

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	奥 村 典 子
論文審査担当者	主 査	産婦人科学	吉 村 泰 典	
発生・分化生物学	須 田 年 生	産婦人科学	青 木 大 輔	
生理学	岡 野 栄 之			
学力確認担当者：			審査委員長：須田 年生	
			試問日：平成25年 8月 1日	

(論 文 審 査 の 要 旨)

論文題名：β-Catenin functions pleiotropically in differentiation and tumorigenesis in mouse embryo-derived stem cells
(マウス胚由来幹細胞における分化および腫瘍発生に果たす β-cateninの多面的役割についての解析)

本研究はβ-catenin遺伝子欠損ES細胞 (β-cat^{Δ/Δ}ES細胞) を新規に樹立し、ES細胞および発生に果たすβ-cateninの役割について解析を行った。その結果、β-cat^{Δ/Δ}ES細胞では中内胚葉への分化能が著明に障害され、未熟な混合性胚細胞腫瘍が形成されることが確認された。さらに、β-cateninを再導入し遺伝子発現を回復させたβ-cat^{res}ES細胞では、β-cat^{Δ/Δ}ES細胞の腫瘍性が消失し野生型ES細胞の機能を獲得したことから、β-cateninが初期発生において分化多能性とくに中内胚葉分化に必須であり、未熟な悪性胚細胞腫瘍発生を抑制する働きをもつことが示された。

審査では、まずβ-cat^{Δ/Δ}ES細胞の細胞接着能についての質問がなされた。feeder freeの培養条件下でもβ-cat^{Δ/Δ}ES細胞は、野生型ES細胞と同様に継代維持可能であった。その理由として、未分化ES細胞においてβ-cateninと90%近い相同配列をもつPlakoglobinが接着能を代償するという既存の報告があり、実際に免疫染色によりβ-cat^{Δ/Δ}ES細胞におけるPlakoglobinの強発現が確認されたが、他の接着分子の局在変化は認められなかったことから、Plakoglobinが代償している可能性が高いと回答された。次に、増殖能と自己複製能の違いについて質問がなされた。幹細胞の自己複製能とは、未分化状態を保ったまま自分のクローンを作れる能力であり、今回β-cat^{Δ/Δ}ES細胞は野生型と同じ増殖能を維持し、継代を重ねたβ-cat^{Δ/Δ}ES細胞でも野生型と同レベルの未分化マーカー発現を定量PCRおよび免疫染色で確認できたことから、自己複製能が保たれていると判断したと回答された。また、細胞増殖曲線において対照として用いたβ-cat^{fl/fl}ES細胞の結果が逸脱していることに関し質問がなされ、4日目までは差がなく、他者による再検結果では差がなかったと回答された。次にβ-cat^{res}ES細胞由来腫瘍においてAFP (α-fetoprotein) の発現が低かった原因について質問がなされた。β-cateninがAFPのenhancerに働いて発現を制御しているという報告があり、β-cat^{res}ES細胞においてβ-cateninを強制発現させたことにより何らかの影響が出たと考えられる。しかし、β-cat^{res}ES細胞由来腫瘍で三胚葉分化が確認された上、キメラ産仔も得られたことから分化多能性が回復したと考えられると回答された。さらに、腫瘍化におけるβ-cateninの作用点に関するより詳細な検討や精巣など他部位へ移植した場合の腫瘍形成に関する検討も今後の課題とされた。

以上より、本研究ではさらに検討すべき課題を残しているものの、胚細胞腫瘍の病態解明やiPS細胞の癌化制御を考える上で重要な情報を提供した点において有意義な研究であると評価された。