

創発的研究支援事業 終了報告書

研究担当者	高岡 勝吉
研究機関名	徳島大学
所属部署名	先端酵素学研究所
役職名	准教授
研究課題名	哺乳類胚におけるプログラムされた発生休止の解明
研究実施期間	2021 年 4 月 1 日～2021 年 12 月 31 日

研究成果の概要

哺乳類胚の発生休止、冬眠、種子休眠、潜伏がんなどの多細胞集団の活動休止現象は、生物種を問わず幅広く見られる現象であり、その生物学的意義も実に多様である。従来の研究では、活動休止現象はエネルギー源の枯渇や増殖シグナルの遮断による“結果”であると漠然と認識されてきた。しかしながら代表者はマウス胚の発生休止の予備実験を通じて、多細胞集団が環境ストレスを克服するため、細胞-組織間相互作用の精緻なプログラムに基づいて、能動的に休止状態に移行している可能性に気づいた。

胎生の哺乳類の胚発生において、着床前胚は母体の環境や成熟度に応じて細胞周期と細胞分化の停止を伴う発生休止 (Embryonic Diapause) を起こすことで、出産時期の最適化を行っている。例えば、クマやシカ、カンガルーなどの着床前胚では、冬季や乾季などの育児に適さない時期の出生を避けるために、母体の環境に応じて、自らの発生を積極的に休止することで数ヶ月もの長期にわたって子宮内に浮遊し、着床時期を調節する。またヒトにおいても、数週間の発生休止の可能性が示唆されており、初期流産との関連が指摘されている。

しかしながら、胚がどのようなメカニズムを介して、細胞周期と細胞分化を停止するのは依然として不明なままである。そこで本研究では、哺乳類胚に共通する発生休止現象のメカニズムを明らかにすることを目的とし、「哺乳類着床前胚はどのように休み、再活動するのか？」という問いに答える。また、代表者は、CRISPR/Cas9 システム、組織特異的 Cas9 トランスジェニックマウス、エレクトロポレーション法を組み合わせることで、高効率かつハイスループットに多遺伝子同時組織特異的ノックアウトマウスを作製する技術を確立した。

創発研究では、上記の独自のアイデア、技術を基に、発生休止の解明に取り組んだ。その結果、マウス胚の発生休止に特徴的な Wnt シグナルの受容、細胞競合、pH の組織特異的な変動を見出した。本研究で得られた成果をもとに、今後は胚の休止現象の共通モデルを明らかにし、ヒト胚を含めた霊長類における発生休止現象の発見とその応用研究につなげる。