

学位論文及び審査結果の要旨

氏 名 今井 淳稀

学位の種類 博士(工学)

学位記番号 博乙第488号

学位授与年月日 令和6年3月25日

学位授与の根拠 学位規則(昭和28年4月1日文部省令第9号)第4条第1項及び横浜国立大学学位規則第5条第1項

学府・専攻名 理工学府・化学・生命系理工学専攻

学位論文題目 精巣奇形腫瘍の発症におけるTeratoma前駆細胞発生のメカニズム

論文審査委員	主査	横浜国立大学	准教授	鈴木 敦
		横浜国立大学	教授	栗原 靖之
		横浜国立大学	教授	平塚 和之
		横浜国立大学	教授	福田 淳二
		横浜国立大学	准教授	飯島 一智

論文及び審査結果の要旨

胚細胞腫瘍は、胚細胞(生殖細胞)に由来する腫瘍である。発症率は10万人に2~3人程度と稀ではあるものの、小児期(0-14歳)や思春期・若年期(15-39歳)においては最も罹患率の高い疾患の一つである。そこで、本研究では、哺乳類のモデル動物であるマウスを使用して、精巣奇形腫瘍の前駆細胞が発生する分子機構の解明を目指した。本論文は全体で5章から構成されている。各章の概要を以下に示す。

第一章では、129Sv系統の開発とTer変異体の発見により、精巣奇形腫瘍の研究が進展した背景を述べた。そして、精巣奇形腫瘍の発症機構を明らかにするために、TerがDND1タンパク質の発現に与える影響、DND1の機能、129Sv系統の遺伝的な背景を明らかにする必要があることを示し、これらを本研究の目的とした。

第二章では、Ter 変異体が Dnd1 の null 変異体であることを示した。そのために、当研究室により作製された Dnd1 欠損マウスと Ter 変異体の表現型比較を行った。その結果、両者ともに精巣奇形腫瘍を発症するなど、表現型が酷似していた。このことから、Ter は Dnd1 の null 変異であると結論付けた。一方で、両者において異なる表現型も観察されたため、その点についても論じた。

第三章では、NANOS2 と NANOS3 が DND1 と協調して精巣奇形腫瘍の発症を制御することを示した。そのために、Nanos2 や Nanos3 と Dnd1 のダブル欠損マウスを作製し、精巣奇形腫瘍の発症率が相乗的に上昇することを示した。これにより、Nanos2 や Nanos3 は、精巣奇形腫瘍の発症において Dnd1 と遺伝的に相互作用することを明らかにした。

第四章では、Dnd1 条件付き欠損マウスを利用して EC 細胞への転換メカニズムを明らかにする解析を行った。そのために、薬剤投与依存的に Dnd1 遺伝子を欠損させることができるマウスを利用し、Dnd1 の時期特異的欠損を行った。これにより、特定の発生ステージにおいて Dnd1 を欠損させることで、EC 細胞へと転換する確率が上昇することを明らかにした。また、この実験系は Ter 変異体を利用しないことから、129Sv 系統の遺伝的背景を解明する手がかりとなる可能性が示唆された。

第五章では、本論文を総括し、考察および今後の展望について述べた。

以上の内容は、博士（工学）として価値あるものとして判断した。