

審査の結果の要旨

氏名 原田直幹

Wntシグナル系において中心的な役割を果たす β -カテニンは、大腸癌・肝細胞癌・メラノーマなどのヒトの多くの癌において、グリコーゲン合成酵素のキナーゼであるGSK-3 β によってリン酸化される領域の変異が数多く報告されている。アフリカツメガエルやショウジョウバエを用いた研究から、これらの遺伝子変異はリン酸化の阻害によって β -カテニンが安定化され、核へ移行して転写因子として働くことによりWntシグナル系を活性化することが示されているものの、*in vivo*での発癌過程における役割については未だ明らかにされていない。「 β -カテニン遺伝子変異の導入によるマウス発癌機構の解析」と題する本論文においては、 β -カテニンの変異をコンディショナルに導入することが可能な遺伝子改変マウスを作製し、腸管および肝臓の発癌過程における β -カテニン変異の意義について個体レベルで解析している。

1. 腸管における β -カテニン変異の導入とその解析

本論文では、先ず遺伝子ターゲティングの手法とCre/loxPシステムを組み合わせることにより、 β -カテニン変異をコンディショナルに導入することが可能なマウスを作製し、腸管でCreを発現する2系統のトランスジェニックマウスと交配すると、それぞれの二重変異マウスの腸管上皮細胞に β -カテニン変異が導入され、実際に小腸に良性腫瘍ポリープが発症することを明らかにしている。

さらに組織学的な解析から、ポリープの発生初期では、腸管上皮の細胞膜における β -カテニンの局在が失われ、ポリープの成長と共に核への局在が認められるようになり、最終的にApc変異により発症する腸ポリープと同等の性質を獲得することを示している。これらの結果は、Apc変異によるポリープ発症には β -カテニンを介した核へのシグナルのみで十分であり、 β -カテニン変異は腸管における初期発癌過程において重要な役割を果たすことを明らかにしている。一方、大腸においては β -カテニン変異によりマイクロアデノーマは発生するが、ポリープの発症は見られないことが示され、 β -カテニン経路以外のシグナルの

関与が示唆された。

2. 肝臓における β -カテニン変異の導入とその解析

肝臓でCreを発現するトランスジェニックマウスとの交配により、肝臓に β -カテニン変異を導入すると、ミトコンドリアの膨化による肝細胞の空包変性を引き起こすことが示された。さらに、Cre発現アデノウイルスベクターを用いた肝臓への高頻度の β -カテニン変異の導入実験においても、肝細胞における β -カテニン変異がミトコンドリアの膨化を伴う肝肥大を引き起こすことが示された。これらの結果と α -カテニン結合ドメインを欠失した変異 β -カテニンを用いた研究結果との比較から、 β -カテニン変異によるミトコンドリアの膨化には、E-カドヘリンを介した細胞間接着シグナルが関与していることが示唆された。

さらに、アデノウイルスベクターを用いた肝臓への低頻度の β -カテニン変異の導入実験により、 β -カテニン変異の影響を長期的に解析することを可能にした。その結果、変異が導入された肝細胞は β -カテニンの核移行が認められるにもかかわらず、過増殖や癌化などの異常は見られないことが示された。以上の結果から、腸管とは異なり、肝発癌には β -カテニンの変異のみでは不十分で、他の何らかの遺伝子変異が必要であることが示唆された。

以上を要するに本論文は、ヒトの癌で見られる β -カテニンの変異が核移行の促進からWntシグナル系を活性化し、腸管においては良性腫瘍ポリープを発症させ、発癌過程において重要な役割を果たしているが、肝臓においては発癌には不十分であり他の遺伝子変異が必要であることを*in vivo*で直接証明している。これらの結果は、 β -カテニン変異による発癌感受性が、組織によって大きく異なることを初めて明らかにしたものである。本論文の研究成果は、マウス発癌過程における β -カテニン変異の役割を明らかにしただけでなく、Wntシグナル系が関与する発癌機構の解明に重要なツールを提供しており、抗癌剤の開発に不可欠な種々の発癌モデルマウス作出の可能性を開くものである。よって本論文は、博士（薬学）の学位論文として十分な価値があるものと思われる。