

論文の審査の結果の要旨

氏名 古川 史織

本論文では、大腸がん発症における癌抑制遺伝子 APC とその相互作用因子 Asef の機能解析を行い、①APC/Asef 複合体は FGF2 刺激依存的な血管新生を誘導する働きがあること、②Asef は腫瘍の血管新生にも深く関与していることを見出し、さらに③microRNA-1-Notch3-Asef/APC 経路の存在と大腸癌細胞の運動能における重要性を明らかにした。

癌抑制遺伝子 APC (adenomatous polyposis coli) は家族性腺腫性ポリポーシス (familial adenomatous polyposis : FAP) の原因遺伝子として単離された。また、APC 遺伝子の不活性化は FAP 家系の腺腫や大腸癌だけでなく、散发性の大腸癌においても高頻度 (80%以上) で起きており、APC 遺伝子の異常は一般の大腸癌の発症にも重要であるとされている。本論文は、申請者の所属する研究室に於いて同定された APC 結合蛋白質 Asef を手がかりにして APC の機能を分子細胞生物学的手法で明らかにすることで、大腸癌発症機構の理解を深めることを目的としている。

1) APC/Asef 複合体の制御メカニズムを明らかにするために上流因子を探索したところ、血管新生誘導因子 FGF2 が APC/Asef 複合体の形成や局在を制御していることが明らかとなった。また、血管新生のモデル実験系である Matrigel plug assay を用いることにより、Asef の欠失によって FGF2 が誘導する血管新生が抑制されることを見出し、Asef が血管新生に重要であることを明らかにした。さらに、Asef 欠損マウスに B16 メラノーマ細胞を皮下移植したところ、野生型マウスに移植した場合に比べて B16 腫瘍内部の血管新生は減少していた。加えて、APC^{Min/+}マウス (APC 遺伝子に変異があるヒト大腸癌モデルマウス) に生じる腸管腺腫の血管も Asef の欠失によって減少することを突き止め、Asef は腫瘍の血管新生にも深く関与していることを明らかにした。

2) 大腸癌症例における Asef の発現を調べ、大多数の症例で発現が大幅に亢進していることを見出した。さらに、Asef の欠失により APC^{Min/+}マウスで発生する腸管腺腫が顕著に抑制されることから、Asef の発現亢進は癌の発生に深く関わっていると結論した。そこで、大腸癌における Asef の発現亢進機構を解析し、Notch3 経路が Asef の発現を活性化していることを明らかにした。また、microRNA-1(miR-1)が Notch3-Asef-APC の上流因子として働いていることを明らかにした。さらに、miR-1-Notch3-Asef/APC 経路が大腸癌細胞の運動能亢進に重要であることを突き止めた。加えて、miR-1 から Asef に至る経路の活性化には血管内皮細胞が提示する Notch リガンドの Dll4 が重要な役割を果たしている可能性を示唆する結果を得た。

本論文では、APC と APC 相互作用因子 Asef の機能解析を行い、APC/Asef 複合体は血管新生誘導因子 FGF2 の下流因子として機能し、FGF2 が誘導する血管新生に重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、Asef は腫瘍の血管新生にも関与していることを見出した。さらに、

大腸癌細胞における miR-1-Notch3-Asef/APC 経路の存在を発見し、本経路の活性化が大腸癌細胞の運動能亢進に関わることを明らかにした。また、注目すべきことに本経路の活性化には微小環境が重要な働きをしていることを示す結果も得られた。以上の点から、本研究は Asef が新たな大腸癌治療薬の有望なターゲットに成り得ることを提示した重要な研究となっている。なお、本論文は川崎善博、宮本昌也、日吉雅也、北山丈二、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および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、博士（理学）の学位を授与できると認める。