

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 松 永 章 弘

我が国の腸癌による死亡者数は様々な癌腫の中で三番目に多く、さらに近年の食生活の欧米化に伴いますます増加傾向を示している。腸癌でみられる様々な遺伝子の変異のうち、APC 遺伝子の機能欠失型変異は全体の約 85%でみられる。このことから、APC 遺伝子の変異の腸癌形成への寄与を明らかにすることは癌を克服する戦略にとって重要である。

腸癌において、腫瘍抑制遺伝子である APC 遺伝子の両対立遺伝子の不活化変異は腸癌発生の引き金として、家族性大腸腺腫症並びに散发性腸癌においても重要である。APC 蛋白質は Wnt 情報伝達経路の一員として働き、転写活性化因子である β -catenin の分解過程に働く。多くの腸癌では APC 遺伝子の機能欠失型変異により β -catenin の分解が正常に行われなため、Wnt 情報伝達系路の異常な活性化が起こり、標的である多数の遺伝子の発現が変化していることが予想される。申請者は、DNA チップ法・cDNA マイクロアレイ法を駆使して、ヒト腸癌発症モデルマウスである *Apc* 遺伝子ノックアウトマウス (*Apc*^{Δ716} マウス) に発生するポリプ組織における遺伝子発現プロファイル解析を行い、9 個の発現亢進遺伝子並びに 47 個の発現低下遺伝子を同定した。これらの発現変化を示した遺伝子の機能から、腸癌発生早期病変であるポリプ組織は、細胞増殖、抗アポトーシス、間質の再構成、炎症様反応惹起、免疫反応低下などの癌形質を既に獲得していることが示唆された。この結果から、*Apc* 遺伝子の両対立遺伝子の機能欠失型変異が腸癌の形質獲得に重要であることが明らかになった。

また、家族性大腸腺腫症患者にみられる APC 遺伝子の片対立遺伝子の変異が腸癌形成に与える影響については不明であった。申請者は、DNA チップ法・cDNA マイクロアレイ法を用いて、Apc 遺伝子がヘテロである *Apc*^{Δ216} マウスの腸管正常絨毛組織における遺伝子発現プロファイル解析を行い、Apc 遺伝子が野生型の腸管組織と比較して、染色体の安定性や染色体分離過程に関与している 2 個の遺伝子 (*Ranbp9*, *Eb1*)、および染色体の安定性と DNA 損傷を受けた細胞の除去に関与する *Gadd45a* 遺伝子の発現低下を同定した。これらの遺伝子の発現低下が細胞分裂時の染色体分離異常につながっていると考えられ、Apc 遺伝子の変異がポリプ発生頻度の上昇に寄与している事が示唆された。

以上、本研究によって、腸癌形成早期に起こる Apc 遺伝子の片対立遺伝子の変異、それにつづく両対立遺伝子の変異を起因として、多数の遺伝子の発現変化が生じており、多くの癌形質獲得につながっていることが明らかになった。これらの結果は、腸癌形成開始メカニズムの解明にだけでなく、新たな創薬ターゲットの発見につながると考えられ、博士（薬学）に値すると判断した。