

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：63904

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24247041

研究課題名(和文) 分化する予定運命を転換して精子形成を再生する潜在的幹細胞の解析

研究課題名(英文) Analysis of potential stem cells that change their fate from differentiation to self-renewal and support the regeneration of spermatogenesis

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,300,000円

研究成果の概要(和文)：マウス精子形成において、普段は自己複製せずに分化するが再生時には幹細胞へと戻る「潜在的幹細胞」について、以下の発見をした。(1)レチノイン酸(RA)シグナルに対して、定常状態を支える幹細胞(GFR⁺陽性細胞)が未分化に留まる一方、潜在的幹細胞(Ngn3陽性細胞)は不可逆的に分化して幹細胞としての潜在能力を失う。(2)この違いは、Ngn3陽性細胞のみがRA受容体(RAR α)を発現することによる。これらに基づいて、組織の恒常性を支える幹細胞システムの頑強性を担う新たなメカニズムを提唱した。

研究成果の概要(英文)：Using mouse spermatogenesis, his study investigated the “potential stem cells” that largely differentiate without self-renewal under a normal condition but revert back to self-renewal during regeneration after tissue damage. The discoveries made in this study include: 1) In response to retinoic acid (RA), a differentiation-inducing signal, while GFR⁺ spermatogonia (cells supporting the steady state) remain undifferentiated, while Ngn3⁺ cells (those acting as potential stem cells) undergo irreversible differentiation and lose the stem cell potential. 2) This differential RA responsiveness is caused by the differential expression of RAR α (a RA receptor gene) only in the Ngn3⁺ cells. These findings suggest a novel regulatory mechanism for the robust stem cell systems.

研究分野：発生生物学、生殖細胞生物学、幹細胞生物学

キーワード：生殖細胞 分化 脱分化 幹細胞

1. 研究開始当初の背景

マウス精子形成において、申請者らは、「潜在的幹細胞」の存在を実験的に証明するとともに、その同定に成功していた (Developmental Cell 2007, Science 2010)。「潜在的幹細胞」は、通常の精子形成を行う定常状態ではそのほとんどが自己複製せずに分化する「前駆細胞」として挙動するが、組織が傷害を受けた後の再生プロセスでは自己複製を行う潜在能力を発揮し、「幹細胞」へと転換して組織再生を担う細胞群である。申請者の研究に引き続き、他の組織でも同様の細胞が組織再生を担うことが明らかになってきていた。しかし、このように重要なプレーヤーであるにも関わらず、「潜在的幹細胞」の性質を決める分子メカニズムは謎に包まれていた。

2. 研究の目的

本研究では、マウス精子形成を用いた以下の研究によって、組織再生の原理とメカニズムの解明に貢献することを目的とした。

(1)「潜在的幹細胞」として機能する Ngn3 陽性(Ngn3+)細胞の特性とそれを支える分子機構を明らかにする。(2)「潜在的幹細胞」と「定常状態幹細胞」を制御する細胞外因子を同定してその作用メカニズムを解明する。以上の結果に基づき、(3)「潜在的幹細胞」と「定常状態幹細胞」間を人為的に転換できる細胞培養系を確立する。

3. 研究の方法

(1)「潜在的幹細胞」の特性とその分子機構の解明：精子形成細胞の強力な分化誘導シグナルであるレチノイン酸(RA)に対する反応性に注目して、「潜在的幹細胞」である Ngn3+細胞と、「定常状態幹細胞」である GFRα1+細胞とを比較検討した。具体的には、ビタミン A 欠乏マウスモデルを用いて RA シグナルの強度を人為的に変動させた時の、パルス標識された Ngn3+細胞と GFRα1+細胞の挙動を詳細に比較検討した。さらに Ngn3+細胞と GFRα1+細胞の遺伝子発現を網羅的に比較して、その性質の違いを生み出す基盤となる分子メカニズムを検索した。

(2)「潜在的幹細胞」と「定常状態幹細胞」の転換を制御する細胞外因子の解明：定常状態幹細胞に近い状態で維持されている培養精子幹細胞 (germline stem cells: GS 細胞) を用いて、この細胞で解明した「潜在的幹細胞」の特徴を示す遺伝子発現を誘導する細胞外因子を検索した。さらにその機能と相互作用する細胞内メカニズムを解析した。

(3)「潜在的幹細胞」と「定常状態幹細胞」間を人為的に転換できる細胞培養系：上記成果に基づいて、GS 細胞に潜在的幹細胞の性質を与える培養条件を検討した。

4. 研究成果

(1)「潜在的幹細胞」の特性とその分子機構の解明 (Development 2015)：

ビタミン A 欠乏マウスモデルを用いてレチノイン酸シグナルの強度を人為的に変動させた時、「潜在的幹細胞」である Ngn3+細胞は RA に反応して速やかに Kit+ 細胞(幹細胞の潜在能力をほぼ失っていると考えられる)へと分化した。一方「定常状態幹細胞」である GFRα1+細胞は RA に反応して分化することはなかった。また GFRα1+細胞が Ngn3+細胞を生み出すときに RA シグナルは不要であることが分かった。

以上の挙動の違い (RA に対する反応性の違い) を生み出す分子基盤を明らかにするために、Ngn3+細胞と GFRα1+を Cell sorting により純化して、その遺伝子発現の違いをマイクロアレイ法を用いて網羅的に検索した。その中で RA シグナルの受容と伝達に関わる遺伝子群に特に注目して解析したところ、RA 受容体の一つ RARγ の発現が、GFRα1+陽性画分に比して Ngn3+画分で顕著に高いことを見出した (図 1)。一方、それ以外の RA シグナル関連因子の発現レベルは両方で顕著な差が見られなかった。

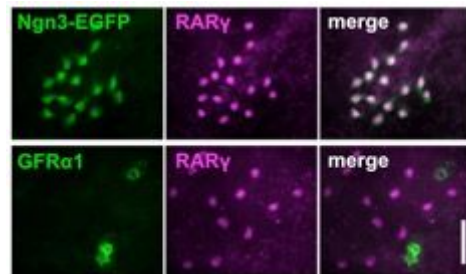


図 1 : RARγ に対する免疫蛍光染色を行ったマウス精細管のホールマウント標本。RARγ の発現は Ngn3+細胞とほぼ一致して認められるが、GFRα1+細胞では見られない。スケールバー=50μm

この結果から「Ngn3+細胞は、RARγ を発現することで RA に対する反応性を獲得し、これが、通常の状態では分化方向に向かっていく潜在的幹細胞の性質を与えている。一方 GFRα1+細胞が分化しにくい定常状態幹細胞の性質を示すメカニズムは、RARγ を発現しないことによる。」という仮説を立てた。

この仮説を検証するために、GFRα1+細胞に選択的に RARγ の発現を誘導できるマウスを作出した。このマウスを用いて、GFRα1+細胞に RARγ を異所性に発現させたところ、この細胞は通常は高い頻度で Kit+細胞へと直接分化した。これは、通常の精子形成過程では決して観察されない振る舞いであった。一方、RARγ を発現する GFRα1+細胞は幹細胞として残らず分化していった。以上の結果は、RARγ を発現する GFRα1+細胞は「潜在的幹細胞」用の分化コンピテンスを獲得したことを示唆し、上記の仮説を支持した。

更に、Ngn3+細胞と GFRα1+細胞の頻度を詳細に計測することによって、精子形成過程において、図2に示すような周期性を示すことが明らかとなった。

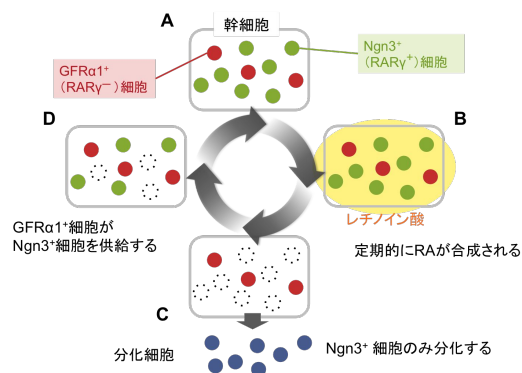


図2: 精子幹細胞を維持しながら精子を産生する周期性: 精子形成には周期性があり、RA は周期的につくられると考えられている。RAR γ + (Ngn3+) 細胞と RAR γ + (GFR α 1-) 細胞がともに RA に暴露すると(B)、RAR γ を発現する Ngn3+ 細胞だけが反応して分化する(C)。RA がつくられない時期には、Ngn3+ 細胞が GFR α 1+ 細胞から作られ(D)、再び Ngn3+ 細胞と GFR α 1+ 細胞の2種類が作られる(A)。

(2) 「潜在的幹細胞」と「定常状態幹細胞」を制御する細胞外因子の解明(論文未発表):

(1)で得られた遺伝子発現データに基づき、Ngn3+細胞でより強く機能するシグナル伝達経路をリストアップし、それを活性化できるリガンドを潜在的幹細胞の性質を与える候補因子とした。これらを培地に添加することでGS細胞に「潜在的幹細胞」に特徴的な遺伝子発現を誘導できる因子を同定した。マウス個体において本シグナル経路を活性化すると、定常状態幹細胞の分化が促進され、本因子が「潜在的幹細胞」の性質を付与したという仮説と一致した。更に「定常状態幹細胞」の一部が本因子に対する阻害因子を発現していることを見出した。これは、全ての「定常状態幹細胞」が「潜在的幹細胞」に転換するのを防いでいると考えられた。

(3) 「潜在的幹細胞」と「定常状態幹細胞」間を人為的に転換できる細胞培養系(論文未発表):

(2)で同定した因子を用いて、GS細胞に潜在的幹細胞の性質を与える培養条件を検討した。再現性よく、Ngn3など「潜在的幹細胞」に特異的な一部の遺伝子の発現を一時的に誘導することには成功した。しかし、遺伝子発現の総体を長期間安定して転換できる培養条件を見出すには至らなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

1. K. Ikami, M. Tokue, R. Sugimoto, C. Noda, S. Kobayashi, K. Hara and S. Yoshida: Hierarchical differentiation competence in response to retinoic acid ensures stem cell maintenance during mouse spermatogenesis. *Development* 142, 1582-1592 (2015)

doi: 10.1242/dev.118695 査読有

2. S. Yoshida: From cyst to tubule: innovations in vertebrate spermatogenesis. *WIREs Developmental Biology* 5, 119-131 (2015)

doi: 10.1002/wdev.204 査読有

3. K. Hara, T. Nakagawa, H. Enomoto, M. Suzuki, M. Yamamoto, *B. D. Simons and *S. Yoshida: Mouse spermatogenic stem cells continually interconvert between equipotent singly isolated and syncytial states. *Cell Stem Cell* 14, 658-672 (2014)

doi: 10.1016/j.stem.2014.01.019 査読有

4. T. Shirakawa, R. Yaman-Deveci, S. Tomizawa, Y. Kamizato, K. Nakajima, H. Sone, Y. Sato, J. Sharif, A. Yamashita, Y. Takada-Horisawa, S. Yoshida, K. Ura, M. Muto, H. Koseki, T. Suda and *K. Ohbo: An epigenetic switch is crucial for spermatogonia to exit the undifferentiated state toward a Kit-positive identity. *Development* 140, 3565-3576 (2013)

doi: 10.1242/dev.094045 査読有

5. T. Sato, T. Yokonishi, M. Komeya, K. Katagiri, Y. Kubota, S. Matoba, N. Ogonuki, A. Ogura, S. Yoshida and *T. Ogawa: Testis tissue explantation cures spermatogenic failure in c-Kit ligand mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 109, 16934-16938 (2012)

doi: 10.1073/pnas.1211845109 査読有

[学会発表](計72件)

1. S. Yoshida: Single-cell resolution analysis of mouse spermatogenic stem cell dynamics. *Wellcome Trust Advanced Courses and Scientific Conferences "Single Cell Biology"*, Wellcome Genome Campus, Cambridge, UK, March 8-10, 2016

2. 吉田松生:精子幹細胞の驚異的パワー 京都大学理学研究科生物科学専攻 生物多様性コロキウム「生殖戦略を支える細胞たち」京都市、京都市、京都大学理学研究科 平成28年2月24日

3. S. Yoshida: Population dynamics of the sperm stem cells and its regulation in the mouse testis. *Commemorative Symposium for the 31st International Prize for Biology, "New horizons in life science through advances in cell biology"* Kyoto International Conference Center, Kyoto, Kyoto, December 5-6, 2015

4. S. Yoshida: Stochasticity and hierarchy of spermatogenic stem cells. *The 38th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan*, Kobe International Conference Center, Kobe, Hyogo, December 1-4, 2015
5. S. Yoshida: Stem cell dynamics in the mouse testis. *The 10th CDB Lecture, Center for Developmental Biology*, RIKEN, Kobe, Hyogo, October 19-20, 2015
6. 吉田松生: マウス精子形成のしなやかさを支える幹細胞の集団ダイナミクス 第36回日本炎症・再生医学会シンポジウム8 『配偶子の発生・再生・エイジング』 東京都、港区、虎ノ門ヒルズフォーラム 平成27年7月22日
7. Y. Kitadate, A. Maruyama, S. Yoshida: Dosage of FGF5 in a subset lymphatic endothelial cells controls mouse spermatogenic stem cell pool size. *The 48th Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists cosponsored by the Asia-Pacific Developmental Biology Network*, Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Ibaraki, June 2-5, 2015
8. S. Yoshida: Spermatogenic stem cell pool control by lymphatic endothelial cells through FGF5. *Gordon Research Conference. Germinal Stem Cell Biology*, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China, May 31-June 5, 2015
9. 吉田松生: 配偶子を作り続ける幹細胞の制御機構 第60回日本生殖医学会シンポジウム 1 『生殖細胞の産生制御機構』 神奈川県、横浜市、パシフィコ横浜 平成27年4月27日
10. 原健士朗、吉田松生: 精巢の研究から見出された組織幹細胞の知られざる性質 日本畜産学会第119回大会第14回若手企画シンポジウム 栃木県、宇都宮市、宇都宮大学 2015年3月27日-30日
11. S. Yoshida: Reconsidering the stem cell niche. Division of Germ Cell Biology, 性差若手研究会 静岡県、熱海市、ハートピア熱海 2014年12月9日
12. 吉田松生: ライブイメージングを基盤としたマウス精子幹細胞ダイナミクスの解明 公開シンポジウム 「The Frontier of the Reproductive Biology～生殖生命科学研究の最前線～」 岡山県、岡山市、岡山大学創立五十年記念館 2014年11月28日
13. S. Yoshida: Dynamics of mouse sperm stem cells: How is the tissue homeostasis maintained? *The 37th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan*, Pacifico Yokohama, Yokohama, Kanagawa, November 25-27, 2014
14. Y. Kitadate, A. Maruyama and S. Yoshida: FGF5 is expressed in the vasculature-associated peritubular cells and controls the size of spermatogenic stem cell pool in the mouse testis. *Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Germ Cells*, Cold Spring Harbor, New York, USA, October 7-11, 2014
15. S. Yoshida: Mouse spermatogenic stem cells: their in vivo identity and dynamics. *EMBL Conference on Stem Cells in Cancer and Regenerative Medicine 2014*, EMBL, Heidelberg, Germany, October 9-12, 2014
16. S. Yoshida: Mouse spermatogenic stem cells: their identity and dynamics. *KEY Forum: From Stem Cells to Organs*, Kumamoto City Medical Association Hall, Kumamoto, Kumamoto, September 4-5, 2014
17. S. Yoshida: A single-cell-resolution analysis of the sperm stem cell dynamics in the mouse testis. *The World Congress of Reproductive Biology 2014*, Edinburgh International Conference Centre, Edinburgh, UK, September 2-4, 2014
18. Y. Kitadate, A. Maruyama, R. Ichikawa, M. Ema, F. Sugiyama, S. Takahashi, T. Nagasawa and S. Yoshida: Peritubular cells expressing CXCL12/FGF5 sustain spermatogonial stem cells in mice. *The 47th annual meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists cosponsored by the Asia-Pacific Developmental Biology Network*, Winc Aichi, Nagoya, Aichi, May 28-31, 2014
19. S. Yoshida: Sperm stem cell behavior in mouse testis. *Workshop "Animal diversity and Developmental Biology II" International Mini-Symposium, "Eco-Devo-Evo"* 京都府、京都市、京都大学 2014年3月22日
20. 吉田松生: マウス精子形成を支える幹細胞の正体とその動態 京都大学再生医科学研究所「再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点」平成25年度学術講演会 京都府、京都市、京都大学 2013年12月25日
21. S. Yoshida: In vivo behavior of mouse spermatogenic stem cells in testicular microenvironment. *Mini-curso - "Spermatogonial stem cells physiology, niche and biotechnological potential of these cells in vertebrates"*, Institute of Biological Sciences at Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, November 29, 2013
22. S. Yoshida: Useful tools to investigate spermatogonial stem cells. *Mini-curso - "Spermatogonial stem cells physiology, niche and biotechnological potential of these cells in vertebrates"*, Institute of Biological Sciences at Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, November 29, 2013
23. S. Yoshida: Towards the understanding of the sperm stem cell niche in the mouse testis. *IV Workshop on Male Reproductive Biology*, Hotel

Travel-Inn Ibirapuera, São Paulo, Brazil, Nov. 27, 2013

24. 北館祐、丸山亜裕美、市川理恵、吉田松生：精子幹細胞を制御する微小環境ニッチの解明 日本発生生物学会 秋季シンポジウム 2013 兵庫県、神戸市、しあわせの村 2013 年 11 月 18 日-20 日

25. 北館祐、丸山亜裕美、市川理恵、吉田松生：ニッチ微小環境による精子幹細胞の解析 生殖エピゲノム若手勉強会 2013 大阪府、吹田市、大阪大学 2013 年 11 月 14 日-15 日

26. S. Yoshida: Spermatogenic stem cell dynamics in the mouse testis. *EMBL seminar*, EMBL Monterotondo, Monterotondo, Italy, October 25, 2013

27. K. Hara and S. Yoshida: Maintenance of spermatogenic stem cells follows from dynamic heterogeneity in mouse testis. *Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Stem Cell Biology*, Cold Spring Harbor, New York, USA, October 24-28, 2013

28. Y. Kitadate and S. Yoshida: Peritubular cells expressing CXCL12/FGF5 sustain spermatogonial stem cells in mice. *Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Stem Cell Biology*, Cold Spring Harbor, New York, USA, October 24-28, 2013

29. S. Yoshida: Toward the fuller understanding of identity and behavior of the mouse spermatogenic stem cells. *The seminar*, Sapienza University of Rome, Rome, Italy, October 23, 2013

30. 伊神香菜子、杉本亮、吉田松生：レチノイン酸応答性の不均一を幹細胞集団がマウス精子形成を持続させる 日本動物学会第 84 回大会 岡山県、岡山市、岡山大学 2013 年 9 月 26-28 日

31. 徳江萌、吉田松生：マウスの精子形成“潜在的幹細胞”の制御機構 日本動物学会第 84 回大会 岡山県、岡山市、岡山大学 2013 年 9 月 26-28 日

32. 原健士朗、吉田松生：マウス精子幹細胞の多様な細胞運命 第 106 回日本繁殖生物学会大会 東京都、府中市、東京農工大学 2013 年 9 月 12 日-14 日

33. 吉田松生：京都大学ウイルス研究所 ウイルス研究の潮流 シリーズ講義 マウス精子形成幹細胞の正体とふるまい（共同利用・共同研究拠点セミナー 再生医科学研究所セミナー）京都府、京都市、京都大学ウイルス研究所 2013 年 6 月 26 日

34. Y. Kitadate, A. Maruyama, R. Ichikawa and S. Yoshida: Characterization of mammalian spermatogenic stem cell niche. *The 46th annual meeting for the Japanese Society of*

Developmental Biologists cosponsored by the Asia-Pacific Developmental Biology Network, Kunibiki Messe, Matsue, Shimane, May 28-31, 2013

35. K. Ikami, R. Sugimoto and S. Yoshida: Differential response to Retinoic acid achieves balances self-renewal and differentiation of the stem cell compartment in mouse spermatogenesis. *The 46th annual meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists cosponsored by the Asia-Pacific Developmental Biology Network*, Kunibiki Messe, Matsue, Shimane, May 28-31, 2013

36. S. Yoshida: Niche microenvironment for the mouse spermatogenic stem cells. *The XXII North American Testis workshop “The Foundations of Male Fertility”*, Hyatt Regency San Antonio, San Antonio, Texas, USA, April 10-13, 2013

37. 原健士朗、吉田松生：マウス精巣における幹細胞のふるまい 第 155 回日本獣医学会 学術集会 東京都、目黒区、東京大学駒場キャンパス 2013 年 3 月 28 日-30 日

38. 吉田松生：マウス精子幹細胞の集団動態に見る競合と協調 第 118 回日本解剖学会総会・全国学術集会 香川県、高松市、サンポートホール高松・かがわ国際会議場 2013 年 3 月 28 日-30 日

39. 吉田松生：Stem cell dynamics of mouse spermatogenesis at a single-cell resolution based on live-imaging, clonal-fate, and theoretical analyses. *The 10th NIBB-EMBL Symposium 2013 Quantitative Bioimaging EMBL*, Okazaki Conference Center, Okazaki, Aichi, March 17-19, 2013

40. S. Yoshida: Spermatogenic stem cell functionality in the mouse testis. *Gurdon Institute*, University of Cambridge, Cambridge, UK, January 10, 2013

41. 吉田松生：幹細胞制御機構：ニッチはどこまで解明されたか？ 第 35 回日本分子生物学会 シンポジウム・ワークショップ 1W9II 福岡県、福岡市、福岡国際会議場・マリメッセ福岡 2012 年 12 月 11 日-14 日

42. 吉田松生：岡山大学大学院自然科学研究科第 377 回生物学セミナー 継続するマウス精子形成を支える幹細胞の実体と動態 岡山県、岡山市、岡山大学 2012 年 11 月 29 日

43. 吉田松生：Mouse sperm stem cells: their behavior and functionality. *Swiss Japanese Developmental Biology Meeting* 京都府、京都市、京都ガーデンパレス 2012 年 11 月 5 日-8 日

44. S. Yoshida: Behaviors and dynamics of the male germline stem cells in the mouse testis. *Mammalian meiosis network, 2012 meeting*, La Maison du Séminaire, Nice, France, October 11-12, 2012

45. K. Hara, B. Simons and S. Yoshida: A theory for mouse spermatogenic stem cell maintenance based on single cell fate analyses and live imaging. *Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Germ Cells*, Cold Spring Harbor, New York, USA, October 2 -6, 2012

46. K. Ikami, R. Sugimoto and S. Yoshida: Spermatogonia support the stem cell maintenance. *Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Germ Cells*, Cold Spring Harbor, New York, USA, October 2-6, 2012

47. Nakamura and S. Yoshida: Continuous observation of donor germ cells after spermatogonial transplantation in mice. *Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Germ Cells*, Cold Spring Harbor, New York, USA, October 2-6, 2012

48. K. Hara, B. D. Simons and S. Yoshida: Population asymmetric self-renewal of GFR α 1-expressing stem cells supports steady-state spermatogenesis in mouse testis. *Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Germ Cells*, Cold Spring Harbor, New York, USA, October 2-6, 2012

49. Y. Kitadate, A. Maruyama and S. Yoshida: Vasculature-associated ex12 positive peritubular cells are important cell types associated with the distribution of spermatogenic stem cells. *Cold Spring Harbor Laboratory Meeting on Germ Cells*, Cold Spring Harbor, New York, USA, October 2-6, 2012

50. 北館祐、丸山亜裕美、市川理恵、吉田松生：マウス精子幹細胞を支えるニッチ細胞の探索 日本遺伝学会第84回大会 福岡県、福岡市、九州大学 2012年9月23日-27日

51. 中村隼明、吉田松生：マウス精細管内移植後における精子形成幹細胞の挙動解析 第105回日本繁殖生物学会大会 茨城県、つくば市、筑波大学 2012年9月6日-10日

52. 吉田松生：マウス精子形成を支える幹細胞の実体と動態を探る 名古屋大学リーディング大学院リトリート 愛知県、岡崎市、岡崎コンファレンスセンター 2012年9月10日

53. 吉田松生：マウス精子形成を支える幹細胞の実体とその動態 第30回日本受精着床学会総会・学術講演会 大阪府、大阪市、大阪府立国際会議場 2012年8月30日-9月2日

54. S. Yoshida: Spermatogenic stem cell functionality in the mouse testis. *Scandinavian Physiological Society Annual Meeting*, Helsingin yliopisto, Helsinki, Finland, August 24-26, 2012

55. 吉田松生：数理統計的にみたマウス精子幹細胞システム 第5回生殖研究若手の会 神奈川県、三浦市、東京大学三崎臨海実験所 2012年7月26日-28日

56. S. Yoshida: How are the Self-renewal and Differentiation of Mouse Spermatogenic Stem Cells Balanced? *The 58/60th NIBB Conference "Germline"* Okazaki Conference Center, Okazaki, Aichi, July 17 - 21, 2012

57. 吉田松生：精子形成幹細胞研究の現状と展望 第31回日本アンドロロジー学会シンポジウム1 兵庫県、神戸市、神戸ポートピアホテル 2012年6月29日

58. Y. Kitadate, R. Ichikawa, A. Maruyama and S. Yoshida: Characterization of mouse male germline stem cell niche by gene expression profiling using laser capture microdissection. *10th Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research*, Pacifico Yokohama, Yokohama, Kanagawa, June 13-16, 2012

〔図書〕(計2件)

1. 吉田松生：ギルバート発生生物学 第17章 (翻訳) *Developmental Biology*, tenth edition Scott F. Gilbert *メディカルサイエンスインターナショナル* 599-635 (2015)

2. 吉田松生：マウス精子幹細胞の動態からニッチの本質を考える「幹細胞ニッチが見えてきた! Stem Cellを守り、育てる微小環境」*実験医学 (株)羊土社* vol.32 No.16, 2567-2573 2014年10月号 (2014)

〔その他〕

(1) ホームページ
基礎生物学研究所 吉田研究室
<http://www.nibb.ac.jp/germcell/>

(2) Web news・新聞報道等

1. http://www.eurekalert.org/pub_releases/2015-04/nion-mfc043015.php

2. 2015年4月28日
基礎生物学研究所 > ニュース「精子幹細胞が尽きることなく精子を作り続けるメカニズム
～分化する細胞としない細胞はどのようにして決まるのか?～」
<http://www.nibb.ac.jp/press/2015/04/28.html>

3. 2015年4月29日 中日新聞(3面) 精子生成の仕組み解明

4. 2015年4月29日 東海愛知新聞(1面) 精子作り続ける仕組み解明

5. 2015年5月15日(科学新聞4面) 精子幹細胞が尽きることなく精子を作り続けるメカニズム ～分化する細胞としない細胞はどのようにして決まるのか?～

6. 研究組織

(1) 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