

要 旨

生殖細胞系列は次世代の個体をつくる唯一の細胞系列である。言うならば不死の細胞系列であり、遺伝物質はその細胞系列の中で減数分裂により多様性を付加されながらも、次世代の個体発生に十分な能力を保つ。生殖細胞系列は種を維持および進化させる源であり、その発生・分化には減数分裂のほか、エピゲノムリプログラミング、性分化など様々な特殊な過程が含まれる。

生殖細胞系列の発生・分化過程を体外培養で再現できれば、そのメカニズムの多くにアプローチできる。特に多能性幹細胞を起点としてその過程を再現できれば、生殖細胞系列の発生・分化メカニズムの解明のみならず、得られる配偶子を用いた個体の作製も可能になる。我々はこれまでにマウスのES細胞およびiPS細胞から機能的な卵子を分化誘導する体外培養法を開発した。この培養系ではES/iPS細胞を始原生殖細胞（生殖細胞系列の起源）に一旦分化させたのちに、胎仔卵巣の体細胞と再凝集して疑似卵巣を作製する。これらの疑似卵巣を培養膜上に保持することにより、ES/iPS細胞由来の始原生殖細胞は卵母細胞へ分化し、最終的には第二極体を放出した成熟卵子へと分化する。この培養系における卵母細胞系列の形態的变化や遺伝子発現変動は体内でのそれらをほぼ踏襲しており、実際に得られた卵子の一部は受精により個体にまで発生する。

これらの一連の研究により、体外において生殖細胞サイクルを再現できることを証明したが、この培養技術はまだまだ特殊技術の範囲を超えておらず、汎用的な技術への発展や他の動物への応用には多くの問題を残す。本講演では、これらの研究を通じて見えてきた課題や生殖細胞の発生・分化メカニズムの新しい知見について紹介したい。

参 考 文 献

1. Nagamatsu G, Shimamoto S, Hamazaki N, Nishimura Y, Hayashi K. Mechanical stress accompanied with nuclear rotation is involved in the dormant state of mouse oocytes. *Science Advances* in press.
2. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, Obata Y, Hirao Y, Hamada N, Shimamoto S, Imamura T, Nakashima K, Saitou M, Hayashi K. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*. 539: 299–303. (2016)
3. Hayashi K, Ogushi S, Kurimoto K, Shimamoto S, Ohta H, Saitou M. Offspring from Oocytes Derived from in Vitro Primordial Germ Cell-Like Cells in Mice. *Science*. 338: 971-975. (2012)