

報道関係者各位

2026年4月21日

国立成育医療研究センター

世界初・男児の生殖細胞で DNA メチル化が確立する時期を解明  
～ iPS 細胞を活用した不妊治療開発への足掛かりに～

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵、理事長：五十嵐隆）の前・細胞医療研究部 渡部聡朗（現・共同研究管理室）、泌尿器科 長谷川雄一、病理診断部 義岡孝子らの研究グループは、男児の生殖細胞を調べ、DNA にメチル化<sup>1</sup>が確立する発達段階は生後3か月から2歳くらいまでということの世界で初めて明らかにしました。

生殖細胞における DNA メチル化が正常に起こらないと、ゲノムに寄生しているレトロウイルス<sup>2</sup>が爆発的に活性化し、生殖細胞が死滅して、不妊につながるということが知られています。そのため、不妊のメカニズムを明らかにしていくために、本研究結果が役立つと思われます。また、今回の成果により、DNA メチル化状態を指標に生殖細胞の発達状態を決定することが可能になりました。本研究は、iPS 細胞からの精子発生といった、将来の不妊治療を開発していくために基盤となる研究成果です。

本研究結果は、国際的な学術誌「Nature Communications」に掲載されました。



【図1：サルを活用して、男児の生殖細胞の DNA メチル化確立の時期を決定】

<sup>1</sup> DNA メチル化：DNA 上の化学修飾で細胞が遺伝子のスイッチを ON/OFF する仕組みのひとつ。

<sup>2</sup> レトロウイルス：RNA を遺伝物質として持ち、感染した細胞内で逆転写酵素を使って RNA から DNA を合成する（逆転写）ウイルス群です。この合成した DNA を宿主の DNA に組み込み、長期的に潜伏・増殖する特性があります。

## 【プレスリリースのポイント】

- ヒトやサル<sup>3</sup>の雌雄生殖細胞で起こる DNA メチル化確立の時期を世界で初めて解明しました。
- 男性は生後 3 か月から 2 歳くらいまでに、女性では年齢によらず二次卵胞<sup>3</sup>内の卵子で確立することが分かりました。
- ヒトの生殖細胞発生ステージを決定するのに役立つ基礎的な知見となります。
- iPS 細胞からの配偶子（精子・卵子）作製の研究を推進するための足がかりとなる成果です。

## 【背景・目的】

マウスにおける研究から、生殖細胞の発生過程においては、DNA へのメチル化修飾がゲノム全体でいったん消去されて、その後再確立することが知られています。ヒトの生殖細胞では DNA メチル化の消去が受精後 10 週までに起こることは明らかにされていましたが、再確立が起こる時期についてはこれまで分かっていませんでした。

DNA メチル化の確立は、生殖細胞発生に特徴的なイベントであり、DNA メチル化レベルは生殖細胞の発生段階を決定する分子的指標となります。ヒト生殖細胞の研究や不妊研究にも役立つと考えられるものの、ヒトでは DNA メチル化確立に関する研究がこれまでまったく行われていませんでした。

## 【研究概要】

研究グループは、初めに発生過程のサンプルを比較的容易に入手できる二種類のサル（マーモセットとカニクイザル）を用いて雄の生殖細胞の DNA メチル化確立の時期を確認しました。そして、両種のサルの生殖細胞では、DNA メチル化確立が生後にスタートして、おおよそ 1 歳程度までに渡って徐々に確立されていくことが分かりました。

このサルにおける結果から、ヒトでも同様な時期に起こることが予想されました。そこで、国内（国立成育医療研究センター、新潟大学、自治医科大学、東邦大学）および国外の医療機関（UCSF、ユペンハーゲン大学）と協力して、生後から 2 歳程度を中心とした男児の精巣生殖細胞を調べ、生後 3 か月から 2 歳にかけて DNA メチル化の確立が行われていることを明らかにしました。

### [研究に用いた精巣検体]

- ・ 小児がん患者さんの妊性を保存するために採取した精巣組織
- ・ 奇形腫のために摘出した精巣内に含まれる正常な精巣組織
- ・ マーモセットおよびカニクイザル精巣

---

<sup>3</sup> 二次卵胞：卵巣内で原始卵胞が成長し、顆粒膜細胞が多層（2～3 層以上）に増殖して卵子を取り囲む状態の卵胞のこと。

[研究に用いた卵巣検体]

- ・子宮がん患者さんから摘出した正常な卵巣組織
- ・マーモセットおよびカニクイザル卵巣

[DNA メチル化の検出方法]

- ・シングルセルバイサルファイトシーケンシング<sup>4</sup>
- ・免疫染色

### 【今後の展望・発表者のコメント】

- これまで決定することが難しかった男児の生殖細胞の発生状態を推定する指標となる。iPS 細胞からの精子・卵子作製研究やヒト生殖細胞発生研究を促進する基礎的な成果だと考えています。
- 今回の研究ではマーモセットとカニクイザルでしっかりとした結果を出し、それを基にヒトの研究を行いました (図 1)。これによりヒトの研究を効率的に進めることができ、ヒトのデータを補強することができました。サルを活用してヒトの生物学を解明するモデルとなるような研究になりました。今後同様なアプローチの研究が行われるようになるのではと考えています。

### 【発表論文情報】

タイトル: Establishment of DNA methylation during primate germ cell development

執筆者: 小島一晃<sup>1,2</sup>, Yi Li<sup>3</sup>, 富澤信一<sup>4</sup>, 小原実穂<sup>5</sup>, 久世裕太<sup>6</sup>, 佐藤拓哉<sup>6</sup>, 江端俊伸<sup>6</sup>, 一丸(首浦)武作志<sup>7</sup>, Mei Cao<sup>8</sup>, 服部竜也<sup>9</sup>, 前澤創<sup>9</sup>, Sofia B Winge<sup>10</sup>, Kristian Almstrup<sup>10,11</sup>, 仲木竜<sup>12</sup>, 佐藤慎哉<sup>13</sup>, 宮城洋平<sup>13</sup>, 醍醐弥太郎<sup>14,15</sup>, 義岡孝子<sup>16</sup>, 長谷川雄一<sup>17</sup>, 木下義晶<sup>18</sup>, 日向泰樹<sup>19</sup>, 守屋仁彦<sup>19</sup>, 小林秀行<sup>20</sup>, Laurence Baskin<sup>8</sup>, 山海直<sup>5</sup>, 渡部聡朗<sup>1,2,\*</sup>

所属:

- 1) 国立成育医療研究センター 細胞医療研究部
- 2) 実験動物中央研究所 マーモセット研究部
- 3) Department of Urology, Center for Reproductive Sciences, University of California, San Francisco
- 4) 横浜市立大学 医学部 組織学
- 5) 霊長類医科学研究センター
- 6) 株式会社ダイナコム
- 7) 佐賀大学 医学部 分子生命科学講座

---

<sup>4</sup> シングルセルバイサルファイトシーケンシング: 単一細胞レベルで全ゲノムの DNA メチル化 (メチローム) を 1 塩基分解能で解析する技術のこと。

- 8) Department of Urology, University of California, San Francisco
- 9) 東京理科大学 創域理工学部
- 10) Department of Growth and Reproduction, Copenhagen University Hospital-Rigshospitalet
- 11) Department of Cellular and Molecular Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen
- 12) 株式会社 Rhelixa
- 13) 神奈川県立がんセンター 臨床研究所 がん分子病態学部
- 14) 東京大学 医科学研究所 学術研究基盤支援室
- 15) 滋賀医科大学 腫瘍センター
- 16) 国立成育医療研究センター 病理診断部
- 17) 国立成育医療研究センター 泌尿器科
- 18) 新潟大学 小児外科
- 19) 自治医科大学 小児泌尿器科
- 20) 東邦大学 泌尿器科

掲載誌：Nature Communications

DOI：10.1038/s41467-026-71405-z

### 【特記事項】

本研究は以下の研究費によって実施されました。

1. AMED 革新的先端研究開発支援事業 PRIME 健康・医療の質の向上に向けた早期ライフステージにおける分子生命現象の解明「霊長類生殖細胞形成における DNA メチル化確立に関する研究」研究代表者：渡部聡朗 JP19gm6310010
2. 科研費 国際共同研究加速基金（海外連携研究）「ヒト雄性生殖細胞における DNA メチル化確立の解析」研究代表者：渡部聡朗 24KK0143
3. 科研費 学術変革領域研究 コホート・生体試料支援プラットフォーム 研究代表者：醍醐弥太郎 22H04923
4. JST さきがけ 加齢変容「霊長類精子幹細胞系に備わる老化抑止メカニズム」研究代表者：渡部聡朗 JPMJPR228B
5. 科研費 学術変革領域研究 A 生殖ライフスパン「次世代のためのゲノム恒常性」研究代表者：中馬新一郎 23H04953

### 【問い合わせ先】

国立成育医療研究センター 企画戦略局 広報企画室 神田・村上  
電話：03-3416-0181（代表） E-mail:koho@ncchd.go.jp