

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		精子幹細胞の自己複製における繊維芽細胞増殖因子2の機能解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Role of fibroblast growth factor 2 in spermatogonial stem cell self-renewal			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)タカシマ	名)セイジ	研究期間 B	2014 ~ 2016 年
	漢字 CB	高島	誠司	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	Takashima	Seiji	研究機関名	信州大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		信州大学 繊維学部 テニユアトラック助教			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>グリア細胞株由来神経栄養因子(Glia cell line-derived neurotrophic factor: GDNF)は唯一の精子幹細胞増殖因子として知られていた。研究代表者は GDNF 受容体 RET の変異マウス精巣、及び in vitro での培養精子幹細胞の解析から、繊維芽細胞増殖因子 2(Fibroblast growth factor 2: FGF2)が GDNF 非存在下での精子幹細胞の生存と自己複製を保証するという、従来のドグマに反する現象を見いだした。そこで本研究では、FGF2 が精子幹細胞の生存と自己複製を担保する分子メカニズムの解析を行った。</p> <p>上記の現象は培養精子幹細胞(Germline stem cell)で見いだされたため、GDNF が存在しない環境に GS 細胞が馴化した可能性があった。この可能性を検証すべく、GDNF 非存在下、FGF2 刺激のみで幼若マウス精巣の初代培養を行ったところ、生殖細胞からなる増殖コロニーが得られた。この細胞を不妊マウス精巣に移植すると生着し精子形成を再開、子孫作製能力も確認されたことから、GDNF 非存在下、FGF2 刺激のみで幼若マウス精巣から樹立された増殖性コロニーは精子幹細胞の性質を持つことが証明された。</p> <p>FGF2 依存性に増殖する精子幹細胞と GDNF 依存性に増殖する精子幹細胞の自己複製メカニズムを明らかにするために、増殖因子シグナルの伝達阻害剤の効果を検証したところ、GDNF 依存性の自己複製は MEK1/2 阻害剤の PD0325901 により阻害されたが、FGF2 依存性の精子幹細胞の自己複製は阻害されなかった。</p> <p>これらの結果は、FGF2 が GDNF とは異なるメカニズムで精子幹細胞自己複製を誘導していることを示しており、二つの増殖因子の役割を見直す必要性を示唆している。</p>					
キーワード FA	精子幹細胞	自己複製	FGF2	GDNF	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Spermatogonial stem cells (SSCs) possess self-renewal activity to maintain spermatogenesis throughout life. Previous studies showed that glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) plays a critical role in SSC self-renewal by binding to GDNF family receptor (GFR) α 1/RET receptor complex. Mice with mutations in these molecules showed impaired spermatogenesis, which was attributed to SSC depletion. However, in the present study, we demonstrate that GDNF is dispensable for SSC self-renewal *in vitro*. During the study focusing on GDNF function in SSC self-renewal, we unexpectedly found that germline stem (GS) cells could survive and proliferate under GDNF-free condition and fibroblast growth factor 2 (FGF2) supported this phenomenon. In addition, we successfully established cultured spermatogonia cell line *in vitro* under GDNF-free condition, rejecting the possibility of GS cell adaptation to GDNF-free condition. Interestingly, although GDNF-cultured spermatogonia required MAP2K1-mediated signal for survival and proliferation, MAP2K1 is dispensable for FGF2-cultured spermatogonia. Our results show that SSCs exhibit at least two modes of self-renewal and urge reconsideration of the roles of GDNF in self-renewal and spermatogenesis.