

課題番号 33

生殖細胞由来テラトーマ形成機構の解明

[1] 組織

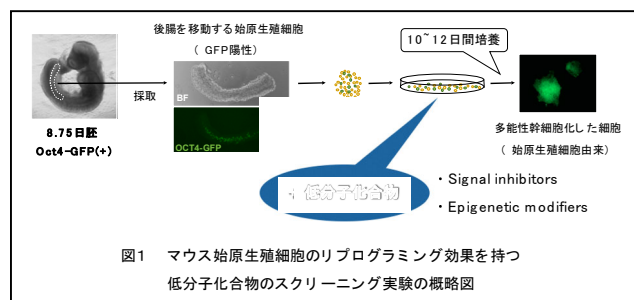
代表者：岡村 大治
(近畿大学農学部生物機能科学科)

対応者：松居 靖久
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費：20万円

[2] 研究経過

将来精子や卵子へと分化する始原生殖細胞は、受精というイベントを介して初めて全能性・多能性を発揮する。しかし、受精までに多能性を発揮した場合はテラトーマと呼ばれる胚性腫瘍のリスクを向上させるため、始原生殖細胞は多能性を発揮できないように様々な分子機構によって制御され、その破綻はテラトーマ発症につながる事が予想される。始原生殖細胞の培養条件下において、各種成長因子やサイトカインの添加によって上記のような制御機構は破綻しEG細胞と呼ばれる多能性幹細胞へリプログラミングされる場合があり、始原生殖細胞は多能性を発揮出来るようになる (Matsui et al., *Cell*, 1992)。そこで我々はEG細胞へのリプログラミング過程を生体内におけるテラトーマ発生を模倣する生体外のシステムとして捉えた。この始原生殖細胞の初代培養システムに様々な低分子化合物である各種阻害剤を添加し、仮に始原生殖細胞がリプログラミングを起こした場合、阻害されたシグナル分子が生体内での始原生殖細胞において多能性を発揮させないように制御している分子機構であり、またテラトーマの原因シグナルである可能性が示唆される (図1)。



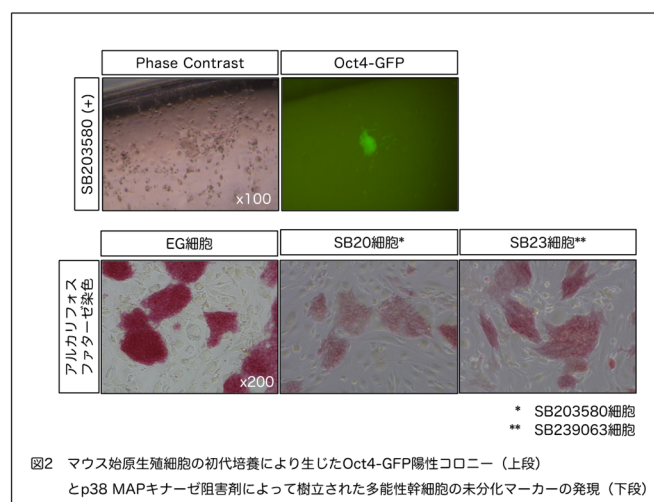
打ち合わせ実施日：(1) 2021年1月22日

(コロナ禍のため、zoomによる打ち合わせを実施)

[3] 成果

(3-1) 研究成果

今回我々はエピジェネティック修飾分子やシグナル伝達阻害剤として機能する種々の低分子化合物のスクリーニングを行なった結果、p38 MAPキナーゼ阻害剤 (SB239063ならびにSB203580) を添加することでマウス始原生殖細胞から従来のEG細胞とは大きく異なる性質を持つ多能性幹細胞を作製することに成功した。SB20 またはSB23 細胞らは代表的な未分化マーカーである Oct4-GFP を発現する一方で、EG細胞が強い発現を示すアルカリフォスファターゼ活性の減弱化が認められる (図2)。またこれらの新規多能性幹細胞が樹立された経緯から、材料として用いたマウス始原生殖細胞内において p38 MAPキナーゼが機能することにより、リプログラミングを抑制している可能性が示唆された。そこで我々は活性型 p38 MAPキナーゼタンパク質を特異的に認識する抗体を使って組織化学染色をしたところ、移動期 (9.5日胚) のマウス始原生殖細胞において極めて特異的なシグナルが検出された (次項, 図3)。活性型 p38 MAPキナーゼタンパク質はマウス始原生殖細胞において、未分化性の発揮 (リプログラミング) を抑制するように機能している可能性が示唆される。



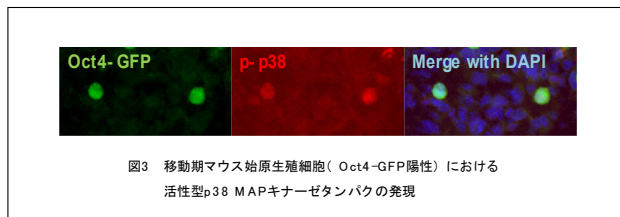


図3 移動期マウス始原生殖細胞 (Oct4-GFP陽性) における
 活性化型p38 MAPキナーゼタンパクの発現

松居靖久教授とはこのプロジェクトに関し、コロナ禍のため zoom でのミーティングにはなるが、頻繁に情報交換を行いプロジェクトの迅速な完遂を目指しており、現在は順調な進捗状況である。

(3-2) 波及効果と発展性など

現在までに iPS 細胞の誘導と共通する遺伝子導入やリプログラミング因子の添加によって、マウス始原生殖細胞からの多能性幹細胞の樹立は数多くなされてきたが、生体内の始原生殖細胞が内包するリプログラミング抑制機構については、雄マウスにおける *Dnd1* 遺伝子を除いてほとんど明らかになっていない。

今回、始原生殖細胞内で機能する (活性化している) シグナル経路の阻害剤によってリプログラミングが誘導され、雌雄を問わず多能性幹細胞が樹立されたことは (SB20, SB23 細胞)、生体内の始原生殖細胞内において雌雄間で保存されたリプログラミング抑制機構ならびに奇形腫 (テラトーマ) 抑制機構が存在することを強く示唆している。

今後は本研究を発展させ、生殖細胞におけるテラトーマ形成の分子メカニズムの解明を明らかにしていきたい。

[4] 成果資料

現在までのところ、未だ解析途中にあることから、ここに該当するような成果はない。