

| | | | |
|---|---|----|------|
| 京都大学 | 博士 (医科学) | 氏名 | 田口純平 |
| 論文題目 | DMRT1-mediated reprogramming drives development of cancer resembling human germ cell tumors with features of totipotency (DMRT1 を介した生体内での細胞初期化は全能性の特徴を持つヒト胚細胞腫瘍に類似したがんを形成する) | | |
| (論文内容の要旨) | | | |
| <p>がんは遺伝子変異の蓄積により発生する。胚細胞腫瘍は主に精巣や卵巣等の生殖腺に好発するがんであり、精子や卵の起源となる始原生殖細胞に由来することが示唆されている。胚細胞腫瘍のうち、特に胎児性がんは他のがんと比較して遺伝子変異の頻度が少なくドライバー変異は同定されておらず、発生原因の詳細は不明である。ヒトを含む哺乳類の体は多種多様な細胞から構成されるが、これら全ての体細胞は1つの受精卵に由来する。受精卵は個体を形成するための全ての細胞に分化可能な能力を有しており、この分化能力は全能性と呼ばれる。受精卵は発生過程のごく初期に胚体成分(将来体を構成する細胞)と胚体外成分(胎盤や卵黄嚢を構成する細胞)に分化する。運命決定後はこれら細胞間で相互の運命転換は生じないことが知られている。しかしながら、胚細胞腫瘍は胚体成分に由来するにもかかわらず、しばしば腫瘍内に胚体外成分を含み全能性の特徴をもつことが報告されている。しかし、胚細胞腫瘍が全能性の特徴を獲得する分子基盤は不明である。</p> <p>以上の背景を踏まえ本研究では、胚細胞腫瘍の発生には全能性状態への細胞初期化が関与するのではないかという仮説を立て、検証を行った。まず、マウス生体内で薬剤依存的に初期化因子(<i>Oct4/Sox2/Klf4/c-Myc</i>)の発現誘導を可能にするキメラマウスを作製した。1つの初期化アレルをもつマウスにおいて生体内の細胞初期化を誘導したところiPS細胞の誘導を示唆する良性奇形腫が形成された。一方で2つの初期化アレルをもつマウスでは、高い発現レベルの初期化因子を誘導可能であり、初期化因子の発現を停止した後も活発な増殖を示す異型細胞が出現した。これらの異型細胞は浸潤や転移性増殖を示し、がん細胞の性質を有していた。また、異型細胞では始原生殖細胞に特徴的な遺伝子の発現上昇やゲノムインプリンティングの消失が観察された。さらに、腫瘍内には胎盤系列細胞である栄養膜巨細胞が観察され、全能性の特徴が認められた。これらの特徴はヒト胚細胞腫瘍の一種である胎児性がんに類似しており、胚細胞腫瘍の発生には細胞初期化が関与している可能性が示唆された。</p> <p>次に、胚細胞腫瘍に類似したがん細胞を試験管培養しiPS細胞を樹立した。腫瘍細胞由来iPS細胞を用いてキメラマウスを作製したところ、胚体成分だけでなく、胚体外成分である胎盤にも寄与が認められ、腫瘍細胞と同様の分化能をもつことが明らかとなった。一方で、腫瘍細胞由来iPS細胞が寄与したキメラマウスにはがんの形成は観察されなかった。本マウスモデルにおけるがん細胞の発生は不可逆的な遺伝子配列異常による形質転換に依存しないことが示唆された。</p> | | | |

| |
|---|
| <p>最後に、胚細胞腫瘍に類似した腫瘍細胞由来iPS細胞を用いてATAC-seqを実施した。腫瘍細胞由来iPS細胞に特徴的なピークには、始原生殖細胞で発現する転写因子DMRT1の結合モチーフが集積していた。<i>Dmrt1</i>を欠損させると、生体内細胞初期化によるがんの発生が抑制され、胎盤系列細胞の出現率が低下した。反対に、ES細胞に<i>Dmrt1</i>を強制発現すると、胎盤系列細胞への分化能が誘導された。さらに、ヒト胚細胞腫瘍細胞株に<i>Dmrt1</i>を強制発現したところ、胎盤系列細胞への分化を伴った増殖停止が観察された。</p> <p>以上より、生体内細胞初期化により胚細胞腫瘍に特徴的な性質を持つがんが形成されることが示され、その過程にはDMRT1によるリプログラミングが重要であることが明らかとなった。胚細胞腫瘍の発生には遺伝子変異による形質転換を介さない細胞初期化が関与する可能性が示唆された。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>がんは遺伝子変異の蓄積により発生する。しかしながら、胚細胞腫瘍である胎児性がんは他のがんと比較して遺伝子変異の頻度が少なく、発生原因の詳細は不明である。また、胚細胞腫瘍は胚体成分に由来するにもかかわらず、しばしば腫瘍内に胚体外成分を含み全能性の特徴を持つことから、胚細胞腫瘍発生の背景には全能性状態への細胞初期化が関与するのではないかと考えられていたが、その詳細は不明であった。</p> <p>本研究において申請者は、マウス生体内で薬剤依存的に初期化因子の発現誘導を可能にするキメラマウスを作製した。生体内において初期化因子を高いレベルで発現させた場合、多能性関連遺伝子や始原生殖細胞関連遺伝子の発現上昇、ゲノムインプリンティングの消失、胚体外系列細胞への分化を示すヒト胚細胞腫瘍に類似した特徴を持つがんが形成されることを見出した。また、胚細胞腫瘍類似がんより樹立されたiPS細胞が寄与したキメラマウスにはがんの形成は観察されないことを見出した。さらに、生体内細胞初期化における胚細胞腫瘍類似がんの形成や全能性の特徴の獲得には、始原生殖細胞で発現する転写因子DMRT1が機能的に重要であることを明らかにした。</p> <p>以上の研究は、細胞初期化を介した発がん機構の解明に貢献し、胚細胞腫瘍の発生メカニズムの理解に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本研究は博士(医科学)の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和3年12月17日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p> |
| 要旨公開可能日： 年 月 日以降 |