

論文審査の結果の要旨

氏名 瀬戸川 健

LKB1 遺伝子は、消化管の過誤腫性ポリープの発症を特徴とする遺伝性疾患 Peutz-Jeghers 症候群の原因遺伝子として見出された。また、肺腺腫などの散発性腫瘍でも LKB1 の変異が見出され、癌抑制遺伝子の一種と考えられている。本研究は LKB1 と相互作用する因子を単離、解析することにより、LKB1 欠損による癌発生の分子機構を解明することを目的として研究を行っている。

1 LKB1、LMO4、GATA-6 転写因子複合体による p21 の発現制御

LKB1 が、GATA と共役して機能する転写共役因子 LMO4 と複合体を形成することを見出した。LKB1 が GATA による転写活性化に与える影響を検討した結果、LKB1 はキナーゼ活性依存的に GATA-6 による転写を活性化することが明らかになった。LKB1 と GATA-6 は、それぞれ G1 期停止に重要な機能を果たす p21 の発現を誘導することが知られている。そこで、p21 の転写活性化に LKB1、LMO4、GATA-6、LMO4 結合因子 LDB1 が関与する可能性を検討すると、LKB1、LMO4、GATA-6、LDB1 による p21 の転写活性化が見られた。以上の結果から、LKB1、LMO4、GATA-6、LDB1 は p21 の転写を正に制御して G1 期停止に関わることが示唆された。

2 LKB1 と FKBP38 によるアポトーシスの制御機構

TAP (Tandem Affinity Purification) 法により新規 LKB1 結合タンパク質 FKBP38 を単離した。FKBP38 は Bcl-2 をミトコンドリアに局在させアポトーシスを制御することが知られている。免疫沈降により LKB1、FKBP38、Bcl-2 が複合体を形成していることが示唆された。また、FKBP38 を発現させると、LKB1 が核からミトコンドリアへ移行することが見出された。LKB1 はアポトーシスを抑制し、FKBP38 は LKB1 によるアポトーシス抑制を阻害した。この作用は FKBP38 が LKB1 を核外に排出することにより p21 の発現の低下を引き起こすためであると考えられた。これらの結果から、Peutz-Jeghers 症候群で見られる癌発生の分子機構の仮説が提唱されている。

LKB1 は LMO4、GATA-6、Ldb1 と複合体を形成し、p21 の発現を上昇させることで細胞周期を停止させることを示唆した。また、LKB1 は GATA-6 による転写を活性化することを示した。このことは LKB1 が GATA により転写活性化される遺伝子を制御している可能性を示している。LKB1 は p21 の発現誘導により

アポトーシスを抑制し、FKBP38 は LKB1 を核外へ排出することで、LKB1 による p21 の発現誘導を阻害してアポトーシスが起きやすくすることが示唆された。また、Peutz-Jeghers 症候群で見られる LKB1 変異体により細胞がアポトーシス感受性になることを示した。これは Peutz-Jeghers 症候群で生じる過誤腫性ポリープは他の疾患で生じるポリープと比べて癌化しにくいことや散発性の癌で LKB1 の変異が報告されているが比較的稀であることの原因であると推測される。本研究により Peutz-Jeghers 症候群と癌発症の分子機構を説明する上で LKB1 による p21 の転写活性化が重要な現象であるという知見をもたらした。

本論文の第一章は矢花（篠崎）聡子、松浦 憲、増田 尚久、秋山 徹との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったのもで、論文提出者の寄与が十分であると判断する。したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。