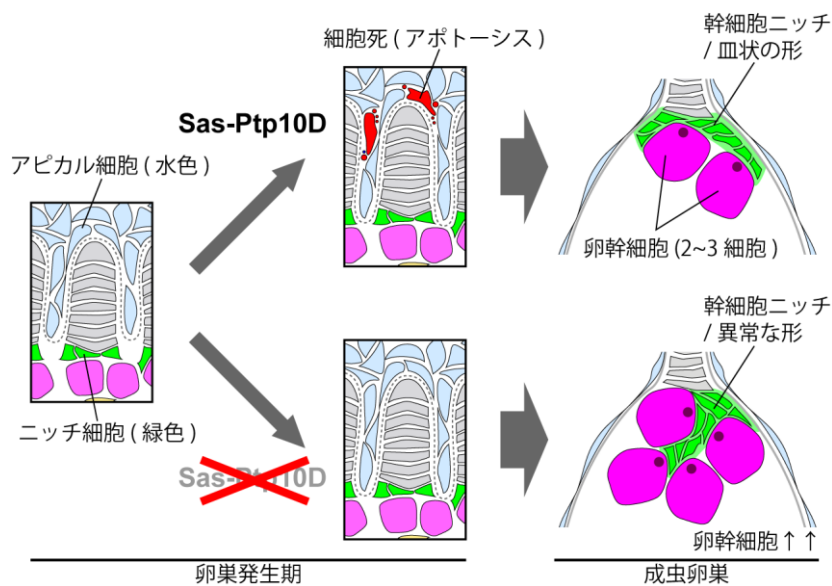


卵幹細胞ニッチの形づくりが卵幹細胞の数と卵産生能を決めることを解明

概要

幹細胞とは、自身を複製しながら様々な細胞種へと分化することができる細胞です。幹細胞がその性質を維持するためには、ニッチ細胞₁が作り出す「幹細胞ニッチ₂」と呼ばれる特殊な環境が必要です。幹細胞は、幹細胞ニッチにぴったりと寄り添うように存在しています。ショウジョウバエの卵巢では、ニッチ細胞が作り出す皿状の幹細胞ニッチに2~3個の卵幹細胞₃が納まって存在していますが(図)、ニッチの形にどのような意義があるのかはわかっていませんでした。今回、京都大学大学院生命科学研究科 井垣達吏 教授、谷口喜一郎 特定講師の研究グループは、細胞競合₄と呼ばれる細胞間の相互作用を介した細胞死誘導プログラムが働かないショウジョウバエの卵巢では卵幹細胞の数が2倍に増加しており、その原因がニッチの形の異常であることを発見しました(図)。さらに、幹細胞ニッチの皿状の形がどのように作り出されるか調べたところ、発生期においてニッチ細胞の周りでおこる細胞死(アポトーシス)₅が関与していることを見いだしました。最後に、幹細胞ニッチの形の異常が卵産生にどのような影響を及ぼすか調べたところ、卵幹細胞の数が増えるにもかかわらず卵産生量は低下してしまうことがわかりました。

本研究により、これまで不明であった幹細胞ニッチの形づくりに細胞死の仕組みが利用されていることがわかりました。さらに、幹細胞ニッチの形が効率的な卵産生に貢献していることを明らかにしました。本研究成果は、2023年3月27日に米科学誌「*PLoS Genetics*」のオンライン版に掲載されました。



1. 背景

組織幹細胞がもつ自己複製能と分化能には、幹細胞ニッチと呼ばれる細胞外環境が重要な役割を果たすことが知られています。幹細胞ニッチは組織ごとに特徴的な形態をもっており、その形は幹細胞システムにおいて何らかの意義をもっていると考えられています。しかし、幹細胞ニッチの形がどのようにつくられ、その形態にどのような生理的意義があるのかについてはほとんどわかっていません。本研究では、幹細胞ニッチ研究のモデルとして、ショウジョウバエの卵巢における卵幹細胞ニッチに着目しました。卵巢では、ニッチ細胞と呼ばれる幹細胞ニッチをつくりだす細胞のクラスターが皿状の形態を形づくっています。この皿状形態によって卵幹細胞の数が2〜3個に制限されることで、幹細胞性が適切に制御されていると考えられていますが、その仕組みや生理的意義については不明でした。

2. 研究手法・成果

京都大学大学院生命科学研究科の井垣教授と谷口特定講師は、細胞競合の制御因子である Sas₆ あるいは Ptp10D₇ の機能を喪失したショウジョウバエ個体に生じる異常を解析しました。その過程で、Sas あるいは Ptp10D の機能が喪失すると、卵巢における卵幹細胞ニッチを構成するニッチ細胞クラスターの皿状形態が乱れることがわかりました。このとき、幹細胞ニッチと卵幹細胞の接触スペースが拡大することで、卵巢に常在する卵幹細胞の数が通常よりも増加することがわかりました。そこで、発生期の卵巢におけるニッチ細胞クラスターの形づくりにおける Sas-Ptp10D の役割を調べました。その結果、Sas-Ptp10D は、卵巢形成の過程においてニッチ細胞に隣接する アピカル細胞₈ に細胞死（アポトーシス）を誘導することで、ニッチ細胞クラスターの形づくりに寄与することがわかりました（図）。実際に、アピカル細胞におけるアポトーシスを人為的に抑制すると、ニッチ細胞クラスターの皿状形態に異常が生じました。さらに、アポトーシスの制御メカニズムとして、Ptp10D は Egfr シグナル₉ を抑制することでその下流でストレス応答性シグナルである JNK シグナル₁₀ を活性化し、アポトーシス誘導を促進していることがわかりました（図）。最後に、ニッチ細胞クラスターの形態異常が卵産生能力にどのような影響を及ぼすかを調べました。その結果、ニッチ細胞クラスターの形態が乱れると、卵幹細胞の数が増加するにもかかわらず卵産生数は低下することがわかりました。

3. 波及効果、今後の予定

組織の品質を維持する仕組みの一つとして、細胞競合と呼ばれる細胞間コミュニケーションを介した細胞の排除現象が知られています。しかし、細胞競合が個体発生においてどのように利用されているのかについてはほとんどわかっていませんでした。今回、細胞競合の際に起こるアポトーシスの仕組みが卵幹細胞ニッチの形づくりにおいても利用されており、卵産生能の最適化にも貢献していることがわかりました。幹細胞ニッチの形態は、幹細胞の種類により異なることがわかっています。幹細胞ニッチの形づくりと幹細胞システムの関係性を見いだした本研究成果は、様々な組織幹細胞システムの品質管理のメカニズムを理解するための足掛かりになると期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、学術変革領域研究(A)「競合的コミュニケーションから迫る多細胞生命システムの自律性」、科学研究費助成事業、AMED「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」、AMED-CREST「根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明」の支援のもとで行われました。

<研究者のコメント>

(京都大学大学院生命科学研究科システム機能学分野・特定講師：谷口 喜一郎)

皿状の幹細胞ニッチによって維持される幹細胞という古典的な幹細胞システムのモデルは、20年以上前にショウジョウバエ研究により提唱されたものですが、なぜそのような構造なのかについては長らく明らかにされてきませんでした。細胞競合という細胞の適者生存の仕組みが、幹細胞ニッチの形づくりを介して幹細胞システムの品質に寄与しているという事実は、細胞競合の生理的意義を理解する上で非常に重要です。今後、細胞競合の仕組みが個体発生・維持のどのようなプロセスに寄与しているか明らかにしていきたいです。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Sas-Ptp10D shapes germ-line stem cell niche by facilitating JNK-mediated apoptosis

(Sas-Ptp10D は JNK 依存的なアポトーシスを介して幹細胞ニッチをかたちづくる)

著者：Kiichiro Taniguchi and Tatsushi Igaki

掲載誌：PLoS Genetics

DOI：10.1371/journal.pgen.1010684

<用語解説>

1. **ニッチ細胞**：卵幹細胞の幹細胞性を維持するためのタンパク質を分泌する細胞。
2. **幹細胞ニッチ**：分泌タンパク質等からなる幹細胞を維持する上で不可欠な細胞外環境。
3. **卵幹細胞**：卵巣において卵母細胞を作り出す生殖幹細胞。
4. **細胞競合**：単独では生存可能な性質の異なる2つの細胞が隣り合ったときに、一方の細胞が細胞死を起こして排除される現象。
5. **細胞死 (アポトーシス)**：発生プログラムや細胞ストレスによって誘導される細胞の自殺。
6. **Sas**：細胞競合において Ptp10D のリガンドとして働く細胞膜タンパク質。
7. **Ptp10D**：細胞競合における Sas の受容体であり、Egfr シグナルを負に制御する細胞膜タンパク質。
8. **アピカル細胞**：卵巣管の鞘細胞のもととなる体細胞で、発生期にはニッチ細胞の周りに存在する。
9. **Egfr シグナル**：細胞の増殖・分化を制御する生存シグナルの一つ。
10. **JNK シグナル**：ストレス応答や細胞死を制御するシグナルの一つ。

<参考図表>

