

研 究 報 告 書
令和5年度：A課題

令和7年3月24日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀 田 知 光 殿

研究施設 公益財団法人実中研

住 所 神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-12

研究者氏名 入江 奈緒子

(研究課題)

始原生殖細胞がん化分子プロセスの同定と培養モデリング

令和6年3月18日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたので
ご報告いたします。

生殖細胞がんはヒト発生約3週間頃の最も初期の始原生殖細胞から形質転換し、生後、精巣や卵巣または脳で発症するが、その発生分子メカニズムは不明である。本研究では、ヒト始原生殖細胞から発生する生殖細胞がんの内因性トリガーを同定し、*in vitro* 始原生殖細胞がん化モデルの構築を目指す。申請者が構築したヒト多能性幹細胞からの高効率始原生殖細胞誘導系を用い (Irie et al., Cell, 2015; Irie et al., Nat Cell Biol, 2023)、ゲノム編集スクリーニング技術を組み合わせ、生殖細胞がん化とがん特異的代謝システムのトリガーを網羅的に同定する。同定された因子シグナルネットワークを操作することで効率的な *in vitro* 生殖細胞がん化モデルを構築する計画である。

助成期間中には、ヒト多能性幹細胞由来の始原生殖細胞誘導系スクリーニングでテストする遺伝子群の候補を同定するため、生殖細胞がんセミノーマ細胞株を用いて全ゲノムノックアウトスクリーニングを実施した。がん細胞生存、増殖環境の生体内酸素濃度を再現し検討したところ、驚くべきことに酸素濃度条件下依存的に異なる新規がん増殖因子が約500遺伝子同定された。これをもとに、現在ヒト化免疫不全マウスを用いて *in vivo* での生殖細胞がん増殖について検討を行っている。予備実験より、前例のない、生殖細胞がんの脳および精巣移植マウスモデルが確立された。また、ヒト多能性幹細胞からの生殖細胞がん誘導因子同定のスクリーニングに必須の生殖細胞がんレポーター細胞株を作成すべく、生殖細胞がん特異的マーカーをバイオインフォマティクスにより同定した。3種のマーカーについて3色レポーター細胞株を作成すべく、適切な蛍光発現遺伝子を検討し、初めの1色のレポーター細胞株を作成した。さらに、患者由来 iPS 細胞を作成するため、患者サンプルが入手可能な国内研究グループとの共同研究を開始した。引き続き、生殖細胞がん化トリガー同定に向け研究を続け、*in vitro* 生殖細胞がん誘導系の構築と生殖細胞がんの発生メカニズムの深い理解、また、その応用および発展を目指す。

始原生殖細胞がん化分子プロセスの同定と培養モデリング (令和6年4月-令和7年3月 研究進捗状況)

