

Title	神経幹細胞特異的DNAメチル化制御破綻マウスを用いたグリオーマ発症の分子基盤解明
Author(s)	波平, 昌一
Citation	癌と人. 40 p.33-p.34
Issue Date	2013-05
oaire:version	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/24895
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

神経幹細胞特異的 DNA メチル化制御破綻マウスを用いた グリオーマ発症の分子基盤解明

波 平 昌 一*

再発症率が非常に高く、根治が難しい神経膠腫（しんけいこうしゅ、グリオーマ）は、脳の神経細胞（ニューロン）の機能を支持するアストロサイトやオリゴデンドロサイトといったグリア細胞の発生異常や異常増殖によって引き起こされます。それらのグリア細胞は、ニューロンと同じく神経幹細胞を起源とし、胎生後期から生後にかけて産生されます。最近、哺乳類のエピジェネティクス制御機構の一つである DNA メチル化が、グリオーマ発症に関与する可能性が指摘されていますが、未だそれを直接的に証明した報告はありません。そこで本研

究では、悪性脳腫瘍、特にグリオーマに焦点を当て、その発症と DNA メチル化との関連を明らかにすることを目的としました。この解明に向け、本研究では独創的に、グリオーマの起源とされている胎生後期神経幹細胞脳特異的に、DNA メチル化制御機構と腫瘍化抑制機構の破綻を誘導できる、新規遺伝子改変マウスを用いることにしました。これにより、生体内で直接的にグリオーマ発症の分子メカニズムの解明が可能となるからです。このマウスを用いて、1) DNA メチル化制御機構の破綻とグリオーマ発症との関連、2) 癌抑制遺伝子による腫瘍化抑

制経路と DNA メチル化制御機構の相互作用について解明を目指すことにしました。

まず、培養マウス神経細胞を用いて、DNA メチル化酵素の欠損が、細胞の増殖や分化に影響を及ぼすかを予備的に調べることにしました。そこで、ヒトの脳腫瘍発症との関連が指摘されている DNA メチル化酵素 DNMT3A が胎生後期神経幹細胞特異的に欠損したマウスより神経幹細胞を培養し、増殖能を観察しました。その結果、野生型のマウスの神経幹細胞と比較して、増殖能が著しく低下していることがわかりました。さらに、マウス神経幹細胞に DNMT3A を強制発現したところ、強制発現を行っていない神経幹細胞と比較して、増殖能の増加が認められました。このことは DNMT3A による DNA メチル化が、胎生後期神経幹細胞の増殖を制御している可能性があることを示唆していました。

さらに、DNMT3A が欠損した神経幹細胞においては、癌抑制遺伝子 *p53* の標的遺伝子 *p21* の発現量が増加していることがわかりました。ルシフェラーゼアッセイ法を用いて P53 タンパク質の転写活性化能を調べたところ、DNMT3A が欠損した神経幹細胞では、野生型の細胞と比較して、その活性が増加していることがわかりました。加えて、DNMT3A を神経幹細胞に強制発現させた後に、P53 の転写活性化能を調べると、その活性が抑制されることもわかりました。この結果は、DNA メチル化酵素が、P53 の活性を介して細胞増殖を制御していることを示していました。

胎生期の神経細胞特異的に DNMT3A を欠損したマウスにおいて、生体内での神経幹細胞の増殖を調べました。ところが、培養下の神経幹

細胞の結果とは異なり、野生型と差はなく、増殖の抑制などは認められませんでした。培養下での結果より、DNMT3A が P53 を介して神経幹細胞の増殖制御を行っていることを考慮すると、通常の胎生期神経幹細胞では P53 の活性化が強くないために、DNMT3A の欠損による神経幹細胞の増殖能の低下が観察されなかったと考えられます。

現在、DNMT3A の神経幹細胞での P53 を介した増殖制御機構をより詳細に検討するために、DNMT3A と P53 を神経幹細胞内で同時に欠損できるコンディショナルノックアウトマウスを作製し、その解析を進めております。そのマウスの胎生期、または、生後の発達期において、神経幹細胞の異常増殖や、グリオーマ発症の有無とその発症頻度を調べることにより、DNMT3A がグリオーマ発症に関与するのかを検討したいと思っております。このマウスにおいて、グリオーマ発症頻度に変化が見られれば、有益なグリオーマ研究モデル動物になることが期待されます。また、本研究から DNA メチル化や DNMT がグリオーマ発症の要因となっていることが明らかとなれば、その根治に向けた化学的療法確立のための重要な足がかりとなります。従って、今後とも本研究の目的達成のためにしっかり研究に取り組んでいきます。

最後に、本研究の遂行にあたり、大阪癌研究会より一般学術研究助成金を賜りましたことを心より感謝いたします。貴財団の益々のご発展を祈念いたします。

*奈良先端科学技術大学院大学
バイオサイエンス研究科
平成 23 年度一般学術研究助成金交付者