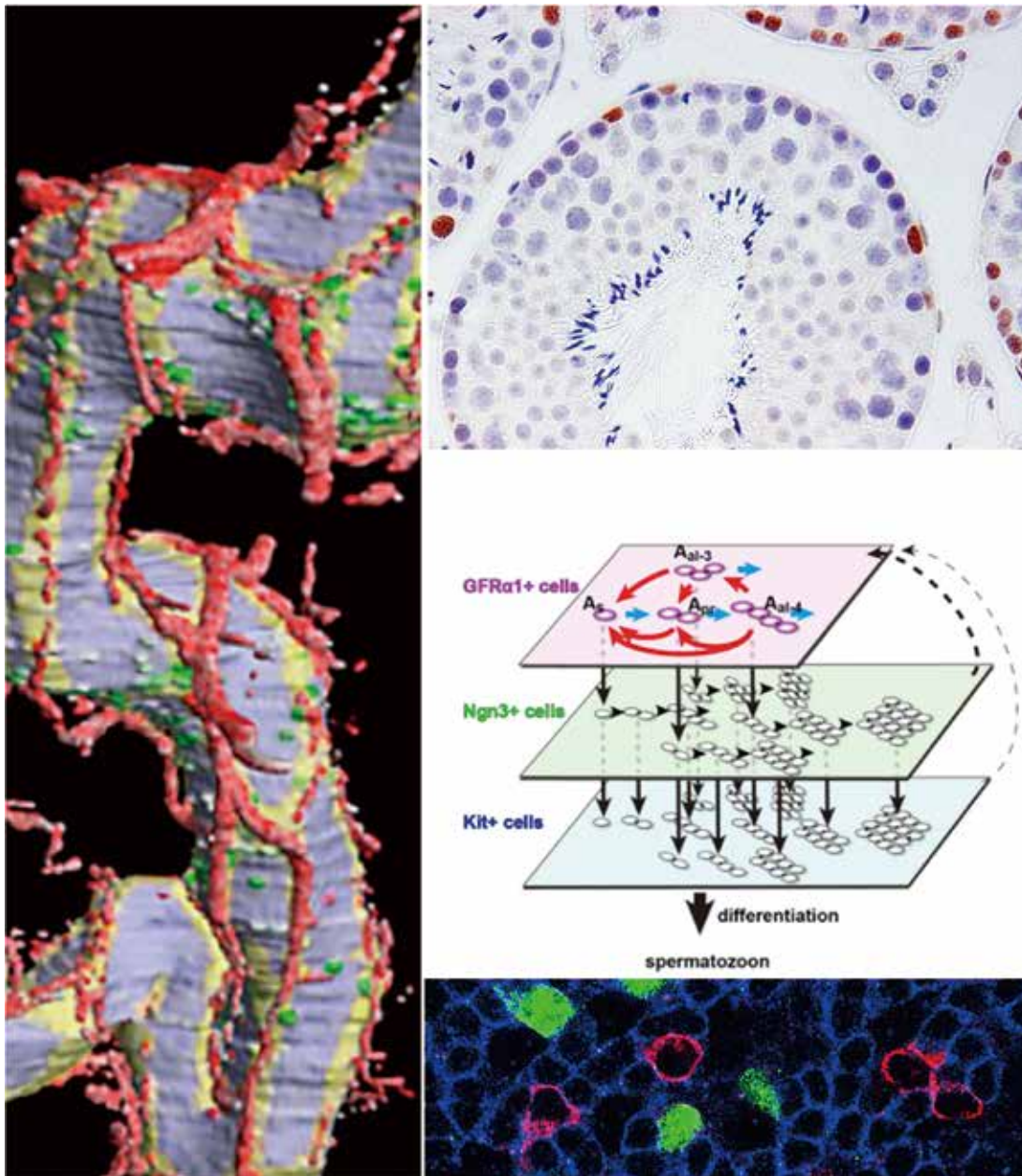


世代をつなぐ精子幹細胞の謎

われわれほ乳類を含む多くの動物では、長期間にわたって多数の精子を生み出し、確実に子孫を残す。一方、一つ一つの精子は、遺伝情報を正しく複製して次世代に伝える。この、一見相反する、しかし生命にとって本質的に重要な、高い生産性と正確性はいかに実現されているのか？生殖細胞研究部門では、マウス精子幹細胞の実体と挙動を解明して、この謎に挑戦する。



Members

教授
吉田 松生

助教
北舘 祐
中川 俊徳

技術課技術職員
水口 洋子

NIBB リサーチフェロー
池田 達郎

博士研究員
平 誠司

総合研究大学院大学
大学院生
日本学術振興会特別研究員
平野 高大

特別共同利用研究員
佐藤 俊之
(名古屋大学)

特別実習生
吉戸 香奈
(名古屋大学)

技術支援員
今 弥生
丸山 亜裕美

事務支援員
久保木 悠子

マウス精巣と精子形成のさまざまなイメージ。
 (左) 精細管の立体再構成像。緑色の未分化型精原細胞は、血管(赤色)の付近に偏っている。
 (右上) 分化に向かった未分化型精原細胞の染色像(茶色)。
 (右中) 精子幹細胞システムの機能的な階層性と可逆性の概念図。
 (右下) 精細管の免疫染色像。異なる色に染まる様々な分化段階の細胞が入り混じっている。
 図は文献 1、2、5 より許諾を得て転載

精子幹細胞を探索する

精巣で作られる精子は次の世代に命を伝える。この根源的な営みは、精子幹細胞が支えている。幹細胞は、自己複製と分化の絶妙なバランスをとり、精子が枯渇することも、未分化細胞が溜ることもなく、一生にわたって精子を作り続ける。では、精巣の中で、どの細胞が「幹細胞」で、どこで、どのように挙動（増殖、自己複製、分化、脱分化、死）しているのでしょうか？

1950年代から1970年代にかけて、精子形成とその幹細胞について組織形態学的な基礎が確立された。現在われわれは、ライブイメージングやパルス標識といった、当時は不可能だった手法によって時間スケールを導入し、細胞の挙動を解析することが出来る。更に、数理モデリングの方法論を用いて精子幹細胞の正体とその動態を問い直している。その結果、教科書とは違う精子幹細胞の姿が見えてきた。

幹細胞は異なる状態を行き来する

従来、幹細胞は一つ一つバラバラの「As細胞」だけだと考えられてきた。我々は、As細胞とともに2つ以上の細胞が繋がった「合胞体」も幹細胞として働くことを見出し、幹細胞はこれらの状態を行き来するモデルを提唱している（文献3）。

分化に向かった細胞が逆戻り

幹細胞は、分化に向かうと二度と自己複製しないと考えられてきた。我々は、ある分化段階までは自己複製する潜在能力を維持し、組織が障害を受けると高い頻度で幹細胞に戻ることを明らかにした（文献5、7）。

動き回る幹細胞と「開かれたニッチ」

幹細胞は、特定のニッチ領域に集まって自己複製シグナルを受ける例が多く知られている。しかし我々は、精巣はこのような特殊な場所を持たず、幹細胞は血管の近くに偏りつつも分化細胞の間に散らばっていること、さらに、この領域で活発に動き回るダイナミックな存在であることを発見した（文献2、5、6）。

「開かれたニッチ」で自己複製と分化を両立する

幹細胞は一般に、自己複製する細胞と分化する細胞を生む非対称分裂を行うと考えられてきた。我々は、精子幹細胞一つ一つはバラバラの運命を辿るが集団としては自己複製と分化のバランスを完璧にとっていることを発見した。さらに、同じように分化シグナルに晒されるにも拘わらず、分化する細胞と未分化にとどまる細胞を生じる分子メカニズムを発見した（文献1、2、3）。

幹細胞の周期的分化

興味深いことに、幹細胞は、8.6日ごとに同調して分化する。我々は、レチノイン酸の合成が周期的に起こることが引き金となって、この周期的分化が起こるというモデルを提唱し

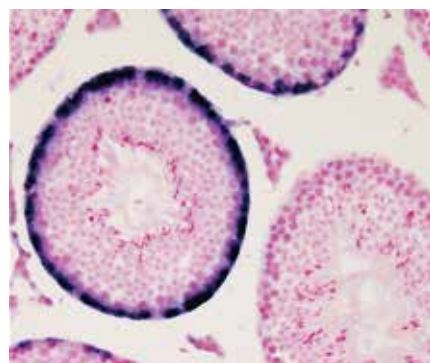


図1. 未分化型精原細胞の周期的な分化
分化した直後の細胞を青色で染色した。精細管の場所によって分化のタイミングが異なる。

幹細胞システムの全体像を理解する

以上のような断片的な知識を総合して幹細胞システムの全体像を理解することが目下の課題である。幹細胞たちは、これからどんな素顔を見せてくれるだろうか？

参考文献

1. Tokue, M., Ikami, K., Mizuno, S., Takagi, C., Miyagi, A., Takada, R., Noda, C., Kitadate, Y., Hara, K., Mizuguchi, H., Sato, T., Taketo, M. M., Sugiyama, F., Ogawa, T., Kobayashi, S., Ueno, N., Takahashi, S., Takada, S., and Yoshida, S. (2017). SHISA6 confers resistance to differentiation-promoting Wnt/beta-catenin signaling in mouse spermatogenic stem cells. *Stem Cell Reports* 8, 561-575.
2. Ikami, K., Tokue, M., Sugimoto, R., Noda, C., Kobayashi, S., Hara, K., and Yoshida, S. (2015). Hierarchical differentiation competence in response to retinoic acid ensures stem cell maintenance during mouse spermatogenesis. *Development* 142, 1582-1592.
3. Hara, K., Nakagawa, T., Enomoto, H., Suzuki, M., Yamamoto, M., Simons, B.D., and Yoshida, S. (2014). Mouse spermatogenic stem cells continually interconvert between equipotent singly isolated and syncytial states. *Cell Stem Cell* 14, 658-672.
4. Sugimoto, R., Nabeshima, Y., and Yoshida, S. (2012). Retinoic acid metabolism links the periodical differentiation of germ cells with the cycle of Sertoli cells in mouse seminiferous epithelium. *Mech Dev* 128, 610-624.
5. Nakagawa, T., Sharma, M., Nabeshima, Y., Braun, R.E., and Yoshida, S. (2010). Functional hierarchy and reversibility within the murine spermatogenic stem cell compartment. *Science* 328, 62-67.
6. Yoshida, S., Sukeno, M., and Nabeshima, Y. (2007). A vasculature-associated niche for undifferentiated spermatogonia in the mouse testis. *Science* 317, 1722-1726.
7. Nakagawa, T., Nabeshima, Y., and Yoshida, S. (2007). Functional identification of the actual and potential stem cell compartments in mouse spermatogenesis. *Dev Cell* 12, 195-206.

教授
吉田 松生



助教
北館 祐



助教
中川 俊徳

