



研究領域名 配偶子インテグリティの構築

九州大学・大学院医学研究院・教授 **はやし かつひこ**
林 克彦

研究課題番号：18H05544 研究者番号：20287486

【本領域の目的】

生殖細胞系列は次世代の個体を作るために、様々な過程を経て、最終的に配偶子（卵子や精子）に分化する。配偶子は実質的には次世代の細胞であり、その品質は発生率や個体の健全性を左右する。本領域は、配偶子が形成される過程において、受精能や発生能を保證する機能的な完成度「配偶子インテグリティ」がどのように構築されるかを理解して、再構築することを目的とする（図1）。

最近、本領域の研究者らにより、体外培養で配偶子を産生する *in vitro* gametogenesis が報告された。しかしながら、産生される配偶子の受精能や発生能（いわゆる配偶子インテグリティ）は、生体内の配偶子に比べて極めて低いレベルにとどまる。本領域では、生体内の配偶子形成と *in vitro* gametogenesis との比較を通じて、配偶子インテグリティをつくる物質的基盤の解明、配偶子インテグリティを持つ細胞の選択機構の解明を行う。また、これらを体外培養で再構築することにより、高いインテグリティを持つ配偶子を産生する *in vitro* gametogenesis を確立する。このとき、配偶子インテグリティを（胚発生を必要とせず）予見的に評価する技術を開発し、これらの研究を加速させる。これらの革新的技術の確立により、基礎生物学・医学・畜産学・水産学等にまたがる新たな学術領域を創成する。

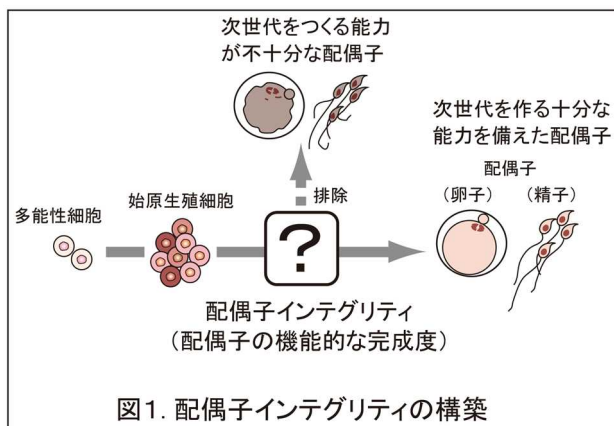


図1. 配偶子インテグリティの構築

【本領域の内容】

本領域では、配偶子インテグリティを再構築する研究(A01)、配偶子インテグリティの予見技術の開発と物質的基盤を明らかにする研究(A02)、生体内において配偶子インテグリティを持つ細胞を選択する機構を解明する研究(A03)で構成される。

A01 では高いインテグリティを持つ配偶子を産生する *in vitro* gametogenesis を開発する。培養条件の検討のほか、生体内の生理活性物質の単離、新規培養デバイスの開発、支持細胞の再構築を行う。マ

ウスを基軸として、様々な動物種への応用を試みる。A02 では、最先端のイメージング技術や情報処理技術を用いた革新的な方法を開発し、配偶子のインテグリティを非破壊的に評価するシステムを開発する。これらの評価により仕分けされた配偶子を比較することにより、配偶子インテグリティの物質的基盤を解明する。A03 では、生体内の生殖細胞集団のサイズを、最新技術を用いて測定する。また、そのサイズの増減と相関する遺伝子発現を明らかにする。さらには、細胞集団サイズの制御の破綻が配偶子インテグリティに与える影響を明らかにする。

これらの研究を有機的に連動させることにより、生体内における配偶子インテグリティの構築機構への理解を深めるとともに、*in vitro* gametogenesis を革新的技術として確立する。

【期待される成果と意義】

配偶子インテグリティの物質的基盤の解明により、生殖細胞の品質を規定する分子の同定が期待される。また、細胞集団レベルでの配偶子インテグリティの構築機構の解明は、様々な動物種における生殖戦略や進化を考える上で重要な知見となる。一方で、*in vitro* gametogenesis が最適化され、多くの研究者が容易に再現できる培養システムが構築される。これにより配偶子の安定的な産生、発生率の向上が見込まれ、様々な実験に適合させることができる。これらは生殖細胞研究における新しい概念や方法論を確立するほか、ヒトの *in vitro* gametogenesis の是非を議論する上での科学的根拠を提供する。

【キーワード】

配偶子インテグリティ、発生能、体外培養、細胞の非破壊的評価、細胞選択

【研究期間と研究経費】

平成30年度－34年度
1,181,700千円

【ホームページ等】

<https://www.gamete-integrity.com>



Title of Project: Ensuring integrity in gametogenesis

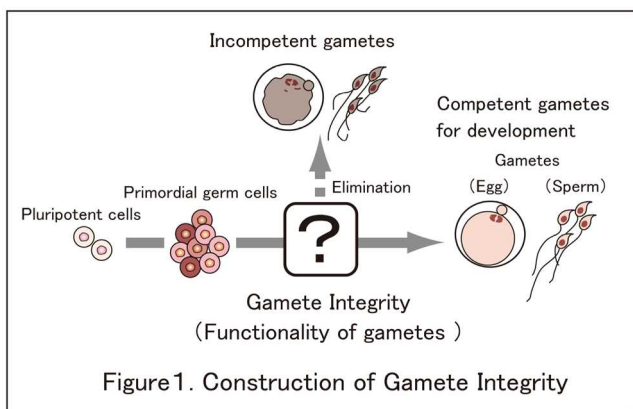
Katsuhiko Hayashi
(Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences,
Professor)

Research Project Number : 18H05544 Researcher Number : 20287486

【Purpose of the Research Project】

Gametes are highly specialized cells for the creation of new individuals. To finally become functional gametes, the germ cell lineage including the precursors undergoes a unique series of differentiation processes. Quality of germ cell lineage closely relate to viability of embryos and individuals. The aim of this project is to understand how the functionality of gametes, named “gamete integrity”, is established during gametogenesis *in vivo*. Based on this knowledge, the project also aims to reconstitute the process *in vitro*.

Recently, the research members in this project succeeded in production of functional gametes *in vitro* (*in vitro* gametogenesis) by culturing reproductive organs or inducing differentiation of pluripotent stem cells. However, the developmental potential of the gametes from *in vitro* gametogenesis was extremely limited, suggesting that gamete integrity was not properly reconstituted in culture. Therefore, this project will try to understand the molecular mechanisms and biological processes for construction of gamete integrity *in vivo*. The project includes the technological development of a non-invasive system to evaluate gametes. Based on this knowledge, we try to establish *in vitro* gametogenesis that can firmly and stably reconstitute gamete integrity.



【Content of the Research Project】

This project is composed of three subjects (A01-A03) to achieve the aim. In A01, we focus on the development of the culture system to reconstitute gamete integrity. In A02, we plan to identify the molecules regulating gamete

integrity, which includes development of the non-invasive system. In A03, we want to understand the biological process needed for selection of competent gametes (and eliminate incompetent gametes).

A01 will optimize culture conditions, develop novel culture devices, purify proteins and substances required for gametogenesis, and produce supporting somatic cells from pluripotent stem cells. A02 will identify genes regulating gamete integrity by comparison between competent and incompetent gametes, which are sorted by the non-invasive system. A03 will identify the heterogeneity of the germ cell population, analyze gene expression at the single cell level, and understand the biological significance of the heterogeneity.

By combining all the knowledge, we will gain deep insights into gamete integrity and reconstitute it *in vitro*.

【Expected Research Achievements and Scientific Significance】

We expect to identify molecules (genes, proteins and other substances) that have critical roles on gametogenesis. Understanding of the biological process for gamete selection will provide important information for the field of biology, in particular reproductive biology, developmental biology and evolutionary biology. The establishment of *in vitro* gametogenesis that efficiently produces competent gametes will have many experimental applications. Finally, this project will provide scientific evidence to apply to human *in vitro* gametogenesis.

【Key Words】

Gamete integrity, Developmental potential, *in vitro* gametogenesis, non-invasive system, heterogeneity

【Term of Project】 FY2018-2022

【Budget Allocation】 1,181,700 Thousand Yen

【Homepage Address and Other Contact Information】

<https://www.gamete-integrity.com>