

## 特定領域研究 領域代表者からの報告

### 1. 研究領域の目的及び意義

【領域番号】 529

【領域略称名】 生殖系列

【領域代表者（所属）】 佐々木裕之（九州大学・生体防御医学研究所・教授）

#### 【領域設定の目的】

生殖細胞系列は生物個体をかたち作るさまざまな細胞のなかで唯一次世代へ遺伝情報を伝達する。そのため各世代において、体細胞系列と生殖系列への運命決定、雌雄生殖細胞の特徴づけ、減数分裂と卵子・精子形成、受精と胚発生の開始が起き、このサイクルが連綿と繰り返される。本特定領域研究は、哺乳類の生命の糸を紡ぐ世代サイクルの分子基盤である（1）生殖系列のエピゲノムの制御ネットワークを解明し、（2）培養下での生殖細胞分化系の確立、（3）発生能を司る再プログラム化の実体解明を行い、生殖系列の世代サイクルを包括的に理解することを目的とした。以上をもって、クローン技術をはじめとする発生工学技術及び生殖補助医療の改善への基礎的知見の集積を図った。

#### 【学術的背景】

本領域が発足する以前の我が国の哺乳動物の生殖細胞系列に関する研究は、特定領域研究（B）「生殖細胞系列の制御機構と発生工学」（平成 11-14 年度、領域代表者：中辻憲夫）及び特定領域研究「生殖細胞の発生プログラム・再プログラム化とエピジェネティクス」（平成 15-19 年度、領域代表者：中辻憲夫）によって推進されてきた。その間、我が国の生殖細胞研究は長足の進歩を遂げ、とくに後者の特定領域研究においては、生殖系列の初期運命決定因子 *Blimp1* の発見により長年ブラックボックスであった始原生殖細胞（PGC）の分化過程を分子のことで記述できるようになった。すなわち哺乳類の生殖系列サイクルの全貌を分子的に見通すことが可能になった。また、そのサイクルのほぼ全てのステップでエピジェネティクス制御因子が重要な働きを果たすこと、エピゲノムの再プログラム化が発生能の鍵となることが明らかになった。これはエピジェネティクスの内容を含む論文数の急激な増大として表れた。さらに、DNA メチル化とヒストン修飾の連動、生殖細胞の小分子 RNA による DNA メチル化の誘導が発見される等、新たな制御ネットワークの存在が浮き彫りになりつつあった。そこで本領域では、（1）生殖系列のエピゲノム制御ネットワークの解明を新たな共通テーマとして掲げ、その成果を生かしつつ（2）培養下での生殖細胞分化系の確立、（3）発生能を司る再プログラム化の実体解明を行い、生殖系列の世代サイクルを包括的に理解することを目指した。

#### 【具体的な研究項目】

上記の目的を達成するため、生殖系列の世代サイクルを時系列により 3 つに区切り、それらを各研究項目として設定した。これら全ての研究項目を通して生殖系列のエピゲノムはダイナミックに変動し、これが生殖系列サイクルを駆動する遺伝子群の発現と発生能の再プログラム化を規定すると考えた。（3つの目的と3つの研究項目は1対1に対応するものではないことに留意。ひとつの目的に対し複数の研究項目がオーバーラップしながら貢献した。）

まず、研究項目 A01 生殖細胞の分化決定機構では、様々な手法を用いて生殖系列の運命決定因子を同定し、それらがエピゲノムを制御する機構を解明し、試験管内での生殖細胞分化系の確立とその人為的改変を目指した。また、RNA 代謝に関わることが知られており、かつ生殖細胞に特有の構造物である生殖顆粒の構成因子と機能を解明することを目標とした。研究項目 A02 配偶子形成・減数分裂とエピゲノムネットワークでは、樹立された精子幹細胞株のエピゲノム変化を指標として、この細胞に内在する品質管理機構を明らかにし、DNA メチル化、ヒストンメチル化、小分子 RNA、ポリコム群蛋白質複合体がゲノム刷込み、減数分裂、配偶子形成を制御するネットワークを解明することを目指した。研究項目 A03 受精・初期胚におけるエピゲノム変化と発生能では、受精のメカニズムとその前後のエピゲノム変化を明らかにすると共に、卵や初期胚における再プログラム化因子・初期化因子の同定とクローン技術の改善を目指し、受精後の最初の細胞分化におけるエピゲノム変化を同定することとした。

以上を総合し、生殖系列の世代サイクルを回転させる機構と発生能を規定するエピゲノム制御のネットワークを解明することが本領域の目指すところであった。エピゲノムを共通の視点に据えたことで、前後の発生時期のエピゲノム動態への配慮が必要となり、研究項目を越えた視点の共有が可能になると考えた。これらの研究を遂行することで、発生工学技術の向上、不妊・流産の解明、生殖補助医療の改善へ向けて、科学的な知見の集積を図った。

### 【我が国の学術水準の向上・強化につながる点】

本領域の前身である特定領域研究「生殖細胞の発生プログラム・再プログラム化とエピジェネティクス」(平成 15-19 年度)では、社会的・学問的な要望に応じて核移植クローン動物の頻発異常、次世代へゲノムを伝達するためのエピジェネティクス制御を課題に取り入れ、多くの成果が生み出された。例えば、生殖系列への運命決定に関わる遺伝子 *Blimp1* の発見、卵子由来ゲノムのみを持つ二母性マウス「かぐや」の作出、雌雄の生殖系列におけるゲノム刷込み機構の解明、精子幹 (GS) 細胞からの多能性細胞樹立など、学術的にも社会的にもインパクトのある成果が *Nature*、*Cell* などの国際誌に掲載され、日本は一躍この分野のトップクラスに躍り出た。本申請はこの機を逃さず本研究領域を格段に発展させるために企画・編成されたものである。つまり、公募要領に示された項目のうち「その領域全体の学術的水準が高く、研究の格段の発展が期待できる研究領域」に該当すると考えた。また、本領域の創出する研究成果は、核移植クローン技術等の発生工学、不妊・流産・先天異常の解明、生殖補助医療の向上、幹細胞生物学や再生医療への貢献等、学術的にも社会的にも幅広く波及効果を及ぼすと考えられた。よって、本申請は「その領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらす等、学術研究における先導的または基盤的意義を有する研究領域」に相当するものとして申請した。エピゲノム制御ネットワークの解明は、がんをはじめとする様々な疾患、老化、個体差、進化に関する研究への新たな基盤となるであろうことが期待された。

### 【持続性と発展性を考慮した編成】

本領域を編成するにあたり、特定領域研究「生殖細胞の発生プログラム・再プログラム化とエピジェネティクス」からの持続性と、若手を中心とする新たな研究展開の両方を考慮した。前領域の計画研究のうち特に重要でかつ成果を上げている研究課題 11 件を本領域に引き継ぎ、全領域の公募研究の中から特段に発展が期待される若手研究者の課題 2 件(研究代表者: 斎藤通紀、青木不学)を計画研究へ組み入れた。また、これまでの特定領域でカバーできなかったヒストンメチル化とポリコムに関する世界レベルの研究者による課題 2 件(研究代表者: 眞貝洋一、古関明彦)の参加を得、新たな共同研究や研究展開が期待できる編成とした。計画研究の研究代表者の所属学会は 21 に及び、学際的な編成が本領域の特徴となった。

### 【最終年度前年度応募による採択について】

本研究領域は特定領域研究「生殖細胞の発生プログラム・再プログラム化とエピジェネティクス」(平成 15-19 年度)の後継特定領域として最終年度前年度応募により平成 19 年度に採択された。したがって、初年度は前特定領域とオーバーラップするかたちで、総括班による準備のみ(キックオフ国際シンポジウムなど)を行ない、平成 20 年度から各研究課題を開始した。

最終年度前年度応募を行なった理由は、(1) 世界のトップに躍り出た前特定領域の好循環を途切れることなく継続し、生産性の高い共同研究を維持する必要があること、(2) 参加する計画研究代表者の研究費の大部分が本特定領域に依存しており、核移植などの特殊技能を持つ研究員や研究支援者の確保のために予算の持続供給が不可欠であること(逆に、雇用の中断は貴重な人材を失うことに繋がり致命的である)などであり、これらの妥当性が認められて採択に至ったと理解している。