

多細胞システムにおける細胞間相互作用とそのダイナミクス  
2021 年度採択研究代表者

2022 年度  
年次報告書

浄住 大慈

大阪大学 微生物病研究所／科学技術振興機構  
助教／さきがけ研究者

ルミクリンによる上皮組織の高次階層制御

## 研究成果の概要

哺乳動物の精巣上体は高度にコイルした上皮性管腔からなる器官であり、精子の通り道であると同時に精子成熟の場でもある。NELL2 は精巣の生殖細胞が発現しているが、*Nell2* をノックアウトすると精巣や精子形成に異常は認められない一方、精巣上体上皮の分化不全が観察されたことから、NELL2 が精巣に由来し生殖路を経て精巣上体上皮に作用しその分化をトリガーする「ルミクリン因子」であることが明らかになった。本研究課題では、ルミクリンの基盤分子機構、およびルミクリンによる上皮組織構造・機能の高次制御を明らかにする。

22年度は新たに同定したルミクリン因子の分子機能及び生理機能の解析を実施した。NELL2-interacting cofactor for lumicrine signalling (NICOL)と名付けた分泌タンパク質は、*in vitro* で NELL2 と強固な複合体を形成する。さらに *Nicol* 遺伝子をノックアウトしたマウスは雄性不妊となった。この雄性不妊の原因はルミクリンが不全となり精巣上体が分化せず、結果的に精子が成熟しないためであった。これら *Nicol* ノックアウトマウスの表現型は *Nell2* ノックアウトマウスのそれと完全に一致した。この *Nicol* ノックアウトマウスの精巣生殖細胞特異的に *Nicol* トランスジーンを発現させたところ、ルミクリンや精巣上体分化の不全、精子の成熟不全、さらに雄性不妊の表現型のすべてが完全にレスキューされた。以上の結果から、NELL2 に加えて NICOL もまた雄性生殖路で機能するルミクリン因子であること、また NICOL と NELL2 はそれぞれが独立して機能するのではなく協調して作用する機能単位を形成していることが明らかとなった。

以上の知見から、生殖路におけるルミクリンの分子モデルとその作用機序を発展的に拡張させることができた。