

論文の内容要旨

主論文題名

Abundant nucleostemin expression supports the undifferentiated properties of germ cell tumors
The American Journal of Pathology 平成 25 年掲載予定

専攻部門 がん医科学専攻がん幹細胞学
氏名 上間 徳之
(主任教員 平尾 敦 教授)

Nucleostemin (NS) は主に核小体に発現している GTP 結合蛋白質で、2002 年 Tsai と McKay により神経幹細胞に強く発現している分子としてクローニングされた。NS の機能として リボソームの生成やテロメアの保護が知られており、NS 欠損マウスは胎生致死となることから組織発生において重要な役割を果たすと考えられている。また NS は、神経幹細胞のような成体組織幹細胞のみならず、胚性幹細胞 (ES 細胞) でも発現し、その生存には必須であることが知られている。私たちの研究グループでは、これまでに、NS プロモーターによる GFP レポーターマウスを用い、新生児期精子幹細胞が特定できることを報告した。本研究では、胚細胞腫瘍における NS の発現および機能に関して、ヒト腫瘍組織およびマウス腫瘍モデルを用いて検討した。

ヒト精巣胚細胞腫瘍組織切片を抗 NS 抗体にて解析したところ、胎児性癌およびセミノーマ双方とも約 6 割の症例で NS の発現を認めた。混合型奇形腫組織においては、ほぼ全例に NS の発現を認めたが、興味深いことに、主に未分化組織 (胎児性癌成分) で高い発現を認め、一方分化傾向を示す細胞ではその発現が低下していた。また、NS の発現は、ES 細胞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、本腫瘍において、NS の発現は未分化度あるいは悪性度と関連していることが示唆された。そこで、NS の胚細胞腫瘍における役割を知るために、マウス腫瘍モデルにて解析した。ES 細胞をヌードマウス皮下に移植し、奇形腫モデルを作製したところ、腫瘍内部においては、NS の発現細胞は、OCT3/4 陽性 Ki67 陽性の未分化細胞であることを認めた。さらに、NS 発現細胞を単離するため、NS プロモーターによる GFP レポーター-ES 細胞を作製し、奇形腫を作製した。その結果、NS 高発現腫瘍細胞は、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。このことから、NS 発現細胞 は本腫瘍におけるがん幹細胞にあたる細胞であることが明らかとなった。また NS ノックアウト ES 細胞由来奇形腫モデルの解析により、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判明した。

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考えられた。今後、本分子の発現および機能解析をさらに進めることにより、ヒト胚細胞腫瘍の予後予測および治療開発が進展することが期待される。