造精細胞とセルトリ細胞の相互作用による精子形成の調節機構の研究

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 若山, 友彦
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/30243

金沢大学十全医学会雑誌　第120巻　第4号　156－160（2011）

【総説】

第8回　金沢大学十全医学賞受賞論文

論　文　造精細胞とセルトリ細胞の相互作用による精子形成の調節機構の研究
The mechanism of spermatogenesis by the interaction between spermatogenic and Sertoli cells

若山　友彦（わかやま　ともひこ）

Ⅰ．はじめに

生殖細胞は次世代に遺伝情報を唯一伝達できる精子と卵子を産生する細胞である。受精後の受精卵の細胞成分のほとんどを担当する大きな卵子に対して，精子は遺伝情報の伝達のために，最小限の細胞成分しかもたない高度に分化した細胞である。そのため，精子形成は減数分裂だけでなく精子への形態変化も特異的な現象である。精子と卵子の産生は思春期に開始するが，産生数に限りがある卵子に対して，精子は無限に産生されると言っても過言ではなく，計算上，ヒトでは1秒間に1500個以上の精子が産生される。一方，精巣にはマウスでは個体を産生する能力をもつ造精幹細胞も存在する。したがって，精巣は，多能性をもった造精幹細胞を維持しつつ高度に分化した精子を産生し続ける器官である。

Ⅱ．精子形成について

造精幹細胞は自らを補充しつつ分化した精祖細胞を産生する。造精幹細胞の増殖は，グリア細胞由来神経栄養因子等のサイトカインにより調節される。精祖細胞は数回の分裂の後，精母細胞となって減数分裂を行う。減数分裂の結果作り出された半数体の精子細胞は，形態変化により精子になる。こうした一連の精子を産生する過程を精子形成 (spermatogenesis) と呼び，特に，半数体の精子細胞の形態形成過程は精子完成 (spermiogenesis) と区別される。精子完成では，精子細胞に先体形成，鞭毛形成，核の染色質の濃縮が起こり，余分な細胞質の喪失により完成した精子が排精される。余分な細胞質は遺残小体としてセルトリ細胞に貪食される。セルトリ細胞はアポトーシスに陥った造精細胞も同様に処理する。

精子形成の調節因子として，下垂体からのゴナドトロピン，すなわち，卵胞刺激ホルモン (FSH) と黄体形成ホルモン (LH) や精巣内で分泌されるアンドロゲン (テストステロン) のような内分泌因子がよく知られている。これらの内分泌因子のターゲットは，造精細胞ではなく体細胞のセルトリ細胞やライディッヒ細胞である。セルトリ細胞はFSH受容体を発現し，ライディッヒ細胞はLH受容体を発現する。LHにより制御されたライディッヒ細胞は，テストステロンを産生する。テストステロンはアンドロゲン受容体 (AR) を介して作用する。ARは造精細胞にも発現するが，セルトリ細胞に発現するARを欠損したマウスが精子形成障害を生じて不妊になるのに対し，造精細胞のARを欠損しても正常精子が産生される。しかし，これらの内分泌因子やサイトカインを用いた培養系では，セルトリ細胞が存在しないと造精細胞は細胞死を起こし，セルトリ細胞との共培養が必要である。さらに，個体レベルにおいて，様々な分化段階の造精細胞は常にセルトリ細胞と接触して増殖や分化をする。最近，造精細胞とセルトリ細胞の直接の相互作用に関する両者の認識機構が分かってきた。この認識に関与する細胞接着分子を中心に，精子形成の調節機構について解説する。

Ⅲ．細胞接着分子について

細胞接着分子は細胞膜に局在し，細胞間相互作用に関係する分子の総称であり，広義には細胞外基質に含まれる細胞－細胞外基質間接着に関与する分子も含む。細胞接着分子は，分子構造の違いからいくつかのグループ，すなわち，カドヘリンファミリー，インテグリンファミリー，免疫グロブリンスーパーファミリー，セレクチンファミリー，クローディンファミリー，コネキシンファミリーに分類される。

細胞接着分子の作用様式には，自らと結合する同種分子間結合と他の分子と結合する異種分子間結合がある。カドヘリンファミリーは同種分子間結合を行い，インテグリンファミリー，セレクチンファミリー，クローディンファミリー，コネキシンファミリーは異種分子間結合を行い，免疫グロブリンスーパーファミリーは同種分子間結合も異種分子間結合も行う。

カドヘリンファミリーには，クラシックカドヘリン，ノンクラシックカドヘリンのサブファミリーがある。クラシックカドヘリンはカルシウムイオン依存性の細胞接着分子で，接着帯の形成と維持に関与する。ノンクラシックカドヘリンは，デスモソームの形成と維持に関与するデスモグレインやデスモコリン，神経細胞の化学シナプス形成に関与するプロトカドヘリン，神経や筋肉に発現するT-カドヘリンを含む。インテグリンファミリーはα鎖とβ鎖のヘテロ二量体分子からなる。インテグリン分子は細胞外基質 (フィブロネクチン，ビトロネクチン，ラミニン等) と結合する。セレクチンファミリーには，E-セレクチン，L-セレクチン，P-セレクチンの3種類があり，糖鎖であるLewis抗原と特異的に結合する。コネキシンファミリーはギャップ結合を形成する。免疫グロブリンスーパーファミリーは，分子内に免疫グロブリンImmunoglobulin (Ig) 様ループを1つ以上もつ分子群である。このIg様ループは2次構造から決定され，特異的なアミノ酸配列はない。そのため細胞接着分子のほか増殖因子とその受容体など，ヒトでは約700種類の免疫グロブリンスーパーファミリー分子が同定されている。

細胞内領域において，クラシックカドヘリンやインテグリンファミリーの分子は，アダプター蛋白質と相互作用する。アダプター蛋白質は他の分子を細胞接着分子に

動員して接着装置を構築したり，キナーゼ等の情報伝達分子と相互作用することでシグナル伝達にも関与する。さらに，アダプター蛋白質を介してアクチン線維や中間径線維のような細胞骨格系と結合して細胞形態の形成と維持にも関与する。

Ⅳ．細胞接着分子 Cell adhesion molecule-1 (Cadm1) について

1999年，国立がんセンター研究所のがん研究グループが，ヒト肺癌細胞株A549から新しい免疫グロブリンスーパーファミリーImmunoglobulin superfamily分子を発見しIGSF4と命名した。2001年，IGSF4にがん抑制機能があることが明らかになりTumor Suppressor in Lung Cancer 1 (TSLC1) と改名した。同年，生殖生物学を研究する筆者らは，マウス精巣から造精細胞 (spermatogenic cells) に発現する新規の細胞接着分子を発見してSpermatogenic Immunoglobulin Superfamily (SgIGSF) と命名した[1]。さらに，国立精神・神経センター神経研究所の神経研究のグループは，胎児性がん細胞株をレチノイン酸で処理して神経細胞に分化させた時に誘導される遺伝子として発見しRA175と名付けた。翌2002年，米国テキサス大学サウスウエスタンメディカルセンターの神経研究のグループが，シナプス形成を促す細胞接着分子として，Synaptic Cell Adhesion molecule (SynCAM) と命名した。さらに，2003年，大阪大学の肥満細胞の研究グループが，マウスの肥満細胞の発生に必須の転写因子Microphthalmia transcription factor (MITF) の下流で肥満細胞の接着と生存に関係する細胞接着分子として再発見し，SgIGSFの名称で報告した[2]。同年，大阪大学の細胞接着分子ネクチン (Nectin) の研究グループが，Nectin-like molecule-2 (Necl-2) としてデータベース上に登録していた同分子の上皮細胞における細胞生物学的解析を行い報告した。このように研究分野の異なる研究者が，それぞれ別の目的で研究をしたにもかかわらず同一分子にいたったことは単なる偶然かもしれない。しかし，その発見の時期がほぼ同時期であったことは興味深い。2006年，北海道苫小牧市において，これらの研究者が一堂に会した国際会議が開催された。この会議では，研究成果の発表だけでなく，名称の統一についても話し合われた。一旦，遺伝子名がIGSF4Aに変更されたが，2007年，より一般的な名称として，Cell adhesion molecule-1 (Cadm1) に統一された。このような経緯のため，筆者らの論文では，発表年の違いにより異なる名称を使用してきた。オリジナルのSgIGSFの名称に対する愛着はあるが，本総説ではCadm1の名称を使用している。

Ⅴ．細胞接着分子Cadm1の分子構造と特徴

筆者らは，マウス精巣に発現する新規の免疫グロブリンスーパーファミリー分子を同定するため，マウス精巣のEST (Expression Sequence Tag) データベースを探索してその候補を選択した。選択したEST配列を利用して，マウス精巣のcDNAライブラリーからコーディング領域の全長を含む配列をクローニングした[1]。決定した遺伝子配列の解析から，マウスCadm1は445アミノ酸残基からなり，シグナルペプチドに続く細胞外領域に3つのIg様ループを有し，細胞膜を1回貫通して細胞内領域をもつ膜蛋白質であることが分かった (図1)。遺伝子組織化学により，Cadm1のmRNAが造精細胞に発現したことから造精細胞に発現する免疫グロブリンスーパーファミリー分子という意味でSgIGSFと命名した[1]。3番目のIg様ループと細胞膜貫通領域との間に，オルタナティブエクソンがあり，細胞外領域しか持たない分泌型を含めて5種類のアイソフォーム Isoform (IF) が存在する。著者らがSgIGSFとして報告した分子は，IF-Cと呼ばれる2番目に長い分子である。IF-Aと呼ばれる最も長い分子はmRNAの発現量が少なく前駆体の可能性もある。IF-Cには，翻訳後修飾でO型糖鎖が付加するスレオニンに富んだ領域がある。一方，3番目に長いIF-Bと最も短いIF-Dにはこの領域がない。精巣ではIF-Cの発現量が多く，Cadm1の機能とこの領域との関連性が示唆される。また，細胞外領域の3つのIg様ループにはN型糖鎖が付加する部位が合計5つあり，実際にN型糖鎖の修飾がされている。比較的短い細胞内領域には，細胞膜直下のProtein 4.1結合モチーフとC末端のPostsynaptic density 95/discs large/zona occludens-1 (PDZ) 結合モチーフがあるが，リン酸化部位はない。Protein 4.1結合モチーフには，アダプター蛋白質であるErythrocyte protein band 4.1-like 1 (Epb4.1l1) やEbp4.1l3/Differentially expressed in adenocarcinoma of the lung-1 (Dal-1) が結合し，これらを介してアクチン線維と相互作用する。PDZ結合モチーフにはPDZ蛋白質が結合する。PDZ蛋白質は様々な細胞機能に関係するアダプター蛋白質として近年注目されている。Cadm1のPDZ結合モチーフに結合するPDZ蛋白質は，神経細胞ではCalcium/calmodulin-dependent serine protein kinase (Cask) やSyndecan binding protein (Syntenin) であり，ヒト胎児性腎臓細胞株HEK293では膜結合型グアニル酸キナーゼファミリー分子のMembrane protein, palmitoylated 6 (Mpp6) や，ショウジョウバエのがん抑制遺伝子Discs large (Dlg) のホモログであるMpp-1,-2,-3である。これらのアダプター蛋白質もアクチン線維と結合する。造精細胞においても，Protein 4.1結合モチーフとEbp4.1l3/Dal-1が，PDZ結合モチーフとMpp6が結合してアクチン線維と相互作用する。一方，Cadm1は2量体分子，すなわち，同一細胞膜上では，2番目のIg様ループを介してCadm1同士の2量体分子を形成する。さらに，1番目のIg様ループを介して細胞間結合をする。

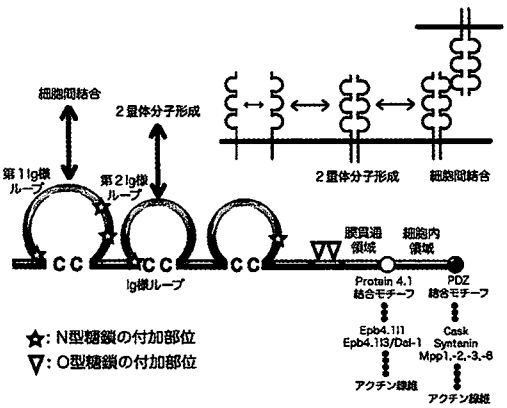


図1．細胞接着分子Cadm1の分子構造
Cadm1は，細胞外領域に3つのIg様ループ，O型糖鎖の付加部位，細胞膜貫通領域，細胞内領域をもつ。Ig様ループに5つのN型糖鎖の付加部位がある。細胞膜上で2量体分子を形成して，細胞間結合をする。細胞内領域にあるProtein 4.1 結合モチーフにEpb4.1l1やEpb4.1l3/Dal-1が結合し，PDZ結合モチーフにCaskやSyntenin，Mpp-1,-2,-3-6が結合し，それぞれアクチン線維と相互作用する。(文献8より改変)

細胞間結合は，Cadm1同士の同種分子間結合だけでなく，他の分子との異種分子間結合を行う場合がある[3]。同種分子間結合は，神経細胞のシナプス結合，神経細胞とグリア細胞の接着，肝細胞・胆管上皮細胞・肺胞上皮細胞・気管支上皮細胞・嗅上皮細胞等の上皮細胞間結合，造精細胞間結合に認められる[3)~5)]。一方，異種分子間結合は，細胞種によりCadm1と結合する分子が異なる。造精細胞では，セルトリ細胞に発現するポリオウィルス受容体 Poliovirus receptor (Pvr) と結合する[6]。がん細胞に発現するCadm1は，免疫系細胞である活性化したNK細胞やCD8$^+$ T細胞に発現する分子Class I-restricted T cell associated molecule (CRTAM) と結合する。この相互作用は，Cadm1を発現するがん細胞を免疫機構が除去するシステムとして注目されている。PvrとCRTAMはともに免疫グロブリンスーパーファミリーに属する分子である。ただし，3つのIg様ループをもつPvrに対して，CRTAMは2つのIg様ループをもつ。また，Cadm1を発現する肥満細胞は線維芽細胞と接着するが，線維芽細胞にはCadm1だけでなくPvrやCRTAMも発現しない。そのため，PvrやCRTAM以外の別の分子の関与が示唆される。

Ⅵ．精巣における細胞接着分子Cadm1とPvrの相互作用とその役割

マウス精巣において，細胞接着分子Cadm1のmRNAは造精細胞のみに発現する[1]。Cadm1は，体細胞であるセルトリ細胞，筋様細胞，ライディッヒ細胞には発現しない。遺伝子組織化学により，Cadm1のmRNAの発現を示す比較的強いシグナルが精祖細胞と精母細胞に，やや弱いシグナルが精子細胞にも見られ，遺残小体に比較的強いシグナルが検出されることから，精子として排精される直前の伸長精子細胞までCadm1のmRNAが存在することが示唆された[1]。造精細胞に発現するCadm1は，神経系や上皮細胞とは異なる糖鎖修飾を受ける[3]。造精細胞とセルトリ細胞の相互作用に糖鎖が重要であるという報告があり，糖鎖修飾の違いが精巣におけるCadm1の機能に関与している可能性がある。また，免疫組織化学により，Cadm1を発現する細胞が造精細胞のみであることはmRNAの発現の結果と一致するが，mRNAを検出できてもCadm1の蛋白質を検出できない時期がある[3]。すなわち，中間型精祖細胞から厚糸期早期の精母細胞と減数分裂後のstep 7以降の精子細胞にCadm1の蛋白質は発現し，厚糸期中期の精母細胞からstep 6の精子細胞にはCadm1の蛋白質は発現しない (図2)。Cadm1の発現と局在は，包埋前免疫電顕法でも確認した。ところで，減数分裂後期の精母細胞から精子完成前半の精子細胞において，Cadm1のmRNAと蛋白質の発現に解離が生じた現象は興味深い。膜蛋白質のMC31/CE9の精巣での発現解析の時に同様の現象を経験したことがある。また，精子細胞において，アダプター蛋白質のエズリンと相互作用する膜蛋白質である嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子のmRNAと蛋白質の発現に解離が認められる[7]。この時期の造精細胞では細胞膜蛋白質が産生されにくい機構があるのかもしれない。Cadm1の蛋白質が検出できない時期は，精子細胞が先体形成をする時期と一致する。先体形成期には，膜蛋白質の糖鎖修飾にも重要なゴルジ装置が頭部の先体形成付近に移動する。また，減数分裂後すぐに先体形成を開始するために，先体形成に関連する多くの遺伝子のmRNAが精母細胞で合成を開始する。

造精細胞に発現するCadm1は，造精細胞同士の接着に関与するだけでなく，セルトリ細胞との接着にも関与することが示唆された。そこで，Cadm1の細胞外領域とヒト免疫グロブリンIgGのFc部位の融合蛋白質を作製して初代培養セルトリ細胞に添加すると，この融合蛋白質はセルトリ細胞表面に結合した。したがって，初代培養セルトリ細胞上に存在する別の分子がCadm1と異種分子間結合をすることが示唆された。そこで，初代培養セルトリ細胞の膜蛋白質を抽出し，膜蛋白質に対するモノクローナル抗体を作製して，Cadm1と相互作用する分子を認識するモノクローナル抗体を選択した。さらに，ファージで作製したマウス精巣のcDNAライブラリーを用いた発現クローニングにより，選択したモノクローナル抗体が認識する分子がPvrであることを同定した[6]。Pvrはその名の通りポリオウィルスが細胞に接着する標的として同定された分子である。PvrはCadm1と同様に，細胞外に3つのIg様ループをもつ膜蛋白質であるが，異種分子間結合だけを行う。精巣において，Pvrはセルトリ細胞の細胞膜全体に発現し，精細管の基底側に局在す

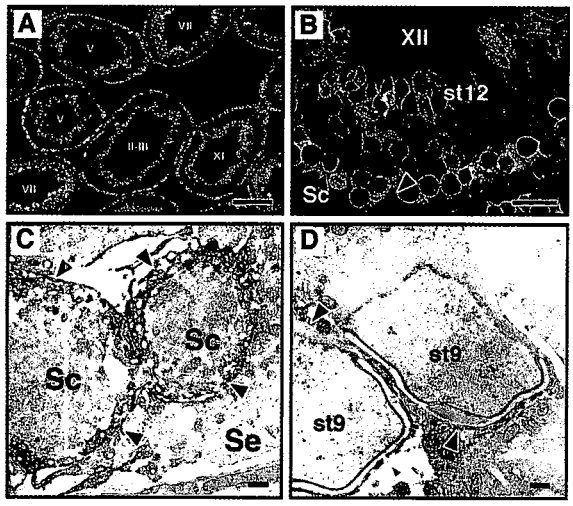


図2．マウス精巣におけるCadm1の発現と局在
(A) 精巣において，Cadm1の免疫反応は，精細管のステージ (各精細管の中央にローマ数字で表示) に依存して異なる。(B) ステージXIIの精細管では，Cadm1の免疫反応は基底側の精母細胞 (Sc) と内腔側のステップ12の精子細胞 (St12) に局在する。セルトリ細胞 (矢頭) には免疫反応は認めない。Bar=100 μm (A)，25 μm (B)，1 μm (C，D)(文献8より改変)

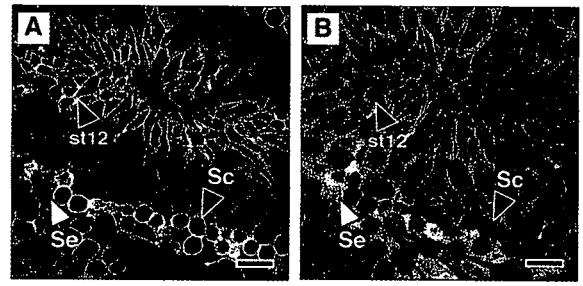


図3．精細管におけるCadm1とPvrの発現と局在の比較
(A) Cadm1の免疫反応 (黒矢頭) は，精母細胞 (Sc) とステップ12の精子細胞 (st12) に局在し，セルトリ細胞 (白矢頭) には発現しない。(B) Pvrの免疫反応 (白矢頭) は，精細管の基底面から内腔面に伸びるセルトリ細胞 (Se) に局在し，造精細胞 (黒矢頭) には発現しない。Bar=25 μm (文献8より改変)

る精祖細胞や精母細胞を，内腔側に局在する伸長精子細胞を取り囲む (図3)。したがって，造精細胞に発現するCadm1は，造精細胞同士における同種分子間結合と同時に，セルトリ細胞に発現するPvrとの異種分子間結合により精子形成に関与することが示唆された (図4)。

現在，精子形成を再現できる培養実験系は確立していない。したがって，精子形成におけるCadm1の機能解析を可能にする唯一の方法は，ノックアウト (KO) マウスの利用である。結論を先に述べると，雄のCadm1 KOマウスは精子形成障害のために不妊となる[8]。KOマウスの精細管では，造精細胞のアポトーシスが増加し，伸長精子細胞が脱落する (図5)。その結果，精巣上体管腔内に精子はほとんど存在せず，多数の脱落した伸長精子細胞を認める。脱落せずに精細管内にとどまった伸長精子細胞には形態異常が認められ，Cadm1の欠損が伸長精子細胞の分化異常を引き起こすことが示唆された (図6)。また，造精細胞の脱落を示唆する精細管内の大きな腔所だけでなく，セルトリ細胞の細胞質内に多数の小さな空胞が認められ，セルトリ細胞の貪食能の亢進が示唆された。Cadm1 KOマウスでは，細胞接着分子Myelin-protein zero like-2 (Mpzl2) の発現が代償性に増加することを著者らは報告した[9]。すなわち，精母細胞から円形精子細胞にはMpzl2の発現が増加するので精母細胞の脱落は少ないが，伸長精子細胞にはMpzl2が発現しないので脱落と形態異常を起こすことが示唆された。一方，雌のCadm1 KOマウスは妊娠も出産もするので，卵子形成にはCadm1は必須な分子ではない。また，KOマウスの中枢および末梢神経系，肺と気管支の上皮細胞，肝細胞や胆管上皮細胞にも明らかな異常は認めなかった。

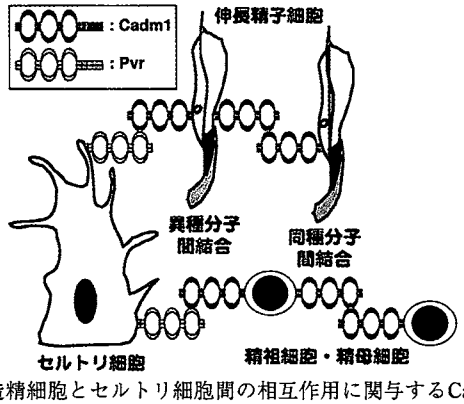


図4. 造精細胞とセルトリ細胞間の相互作用に関与するCadm1とPvrの模式図
精祖細胞，精母細胞，伸長精子細胞に発現するCadm1は，セルトリ細胞に発現するPvrと異種分子間結合をするとともに造精細胞間で同種分子間結合をする。(文献8より改変)

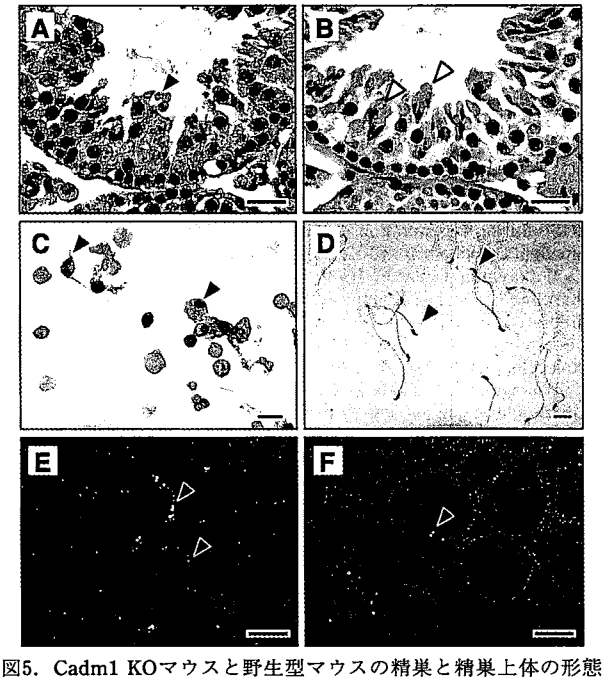


図5. Cadm1 KOマウスと野生型マウスの精巣と精巣上体の形態学的解析
Cadm1 KOマウス (A, C, E) と野生型マウス (B, D, F) の精巣 (A, B, E, F) と精巣上体 (C, D) について，(A-D) PAS-H染色と (E, F) TUNEL法によるアポトーシスの検出。(A) 正常な伸長精子細胞は脱落し，異常な伸長精子細胞 (黒矢頭) が見られる。(B) 正常な伸長精子細胞 (白矢頭) を示す。(C) 精巣上体から単離した脱落した精子細胞 (黒矢頭) を示す。(D) 精巣上体から単離した成熟精子 (黒矢頭) を示す。(E, F) 野生型マウス (F) に比べ，Cadm1 KOマウス (E) の精巣では，TUNEL陽性の細胞 (黒矢頭) が増加する。Bar=25 μm (A, B)，10 μm (C, D)，100 μm (E, F) (文献8より改変)

Ⅶ. 細胞接着分子による精子形成の調節機構

造精細胞とセルトリ細胞の相互作用に関係する細胞接着分子の中で，Cadm1以外にKOマウスが精子形成障害を起こす分子は，造精細胞に発現するNectin-3と接合部接着分子-C Junctional adhesion molecule-C (Jam-C) とセルトリ細胞に発現するNectin-2だけである (図7)。Cadm1と相互作用するPvr KOマウスは不妊にはならないが，精巣上体から採取した精子が凝集するので，正常とは異なる凝集の原因が精子に存在することが示唆された。Nectin-2とNectin-3は相互作用をする分子同士であり，正常マウスでは，Nectin-3は伸長精子細胞のみに発現し，精祖細胞や精母細胞にも発現するCadm1とは異なる。また，Jam-Cが相互作用をする分子はJam-Bであるが，Jam-B KOマウスは精子形成障害を生じない。最近，Jam-Cは，コクサッキー・アデノウイルス受容体Coxsackie and adenovirus receptor (Car) とも相互作用することが分かった。Carは文字通りコクサッキーウイルスとアデノウイルスが細胞に感染するための標的分子であるが，Carは同種分子間結合により上皮細胞間の接着

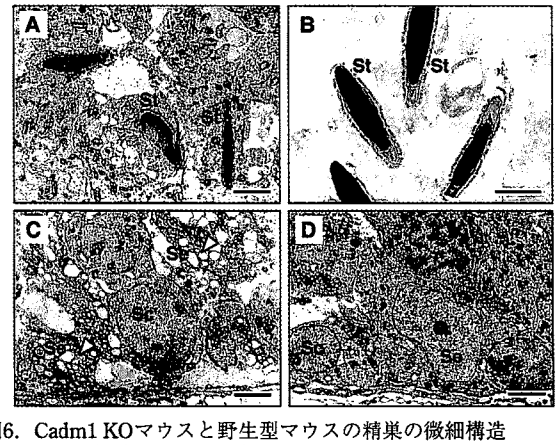


図6. Cadm1 KOマウスと野生型マウスの精巣の微細構造
(A, B) 野生型マウス (B) と比べてCadm1 KOマウス (A) の伸長精子細胞 (St) は，核の形態が不規則で，核の濃縮も不十分である。(C, D) Cadm1 KOマウス(C) では，精母細胞 (Sc) をとり囲むセルトリ細胞の細胞質に多数の空胞 (矢頭) が目立つが，野生型マウス(D) では，精母細胞 (Sc) に密着するセルトリ細胞 (Se) の細胞質には空胞はほとんどない。Bar=1 μm (A-D) (文献8より改変)

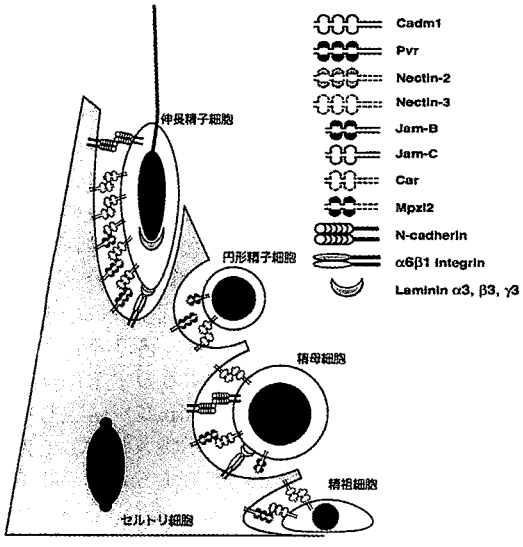


図7. 造精細胞とセルトリ細胞間の相互作用に関与する細胞接着分子の模式図造精細胞の分化段階の違いによって，相互作用する細胞接着分子が異なる。精祖細胞とセルトリ細胞間にはCadm1-PVRとCAR，精母細胞とセルトリ細胞間にはCadm1/PVR，CAR，N-cadherin，α6β1 Integrin/Laminin α3，β3，γ3，Mpzl2，円形精子細胞とセルトリ細胞間にはCAR，Mpzl2，Pvr，伸長精子細胞とセルトリ細胞間にはCadm1/PVR，CAR，Nectin-2/Nectin-3，JAM-B/-C，CAR/JAM-C，N-cadherin，α6β1 Integrin/Laminin α3，β3，γ3が相互作用する。(文献8より改変)

に関与する。精巣において，Carは造精細胞とセルトリ細胞間の相互作用だけではなく，血液精巣関門の形成のためにセルトリ細胞間の接着にも関与する。Car KOマウスは報告されていないので，Carが精子形成に必須の細胞接着分子であるかどうかの結論はでていない。同様にN-cadherinは，精母細胞と伸長精子細胞といった造精細胞とセルトリ細胞間で同種分子間結合を行うが，N-cadherin KOマウスは胎生致死のため，精巣特異的なコンディショナルKOマウスの報告が待たれる。さらに，精母細胞と伸長精子細胞に発現するラミニンα3，β3，γ3 (Laminin α3，β3，γ3) がセルトリ細胞に発現するインテグリンα6β1 (α6β1 Integrin) と相互作用する。現在，造精細胞とセルトリ細胞間で作用する細胞接着分子がすべて明らかにされたわけではないが，伸長精子細胞とセルトリ細胞間で機能するものが多く，KOマウスで精子形成障害が明らかにされた分子はすべてこの相互作用に関与する。この結果は，伸長精子細胞の分化過程に細胞接着分子によるセルトリ細胞との相互作用が必須であることを意味する。一方，円形精子細胞に発現する細胞接着分子は少なく，Mpzl2は円形精子細胞における細胞接着分子の機能を解析する上で注目すべき分子であろう。

Ⅷ. おわりに

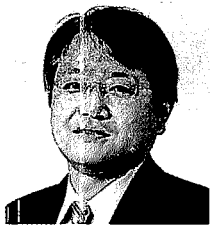
ヒトの男性不妊症は特発性の症例が多く，精子形成障害を伴う症例の中に細胞接着分子の機能障害が含まれている可能性がある。現在までに，ヒトの男性不妊症において，細胞接着分子の機能障害が認められた症例は報告されていない。また，マウスを含めて精巣内での細胞接着分子の発現調節機構はほとんど分かっていない。男性不妊症の原因の可能性も含めて細胞接着分子の精子形成における役割の全体像の解明が必要である。

謝　辞

第8回金沢大学十全医学賞受賞にあたり，本賞の運営に携わっておられます皆様に厚くお礼申し上げます。本研究遂行あたりご指導を賜りました恩師である金沢大学医薬保健研究域医学系組織発達構築学 井関尚一教授に深謝いたします。精巣における細胞接着分子の機能解析全般において共同研究の機会を与えていただきました金沢大学 辻彰名誉教授，金沢大学医薬保健研究域医学系医薬情報統御学 (附属病院薬剤部) 崔吉道准教授，金沢大学医薬保健研究域薬学系分子薬物治療学 加藤将夫教授，中道範隆准教授，杉浦智子助教，金沢大学医薬保健研究域薬学系薬物動態学 玉井郁巳教授，中西猛夫准教授，慶応義塾大学薬学部薬剤学 中島恵美教授，細胞接着分子Cadm1のクローニングで共同研究を行いました東北大学大学院生命科学研究科情報伝達分子解析分野 水野健作教授，大橋一正准教授，細胞接着分子Cadm1の機能解析で共同研究を行いました大阪大学 北村幸彦名誉教授，近畿大学医学部病理学 伊藤彰彦教授，DNAマイクロアレイ解析の共同研究を行いました金沢大学学際科学実験センターゲノム機能解析分野 西内巧准教授，細胞接着分子Cadm1 KOマウスで共同研究を行いました東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野 村上善則教授，細胞接着分子のKOマウスで共同研究を行いました神戸大学大学院医学研究科分子細胞生物学分野 高井義美教授，大阪府立成人病センター研究所分子生物学部門 三好淳部長，電子顕微鏡観察でご協力いただきました金沢大学附属病院電子顕微鏡センター 高野淳子氏に深謝いたします。また，これまでに多大なご協力をいただきました金沢大学医薬保健研究域医学系組織発達構築学の山本美由紀助教，大学院生，留学生，技官の皆様，金沢大学大学院薬学系の大学院生の皆様に心より深く感謝いたします。

文　献

1) Wakayama T, Ohashi K, Mizuno K, Iseki S. Cloning and characterization of a novel mouse immunoglobulin superfamily gene expressed in early spermatogenic cells. Mol Reprod Dev 60: 158-164, 2001
2) Ito A, Jippo T, Wakayama T, Morii E, Koma Y, Onda H, Nojima H, Iseki S, Kitamura Y. SgIGSF: a new mast-cell adhesion molecule used for attachment to fibroblasts and transcriptionally regulated by MITF. Blood 101: 2601-2608, 2003
3) Wakayama T, Koami H, Ariga H, Kobayashi D, Sai Y, Tsuji A, Yamamoto M, Iseki S. Expression and functional characterization of the adhesion molecule spermatogenic immunoglobulin superfamily in the mouse testis. Biol Reprod 68: 1755-1763, 2003
4) Wakayama T, Koami H, Yamamoto M, Iseki S. Expression of the adhesion molecule spermatogenic immunoglobulin superfamily (SgIGSF). Acta Histochem Cytochem 37: 365-371, 2004
5) Tsukioka F, Wakayama T, Tsukatani T, Miwa T, Furukawa M, Iseki S. Expression and localization of the cell adhesion molecule SgIGSF during regeneration of the olfactory epithelium in mice. Acta Histochem Cytochem 40: 43-52, 2007
6) Wakayama T, Sai Y, Ito A, Kato Y, Kurobo M, Murakami Y, Nakashima E, Tsuji A, Kitamura Y, Iseki S. Heterophilic binding of the adhesion molecules poliovirus receptor and immunoglobulin superfamily 4A in the interaction between mouse spermatogenic and Sertoli cells. Biol Reprod 76: 1081-1090, 2007
7) Wakayama T, Nakata H, Kurobo M, Sai Y, Iseki S. Expression, localization and binding activity of the ezrin/radixin/moesin proteins in the mouse testis. J Histochem Cytochem 57: 351-362, 2009
8) Wakayama T, Iseki S. Role of the spermatogenic-Sertoli cell interaction through cell adhesion molecule-1 (CADM1) in spermatogenesis. Anat Sci Int 84: 112-121, 2009
9) Nakata H, Wakayama T, Adthapanyawanich K, Nishiuchi T, Murakami Y, Takai Y, Iseki S. Compensatory Upregulation of Myelin Protein Zero-Like 2 Expression in Spermatogenic Cells in Cell Adhesion Molecule-1-Deficient Mice. Acta Histochem Cytochem, in press
10) Inomata K, Aoto T, Binh NT, Okamoto N, Tanimura S, Wakayama T, Iseki S, Hara E, Masunaga T, Shimizu H, Nishimura EK. Genotoxic stress abrogates renewal of melanocyte stem cells by triggering their differentiation. Cell 137: 1088-1099, 2009



Profile

略歴　平成6年 3月　金沢大学医学部卒業
平成10年 3月　金沢大学大学院医学研究科修了
平成10年 4月　金沢大学医学部第一解剖学助手
平成13年12月　金沢大学大学院医学系研究科組織発達構築学 助教授
平成15年 4月　米国デューク大学医療センター文部科学省在外研究員
平成20年 4月　金沢大学医薬保健研究域医学系組織発達構築学 准教授
抱負　細胞接着分子研究を通じて，精子を形成できる培養系の確立を目指す。
趣味　かつてはPaul Simonに傾倒し，今はJazzを心から愛する。