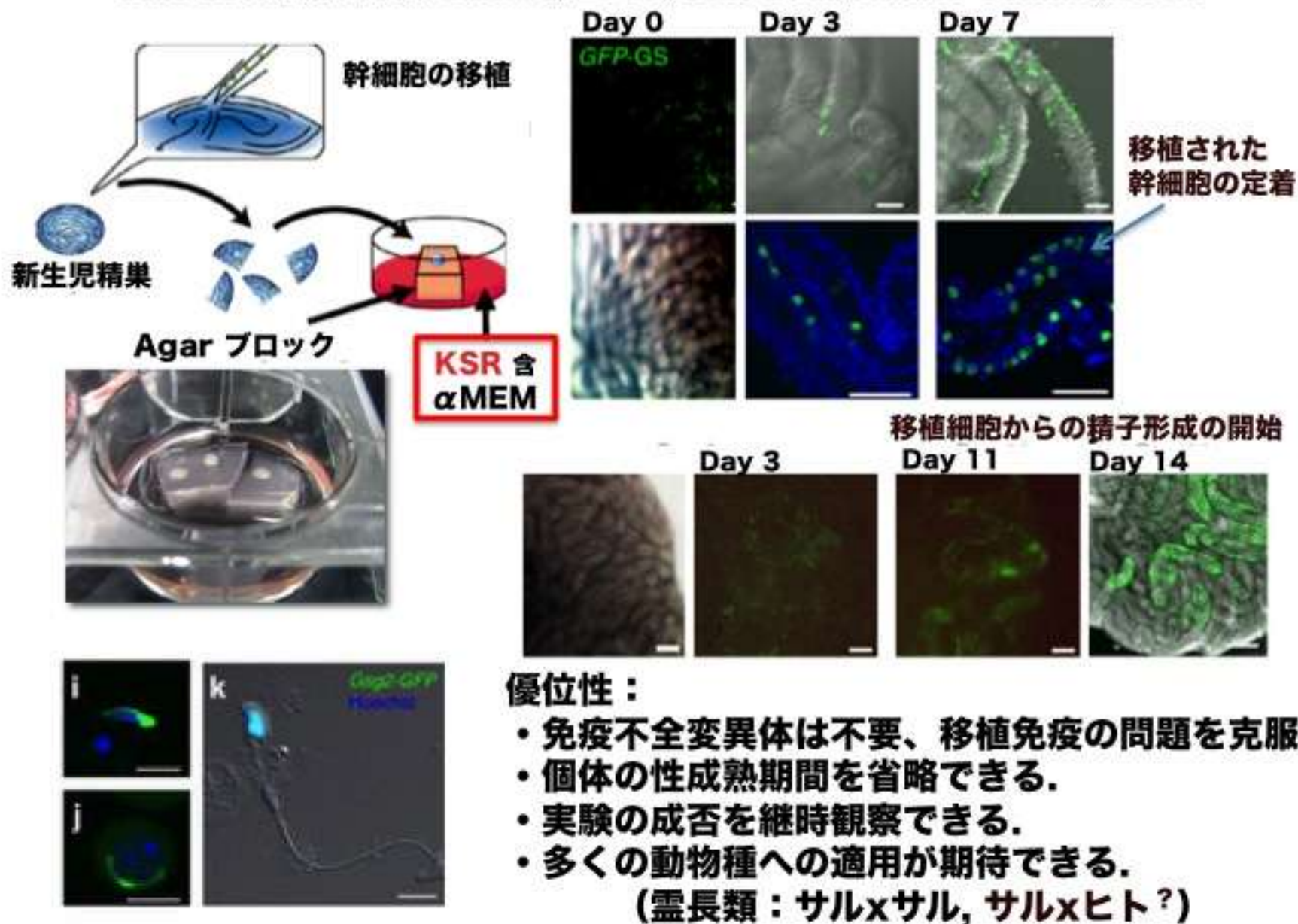
幼若精巣を免疫不全マウスへ異所移植(Xenograft)した場合の精子形成



移植によって精子形成までの性成熟期間は著しく短縮される。

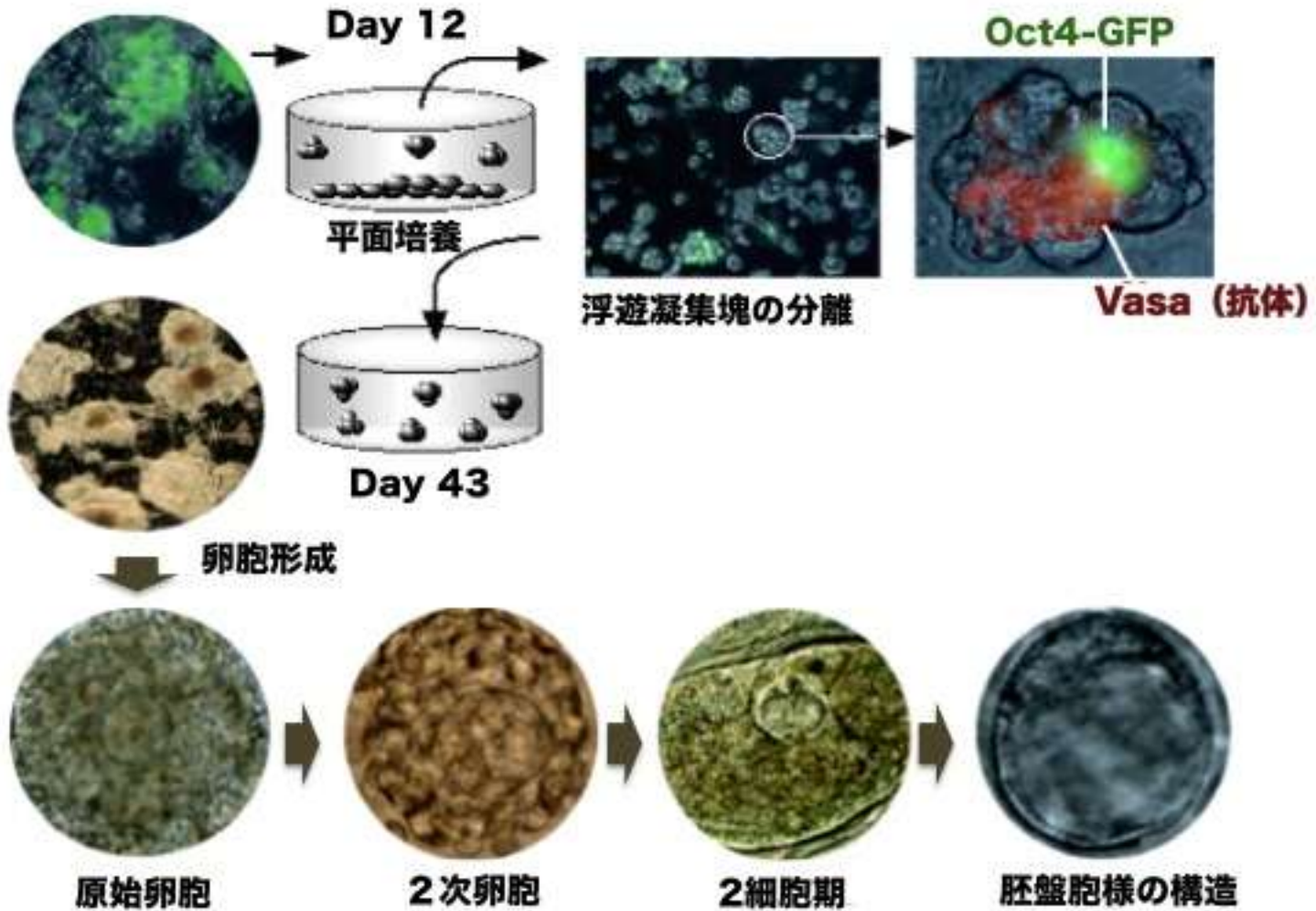
器官培養による精子形成系を用いた移植幹細胞からの産仔形成

Sato et al (横浜市大), Nature, 2011; Sato et al, Nature Comms, 2011



ES細胞由来の卵細胞分化

Hubner *et al* (Max Planck) , Science (2003)

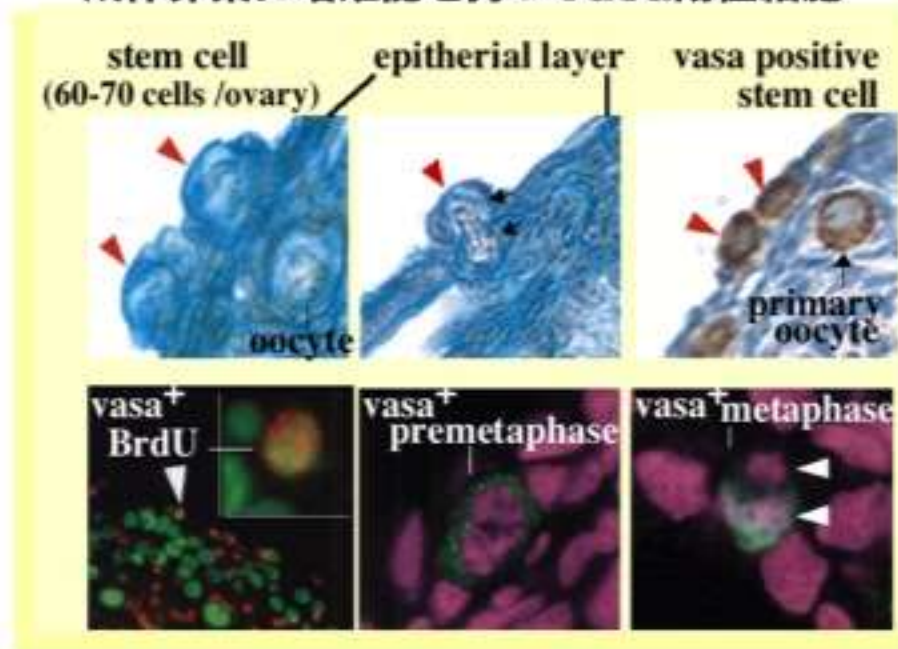


単為発生が観察される (産子形成能はない)

卵子幹細胞が存在する可能性は??

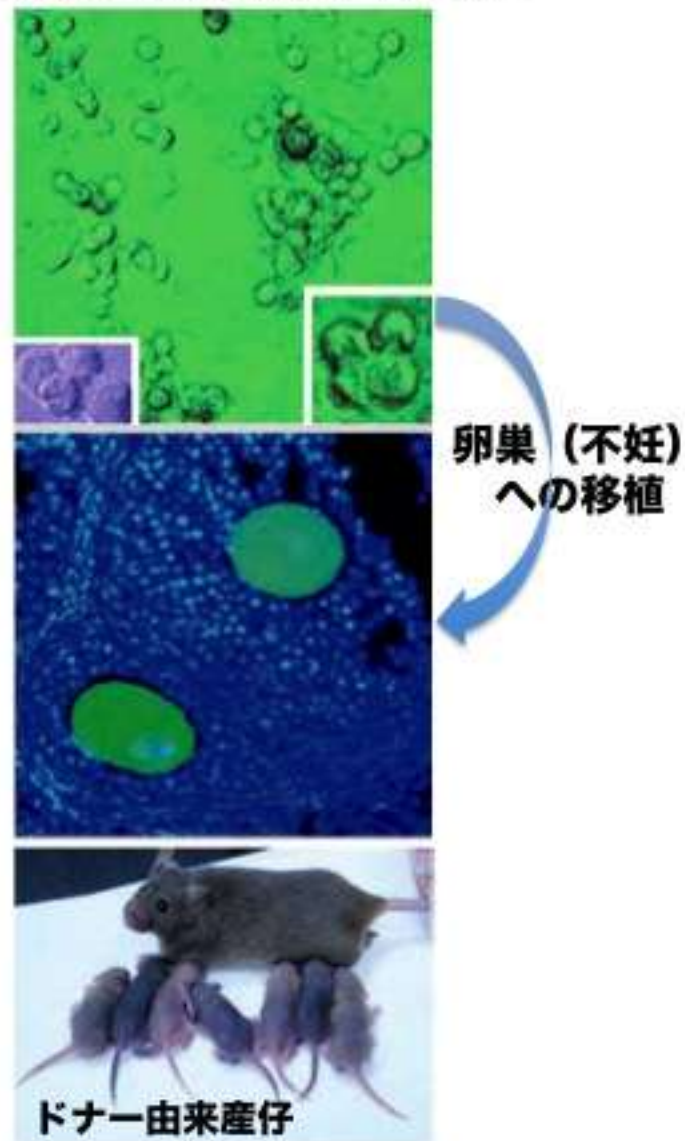
Johnson et al (MGH), *Nature* 428 (2004)

成体卵巣に増殖能を持つVasa陽性細胞



Zou et al (上海大), 11 *Nature Cell Biol* (2009)

Female Germ Stem Cell



♂ iPS細胞からの卵細胞分化



マウス：（♂肝臓由来）iPS細胞からの卵胞形成



Macaqueザル：（♂皮膚由来）iPS細胞からの卵形成

課題：*in vitro* 卵成熟培養や卵巣内移植による成熟卵への分化

Germ Cells from Stem Cells in Monkey

現行の霊長類ES/iPS細胞にはキメラ形成能はないが、
生殖細胞系譜への分化能が見られる。

【標的遺伝子改変技術による前臨床疾病モデル霊長類の作出】

- 高次脳機能に関わる遺伝子機能の解析など
- iPS再生医療における有効性とリスクの評価など
(不妊医療への適用の可能性：3世代のリスク評価)

