

配偶子（精子と卵子）を作る生殖細胞は、親から受け継いだゲノムを次世代に正確に伝えるという特別なミッションを帯びた細胞である。平均的なヒト男性は、60年以上にわたって1日1億個もの精子を作りつづける。しかし加齢とともに、精子形成は質・量の両面で機能低下を示す。加齢とともに精子の数や運動性が低下することは広く知られた問題であるが、ゲノムDNAに突然変異を持った精子が加齢とともに増えてくることもまた、重要な問題である。その結果、父の年齢とともに子供に発症する割合が上昇する一群の遺伝性疾患が知られている。

個体の一生はしばしば、発生・成長・定常状態・老化を異なる事象と捉える「縦割り」で研究されてきた。しかし本来、これらは一貫した一連のプロセスとして理解されるべきものであろう。最も長い時間を過ごす定常状態期がその鍵となると考えるが、組織や臓器の大きさや形、機能が変わらない「地味な」時期のためか、その解析は比較的遅れていた。定常状態を維持しているのは、自己複製とともに分化細胞を生み出す「組織幹細胞」であるが、その正体や組織内での挙動は長らく謎に包まれていたのである。

継続する精子形成を支えるのが「精子幹細胞」で、長期間にわたって十分な数の精子を作ると共に、次世代に伝えるゲノムの正確性を維持している。私たちは、マウス精子幹細胞のリアルな姿を少しでも垣間見るべく、定常状態の精子幹細胞の挙動を精巣の中で直接調べることを目指した。従来は、組織構築を保ったまま観察するには固定染色が避けられず、生きたままの幹細胞を調べるには組織をバラバラにしなければならなかったからである。これは、時間を生きている生物、特に多細胞生物を研究する上での大きなジレンマであったのだ。

我々は、幹細胞の精巣内の振る舞いを時間を超えて追跡できる、2つの実験系を開発・導入した。1つは「生体ライブイメージング」である。緑色蛍光タンパク質（GFP）によって、精巣の幹細胞を生きたまま可視化した。さらに、可視化した精子幹細胞を連続動画撮影するシステムを開発した。もう1つは「パルス標識」である。薬剤を投与することで精子幹細胞を標識して、その一つ一つの子孫の運命を任意の時点で解析した。

これらの実験によって明らかとなった精子幹細胞の挙動は、実に気ままなものであった。幹細胞は一カ所に留まることなく、精巣中を活発に動き回っていた。分裂パターンもランダムで、非対称分裂を繰り返すのではなく、2つの幹細胞を生じる場合も2つの分化細胞を生じる場合もあった。幹細胞一つ一つの運命は一定のパターンを示さず、バラバラであったにも関わらず、幹細胞を集団としてみると、自己複製と分化のバランスは正確に保たれていた。個々の幹細胞がランダムに振る舞う一方で、集団としてはカオスに陥ることなく、安定した秩序を保っているのである。さらに数理統計学的手法によって、定常状態幹細胞の一見複雑なふるまいが、シ

ンプルな行動原理に基づいていることも明らかとなった。

興味深いことに、明らかとなった行動原理に基づいて幹細胞が定常状態を続けると、数を次第に増やしていく少数の幹細胞と、分化してしまう多数の幹細胞が生じることが分かった。さらに、周りの幹細胞よりも優位な突然変異が生じると、その幹細胞はどんどん数を増やし、変異を持つ精子が加齢とともに蓄積することが予測される。これは、加齢に伴う変異精子の増加が、幹細胞が定常状態を維持し続けることと表裏一体の切り離せない現象であることを示唆している。本セミナーでは、これらの知見をもとに精子形成のホメオスタシスとその経時変化について議論したい。

参考文献

1. Tokue et al., **Stem Cell Reports** 8, 561 (2017)
2. Ikami, K et al., **Development** 142, 1582-1592 (2015)
3. Hara, K. et al., **Cell Stem Cell** 14, 658-672 (2014)
4. Nakagawa, T. et al., **Science** 328, 62-67 (2010)
5. Yoshida, S. et al., **Science** 317, 1722-1726 (2007)
6. Nakagawa, T. et al., **Dev Cell** 12, 195-206 (2007)