

## 自己評価報告書

平成 23 年 5 月 6 日現在

機関番号：63904

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20116004

研究課題名（和文）マウス精巣における GSC/ニッチ・システムの解明

研究課題名（英文）Investigation of GSC/niche-system in the mouse testis

## 研究代表者

吉田 松生 (YOSHIDA SHOSEI)

基礎生物学研究所・生殖細胞研究部門・教授

研究者番号：60294138

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・発生生物学

キーワード：配偶子 精子 幹細胞 ニッチ マウス 精巣

## 1. 研究計画の概要

本研究は、マウスの GSC(配偶子幹細胞)である精子形成幹細胞と、それを制御するニッチ細胞、及びニッチの場の実体を解明することを目的として研究を行っている。独自に開発したライブイメージングやパルス標識法を駆使して、精巣内での生きた幹細胞のふるまいを解明し、ほ乳類精巣で精子形成が継続して進行することを保証するメカニズムに挑戦している。

## 2. 研究の進捗状況

現在までの主な研究成果を、以下にまとめる。これらの結果は、今まで知られていなかった精子幹細胞の性質を明らかにするものであった。

(1) マウス GSC 集団の持つ階層性と可逆性の発見(雑誌論文 3, 4)：幹細胞は限定された少数の細胞ではなく、主に自己複製する「真の幹細胞」と、そこから分化を開始しているが自己複製能を維持して「真の幹細胞」に戻って自己複製する潜在能力を維持している「ポテンシャル幹細胞」が、多層的な細胞集団として幹細胞として機能することを見いだした。この時、不可逆的に分化に向かうと信じられていた連結した精原細胞が、断片化することをライブイメージング法により直接証明した。以上は、1971年に提唱された定説(いわゆる As モデル)を修正するものであった。

(2) マウス GSC が頻繁に入れ替わることの発見(雑誌論文 2)：パルス標識された GSC を長期間にわたって追跡した結果、「GSC は厳密な非対称分裂を繰り返して長く存続する」という、一般に信じられている古典的な幹細胞モデルを否定する結果が得られた。精巣の中で、GSC は、次々と消え(幹細胞としての機能を失い)ては、周辺の幹細胞から生まれた新たな幹細胞によって置き換えられていた。さらに、この置き換えが確率論的(ストカスティック)に起こること、置き換えの頻度は 1-2 週間程度と予想外に早いことが数理的解析によって示された。これは、従来の考え方とは違う、GSC の柔軟な姿である。

## 3. 現在までの達成度

## ① 当初の計画以上に進展している。

前項に述べた知見と、そこから導かれた幹細胞の性質とふるまいは、本研究を開始した時点で予想できなかったものであり、既成の幹細胞の概念に修正や変更を迫るものであった。従って上記のように自己評価する。

## 4. 今後の研究の推進方策

第一に、現在までに明らかとなった、マウス GSC の性質を産み出す分子基盤の解明を目指す。第二に、このような GSC の性質を制御する細胞外(精巣内)環境、すなわちニッチの実体とそこで機能する分子機構の解明を目指す。後者に関しては、我々のグループによって、血管に近接する領域がニッチとして機能することが示唆されており、これを重要な手がかりとして、研究を遂行する。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計 12 件)

- (1) Clinton K. Matson, Mark W. Murphy, Michael D. Griswold, S. Yoshida, Vivian J. Bardwell and David Zarkower: The Mammalian Doublesex Homolog DMRT1 Is a Transcriptional Gatekeeper that Controls the Mitosis versus Meiosis Decision in Male Germ Cells. *Developmental Cell* 19 (4): 612-624 (2010) (査読あり)
- (2) A. Klein, T. Nakagawa, R. Ichikawa, \*S. Yoshida and \*B. D. Simons: Mouse germ line stem cells undergo rapid and stochastic turnover. *Cell Stem Cell* 7(2): 214-224 (2010) \*co-corresponding authors (査読あり)
- (3) T. Nakagawa, M. Sharma, Y-i. Nabeshima, R. E. Braun and \*S. Yoshida: Functional Hierarchy and Reversibility within the Murine Spermatogenic Stem Cell Compartment. *Science* 328: 62-67 (2010) (査読あり)
- (4) H. Suzuki, A. Sada, S. Yoshida and \*Y. Saga: The heterogeneity of spermatogonia is revealed by their topology and expression of marker proteins including the germ cell-specific proteins Nanos2 and Nanos3. *Dev Biol*, 336, 222-231, 2009 (査読あり)
- (5) \*S. Yoshida: Stem cells in mammalian spermatogenesis. *Development Growth and Differentiation*, 52, 311-317 (2010) (査読あり)

[学会発表] (計 32 件)

- (1) K. Hara, Y. Kitadate, H. Enomoto and S. Yoshida: Microenvironmental Control of Stem Cell Population in Mouse Spermatogenesis. *Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Germ Cells*, Cold Spring Harbor, USA, October 5 -9, 2010 (招待講演)
- (2) S. Yoshida, R. Sugimoto and Y. Kitadate: Spatiotemporal control of the spermatogenic stem cells in the mouse testis - toward the understanding of the stem cell niche. *The 2010 Society for the Study of Reproduction Meeting*, Minisymposium "Germ Cell Microenvironments", Milwaukee, USA, July 30 - August 3, 2010 (招待講演)
- (3) S. Yoshida: Behaviour and control of undifferentiated spermatogonia in the mouse testis. *The 16th European Workshop on Molecular and Cellular Endocrinology of the Testis*, Elba, Italy, May 8th-12th, 2010 (招待講演)

- (4) S. Yoshida: Spermatogenic Stem Cell System and its Niche in the Mouse Testis. *Keystone Symposium: Stem Cell Niche Interactions*, Whistler, Canada, April 21 - 26, 2009 (招待講演)

- (5) S. Yoshida: Control of periodic differentiation and persistence of undifferentiated spermatogonia in the mouse testis. *Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Germ Cells*, Cold Spring Harbor, USA, October 1-5, 2008 (招待講演)

[図書] (計 3 件)

- (1) A. Spradling, M.T. Fuller, R.E. Braun, S. Yoshida. Germ Line Stem Cells. *Cold Spring Harbor Monograph Series Book on 'Germ Cells'*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, *in press*
- (2) \*S. Yoshida: Stem cell niche system in mouse spermatogenesis. *Stem Cell Biology and Regenerative Medicine Series, "Male Germline Stem Cells: Developmental and Regenerative Potential"* Humana Press, 159-175 (2011)
- (3) \*S. Yoshida: Spermatogenic stem cell system in the mouse testis *Cold Spring Harbor Laboratory Symposia on Quantitative Biology Series, "Control and Regulation of Stem Cells"*, Cold Spring Harbor Laboratory Press 73, 25 (2008)

[その他]

研究成果ホームページ、プレスリリース :

<http://www.nibb.ac.jp/germcell/>

<http://www.nibb.ac.jp/press/100319/100319.html>

<http://www.nibb.ac.jp/press/100809/100809.html>

<http://www.nibb.ac.jp/gamete-stem-cell/Index.html>

基礎生物学研究所一般公開 (2010 年 10 月 2 日)

Newton (2010 年 6 月号 P120) 膨大な量の精子をつくりつづけるしくみとは?

他新聞報道 6 件