

2023 年度年次報告書

加齢による生体変容の基盤的な理解

2022 年度採択研究代表者

渡部 聡朗

国立成育医療研究センター 再生医療センター
専門職

霊長類精子幹細胞に備わる老化抑止メカニズム

研究成果の概要

マウスとヒトにおいて一世代で導入される突然変異の数はあまり変わらないことが明らかになっている。すなわち長寿命のヒトでは突然変異の増加がゆっくりおこる。長寿命生物が進化するためには突然変異率を抑制する必要があるためと考えられる。では、次世代にゲノム情報を伝える精子幹細胞では突然変異の抑制にどのようなメカニズムが働いているのだろうか？本研究では霊長類のモデル動物であるマーモセットを用いて、霊長類の精子幹細胞において変異頻度を低くするメカニズムを明らかにすることが目的である。

2022年度にマーモセット精子幹細胞の高解像度のシングルセル解析を実施した。そしてUMAP解析をおこなったところ、精子幹細胞が環状に配置された。精子幹細胞は環状構造の中をぐるぐる回るように周期的な状態変化しているのではないかと推測された。2023年度はこの予想を検証するために、マーモセット精子幹細胞をBrdUでラベリングして追跡する実験を行った。マーモセットに二週間BrdUを連続投与することで、この間に分裂した精子幹細胞をBrdUラベルし、その後BrdUラベルされた細胞を追跡するために、毎週サンプリングを行った。そして、PIWIL4を発現する精子幹細胞中にBrdUでラベリングされた細胞がどれくらいの割合でみられるのかを経時的に調べた。そうしたところ、6.6週の周期でピークが見られることが明らかになった。この長い周期に伴う低い分裂頻度が、低い変異頻度に結びついているのではないかと推測している。

精子幹細胞において遺伝子改変に基づく解析を可能にするために、iPS細胞からの生殖細胞発生系を構築している。2022年度までに、iPS細胞から誘導した初期の生殖細胞をマウスの胎児精巣細胞とともにマウス腎被膜下に移植することで、マウス腎被膜下に再構成精巣を構築し、その中で精子幹細胞の前駆体(新生児の精巣生殖細胞)まで発生を進めていた⁽¹⁾。今年度は、さらに発生を進めることを目指し自家移植実験を行った。来年度に、移植した組織を回収し解析する。

【代表的な原著論文情報】

1) Kubiura-Ichimarū M., Penfold C., Kojima K., Dollet C., Yabukami H., Semi K., Takashima Y., Boroviak T., Kawaji K., Woltjen K., Minoda A., Sasaki E., **Watanabe T.*** mRNA-based generation of marmoset PGCLCs capable of differentiation into gonocyte-like cells *Stem Cell Rep.* 18, 1987-2002 (2023)