

2023年9月15日

公益財団法人実験動物中央研究所

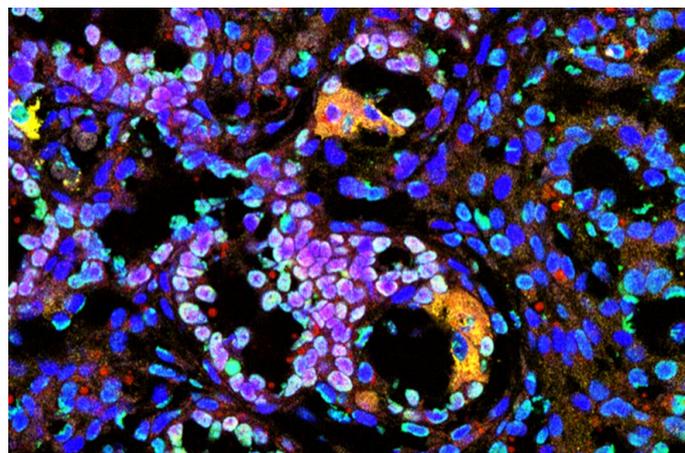
DMRT1 によるヒト生殖細胞運命決定後の発生制御機構解明

ヒトの生殖細胞である卵や精子は受精後約2週間の胚で始原生殖細胞^(注1)として発生し、生後思春期頃に成熟します。本研究では我々が以前樹立したヒト多能性幹細胞^(注2)から誘導される初期の始原生殖細胞を用い、さらに発生段階を進める方法を開発しました。このプロセスは、germline commitment (生殖細胞系譜コミットメント)と呼ばれ、大規模なエピジェネティック^(注3)変化や独自の遺伝子発現などが起こり、その後の卵や精子の分化成熟に欠かせない重要なステップです。これがうまくいかないと、生殖細胞ガンなどを引き起こすとされています。さらに、我々は、この新たな効率的な分化誘導系を用いることで、germline commitment に重要な役割を果たす転写因子 DMRT1 を同定し、生殖細胞特有のジェネティック、エピジェネティックプログラムの調節に関わる新規メカニズムを解明しました (図1)。この研究成果により、ヒト周産期医療や生殖補助技術などの発展の基礎となる、新たな知見と技術基盤を提供できることを期待します。

本研究は、英国のケンブリッジ大学ガードン研究所、ウェルカムサンガー研究所、オックスフォード大学との共同研究で行われ、研究成果が現地時間 2023年9月14日 16:00 に英国の国際学術誌「Nature Cell Biology」にオンライン掲載されました。

1. 概要

Germline commitment following primordial germ cell (PGC) specification during early human development establishes an epigenetic program and competence for gametogenesis. Here we follow the progression of nascent PGC-like cells (PGCLCs) derived from human embryonic stem cells (ESCs) in vitro. We show that switching from BMP signaling for PGC specification to Activin A and retinoic acid resulted in DMRT1 and CDH5 expression, the indicators of migratory PGCs in vivo. Moreover, the induction of DMRT1 and SOX17 in PGCLCs promoted epigenetic resetting with striking global enrichment of 5-hydroxymethylcytosine and locus-specific loss of 5-methylcytosine at DMRT1 binding sites and the expression of DAZL representing DNA methylation-sensitive genes, a hallmark of the germline commitment program. We provide insight into the unique role of DMRT1 in germline development for advances in human germ cell biology and in vitro gametogenesis.



マウス胚精巣オルガノイド(赤)に生着した DMRT1 誘導ヒト始原生殖細胞様細胞(黄色)

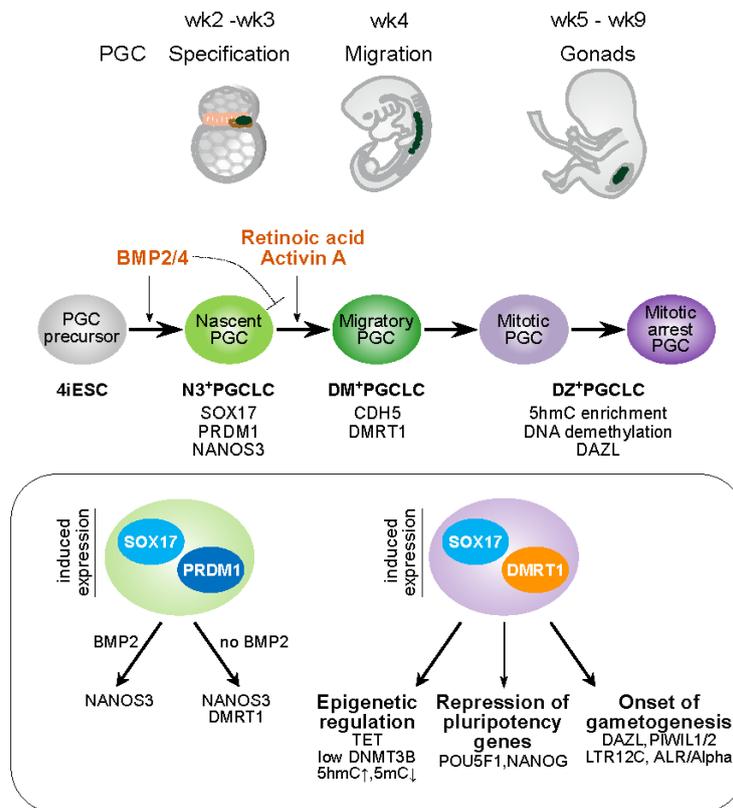


図1. 解明されたヒト germline commitment (生殖細胞系譜コミットメント)プロセスの分子制御機構

2. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 基盤研究(B) (JP23H03047)および英国 Medical Research Council (MRC) research grant (RG85305), Wellcome and Cancer Research UK などの支援によって行われました。

3. 論文情報

タイトル: DMRT1 regulates human germline commitment

著者名: Naoko Irie^{#*}, Sun-Min Lee[#], Valentina Lorenzi, Haiqi Xu, Jinfeng Chen, Masato Inoue, Toshihiro Kobayashi, Carmen Sancho-Serra, Elena Drousioti, Sabine Dietmann, Roser Vento-Tormo, Chun-Xiao Song, M. Azim Surani* ([#]共同筆頭著者、^{*}共同責任著者)

掲載誌: Nature Cell Biology (オンライン版)

URL: <https://www.nature.com/articles/s41556-023-01224-7>

DOI: 10.1038/s41556-023-01224-7

【用語解説】

(注1) 始原生殖細胞: 全ての生殖細胞(ヒトでは卵子と精子)の起源となる細胞種。ヒトの場合、受精後2週間ほどのエピブラスト胚の一部の細胞から分化するとされる。

(注2) ヒト多能性幹細胞: ヒト発生初期胚である胚盤胞の内部細胞塊から樹立される ES 細胞(胚性幹細胞)と、分化したヒト体細胞などから誘導され ES 細胞と類似した性質を持つ iPS 細胞の総称。ヒト個体を構成するあらゆる細胞に分化できる細胞の性質を多能性といい、試験管内で幹細胞のように増殖し維持することができる。

(注3) エピジェネティック: DNA の塩基配列の変化を伴わず表現系の変化をもたらす、分子の変化などの概念を指す。よく知られるものに DNA メチル化修飾や DNA に結合するタンパク質であるヒストンに含まれるアミノ酸修飾などがあり、それらの修飾パターンが変化すると遺伝子発現が変化したりする。

【本発表資料のお問い合わせ先】

公益財団法人実験動物中央研究所 代謝システム研究室

室長 入江 奈緒子 (いりえ なおこ)

E-mail: irienaoko“AT”ciea.or.jp ※E-mail アドレスは“AT”の部分を@に変えてください

<https://www.ciea.or.jp/activities/imaging/metabolicsystems.html>