

【領域番号】 3005

【領域略称名】 配偶子制御

【領域代表者（所属）】 吉田松生（基礎生物学研究所・生殖細胞研究部門・教授）

【領域の目標】

次世代を産む配偶子を効率良く連続的に生産することは、動物にとって根源的な生命機能である。これは、配偶子幹細胞 (Gamete Stem Cell: GSC) の自己複製と分化が、特別な微小環境 (ニッチの場)、さらにニッチの場を作るニッチ細胞によってバランスよく制御されることにより保証される。本研究領域は、①配偶子幹細胞/ニッチ・システムを動物種横断的に解析し、基本となるプログラムと共に、②季節性繁殖や有性/無性生殖の転換など生殖戦略に基づく制御機構を明らかにすることを目的として設定された (図1)。

さらに、③GSCの機能を人為的に制御する技術応用に資することを視野に入れた研究を展開した。

【領域設定の背景】

GSCの機能と制御に関する研究は、その重要性にも関わらず、永らく発展して来なかった。その大きな障害は、生殖腺 (精巣や卵巣) のなかで、GSCはごく少数であるため、それを同定し機能を解析することが困難であることであった。

ブレークスルーは、ショウジョウバエを用いた研究からもたらされた。この動物種では、GSCは「ニッチ細胞」と呼ばれる高度に特殊化した体細胞と接着している。GSCの分裂はニッチ細胞によって制御され、ニッチ細胞との接着を保つ娘細胞はGSCとして維持される。一方、ニッチ細胞から離れた娘細胞は配偶子へと分化する。2000年代に入ってGSC維持の分子機構の解明が進み、ニッチ細胞からの分泌因子が必須であることが明らかとなった。本領域の提案を行った2008年は、液性因子の保持などを通してGSCへのシグナルを量的・空間的に的確に伝達する領域として、新たに「ニッチの場」の概念が生まれつつある時期であった。

一方、他の動物種のGSC研究は、相同遺伝子の解析など、ショウジョウバエとのアナロジーに基づくものが主流であった。しかし、マウスなど生殖器官の構造が異なり、GSCが存在する場所が明確でない動物では、ショウジョウバエ型のGSC制御機構が存在するのかがまったく不明であった。しかし2007年に、領域代表である吉田らにより、マウスGSCを含む集団が機能的に特定されるとともに、血管系が、ニッチ細胞とニッチの場を含む領域を規定することが示された。これらの研究が牽引する形となり、2013年現在にいたるまで、マウスをはじめとするほ乳類GSC (精子形成幹細胞) は多くの研究者が注目する分野となって来ている。

このように、異なる動物種で、生殖腺の構造の違いを越えてGSC制御機構の共通性を解析することが急速に現実のものとなって来ていた時期に本領域が発足した。研究期間を通して、この新しい研究分野に対して、国際的な貢献を果たして来たと自負している。

【領域の具体的目的】

このように本研究は、配偶子幹細胞研究の機運が高まっていた時期に、当分野を牽引してきた研究者が中心となって、動物種横断的な研究を展開すべく提案された。

本領域の第一の目的は、GSC、ニッチ細胞、ニッチの場の3つのコンポーネントが構成するGSC/ニッチの基本システムを明らかにすることである。このために、研究のインフラが整っているモデル動物であるショウジョウバエ (小林^橋、仁木) とマウス (吉田、小川) を主な対象とし、公募研究とともに集中的に研究を進めた (研究項目 A01)。第二の目的は、GSC/ニッチ・システムが、動物種に特徴的な生殖戦略に応じて制御されるメカニズムを明らかにすることである。そのために、顕著な季節性繁殖や雌雄の性的可塑性を示すサケ科魚類 (吉崎) や有性/無性生殖の転換を行う扁形動物プラナリア (小林-) に特に注目した (研究項目 A02)。さらに、研究項目として立ててはいないが、A01においては泌尿器科医である小川が、A02においては水産学者の吉崎をはじめとして、これらの研究成果を医学や水産学に応用することを視野に入れた研究を展開した。

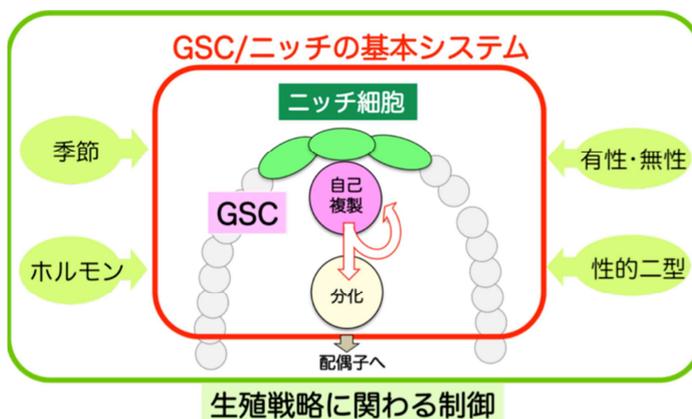


図1：本研究領域がターゲットとした、GSC/ニッチの基本システムと、それを制御する高位のメカニズム。

以下、それぞれの具体的な目的の詳細と、それに挑戦したグループの構成について述べる（図2）。

① GSC/ニッチの基本システム（研究項目 A01）

この項目では、研究インフラの整ったショウジョウバエとマウスに集中して、GSC/ニッチの基本システムの実体を解明することを目指した。具体的には、①GSC、ニッチ細胞、ニッチの場という3つのコンポーネントを組織学的に同定し、②それぞれの機能とコンポーネント間の相互作用を解明し、③そこで働く分子機構を明らかにすること、さらに、④個体発生におけるGSC/ニッチ・システムの形成過程を理解することである。

計画研究は、ショウジョウバエ GSC/ニッチ・システムを in vivo（小林^悟）および in vitro（仁木）の系を用いて解析する研究、同じく、マウス GSC/ニッチ・システムを in vivo（吉田）および in vitro（小川）の系で解析する研究からなり、本項目のコアとしての研究の推進と密接な共同研究を期した。

計画研究を核とし、さらに公募研究の参加を得て、GSC/ニッチの基本システムの理解のために厚みのある研究を展開することを目指した。平成21-22年度に6件、23-24年度には8件の公募研究が本項目に参画した。ショウジョウバエ（佐野、丹羽）とマウス（金井、篠原、永松、安部、磯谷、相賀、嶋、恒川、）の他、ハムスター（金井、恒川）、ニワトリ（斉藤）、メダカ（中村）、ゼブラフィッシュ（新屋）といったモデル生物を用いて、分子生物学、分子遺伝学、細胞生物学、組織形態学、細胞生物学といった手法を用いて、上記目的に挑戦した。



図2：本研究領域の掲げた目的に挑戦するためのラインアップ

② GSC/ニッチ・システムに特異的な制御機構（研究項目 A02）

この項目では、他の体細胞性幹細胞には見られない、GSC/ニッチの基本システムに特異的な制御機構を解明することを目的とした。具体的には、①季節性（システムの活動と休止の制御）、②性の可塑性（システムの性的二型）、③有性/無性生殖の転換（システムの消失と誘導の制御）を取り上げる。これらはいずれも動物の生殖戦略に直結する、GSC/ニッチ・システムに特徴的な制御機構である。

計画研究では、①②の問題にアプローチするのに適しているニジマスなどサケ科魚類（吉崎）、③の問題を解くのに適したプラナリア（小林^{一也}）に注目して研究を進めた。用いる実験系は、いずれも本計画班員が開発した極めて独創的なものである。

公募研究は平成21-22年度3件、23-24年度2件の参加を得た。①の問題の解明に対してウズラ（吉村）、線虫（福山）、③に対して群体ホヤ（砂長）と、特長ある研究を展開する研究者の参加を得て研究を遂行した。

③ 応用へ向けた研究の展開

上記の研究は、GSC/ニッチ・システムを人為的に制御する生殖医学・生理工学的技術の基盤となる。独立した研究項目として設置してはいないが、①不妊医療の革新的展開（小川）、②家畜・家禽・養殖魚生産の飛躍的効率化（吉崎、吉村）、更に、③絶滅危惧種や産業上有用種の遺伝子資源保護（吉崎）など、人類の重大な課題を意識した研究を遂行した。

【我が国の学術水準の向上・強化への貢献】

本分野（配偶子幹細胞）および関連分野（生殖細胞研究一般、生理工学、発生工学など）の日本の研究水準は世界的に高い。しかし、動物学・発生学・細胞生物学・畜産学・水産学・医学など立脚点を異にするコミュニティーに研究者が分散しており、これらの分野を横断する共同研究や情報の交換は必ずしも頻繁ではないのが現状であった。本新学術領域は、多彩なコミュニティーに根ざした研究者が集まって作った、新たな集団であることが大きな特色である。そこで、多様な研究者コミュニティーを分野横断的に結びつけ、日本のアドバンテージを活かして世界をリードする共同研究・研究者集団を作ること大きな目標の一つとした。

その結果として、既存の各研究分野それぞれに革新的なフィードバックをもたらし、新たな学際領域を育む効果を期待した。更に、次世代を担う若い研究者の純粋な情熱を駆り立てる魅力ある研究を行い、積極的に発信することで、本研究領域のすそ野を広げることが目的とした。