

## 文部科学省と国立大学附置研究所・センター 個別定例ランチミーティング

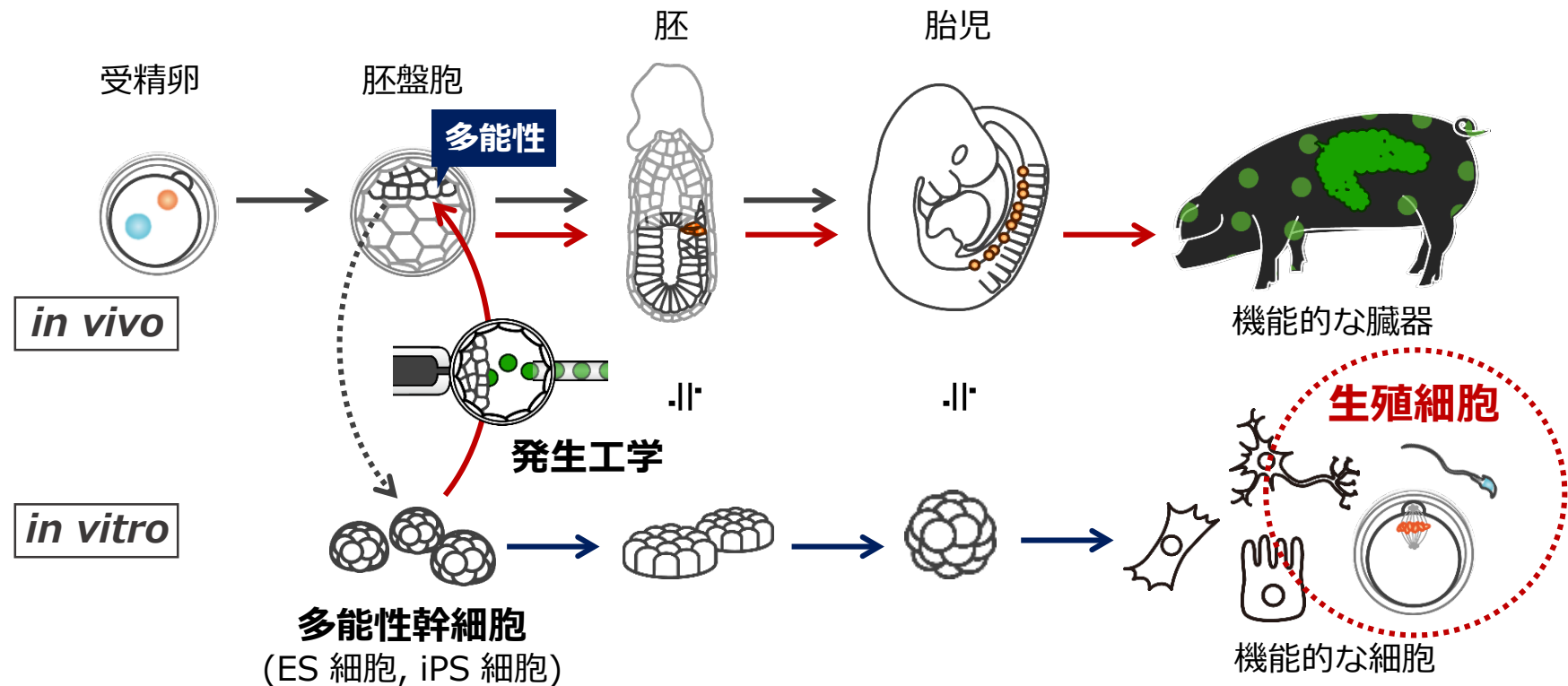
# 多能性幹細胞から機能的な生殖細胞の作製

小林 俊寛

東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター  
再生発生学分野・特任准教授



# 私たちの研究室が進めている研究



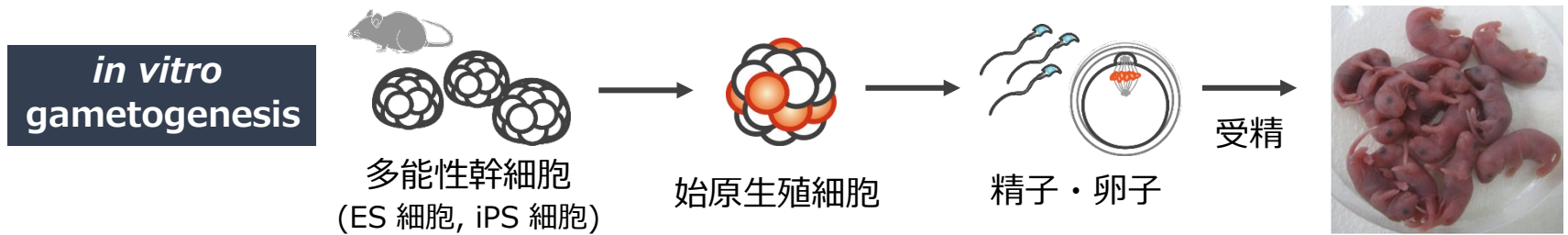
・多能性幹細胞から機能的な細胞を作る = 胚発生を真似る

・多能性幹細胞から機能的な組織・臓器を作る = 胚発生を利用する

Kobayashi et al., *Cell* (2010), Goto et al., *Nat Commun* (2019), Kobayashi et al., *Nat Commun* (2021) etc

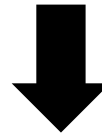
# “*in vitro* gametogenesis (試験管内での生殖細胞作製)”

## 研究は近年目覚ましい発展を遂げてきた



Hayashi et al., *Cell* (2011), Hayashi et al., *Science* (2012)  
Ishikura et al., *Cell Stem Cell* (2021), Hikabe et al., *Nature* (2016)

医療・産業などさまざまな分野への応用が期待



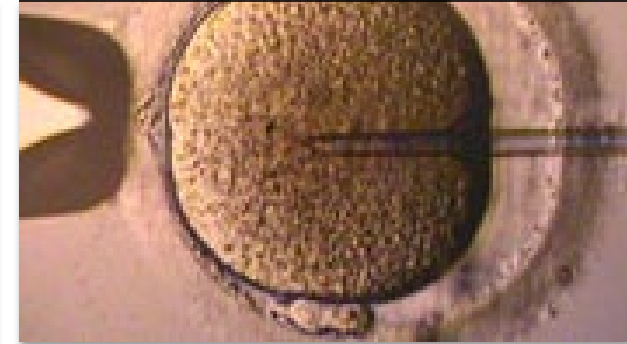
### 絶滅危惧種の保存



### 有用家畜の生産



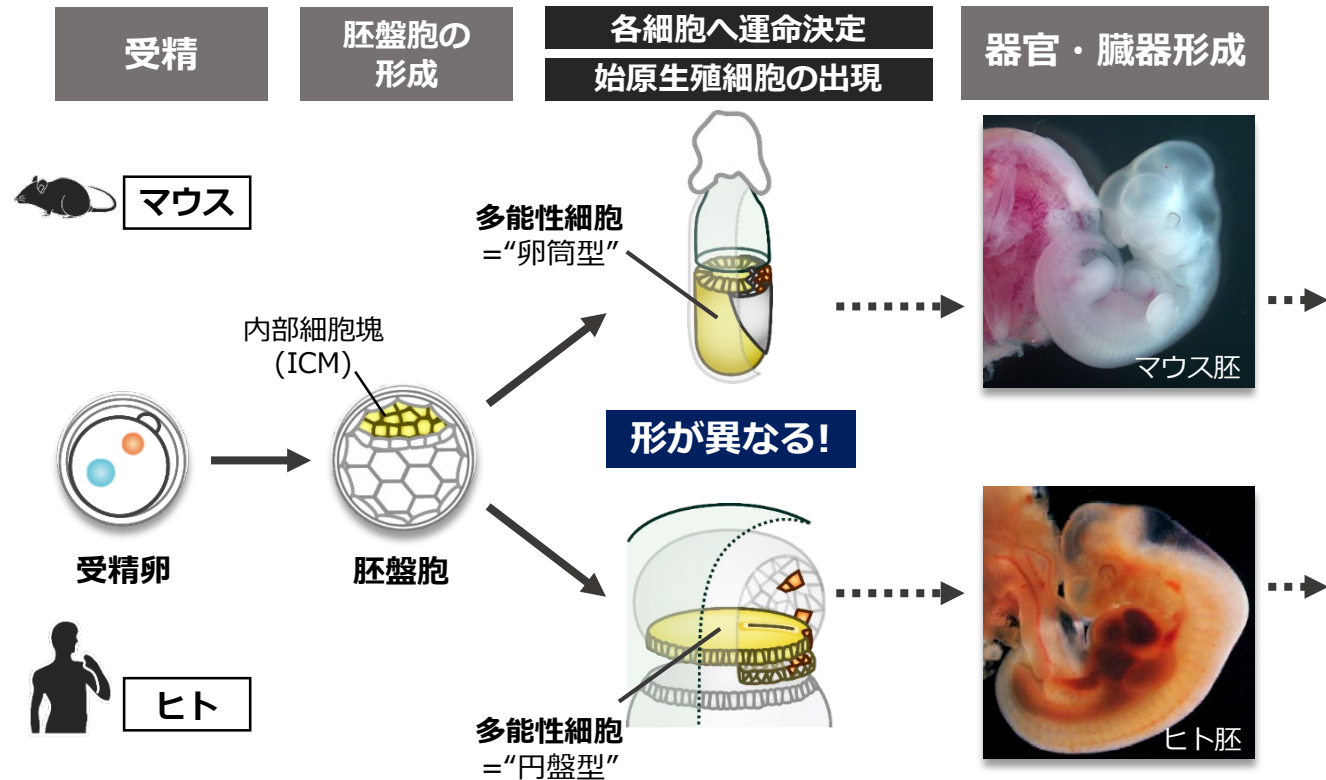
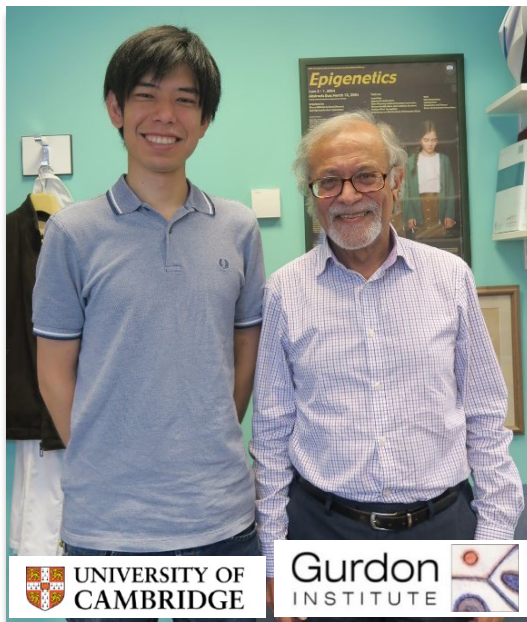
### 高度生殖医療



→ 産仔が得られる“機能的な”生殖細胞が *in vitro* で作れるのはマウスのみ = 応用へ壁？

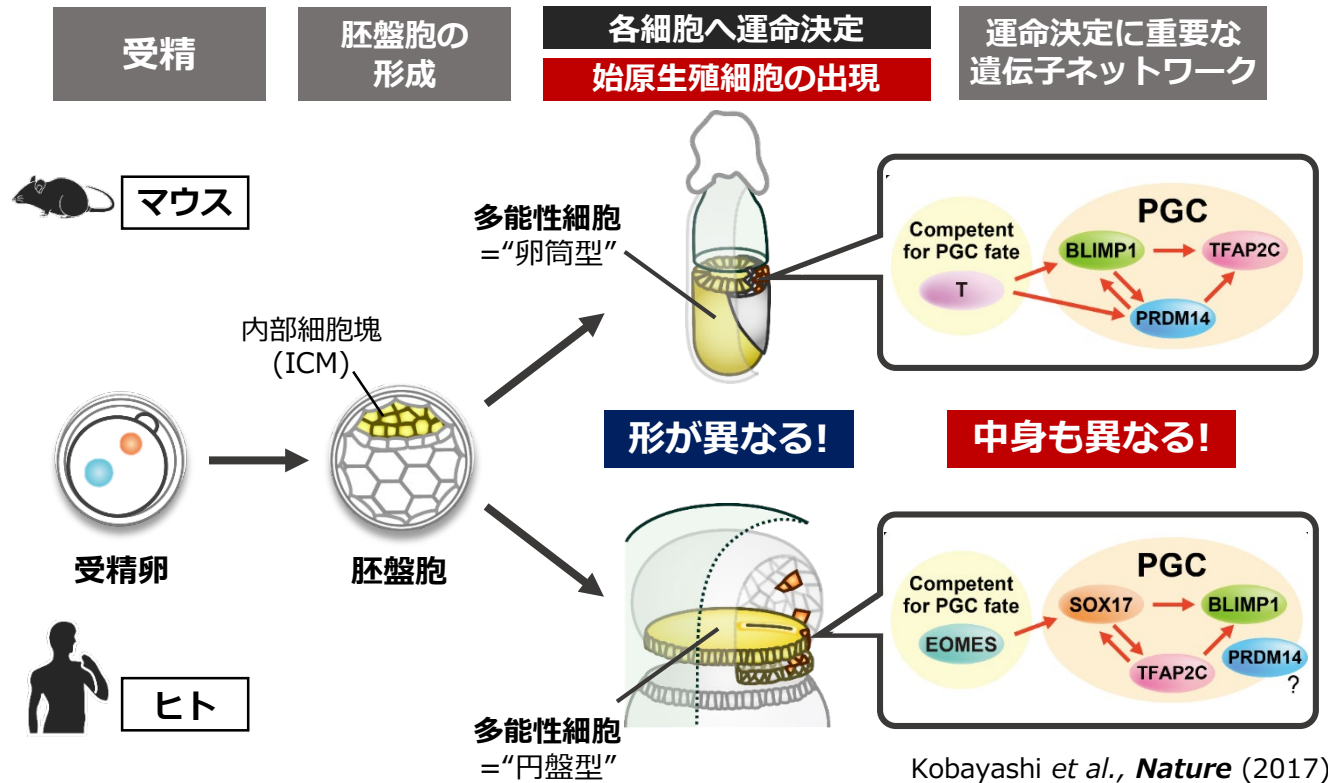
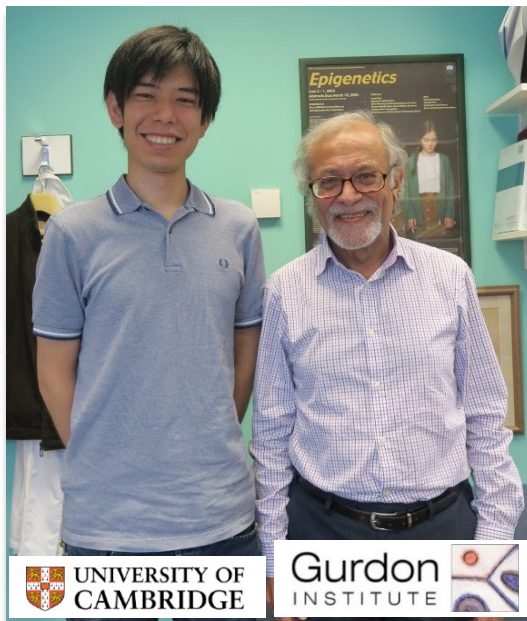
# 英国留学時代の研究： ヒト ES 細胞を用いた生殖細胞発生機構の解明

Azim Surani 教授の研究室  
(2013.1~2017.6 在籍)



# 英国留学時代の研究： ヒト ES 細胞を用いた生殖細胞発生機構の解明

Azim Surani 教授の研究室  
(2013.1~2017.6 在籍)



- ・ ヒトの場合、胚の解析ができない、作った細胞の機能評価ができないなど限界がある
- ・ マウスとヒトはメジャーなモデル生物 = 世界中で激しい競争？

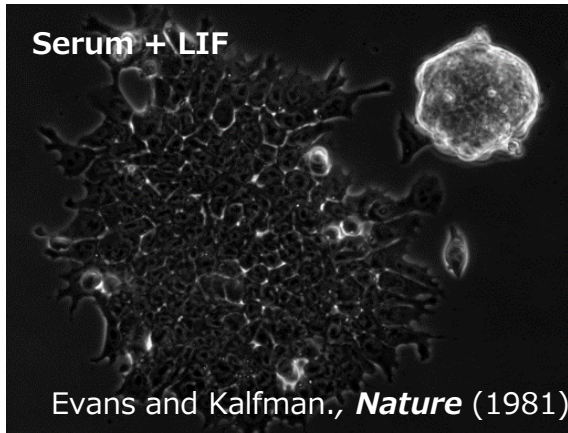
→ 帰国後、様々なモデル動物を用いその特徴や利点を活かした研究を進めてきた

# ラットを用いた研究: マウスとヒトを用いた研究間のギャップを埋められる？

マウス (*Mus musculus*)



Serum + LIF



Evans and Kalfman., *Nature* (1981)

多能性幹細胞

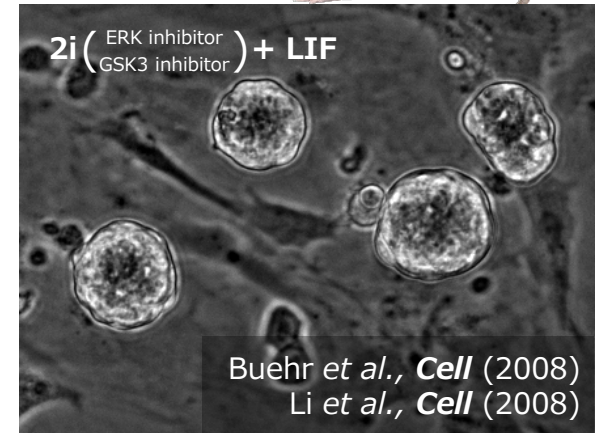
27年...



ラット (*Rattus norvegicus*)



2i (ERK inhibitor + GSK3 inhibitor) + LIF

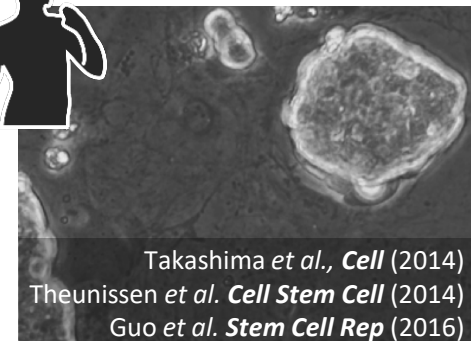


Buehr et al., *Cell* (2008)  
Li et al., *Cell* (2008)



6 年

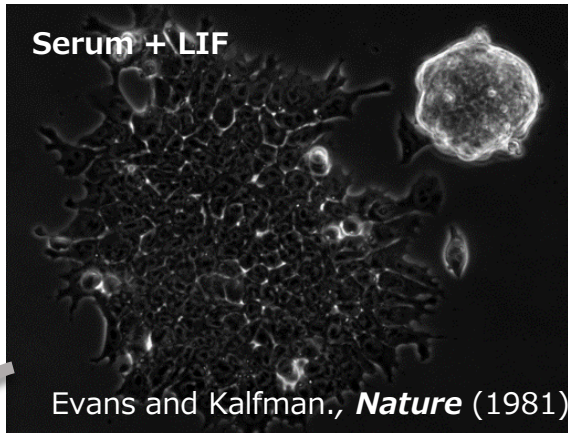
ヒト (*Homo sapiens*)



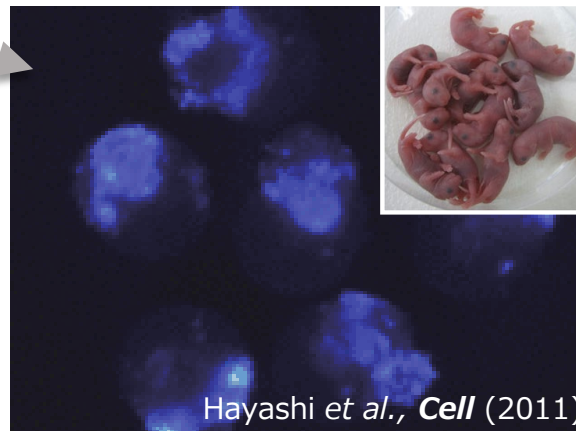
Takashima et al., *Cell* (2014)  
Theunissen et al. *Cell Stem Cell* (2014)  
Guo et al. *Stem Cell Rep* (2016)

# ラットを用いた研究: マウスとヒトを用いた研究間のギャップを埋められる?

マウス (*Mus musculus*)

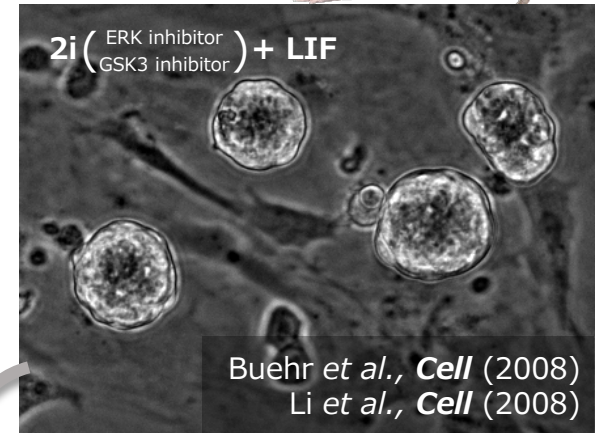


多能性幹細胞



“機能的な”  
始原生殖細胞

ラット (*Rattus norvegicus*)



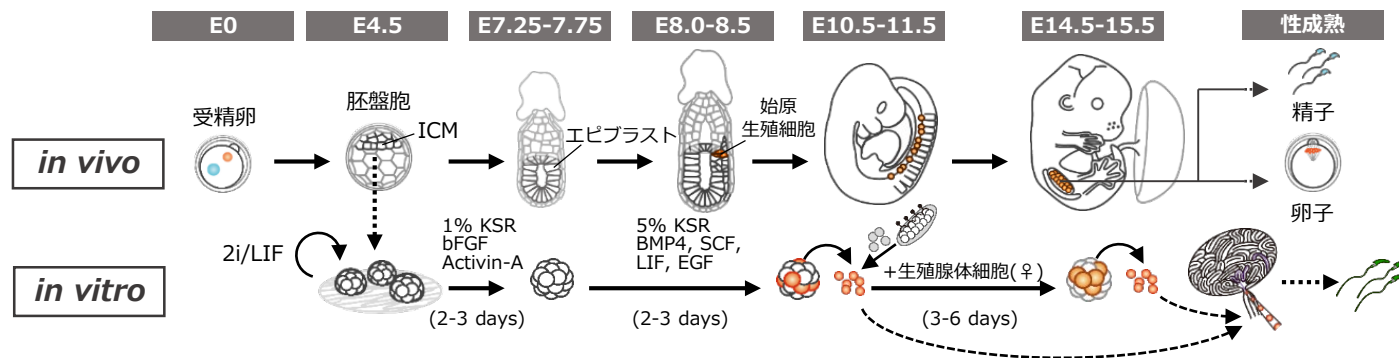
27年...



?年



# ラット ES 細胞から機能的な生殖細胞の作製に成功



Kobayashi et al., *Development* (2020)  
Oikawa et al., *Mol Reprod Dev* (2022)

ES 細胞

エピブラスト様細胞

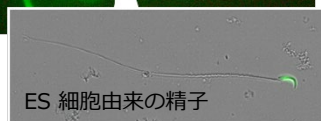
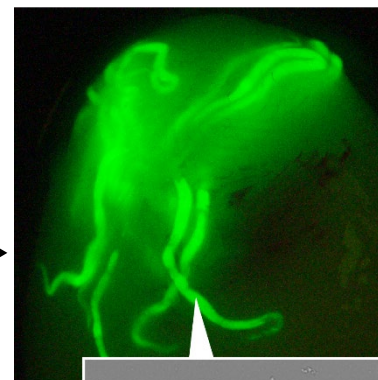
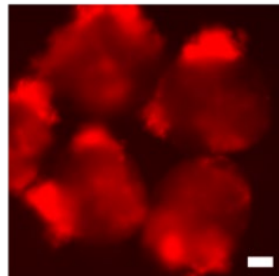
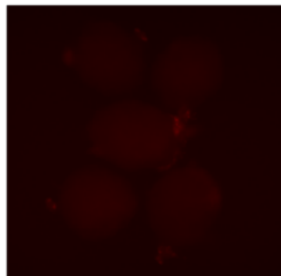
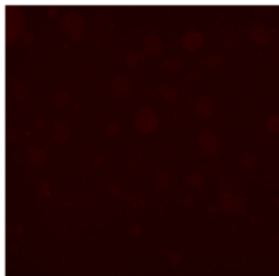
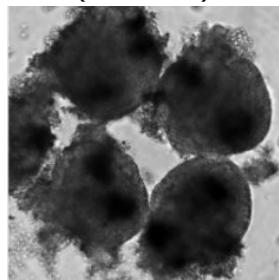
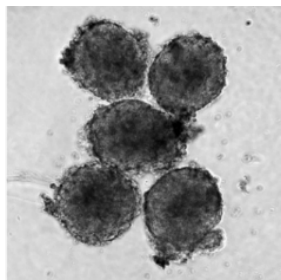
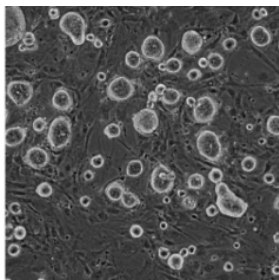
始原生殖細胞  
(赤い部分)

始原生殖細胞が移植された精巣  
(緑の管に精子が詰まっている)

ES 細胞由来の精子細胞を  
顕微授精して得られたラット産仔

明視野像

Nanos2-T2A  
-tdTomato



マウス以外では  
世界初の成功！

Oikawa et al., *Science* (2022)

# 最近5年間で報告してきた主な成果

マウス



- ・胚盤胞補完法を用いてラットの体内でマウスの腎臓作製に成功

Goto et al., *Nat Commun* (2019)

- ・胚盤胞補完法を用いてラットの体内でマウスの精子作製に成功

Kobayashi et al., *Nat Commun* (2021)

ラット



- ・ラット生殖細胞発生を可視化できる遺伝子改変ラットの開発

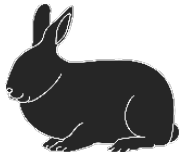
Kobayashi et al., *Development* (2020)

Oikawa et al., *Mol Reprod Biol* (2022)

- ・ラット ES 細胞から機能的な始原生殖細胞誘導に成功

Oikawa et al., *Science* (2022)

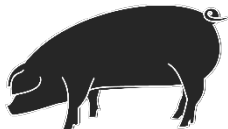
ウサギ



- ・ウサギの多能性幹細胞と初期胚を用いて始原生殖細胞の出現過程を解明

Kobayashi et al., *Cell Reports* (2021)

ブタ



- ・ブタ、ヒツジ、ウシの多能性幹細胞樹立に成功

Kinoshita, Kobayashi et al., *Development* (2021)

ヒト



- ・ヒト ES 細胞からの始原生殖細胞誘導法の確立とそのメカニズムの解明

Kobayashi et al., *Nature* (2017)

様々な動物種をモデルとして用いることで、種間で異なるおよび保存された共通のメカニズムの解明・普遍的な技術の開発を通じてヒトの医科学研究に貢献できる研究を進める

# 謝辞 (敬称略)



及川 真実 (博士研究員)\*  
R4, 10~ 助教として他大学へ異動

齋藤 聖  
(学術専門職員)

岩月 研祐  
(特別研究学生)



公益財団法人 Daiichi Sankyo Foundation of Life Science  
第一三共生命科学研究振興財団

公益財団法人 加藤記念バイオサイエンス振興財団  
Kato Memorial Bioscience Foundation

東京大学 医科学研究所  
再生発生学分野

岩月 研祐  
齋藤 聖

先進動物ゲノム研究分野

真下 知士  
服部 晃佑

東京薬科大学

及川 真実

明治大学

長嶋 比呂志  
松成 ひとみ  
内倉 鮎子

奈良県立医科大学

栗本 一基  
小林 久人  
池田 宏輝  
高島 友弥

スタンフォード大学  
東京医科歯科大学

中内 啓光  
正木 英樹  
水野 直彬  
佐藤 秀征

生理学研究所  
遺伝子改変動物作製室

平林 真澄  
三宝 誠  
西村 俊哉  
大西 皆子  
山内 恵子  
吉田 史香  
長江 麻佑子

京都大学

篠原 隆司  
山本 拓也

横浜市立大学

小川 毅彦

北山ラベス株式会社

平尾 雅郎  
長田 泰幸

ケンブリッジ大学

Azim Surani  
Walfred Tang  
Aracely Castillo Venzor  
Mike Morgan  
Chris Penford  
Austin Smith  
Masaki Kinoshita