

2026年3月5日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## 他人まかせでない精子幹細胞の足場づくり —自ら基底膜タンパク質を作り、生存環境を維持していた！—

### 【発表のポイント】

- ほ乳動物の精子形成では、精子のもととなる精子幹細胞<sup>(注1)</sup>が精細管<sup>(注2)</sup>の基底膜に沿って遊走しながら精子を形成しています。その遊走の「足場（細胞がくっついて進むための下地）」となる基底膜タンパク質を、精子幹細胞自らも作っていることを発見しました。
- このタンパク質を自ら作ることが出来ないと、精子幹細胞が死にやすくなることが判明しました。
- これまで、精子幹細胞の足場は周囲の細胞のみが作ると考えられてきましたが、精子幹細胞自身も足場づくりに関わることが分かりました。

### 【概要】

ほ乳動物の精子形成では、精子のもととなる「精子幹細胞」が、精細管の基底膜上を移動しながら増殖と分化を両立することで、継続的な精子生産を可能にしています。これまで、基底膜の形成は精子幹細胞の周囲の体細胞<sup>(注3)</sup>が行うと考えられており、精子幹細胞自身の役割は不明でした。

東北大学大学院農学研究科の原健士朗准教授らの研究グループは、性成熟マウスの精子幹細胞も、基底膜の構成タンパク質であるラミニンを発現<sup>(注4)</sup>し、これを挙動制御のために即座に利用していることを見出しました。この現象から、ラミニン発現を通じ、精子幹細胞は周囲の基底膜に影響を与え、自らの生存と挙動を調節していることが示唆されます。

本成果は、精子幹細胞の自律的な性質を明らかにした基礎知見です。将来的に家畜やヒトの精子幹細胞を扱う培養・操作技術の発展につながることを期待されます。

本研究成果は2026年2月3日に国際誌 *Biology of reproduction* に掲載されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

ほ乳動物の精子形成<sup>(注5)</sup>は、精巣内の精細管で行われます。精子は精細管の基底膜上に存在する未分化型精原細胞が分化することで生産されます(図 1A, B)。

また、この未分化型精原細胞集団の内、GDNF family receptor  $\alpha$ -1 (GFR  $\alpha$  1)<sup>(注6)</sup>を発現する細胞が精子幹細胞として機能することが示されています。多くの組織幹細胞は特定の微小環境に留まっていますが、精子幹細胞は精細管の基底膜上を移動しながら増殖と分化を両立することで、継続的な精子生産を可能にしています(図 1A, B)。

この基底膜成分の一つであるラミニンは、 $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$ サブユニットからなる細胞外マトリクス<sup>(注7)</sup>タンパク質です。ラミニンは、構造的な支持とともに、精子幹細胞を含む未分化型精原細胞集団で発現する細胞膜受容体(インテグリン  $\alpha 6 \beta 1$ <sup>(注8)</sup>など)を介してシグナルを伝達し、細胞機能を制御する重要な役割を持ちます。

これまで、精子幹細胞の直下にある基底膜のラミニンは主に周囲の体細胞から供給されると考えられていました。すなわち、基底膜は精子幹細胞にとって「用意された受動的な足場」と見なされてきました。しかし、絶えず移動する精子幹細胞に対して、いかにして常に適切な足場である基底膜環境が維持されているのか、その仕組みは不明でした。

### 今回の取り組み

本研究グループは、「幹細胞自身も基底膜環境の構築に関与しているのではないか?」という仮説を立て、精子幹細胞自身がラミニンを発現し、能動的に自己の挙動を制御する可能性について検証しました。

まず、マウス精巣へ免疫組織化学<sup>(注9)</sup>を施すことにより、従来ラミニンの発現が報告されていた周囲体細胞(筋様細胞)に加え、GFR  $\alpha$  1 陽性精原細胞がラミニンタンパク質を発現することを示しました(図 1C-E)。次に、シングルセル遺伝子発現解析<sup>(注10)</sup>により、GFR  $\alpha$  1 陽性精原細胞で特定のサブユニット遺伝子(Lamc1<sup>(注11)</sup>)が高く発現していることが明らかになりました。

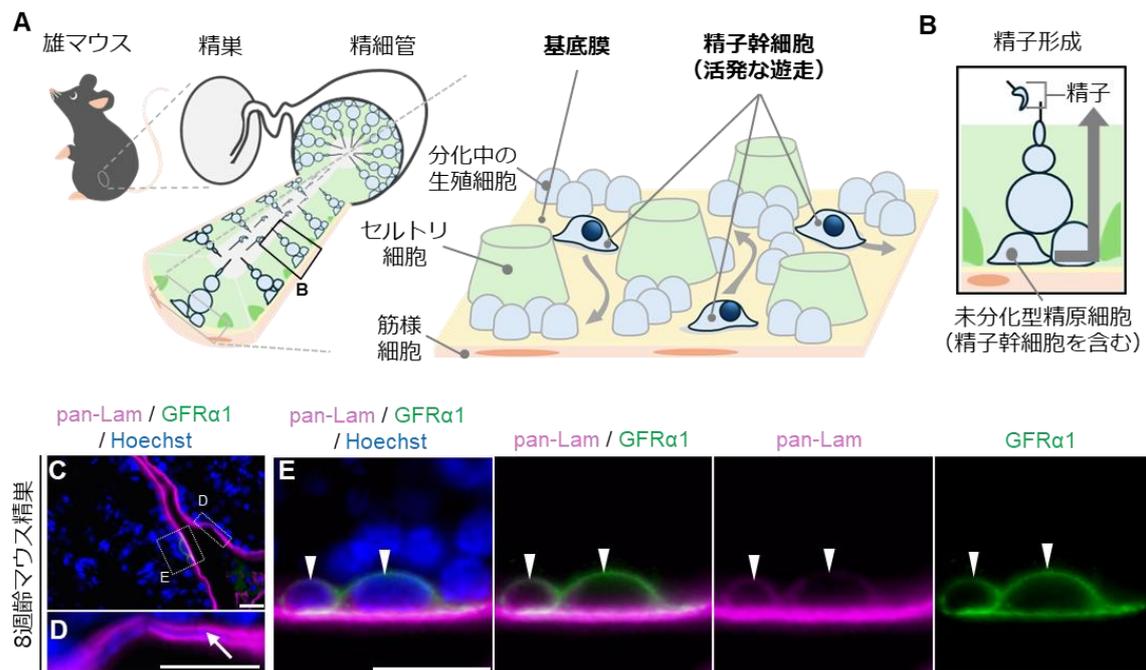
さらに、GFR  $\alpha$  1 陽性精原細胞に由来するラミニンが、精原細胞の挙動を制御しているかどうかを検証しました。GFR  $\alpha$  1 陽性精原細胞で Lamc1 遺伝子の機能配列を欠損可能なタモキシフェン誘導性 Cre-Loxp システムを用いたコンディショナルノックアウト<sup>(注12)</sup>マウス(GFR  $\alpha$  1<sup>CreERT2</sup>; Lamc1<sup>flox/flox</sup>)を作成しました(図 2A)。タモキシフェン投与により GFR  $\alpha$  1 陽性精原細胞特異的に Lamc1 を欠損させたところ、数日以内に GFR  $\alpha$  1 陽性精原細胞密度の減少が起き、その後、増殖と分化のバランス変化によって細胞密度を回復することが確認されました(図 2B)。同時に、GFR  $\alpha$  1 陽性精原細胞が、本来の居場所であ

る基底膜上から離れ、管内腔に異所的に移動する様子も低頻度ながら観察されました。

以上の結果、マウス GFR $\alpha$ 1 陽性精原細胞は、基底膜成分であるラミニンの発現を通じ、自らの生存や挙動を制御していることが明らかになりました。この細胞自律的な制御により、精子幹細胞を含む GFR $\alpha$ 1 陽性精原細胞は、精巣の基底膜上で適切な足場環境を形成することが可能となり、精子形成過程における幹細胞集団の安定した挙動を支えていると推察されます（図 3）。

### **今後の展開**

本研究成果は、様々な解析技術を駆使し、移動する精子幹細胞が自ら生存環境を構築するというモデルを提唱するものです。この動的かつ自己調整型の微小環境は、家畜やヒトの精子幹細胞を含む他の組織幹細胞の制御においても保存されている可能性があります。今後の展開として、精子幹細胞の発現したラミニンの基底膜領域における分布の可視化や、実際に発現したラミニンが精子幹細胞の挙動を制御する分子メカニズムの解明が待たれます。これらの課題が解決されることで、家畜やヒトを含むほ乳類の精子幹細胞のより生体内に近い培養系の確立や、再生医療として注目される組織幹細胞移植技術の効率化につながる可能性があります。



白矢印：ラミニン陽性の筋様細胞、白矢頭：ラミニン陽性の精子幹細胞

図 1. マウス精巣における精子幹細胞の局在とラミニン発現。(A) マウス精巣における精細管の模式図です。精子幹細胞は、基底膜上に散在し、常に遊走しています。(B) 図中 (A) の一部の拡大図です。精子幹細胞を含む未分化型精原細胞が精細管内腔方向に分化し、精子形成が起こります。(C-E) 成熟 (8 週齢) マウス精巣の免疫染色像です (マゼンダ：ラミニン [pan-Lam]、緑：精子幹細胞 [GFR $\alpha$ 1]、青：細胞核 [Hoechst])。 (C) の一部を拡大したものが (D, E) です。(D) の矢頭はラミニンを発現する精細管周囲の筋様細胞を、(E) の矢頭はラミニンを発現する精子幹細胞を示しています (スケールバーは 20  $\mu$ m)。

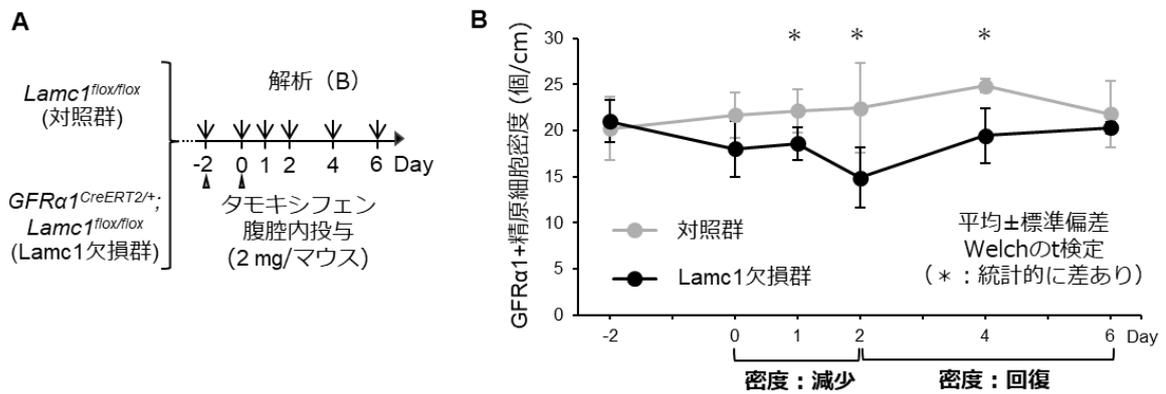


図 2. タモキシフェン誘導による *Lamc1* 欠損実験と精子幹細胞数の変化 (A) 実験スケジュールです。タモキシフェンを一日おきに 2 回投与しました。最終投与日を 0 日目とし、経時的に解析を行いました。(B) 経時的な対照群および *Lamc1* 欠損群精巣における精子幹細胞 (*GFRα1* 陽性精原細胞) の密度の変化を示したグラフです。対照群と比較し、*Lamc1* 欠損群では 2 日目までに *GFRα1* 陽性精原細胞の密度が有意に減少しましたが、4 日目までに回復し始め、6 日目では解析開始時と同水準に戻りました (\* $P < 0.05$ 、各時点につき  $n = 5$ )。

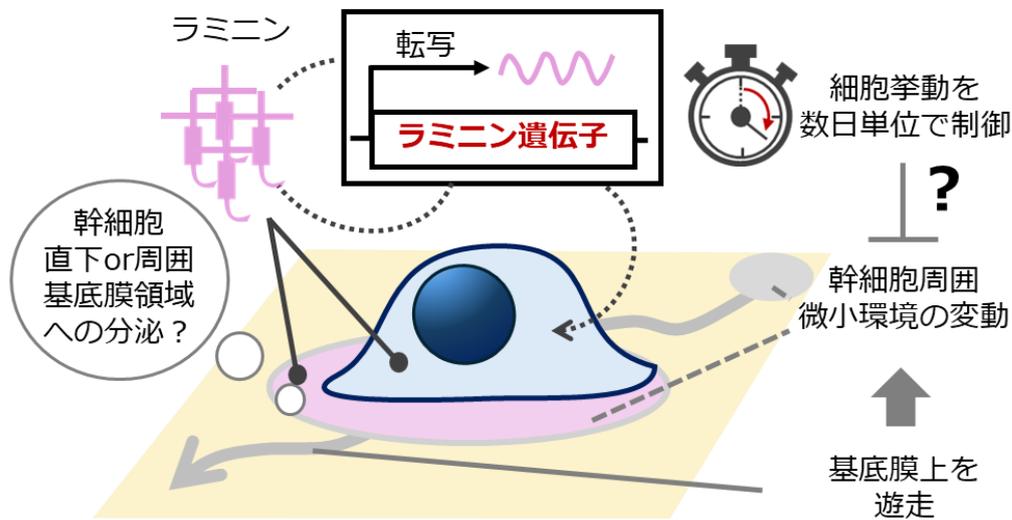


図 3. 精子幹細胞による自律的な環境制御の概念図。本研究で提唱する新たなモデルです。マウス精子幹細胞の発現したラミニンは、細胞周囲へと分泌され、細胞挙動を即座に制御していると考えられます。これは常に遊走する幹細胞が周囲の環境変化に適応するために不可欠な能力だと考えられます。

## 【謝辞】

本研究は科学研究費助成事業（JP23KJ0181、JP19K22358、JP21H02341、JP25K02150、JP16H06280）、東北大学 男女共同参画推進センター支援事業（TUMUG）、東京大学 医科学研究所 国際共同利用・共同研究拠点、東京科学大学 生体医工学研究センター 共同研究プロジェクト、JST FOREST プログラム（JPMJFR2018）の支援により行われました。

## 【用語説明】

- 注1. 精子幹細胞：精子を持続的に生成するために必須の細胞である。精細管の基底膜上を遊走しながら、増殖と分化を行う能力を持つ細胞である。
- 注2. 精細管：精巣内部に集合する細い管であり、精子の形成が起こる場。
- 注3. 周囲の体細胞：ここでは精子形成を支持する体細胞であるセルトリ細胞や精細管を構築する筋様細胞を指す。
- 注4. 発現：タンパク質を発現するとは、DNA から RNA が転写されタンパク質が合成される一連のプロセスを指す。
- 注5. 精子形成：主に精巣内の精細管で未分化型精原細胞を源に細胞が分裂と分化を繰り返し最終的に精子となる過程である。
- 注6. GDNF family receptor  $\alpha$ -1 (GFR $\alpha$ 1)：精子幹細胞のマーカースとして機能する受容体で、精子幹細胞の増殖や維持に関与する。
- 注7. 細胞外マトリクス：細胞外に存在する構造体である。細胞の足場となったり、情報伝達を調整したりする役割を果たす（コラーゲンやラミニン）。
- 注8. インテグリン $\alpha$ 6 $\beta$ 1：細胞表面にある接着分子の一種。特にラミニンと高い親和性を持ち、細胞が基底膜に張り付くことに重要である。
- 注9. 免疫組織化学：組織切片の中にある特定のタンパク質を、抗体を使って可視化する実験手法である。
- 注10. シングルセル遺伝子発現解析：体内の一つ一つの細胞の遺伝子の働きを網羅的に調べる高解像度な解析手法である。
- 注11. Lamc1：ラミニンを構成するタンパク質の一部である $\gamma$ 1サブユニットをコードする遺伝子である。
- 注12. タモキシフェン誘導性 CreER-Loxp システムを用いたコンディショナルノックアウト：薬剤（タモキシフェン）を投与した時点でのみ、特定の細胞の遺伝子を狙って破壊（ノックアウト）できる遺伝子改変技術である。

【論文情報】

タイトル : Undifferentiated Spermatogonia Modulate Their Behavior via the Expression of Basement Membrane Protein Laminin

著者 : Yusuke Kawabe, Saya Yamada, Yuichi Shima, Kentaro Tanemura,  
Shosei Yoshida, Kenshiro Hara\*

\*責任著者 : 東北大学大学院 農学研究科 准教授 原 健士朗

掲載誌 : Biology of Reproduction

DOI : doi.org/10.1093/biolre/ioag032.

URL : <https://doi.org/10.1093/biolre/ioag032>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院農学研究科

動物生殖科学分野

准教授 原 健士朗 (はら けんしろう)

TEL: 022-757-4306

Email: kenshiro.hara.b6\*tohoku.ac.jp

(\*を@に変換してください。)

(報道に関すること)

東北大学大学院農学研究科

広報室

Email: agr-koho\*grp.tohoku.ac.jp

(\*を@に変換してください。)