

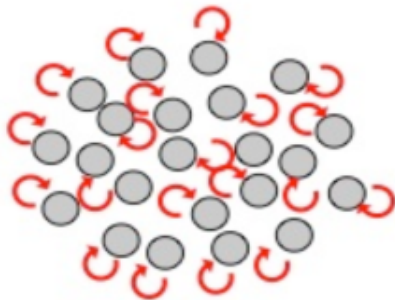
幹細胞が精子を作る活性には 周期がある

篠原美都

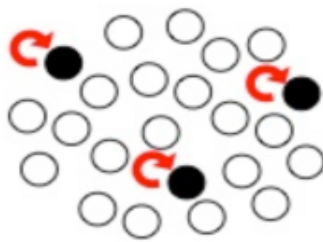
京都大学大学院・医学研究科
分子遺伝学教室

沢山ある幹細胞から、どのような 比率で精子ができている？

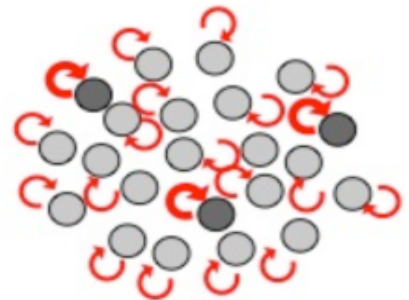
精巣には沢山の幹細胞があります(マウスで2-3万個)。精子はそれらが作る産物の集合体ですが、それぞれの幹細胞がどのような比率で精子を作っているのかは分かっていません。



全部の幹細胞が
等しく作っている

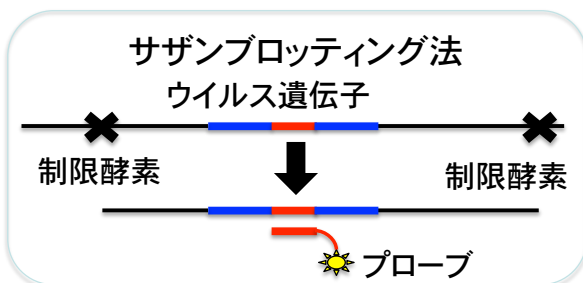
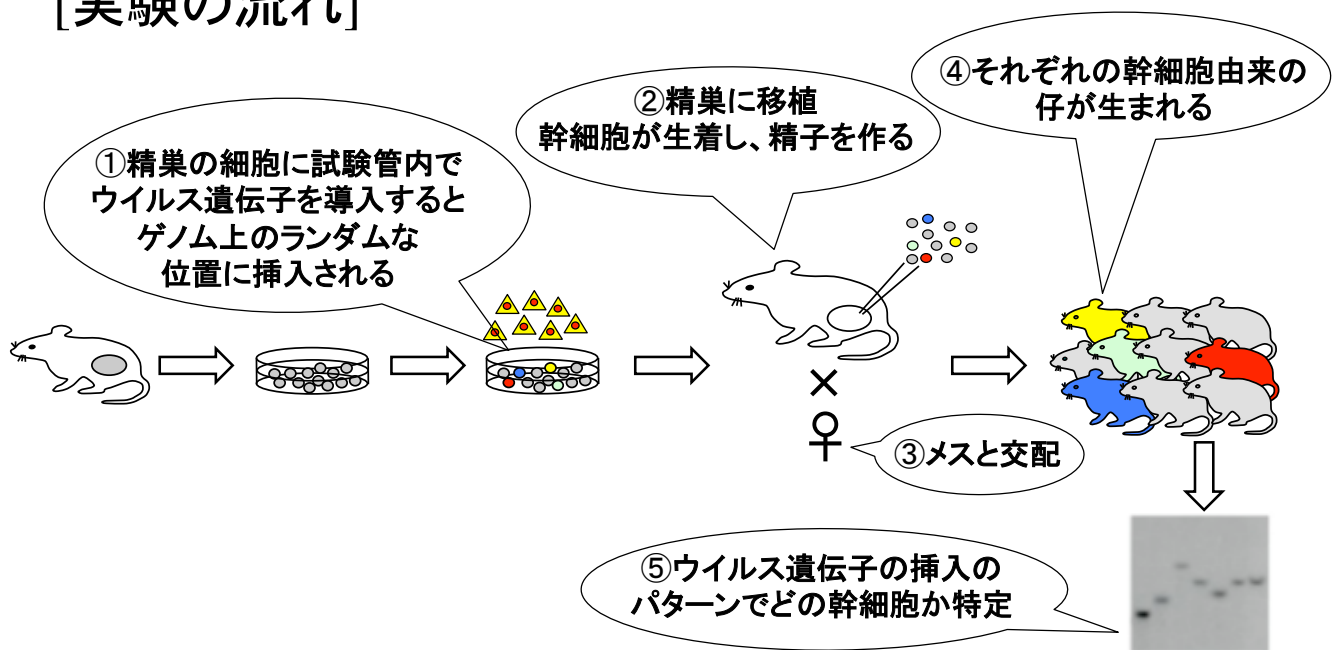


一部が作って
残りは休眠している



全部が作るが
優劣がある

[実験の流れ]

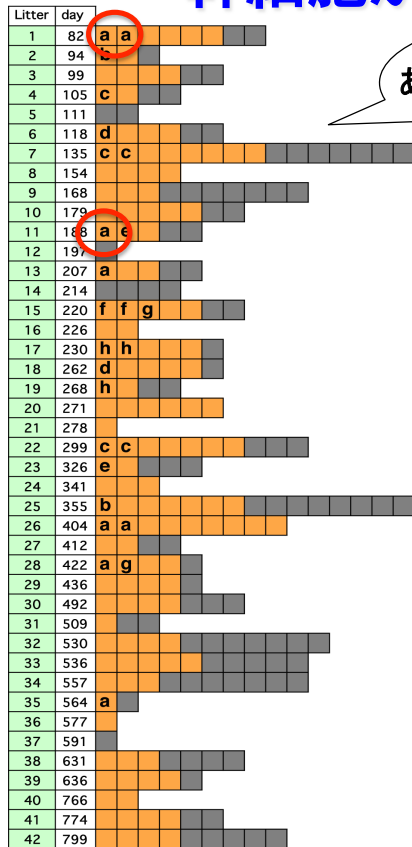


私たちは、ウイルスを使って幹細胞一つ一つを識別できるようマーキングして、生まれてくる仔が、それぞれどの幹細胞からできているかを調べました。

「数理解析」で幹細胞の使われ方を分析

幹細胞が使われているパターンを、「**数理解析**」(自然界や社会のさまざまな現象を数学や物理学を用いて分析する手法)を使って調べてみると、幹細胞はどれも同じように使われているのでないことがわかってきました。

幹細胞が精子を作る寿命は長い

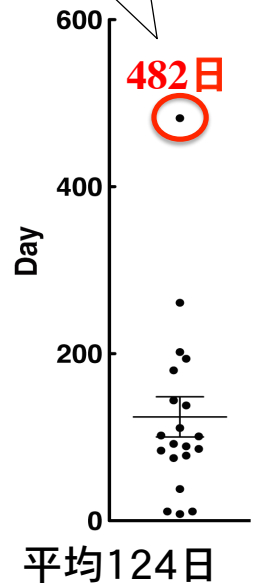


あるホストマウスの例

このホストマウスでは42腹の仔が生まれています。オレンジはウイルスでマーキングした仔、アルファベットは同じ幹細胞から生まれていることを指しています。

同じ幹細胞から生まれる間隔の平均は124日、長いものでは482日も離れて生まれていました。

精子幹細胞は482日離れて仔を作ることもある



実際に使われている幹細胞は全体の一部だけ

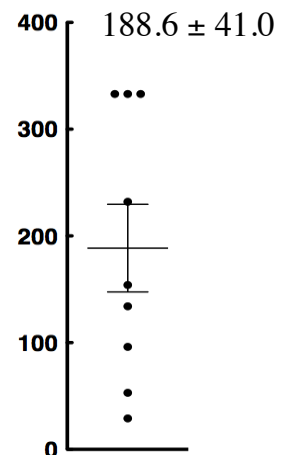
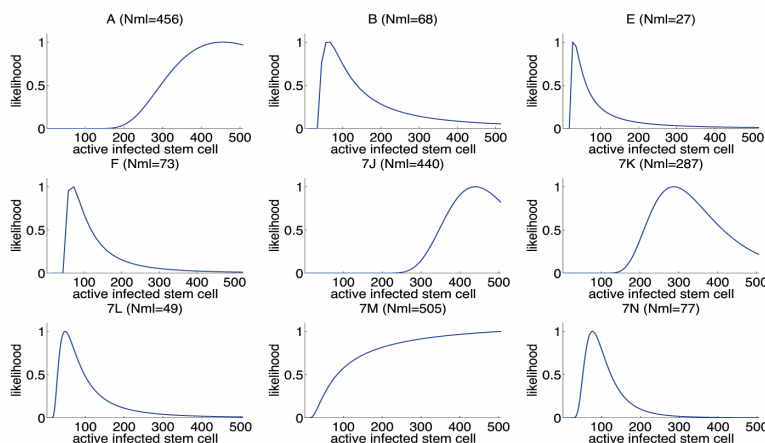
重複が予想以上に多い?



重複の頻度から、実際に使われている幹細胞数を最尤推定法によって求めた

$$\text{重複の起こる確率} \quad P(x|N, m) = \left(\frac{N}{x} \right) \frac{1}{N^m} \quad \hat{N} = \arg \max_N P(x|N, m)$$

N=使われている幹細胞数、m=仔の数



同じ腹(兄弟)で同じ幹細胞から生まれる頻度は高い

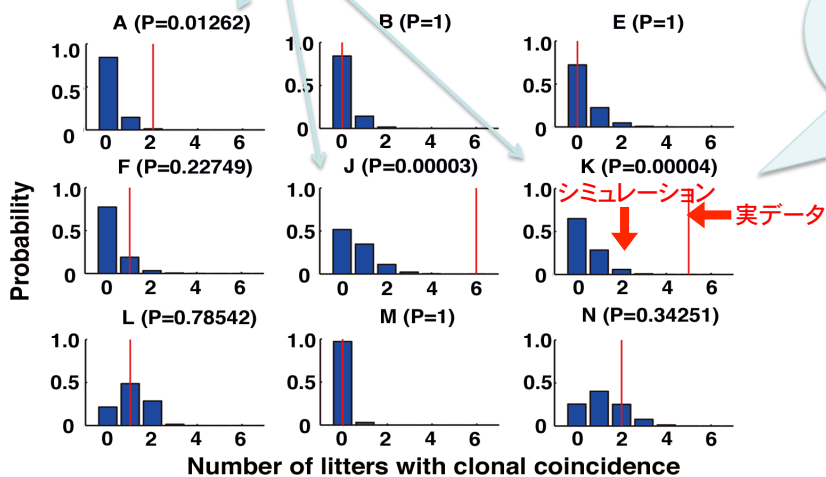
一つの腹に重複が起こる確率

$$P(x=1|N,m) = \begin{cases} 0 & m=1 \\ 1 - \frac{N!}{N^m(N-m)!} & 1 < m \leq N \\ 1 & N < m \end{cases}$$

$x \in \{0, 1\}$ $x=1$: Overlapped
 $x=0$: Not overlapped

N: 幹細胞の数
m: 仔の数

有意差あり



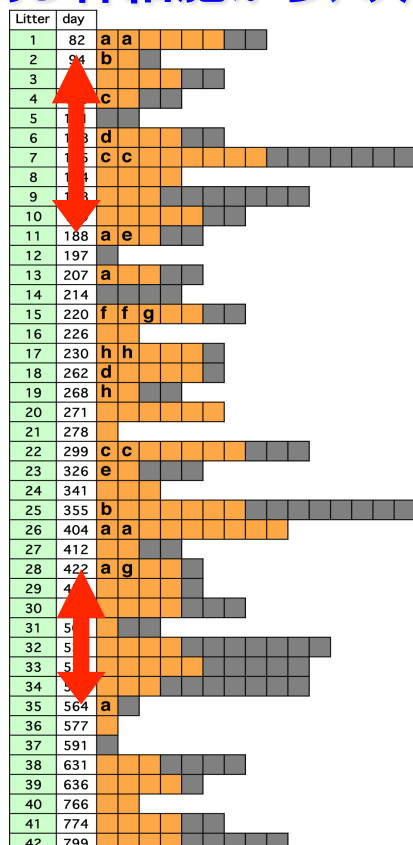
ランダムに子が生まれると仮定した場合に期待される重複の頻度:
兄弟で重複がある腹が何回あるか?

モンテカルロテストによってシミュレーション

実際に観測された重複のある腹の数と比較

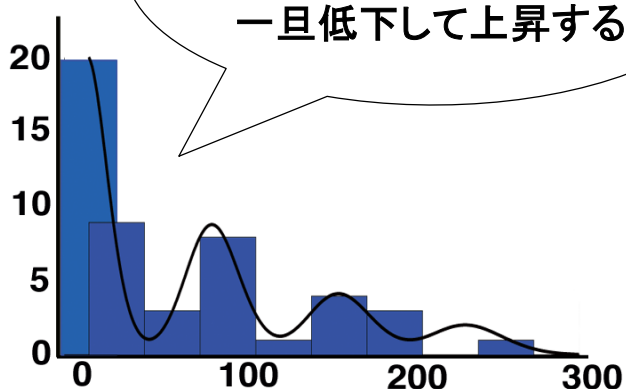
同じ腹で起きる
重複は有意に多い

同じ幹細胞から、次に生まれるまでの間隔を測ると・・・

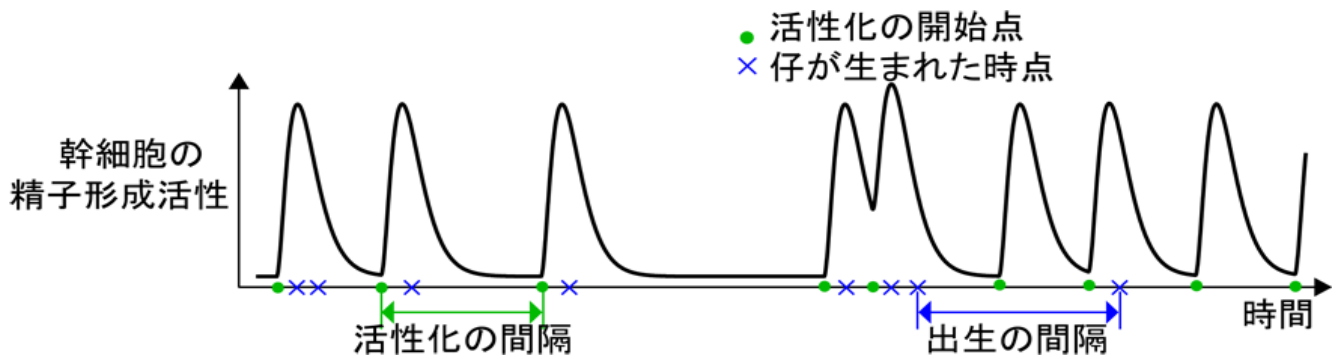


一度仔を作った幹細胞から次に生まれる頻度は、一旦低下して上昇する

同じ幹細胞から
生まれた仔の数



次に同じ幹細胞由来の仔が
生まれるまでの日数



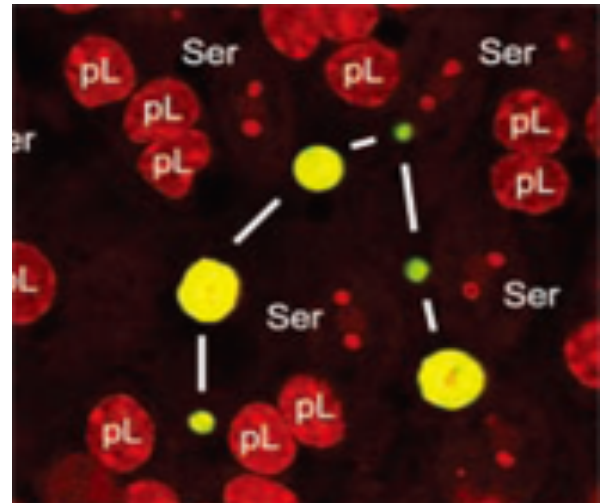
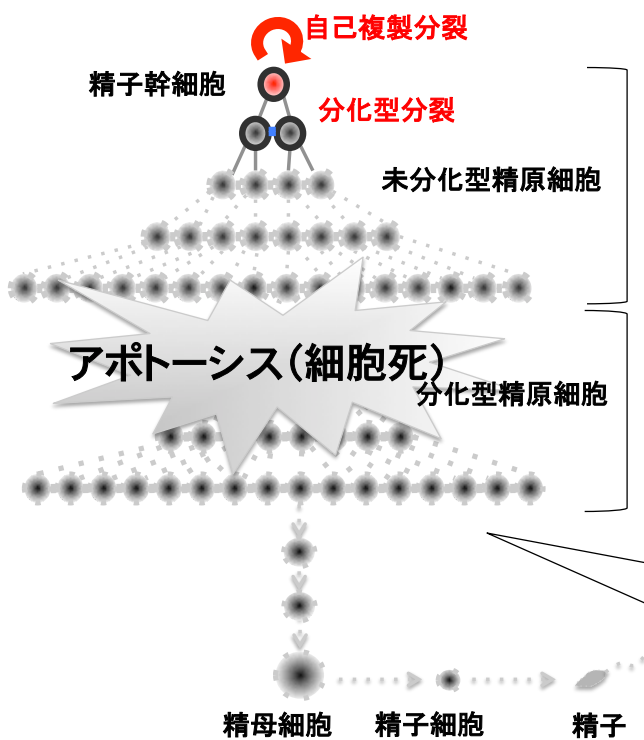
幹細胞が精子を作る活性には、上の図のように増大した後、休止期があることがわかりました。また、その活性は下に示すような関数で表すことができ、さらにこの式を用いて、幹細胞が次に精子を作る可能性が高い日(約77日後)を予測できました。

(同じ幹細胞から個体が生まれてくる確率密度関数)

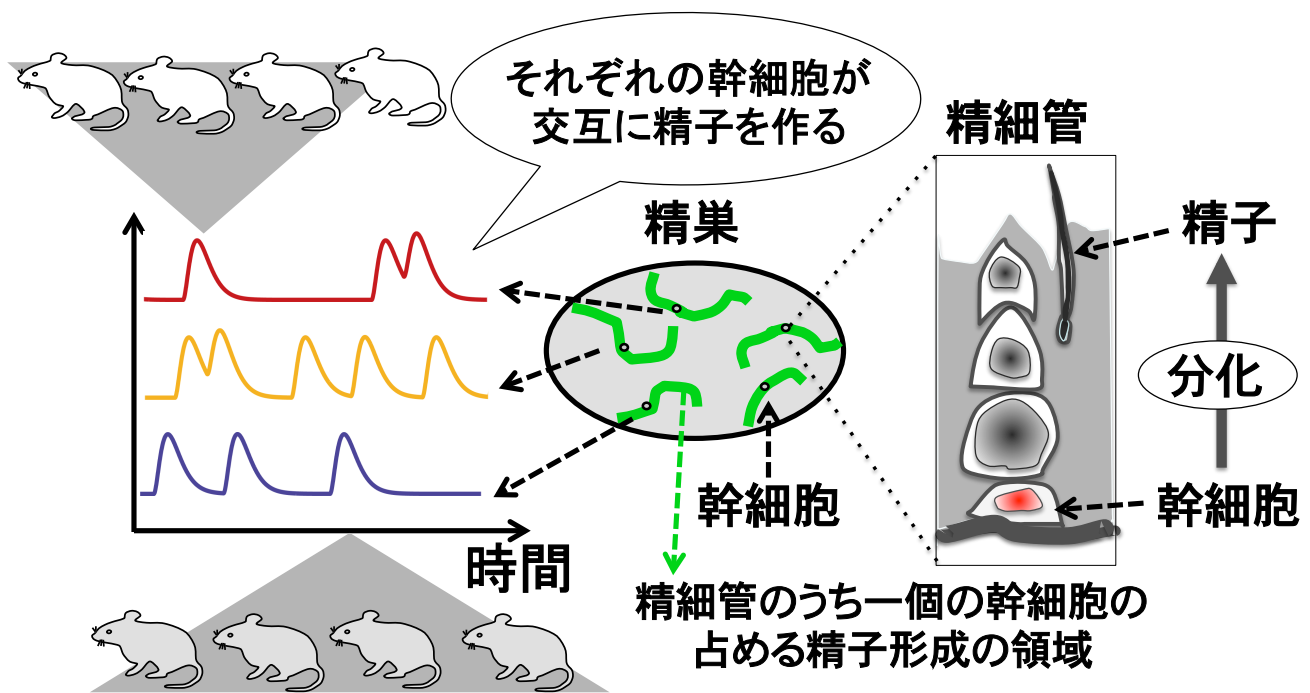
$$P(\tau|\alpha, k_f, \theta_f, k_p, \theta_p) = \int_0^\infty P_2(\tau|t_1, \alpha, k_f, \theta_f, k_p, \theta_p) P_1(t_1|\alpha, k_f, \theta_f) dt_1$$

$$= \int_0^\infty \bar{r}(\tau + t_1|\alpha, k_f, \theta_f, k_p, \theta_p) \exp\left(-\int_0^\tau \bar{r}(s + t_1|\alpha, k_f, \theta_f, k_p, \theta_p) ds\right) P_1(t_1|\alpha, k_f, \theta_f) dt_1$$

幹細胞は何を休んでいるのか？



精原細胞は始めの数回の分裂では細胞間橋で繋がっている
それらは同胞体を作り、
まとまって細胞死する



これらの結果は**全ての幹細胞が一律に精子を作っていない**ことを示していました。その偏りは幹細胞それぞれで**精子を作る活性が周期的に変動**しているため起こると考えられます。また、そのような周期は幹細胞の分裂でなく、**幹細胞から精子へと分化する途中で、幹細胞によって、精子を作るものと、細胞死してしまい精子にならないものがある**ため、と考えられます。

参考文献:

Nonrandom germline transmission of mouse spermatogonial stem cells
 Kanatsu-Shinohara, Honda Naoki, Takashi Shinohara
 Developmental Cell