

Nanog positively regulates Zfp57 expression in mouse embryonic stem cells

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/43537

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博第 2478 号 氏名 山口 紫

論文審査担当者 主査 大井 章史



副査 河崎 洋志



平尾 敦



学位請求論文

題 名 Nanog positively regulates Zfp57 expression in mouse embryonic stem cells
掲載雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications 453 巻 4 号 817 頁-820 頁
2014 年 10 月 31 日掲載

近年、がん幹細胞の概念が提唱され様々な研究が行われている。胚性幹細胞 (ES 細胞) の自己複製能維持に重要な転写因子である Nanog が多くのヒト癌組織で過剰発現し、癌の悪性度亢進や癌細胞の自己複製能維持に関与していることが報告され、ES 細胞と癌幹細胞との類似性に着目した研究が進められている。これまでの ES 細胞を用いた研究から、ES 細胞特異的な転写因子である Zfp57 が、STAT3 や Oct3/4 によって制御され、足場非依存性増殖に重要であることが明らかにされている。本研究では、ES 細胞において、Zfp57 の発現が Nanog によっても正に制御されているか、また足場非依存性増殖にどのように関与しているのかを検証した。さらに上皮系と間葉系のヒトがん細胞株を用いて ES 細胞と同様な Nanog / Zfp57 制御系が存在するのかどうかを検索し、ヒトがん細胞と ES 細胞の類似性を明らかにすることを試みた。

マウス ES 細胞 (E14tg2a) に、遺伝子導入によって Nanog を過剰発現させると Zfp57 の発現量が上昇し、一方、microRNA によって Nanog の発現を抑制すると Zfp57 の発現量が減少した。また、ルシフェラーゼを用いたレポーターアッセイで Zfp57 遺伝子 (*zfp57*) の上流約 200bp 領域を介して、Nanog が Zfp57 の発現を制御していることを明らかにし、*zfp57* が Nanog の下流遺伝子であることを証明した。さらに Nanog の発現が単独で ES 細胞の足場非依存性増殖をコントロールことを示し、Nanog / Zfp57 制御系が ES 細胞の足場非依存性増殖において中心的な役割を果たすことも明らかにした。さらに、ヒト大腸腺癌がん細胞株 (HT29)、線維肉腫細胞株 (HT1080) においても Nanog の過剰発現は Zfp57 の発現量の上昇をもたらした。以上より、Zfp57 は Nanog によるヒトがん幹細胞の自己複製能維持やがんの悪性度亢進にも関与している可能性が示唆された。

本研究は、ES 細胞特異的な転写因子である Zfp57 が、ES 細胞とヒトがん細胞に共通した Nanog 転写系の下流分子であることを明らかにし、Zfp57 がヒトがん幹細胞の治療の標的分子となりうることを示唆したものであり、本学の学位授与に値する優れた研究と評価された。