

# 22PO-am377S

Stat5b 阻害は発がんマウスモデル由来膠芽腫幹細胞にアポトーシスを誘導する  
○茂山 千愛美<sup>1</sup>, 藤田 貢<sup>2</sup>, 東馬 智未<sup>1</sup>, 安藤 翔太<sup>1</sup>, 河野 雪那<sup>1</sup>, 谷口 恵香<sup>1</sup>,  
飯居 宏美<sup>1</sup>, 中田 晋<sup>1</sup> (1京都薬大, 2近畿大医)

(目的) 脳腫瘍の一種である膠芽腫の予後は極めて不良であり、新しい治療戦略が必要である。これまでに我々は、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 のノックダウン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。各種因子のノックダウンには 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) Stat5b ノックダウンにより膠芽腫幹細胞の増殖は抑制され、アポトーシス細胞死が誘導された。Stat5 阻害剤 IQDMA 処理はリン酸化型 Stat5b を顕著に減少させ、濃度依存性に膠芽腫幹細胞の増殖を抑制し、Caspase-3 および PARP の切断を伴うアポトーシス細胞死を誘導した。Stat5b 発現は低酸素条件下の培養により増加し、Hif2a のノックダウンにより低下した。さらに  $\beta$ Catenin のノックダウンおよび Wnt 経路阻害剤 ICG-001 処理により、Stat5b の発現レベルは抑制された。ヒト膠芽腫組織においても、Hif2a 陽性低酸素領域において、Wnt 経路関連因子 Lgr5 と Stat5b の共局在が観察された。

(考察) Stat5b は Wnt 経路および低酸素シグナル下流で膠芽腫幹細胞の増殖を促進していると考えられ、新規治療標的として有用である可能性がある。