	領域代表者	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー 北島 智也（きたじま ともや） 研究者番号:00376641
	研究領域情報	領域番号： 23A304 研究期間：2023年度～2027年度 キーワード：生殖細胞、配偶子、ゲノム継承、生殖期間

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

生殖機能の開始点と終了点で二値的に捉えられてきた生殖ライフスパンを、動的な概念に変革する。「動的な生殖ライフスパン」では、生殖細胞が配偶子を作る機能と、次世代へ伝わるリスクが、ライフ時間依存的に変動することで、生殖機能の獲得・維持・調節・減衰が進行する。本領域では、従来研究が困難だった成体期に特に注目し、生殖細胞が示すこれらの変動とその要因を解明する。そのために、生殖細胞変動を定量的に解析する革新的技術を開発する。発生学が牽引してきた生殖細胞研究に広く生命科学の人材が集結することで、発生前から成体期、加齢期を通貫したライフ時間全体を俯瞰する学術領域に変革し、生殖ライフスパンを操作する基盤を提供する。

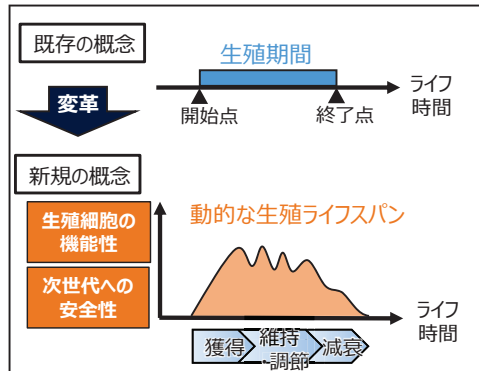


図1 新たな概念「動的な生殖ライフスパン」

●背景

生殖ライフスパンは、従来、個体が次世代を作る能力（生殖能力）を有する期間、すなわち、ヒトでは初潮や精通の開始点から閉経などの終了点までの期間と定義されてきた。これは、個体の生殖能力は生理的転換点で二値的にオン・オフするという定性的な考えに基づく（図1）。しかしながら、近年の技術革新により生殖細胞の機能や性質が細胞レベルで定量的に解析されるにつれ、それらが生殖能力や次世代へのリスクをライフ時間依存的に変動させることが分かってきた。しかし、このような変動が体系的に調べられたことはなく、背景にある機構も明らかではない。

例えば、哺乳類の卵母細胞は、産生後に休止状態を獲得し、成体期を通して分裂せずに長期維持される。しかし、染色体分配の正確性はライフ時間の進行とともに低下し、染色体数異常の卵子を生んで不妊や流産の原因となるとともに、次世代の染色体数異常のリスクを上昇させる。

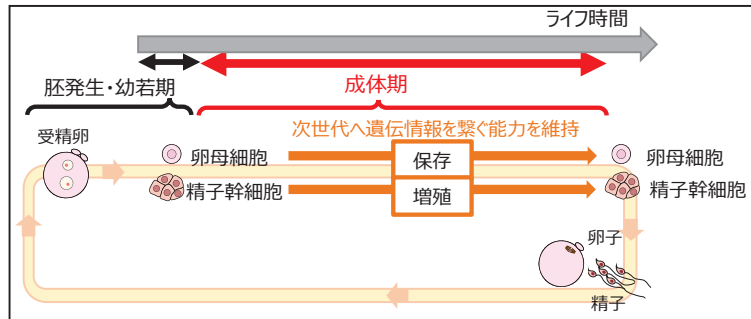


図2 生殖細胞が担う成体期を含めた生殖サイクル

一方、精子幹細胞は、ゲノム変異抑制を獲得し、成体期を通して分裂を続け多数の精子を作り続ける。しかし、ライフ時間の進行とともに、精子産生数が減少するだけでなく、de novo突然変異（疾患を引き起こす変異を含む）が次世代に伝わるリスクは上昇する。このように、生殖細胞の機能や性質のライフ時間依存的な変化は、生殖期間において生殖能力や次世代へのリスクに濃淡を与えている。

●目的

上記の背景を踏まえ、本研究領域では、横軸をライフ時間、第一の縦軸を生殖細胞の機能性、第二の縦軸を次世代への安全性と設定し、これらを細胞レベルで解析することで、複数の動的な要素からなる新しい概念「動的な生殖ライフスパン」を創出する（図1）。その達成のためには、ライブイメージング、一細胞オミクス、培養技術など、in vivoやそれを高度に再現した培養系における細胞レベルの時空間的情報を取得できる新技術が重要である。本領域は、生命科学分野に広くまたがる新技術を持つ人材と、生殖細胞分野の人材が集結する場とする。これらの取り組みから、成体期における生殖細胞やその集団の機能と性質のライフ時間依存的な変化を解析し、その背景にある機構を明らかにすることで、生殖ライフスパンの動的な性質を理解する。本領域の成果は、生殖という種の維持に根源的な機構に迫ることはもとより、生殖機能を人為的に促進、維持、短期集中させるなどのライフプランを実現する未来のための科学的基礎を提供する。

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

●生殖細胞機能による生殖ライフスパン

ライフ時間を通貫した生殖細胞機能の獲得、維持、調節、減衰の機構と変動を明らかにし、動的な生殖ライフスパンを定義する第一の縦軸とする（図3）。

動的な生殖ライフスパンを規定する生殖細胞の機能性は、いくつかの要素の集合体と考えられる。卵母細胞の染色体および発生休止状態、生殖器官の細胞内代謝調節などが重要な要素として挙げられる。それぞれの要素のライフ時間進行に沿った変動を解析する。また、その変動を制御する機構を解明する。

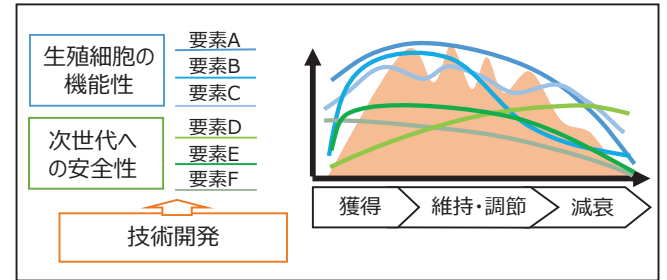


図3 動的な生殖ライフスパンを各要素に分解し、開発される技術を用いながら変動を定量的に解析し、その機構を解明する。

●次世代のための生殖ライフスパン

次世代に正しくゲノムを継承し、疾患等のリスクを抑制する安全性も、生殖には不可欠な要素である。そこで、動的な生殖ライフスパンの第二の縦軸として、次世代への安全性を設定する（図3）。

次世代への安全性として重要な要素として、精子幹細胞が有する高いゲノム恒常性、精子幹細胞のクローン動態、ミトコンドリアゲノム変異の継承などが挙げられる。それぞれのライフ時間進行にともなう変動を定量的に解析するとともに、その制御機構を解明する。

●生殖ライフスパン研究のための技術開発

成体期の生殖器官や組織において生殖細胞の示す性質やその変化を細胞レベルで定量的に取得することは、生殖ライフスパン研究を強力に推進する技術的挑戦である。そこで、生殖細胞のin vitro作成・培養技術、長期生体内イメージング技術、ゲノム解析技術、クローン運命解析技術、空間オミクス技術、分子ターンオーバー測定技術などを開発し、成体内の生殖細胞を一細胞レベルで解析する手法を拡充する。また、生殖工学技術の先鋭化を含め、生殖ライフスパンを操作する技術の開発を行う。

●広く生命科学の人材が集結する生殖細胞研究領域の創出

生殖細胞研究はこれまで、発生生物学的なアプローチを中心として牽引されてきた。この強みをコアとして、さらに広く生命科学で萌芽する新たなアプローチや技術を持つ人材を取り込むことで、発生前のみならず成体期や加齢期を含めた、ライフ時間全体における生殖細胞に着目する新たな研究領域を創出する。

