

*MC4R* 遺伝子は卵巣性テラトーマ発症の原因遺伝子である

奇形腫であるテラトーマは、始原生殖細胞を起源とした3胚葉性の組織を含んだ奇形腫の事である。テラトーマは分化する癌として様々な性質を持っている。テラトーマの幹細胞を分化誘導すれば様々な組織が生じる。また、初期胚の内部細胞塊へ注入することでキメラマウスとして発生させることが出来る。この性質を利用し、マウスのテラトーマから分化多能性細胞としてEC細胞やES細胞が樹立された。また、ES細胞やiPS細胞などの分化多能性はそれら細胞の移植によりテラトーマが形成されるかどうかによって検証される。しかし、なぜ正常な発生過程から外れテラトーマが形成されるのかは分かっていない。静岡大学においてはテラトーマを遺伝的に高率で発症する系統群を長年に渡り維持飼育し、その原因遺伝子の解明に向けた研究を進めてきた。分化全能性の生殖細胞が時に単為発生を始め、テラトーマとなってしまう。この分子メカニズムが解明されれば、如何にして生殖細胞の異常発生が抑制されているのか新たな学術的な知識を提供できる。

Naser君は当研究室で同定したテラトーマ新規原因遺伝子候補メラノコルチン4型受容体(*MC4R*)遺伝子の変異部位をCRISPR/Cas9法によるゲノム編集技術により変異導入した*MC4R*遺伝子ノックインマウス系統の樹立を進める一方で、従来より確立されていた他の原因遺伝子である*Ter*遺伝子変異系統との2重変異系統の樹立も進め、元系統も含め各種系統の精巣、卵巣でのテラトーマ発症の有無を継続して観察した。その結果、驚くべきことに精巣性テラトーマ発症の原因遺伝子と推定された遺伝子の*MC4R*遺伝子ノックインマウス系統において卵巣にテラトーマが発症することを発見した。さらに卵巣性テラトーマの発症率は*Ter*遺伝子変異との2重変異となった場合に発症率が有意に上昇することも明らかにした。この結果は*MC4R*遺伝子変異が卵巣性テラトーマの原因となる新発見をもたらした他、これまで精巣性テラトーマの原因遺伝子と考えられてきた*Ter*遺伝子変異が雌雄で共通の効果をもたらすことを明らかにし、本研究によりテラトーマ形成の原因解明に大きな前進をもたらした。

以上のように、新知見をもたらした本博士論文は博士(理学)の学位論文にふさわしい内容を有するものと認められた。