

## H3K27me3 の減少はGSH 代謝変化を介してグリオーマ細胞の生存を促進する

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2023-02-13 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鬼塚, 裕美 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10470/00033351">http://hdl.handle.net/10470/00033351</a>

骨髄中の PGE2 産生と骨破壊の亢進が認められたが、mPGES-1-KO マウスでは骨髄中の PGE2 産生が著しく低下しており、骨転移に伴う骨破壊は認められなかった。新生血管の蛍光イメージングにおいて、野生型マウスでは転移結節の近傍に著しいシグナルが認められたが、mPGES-1-KO マウスではシグナルの減弱が認められた。

②野生型マウス由来の線維芽細胞では固定 B16 細胞との接着により PGE2, VEGF-A, bFGF 産生が著しく亢進したが、mPGES-1-KO マウス由来の線維芽細胞ではこれら因子の産生が抑制された。③野生型マウス由来の骨芽細胞と骨髄細胞との共存培養では固定 B16 細胞との接着により PGE2 産生が亢進して破骨細胞形成が促進されたが、EP4 アンタゴニスト処理により破骨細胞形成は抑制された。一方、mPGES-1-KO マウス由来の骨芽細胞と骨髄細胞との共存培養では PGE2 産生が著しく低下しており、破骨細胞形成は認められなかった。〔結論〕がん細胞との接着により宿主間葉系細胞の mPGES-1 を介して PGE2 産生が亢進し、PGE2 は自己分泌で EP4 受容体に作用して、血管新生と骨吸収の双方を亢進し、がんの全身性転移と骨破壊を促進することが示唆された。

## 2. 網膜 Müller グリアにおける転写因子発現と細胞周期の関連性

(解剖学 (神経分子形態学分野), 眼科)

加藤万季

哺乳類のミュラーグリア (MG) の遺伝子発現は、網膜前駆細胞の遺伝子発現と類似しており、潜在的な増殖、脱分化、神経再生能力があることを示しているが、これらの役割は不明である。そこで我々は、MG の増殖、脱分化を制御するメカニズムを明らかにするため、マウス MG の発生期、網膜傷害モデルおよび、分散培養を用いて、転写因子 (Pax6, Vsx2, Nfia) および細胞周期制御因子 (Cyclin D1, D3) の発現の免疫染色を行い、生後発達および細胞周期に関連した発現パターンに着目して解析した。In vivo におけるマウスの MG では、発生過程で Pax6, Vsx2, Nfia, Cyclin D3 の発現が増加し、Cyclin D1 の発現は減少した。視細胞の損傷は、Cyclin D1, Cyclin D3 の細胞周期に関連した増加を引き起こすが、Pax6, Nfia, Vsx2 の発現は増加しなかった。分散培養では P10 マウスの MG では、細胞周期に伴う Pax6 と Vsx2 の増加が観察されたが、P21 マウスの MG では観察されなかった。Nfia のレベルは EdU の取り込みと高い相関があり、S 期進行中に活性化されることが示唆された。Cyclin D1 は G1 期で一過性に発現が増加し、S 期に入ってから低下した。一方 Cyclin D3 は G1 期での増加はみられなかったが、S 期での低下はみられた。我々は MG における細胞周期の進行と網膜前駆細胞制御因子の関連を明らかにし、それが増殖 MG の運命決定に関与

する可能性を示唆した。

## 3. H3K27me3 の減少は GSH 代謝変化を介してグリオーマ細胞の生存を促進する

(病理学 (人体病理学・病態神経科学分野))

鬼塚裕美

〔緒言〕びまん性正中膠腫 (diffuse midline glioma: DMG) はヒストン遺伝子に変異 (H3K27M) を有し、遺伝子発現抑制性のエピゲノム変化である H3K27me3 がゲノムワイドに減少することが特徴的である。本研究は、DMG での H3K27me3 の減少が、がん細胞の生存に重要な代謝活動を制御するという仮説を検証する。〔対象と方法〕DMG 細胞株 (GDC129) を、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤 (GSK J4) で処理した際に、ヒストンメチル化の変化と連動する代謝産物をメタボローム解析により評価した。〔結果〕GDC129 細胞では、ヒストンメチル化の減少がグルタチオン (GSH) と  $\alpha$ -ケトグルタル酸 ( $\alpha$ -KG) の産生亢進と関連していた。同代謝経路の活性化には、エピジェネティックに制御されるグルタミナーゼ 2 (GLS2) が関与していた。GDC129 細胞の GSH 産生は GLS2 依存的であり、GSH 合成阻害剤 (BSO) は GDC129 細胞のアルキル化剤 (テモゾロミド) への感受性を増加させ細胞死を誘導した。〔考察〕GDC129 細胞では、エピジェネティックな制御を受ける GLS2 が、GSH および  $\alpha$ -KG の産生を増加させる。GSH 阻害剤の結果から、GSH 代謝亢進による酸化ストレス耐性の付与が、GDC129 細胞の生存を促進している可能性がある。〔結論〕DMG におけるゲノムワイドな H3K27me3 の減少は、GSH 代謝を介して細胞の生存を促進する。

## 4. 末梢神経損傷は脳幹のミクログリアの働きを介して視床回路の可塑的改編を誘導する

(生理学 (神経生理学分野))

植田禎史

事故などに伴う四肢の切断や腕神経叢損傷は、高い頻度で失われた身体部位や、受傷部位とは異なる身体部位に長く続く疼痛を引き起こす。こうした末梢神経の損傷に伴う慢性疼痛は末梢の受傷部位が治癒しても回復せずに継続することから、中枢神経系の機能障害に原因があると考えられてきた。体性感覚経路の中継核や大脳皮質領域にはホムンクルスとして知られるように特定の身体部位の情報を特定のニューロン集団が表現する体部位再現地図が構築される。これまでの多くの研究から、末梢神経損傷が中枢神経系に神経可塑性を誘導し、体部位再現地図の再構築を引き起こすことが慢性疼痛発現に関わる重要な神経基盤であるとの説が有力視されてきた。体部位再現地図の再構築は入力を失った身体部位領域の縮小と、その周辺の他の身体部位領域の拡張といった形で現れる。しかし、体部位再現地図の再構築に関わる神経