

氏 名	なか がわ とし のり 中 川 俊 徳
学位(専攻分野)	博 士 (生命科学)
学位記番号	生 博 第 112 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	生 命 学 研 究 科 高 次 生 命 学 専 攻
学位論文題目	マウス精子形成幹細胞システムを構成する actual stem cell と potential stem cell の機能的同定
論文調査委員	(主 査) 教 授 湊 長 博 教 授 米 原 伸 教 授 上 村 匡

論 文 内 容 の 要 旨

ほ乳類の精巣では多数の精子が恒常的に産生される。これは、分化細胞を産生し、自らも維持する集団により構成される、精子形成幹細胞システムにより保証されている。しかし、そのシステムの実体に関しては不明な点が多数あった。

申請者は、精子形成幹細胞システムがいかなる細胞により構成されているのか明らかにする事を目的として研究を行った。そこで、未分化型精原細胞特異的遺伝子 *ngn3* と Cre-loxP を組み合わせ、未分化型精原細胞を標識し、運命を追跡するパルス標識システムを構築した。この系を用い、通常の精子形成、における標識細胞の挙動を検討した。その結果、正常な精巣で幹細胞として機能する actualstemcell を機能的に同定した。また、精細管移植や再生時における標識細胞の挙動を検討することにより、潜在的に幹細胞の能力を有する細胞 (potentialstemcell) が存在する事を明らかにした。potentialstemcell は正常な精巣では、一過性に増殖し、分化することが示唆された。次に、長期の精子形成において、actualstemcell はしばしば欠失することを明らかにした。しかし、この欠失は周囲に存在する actualstemcell の子孫細胞により補われることを明らかにした。可能性の一つとして、再生時などと同様に potentialstemcell がこの欠失を補うことが考えられる。

本研究により、恒常的な精子形成が維持されるメカニズムの一端が明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者は精子形成幹細胞システムの実体を明らかにすることを目的として研究を行った。従来、精子形成幹細胞の同定や挙動に関する研究の主な手法として移植や再生を用いた実験が行われてきた。しかし、申請者は、これらの精巣環境の破壊を伴う実験により検出された‘いわゆる幹細胞’が、正常な精巣で実際に機能している幹細胞と同一なのかという点に疑問を持ち、研究を進めた。まず精巣環境を破壊せずに幹細胞の同定や挙動を検討できる実験系が必要であった。そのために、未分化型精原細胞特異的遺伝子 *ngn3* と Cre-loxP システムを用いた実験系を構築し、正常な精巣で実際に機能する幹細胞 (actualstemcell) を標識同定することに成功した。この実験系と移植や再生実験を組み合わせ、正常では幹細胞として機能しないが、潜在的にその能力を有している細胞 (potentialstemcell) が存在することを明らかとした。また、potentialstemcell は正常な精巣では、一過性に増殖する細胞 (transitamplifyingcell) として振舞うことを明らかにした。以上のように、いままで幹細胞とひとくくりにされていた細胞集団を、actualstemcell と potentialstemcell に分類できることを示した。また、正常な精巣において actualstemcell がどのようにして長期の精子形成を維持するのかについて、仮説を提唱し、検証した。このことから、長期の精子形成では一部の actualstemcell は死ぬが、その欠失を既存の actualstemcell の子孫細胞が補うことを明らかにした。一見安定した精子の産生は、幹細胞のこのようなダイナミックな振る舞いによって維持されていると考えられる。

本研究は、精子形成のホメオスタシス機構の解明に資するところが大きく、本論文は博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。また、平成19年1月23日に行われた論文内容とそれに関連した口頭試問の結果、合格と認めた。