

## 特別講演 1

### ヒト生殖細胞初期発生の研究

入江奈緒子

卵・精子の前駆細胞である始原生殖細胞の運命決定は、ヒト初期胚において、受精約2週間後という発生のごく初期に起こる。生殖細胞は次世代へ受け継がれる情報を構築するにあたり、その発生の初期段階より、ジェネティック、エピジェネティックを含むダイナミックな分子ネットワークのプログラミングを行う。しかし、ヒトでは胚、胎児へのアクセスに制限があるため、生殖細胞発生の研究は非常に困難であり、その理解は進んでいなかった。

近年になって、発生生物学、分子生物学、基礎医学研究の最新の知見やテクノロジーを駆使することで、ヒト生殖細胞の運命決定における分子メカニズムの理解が飛躍的に発展してきた。特に、2015年に我々を含む研究グループにより、ヒト多能性幹細胞（ES細胞・iPS細胞）から始原生殖細胞を高効率に誘導できる実験系が確立され、その後のヒト生殖細胞研究の発展の大きな土台となった。

その一連の研究から、驚くべきことに、ヒト生殖細胞発生機構において、哺乳類生殖細胞発生研究の主要なモデル動物であるマウスでの生殖細胞発生との重要な相違点が見出されてきた。特に顕著なのは、SOX（SRY-related high-mobility-group box）ファミリーに属する転写因子SOX17で、マウスにおいてはその欠損個体でも始原生殖細胞が正常に運命決定される一方、ヒトにおいては生殖細胞の運命決定に不可欠であることが見出された。一方、ヒト始原生殖細胞ではマウスで見られるように転写因子BLIMP1/PRDM1が体細胞への分化プログラムを抑制する重要な役割を担っていることも明らかになった。SOX17を、BLIMP1と共に始原生殖細胞の前駆細胞培養系に強制発現させると、外因性刺激非依存的に高確率で始原生殖細胞分子プログラムが確立され、分化誘導できる。このことから、SOX17がヒト始原生殖細胞の運命決定において中心的な役割を担っていると考えられる。さらにSOX17は始原生殖細胞由来の精巣がんセミノーマにおいても発現が確認されており、生殖腺を原発巣とする発癌など、病態との関連への更なる研究が期待される。我々の最新の研究では、SOX17に加え、マウス始原生殖細胞分化に必須の転写因子PRDM14のヒトにおける異なる機能や、SOX17と同じSOXファミリーである転写因子SOX15のヒト始原生殖細胞の維持機構などを明らかにしてきた。

ヒト始原生殖細胞におけるSOX17の発現とその重要な機能は前述の通りマウスではみられないが、代わりにヒトでは発現がほとんど認められないSOX2がマウス始原生殖細胞では高発現している。その後の研究により、ブタやサルも始原生殖細胞においてもSOX17の高発現とSOX2低発現が確認されている。哺乳類において、齧歯類であるマウスやラットと、非齧歯類であるヒト、ブタ、サルでは、始原生殖細胞の運命決定が起こる時期の胚の形態に違いが観察されることから、分子メカニズムとの相関性は進化、分類学の観点からも非常に興味深い知見である。

これまでの研究成果により、ヒト生殖細胞初期発生研究における細胞培養実験系の重要性が示されたと共に、実験モデル動物の有用性を注意深く検討し、推し進めていくことが重要課題と見られる。さらにこれらの知見や研究モデルの生殖医療、医学への貢献、そして生物学、生態学などへの応用が今後期待される。