

Title	癌抑制遺伝子APCによる $\beta$ -cateninの分解制御機構の解析
Author(s)	河原, 康一
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41918">https://hdl.handle.net/11094/41918</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	かわ  はら  こう  いち 河  原  康  一
博士の専攻分野の名称	博  士 (理  学)
学位記番号	第  1  5  1  7  7  号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科生物学専攻
学位論文名	癌抑制遺伝子 APC による $\beta$ -catenin の分解制御機構の解析
論文審査委員	(主査) 教授 吉川 和明  (副査) 教授 畠中 寛 東京大学分子細胞生物学研究所教授 秋山 徹

#### 論 文 内 容 の 要 旨

家族性大腸腺腫症の原因遺伝子として単離された APC 遺伝子は通常の大腸癌の大部分の症例でも変異がみられる。APC 遺伝子の異常が腺腫を引き起こすメカニズムについては最近大きな研究の進展がみられ、APC が形態形成、癌化に關与する Wnt シグナル伝達系で機能していることが明らかとなっている。Wnt が作用していない状態では、 $\beta$ -catenin は GSK-3 $\beta$  によるリン酸化をうけ、プロテアソーム依存性の機構によりすみやかに分解されるが、Wnt シグナルによって GSK-3 $\beta$  が失活することにより  $\beta$ -catenin は安定化し、Tcf/Lef ファミリーの転写因子と複合体を形成して、最終的に標的遺伝子群の転写活性化を引き起こす。APC は  $\beta$ -catenin に結合することにより、 $\beta$ -catenin の分解を促進し、Wnt シグナル伝達系を負に制御する活性をもつが、ヒト大腸癌で見出される変異 APC の大部分はこの活性が消失している。 $\beta$ -catenin の分解誘導が APC の癌抑制遺伝子産物としての機能に重要であると考えられるが、APC がどのような分子機構で  $\beta$ -catenin の分解を誘導しているのかは依然として不明であった。そこで、APC による  $\beta$ -catenin の分解制御機構を詳細に検討するため、当研究室で  $\beta$ -catenin 結合蛋白質として同定された Axin について機能解析を行った。その結果、Axin は、 $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$ 、APC と複合体を形成し、 $\beta$ -catenin の分解を促進させ、Wnt シグナル伝達系を負に制御する因子であることが明らかとなった。しかしながら、APC との結合領域である RGS ドメインを欠失した Axin も  $\beta$ -catenin の分解を正常に誘導することができ、APC と Axin の複合体形成の生理学的な意義については依然として不明であった。そこで、APC による  $\beta$ -catenin 分解誘導における Axin の重要性を明らかにする目的で、Axin との結合部位を欠失させた変異 APC を作製し、 $\beta$ -catenin の分解誘導を正常に行えるかどうかの検討を行った。その結果、1) Axin との結合部位を欠失させた変異 APC+ の断片は  $\beta$ -catenin の分解誘導活性を失うこと。2) APC との結合に必要な Axin の RGS ドメインを含む断片を強制発現させると APC による  $\beta$ -catenin の分解誘導が阻害されること。3)  $\beta$ -catenin との結合部位に変異を導入した APC 断片もまた  $\beta$ -catenin 分解誘導活性を失うこと。4) APC による  $\beta$ -catenin のユビキチン化には、Axin との結合が重要であることが示された。以上の結果から、APC は Axin を介して  $\beta$ -catenin をプロテアソーム依存性の分解経路へ移行させることにより、癌抑制遺伝子産物として機能することが考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、がん抑制遺伝子 APC に結合する蛋白質として見出された Axin が APC による  $\beta$ -catenin の分解を媒介することを記述したものである。種々の変異蛋白質を用いて Axin と APC の複合体による  $\beta$ -catenin の分解過程を詳細に解析した本論文は、細胞増殖制御機構の解明に貢献するものであり、博士（理学）の学位論文として十分価値のあるものと認める。