

審査の結果の要旨

氏名 鶴賀 哲史

本研究は、ショウジョウバエ癌抑制蛋白 Lgl のヒトホモログである Hugl-1 の子宮体癌への関与を明らかにするために RT-PCR 法を用いて子宮体癌組織内での Hugl-1 の発現を検討し、さらに細胞間接着に着目し分子細胞生物学的な手法を用いて Hugl-1 の機能についての解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 86 例の子宮体癌組織を RT-PCR 法により検討したところ、全体の 10.5%にあたる 9 例で Hugl-1 の発現が消失していた。Hugl-1 消失群ではリンパ節転移陽性例が 54.5%と Hugl-1 発現群の 17.3%と比較して有意に高頻度であった ($p = 0.012$)。
2. Hugl-1 と複合体を形成する蛋白として、乳癌発癌の関連蛋白でリンパ節転移を伴う乳癌組織や大腸癌組織で過剰に発現していることが分かっている LMO7 を同定した。
3. 免疫沈降法と GST プルダウン法を用いて、Hugl-1 と LMO7 の結合や結合部位を確認したところ、Hugl-1 と LMO7 の結合は LMO7 の C 末端側にある LIM ドメインを介していることが判明した。
4. 培養細胞を用いた蛍光免疫染色法により、細胞内で Hugl-1 と LMO7 は細胞間接着部位とくにアドヘレンスジャンクションで共局在していることがわかった。また LMO7 が Hugl-1 と結合する際に必要であるとわかった LIM ドメインに変異をおこすと、LMO7 の局在が変化し細胞質に集積することがわかった。

以上、本論文は Hugl-1 の消失が子宮体癌においてリンパ節転移と関わっていることを示し、Hugl-1 がアドヘレンスジャンクションの構成蛋白である LMO7 と直接結合し、アドヘレンスジャンクションの安定化に関わっている可能性を示した。本研究は、リンパ節転移の成立に関わっていると考えられる Hugl-1 の機能の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものである。