【基盤研究（S）】

大区分Ⅰ

研究課題名　精子幹細胞のアンチエイジング機構の解明

京都大学・大学院医学研究科・教授　篠原（しのはら）　隆司（たかし）

研究課題番号：18H05281　研究者番号：30322770
キーワード：精子形成、幹細胞、老化

【研究の背景・目的】

培養精子幹細胞（Germline Stem, GS 細胞）は試験管内では精原細胞として増殖するが、生体内へ移植すると精子形成を再開し、子孫を作成する。GS 細胞は ES 細胞と異なり活性酸素(ROS)に抵抗性であり、突然変異頻度が体細胞よりも低いという特徴を持つ。さらに、GS 細胞はテロメラーゼを発現するにも拘らず、培養中にテロメアの長さが短縮し、最終的には短縮したテロメアを持ったまま腫瘍化せずに 2 年以上にわたり増殖を続ける。これらの結果は精子幹細胞が体細胞や ES 細胞とは異なるアンチエイジング機構を持つことを示唆するものである。そこで本研究では精子幹細胞の 1) テロメア維持と 2) DNA 修復・ROS 耐性機構の解明と 3) 精巣体細胞からの老化促進シグナルの同定を目指す。

【研究の方法】

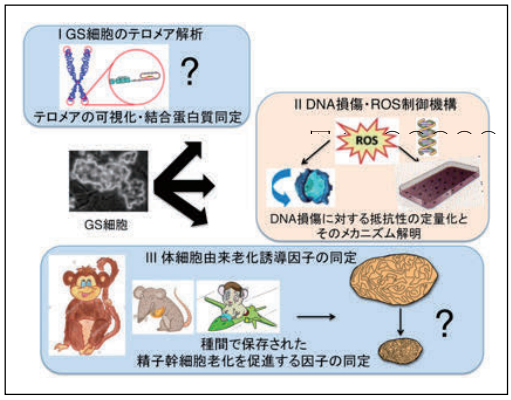

図 1 本研究プロジェクト概要

本研究では以下の 3 つの研究を行う。

1) GS 細胞のテロメア解析

テロメアの可視化によるテロメア構造や動態の解析を行う。また、長期培養により短縮化したテロメアを持つ GS 細胞に外来からテロメラーゼを導入することでテロメア長に対する影響を解析する。さらに、GS 細胞のテロメア制御に関わる分子を同定する。

2) GS 細胞における DNA 修復・ROS 制御機構の解析

生殖系列細胞における突然変異率は体細胞よりも低いことが知られている。しかしながら、それに関わる分子は同定されておらず、老化が及ぼす影響は解析されていない。GS 細胞は長期培養が可能である唯一の生殖細胞であることから、老化ストレスが突然変異頻度に及ぼす影響を解析すると共に、GS 細胞における DNA 修復に関わる分子を同定する。

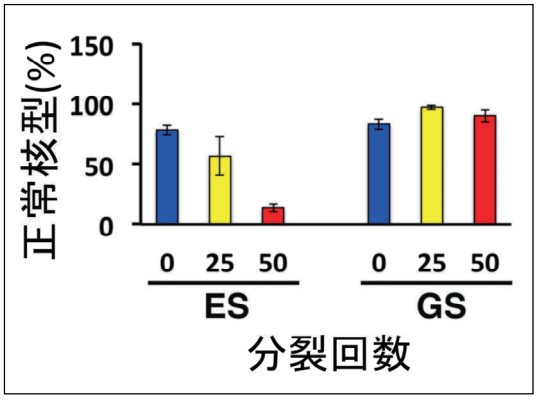

図 2 長期培養における GS 細胞の安定性

3) 精巣体細胞由来老化誘導因子の同定

生殖細胞は体の中で唯一概日リズム異常を持たないにも関わらず老化個体で精子形成が減少することを鑑みると、精巣の体細胞が老化を誘導している可能性が高い。この因子を同定するために、野生型もしくは変異マウス、ラットやサルなどの老化個体から精巣を回収し、遺伝子発現解析を行うことで精巣老化誘導因子の同知恵を行う。この実験に加えて強制時差ぼけ老化マウスの精巣 RNA を用いた遺伝子発現解析を行い、老化関与遺伝子を同定する。

【期待される成果と意義】

GS 細胞のテロメア制御因子の同定はテロメア生物学の新展開をもたらす。また生殖細胞の低突然変異率の理解は生殖細胞のゲノム品質管理という新しい分野を切り開く。生体内での老化シグナルの同定は不妊症の理解と治療に役立つと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kanatsu-Shinohara, M. and Shinohara, T. Spermatogonial stem cell self-renewal and development. Annu. Rev. Cell Dev. 2013;29:163-187.
- Kanatsu-Shinohara, M.. et al. Nonrandom germline transmission of mouse spermatogonial stem cells. Dev. Cell 2016;38: 248-261.

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度－34 年度
148,800 千円

【ホームページ等】

http://www2.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/