

論文審査の要旨

報告番号	総研第 488号	学位申請者	富山 成章
審査委員	主査	古川 龍彦	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	夏越 祥次	副査 中川 昌之
	副査	中村 典史	副査 宮田 篤郎

S100A16 up-regulates Oct4 and Nanog expression in cancer stem-like cells (CSCs) of Yumoto human cervical carcinoma cells

(Yumoto 子宮頸癌細胞の cancer stem-like cells において、S100A16 は Oct4 と Nanog の発現を制御している)

自己複製能と未分化性の維持能を持つ cancer stem-like cells (CSCs) は、がんの形成、再発、転移、抗がん剤耐性に関わることが注目されており、この CSCs の性質を理解することはがん克服に重要と考えられている。近年、CSCs における S100 ファミリーの関与が示唆されている。S100 は EF ハンド型カルシウム結合性ドメインをもつ、分子量が 8~14 kDa 程度の低分子量のタンパク質群であり、20 種類以上のサブファミリーが同定されている。これらはがんの増殖、浸潤、がん微小環境、幹細胞維持などの多くの機能に関わることが報告されている。このなかで、S100A16 は、がんでの上皮間葉移行やがん抑制遺伝子 p53 の機能に影響を与えることが報告されているが、その役割は十分には理解されていない。また、CSCs における S100A16 の役割も不明である。そこで学位申請者らは、CSCs における S100A16 の役割について検討した。細胞はヒト子宮頸癌細胞 Yumoto、CSCs の実験手法として sphere formation を用いた。siRNA 導入実験では、siRNA 処理 24 時間後、得られた細胞を sphere formation に用いた。Proteasome 阻害実験では sphere formation 後 3 日目に lactacystin を 24 時間処理した。mRNA 発現は RT-PCR 法、タンパク質発現は western blotting 法により評価した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) ヒト子宮頸癌細胞 Yumoto は sphere formation により幹細胞性に関連する Oct4、Nanog、ABC 輸送体たんぱく質である BCRP (breast cancer resistance protein)、MRP1 (multidrug resistance-associated Protein 1) および S100A16 の発現が亢進した。
- 2) S100A16 siRNA により、spheroid での Oct4 および Nanog の発現は抑制され、形成された spheroid の平均直径は有意に減少した。
- 3) Proteasome 阻害剤である lactacystin により、sphere formation 条件での p53 のタンパク質量は増加し、Oct4 および Nanog のタンパク質量は減少したが、S100A16 の発現は変わらなかった。

これらのことから、Yumoto 子宮頸癌細胞の CSCs において、S100A16 は ubiquitin-proteasome 系による p53 の分解を亢進させることにより、p53 の発現を抑制し、Oct4 および Nanog の発現を亢進させていることが予想された。

本研究は、Yumoto 子宮頸癌細胞の CSCs における S100A16 の役割を検討したものであり、その結果、S100A16 は Oct4 と Nanog の発現を制御しており、S100A16 は CSCs の形成に重要な役割を担っている可能性が示された。これまでに、CSCs における S100A16 の役割についての報告はなく、また S100A16 が CSCs における重要な因子である Oct4 と Nanog の発現を制御していることを示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。