#### 第一一 ○回日本学士院受賞者略歴

受賞者 斎さい 藤さ 通ち 紀り



略生 専攻学科目 歴 月 平成 七年 細胞生物学・発生生物学 六月 京都大学医学部医学科卒業

一年

京都大学大学院医学研究科博士課程修了

三月 博士 (医学)

二一年 五年 一二年 五年 四月 一月 一月 英国 Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute Travelling Research Fellow 理化学研究所発生・再生科学総合研究センターチームリーダー 英国 Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute Senior Research Associate

同同同同同同同同同

八月 四月 科学技術振興機構 ERATO 研究総括(平成三〇年三月まで) 京都大学大学院医学研究科教授(現在に至る)

京都大学高等研究院教授(現在に至る)

京都大学 iPS 細胞研究所連携主任研究者

(現在に至る)

三〇年 三〇年 二三年

三〇年

京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点長 (現在に至る)

## 発生機構の解明とその試験管内再構成」博士(医学)斎藤通紀氏の「生殖細胞の

### に対する授賞審査要旨

た。

生殖細胞系譜は、精子及び卵子に分化し、その融合により新しい生殖細胞系譜は、精子及び卵子に分化し、その融合によりある。一 生機構の解明は、医学・生命科学における本質的な課題である。一 生機構の解明は、医学・生命科学における本質的な課題である。一 生機構の解明は、医学・生命科学における本質的な課題である。一 生機構の解明は、医学・生命科学における本質的な課題である。一 を が上昇し、生殖細胞研究の医学的・社会的重要性が増大している。

氏の業績は、三つの柱から構成され、以下に、それを要約する。生殖細胞を誘導する研究を創出、世界を牽引する業績を築いた。同意藤通紀氏は、生殖細胞の発生機構を解明し、多能性幹細胞から

### 1.マウス生殖細胞形成機構の解明

細胞(primordial germ cells: PGCs)に発現する遺伝子を系統的に同斎藤氏は、単一細胞発現遺伝子解析法を応用し、マウス始原生殖

PGC 形成に必須であり、PGCs の体細胞化を抑制することを証明しらに、PGCs の起源を標識する転写因子 Blimp1 を同定、Blimp1 が定する方法論を開発、PGC 形成の分子プログラムを提唱した。さ

同氏は、単一細胞マイクロアレイ法を開発し、PGC 形成に関与いがに必須であることを証明した。また、PGC 特異的転写因子 Prdm14を同定、あることを提唱した。また、PGC 特異的転写因子 Prdm14を同定、あることを提唱した。また、PGC 形成が、体細胞化の抑制・潜する遺伝子発現の全容を解明、PGC 形成が、体細胞化の抑制・潜する遺伝子発現の全容を解明、PGC 形成が、体細胞化の抑制・潜する遺伝子発現の全容を証明した。

各階層で明らかにした業績である。 で精子、さらには産仔を作出することに成功した。これらの成果は、で精子、さらには産仔を作出することに成功した。これらの成果は、の氏は、PGCsを誘導、それらをマウス新生仔精巣に移植すること

# 2. マウス生殖細胞形成過程の試験管内再構成系の確立と応用

(induced pluripotent stem cells: iPSCs) –から PGC 様細胞(PGC-like胞 – 胚性幹細胞(embryonic stem cells: ESCs)や人工多能性幹細胞の由いた。多能性幹細胞の関係に基づき、多能性幹細胞の関係に基づき、多能性幹細胞の関係に基づき、多能性幹細胞の関係に基づき、多能性幹細胞の関係に基づき、多能性幹細胞の関係に基づき、多能性幹細胞の関係に基づき、多能性幹細胞の関係に基づき、多能性幹細胞の関係に基づき、多能性幹細胞の関係に基づき、多能性幹細胞の関係に関係している。

胞と凝集し(再構成卵巣)、卵巣被膜下に移植すると成熟卵母細胞新生仔精巣に移植すると精子に、メス PGC 様細胞は胎児卵巣体細に出い。オス PGC 様細胞は、

に分化し、

成果は、

抑制と複製依存的な受動機構によることを証明した。 PGCs における全ゲノム DNA 脱メチル化が、DNA メチル化活性の性生殖の根幹をなす現象の分子機構を次々と明らかにした。特に、グの分子機構、生殖細胞の雌性分化・減数分裂誘導機構を含む、有の氏は、試験管内再構成系を用いて、エピゲノムリプログラミン同氏は、試験管内再構成系を用いて、エピゲノムリプログラミン

化し健常な産仔に貢献することを証明した初めての成果である。

多能性幹細胞から誘導した生殖細胞が精子及び卵子に分それら精子や卵母細胞は健常な産仔に貢献した。これら

は、生殖生物学に新しい実験系を確立し、その可能性を拡大した業経て精子・健常な産仔を作出することに成功した。これらの成果再現する系の確立に貢献した。また、性染色体異常に起因する不妊とともに、再構成卵巣培養法を改善し卵子形成全過程を試験管内でを培養し、精原幹細胞様細胞を試験管内で誘導することに成功する不好といに、PGC 様細胞と胎児精巣体細胞の凝集塊(再構成精巣)

績として高く評価されている。

# 3.霊長類発生学に基づくヒト生殖細胞発生過程の試験管内再構成

系の確立と応用

とを証明し、あわせて、霊長類発生生物学の重要性を明確にした。 ト生殖細胞形成過程の試験管内再構成の礎を築いた業績である。 細胞が生 裂直前の状態を獲得することを証明した。この成果はヒト多能性幹 細胞を誘導、 巣体細胞を用いた異種間再構成卵巣を作出・培養することで、 異なることを証明した。さらに、ヒト PGC 様細胞とマウス胎児卵 SOXI7)、及びその作用の階層性(TFAP2C, BLIMPI)が、マウスと ヒト生殖細胞形成に関与する転写因子は、 を解明した。また、カニクイザル PGCs が初期羊膜に誘導されるこ 証明、ヒト・サル・マウスにおける多能性スペクトラムの発生座標 で、それらは、原腸陥入前のマウス胚体外胚葉に相同であることを ESCs/iPSCs はカニクイザル着床後後期胚体外胚葉と類似し、 性細胞系譜の単一細胞 RNA シークエンス解析を行い、ヒト・ 用いた発生生物学研究を推進した。斎藤氏は、カニクイザル胚多能 同氏は、ヒト iPSCs をヒト PGC 様細胞に誘導することに成功し、 斎藤氏は、マウスを用いた研究をヒトに応用するべく、 - 殖細胞 それらはエピゲノムリプログラミングを行い、 (卵原細胞) に分化可能なことを初めて証明し、 因子そのもの (EOMES 霊長類を 一方

るもので、その業績は多くの栄誉によって評価されている。 に病発症の原因究明につながり、生殖医学に新しい可能性を提示すの進化機構を明らかにするのみならず、不妊やエピゲノム異常・遺の進化機構を明らかにするのみならず、不妊やエピゲノム異常・遺以上、斎藤通紀氏は、正攻法に基づく論理的な研究を積み上げ、以上、斎藤通紀氏は、正攻法に基づく論理的な研究を積み上げ、

7

#### 主要な著書・論文の目録

- 1. <u>Saitou, M.</u>, Barton, S. C., and Surani, M. A. A molecular programme for the specification of germ cell fate in mice. *Nature*, **418**; 293–300, 2002.
- Ohinata, Y., Payer, B., O'Carroll, D., Ancelin, K., Ono, Y., Sano, M., Barton, S. C., Obukhanych, T., Nussenzweig, M., Tarakhovsky, A., \*Saitou, M., and \*Surani, M. A. Blimp1 is a critical determinant of the germ cell lineage in mice. *Nature*, 436; 207–213, 2005. \*Co-correspondence.
- Kurimoto, K., Yabuta, Y., Ohinata, Y., Ono, Y., Uno, K. D., Yamada, R. G., Ueda, H. R., and <u>Saitou, M.</u> An improved single-cell cDNA amplification method for efficient high-density oligonucleotide microarray analysis. *Nucl. Acids Res.*, 34, e42, 2006.
- Kurimoto, K., Yabuta, Y., Ohinata, Y., Shigeta, M., Yamanaka, K., and <u>Saitou</u>. M. Complex genome-wide transcription dynamics orchestrated by Blimp1 for the specification of the germ cell lineage in mice. *Genes Dev.*, 22; 1617–1635, 2008.
- 5. Yamaji, M., Seki, Y., Kurimoto, K., Yabuta, Y., Yuasa, M., Shigeta, M., Yamanaka, K., Ohinata, Y., and Saitou, M. Critical function of *Prdm14* for the establishment of the germ cell lineage in mice. *Nat. Genet.*, **40**; 1016–1022.

- 2008.
- Ohinata, Y., Ohta, H., Shigeta, M., Yamanaka, K., Wakayama, T., and <u>Sairou, M.</u>
   A signaling principle for the specification of the germ cell lineage in mice.
   Cell, 137, 571–584, 2009.
- Hayashi, K., Ohta, H., Kurimoto, K., Aramaki, S., and <u>Saitou, M.</u> Reconstitution of the mouse germ cell specification pathway in culture by pluripotent stem cells. *Cell*, **146**; 519–532, 2011.
- Hayashi, K., Ogushi, S., Kurimoto, K., Shimamoto, S., Ohta, H., and <u>Saitou, M.</u>
  Offspring from oocytes derived from *in vitro* primordial germ cell-like cells in
  mice. *Science*, 338, 971–975, 2012.
- Kagiwada, S., Kurimoto, K., Hirota, T., Yamaji, M., and <u>Saitou, M.</u> Replication-coupled passive DNA demethylation for the erasure of genome imprints in mice. *EMBO J.*, 32; 340–353, 2013.
- Yamaji, M., Ueda, J., Hayashi, K., Ohta, H., Yabuta, Y., Kurimoto, K., Nakato, R., Yamada, Y., and Saitou, M. PRDM14 ensures naive pluripotency through dual regulation of signaling and epigenetic pathways in mouse embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*, 12; 368–382, 2013.
- Nakaki, F., Hayashi, K., Ohta, H., Kurimoto, K., Yabuta, Y., and <u>Saitou, M.</u> Induction of mouse germ-cell fate by transcription factors in vitro. Nature, 501: 222–226, 2013.
- Aramaki, S., Hayashi, K., Kurimoto, K., Ohta, H., Yabuta, Y., Iwanari, H., Mochizuki, Y., Hamakubo, T., Kato, Y., Shirahige, K., and Saitou, M. A mesodermal factor, T. specifies mouse germ cell fate by directly activating germline determinants. *Dev. Cell*, 27: 516–529, 2013.
- Kurimoto, K., Yabuta, Y., Hayashi, K., Ohta, H., Kiyonari, H., Mitani, T., Moritoki, Y., Kohri, K., Kimura, H., Yamamoto, T., Katou, Y., Shirahige, K., and <u>Saitou, M.</u> Quantitative dynamics of chromatin remodeling during germ cell specification from mouse embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*, 16, 517–

- 532, 2015
- Sasaki, K., Yokobayashi, S., Nakamura, T., Okamoto, I., Yabuta, Y., Kurimoto, K., Ohta, H., Moritoki, Y., Iwatani, C., Tsuchiya, H., Nakamura, S., Sekiguchi, K., Sakuma, T., Yamamoto, T., Mori, T., Woltjen, K., Nakagawa, M., Yamamoto, T., Takahashi, K., Yamanaka, S., and Saitou, M. Robust *in vitro* induction of human germ cell fate from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 17, 178–194, 2015.
- Saitou, M. and Miyauchi, H. Gametogenesis from pluripotent stem cells. Cell Stem Cell, 18, 721–735, 2016.
- Nakamura, T., Okamoto, I., Sasaki, K., Yabuta, Y., Iwatani, C., Tsuchiya, H., Seita, Y., Nakamura, S., Yamamoto, T., and <u>Saitou, M.</u> A developmental coordinate of pluripotency among mice, monkeys, and humans. *Nature*, 537; 57–62, 2016.
- 17. Shirane, K., Kurimoto, K., Yabuta, Y., Yamaji, M., Satoh, J., Ito, S., Watanabe, A., Hayashi, K., \*Saitou, M., and \*Sasaki, H. Global landscape and regulatory principles of DNA methylation reprogramming for germ cell specification by mouse pluripotent stem cells. *Dev. Cell*, 39; 87–103, 2016. \*Co-correspondence.
- Sasaki, K., Nakamura, T., Okamoto, I., Yabuta, Y., Iwatani, C., Tsuchiya, H., Seita, Y., Nakamura, S., Shiraki, N., Takakuwa, T., Yamamoto, T., and <u>Saitou</u>. M. The germ cell fate of cynomolgus monkeys is specified in the nascent amnion, *Dev. Cell.* 39; 169–185, 2016.
- Ishikura, Y., Yabuta, Y., Ohta, H., Hayashi, K., Nakamura, T., Okamoto, I., Yamamoto, T., Kurimoto, K., Shirane, K., Sasaki, H., and <u>Saitou, M.</u> In vitro derivation and propagation of spermatogonial stem cell activity from mouse pluripotent stem cells. Cell Rep., 17; 2789–2804, 2016.
- 20. Ohta, H., Kurimoto, K., Okamoto, I., Nakamura, T., Yabuta, Y., Miyauchi, H. Yamamoto, T., Okuno, Y., Hagiwara, M., Shirane, K., Sasaki, H., and Saitou

- $\underline{M}$ . In vitro expansion of mouse primordial germ cell-like cells recapitulates an epigenetic blank slate. *EMBO J.*, **36**; 1888–1907, 2017.
- Hirota, T., Ohta, H., Powell, B. E., Mahadevaiah, S. K., Ojarikre, O. A., \*Saitou, M., and \*Turner, J. M. A. Fertile offspring from sterile sex chromosome trisomic mice. *Science*, **357**; 932–935, 2017. \*Co-correspondence.

21.

- Miyauchi, H., Ohta, H., Nagaoka, S., Nakaki, F., Sasaki, K., Hayashi, K., Yabuta, Y., Nakamura, T., Yamamoto, T., and <u>Saitou, M.</u> Bone morphogenetic protein and retinoic acid synergistically specify female germ-cell fate in mice. *EMBO J.*, 36; 3100–3119, 2017.
- Kojima, Y., Sasaki, K., Yokobayashi, S., Sakai, Y., Nakamura, T., Yabuta, Y., Nakaki, F., Nagaoka, S., Woltjen, K., Hotta, A., Yamamoto, T., and <u>Saitou, M.</u>
   Evolutionarily distinctive transcriptional and signaling programs drive human germ cell lineage specification from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 21: 517–532.E5, 2017.
- Yamashiro, C., Sasaki, K., Yabuta, Y., Kojima, Y., Nakamura, T., Okamoto, I., Yokobayashi, S., Murase, Y., Ishikura, Y., Shirane, K., Sasaki, H., Yamamoto, T., and Saitou, M. Generation of human oogonia from induced pluripotent stem cells in vitro. Science, 362; 356–360, 2018.
- Nagaoka, S. I., Nakaki, F., Miyauchi, H., Nosaka, Y., Ohta, H., Yabuta, Y., Kurimoto, K., Hayashi, K., Nakamura, T., Yamamoto T., and <u>Saitou, M.</u> ZGLP1 is a determinant for the oogenic fate in mice, *Science*. 367; eaaw4115, 2020.