

研究室紹介

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構
基礎生物学研究所

生殖細胞研究部門

教授 吉田 松生



桜満開の岡崎城にて

基礎生物学研究所、通称「基生研(きせいけん)」は、愛知県岡崎市にある研究所です。生殖細胞研究部門は、2008年に吉田が前任の京都大学より着任してスタートし、現在5年目を迎えました。

私たちは、ほ乳類(マウス)の精子形成、特に幹細胞の研究を行っています。次の世代に命を伝える精子、その「おおもと」となる幹細胞がわれわれの研究対象です。幹細胞の正体はどのようなものなのか? 精巣のどこでどんなふうに振舞っているのか? どうやって遺伝情報を正しく伝えているのか? これを少しでも明らかにしたい(垣間見たい)、というのが、私たちのモチベーションです。「幹細胞は自己複製と分化をする」というけれど、これですべて分かった気になれるほど簡単なものではない、と、日々幹細胞と格闘しています。

メンバーのバックグラウンドは理学、農学、薬学、理工学、医学などまちまちです。基生研は大学共同利用機関法人 自然科学研究機構に属する研究所ですが、総合研究大学院大学、通称「総研大(そうけんだい)」の生命科学研究科 基礎生物学専攻として大学院課程をもっています。私たちの研究室でも、3名の大学院の学生さんが学んでいます。学生さんの出身学部も多彩です。基生研では多彩な生物を対象とする研究が行われており、視野を広げてくれる研究環境です。

生殖関連では、メダカやショウジョウバエ、ミジンコなどを対象とした研究が行われており、とても刺激になります。

私たちが挑戦している究極の問いかけは既に記したので、研究の内容と位置づけを少し詳しく記そうと思います。ほ乳類精子形成幹細胞研究の扉を開いたのは形態学でした。1960-70年代に、マウス精巣に存在する生殖細胞のなかでも未熟な集団(未分化型精原細胞)の形態的特徴が明らかにされました。単独で存在する細胞(1つの細胞質に1つの核をもつ)とともに、2個、4個、8個、16個、... という2のn乗個の精原細胞が数珠つなぎに連結した合胞体がたくさん存在することが見つかったのです。減数分裂する精母細胞や半数体の精子細胞では、何十何百という細胞が連結していることもわかりました。これらの観察結果から、単独のAs(A-single)型精原細胞こそが幹細胞であり、2、4、8と連結した細胞は不可逆的に分化に向かった細胞であるというモデル「Asモデル」が提出され、定説となっています(図1)。

Asモデルはすばらしいモデルです。当時の最先端の技術で観測された結果に基づいて、幹細胞が枯渇せずに分化細胞を生み出し続けるメカニズムに対して、シンプ

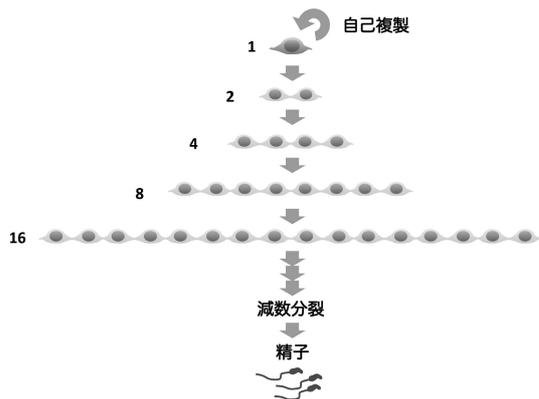


図1 従来考えられてきた精子形成幹細胞の「Asモデル」
単独で存在するAs型精原細胞だけが自己複製する幹細胞であり、2個以上つながった細胞は不可逆的に分化に運命づけられているとする説。

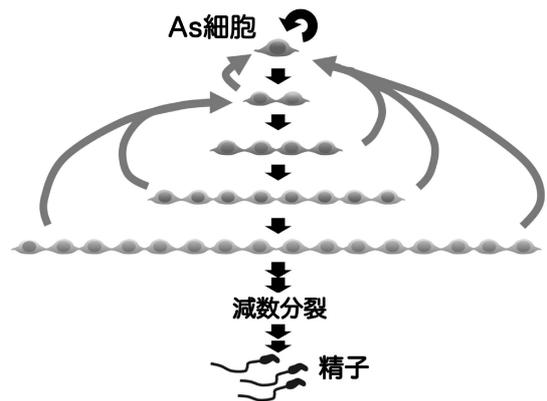


図2 われわれの提唱する精子形成幹細胞の新しいモデル
2個以上連結した精原細胞も、時にちぎれて、1個または短い連結細胞となる。As型精原細胞と比較的短い連結細胞が行ったり来たりすることにより「幹細胞システム」が成り立っている、という考え方。

ルかつ明確な説明を与えています。実際、Asモデルは、その後の多くの研究の基盤となってきました。しかし、固定標本に基づく観察は、時間を越えた細胞の挙動を直接観察できないという宿命をもっています。例えば、4個連結したAal-4細胞は、本当に必ずApr細胞（2個連結）から生まれて、Aal-8細胞（8個連結）になっていくのか、本当のところは誰も知り得ませんでした。Asモデルから40年程時代を下った現在、幸いなことにわれわれは、細胞の時間を越えた挙動を直接知ることができるいくつかの手段を手に入れています。具体的には、GFPなどの蛍光タンパク質を利用した可視化によるライブイメージング、Creリコンビナーゼを利用したパルス標識による運命追跡などです。そこで、これらの手法を使って、「未分化型精原細胞」の精巣のなかでのありのままの挙動を観測することによって、Asモデルを再検討することは現実的なチャレンジとなっています。

マウス個体を用いたライブイメージングは、今でこそ多くの研究室がトライしていますが、今世紀初頭には、まさに試行錯誤でした。先は見えず、時間もかかりましたが、楽しい時間でした。それはそれとして、ライブイメージングやパルス標識実験によって未分化型精原細胞のありのままの挙動を精巣内で観察できるようになると、いくつかのことがはっきりしてきました。まず第1に、Asモデルの提唱する挙動が確かに観察されました。つまり、細胞分裂を経てAprはAal-4に、次いでAal-8へと長くなる様子が観察されたのです。今から思うと技術や知識の限られた時代の、先達の慧眼に頭が下がります。その一方で、Asモデルで想定していない細胞の挙

動も見つかりました。精原細胞同士を繋ぐ細胞間連絡がちぎれることによって合胞体が断片化して、As細胞や短い合胞体を生じるという発見です。これらの観察結果などから私たちは、Asだけが幹細胞だけではなく、合胞体を形成する細胞も含めて可逆的な幹細胞システムを作っているという可能性を提唱しています（図2）。他にも、幹細胞が精細管のなかで、血管の近くに偏りつつも動き回っていること、分化のタイミングが組織内のレチノイン酸の周期的変動によってもたらされていることなど、面白いことがたくさん分かってきています。

現在は、精子形成幹細胞システムの真の姿を、2013年の最高の実験と解析の手法で理解しようと努めています。これ以上詳しくは書きませんが、細胞レベルでの幹細胞の観察を突き詰めるとともに、網羅的な遺伝子発現解析や数理統計学的解析やモデリングを組み合わせ、幹細胞のことがどこまで理解できるか、毎日研究しています。

ポリシーというほどのものではありませんが、主宰者である吉田自身が、研究を楽しみたいと思っていますし、ラボメンバーにも心底楽しんで欲しいと思っています。一人ひとりが何が大切かを妥協せずに考え続け、実験を通して生き物に問い続けることは楽（らく）なことではありません。基盤となる知識や技術、根性が常に問われます。しかし、真剣に生き物と向き合うことは、楽しみがいのあることと信じています。そして、後の研究者に恥ずかしくない貢献をする。簡単ではありませんが、誇りは高く、の心意気です。学会や論文を通して、外国の（もちろん日本人もですが）見ず知らずの研究者とともす

ぐに友だちになれるのは、サイエンスのすばらしさです。研究なんて所詮、人生のほんの一部ですから、このことを忘れずに、人生的一幕を楽しめるような研究室でありたいと思っています。

大学院生やポストドクで参加されることに興味をおもちの方がいらっしゃいましたら、いつでもご連絡ください。

吉田松生 shosei@nibb.ac.jp

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構

基礎生物学研究所生殖細胞研究部門

〒448-8787 岡崎市明大寺町東山5-1

tel : 0564-59-5865

(代表論文)

- ・ Sugimoto R, et al (2012) Retinoic acid metabolism links the periodical differentiation of germ cells with the cycle of Sertoli cells in mouse seminiferous epithelium. *Mec Dev* 128, 610-624.
- ・ Klein AM, et al (2010) Mouse germ line stem cells undergo rapid and stochastic turnover. *Cell Stem Cell* 7, 214-224.
- ・ Nakagawa T, et al (2010) Functional hierarchy and reversibility within the murine spermatogenic stem cell compartment. *Science* 328, 62-67.
- ・ Yoshida S, et al (2007) A vasculature-associated niche for undifferentiated spermatogonia in the mouse testis. *Science* 317, 1722-1726.
- ・ Nakagawa T, et al (2007) Functional identification of the actual and potential stem cell compartments in mouse spermatogenesis. *Dev Cell* 12, 195-206.
- ・ Yoshida S, et al (2006) The first round of mouse spermatogenesis is a distinctive program that lacks the self-renewing spermatogonia stage. *Development* 133, 1495-1505.
- ・ Yoshida S, et al (2004) Neurogenin3 delineates the earliest stages of spermatogenesis in the mouse testis. *Dev Biol* 269, 447-458.