

Abundant nucleostemin expression supports the undifferentiated properties of germ cell tumors

メタデータ	言語: en 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: 金沢大学
URL	http://hdl.handle.net/2297/39460

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 甲第 2356 号 氏名 上間 徳之

論文審査担当者 主査 善岡 克次

副査 大井 章史

横田 崇



学位請求論文

題名 Abundant nucleostemin expression supports the undifferentiated properties of germ cell tumors
掲載雑誌名 American Journal of Pathology 第 183 巻 2 号 592-603 頁 平成 25 年 8 月掲載

精巣性胚細胞腫瘍は若年男子に多く発生する固形腫瘍である。組織学的には、セミノーマと非セミノーマからなり、非セミノーマの中には胎児性癌、胎児性癌、絨毛癌、卵黄のう腫、奇形腫などが含まれる。これらの腫瘍の中には、胎児期の始原生殖細胞に由来していると考えられているものもある。本研究では、始原生殖細胞で高い発現を示す Nucleostemin (NS) に着目し、本分子が、胚細胞腫瘍の未分化形質の維持に重要な役割を果たしていることを明らかにしている。

NS は、主に核小体に発現している GTP 結合蛋白であり、リボソームの生合成やテロメアの保護に寄与している。また、NS は、胚性幹細胞 (ES 細胞) で高い発現を示し、その生存に必須であることが報告されている。本研究において、ヒト精巣性胚細胞腫瘍組織切片を解析したところ、胎児性癌およびセミノーマにおいて、約 6 割の症例で NS の発現を認めた。また、様々な組織に分化した細胞が混在する混合型奇形腫組織において、未分化組織 (胎児性癌成分) で NS の高い発現が認められたが、一方で分化傾向を示す細胞ではその発現は低下していた。さらに、NS の発現は、ES 細胞の未分化性維持に必須の分子である OCT3/4 とほぼ一致しており、NS の発現と未分化形質との相関が示唆された。そこで、マウス胚細胞腫瘍モデルを用い、NS の未分化形質および腫瘍形成能における役割を検討した。ES 細胞をヌードマウスの皮下に移植し作製した奇形腫モデルでは、NS の発現は、ヒト腫瘍と同様に OCT3/4 陽性・増殖抗原 (Ki67) 陽性細胞で認められた。次に、NS 発現レベルの違いにより腫瘍細胞の細分画を行う目的で、NS プロモーター依存的に GFP の発現が誘導される ES 細胞 (NS-GFP) を樹立した。NS-GFP ES 細胞由来奇形腫において、NS 高発現細胞集団は、未分化コロニーの形成能が高く、さらに移植実験により高い腫瘍形成能を有することが判明した。また、NS を欠損させることにより、OCT3/4 陽性未分化細胞が消失し、腫瘍細胞の増殖が抑制されることが観察された。以上の結果より、NS の発現は、胚細胞性腫瘍の未分化形質の維持に必須であると結論付けられた。

本研究結果は、胚細胞腫瘍の未分化形質維持メカニズムに関する新知見であり、今後、臨床的にも胚細胞腫瘍の予後予測や治療開発に寄与することが期待される。以上をもって、本論文が学位に値すると評価された。