

学位授与番号	甲第 1843 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日
氏 名	高尾 幸成
学位論文題目	β -Catenin up-regulates Nanog expression through interaction with Oct-3/4 in embryonic stem cells (胚性幹細胞における β -catenin と Oct-3/4 の相互作用による Nanog 発現制御機構)
論文審査委員	主 査 教 授 平尾 敦 副 査 教 授 金子 周一 西村 栄美

内容の要旨及び審査の結果の要旨

胚性幹細胞(ES)細胞は多分化能を維持したまま増殖させることができる幹細胞株である。1998年にヒトES細胞が樹立されて以来、再生医学的観点から注目を集めるようになった。しかし、ES細胞の基本的性質である未分化状態維持の分子機構に関してその全容は知られていない。これまでマウスES細胞は leukemia inhibitory factor(LIF)の存在下において未分化状態維持が可能であることが知られている。このとき Oct-3/4、Sox2、Nanog といった遺伝子が重要な役割を果たしていると考えられており、これらの遺伝子の発現制御機構について様々なモデルが提唱されている。最近、GSK-3 β 阻害剤である BIO を添加することにより、LIF 非存在下でも ES 細胞の未分化状態が維持できることが報告された。GSK-3 β がリン酸化を介して β -カテニンの分解に関与していることから、本研究では β -カテニンと未分化状態維持との関係について検討を行った。

その結果として、①LIF 除去により ES 細胞を分化させると、 β -カテニンの mRNA や全体でのタンパク質量には変化が見られないが、核内でのタンパク質量が減少すること、②活性変異型 β -カテニンを ES 細胞へ過剰発現させると、LIF 非存在下においても未分化状態を維持すること、③ β -カテニンを構成する armadillo リピートの 10 番目付近が ES 細胞の未分化維持能に重要であること、④ β -カテニンが Oct-3/4 と結合して Nanog の転写に強く寄与していること、が明らかとなった。

以上のことより、ES 細胞において LIF 刺激により安定化された β -カテニンは Oct-3/4 と共に Nanog のプロモーター領域に結合し、armadillo リピートの 10 番目付近に結合すると考えられる CBP/p300 や Brg-1 をこの領域に誘導することで Nanog の転写を促進し ES 細胞の未分化状態を維持していると示唆された。

未分化状態維持に関する知見は ES 細胞研究においてまだまだ研究の要する分野である。本研究において β -カテニンが Oct-3/4 と複合体を形成することにより Nanog の発現に関与しているという新しい未分化状態維持モデルを提唱している点は興味深く、価値のある論文であると評価される。