

精子を作り続ける「幹細胞」の姿を求めて

自然科学研究機構 基礎生物学研究所 教授 吉田 松生

【私の研究】

平均的なヒト男性の精巣では、60年以上、1日1億個もの精子を作りつづけます。精子のおおもとは「精子幹細胞」です。精子幹細胞が増えて精子を作りますが、増えた細胞すべてが精子になるわけではありません。おおもとが枯渇しないよう、一部は必ず幹細胞として残ります（図1）。ヒトの精子幹細胞は、一生の間に1,000回以上分裂するとも言われています。これだけの長期間、幹細胞の数を一定に保ちながら（自己複製と言います）精子を作り続ける（分化と言います）のは大変なことです。精巣は、生産性と持続性、正確性を兼ね備えた優れた工場と言って良いでしょう。

精子幹細胞の分化と自己複製のバランスは、どうやって保たれているのか？この問いは、多くの研究者を惹きつけてきました。しかし、わずかしかない精子幹細胞を見つけて性質を調べるのは容易ではありません。1950年代以来の組織標本（プレパラート）を顕微鏡で精密に観察する組織形態学を基盤として、前世紀末から今世紀にかけて、遺伝子やタンパク質の発現を調べたり、マウスを用いて遺伝子を破壊（ノックアウト）する分子遺伝学が花開きました。1994年には精子幹細胞を別のマウスの精巣へ移植することが、2003年には幹細胞を培養することが実現しました。これらの研究を通して、幹細胞は「ニッチ」と呼ばれる決まった場所にて、分裂する時には幹細胞と分化細胞が必ず一個ずつ作られると考えられてきました（図2）。シンプルで美しく、理にかなった考え方です。

図1

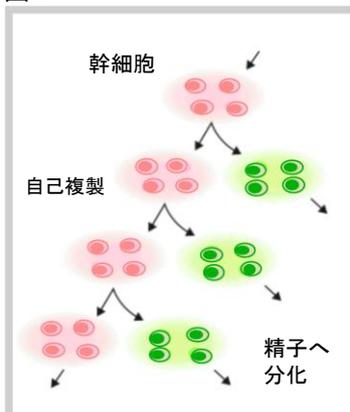
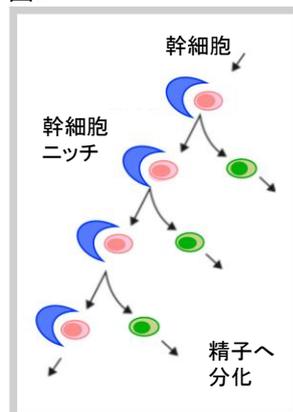


図2



しかし、これらの研究は、精巣の中の幹細胞のふるまいを直接調べたものではありません。精巣の構築を保ったまま観察するには固定して（時間を止めて）染色することが避けられず、生きたままの幹細胞のはたらきを調べようとすると細胞一つ一つにバラバラにしなければならなかったのです。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した。私は、精巣の中の幹細胞一つ一つのふるまいを時間をこえて追跡することが不可欠だと考え、2つの実験を行いました。1つは「生体ライブイメージング」です。下村脩博士らのノーベル賞（2008年）で知られる緑色蛍光タンパク質（GFP）を使って、精巣の幹細胞を生きたまま可視化することができました。さらに、光る精子幹細胞を生きたマウス精巣の中で連続観察して動画撮影することに成功しました。もう1つは「パルス標識」です。ある時点で精子幹細胞に印をつけ、その子孫の運命が追跡できるようになりました。

これらの実験によって、精子幹細胞の時間を越えたふるまいが見えてきました。驚いたことに、それは実に気ままなものでした。彼らは同じところに留まることなく、精巣中を活発に動き回っていました（図3）。分裂も気まぐれで、2つの幹細胞を生むことも、2つの分化細胞を生むこともありました。一つ一つの幹細胞がたどる運命はバラバラで、「きちんとした」幹細胞のイメージとは懸け離れていました。しかし、多くの幹細胞の全体としてみると、自己複製と分化のバランスは正確に保たれていました（図4）。個々はランダムに振る舞いながら、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たのです。しかもこのシステムによって、精巣がダメージを受けた時に柔軟に精子形成を再生できることも分かってきました。

図3

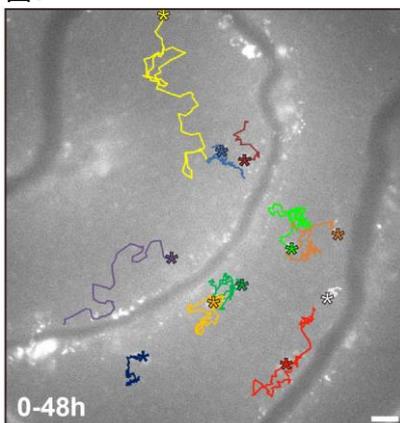


図4

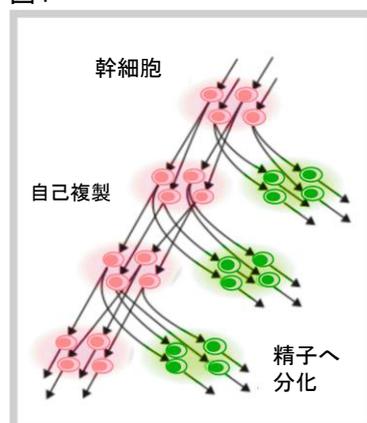


図3： 精子幹細胞の生体ライブイメージングの一例。幹細胞の48時間の軌跡を記す。スケールバーは30マイクロメートル。Cell Stem Cell (2014)より転載。

生物は研究者の知恵のずっと先を行っているようです。現在は、「個々のランダム性」が「集団としての安定性」を生むメカニズムの解明に挑んでいます。これは、精子幹細胞にかぎらず、広く多細胞生物のなりたちを理解する上での本質的な問いかけでもあります。幹細胞の気ままなふるまいの意味を直感で理解することはできませんが、数理統計学や生物物理学を用いた解析を一緒に行う共同研究者に恵まれています。現在、幹細胞の複雑なふるまいを生み出すシンプルな行動原理や、それを担う分子メカニズムの解析が進んでいます。予想もしていなかった幹細胞の姿が見えてくるたびに、ワクワクしています。

主な成果： *Cell Stem Cell* 14, 658 (2014), *Science* 328, 62 (2010), *Cell Stem Cell* 7, 214 (2010)
Science 317, 1722 (2007), *Dev Cell* 12, 195 (2007)

【私の基礎科学の考え方】

私は、自分の好奇心に従って研究を行ってきました。研究者には、「出来ないことを出来るようにしたい」人と「知らないことを知りたい」人がいて、私は後者です。生物は人類が知らないことで満ちあふれていて（分かっていることの方がずっと少ない）、基礎研究者にとって大変魅力的な対象です。研究者として齢を重ねるとなにかと理屈をつけたくもなってきますが、多くの人が語るように、基礎研究のモチベーションは研究者個人の好奇心に尽きると思います。「基礎研究」はしばしば、「応用研究」との対比で語られます。しかし、「応用研究を成功させるための基礎となる段階の研究」ではありません。あくまでも、「自然（あるいは生物）の仕組みを追求する研究」だと考えています。つまり哲学。Philosophy、博士を意味する PhD の Ph です。この意味で、建築の基礎工事を連想させる「基礎研究」という言葉はベストではありませんが、なかなか他にいい言葉がありません。（「学術研究」や「純粋研究」は、この点を意識した言葉です。）

正直に白状しますと、研究を始めた頃は、基礎研究は応用研究に比べて崇高でレベルが高いものだと考えていました。しかし、尊敬する友人でもある、とある超一流の応用研究者に出会って考えが180度変わりました。その研究者は、「役に立たなければ何の意味もないんだ。」と本気で応用を目指し、そのために必要なことはどんな泥臭いこともいとわずに取り組んでいます。そこから得られる成果は、真に役に立つばかりでなく、基礎研究としても超一流で、生物の本質を見事に捉えているのです。今では、本当に役に立つ応用研究は生物の本質を捉えて初めて実現するし、生物の本質を捉えた基礎研究でなければ本当の意味で役

には立つ応用はできない、と考えています。基礎研究にしても応用研究にしても、研究者一人一人がモチベーションを持って徹底的に生物と対峙することで、本質が見えてくるものなのでしょう。

基礎研究者で良かったと思うことはいくつもありますが、一つだけ挙げます。それは、一人の人間が必死になって研究して心から面白いと思った発見を、同じように心から面白いと感じてくれる人が世界に必ず何人かいることを知ったことです。そういう人たちとはすぐに、長年の友人のような関係になれます。国も、時には研究分野も関係ありません。共同研究や学会など様々な機会に、そのような気の置けない友人と語らうことは大いなる喜びで、研究以外でも多くのことを学んでいます。科学は人類をつなぐ共通の言語だと実感します。