

## ヒト生殖細胞の運命決定機構の解明

王瀚博 Wang Hanbo

京都大学大学院医学研究科

始原生殖細胞 (Primordial Germ Cell; PGC) は配偶子の前駆細胞であり、次世代に遺伝情報を伝達する。PGCs の分化は外因性シグナルとその下流で働く転写因子によって制御されるが、その詳細は未だ完全には解明されていない。我々の研究室では、ヒト始原生殖細胞様細胞 (human PGC-Like Cell; hPGCLC) を誘導する *in vitro* システムを開発し、単一細胞 RNA シーケンシングを用いて、hPGCLC の分化機構を解析した。これらの解析により、hPGCLC の分化過程では、羊膜様細胞 (Amnion-Like Cell; AMLC)、内胚葉様細胞 (Endoderm-Like cell; EDLC)、および栄養外胚葉間充織様細胞 (Extra-embryonic Mesenchyme-Like Cell; ExMLC) の 3 つの体細胞系譜が同時に出現することが明らかになった。新しい細胞系譜推定の数学モデルである scEGOT (single cell trajectory inference framework based on Entropic Gaussian mixture Optimal Transport) を用いて、系譜分岐に関与する主要なシグナルおよび遺伝子を特定した。その結果、WNT の阻害と高濃度 BMP4 シグナルを組み合わせることで、hPGCLC 誘導効率が 85% まで向上することが示された。さらに、NKX1-2 の欠失は ExMLC の分化を促進し、hPGCLC 誘導効率を低下させることが明らかになった。一方で、GATA4/6 の欠失は EDLC および ExMLC 系譜の数を減少させ、hPGCLC 誘導効率を 90% 以上に向上させることが示された。加えて、MESP1/2 の欠失は EDLC および hPGCLC に分化した細胞を増加させ、GATA4/6 および MESP1/2 が異なる機構を通じて hPGCLC 系譜を抑制している可能性が示唆された。これらの結果は、hPGCLC 分化を制御する外因性シグナルおよび転写因子制御ネットワークを解明し、誘導効率の改善につながることを期待される。