

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目

Localization and functional analysis of the immunoglobulin cell adhesion molecules, the TSLC1 gene family

細胞接着分子群 TSLC1 ファミリーの局在と機能解析

指導教官：澁谷 正史 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 14 年 4 月入学

医学博士課程

病因・病理学専攻

氏名： ウィリアムズ 祐子

要約

TSLC1 遺伝子ファミリーには現在、TSLC1、TSL111 そして TSL112 の 3 遺伝子が属し、免疫グロブリンスーパーファミリー細胞接着分子群 (IgCAMs) に新しいサブクラスを成している。最近の TSLC1 に関する精力的な研究結果から、TSLC1 が、がん抑制遺伝子としてのみならず細胞浸潤、シナプス形成、精子形成、そして獲得免疫など多様な分野で重要な役割を担うことが解明されてきている。この研究の目的は、TSLC1 ファミリーの新たな生物学的特徴を明らかにし、その多様な役割にさらなる一面を加えることである。特に TSLC1 ファミリーの中で未だにその性状がほとんど知られていない TSL112 に焦点をあて、細胞接着分子としての生物学的性状解析と前立腺がんにおける腫瘍抑制効果を検討したので報告する。

TSL112 遺伝子は、がん抑制遺伝子として報告されている TSLC1 と構造上の高い相同性を示し、IgCAM をコードする。またウエスタンブロット解析では、TSL112 が分子量約 55 キロダルトンの糖蛋白質であり、神経に加え、おもに腎、膀胱、そして前立腺など

の泌尿器系で強く発現していることが示された。そこで *TSLL2* の泌尿器系組織における *IgCAM* としての生物学的特徴と前立腺がんにおける腫瘍抑性能を検討した。

はじめに我々の研究室で作成したウサギ抗 *TSLL2* ポリクローナル抗体、BC 2、の特異性を検討し、BC 2 がウエスタンブロット、免疫沈降、そして免疫組織化学分析において、*TSLL2* に特異的に反応する抗体であることを確認した。

この BC 2 抗体を用いた免疫組織化学解析では、*TSLL2* が尿細管上皮、腎盂から尿管にかけての移行上皮、膀胱、そして前立腺の腺上皮に強く発現していることが示された。イヌ腎上皮由来の極性細胞、MDCK を用いた共焦点顕微鏡解析では *TSLL2* がラテラル側面に細胞内局在することが示された。また *TSLL2* の遺伝子導入による強制発現細胞においては *IgCAMs* に特徴的な Ca^{2+}/Mg^{2+} に非依存性の細胞凝集能を示した。このことから *TSLL2* が生体内ではホモ二量体のトランス結合を通して細胞—細胞間接着に関与しているであろうことが示唆された。

さらに *TSLL2* 遺伝子が第 19 染色体長腕 13.2 領域に存在することに注目した。この遺伝子領域はヒト前立腺がんにおいてヘテロ接合性の消失 (LOH) が多数報告されている。そこで免疫組織学的方法により正常前立腺および前立腺がんにおける *TSLL2* の発現を解析したところ、正常組織の全 4 例では腺上皮の細胞膜上に強い発現が認められたのに対し、原発性前立腺がん組織 9 例中全例とヒト前立腺がん細胞株の PPC1 ではその発現を失っていた。さらに *TSLL2* を PPC1 細胞に遺伝子導入させることにより、PPC1 のヌードマウス皮下における腫瘍形成を強く抑制した。

以上の結果から *TSLL2* は細胞接着能を有する新しい *IgCAM* のメンバーであり、前立腺がんにおけるがん抑制遺伝子の候補である事が示唆された。