

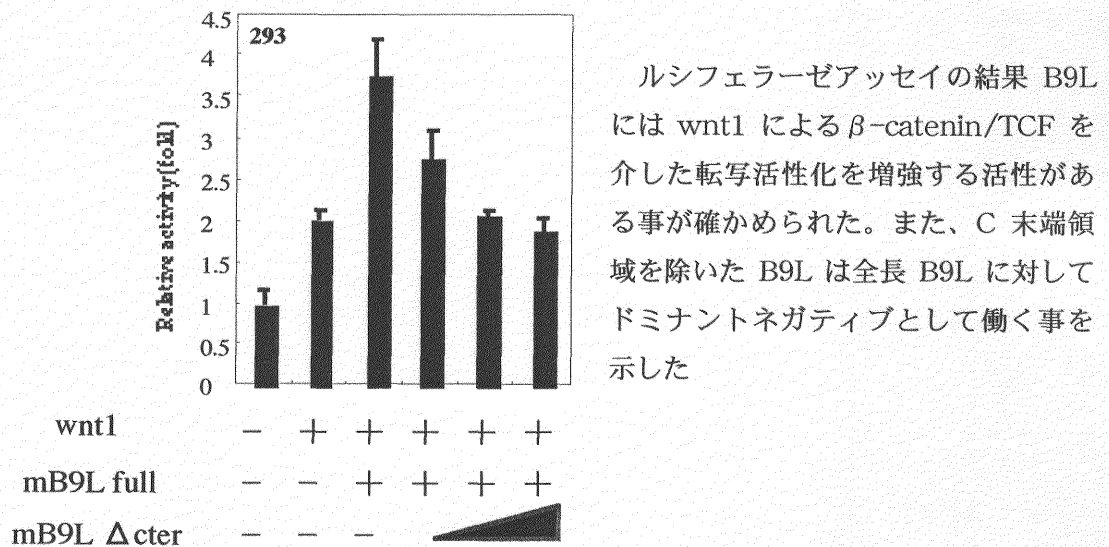
論文の内容の要旨

論文題目 新規 β -catenin 結合因子 B9L の単離及びその機能解析

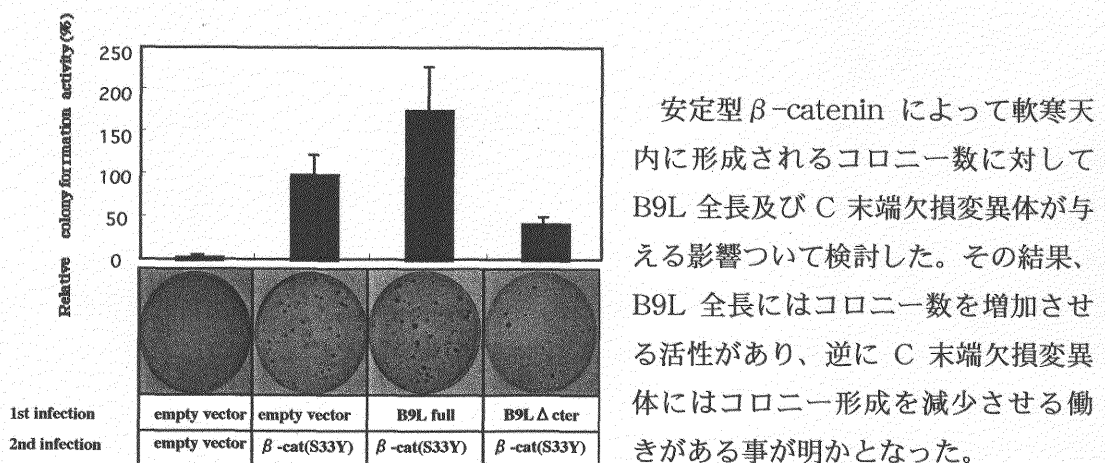
氏名 足達 俊吾

Wnt シグナル伝達経路は、線虫からヒトにいたるまで広く保存されたシグナル伝達経路であり、発生、形態形成に重要な役割を果たしている。さらに、種々のヒト腫瘍で Wnt シグナル伝達経路構成因子である β -catenin や Wnt シグナル伝達経路の負の制御因子 APC の変異が見出され、Wnt シグナル伝達経路の異常が細胞癌化に関与していることが明らかになっている。変異のおきた β -catenin は安定化して細胞内に蓄積し、核内に移行して TCF と複合体を形成し転写を活性化する。このような β -catenin/TCF を介した転写の異常な活性化が癌化の一因となると考えられている。我々は、 β -catenin の機能による癌化の機構をさらに明らかにするために β -catenin 結合因子を検索し、B 細胞リンパ腫で活性化している癌遺伝子 Bcl9 と相同性のある新規遺伝子 B9L (Bcl9 like protein) を同定した。B9L 及び Bcl9 の機能を比較解析した結果、B9L は β -catenin に結合して β -catenin/TCF を介した転写を亢進する活性をもつことが明らかになった。B9L の C 末端領域を欠損させた変異体 B9L Δ Cter は転写活性化能を持たず、全長の B9L に対してドミナントネガティブとして働く事が明かにした (図 1)。B9L による β -catenin/TCF の転写の活性化は β -catenin の安定化によるものではなく、また B9L 単独では転写活性化能を持たない事を明らかにした。以上の事から、B9L C 末端には β -catenin の持つ転写活性化能を助ける未知の転写活性化補助機構が存在することが考えられた。さらに、B9L は *Xenopus* 初期胚に二次軸を誘導する活性をもつこと、変異 β -catenin による RK3E 細胞の軟寒天上でのコロニー形成を促進する活性をもつことが明らかになった。B9L の C 末端領域を欠損させたドミナントネガティブ変異体 B9L Δ Cter は、 β -catenin によるコロニー形成を顕著に減弱させた (図 2)。一方、Bcl9 は β -catenin 結合能はもっているが、転写活性化能、二次

軸誘導能のいずれも示さなかった。これらの結果より、B9L が β -catenin による細胞癌化に関与している事が明らかとなった。なお、最近ショウジョウバエの *legless* という遺伝子が Bcl9 のショウジョウバエホモログとして同定され、Wnt シグナル伝達経路に必須な因子である事が明らかになった。しかし、B9L 及び Bcl9 に高度に保存されている C 末端領域が、*legless* には保存されておらず、また機能上も C 末端領域が必要無いと言う事が示されている。これらの事実から C 末端領域に関わる機能は進化上、脊椎動物以降に新たに得られた機能であると考えられる。



(図 1) B9L による β -catenin/TCF を介した転写活性の増強



(図 2) 細胞癌化における B9L の役割