

初期胚の発生戦略の理解：発生におけるリスクマネジメント

	研究代表者	神戸大学・農学研究科・准教授 京極 博久 (きょうごく ひろひさ)	研究者番号：20726038
	研究課題情報	課題番号：25B307 キーワード：リスクマネジメント、初期胚、DNA複製、細胞融合、染色体異常	研究期間：2025年度～2027年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

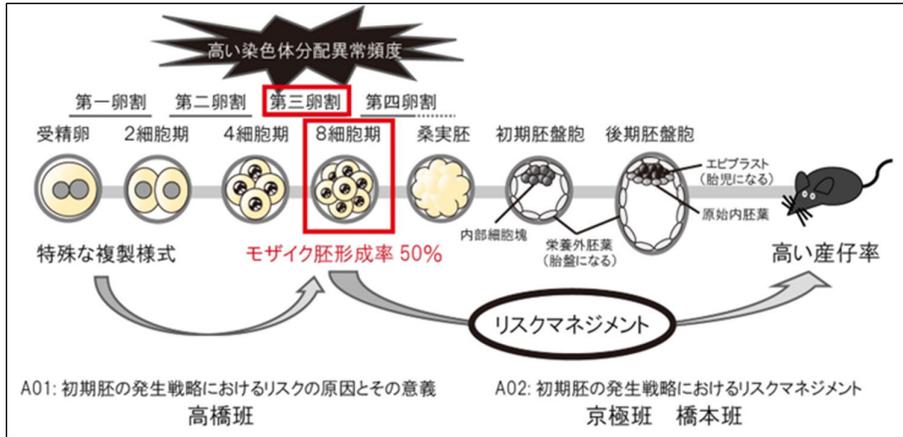


図1 本領域研究で行う研究の概念図

●“初期胚の発生戦略”領域構想に至った経緯

最近、領域研究者の京極と高橋との共同研究によって、初期胚における染色体分配異常を遺伝子配列レベルでカタログ化することに成功した。このカタログから、異常が起こる割合やタイミング、パターン、特定の染色体に起こりやすい傾向など、さまざまな情報が得られた。その結果、初期胚の中でも特に4細胞期から8細胞期にかけて異常の頻度が高くなることがわかった。この時期に、正しい染色体を持つ細胞と間違った染色体を持つ細胞が混在した「モザイク胚」が約半数の胚でできていることが明らかになった。

この原因を探る中で、1細胞期や2細胞期の胚では、DNA複製の順番を決める「複製タイミング」の制御が存在していないことが判明した。さらに複製速度が異常に遅いことも明らかとなった。つまり、ゲノム全体が、決まった順番なくゆっくりと一様に複製されていた。一方で、4細胞期になると、体細胞と同じような複製タイミングの制御が突然出現するが、複製速度は依然として遅いままであった。そのため、DNAの複製が間に合わず不完全になり、染色体の分配異常が生じていたことが示された。これらの発見は、初期胚の発生と染色体異常に関する研究に大きな影響を与えるものであり、今後世界中の研究者がこの分野に注目すると考えられる。京極は、この成果をもとに、チームでの研究体制を整える必要があると判断し、ここから生じた2つの大きな疑問を中心に据え、「初期胚の発生戦略」という新たな研究領域を構想するに至った。

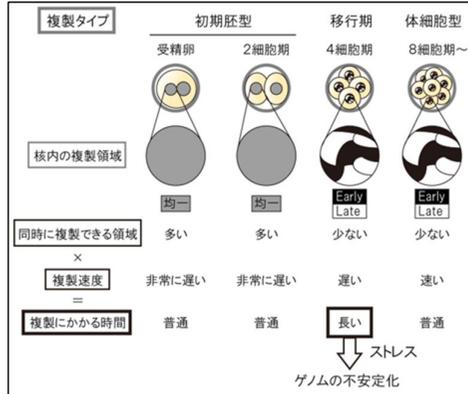


図2 今分かっていることのイメージ図

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

本研究領域の目標は、初期胚の発生過程で起こるダイナミックな変化の裏側にあるリスクを理解することにある。個々の現象をバラバラに見るのではなく、発生の全体を通じて、初期胚がどのような「戦略」を持って成長しているのかを明らかにしようとしている。これによって、これまでの「初期胚発生」の概念を見直し、リスクを乗り越えるしくみ（リスクマネジメント）を含んだ新たな考え方へと進化させることを目指している。初期胚が持つリスクマネジメント能力に注目することで、発生の仕組みに関する新しい科学的な土台を築くことができる。こうした成果は、将来的に不妊治療の改善や少子化の問題の解決にもつながる可能性があり、学問的にも社会的にも大きな意義を持っている。

●初期胚の発生戦略におけるリスクの原因とその意義

新たに浮かび上がった最初の疑問は、「なぜ1～2細胞期の胚が、わざわざリスクを冒してまで特別なDNA複製のやり方（胚性の複製様式）を選んでいるのか？」という点である。この疑問に対し、高橋班が「4細胞期胚で突然あらわれる体細胞型の複製タイミング制御」に注目し、研究を進めていく。具体的には、初期胚で同時に起こる複数の大きな変化——ゲノムの立体構造の変化、胚性ゲノムの活性化、核と細胞質のバランスの変化——のうち、どれがこの複製タイミングの出現に関わっているのかを明らかにしようとしている。初期胚は、染色体分配のミスを起こしやすいという大きなリスクを背負いながらも、こうした複製制御のしくみをわざわざ獲得している。その理由を明らかにし、問いに答えることがこの研究の目的である。

●初期胚の発生戦略におけるリスクマネジメント

もうひとつの疑問は、「染色体の異常を持つ細胞が混ざった“モザイク胚”というリスクを、初期胚はどう乗り越えて、正常な発生へと回復しているのか？」という点である。この問いに対して、京極班は内部細胞塊と栄養外胚葉への分化にともなう細胞運命の決まり方に注目している。一方、橋本班は、エピブラストの形成過程における“異常な細胞の排除”という仕組みに注目し、それぞれがこの問いに取り組んでいく。

●研究の全体像

赤ちゃんのもとになる「初期胚（しよきはい）」は、卵子と精子がくっついてできた受精卵が、何度も分裂していく最初のステージである。この時期、細胞の中では非常に大きな変化（ダイナミックな変化）が次々に起こる。たとえば——体のすべてのパーツになるための準備（全能性からの変化）  
遺伝子の情報を読み始める（ゲノムのスイッチON）  
遺伝子のコピーを始める（DNAの複製）  
などが、一気に進んでいく。

しかし、こうした変化はとて複雑であり、細胞の中でミス（リスク）が起こりやすい時期でもある。たとえば、遺伝子のコピーがうまくいかず、染色体に異常が起こることもある。それでも多くの胚が問題なく育っていくという事実は、細胞がうまく対策を講じ、リスクを乗り越えるしくみ（リスクマネジメント）を備えていることを意味している。

本研究では、そのしくみを明らかにすることで、生命の始まりに隠された「発生の秘密」を解き明かし、初期胚が持つ発生戦略の新たな概念を創出することを目指している。

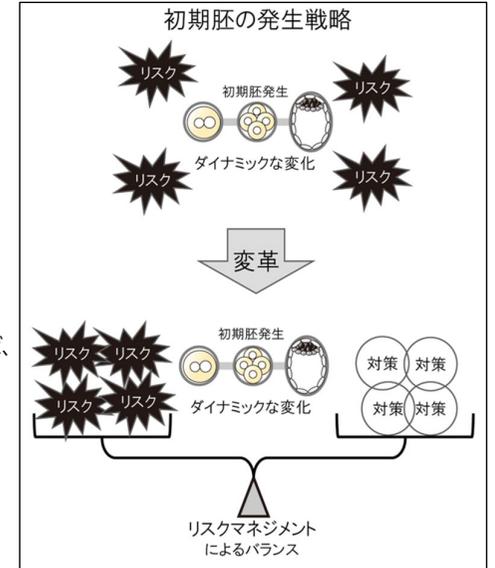


図3 本領域研究のイメージ図