

28PA-am055

発がんマウスモデル由来膠芽腫幹細胞の増殖に対する Stat5b の寄与
○茂山 千愛美¹, 東馬 智未¹, 藤田 貢², 安藤 翔太¹, 岩崎 仁志¹, 谷口 恵香¹, 飯居 宏美¹,
吉貴 達寛^{1,3}, 中田 晋¹ (¹京都薬大, ²近畿大, ³滋賀医科大)

(目的) 脳腫瘍の一種である膠芽腫は集学的治療が行われた症例でも治療成績は極めて予後不良であり、新規の治療戦略が必要である。これまでに我々は、ヒト臨床検体由来の膠芽腫幹細胞において Wnt 経路関連幹細胞マーカー遺伝子 Lgr5 が高発現し、そのノックダウン (以下、KD) はアポトーシス細胞死を誘導することを報告してきたが、そのメカニズムは十分解明されていない。そこで本研究では、網羅的探索により Lgr5 の KD に伴って発現低下する因子としてみいだしたシグナル伝達系転写因子 Stat5b の機能解析とその発現制御機構の解明を目的とした。

(方法) マウス脳腫瘍幹細胞は、Sleeping Beauty トランスポゾンを用いて shRNA-p53、EGFR/Ras 変異体を生体内で導入して自発発症させたマウス膠芽腫組織からニューロスフェア法を用いて樹立した。各種因子の KD には shRNA 発現ベクターを用い、表現型および遺伝子発現解析を行った。

(結果) マウス脳腫瘍幹細胞において Stat5b の高発現を認め、Wnt 経路構成因子である Lgr5 および bCatenin の KD により Stat5b 蛋白の発現低下を認めた。膠芽腫の組織学的な検討では、微小壊死組織周囲 Hif2a 陽性の pseudopalisading 領域において Lgr5 陽性細胞と Stat5b 陽性細胞との間に共局在性がみられたため、Stat5b 発現は低酸素応答シグナルによっても影響を受ける可能性が考えられた。通常酸素分圧下培養でもマウス脳腫瘍幹細胞核内に Hif2a 蛋白の発現がみられ、Hif2a の KD によっても Stat5b 蛋白が減少した。さらに Stat5b 自体の KD によってマウス脳腫瘍幹細胞の増殖は有意に抑制され、アポトーシス細胞死が誘導された。

(考察) これらの結果は、Wnt 経路および低酸素シグナル下流において Stat5b が膠芽腫幹細胞の増殖および生存に重要な役割を果たしている可能性を示唆する。