

## 65 遺伝性疾患の父年齢効果を生み出す精子幹細胞の競合

吉田 松生

ヒトの遺伝性疾患の中には、ほぼ 100 %が父由来の孤発例で、父親の加齢に伴い子の発症率が指数関数的に上昇する、「父年齢効果」を示す一群の常染色体優性の疾患群がある。その一例が、*FGFR2* (線維芽細胞増殖因子受容体タイプ 2) 遺伝子の点突然変異により軟骨形成不全を来す Apert 症候群である。父年齢効果の原因には諸説あるが、①精子幹細胞で変異が起こり、②変異を生じた精子形成幹細胞が、変異を持たない幹細胞に比して優位に増え、③年齢とともに変異を持つ精子の割合が増加するという説が有力である。しかし、これらの仮説が示唆する、精巣内で起こる幹細胞の競合の細胞学的・分子生物学的実態や、この突然変異が競合に与える影響は謎に包まれている。本研究では、マウスを用いてこれらの謎に挑戦し、正常の精子幹細胞が、*FGFR2* を活性化するリガンドを精巣組織内で競合することで自己複製と分化のバランスをとっていることを、変異マウスの解析と数理モデルにより明らかにした。さらに、Apert 症候群型変異を人工的に導入できるマウスの開発を進め、精子幹細胞の競合の分子実態とそれを基盤とする父年齢効果の原因に迫った。

Apert 症候群の示す父年齢効果  
(Risch et al. 1987 より改変)

