



Title	PSF1, a DNA Replication Factor Expressed Widely in Stem and Progenitor Cells, Drives Tumorigenic and Metastatic Properties
Author(s)	長濱, 由美
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54207
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【50】				
氏 名	ながはま ゆみ	氏 名	ながはま ゆみ	
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）	博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）	
学 位 記 番 号	第 2 3 6 1 9 号	学 位 記 番 号	第 2 3 6 1 9 号	
学 位 授 与 年 月 日	平 成 22 年 3 月 23 日	学 位 授 与 年 月 日	平 成 22 年 3 月 23 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当	学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当	
	医学系研究科予防環境医学専攻		医学系研究科予防環境医学専攻	
学 位 論 文 名	PSF1, a DNA Replication Factor Expressed Widely in Stem and Progenitor Cells, Drives Tumorigenic and Metastatic Properties	学 位 論 文 名	PSF1, a DNA Replication Factor Expressed Widely in Stem and Progenitor Cells, Drives Tumorigenic and Metastatic Properties	
	(PSF1の転写活性の高い細胞群は、高い腫瘍形成能と転移能を有する)		(PSF1の転写活性の高い細胞群は、高い腫瘍形成能と転移能を有する)	
論 文 審 査 委 員	(主査)	論 文 審 査 委 員	(主査)	
	教 授 高 倉 伸 幸		教 授 高 倉 伸 幸	
	(副査)		(副査)	
	教 授 岡 田 雅 人		教 授 岡 田 雅 人	
	教 授 野 島 博		教 授 野 島 博	

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

PSF1は、DNA複製に重要な因子であることが報告されている。PSF1の癌細胞での機能を調べるため、PSF1の転写活性をモニタリングできる細胞株を樹立し、PSF1の発現の高い細胞の性状を調べた。さらに、PSF1をshRNAにてノックダウンすることで、PSF1の機能を検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

癌細胞におけるPSF1の機能を解析するため、*PSF1*のプロモーター制御下にEGFPを発現するベクターを作製し、マウス腫瘍細胞株(colon26, LLC)に遺伝子導入し、安定細胞株(colon26, LLC-*PSF1-EGFP*)を樹立した。これらの細胞株をマウスに移植し、移植片から腫瘍細胞を採取し、EGFP発現強度により細胞を分画し解析した。EGFP強度と*PSF1* mRNAの発現は相関し、EGFP強度の高いがん細胞は、大きなコロニーを形成し、マウスにおける造腫瘍能も高いことが判明した。局在解析の結果、EGFP強度の高い細胞は癌組織の中で、幹細胞ニッチに重要と考えられている傍血管領域に局在することが判明した。さらにPSF1の発現量が高い癌細胞の方が浸潤能、転移能が高く、悪性度の高い細胞であることが示唆された。また、マイクロアレイ解析の結果、PSF1の発現量の高い細胞は低い細胞と比較し、各種の癌で悪性度との相関が報告されているES(embryonic stem) cell signatureを強く発現していることが示された。

さらに、PSF1の機能を検討するため、shRNAによるPSF1のノックダウンを行った。HeLaでPSF1をノックダウンすると、細胞増殖が著しく抑制された。細胞周期解析の結果、PSF1のノックダウンにより、Sub-G1, S, G2/M期の細胞が増加した。タイムラプスによる観察から、PSF1のノックダウンにより、細胞分裂後期の進行が遅延することが分かった。さらに、PSF1のノックダウンにより多極紡錘体やunaligned chromosomeを持つ細胞が増加すること、PSF1KOマウスのE3.5 胚盤胞でも染色体の分裂異常がみられることから、PSF1はDNA複製だけでなく、分裂中期から分裂後期への進行や、染色体分配にも重要であることが示唆された。

〔 総 括 〕

PSF1の転写活性をイメージングする方法を用いることで、腫瘍組織中の悪性度の高い細胞をイメージングし個体の腫瘍モデルに応用することが可能となった。さらに、PSF1のノックダウンにより癌細胞の増殖が抑制されることから、PSF1は、抗がん剤のターゲットとなりうることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

PSF1(Partner of Sld five 1)は、DNA複製に重要な因子であることが酵母で報告されていた。哺乳動物細胞におけるPSF1の機能は未だ不明な点が多く、特に癌におけるPSF1の役割は詳しくは解析されていなかった。

本研究では、癌細胞におけるPSF1の役割・意義を解析した。*PSF1*のプロモーター制御下にEGFPを発現するベクターを作製し、マウス腫瘍細胞株に遺伝子導入することで、EGFP強度により*PSF1* mRNAの発現レベルをモニターするシステムを構築した。このシステムにより、PSF1 mRNAの発現が高い細胞を生きたまま回収し、解析することが可能となった。解析の結果、EGFP強度の高い、つまりPSF1のmRNA発現が高い癌細胞は、高い腫瘍形成能や転移能を有する悪性度の高い細胞であることを明らかにした。さらに、PSF1のノックダウンにより癌細胞の増殖が抑制されることを示した。

本研究によって得られた結果は、癌の診断・治療法の開発に寄与するものと評価できるため、博士の学位授与に値するものと認める。