

本件は下記の時間に情報公開が解禁されます。
 TV・ラジオ・WEB … 日本時間 平成 28 年 9 月 9 日(金)午前 3 時
 新聞 … 日本時間 平成 28 年 9 月 9 日(金)朝刊

平成 28 年 9 月 8 日

メスの卵巣内で、精子形成開始？ ～哺乳類の卵子形成に必要な 2 因子を発見～

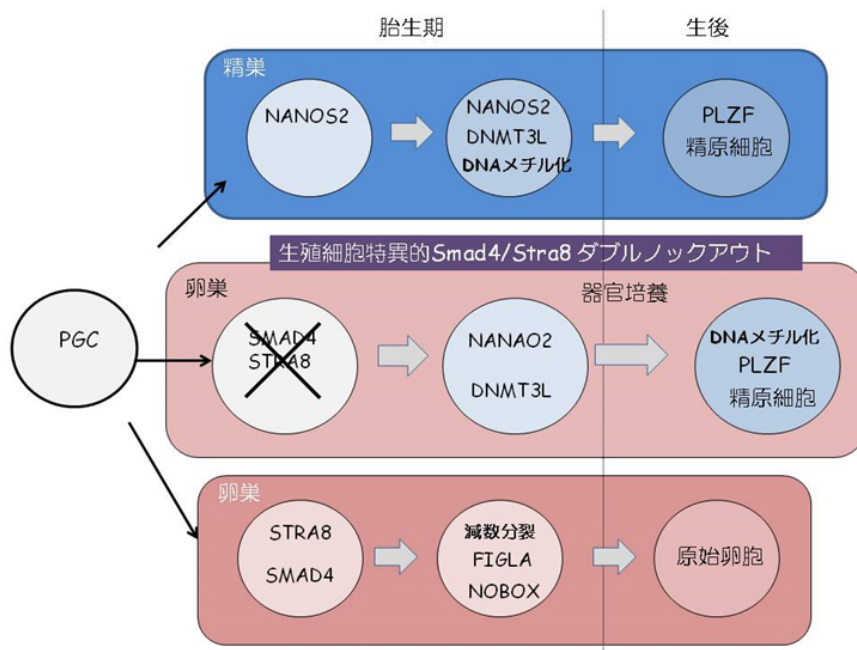
□ 概要

国立遺伝学研究所の相賀裕美子教授らのグループは、雌と雄の区別がない生殖細胞が卵巣に移動したのちに、性決定をして卵子になる運命を獲得する仕組みを明らかにしました。

ヒトをはじめとする哺乳動物では、X染色体を 2 本もつ個体は雌になり、卵巣の中で卵子が形成されます。一方でX染色体とY染色体をもつ個体は雄になり、精巣の中で精子が形成されます。卵子や精子の元となる始原生殖細胞⁽¹⁾は卵巣や精巣とは別の場所で作られ、その段階では卵子になるか精子になるかは決まっています。胎仔期に精巣あるいは卵巣に移動すると、そこで性決定がなされます。本グループはこれまでに生殖細胞の精巣中での雄化の仕組みを明らかにしましたが、卵巣中で雌化して卵子になる運命が決まる仕組みはよくわかっていませんでした。

本研究では、2つの因子 SMAD4 と STRA8 が卵巣の生殖細胞で働かないようにすると、周りの環境は雌であるにも関わらず、生殖細胞中で雄化因子の遺伝子が活性化し、精子になる前の細胞とよく似た性質の細胞になることを見出しました。つまり、SMAD4 と STRA8 は、雄化因子の発現を抑制して、生殖細胞が雌化するのに必要な因子であることがわかったのです。

体外環境で ES 細胞や iPS 細胞から始原生殖細胞を誘導することが可能になりましたが、その後の性分化には卵巣あるいは精巣といった体内環境が必須でした。本研究成果は、体内環境なしに生殖細胞の性分化を操作できる可能性を示しています。また、体細胞と同様に、生殖細胞が雄（精子）になる運命の決定には Y 染色体からのシグナルが必要であると考えられてきましたが、体細胞と異なり、Y 染色体からのシグナルは必要ないことがわかりました。この発見は不妊の原因究明や、倫理問題はあるものの生殖細胞産生による再生医療につながることを期待されます。



始原生殖細胞 (PGC) は胎生期に性分化を開始する。
 精巣内では NANOS2、DNMT3L を発現し DNA はメチル化される。生後、精原細胞因子 PLZF を発現する。
 卵巣では RA の刺激を受けて STRA8 を発現し、減数分裂を開始すると同時に SMAD4 の下流で卵胞形成を開始する。
 SMAD4、STRA8 を両方欠損すると(本研究)生殖細胞は卵巣内で精子形成を開始し、DNA はメチル化され PLZF が発現し雄化する。

□ 成果掲載誌

本研究成果は、平成 28 年 9 月 8 日午後 2 時（アメリカ東部標準時間）に米国オンラインジャーナル PLOS Biology に掲載されます。

論文タイトル：Sexual Fate Change of XX Germ Cells Caused by the Deletion of SMAD4 and STRA8 Independent of Somatic Sex Reprogramming（SMAD4 及び STRA8 を欠損した XX 生殖細胞は、体細胞のリプログラミングを介さずに性転換する）

著者：Quan Wu, Kurumi Fukuda, Yuzuru Kato, Zhi Zhou, Chu-Xia Deng, Yumiko Saga（呉泉、福田胡桃、加藤 譲、周智、Chu-Xia Deng、相賀 裕美子）

□ 研究の詳細

● 研究の背景

哺乳動物の生殖細胞は個体の性（XX 染色体を持つメス、XY 染色体を持つオス）にかかわらず、性的に未分化な始原生殖細胞として胎生初期の胎仔に現れます。この時点では生殖細胞が将来精子になるか卵子になるかは決まっています。では、生殖細胞の性はどのようにして決まるのでしょうか？

始原生殖細胞は胎仔の体の中を移動して、胎生中期に生殖巣に入ります。生殖細胞の性はこのときに決まります。つまり、卵巣に入った始原生殖細胞は卵子に、精巣に入った始原生殖細胞は精子に分化する運命を背負うのです。

このように、生殖細胞の性は個体の性に依存することから、体細胞からのシグナルが生殖細胞の性分化を誘導すると考えられます。生殖巣の性決定はよく研究されていて、雄では Y 染色体にある SRY 遺伝子によって誘導される FGF9 が精巣をつくり、雌では WNT シグナルが卵巣の形成に必須であることがわかっています。一方でこれらの因子が生殖細胞の性決定にどのように関わっているのかは不明でした。本グループは以前、生殖細胞の雄化には SMAD2 シグナルが重要で、SMAD2 シグナルによって誘導される NANOS2 が雄化因子として機能することを報告しました。一方、生殖細胞の雌化において、レチノイン酸 (RA) シグナル⁽²⁾ が減数分裂を誘導することがわかっていますが、レチノイン酸シグナルは雌化自体には必須ではなかったため、他に雌化因子があると考えられていました。

生殖細胞の性はどのようにして決まるのか？

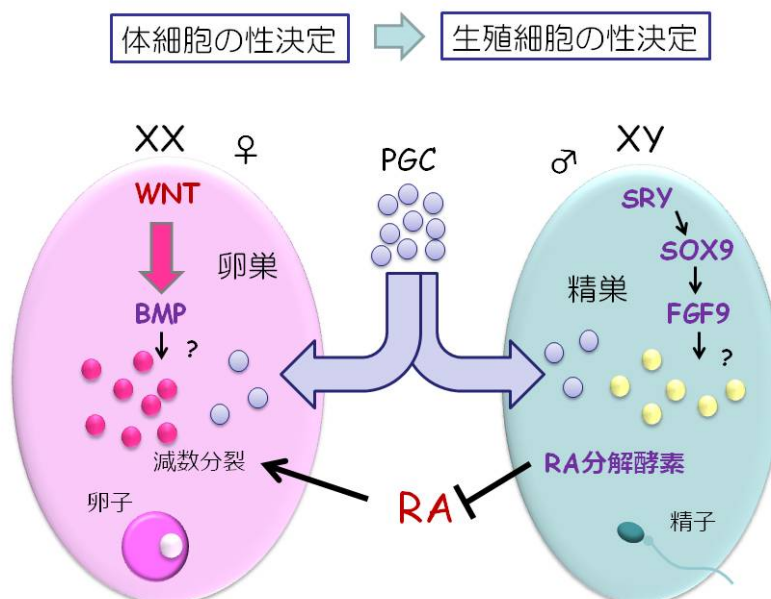


図 1: 生殖細胞の性は体細胞環境によって決まる。生殖細胞の元となる始原生殖細胞 (PGC) に性はない。体細胞の性は性染色体により決定され、XX は卵巣をもちその中に入った PGC は卵子になる。一方 XY 個体は精巣をもち、その中に入った PGC は精子になる。しかし生殖細胞の性決定機構は不明であった。

● 本研究の成果

本研究では生殖細胞の雌化には SMAD4 と STRA8 の2つの因子が重要であることを明らかにしました。はじめに体細胞の雌化シグナルのうち WNT4~BMP シグナルに着目し、BMP シグナルを生殖細胞の核に伝える因子 SMAD4 を生殖細胞特異的にノックアウトしたところ、生殖細胞は減数分裂に異常を示し、卵子形成遺伝子が発現しなくなり、死滅したことから、SMAD4 が雌性生殖細胞の分化や生存に必須であることがわかりました。しかし、生殖細胞は性転換をすることはなく、減数分裂の開始シグナルである RA の制御下にある STRA8 の発現は正常でした。SMAD4 と STRA8 のダブルノックアウトマウスを作成したところ、非常に興味深いことに、卵巣の中にありながら生殖細胞では雄化因子である NANOS2、DNMT3L などの雄性遺伝子が発現し、あたかも精子前駆細胞であるかのような性質を示しました。すなわち、WNT4 シグナルと RA シグナルが協調的に働いて生殖細胞を雌化することが分かったのです。また、生殖細胞の雄化が卵巣内、すなわち雌の体細胞環境下で起こったことは興味深いことであり、これまでの研究では、性転換はあくまで体細胞の性転換によって誘導されていたのですが、今回のように卵巣内で精子形成を開始させた例はマウスでは世界で初めての報告になります。

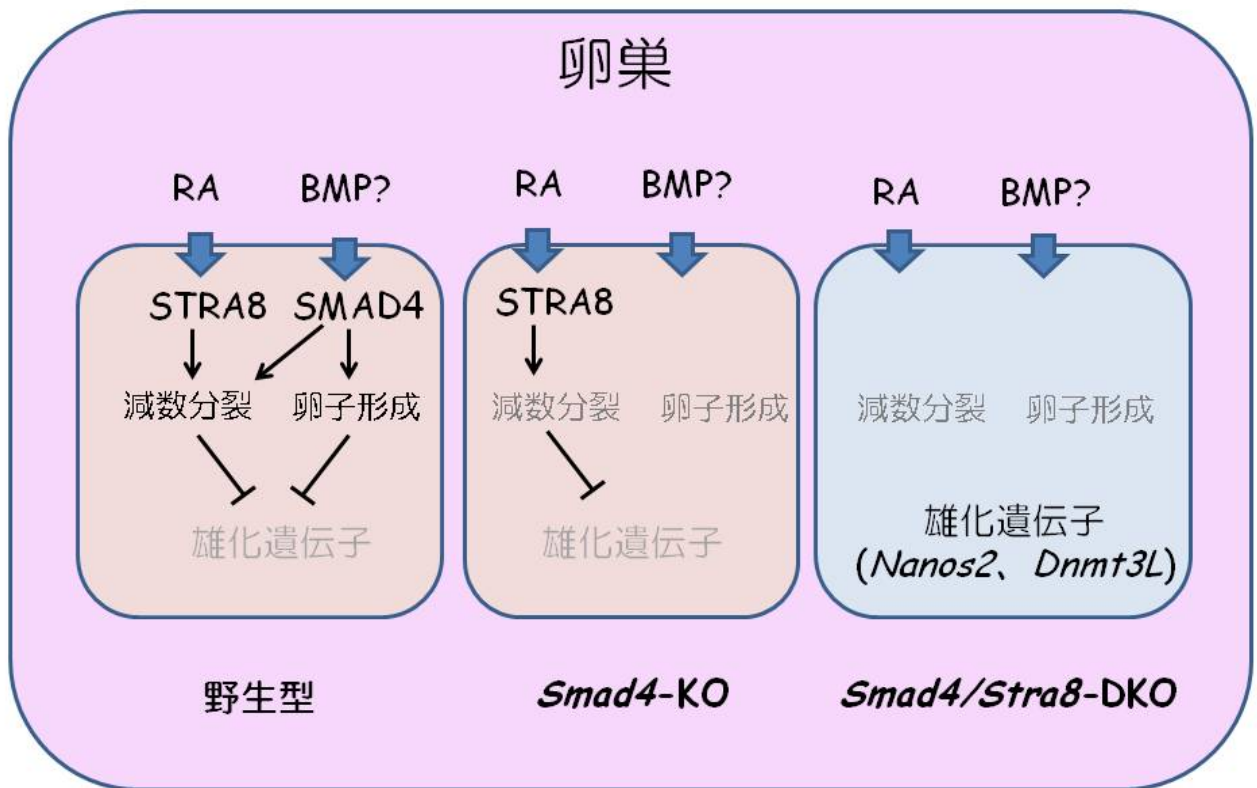


図2：本実験結果の模式図：胎仔卵巣において、体細胞から分泌される RA と BMP シグナル(仮説)がそれぞれ生殖細胞のなかで STRA8 と SMAD4 を介して、雌化に必須な減数分裂や卵子形成遺伝子を誘導する。SMAD4 シグナルは減数分裂の進行と卵子形成の両方に重要であるが、SMAD4 ノックアウトでは性転換は起こらない。STRA8 と SMAD4 の両遺伝子をノックアウトすると、減数分裂、卵子形成は起こらず、その代わりに雄性遺伝子が誘導されて雄化がおこる。

● 今後の期待

現在、再生医療の観点から、幹細胞からいろいろな組織や分化細胞を誘導しようという試みが盛んにおこなわれています。生殖細胞も例外ではなく、すでに始原生殖細胞の誘導法は確立されています。しかし、ここから卵子や精子をつくりだすためには、体細胞の環境が必須であり、生殖細胞の性分化の誘導は困難とされています。本研究では少なくとも、雌の体細胞環境下で生殖細胞の雄化を誘導したことから、雄化は雄の体細胞環境とは独立に誘導できる可能性が示唆されました。今回の研究から得られた成果は今後の生殖細胞の性分化系の確立に基盤的な知見をもたらすことが期待されます。

□ 用語解説

(1) 始原生殖細胞 (PGC)

精子や卵子を作り出す元になる細胞で、発生の初期に体細胞系列とは別に分化する。この細胞が腸間膜を移動して、胎仔精巣や卵巣にはいって、分化過程を経て精子や卵子になる。

(2) レチノイン酸 (RA) シグナル

雌性生殖細胞は雄性生殖細胞と異なり胎生期に減数分裂を開始する。この減数分裂を誘導するレチノイン酸 (RA) が中腎から分泌され、雌性生殖細胞で減数分裂の開始に必須の *Stra8* 遺伝子を誘導する。胎仔精巣では RA を分解する酵素があるため、減数分裂は誘導されない。

□ 研究体制と支援

本研究は総合研究大学院大学・遺伝学専攻出身で国立遺伝学研究所 発生工学研究室のポスドクであった呉泉(現 CDB 所属)が中心となっておこわれました。また、本研究は科学研究費補助金(新学術研究及び基盤 S, A)の支援によりおこなわれました。

□ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 発生工学研究室
総合研究大学院大学 生命科学研究科 遺伝学専攻
教授 相賀 裕美子 (さが ゆみこ)
研究室 HP: <https://www.nig.ac.jp/labs/MamDev/japan/j2home.html>

<報道担当>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室
清野 浩明 (せいの ひろあき)