

次世代ART：哺乳類生殖工学の新展開を支えるグローバルネットワークの構築

研究代表者	大阪大学・大学院医学系研究科・教授 <b>林 克彦（はやし かつひこ）</b> 研究者番号：20287486
研究課題情報	課題番号：23K20043 研究期間：2023年度～2029年度 キーワード：配偶子、受精、凍結、生殖補助医療

この国際共同研究の重要性・面白さは何が（研究の目的と意義）

●次世代ART（生殖補助技術）の開発

配偶子（卵子や精子）の機能の低下はヒトの不妊の原因となるほか、産業動物の生産性の低下や野生動物の絶滅を加速させている（図1）。これらの解決策として体外受精や配偶子の凍結保存などのART（生殖補助技術）が開発されてきたが、その効果はもだに限定的である。そこで本研究では、新たに配偶子形成過程の細胞の操作や保存を目的とした次世代ARTを開発するとともに、それらを普及させる人材を育成することを目的とする。これらの技術開発は個体を産生するための新たな選択肢を提供して、医療・産業・環境にまたがる妊孕性の低下に起因する問題の解決に貢献する。また次世代の人材育成を通して、日本がこれまで担ってきた生殖細胞研究分野における国際先導的な役割を長期にわたり維持する基盤を形成する。

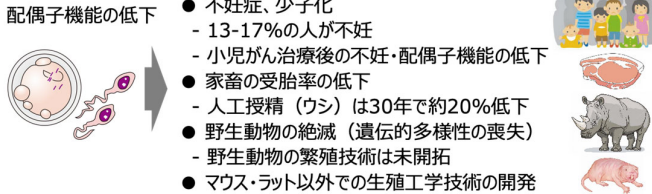


図1 配偶子機能の低下が引き起こす様々な問題

具体的には本研究では国際研究チームが協力して、生殖細胞を「つくる」、「保存する」、「操作する」ための研究を推進する（図2）。まず生殖細胞をつくるために、様々な動物種の多能性幹細胞（あらゆる細胞に分化できる幹細胞）から配偶子をつくる培養方法を開発する。次に生殖細胞を保存するために、様々な動物の精子幹細胞（無限に増殖して精子になる能力をもつ幹細胞）の樹立、移植、凍結技術の開発に加えて、効率的な精巣・卵巣組織の凍結技術を開発する。最後に生殖細胞を操作するために、配偶子の分化や機能を亢進させる小分子化合物のスクリーニングを行い、その効果を体外培養系と生体で評価する。これらの研究テーマ間において、材料の提供や解析の効率化などのシナジーをつくりだし、次世代ARTの開発を加速させる。

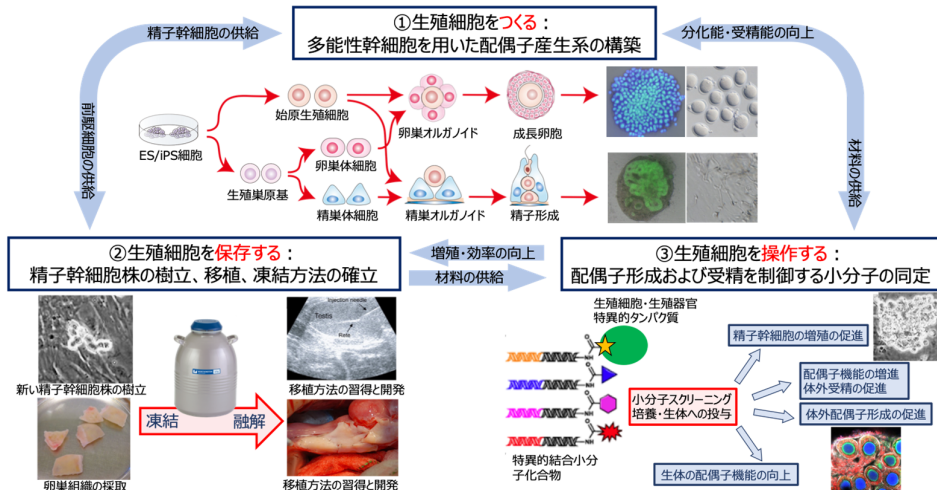


図2 研究の全体像：国際研究チームが協力して、生殖細胞を「つくる」、「保存する」、「操作する」

誰がこの国際共同研究を行うのか（優れたグループによる国際共同研究体制）

●独自の高い技術をもつ日本人研究者と独自の生物資源・研究システムをもつ海外研究者との連携  
本国際共同研究を推進する日本の研究者は実験動物分野において高い生殖工学技術を有する林克彦、伊川正人（ともに大阪大学）、篠原隆司（京都大学）、三浦恭子（熊本大学）、小林俊寛（東京大学）である。海外の研究者は生殖細胞研究を背景にもち、世界でも卓越したヒトおよび動物の資源と技術を有する Thomas Hildebrandt（ライプニッツ研究所、ドイツ）、Kyle Orwig（ピッツバーグ大学、米国）、Martin Matzuk（ペイラー医科大学、米国）である（図3）。林、小林はマウス・ラットの多能性幹細胞から配偶子をつくる特殊な技術を有している。篠原はマウス精子幹細胞を世界にさきがけて樹立した。伊川は精巣に発現する遺伝子について世界最多の遺伝子欠損マウスを作製・解析している。三浦はハダカデバネズミの遺伝子改変のための特殊な技術を有している。一方、Hildebrandtは野生動物保護分野において欧州トップレベルのライプニッツ



図3 国際先導研究を推進するチーム構成

研究所の繁殖部門長であり、様々な野生動物の組織や繁殖技術を有している。Orwigは霊長類の精子幹細胞移植のパイオニアであり、米国で最大規模のヒト精巣サンプルを凍結保存している。Matzukは独自の高速スクリーニングシステムを駆使して、ヒトの妊孕性を制御する小分子化合物の探索を行っている。本研究ではこれらのチーム間で人材、材料、技術を共有して様々な動物において妊孕性を向上させる技術を開発する拠点を形成する。

どのように将来を担う研究者を育成するのか（人材育成計画の内容）

本研究では日本の研究チームに19人の若手研究者が参画するほか、研究の進展に応じて継続的に若手研究者を追加する。これらの若手研究者に（1）人的ネットワーク、（2）キャリアパス形成、（3）日本国内へのフィードバック、を可能にする環境を提供する（図4）。人的ネットワークでは若手研究者を海外の研究機関や教育コースに派遣するとともに、必要に応じて海外の若手研究者を招聘して、双方向的な人的交流を実現する。また、若手研究者を加えた研究グループ全体の研究成果報告会を年に一度開催し、研究の活性化を図る。キャリアパス形成では本研究に参画した若手研究者が期間中または期間後に独立したポジションを獲得して、一貫した研究の継続を可能にするを目指す。国際先導研究内で若手研究者のための研究基金を創設し、新しい研究課題の立案や実行を行う能力を涵養する。研究グループ内で人材募集の情報を共有し、応募書類の査読や模擬面接の実施により独立・昇進を支援する。また独立後も本研究のネットワークの中で研究材料・情報を共有して継続的に支援する。本研究に参画した若手研究者が以下のような分野において活動することにより、国内へのフィードバックを実現する。医療分野では妊孕性保存技術の普及に貢献する。特に癌治療の副作用による不妊症は深刻であり、欧米と比較して日本では癌患者の妊孕性を保存する技術の普及は著しく遅れている。各大学病院において新しい技術や制度を導入する準備を始めているが、日本では妊孕性保存技術はまだ浸透していない。本研究に参画した医師や研究者が海外の最先端の技術や制度を導入することにより、その発展に貢献する。動物科学分野では産業動物や野生動物の繁殖分野に貢献する。特に国内において欠乏する野生動物の資源を本研究で形成された海外研究機関とのネットワークにより補い、本研究に参画した研究者が動物園や大学の野生動物研究センターにおける繁殖促進や配偶子バンクの発展・運用に貢献する。

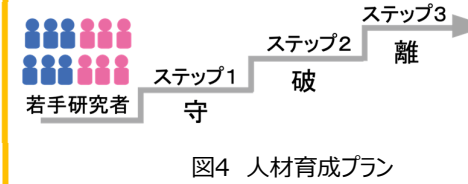


図4 人材育成プラン