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

2022年度 年次報告書

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

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。

これまでの研究において、マーモセット成体精巣でシングルセル解析を実施しており、精子幹細胞が二つの subpopulation に分かれることが明らかになっていた。PIWIL4 をマーカーとする上流の subpopulation の細胞の分裂状態を調べるために BrdU 投与実験を行い、興味深いことに 2 週間 BrdU を投与したときには PIWIL4 陽性細胞は BrdU を取り込まないが、4 週間投与すると取り込むことを明らかにした。この結果より、下流の subpopulation に含まれる分裂を行っている細胞が、PIWIL4 を発現する上流の subpopulation へと二週間以上かけて移行していると考えた。

それでは上流の PIWIL4 陽性細胞のすべてが、分裂状態との間を行き来しているのかを明らかにするために、長期に渡って BrdU を投与し PIWIL4 陽性細胞への取り込みを経時的に調べた。やはり 2 週間投与してもほとんど取り込みが観察されなかったが、6 週間投与でほとんどの細胞で BrdU の取り込みが観察された。この結果より、ほぼすべての PIWIL4 細胞が分裂状態との間を行き来していると考えられる。

精子幹細胞動態を明らかにするために、精子幹細胞の subpopulation の tracing 解析を計画している。そのために、iPS 細胞から精子幹細胞へ発生させるような系を構築している。目的のノックインを行った iPS 細胞をあらかじめ選抜して、それを精子幹細胞へと分化させることを考えている。これまでの研究で、iPS 細胞から始原生殖様細胞（PGCLC）を作製する系を構築している。本研究ではその PGCLC からさらに発生を進めて精子幹細胞へ分化させることを目指している。PGCLC から作製した再構成精巣を腎被膜下へと自家移植した。移植 3 か月後に解析したところ始原生殖細胞から初期の前精原細胞へと分化していた。今後、腎臓だけでなく精巣にも再構成精巣を移植するとともにより長期に渡って生育させることで、さらに発生を進める方法を検討していく。