

これまでの研究成果:

マウス多能性幹細胞(ESCs/iPSCs)からの生殖細胞の作成

マウス

PSCs → EpiLCs → mPGCLCs

精子幹細胞 → 精子

Ishikura et al., *Cell Reports*, 17, 2789-2804, 2016 (再構成精巣)

Morohaku et al., *PNAS*, 113, 9021-9026, 2016 (PGCsから卵子)

Hikabe et al., *Nature*, 539, 299-303, 2016 (再構成卵巣)

卵子

転写制御因子による生殖細胞の誘導:

Nakaki et al., *Nature*, 501, 222-226, 2013

生殖細胞形成に関するシグナル機構の解明:

Aramaki et al., *Dev. Cell*, 27, 516-529, 2013

PRDM14 のナイーブ型多能性制御機構の解明:

Yamaji et al., *Cell Stem Cell*, 12, 368-382, 2013

生殖細胞形成過程に関するクロマチン制御機構の解明:

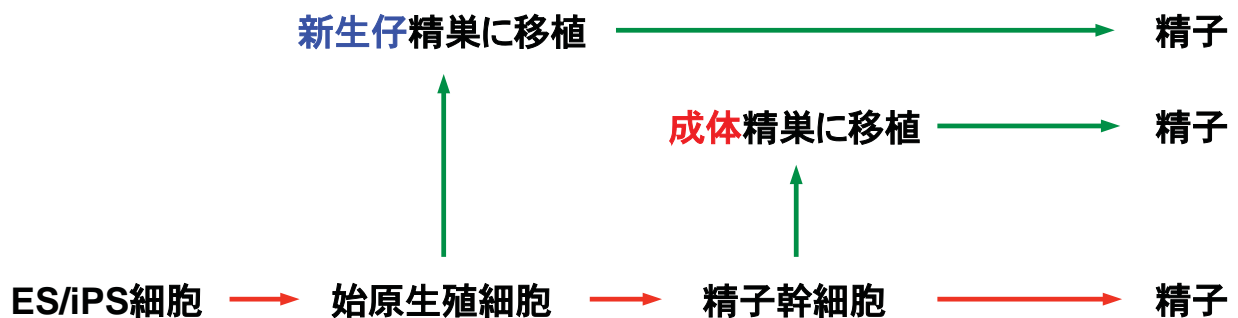
Kurimoto et al., *Cell Stem Cell*, 16, 517-532, 2015

生殖細胞形成過程に関するDNAメチル化リプログラミング機構の解明:

Shirane et al., *Dev. Cell*, 39, 87-103, 2016

マウス多能性幹細胞からの生殖細胞の作成:

始原生殖細胞と精子幹細胞の違い



	精子形成能		試験管内増殖能
	新生仔精巣	成体精巣	
始原生殖細胞	○	×	×
精子幹細胞	○	○	○

精子幹細胞は、成体の精巣内にわずかしか存在せず、生涯にわたり精子を産出する細胞で、生殖細胞系列で唯一の幹細胞

再構成卵巣と再構成精巣

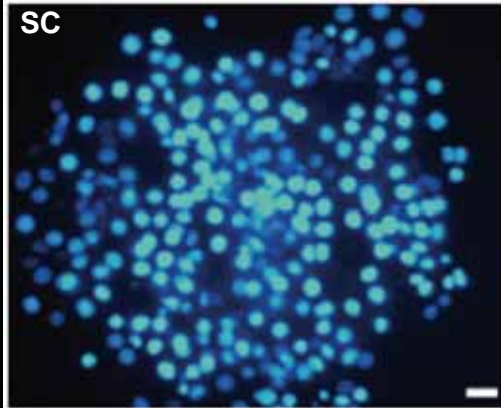
再構成卵巣 (3 wks)



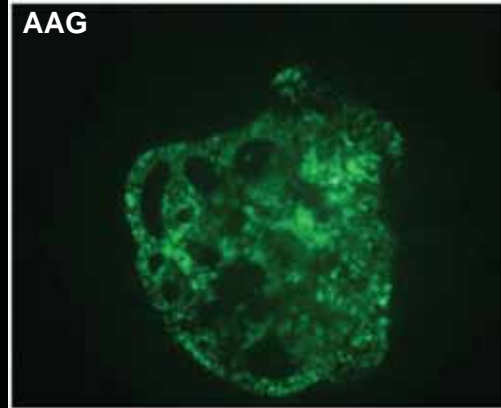
再構成精巣 (3 wks)



SC



AAG



卵母細胞の試験管内発生

精子幹細胞の試験管内発生

(Hikabe et al., Nature, 2016; Ishikura et al., Cell Reports, 2016)

ヒトES/iPS細胞からの生殖細胞作成研究の現状 (内閣府生命倫理専門調査会 110928)

生体内での生殖細胞発生過程を自由に研究できるマウスにおいてさえ、ようやくES/iPS細胞から始原生殖細胞をある程度論理的に誘導できるようになった段階であり、ヒト細胞を用いた研究はさらに未熟な段階にある。

即ち、マウスにおいて既述した通り:

これまで報告されてきた多く(すべて)の方法では、ES細胞をランダムに分化させ、その中で比較的後期の始原生殖細胞マーカーを発現する細胞を、試験管内誘導始原生殖細胞とし、それらをさらにランダムに分化させて、いくつかのマーカーを発現する細胞を、精子様細胞と呼んでいる。

その結果: 作成効率が低い
作成の再現性が著しく乏しい
中間産物である始原生殖細胞様細胞の品質評価が行われていない
最終産物(精子様)の品質が著しく脆弱に見える
というのが現状である。

内閣府生命倫理専門調査会 161213



この5年間でマウスにおける研究は格段の進展を遂げた。
それに倣い、ヒトにおける研究が急速に進展しつつある。