【本件リリース先】
文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関

広島大学

NEWS RELEASE

広島大学広報グループ
〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2
TEL：082-424-4383 FAX：082-424-6040
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

令和８年１１月25日

精子や卵子のもとになる細胞を安定して増やす鍵を解明
―細胞と周囲の「足場」は、強すぎず弱すぎない関係が重要―

論文掲載

【本研究成果のポイント】

■将来、精子や卵子になる「始原生殖細胞（PGC）」を培養する際、細胞が本来の性質を失い、別の細胞へ変化してしまう仕組みを明らかにしました。

■PGC と細胞を支える周囲の細胞外マトリックス（以下「足場」という。）との結び付きが強すぎると、PGC が本来の性質を失い、体を構成する細胞へ変化することを突き止めました。

■一方、足場との結び付きを弱めすぎると、PGC が増殖しにくくなることも分かりました。

■本成果は、さまざまな鳥類の PGC を長期間安定して増やす技術（PGC 培養技術）の確立や、これを応用した絶滅の危機にある鳥類の保全につながることが期待されます。

【掲載論文】

・**論文名**：Cell-matrix interactions regulate stable lineage commitment and the self-renewal of chicken primordial germ cells
・**掲載誌名**：Development
・**著者名**：市川 健之助 [1,2,3,*], 元榮 柚花 [3], Samer Halabi[1], Anna Raper[1], Lorna Taylor[1], 渡邊 天海 [3], 江崎 僚 [3], 松崎 芽衣 [3], 堀内 浩幸 [2,3,*], Michael J. McGrew[1,*] (*責任著者)
・**著者の所属機関**：１ エディンバラ大学 ロスリン研究所
２ 広島大学 ゲノム編集イノベーションセンター
３ 広島大学 大学院統合生命科学研究科
・**掲載日時**：2026 年 11 月 24 日
・**DOI**：10.1242/dev.205631

【概要】

広島大学ゲノム編集イノベーションセンター／大学院統合生命科学研究科の市川健之助 助教（研究当時は英国エディンバラ大学ロスリン研究所 研究員）と堀内浩幸 教授、英国エディンバラ大学ロスリン研究所の Michael J. McGrew （マイケル・J・マクグルー）教授らの国際共同研究グループは、将来、精子や卵子になる「始原生殖細胞（PGC）」（※１）を本来の状態に保ちながら増やすには、細胞とその周囲の足場（細胞外マトリックス）（※２）との適度な相互作用が必要であることを明らかにしました。

現在、胚から取り出した PGC を 100 日以上にわたって安定して培養できる脊椎動

物は、ニワトリとガチョウに限られています。PGC を長期間培養できれば、ゲノム編集した鳥類の作出や遺伝資源の保存に活用できますが、ほかの鳥類では、培養中に PGC が本来の性質を失って別の細胞へ変化したり、増殖できなくなったりすることが課題となっていました。

研究グループは、遺伝子の働きを網羅的に調べる RNA-seq やゲノム編集技術を用いて、PGC と細胞を支える足場との関係を詳しく解析しました。その結果、足場との結び付きが強すぎると、PGC が「部分的な上皮間葉転換」（※３）と呼ばれる変化を経て、体を構成する細胞へ変化することが分かりました。反対に、足場との結び付きや、細胞の増殖に関わる FAK シグナルを弱めすぎると、PGC が増殖しにくくなることも明らかになりました。

つまり、PGC を本来の状態に保ちながら増やすためには、細胞と足場との関係を「強すぎず、弱すぎない」状態に保つ必要があります。研究グループは、この「ちょうど良い加減」を「ゴルディロックスの原理」（※４）として示しました。今回の成果は、さまざまな鳥類の PGC を安定して培養する技術の開発につながり、鳥類のゲノム編集研究や希少鳥類の遺伝資源保全に貢献すると期待されます。

本研究成果は、英国の国際学術誌『*Development*』に掲載されました。

【背景】

始原生殖細胞（PGC）は、将来、精子や卵子へと分化する前駆細胞です。ニワトリの PGC は体外で長期間培養でき、凍結保存による遺伝資源保全に活用されるほか、ゲノム編集技術と組み合わせたアレルゲン除去卵の作出など、多様な分野の発展に貢献しています。

しかし、ニワトリとガチョウ以外の脊椎動物では、胚由来 PGC の長期安定培養は依然として困難です。例えば、トリインフルエンザに抵抗性を持ち免疫研究に不可欠な「マガモ（アヒル）」、世代交代が早く発生生物学のモデル「ウズラ」、音声学習などの神経科学のモデル「キンカチョウ」などにおいて、PGC の安定培養とゲノム編集を実装した基礎研究の発展が強く望まれています。また、トキなど絶滅危惧鳥類の保全にも、PGC の安定培養の達成が不可欠です。

ニワトリの PGC は半接着性の浮遊細胞として増殖しますが、一部の細胞が培養皿の底に接着し、線維芽細胞様の「体細胞」へ自発的に変化（体細胞転換）してしまうことが知られていました（図 1）。研究グループは、この「体細胞への変化」と「自己複製能の低下」が関連しており、他種における PGC 長期培養を阻む主要因であるとの仮説を立て、分子メカニズムの解明に挑みました。



図 1. 培養下のニワトリ PGC. PGC は円形の半接着性浮遊細胞として維持されるが，時折，接着性の体細胞へと変化する（矢頭）.
出典：Ichikawa et al., *Development*, 2026 (CC BY 4.0).

【研究成果の内容】

1. PGC と足場（細胞外マトリックス）との過剰な相互作用が、「部分的な上皮間葉転換（partial EMT）」を介した体細胞への転換を引き起こす

未分化な PGC と体細胞化した PGC の網羅的遺伝子発現解析（RNA-seq）を行った結果、体細胞化した PGC では上皮系マーカー（*CDH1* など）の低下と間葉系マーカー（*VIM*、*SNAI2*、*ZEB1*、*TWIST1* など）の上昇が確認されました。これにより、PGC はがんの転移などで見られる「部分的な上皮間葉転換（partial EMT）」を介して体細胞へ変化することが判明しました。

続いて、体細胞化すると緑色蛍光（eGFP）が消えるゲノム編集ニワトリ由来の PGC（*PRDM14* $^{eGFP/+}$、文部科学省 NBRP より入手）を用い、細胞外マトリックス成分でコーティングした培養皿で 12 日間培養しました。その結果、コーティングなしに比

べ、体細胞化した（蛍光を失った）PGC の割合が有意に増加しました。これにより、足場との過剰な接着・相互作用が体細胞化の引き金であることが実証されました。

2. 自己複製（増殖）には一定レベルの足場との相互作用と FAK シグナルが必須

細胞接着抑制剤でコーティングした培養皿や、インテグリン（接着受容体）の下流で働く「接着斑キナーゼ（FAK）」の阻害剤を用いた実験では、PGC の増殖能力が著しく低下しました。つまり、半接着性の浮遊状態で増えるニワトリ PGC であっても、増殖を維持するためにはある程度の足場との相互作用（インテグリン-FAK シグナル）が必須であることが分かりました。

3. 鳥類 PGC の安定培養には強すぎず、弱すぎない、ちょうどいい加減の足場との相互作用が必要

これらの結果より、ニワトリ PGC の培養には、細胞とマトリックスの相互作用が「強すぎると体細胞化してしまい、弱すぎると増殖できなくなる」という『ゴルディロックスの原理（ちょうど良い加減）』が働いていることが明らかになりました（図 2）。

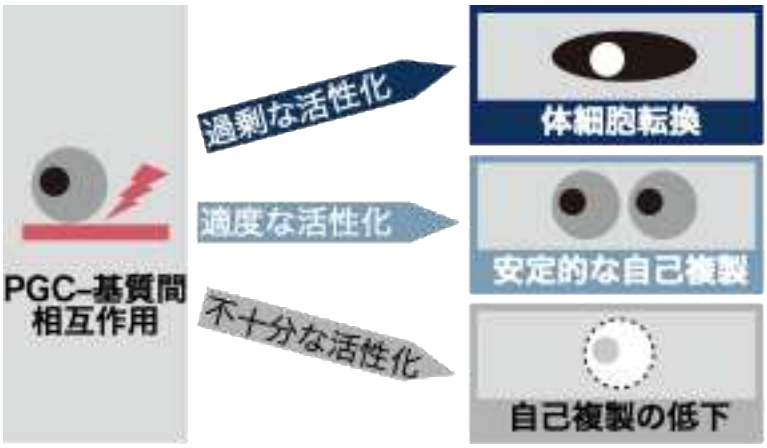

図 2. 基質間相互作用を介した PGC の運命決定機構.
出典：Ichikawa et al., *Development*, 2026 より改変
(CC BY 4.0).

【今後の展開】

今後は、アヒル、ウズラ、キンカチョウなどの将来、精子や卵子になる細胞（PGC）を、本来の性質を保ったまま長期間安定して増やすため、培養に使う薬剤などの改良を進めます。こうした技術が確立されれば、これらの鳥類へのゲノム編集技術の実装や、さらには絶滅の危機にある鳥類の細胞を保存し、将来にわたって遺伝的な多様性を守る技術にもつながることが期待されます。

【研究資金】

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。

- 日本学術振興会（JSPS），海外特別研究員（市川健之助）
- 一般財団法人旗影会， 研究助成 （市川健之助）
- 英国バイオテクノロジー・生物科学研究会議（BBSRC), Early Career Researcher ISP Grant（市川健之助）
- Colossal Biosciences 社（Michael J. McGrew，市川健之助）
- 英国バイオテクノロジー・生物科学研究会議（BBSRC）ほか，the Engineering Biology at Easter Bush (EB2) Hub RF2512 (Samer Halabi)
- 日本学術振興会（JSPS），科学研究費補助金 19H03107（堀内浩幸）
- 文部科学省，ナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP)（堀内浩幸）
- 科学技術振興機構（JST）共創の場形成支援プログラム（COI-NEXT）JPMJPF2010（堀内浩幸）
- 英国バイオテクノロジー・生物科学研究会議（BBSRC), Institute Strategic Grant

Funding BB/P0.13732/1, BB/P013759/1 (Michael J. McGrew)

【用語解説】

※1: 始原生殖細胞（PGC：Primordial germ cells）

将来、精子や卵子（配偶子）へと分化する未分化な幹細胞。配偶子の凍結保存や、受精卵へのゲノム編集ツールの導入が困難なニワトリでは、この PGC を遺伝資源の保存やゲノム編集個体の作出に応用している。

※2: 細胞外マトリックス（ECM：Extracellular matrix）

細胞の周囲に存在するコラーゲンやフィブロネクチン、ラミニンなどのタンパク質からなる構造体。細胞の足場となるだけでなく、細胞表面の受容体（インテグリンなど）を介して細胞内にシグナルを伝え、増殖や分化を制御する。

※3: 部分的な上皮間葉転換（partial EMT）

細胞同士が密着した「上皮系」の性質を持つ細胞が、移動能や浸潤能を持つ線維芽細胞様の「間葉系」の性質へと変化する現象を EMT と呼ぶ。ニワトリ PGC はもともと上皮系と間葉系の両方のマーカーを併せ持つ中間的な状態にあり、そこからより強い間葉系の性質（体細胞）へと移行するため「部分的な（partial）EMT」と位置付けられる。

※4: ゴルディロックスの原理（Goldilocks principle）

イギリスの童話『3 びきのくま』の少女ゴルディロックスが「熱すぎず、冷たすぎない、ちょうど良い温かさのスープ」を選んだことに由来し、ある現象が成立するためには極端ではなく「適度な範囲（ちょうど良い加減）」の条件が必要であることを指す概念。

【お問い合わせ先】

〈研究に関すること〉
広島大学　ゲノム編集イノベーションセンター/大学院統合生命科学研究科
助教　市川健之助
教授　堀内浩幸
Tel：082-424-7970
E-mail：kennosuke-ichikawa@hiroshima-u.ac.jp（市川）
hhori10@hiroshima-u.ac.jp（堀内）

〈報道に関すること〉
広島大学 広報グループ
Tel：082-424-4383　FAX：082-424-6040
E-mail：koho@office.hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：Ａ４版　４枚