

PRDM14 複合体による多能性獲得機構の解明

関西学院大学大学院理工学研究科
生命科学専攻関研究室 吉村瑞希

多細胞生物の体は、体細胞と生殖細胞の2種類の細胞により構築されている。体細胞は、生物の死と共に消滅していくのに対し、生殖細胞は卵や精子に分化、受精した後、リプログラミングを経て、再び新たな個体を生み出すことのできる能力を獲得する。マウスにおいて、卵・精子の源となる始原生殖細胞は、多能性関連遺伝子の発現が消失した近位エピブラストから出現し、再び多能性関連遺伝子が発現することで潜在的な多能性を獲得する。その際、3つの転写因子PRDM14、BLIMP1、TFAP2Cがエピブラストで発現することが必須であることが示されている。本研究室で着目しているPRDM14は、胚性幹細胞 (Embryonic Stem Cell: ES細胞) の未分化維持に必須であることが報告されている。また本研究室の先行研究によって、PRDM14はエピブラスト様の細胞 (Epiblast Like Cell: EpiLC) からES細胞様細胞への脱分化誘導活性を持ち、さらに、EpiLCからES細胞様細胞への脱分化には、多能性関連遺伝子であるKlf2が必要であることが示されている。PRDM14には多能性関連遺伝子を統合的に活性化する働きがあり、このような多能性関連遺伝子の発現上昇は、がん幹細胞の発生時においても観察されることが報告されている。興味深いことに、PRDM14は正常細胞では、生殖系列特異的に発現しているが、幾つかのがん組織においても異常発現を示すことが報告されている。そこで、本研究では、始原生殖細胞での潜在的な多能性の獲得におけるPRDM14の機能解析及びPRDM14の高発現による乳癌幹細胞誘導の可能性の検証を行った。始原生殖細胞の形成におけるKlf2の機能をES細胞から始原生殖細胞様細胞 (PGCLC) への分化誘導系を用いて解析を試みた。さらに、PRDM14とがん幹細胞との関係を検証するため、乳癌細胞株であるMCF7にPRDM14を誘導発現させ、がん幹細胞マーカー及び多能性関連遺伝子の発現変化解析を行った。乳癌におけるPRDM14の機能解析では、乳癌細胞MCF7にPRDM14を高発現させることで、がん幹細胞マーカー及び多能性関連遺伝子の発現上昇が観察された。また、浮遊培養により形成されたMammosphereでは、がん幹細胞マーカーALDH1の発現上昇、PRDM14の僅かな発現上昇が観察された。これらことから、乳癌においてPRDM14は、癌幹細胞の発生機構に関与している可能性が示唆された。PRDM14の持つ始原生殖細胞における潜在的な多能性獲得機構及び乳癌における

PRDM14の機能を解明することは、再生医療、がんの新規治療法の確立といった様々な場面での貢献が期待される。