

2025年1月22日（水）

第153回生命倫理専門調査会

ヒアリング ヒトの幹細胞から生殖細胞を作成する研究の現状

ヒトの幹細胞から作成される生殖細胞を用いるヒト胚の
作成について



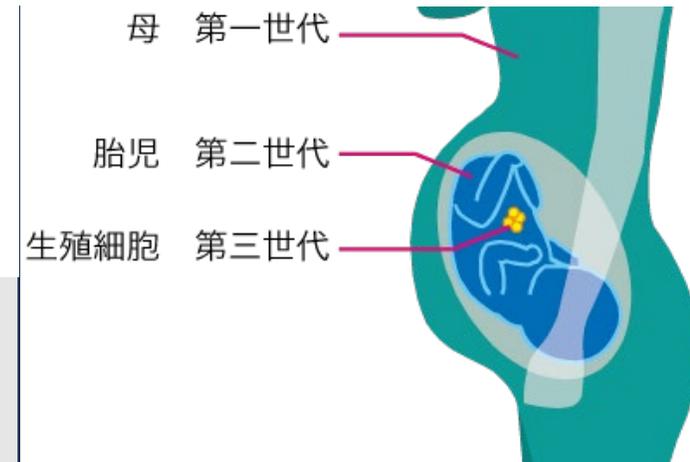
国立研究開発法人
国立成育医療研究センター
National Center for Child Health and Development

阿久津英憲

国立成育医療研究センター
研究所 生殖医療研究部

ヒト初期発生

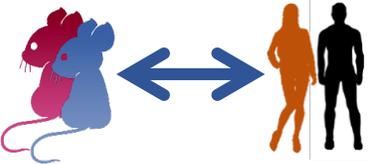
- 始原生殖細胞 (PGC) は、胚発生の2週目頃に出現。
- 3~5週目の間に、PGCは生殖巣へ移動し、そこで性特異的な分化を開始。
- 長期の発生過程と休止期を経て、思春期に機能的な精子と卵子へと成熟。



(少し詳しく)

PGCは卵黄嚢壁から後腸を通過して5-6週目に移動し、最終的に生殖隆起に定着。11週目以降、この細胞は男性胚ではゴノサイト（前精原細胞）、女性胚では卵原細胞となる。

男性のPGCは9週目から有糸分裂停止期に入り、女性のPGCは11週目頃から減数分裂を開始し、卵形成へと進む。



マウスとヒトとの比較：生殖発生分野における相違は大きい

- 配偶子形成に関わる重要な遺伝子が異なる（例；ヒトでは、SOX17遺伝子は、ヒトではPGC特異化に不可欠だが、マウスではPGCの制御因子ではない）
- マウス胚は卵円柱（egg cylinder）として発生するが、ヒト胚は二層性円盤（bilaminar disc）
- マウスとヒトでは発生の速度も大きく異なる

二層性胚盤



Article
Single-cell transcriptomic characterization of a gastrulating human embryo
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04158-y> Richard C. V. Tyser^{1,6}, Elmir Mahammadov^{2,3,4,6}, Shota Nakanoh⁵, Ludovic Vallier⁶, Antonio Scialdone^{2,3,4,7,12} & Shankar Srinivas^{1,7,12}
 Received: 28 July 2020

各前駆細胞探索：造血幹細胞、始原生殖細胞など

(改変; Powell K. Nature 2021)

ヒト生殖細胞分化誘導 (Human *in vitro* gametogenesis)

Lee SM, Surani MA. Epigenetic reprogramming in mouse and human primordial germ cells.
Exp Mol Med. 2024 Dec;56(12):2578-2587. doi: 10.1038/s12276-024-01359-z

ヒト生殖細胞分化誘導 (Human *in vitro* gametogenesis)

a. 再凝集培養法：

- 雄または雌のヒトPGCLCをマウス胚体細胞と共に再凝集させる方法。
- iPS細胞から得られたPGCLCは、マウスの精巣または卵巣の体細胞と約4ヶ月間共培養され、それぞれ前精原細胞様または卵原細胞様細胞へと分化。

Yamashiro C, Sasaki K, Yabuta Y, Kojima Y, Nakamura T, Okamoto I, Yokobayashi S, Murase Y, Ishikura Y, Shirane K, Sasaki H, Yamamoto T, Saitou M. Generation of human oogonia from induced pluripotent stem cells in vitro. ***Science***. 2018

ヒト生殖細胞分化誘導 (Human *in vitro* gametogenesis)

b. 後腸オルガノイドとの共培養法：

Alves-Lopes JP, Wong FCK, Tang WWC, Gruhn WH, Ramakrishna NB, Jowett GM, Jahnukainen K, Surani MA. Specification of human germ cell fate with enhanced progression capability supported by hindgut organoids. ***Cell Rep.*** 2023

c. DMRT1とSOX17の外因性誘導：

- 有糸分裂停止マーカー遺伝子の発現を誘導。

Irie N, Lee SM, Lorenzi V, Xu H, Chen J, Inoue M, Kobayashi T, Sancho-Serra C, Drousioti E, Dietmann S, Vento-Tormo R, Song CX, Surani MA. DMRT1 regulates human germline commitment. ***Nat Cell Biol.*** 2023

ヒト生殖細胞分化誘導 (Human *in vitro* gametogenesis)

最新の研究成果 (2025年1月時点)

d. BMP2による長期培養：

- hPGCLC (ヒト始原生殖細胞様細胞) の分化を促進し、有糸分裂期の前精原細胞様または卵原細胞様細胞へ

Murase, Y, Yokogawa R, Yabuta Y, Nagano M, Katou Y, Mizuyama M, Kitamura A, Puangsricharoen P, Yamashiro C, Hu B, Mizuta K, Tsujimura T, Yamamoto T, Ogata K, Ishihama Y, Saitou M. In vitro reconstitution of epigenetic reprogramming in the human germ line. *Nature* 631, 170–178 (2024).

- 全体的なDNAの脱メチル化を伴う有糸分裂期前精原細胞または卵原細胞への分化。
- hPGCLCの特定化後、増殖し、生殖巣段階へ届いた。
- 有糸分裂期から減数分裂期 (接合期/パキテン期/ディプロテン期) への段階的な分化過程が明らかになった。この過程はDNAメチル化の再プログラミングを伴う。

ヒト生殖細胞分化誘導 (Human *in vitro* gametogenesis)

Herbert M, Surani A. *N Engl J Med*. 2022

Charalambous C, et al. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023

技術的進歩と今後の展望：

- 最近の技術的進歩により、マウスPGC発生の多くの側面が解明されてきた
- しかし、技術的・倫理的な課題により、特にヒトPGCの研究には重要な課題が残されている
- 種特異的な発生過程はマウスでは適切にモデル化できないため、ヒトPGC発生の研究には試験管内培養系が必要

同一細胞（ES/iPS細胞）から人工配偶子、そして個体が作出できるか



Murakami K, Hamazaki N, Hamada N, Nagamatsu G, Okamoto I, Ohta H, Nosaka Y, Ishikura Y, Kitajima TS, Semba Y, Kunisaki Y, Arai F, Akashi K, Saitou M, Kato K, Hayashi K. Generation of functional oocytes from male mice in vitro. *Nature*. 2023 Mar;615(7954):900-906. doi: 10.1038/s41586-023-05834-x.

Eggs from male stem cells using error-prone culture

Jonathan Bayerl & Diana J. Laird

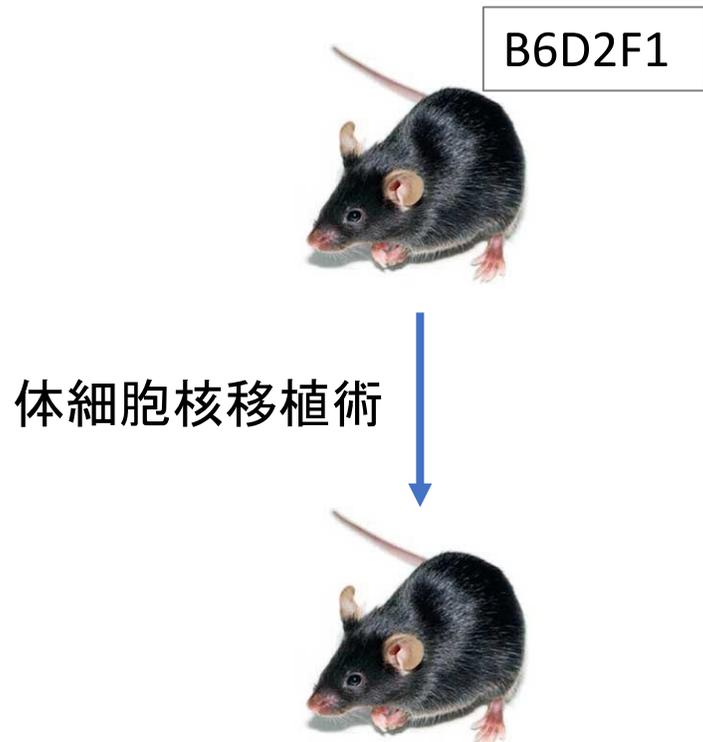
A screen of mouse stem cells that exploits their propensity to gain or lose chromosomes in cell culture has been used to convert male XY to female XX cells. Subsequent differentiation generates functional eggs and live offspring. See p.900

同一細胞（ES/iPS細胞）から人工配偶子、そして個体が作出できるか

- 現在まで、マウスで成功していない。
- ヒトではそもそも、減数分裂が完遂できていない。

仮に、同一細胞由来人工配偶子（精子、卵子）から個体ができたとして、それはドナー細胞と同一個体か

<マウス（Hybrid mouse、雑種第一代）による例>



Hybridマウスの産仔は毛色が多様。減数分裂を経た細胞（配偶子）の受精では同一個体になり得ない

謝辞

大阪大学医学系研究科・ゲノム生物学講座 林 克彦教授

旭川医科大学医学部生物学教室 日下部博一教授



国立研究開発法人
国立成育医療研究センター
National Center for Child Health and Development