

The stem cell transcription factor ZFP57 induces IGF2 expression to promote anchorage-independent growth in cancer 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/2297/40279

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 医博甲第 2403 号 氏名 田邇 祐喜

論文審査担当者 主査 浅野 雅秀

副査 高橋 智聡

平尾 敦



学位請求論文

題 名 The stem cell transcription factor ZFP57 induces IGF2 expression to promote anchorage-independent growth in cancer cells.

掲載雑誌名 Oncogene 平成 26 年掲載予定

近年の研究から、癌細胞の増殖と胚性幹細胞(ES 細胞)の自己複製の間に共通点が存在することが明らかとなり、ES 細胞の自己複製に関与している分子が癌細胞の増殖においても働いている可能性が示唆されてきた。転写因子 ZFP57 は自己複製している ES 細胞に発現し、ES 細胞が分化するとその発現量は減少する。ZFP57 の過剰発現は、ヌードマウスにおける HT1080 細胞の腫瘍形成を促進した。一方、ZFP57 のノックダウンは、ヌードマウスにおける HT1080 細胞の腫瘍形成を抑制した。これらのことから、ZFP57 が HT1080 細胞の腫瘍形成能に必要であることが示された。次に、ZFP57 とインプリント遺伝子である IGF2 との関係を調べた。クロマチン免疫沈降法によって、ZFP57 が HT1080 細胞において IGF2/H19 の ICR(インプリンティング制御領域)に結合することを見出した。また、定量 PCR により、ZFP57 が IGF2 の発現を正に制御する結果が得られた。IGF2 に対する中和抗体を用いた解析や、IGF2 の発現抑制実験から、IGF2 が HT1080 細胞の足場非依存性増殖に必要であることが示唆された。また、IGF2 をノックダウンした HT1080 細胞は、ヌードマウスにおける腫瘍形成能が低下した。ZFP57 の過剰発現によって促進されたヌードマウスにおける HT1080 細胞の腫瘍形成は、IGF2 のノックダウンによって減弱することが観測された。これらのことから、ZFP57 が IGF2 の発現を制御することによって HT1080 細胞の *in vitro* と *in vivo* の足場非依存性増殖を促進することが示唆された。さらに、IGF2 の刺激は AKT の活性化を引き起こすことを見出した。ZFP57 のノックダウンにより、その AKT の活性化が減少した。これらのことから、ZFP57 が誘導した IGF2 が AKT を活性化することによって、HT1080 細胞の足場非依存性増殖を促進することが示唆された。最後に、ZFP57 がいくつかの癌の臨床検体において、正常細胞に比べてより過剰に発現していることを免疫組織染色により明らかにし、ZFP57 と IGF2 の発現量の関係を調べたところ、乳癌と食道癌において正に相関する結果が得られた。

以上の結果から、ES 細胞特異的転写因子 ZFP57 が新規の癌遺伝子であることが強く示唆され、学位に値する論文であると評価された。