

審査の結果の要旨

氏名 高久和明

Smad4 遺伝子は、膵臓癌のヒト第 18 番染色体長腕欠損領域の原因変異の候補として、単離・同定された癌抑制遺伝子であり、大腸癌や他の癌においてもこの領域に欠損や変異があることが知られている。遺伝子産物である *Smad4* 蛋白は TGF- β 情報伝達経路の中で受容体により磷酸化された *Smad2* や *Smad3* 蛋白と三量体を形成し、核へ移行して転写因子として作用する。

家族性胃若年ポリープ症(FJP)は常染色体優性遺伝性の疾患であり、一部の FJP 家系において *Smad4* 遺伝子に変異があることが知られている。申請者は *Smad4* 遺伝子欠損マウスを作出する事に成功し、*Smad4* 遺伝子欠損ヘテロ接合体マウスの表現型を解析したところ、1年以上経過した個体では、胃幽門部と十二指腸に過形成性のポリープを見出した。このポリープには、好酸球や形質細胞が多数浸潤しており、FJP の組織病理像と近似した。さらにポリープの上皮細胞では *Smad4* 遺伝子にヘテロ接合性の消失(LOH)が生じていた。以上の結果から申請者は、*Smad4* 遺伝子欠損ヘテロ接合体マウスが FJP のモデルマウスとして有効であることを示した。

家族性大腸ポリープ症(FAP)や散発性の大腸癌では、Vogelstein らにより多段階発癌モデルが提唱され、早期の腺腫から癌化への進行過程で *APC* 遺伝子や *K-ras* 遺伝子の変異、第 18 番染色体長腕領域の欠損、*p53* 遺伝子変異などの多段階な変異が見出されている。FAP モデルマウスである *Apc*^{A716} マウスのポリープ発生においては、*Apc* 遺伝子座の LOH が最初の引き金である。ヒトでは *APC* 遺伝子は第 5 番、*Smad4* 遺伝子は第 18 番染色体に存在するが、申請者はマウスでは両遺伝子とも第 18 番染色体に存在することを見出し、減数分裂期の組換えを利用して *Apc*、*Smad4* 両欠損遺伝子とも一つの染色体に存在するシス複合変異ヘテロマウスを作出することに成功した。シス複合変異ヘテロマウスで発生したポリープでは、*Apc* 遺伝子座と *Smad4* 遺伝子座の両方で LOH が生じ、両遺伝子ともホモ変異体となる。このシス複合変異ヘテロマウスの腸ポリープでは、大きさの急激な増大、筋層への著しい浸潤、間質細胞の増殖によるデスモイド様変化など典型的な腺癌の組織像を呈し、予後不良患者で散見する印環細胞癌も観察されている。

以上本研究によって、ヒト第 18 番染色体長腕欠損領域の腫瘍悪性化遺伝子は、従来提唱されていた *DCC* 遺伝子ではなく、*Smad4* 遺伝子であることを遺伝学的に証明し、*Smad4* 遺伝子変異が大腸癌の悪性化進行に深く関与している事が明らかにされた。これらの結果は、癌の悪性化進行を初めて実験的に直接立証したばかりでなく、創薬における薬効評価のためのモデルマウスとしても有効であり、博士(薬学)に値すると判断した。