

2025年3月26日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

高齢マウスで精子幹細胞の働きが変化 —精子を作らない細胞が増え、動きながら精巣内に広がる—

【発表のポイント】

- 高齢マウスの体内で、精子のもととなる「精子幹細胞」が、増殖・遊走しながら生存する様子を捉えることに成功しました。
- 加齢により、一部の精子幹細胞が精子を作らなくなり、その子孫細胞が精巣内で勢力を拡大することが示唆されました。
- この現象により、精子を作る精子幹細胞が本来利用すべき精巣内の空間が占有され、加齢に伴う精子数の減少につながる可能性があります。
- 本成果は、加齢による精子減少の仕組み解明に貢献するものであり、高齢男性の不妊治療や、優良な種雄ウシの繁殖能力維持といった、医学・農学分野での応用が期待されます。

【概要】

近年、高齢出産の増加に伴い、男性では加齢による精子数の減少が課題となっています。精子のもととなる「精子幹細胞」は、増殖・遊走しながら精子を作る重要な細胞です。しかし、その働きが加齢とともにどのように変化するのかが不明でした。

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、高齢マウスの精子幹細胞が、増殖・遊走しながら生存している一方で、一部が精子を作らなくなり、その子孫細胞が精巣内で勢力を拡大することを見出しました。この現象により、精子を作る幹細胞が利用すべき精巣内の空間が占領され、加齢時の精子数の減少につながる可能性が考えられます。

本研究成果は2025年2月22日に国際学術誌 *Aging Cell* オンライン版に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

近年、高齢出産の増加に伴い、男性では加齢による精子数の減少が課題となっています。その原因を解明し、対策を確立することが求められています。また、この問題は畜産業においても重要であり、特に優良な遺伝子を有する種雄ウシの長期利用の観点からも重要であり、農学分野においても解決すべき課題となっています。

哺乳動物の精子形成^(注1)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内腔に向かって分化することで生産されます。また、この未分化型精原細胞集団の中には、精子幹細胞^(注2)が存在し、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。そのため、精子幹細胞の加齢変化を理解することは、精子生産の維持に向けて重要な研究課題です。

これまで、動物の体内における精子幹細胞の挙動については、若齢マウスを用いた研究が中心でした。細胞系譜追跡^(注3)により、若齢マウスにおける未分化型精原細胞集団のうち GDNF family receptor α -1 (GFR α 1)^(注4)を発現する細胞が精子幹細胞として機能していることが示されていました。また、ライブイメージング^(注5)により、若齢マウスの GFR α 1+細胞は精細管の基底膜上を遊走することが明らかにされていました。

しかし、高齢マウスにおいては、体内で精子幹細胞の挙動を捉えた報告はありませんでした。これまでの加齢に関する研究は、主に体外培養や移植などの人工環境下で行われており、生理的に加齢した動物の体内における精子幹細胞の働きについては未解明でした。

今回の取り組み

東北大学大学院農学研究科の河原輝宙大学院生、原健士朗准教授らは、自然科学研究機構基礎生物学研究所吉田松生教授、鈴木伸之介助教らと共同で、シングルセル遺伝子発現解析^(注6)、細胞系譜追跡、ライブイメージングを用いて、高齢マウスの体内で精子幹細胞を捉えることに成功しました。マウスの精巣内には、精子を作り出す精子幹細胞と精子を作り出さない精子幹細胞の2タイプが存在することを発見しました。また、加齢により精子を作らない精子幹細胞のクローン(1つの細胞から生じた全ての子孫細胞)が精巣内で広がることを明らかにしました。

研究グループはまず、高齢マウスの未分化型精原細胞集団における遺伝子発現を解析し、加齢しても GFR α 1+細胞が老齢マウスでも精子幹細胞として機能している可能性が高いことを示しました。次に、高齢マウスの GFR α 1+細胞について細胞系譜追跡およびライブイメージングを行った結果、GFR α 1+細胞は遊走しながら増殖と分化を両立しており、確かに精子幹細胞として働いている

ことが明らかとなりました。

次に、長期の細胞系譜追跡を実施し、精子幹細胞の「精子を作る能力」や「勢力（存在領域）を拡大する能力」を詳細に解析しました。1個のGFR α 1+細胞をGFP^(注7)蛍光標識する細胞系譜追跡により、そのクローンの長期間にわたる運命を解析しました。標識後、3~4ヶ月経過した精巣内には、1つのGFR α 1+細胞から生じたクローンが多数のGFP+細胞で構成されるクローン領域として観察されることが分かりました（図1上段）。このクローン領域を解析した結果、若齢期および老齢期の精巣内には、精子まで分化する精子幹細胞と、精子まで分化しない精子幹細胞の両方が存在することが分かりました（図1下段）。さらに、加齢に伴い精子まで分化しないクローンが増加し、その領域の大きさも時間とともに拡大することが明らかになりました。最後に、精子を作る精子幹細胞と精子を作らない精子幹細胞を区別する因子としてCOP9 Signalosome Subunit 5 (COPS5)^(注8)、Early Growth Response 4 (EGR4)^(注9)を特定しました。

以上の結果から、加齢マウスの精巣では、精子を作らない幹細胞がクローン領域を拡大していくことが明らかになりました。幹細胞が生存・機能するための微小環境は「ニッチ」と呼ばれますが、精巣内の限られたニッチ空間を精子を作らない幹細胞が占有することで、精子を作る幹細胞が利用できるニッチ空間が減少し、結果として精子数が減少する可能性が考えられます。

今後の展開

本研究の成果は、精子幹細胞の性質をさまざまな技術を駆使して初めて明らかにした新しい知見であり、精子数減少の新たな要因を明らかにする可能性があるものです。今後の展開として、精子まで分化しない幹細胞が勢力を拡大する要因や、それが精子数に及ぼす具体的な影響の解明が重要です。このメカニズムが明らかになれば、精子まで分化しない幹細胞の機能を回復する技術の開発につながる可能性があります。これにより、ヒトや家畜の高齢オスにおける不妊治療や繁殖技術の向上が期待されます。

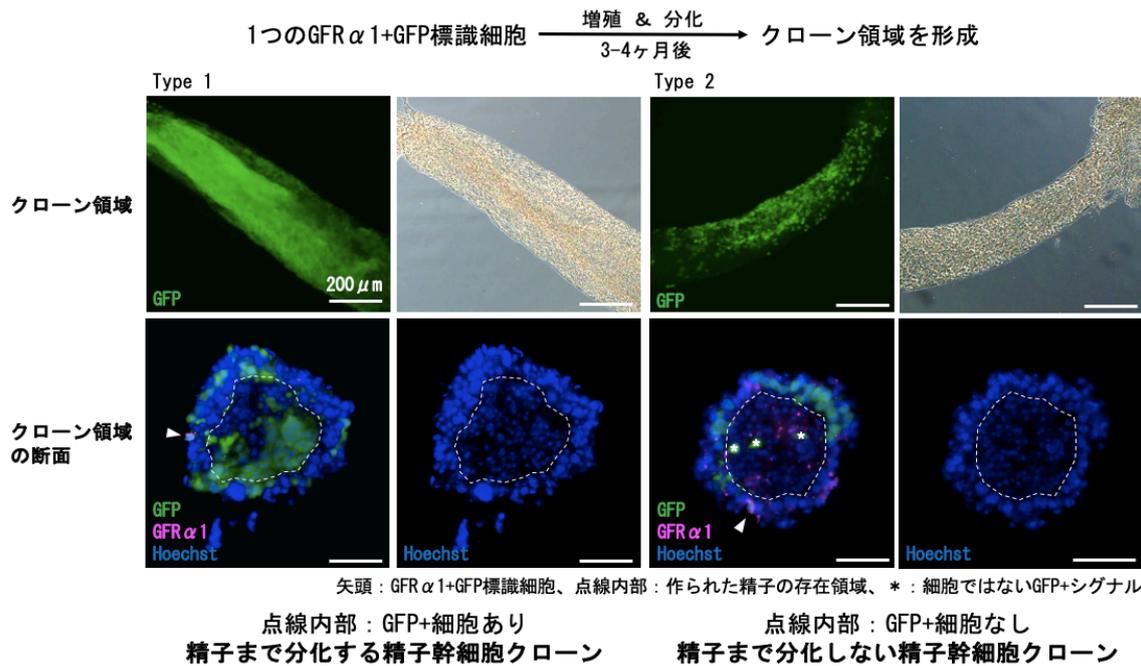


図 1. 精子幹細胞 (GFR α 1+細胞) に GFP の蛍光標識を入れた後、3-4 か月の間に増殖と分化を繰り返して拡大したクローン領域の 2 例。左のタイプ 1 は精子まで分化する精子幹細胞クローン領域が拡大した様子、右のタイプ 2 は精子まで分化しない幹細胞クローン領域が拡大した様子を示します。それぞれの上段はクローン領域の全体像、下段はクローン領域の断面に核染色 (Hoechst 染色) を施した像を示します。精子細胞まで分化する精子幹細胞クローンでは精子細胞の存在領域 (白い点線で囲った領域) まで GFP 陽性細胞 (緑) が観察されたのに対し、精子まで分化しない精子幹細胞クローン領域では白い点線で囲った領域内に GFP 陽性細胞が観察されませんでした。以上の結果より、加齢精巣には、精子を作る精子幹細胞の他に、精子を作らない精子幹細胞が存在し、そのクローンは勢力 (存在領域) を拡大することが示されました。

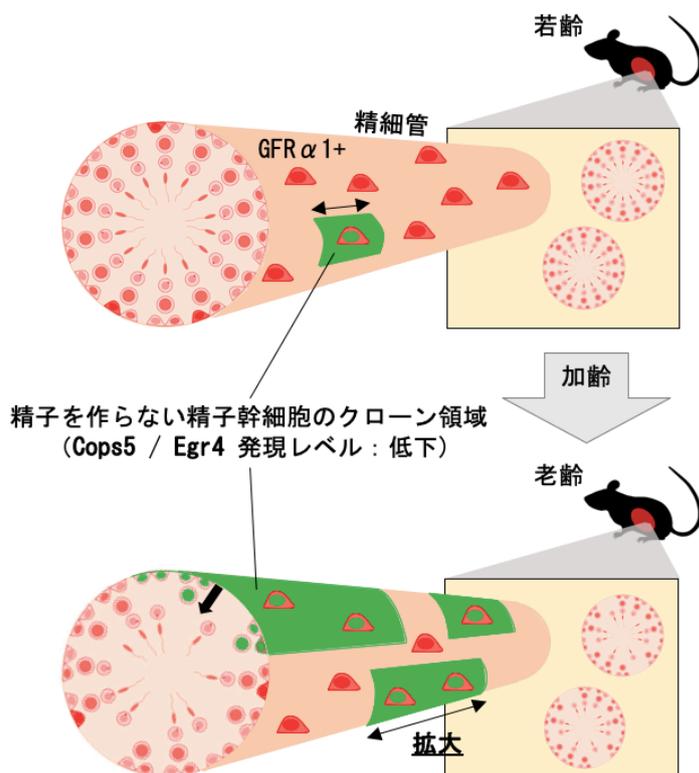


図 2. 本成果の概要を示した模式図。マウス精巣内には、Cops5 と Egr4 の発現レベルが低い精子を作らない精子幹細胞クローンが存在します。加齢すると、精子を作らないクローン領域が精巣内で拡大します。

【謝辞】

本研究は JST SPRING (JPMJSP2114)、科学研究費助成事業 (JP19H05237, JP19K22358, JP21H02341, JP21K19175, 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)、住友財団 (190421)、AMED-CREST (21gm1110005s0205) の支援により行われました。

【用語説明】

- 注1. 精子形成：精子が生成されるプロセスで、主に精巣内の精細管で行われます。この過程では、未分化型精原細胞が成熟し、最終的に精子となります。
- 注2. 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す。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す。
- 注3. 細胞系譜追跡：特定の細胞がどのように分裂し、他の細胞に分化するかを追跡する技術です。これにより、細胞の起源や分化過程を理解するこ

とができます。

注4. GDNF family receptor α -1 (GFR α 1) : 精子幹細胞のマーカー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しています。

注5. ライブイメージング : 生きた細胞や組織を観察する技術で、リアルタイムで細胞の動きや変化を視覚化することができます。これにより、生体内での細胞の動態を理解するのに役立ちます。

注6. シングルセル遺伝子発現解析 : 個々の細胞レベルで遺伝子の発現を測定する手法です。これにより、異なる細胞の遺伝子発現プロファイルを比較し、機能的な違いを明らかにできます。

注7. GFP : 細胞やタンパク質の可視化に使用される蛍光タンパク質

注8. COP9 Signalosome Subunit 5 (COPS5) : 細胞のシグナル伝達に関与するタンパク質の一部で、精子形成の進行に重要なタンパク質です。

注9. Early Growth Response 4 (EGR4) : 細胞の成長や分化に関与する転写因子で、精子形成の進行に重要なタンパク質です。

【論文情報】

タイトル : Age-Dependent Clonal Expansion of Non-Sperm-Forming Spermatogonial Stem Cells in Mouse Testes

著者 : Terumichi Kawahara, Shinnosuke Suzuki, Toshinori Nakagawa, Yuki Kamo, Miki Kanouchi, Miyako Fujita, Maki Hattori, Atsuko Suzuki, 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 : Aging Cell

DOI : 10.1111/accel.70019.

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/accel.70019>

【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

(報道に関すること)

東北大学農学研究科

総務係

TEL:022-757-4003

Email: agr-syom@grp.tohoku.ac.jp