

氏 名	岡本 遼太
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6989 号
学位授与の日付	2024 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Aggregated chromosomes/chromatin transfer: a novel approach for mitochondrial replacement with minimal mitochondrial carryover: the implications of mouse experiments for human aggregated chromosome transfer (染色体／クロマチン凝集塊移植：ミトコンドリアの持ち込みを最小限に抑えたミトコンドリア置換のための新規アプローチ-ヒト染色体凝集塊移植に対するマウス実験の意味するもの)
論文審査委員	教授 川口綾乃 教授 和田 淳 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

紡錘体 (SC) 移植をはじめとする核移植技術はミトコンドリア病の予防に用いられてきたが、移植時のミトコンドリア DNA (mtDNA) の持ち込みによるヘテロプラスミーに関する問題は未解決のままである。以前、我々はこの問題を解決する可能性のあるヒトでの染色体凝集塊 (AC) 移植法を示したが、本邦での法規制や他の種では AC が形成されないことから基礎検討が困難であった。我々のマウス卵母細胞での AC 形成の成功を基に、本研究では AC 移植のマウスモデルを確立した。そして、AC・SC 周辺の mt 分布、AC・SC 移植の胚発生率、mtDNA 持ち込み率の解析を行った。第二減数分裂中期の卵母細胞では mt は SC 周囲に集積する分布を示したが、AC を形成した卵母細胞では mt 分布は AC の位置に依存しなかった。AC 形成卵は AC 移植により受精率、胚分割率、胚盤胞形成率が有意に増加した。AC 移植と SC 移植の間では、受精率および胚発生率に有意な差は認められなかった。しかし、AC 移植の mtDNA 持ち込み量は SC 移植の場合よりも 1/10 と有意に低かった。本研究はマウスの卵母細胞において AC を用いた核移植を成功させ、ヘテロプラスミーに関する問題の解決策として AC 移植の可能性を示唆した。これらの知見はヒト卵母細胞を用いた今後の研究において有用であり、ヒト核移植の革新的なアプローチとして AC 移植を前進させるものである。

論文審査結果の要旨

紡錘体 (SC) 移植をはじめとする核移植技術はミトコンドリア病の予防に用いられてきたが、移植時のミトコンドリア DNA (mtDNA) の持ち込みによるヘテロプラスミーの問題は未解決である。本研究では、ヒトでの染色体凝集塊 (AC) 移植を念頭に、その基礎検討を目的として AC 移植のマウスモデルを確立し、mtDNA の分布、胚発生率、mtDNA 持ち込み率の解析を行った。AC 移植は SC 移植に比して受精率および胚発生率に有意な差は認められなかった。一方で AC 移植により mtDNA 持ち込み量は有意に減少した。これらの結果から、ヘテロプラスミーの問題の解決策として AC 移植の可能性が示唆された。審査委員からは、mtDNA の局在や持ち込み mtDNA の定量方法、AC 形成における生物種間の違いについて質問がなされたが、いずれも適切な回答および議論が行われた。さらに、本研究者からはヒトの卵母細胞を用いた今後の研究の展望が述べられた。したがって本研究は、AC を用いた核移植の可能性について重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。