



関西学院大学  
KWANSEI GAKUIN UNIVERSITY

+

## 「生殖細胞による次世代を再生産する仕組みの解明」 —高品質 iPS 細胞作製への応用に期待—

報道各位

関西学院広報室

関西学院大学理工学部の関由行（せきよしゆき）准教授の研究グループは、マウス生殖細胞による発生プロセス巻き戻し機構を解明しました。マウスの発生過程において、卵・精子の起源である始原生殖細胞は多能性を消失したエピブラスト<sup>注1)</sup>から出現し、多能性を制御する転写因子群の発現を誘導することで「潜在的」多能性を獲得します（発生プロセスの巻き戻し）。関らは、始原生殖細胞特異的に発現する転写制御因子 PRDM14<sup>注2)</sup>をエピブラスト様細胞で強制的に発現することで、多能性幹細胞である ES 細胞への脱分化を誘導できることを見出しました。今回の研究は、PRDM14 が生殖細胞による「潜在的」多能性獲得機構の最上流で働くことを示しています。また、PRDM14 が、iPS 細胞作製のキーファクターである OCT3/4 の標的遺伝子領域への結合を促進することも突き止め、iPS 細胞作製の新手法の開発に繋がることが期待できます。この研究成果は11月17日に3大科学誌「セル」の姉妹紙「ステムセルリポーツ」に掲載されました。

### ポイント

- ・ ES 細胞から分化誘導したエピブラスト様細胞 (EpiLC) に転写制御因子 PRDM14 を発現させ接着培養すると、均一、かつ短期間に ES 細胞へ脱分化する。
- ・ PRDM14 による EpiLC から ES 細胞への脱分化には、メチルシトシンの酸化酵素である TET タンパク質と塩基除去修復経路による能動的脱メチル化反応が関与する。
- ・ PRDM14 は、多能性を制御する転写因子群（多能性関連遺伝子）の制御領域を脱メチル化することで、OCT3/4 の結合を促進し、その結果多能性関連遺伝子の統合的な発現誘導を行う。
- ・ 本研究は、生殖細胞で起こる生理的初期化機構を高解像度で明らかにした初めての報告であり、この原理を利用した新規人工的初期化法の開発への応用が期待できる。

### 1. 研究の背景と経緯

多細胞生物を構成する細胞は、生殖細胞と体細胞の2種類の細胞群に大きく分けることができ、体細胞が1世代限りの一過的な細胞群であるのに対して、生殖細胞は次世代の個体を再生産することで、種の連続性を保証する極めて特殊な細胞です。生殖細胞は、卵・精子のような特殊化した細胞へ分化しながら、次世代の全細胞を生み出す能力、いわゆる分化全能性を獲得する必要があります。

す。体細胞へ特定の転写因子群を強制発現する iPS 細胞の作製過程には、人工的な初期化機構が存在しますが、生殖細胞では生理的な初期化が連続して起こることで、生命と生命の連続性が維持されています。このような生殖細胞で起こる生理的初期化機構を解明し、その分子基盤を人工的に再現・制御することで、新たな人工的初期化法の開発に繋がることが期待できます。本研究グループでは、生殖細胞の持つ分化多能性・全能性獲得機構の解明とその人為的制御を目的に、卵・精子の起源である始原生殖細胞で起こるエピゲノム情報の再編成（エピゲノムリプログラミング）に関する研究を行ってきました。

## 2. 研究成果

始原生殖細胞は、ES 細胞の起源である内部細胞塊から分化した後方エピブラストから出現しますが、この後方エピブラストでは *Nanog* や *Klf2* などの多能性を制御する転写因子群（多能性関連遺伝子群）の発現は消失しています。この多能性を消失したエピブラストに転写制御因子 *BLIMP1*、*PRDM14* 及び *TFAP2C* が発現することで始原生殖細胞が誘導され、多能性関連遺伝子群の活性化が起こり「潜在的な多能性」が獲得されます。今回の研究では、始原生殖細胞における *PRDM14* の機能を解析するために、ES 細胞をエピブラスト様細胞（EpiLC）へ分化させた後に、誘導的に *Prdm14* を発現させ接着培養を行いました。その結果、*PRDM14* の発現直後に多能性関連遺伝子の発現上昇及び分化関連遺伝子の発現抑制が起き、EpiLC が均一かつ短期間で ES 細胞へ脱分化することを見出しました。また、EpiLC から ES 細胞への脱分化過程における *PRDM14* と *OCT3/4* のゲノムへの結合動態をクロマチン免疫沈降法<sup>注3)</sup>により解析したところ、*PRDM14* が多能性関連遺伝子領域に存在する DNA のメチル化<sup>注4)</sup>を能動的に脱メチル化することで *OCT3/4* の結合が促進され、その結果多能性関連遺伝子の発現上昇が起こり ES 細胞へ脱分化することが分かりました。

## 3. 今後の期待

今回の研究で明らかにした生殖細胞で起こる生理的初期化原理は、体細胞リプログラミング（人工的初期化）への応用が期待できます。実際、体細胞リプログラミングの最終段階で *PRDM14* の発現が上昇するため、この *PRDM14* の発現上昇による多能性関連遺伝子領域の DNA 脱メチル化誘導が iPS 細胞作製の律速段階になっている可能性も考えられます。今回の研究はマウスを用いて行われましたが、今後ヒトにおいて同様の研究を展開し、生殖細胞で起こる生理的初期化機構の人為的制御による新規細胞初期化法の開発を目指しています。

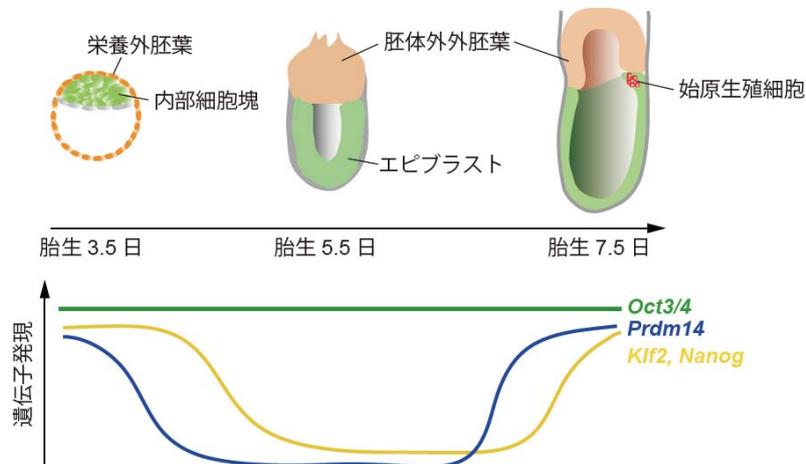


図1. 初期胚及び始原生殖細胞における多能性関連遺伝子と *Prdm14* の発現変動  
内部細胞塊からエピプラストへ分化する過程で、*Prdm14* の発現減少に伴い多能性  
関連遺伝子の発現も低下する。その後、エピプラストから始原生殖細胞が形成され  
る時期に *Prdm14* の発現誘導に伴い、多能性関連遺伝子の発現も上昇する。

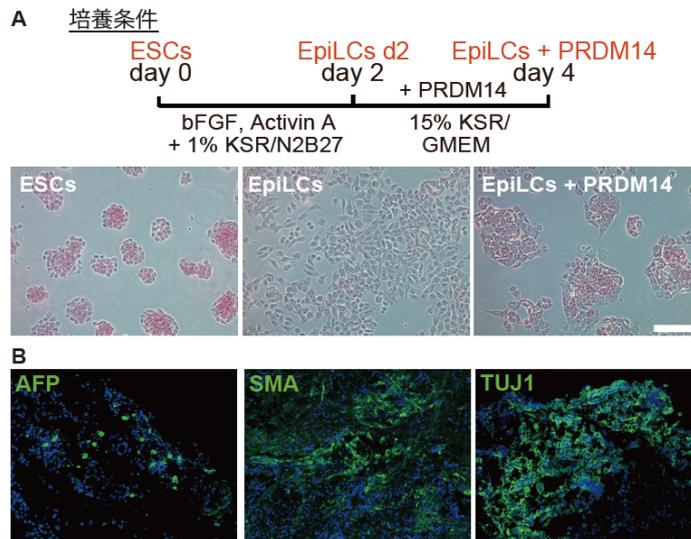


図2. *Prdm14* の誘導発現による EpiLC から ES 細胞への脱分化誘導  
(A) *in vivo* のエピプラストと同等の性質を示す EpiLC を ES 細胞から分化させ、  
その後 EpiLC に *Prdm14* を誘導発現すると ES 細胞様の細胞へ形態変化が起きた。  
(B) PRDM14 を発現させた EpiLC をヌードマウスの皮下に移植したところ、  
3 胚葉への分化能 (多能性) が観察された。

【論文タイトル】

原題: PRDM14 drives OCT3/4 recruitment via active demethylation in the transition from primed to naïve pluripotency

【タイトル和訳】：PRDM14 は、能動的脱メチル化を介して OCT3/4 のリクルートを促進し、プライム型多能性細胞からナীব型多能性細胞への脱分化を誘導する

【著者名】

Naoki Okashita, Yoshiaki Suwa, Osamu Nishimura, Nao Sakashita, Mitsutaka Kadota, Go Nagamatsu, Masanori Kawaguchi, Hiroki Kashida, Ayaka Nakajima, Makoto Tachibana, Yoshiyuki Seki

【用語解説】

注1) エピブラスト：

ES 細胞の起源である内部細胞塊から分化した細胞。後方のエピブラストでは多能性を制御する転写因子群の発現が減少することで分化能が制限され、多能性が消失する。

注2) PRDM14：

PRDM14 は、リジンのメチル化酵素の機能ドメインである SET ドメインに類似した PR ドメインと DNA 結合ドメインであるジンクフィンガーを持つ転写制御因子。ノックアウトマウスの解析から、始原生殖細胞の形成及び ES 細胞の樹立に必要であることが示されている。

注3) クロマチン免疫沈降法：

DNA に結合している転写因子をホルマリンで架橋後、特異的抗体を用いて免疫沈降し、共沈した DNA 配列を調べることで、転写因子が結合しているゲノム領域を同定する手法

注4) DNA のメチル化：

哺乳類の場合、DNA のシトシン (C) とグアニン (G) の連続配列 (CpG 配列) のシトシンにメチル基 (CH<sub>3</sub>) が付加されることを DNA のメチル化と呼ぶ。DNA のメチル化は、多くの場合遺伝子発現の抑制に関与し、分化細胞では CpG 配列の約 8 割がメチル化されているの対して、始原生殖細胞ではその大部分が脱メチル化を受ける。

問い合わせ先

■TEL 0798-54-6017 (広報室)

■関西学院大学 理工学部 生命医化学科

関 由行 准教授

Email: [yseki@kwansei.ac.jp](mailto:yseki@kwansei.ac.jp)

TEL: 079-565-7295