

令和 3 年 2 月 12 日

静岡県庁社会部
各報道機関 御中

国立大学法人静岡大学 学長 石井 潔

卵巣性テラトーマの原因遺伝子を解明 卵巣腫瘍の予防治療や不妊治療への応用に期待

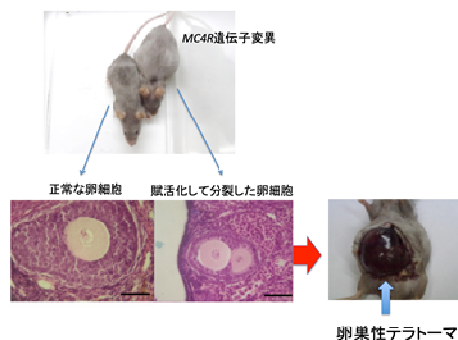
生殖細胞由来の腫瘍である奇形腫（テラトーマ）はヒトでも発症するガン的一种です。静岡大学では、遺伝子異常により精巣でテラトーマを発症するマウス系統（129 系統）と卵巣でテラトーマを発症するマウス系統（LT 系統）を長年に渡り継代飼育してその原因遺伝子の特定を進めてきました。理学部の徳元俊伸教授の研究グループは、**卵巣性テラトーマの原因遺伝子の一つがメラノコルチン4 受容体（MC4R）遺伝子であることを新たに解明しました。**そして、これまで精巣性テラトーマの原因遺伝子として知られていた *Ter* 遺伝子座に存在する *Dnd1* 遺伝子変異と *MC4R* 遺伝子変異が共存した場合に極めて高い発症率を示すことを明らかにしました。

この結果はメラノコルチン受容体経路が卵巣性テラトーマの原因である卵細胞の賦活化の制御に関わること、精巣性テラトーマの原因遺伝子 *Dnd1* が卵巣性テラトーマの原因にもなることを示し、テラトーマ発症に雌雄で共通性が存在することを示しました。

卵巣性テラトーマはヒトや家畜などの動物でも発症する疾患です。本研究で明らかになったテラトーマ原因遺伝子の一つが、テラトーマ発症メカニズムと**予防治療法の確立**に向けた研究の突破口を開く鍵となり、今後の全容解明に向けた大きな一歩となることが期待されます。

本研究成果は、シュプリンガー・ネイチャーが出版する科学雑誌サイエンティフィック・リポーツ（Scientific Reports）に日本時間2月10日に掲載されました。

本研究は、浜松医科大学と共同で実施され、日本学術振興会からの科研費 D15J038470 と文部科学省からのマウス系統保存費の助成を受けた成果です。



【問い合わせ先】

創造科学技術大学院 バイオサイエンス専攻

教授 徳元俊伸

電話番号 054-238-4778

FAX 番号 054-238-0986

メールアドレス tokumoto.toshinobu@shizuoka.ac.jp

【研究（成果）のポイント】

- ▶ 卵巣性テラトーマの原因遺伝子が *MC4R* であることを発見
- ▶ 卵巣性テラトーマ発症メカニズム解明の手がかりとなる
- ▶ テラトーマ発症の予防法の開発などに繋がる

【研究概要】

静岡大学・創造科学技術大学院・バイオサイエンス専攻・徳元俊伸 教授の研究グループは、マウスの卵巣性テラトーマの原因遺伝子の一つが *MC4R* 遺伝子であることを世界で初めて明らかにしました。本研究は、浜松医科大学 高林秀次 准教授との共同研究で、主に静岡大学・創造科学技術大学院・バイオサイエンス専攻・博士課程修了生の宮寄岳大博士（現、京都大学医学研究科 分子遺伝学 助教）とAbdullah An Naserさん、王軍博士（現、農牧科技職業学院（南門）講師）の研究が基礎となっています。

奇形腫テラトーマは、卵巣や精巣などに発症するガンの一種ですが、通常のガンとは異なり、3胚葉性の組織様に細胞が分化する特殊なガンです。マウスを用いた研究でその原因究明が進められています。マウスでは、細胞移植実験により人為的に移植片からテラトーマを形成させることも可能で、移植された細胞の多能性を試験する方法としてiPS細胞の分化多能性を示す実験にも用いられています。精巣性テラトーマについては静岡大学と国立遺伝学研究所の野口夫妻によりほぼ100%の確率でテラトーマを発症する高発系の129マウス系統が発見され、その原因遺伝子領域が18番染色体に存在することが明らかにされました。2005年にその領域に存在する原因遺伝子が解明され、ゼブラフィッシュで不妊の原因遺伝子として発見されていた *Dnd1* 遺伝子の変異であることが明らかにされました。しかし、この変異だけでは生殖細胞欠損となり不妊になるだけでテラトーマは発症しないことが分かり、テラトーマ発症には別の原因遺伝子が必要であることが分かりました。そこで、この研究を引き継いだ徳元研究室では新たな原因遺伝子の解明に向け、移植するとテラトーマを発症する原因遺伝子にターゲットを絞って研究を進めました。

その結果、3つの原因遺伝子領域を決定し、実験的精巣性テラトーマ関連領域1, 2, 3 (*ett1*, *ett2*, *ett3*) と命名しました。ゲノム全体の遺伝子領域のDNA配列決定を行い、*ett1* 領域に存在する *MC4R* 遺伝子内に一塩基置換の変異があることを発見しました。そしてこの変異がテラトーマの原因となっているのかを検証するため、ゲノム編集技術を用い、この変異を精巣性テラトーマを発症しないLT系統のマウスに導入しました。さらに *Dnd1* 遺伝子変異との関連を調べるため、*Dnd1* 遺伝子変異マウスと *MC4R* 遺伝子変異ノックインマウスの交配により誕生させた2つの遺伝子変異をもつマウスでの精巣でのテラトーマ発症の有無を調べようとしていました。その結果、驚いたことに *MC4R* 遺伝子変異ノックインマウスや2重変異のマウスでは卵巣に巨大なテラトーマを発症することが発見されました。この予想外の結果により、これまで未解明であった卵巣性テラトーマの原因遺伝子が初めて明らかになり、さらに *Dnd1* 遺伝子変異が卵巣性テラトーマの原因ともなることが分かり、テラトーマ発症原因に雌雄での共通性が存在することも明らかになりました。

今回の発見は、卵巣性テラトーマ発症メカニズム解明の手がかりとなり、今後、テラトーマ発症の予防法などの技術開発に役立つことが期待されます。また、本研究成果は卵細胞の賦活の仕組みの解明にも繋がり、不妊治療への波及効果をもたらすと考えられます。

【研究の背景】

奇形腫テラトーマは、卵巣や精巣などに発症するガン的一种で通常のガンとは異なり、3胚葉性の組織様に細胞が分化する特殊なガンです。マウスを用いた研究でその原因究明が進められています。テラトーマは細胞移植実験により形成させることが可能で、移植された細胞の多能性を試験する方法としてiPS細胞の分化多能性を示す実験にも用いられています。精巣性テラトーマについては静岡大学と国立遺伝学研究所の野口夫妻により、ほぼ100%の確率でテラトーマを発症する高発系の129マウス系統が発見され、その原因遺伝子領域が18番染色体に存在することが明らかにされました。2005年にその領域に存在する原因遺伝子が解明され、ゼブラフィッシュで不妊の原因遺伝子として発見されていた*Dnd1*遺伝子の変異であることが報告されました。しかし、その後、この変異だけでは生殖細胞欠損となり不妊になるだけでテラトーマは発症しないことが分かり、テラトーマ発症には別の原因遺伝子が必要であることが分かりました。そこで、この研究を引き継いだ徳元研究室では、新たな原因遺伝子の解明に向け、移植するとテラトーマを発症する原因にターゲットを絞って研究を進めました。その結果、3つの原因遺伝子領域を決定し、実験的精巣性テラトーマ関連領域1,2,3 (*ett1*, *ett2*, *ett3*) と命名しました。ゲノム全体の遺伝子領域のDNA配列決定を行い、*ett1*領域に存在する*MC4R*遺伝子内に一塩基置換の変異を発見しました。

【研究の内容】

ゲノム全体のタンパク質コード領域のDNA配列決定により、*ett1*領域に存在する*MC4R*遺伝子に一塩基置換の変異を発見しました。そして、この変異がテラトーマの原因となっているのかを検証するため、ゲノム編集技術を用い、この変異を精巣性テラトーマを発症しないLT系統のマウスに導入しました。さらに*Dnd1*遺伝子変異との関連を調べるため、*Dnd1*遺伝子変異マウスと*MC4R*遺伝子変異ノックインマウスの交配により誕生させた2つの遺伝子変異をもつマウスでの精巣でのテラトーマ発症の有無を調べようとしてしました。その結果、驚いたことに*MC4R*遺伝子変異ノックインマウスや2重変異のマウスでは卵巣に巨大なテラトーマを発症することが発見されました。この予想外の結果により、これまで未解明であった卵巣性テラトーマの原因遺伝子が初めて明らかになり、さらに*Dnd1*遺伝子変異が卵巣性テラトーマの原因ともなることが分かり、テラトーマ発症原因に雌雄での共通性が存在することも明らかになりました。

【研究担当者の思い】

マウスのテラトーマの研究の基礎は、静岡大学理学部の野口基子教授が築き、その研究の系譜が花開いたような喜びを感じています。今後も静岡大学・理学部・細胞発生プログラム学講座 徳元研究室では、テラトーマ発症の全容解明に向けた研究を学生と共に行っていきたいと思っています。

【研究成果の公開】

論文タイトル：MC4R mutant mice develop ovarian teratomas

著者：Abdullah An Naser, Takehiro Miyazaki, Jun Wang, Shuji Takabayashi, Theeranukul Pachoensuk, Toshinobu Tokumoto

アブデュール アン ナセル、宮崎 岳大¹、王 軍²、ティーラヌクル パチョエンスック (静岡大学)
高林秀次 (浜松医科大学)

¹ 現職 京都大学 医学研究科 分子遺伝学 助教 ² 現職 農牧科技職業学院 (南門) 講師 (中国)

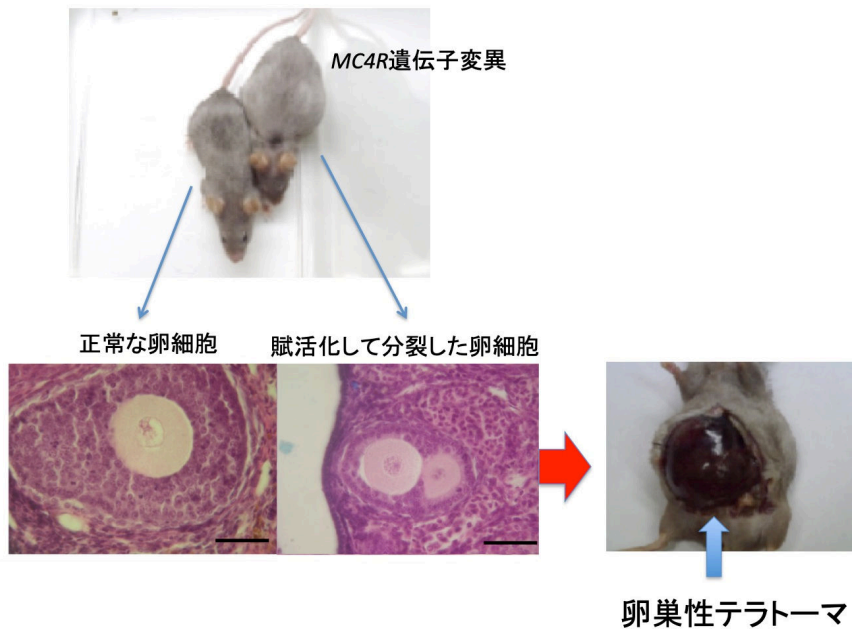
雑誌： Scientific Reports

【用語説明】

テラトーマ (奇形腫) : テラトは怪物、オーマがガンを意味し、これらを合わせた言葉。怪物のようなガンという意味であるが、良性の場合と悪性の場合とがあり、良性の場合は摘出手術により完治されるが悪性の場合には転移の危険性がある。ヒトの卵巣性テラトーマでは細胞塊中に髪の毛や歯が形成される例も知られているように通常のガンとは異なり、細胞、組織の分化が生じることが特徴である。

卵の賦活化 (ふかつか) : 卵細胞は減数分裂を停止した状態で成長し、その後の受精、発生を正常に進行できるように卵を覆う卵細胞から物質の供給を受け、卵内に必要な物質を蓄える。この過程は卵形成と呼ばれるが、卵形成が正常に行われなかった卵は細胞死を起こし、吸収される。卵形成中には分裂停止の仕組みがはたしているが、この仕組みに異常が生じた場合には卵形成中に分裂を開始し、発生を開始してしまう。これを卵の賦活化と呼ぶ。卵巣性テラトーマはこの賦活化を起源として異常形態ながら巨大な細胞塊にまで成長する。

【参考データ】



18番染色体に発見されたMC4R遺伝子変異

