

研究領域名 霊長類発生学研究の基盤構築



京都大学・白眉センター・特定准教授

なかむら ともり  
中村 友紀

領域番号：20B302 研究者番号：90648429

【本研究領域の目的】

発生学とは、一つの受精卵から生物個体がどのようなメカニズムで構築されていくかを探求する学問である。ヒト胚は受精直後から発生を始めるが、ヒト胚発生の中でも着床直後は、ダイナミックな形態変化や原腸陥入、臓器原基形成といった“個”の起始に関わる重要な生命現象を開始する極めて根源的な時期である。にもかかわらず、母体が妊娠に気付かない時期であるため着床胚の採取が不可能なことで、さらに遺伝子改変研究も生命倫理議論が未成熟であることから、ヒト胚を用いた分子レベルでの知見はほぼない。モデル動物を用いた研究でも、主にマウスを用いた研究より顕著な成果が挙げられてきたが、近年の目覚ましい技術発展と知見の蓄積によりマウス-ヒトの種差が看過できないレベルに到達しつつある。またより近縁な非ヒト霊長類(non-human primate; NHP)においても、コストや長い世代時間、少ない産子数を始めとする様々な霊長類特異的な要因により、胚試料の採取は難しい。さらにメカニズム究明に必須である遺伝子改変動物の作出も、昨今の遺伝子編集技術をもってしても依然として困難であり、やはり包括的研究へのハードルは極めて高い。(図1)。

	マウス	非ヒト霊長類	ヒト
着床後胚試料	円筒型  採取可	胚盤構造  採取可能だが極めて困難	胚盤構造  採取不可
利用可能な着床後胚情報	形態情報 遺伝子発現情報 発生メカニズム	形態情報 遺伝子発現情報のみ利用可能	100年前の形態情報のみ利用可能
発生工学技術	遺伝子工学 生殖工学 多種多様に利用可能	可能だが難あり 限定的 ↓ 分子レベル限定的理解	生命倫理的議論 尽くされていない、 技術的にも難あり、 ↓ 分子レベル不可能

図1. 霊長類着床後胚に関する発生学の現状

このように霊長類着床後の胚発生研究は、試料採取の困難さと分子レベルの究明実験の難しさにより長きにわたり進展がなく、100年ほど前に作成された組織学的試料による形態学的知見しかない。本研究領域では停滞した霊長類研究の現状を打開するため、NHP をモデルに霊長類発生研究の基盤創設を目指す。

【本研究領域の内容】

本研究領域では、我が国が誇る二種の NHP、カニ

クイザルとマーモセットを用いて、(A) 子宮内環境を含めた生理的発生現象を正確に再現した霊長類試験管内”疑似着床”胚発生モデル(ex vivo culture system)の構築と(B)霊長類のための革新的遺伝子工学技術の開発を行う。

(A)ではまず生理的発生条件の再構築に向けて、必要最小限の in vivo における胚発生の知見を取得する。そして性周期において成熟期に相当する機能的子宮内環境を再現し、試験管内にて霊長類胚着床モデルを構築する。そして(B)ではこれまでの受精卵に対する遺伝子改変法をベースに改良を行う方法と、遺伝子改変を施した ESC/iPSC を起点として機能的な生殖細胞を誘導するという幹細胞をベースとした方法の二つの方向から発生工学基盤の構築を目指す。

【期待される成果と意義】

我々が目指す霊長類胚の疑似着床モデルと新たな発生工学ツールが揃うことで、試験管内での経時的観察や遺伝子機能破壊実験等の介入実験など、他生物種で行われてきた伝統的な発生研究技法が現実的になり、分子レベルで霊長類胚発生の解明が可能になる。また疑似着床モデルのさらなる拡張により、これまで未知であった霊長類における臓器形成期の研究も、母体も含めた全ての関連細胞種が揃ったシステムとしての包括的研究が可能になると期待される。さらに NHP では in vivo 研究も不可能ではない。従って in vivo - ex vivo - in vitro を横断した研究展開が可能であり、霊長類着床後胚発生学を強力に推進することができるようになる。これらの目標が達成された暁には、霊長類発生学にパラダイムシフトを起こせるのではないかと期待している。

【キーワード】

実験可能な非ヒト霊長類；哺乳類サル目（霊長類）中でヒトを除いた生物種のうち、分子生物学的実験に用いることのできる霊長類。ヒトは霊長類の中でもオランウータン、ゴリラ、チンパンジーとともに大型類人猿(Great Apes)に含まれ、Great Apes は現在侵襲性のある研究に供与することが禁止されている。

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度－4年度 122,000 千円

【ホームページ等】

<https://www.primates-dev-biol.ashbi.kyoto-u.ac.jp/>