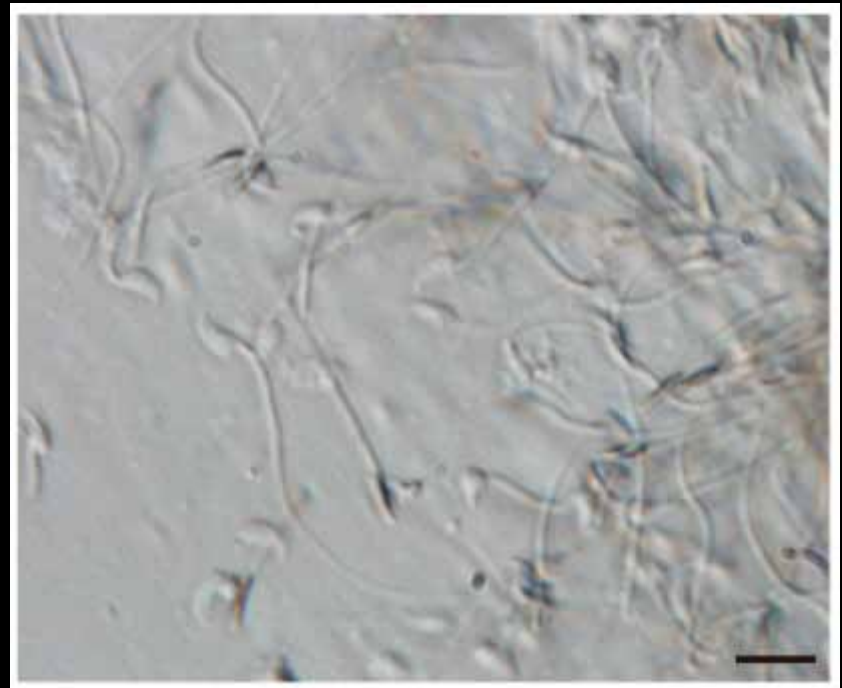


始原生殖細胞様細胞 (PGCLCs) からの精子形成

* 精子形成に至らなかった精細管

▼ 精子形成し、spermiationが見られる精細管

精細管内に形成された精子

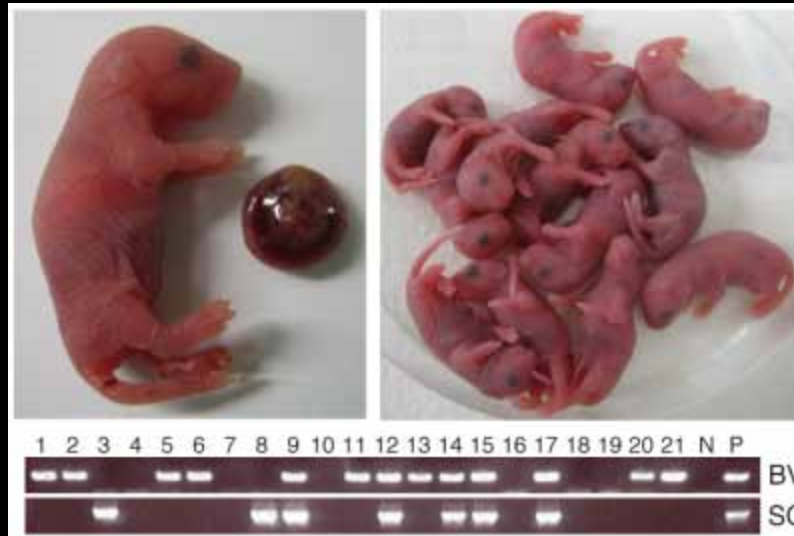


始生殖細胞様細胞 (PGCLCs) からの子孫形成

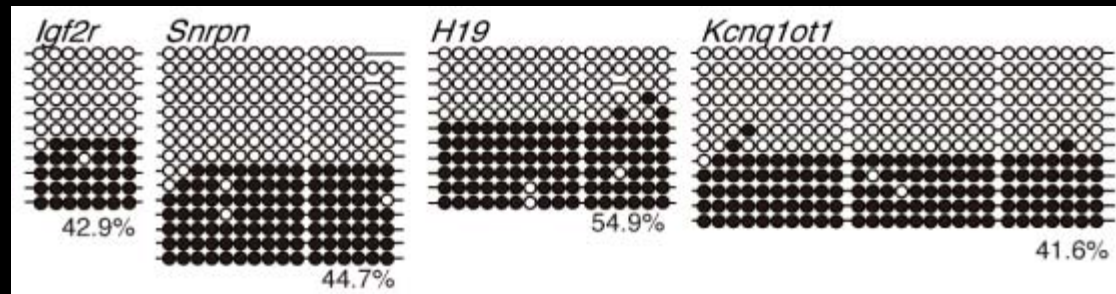
PGCLCs由来精子による初期胚



PGCLCs由来
精子による
マウス産仔(左)
とその成体(右)



PGCLCs由来
精子による
マウス産仔の
インプリント



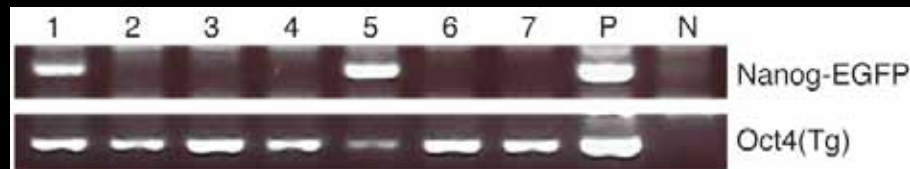
iPS細胞由来始原生殖細胞様細胞 (PGCLCs) からの子孫形成



iPS細胞由来PGCLCs由来
精子による新生児



iPS細胞由来精子による新生児は
iPS細胞作成に用いたtransgeneを
有する。



(Hayashi et al., Cell, 2011)

本研究成果のポイントと今後の展望

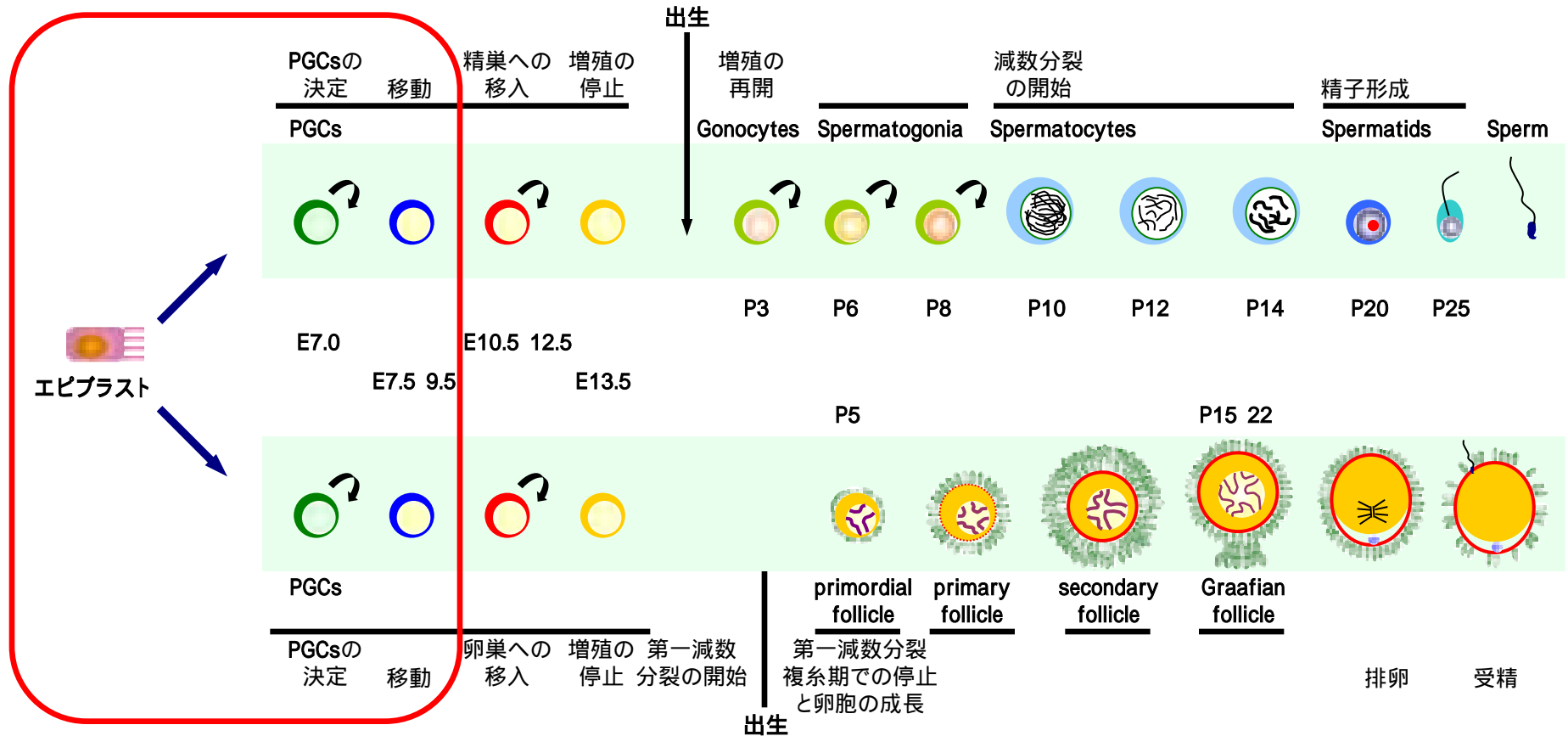
本研究成果のポイント

- (1) ES/iPS細胞からエピプラスト様細胞 (EpiLCs) の誘導に成功
- (2) エピプラスト様細胞 (EpiLCs) から始原生殖細胞様細胞 (PGCLCs) の誘導に成功
- (3) 始原生殖細胞様細胞 (PGCLCs) は健常な精子及び子孫形成に貢献
- (4) 表面抗原による選択によりiPS細胞由来始原生殖細胞様細胞 (PGCLCs) から精子及び子孫を得ることに成功

今後の展望

- (1) 生殖細胞形成機構のさらに詳細な解明。
- (2) ES細胞から始原生殖細胞様細胞 (PGCLCs) を介して卵子を誘導する系の確立。
- (3) ES細胞から始原生殖細胞様細胞 (PGCLCs) を介して精子幹細胞を誘導する系の確立。
- (4) マウス以外の哺乳類を用いた生殖細胞形成機構の研究

多能性幹細胞からの始原生殖細胞作成は 配偶子作成に至る過程のほんの一部である



ヒト多能性幹細胞 (ES/iPS細胞) からの生殖細胞作成研究: 現状と展望 (私見)

ヒトES/iPS細胞からの生殖細胞作成研究の現状

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。

ヒトES/iPS細胞からの生殖細胞作成研究の課題

ヒト多能性幹細胞(ES/iPS)の至適培養条件は未確立だと考えられる:

マウス・ラット以外の哺乳類では、現在のところ、十分なキメラ形成能を持つ多能性幹細胞の報告がない。

ヒト多能性幹細胞がヒト胚のどのステージの細胞に相当するのか正確な知見が無い。

→ マウス・ラット以外のよりヒトに近い動物種(霊長類等)での研究の必要性
多能性幹細胞培養条件の至適化

生体内での過程を研究できないヒトにおいては、試験管内でES/iPS細胞から生殖細胞様細胞を誘導する際の道筋が乏しい

→ マウス・ラット以外のよりヒトに近い動物種(霊長類等)での研究の必要性

移植により機能进行评估することの出来ないヒトにおいては、作成された細胞(例えば生殖細胞作成の第一段階である始原生殖細胞)の本質的な(機能的な)評価が出来ない。

→ 霊長類をモデルとして、遺伝子発現・エピジェネティックプロファイルを徹底検証
Deep sequencingによりゲノム配列を詳細に検討

ヒトES/iPS細胞からの生殖細胞作成に関する私見

平成21年2月9日発表の「ヒトES細胞などからの生殖細胞の作成・利用について」の(5)まとめの内容(平成22年5月文部科学省生命倫理・安全対策室「ヒトES細胞等からの生殖細胞の作成に関する指針について」に反映)が現時点においては非常に妥当である。

「現時点において、人体への適用を伴わない基礎的研究について、まずはヒトES細胞等からの生殖細胞の作成までを容認するとともに、当該生殖細胞からのヒト胚の作成は当面行わないものとする。

なお、生殖細胞の作成を容認するに当たっては、その適切な管理の観点から、今後、当該生殖細胞の取り扱いの際の要件等について定める必要があり、文部科学省において関係指針の整備を行うことが適当である。

一方、当該生殖細胞を用いたヒト胚の作成については、さらに慎重な検討を要するものであり、その是非については、今後の研究の進展や社会の動向等を十分勘案しつつ、必要に応じてあらためて検討すべき課題と考えられる」