



東北大学

2016年9月6日

東北大学加齢医学研究所

体細胞を生殖細胞に近づける手法の開発

<概要>

東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターの松居靖久（まついやすひさ）教授と、東北大学大学院生の関中保（せきなかたもつ）らの研究グループは、新たな細胞培養手法を開発し、マウス体細胞を生殖細胞に近づけることに成功しました。生殖細胞は精子と卵子に分化し、受精により次の世代の個体を作り出すことのできる唯一の細胞です。もし皮膚の細胞など、体を作っている普通の細胞から生殖細胞を作り出すことができれば、将来的に産業動物の育種や絶滅危惧動物の増殖、さらに究極的にはヒトの生殖医療へと繋がる可能性があります。

この研究は、慶應義塾大学との共同研究で行われました。本研究結果は、9月9日付けで **Scientific Reports** 誌電子版に掲載されます。

<ポイント>

1. マウス胎仔の線維芽細胞を、いくつかの低分子化合物とともに、特定の遺伝子の機能を低下させることのできる RNA 干渉法を使って数日間、培養することにより、本来は生殖細胞だけで発現する遺伝子の発現が上昇し、遺伝子の発現全体も生殖細胞に近づくことを見出しました。
2. この培養条件下では、生殖細胞以外のいくつかの組織に特異的な遺伝子の発現も誘導されることがわかりました。
3. こういった変化には、細胞の核の中にある DNA や、それに結合し遺伝子の働きを調節しているヒストンタンパク質のメチル化が、重要な役割を果たしていることがわかりました。

<研究内容>

生殖細胞は受精を経て次世代個体を生み出すという個体発生全能性をもっていますが、体細胞にそのような性質はありません。このような性質の違いがどのように生みだされるのか、また、どのように制御されているのかを明らかにするため、わたしたちは、培

養下で体細胞から生殖細胞を直接誘導し、そのメカニズムを解明することを考えました。

体細胞から生殖細胞を直接誘導する戦略として、体細胞では発現しておらず生殖細胞で発現している、多能性関連遺伝子と生殖細胞特異的遺伝子を同時に発現誘導することを考えました。具体的には、多能性関連遺伝子の発現誘導には、山中 4 因子発現プラスミド (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) の導入を行いました。また生殖細胞特異的遺伝子の発現誘導には、遺伝子の発現制御に重要なエピジェネティック*¹ 状態を生殖細胞に近づけるために、RNA 干渉法*²による DNA のメチル化阻害と、低分子化合物による複数のヒストン修飾阻害、および細胞分化を促進する働きのある因子である TGF- β の阻害を組み合わせる処理を行いました。その結果、発現レベルは低いながらマウス胎仔線維芽細胞 (MEF) において、生殖細胞特異的遺伝子群を発現誘導することに成功しました。また体細胞性遺伝子の発現は誘導されていなかったことから、生殖細胞特異的遺伝子の発現誘導は非特異的な転写活性化によるものではないと考えられます。一方、神経系特異的遺伝子など、いくつかの組織特異的遺伝子の発現誘導も、同時に見られることがわかりました。以上の結果は、MEF では生殖細胞特異的遺伝子を含む組織特異的遺伝子の発現は、DNA メチル化やヒストン修飾などによるエピジェネティック制御を介して抑制されていることを示唆しています。

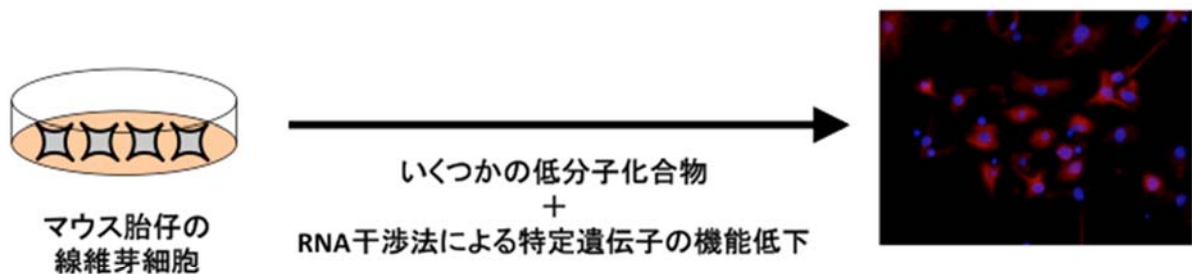


図 新たな細胞培養手法で体細胞を生殖細胞に近づけることに成功

今回の研究でわたしたちは、マウス胎仔の線維芽細胞を、いくつかの低分子化合物とともに、特定の遺伝子の機能を低下させることのできるRNA干渉法を使って数日間、培養することにより、マウス体細胞を生殖細胞に近づけることに成功しました。赤色で示されている細胞が生殖細胞へ近づいた細胞です。また、青色は細胞の核を示しています。

<用語説明>

*1 エピジェネティック：DNA のメチル化や、DNA に結合しているヒストンタンパク質のメチル化などにより、遺伝子の発現が調節される仕組み。

*2 RNA 干渉法：遺伝子と同じ配列を持つ 2 本鎖の RNA が遺伝子に作用すると、その遺伝子の発現が抑制されることを利用して、細胞内での遺伝子の機能を阻害する方法。

<発表論文>

Sekinaka, T., Hayashi, Y., Noce, T., Niwa, H., Matsui, Y. Selective de-repression of germ cell-specific genes in mouse embryonic fibroblasts in a permissive epigenetic environment. *Scientific Reports* 6:32932 (2016). DOI: 10.1038/srep32932

【お問い合わせ先】

東北大学加齢医学研究所

教授 松居靖久 (まついやすひさ)

生命科学研究科博士課程 関中保 (せきなかたもつ)

電話番号 : 022-717-8571

E-mail: yasuhisa.matsui.d3@tohoku.ac.jp