

氏 名	なか う まさ ゆき 中 右 雅 之
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2607 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 分 子 医 学 系 専 攻
学位論文題目	Hepatocellular carcinoma caused by loss of heterozygosity in <i>Lkb1</i> gene knockout mice (<i>Lkb1</i> ヘテロノックアウトマウスに発生する肝癌は <i>Lkb1</i> 遺伝子の LOH に より発生する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 日 合 弘 教 授 山 岡 義 生 教 授 今 村 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) は常染色体優性の遺伝性疾患で、皮膚及び口唇、口腔粘膜の色素沈着と消化管の hamartomatous polyposis を特徴とする。これまで良性疾患とされてきたが、近年、消化管およびその他の臓器で発癌率が一般と比較して高いことが報告されている。最近 chromosome19p13.3 に原因遺伝子であるセリン／スレオニンキナーゼをコードする *LKB1* が同定された。PJS の多くが *LKB1* の germ-line mutation に起因することが明らかとなったが、その機能は十分に解明されていない。この遺伝子の機能を解明するため、*Lkb1* ノックアウトマウスを作出した。*Lkb1* (−/−) マウスは胎生致死だが、*Lkb1* (+/−) マウスは20週齢頃より *Lkb1* 遺伝子の LOH ではなく、haploinsufficiency により胃腸管にヒトの PJS に発生するものと極めて類似した hamartomatous polyps を形成した。更に、30週齢以降に、肝臓に前癌病変である nodular foci を形成し、60週齢以上で雄マウスの70%以上、雌マウスの20%に HCC (hepatocellular carcinoma) を形成した。これらの HCC は組織学的に、ヒトに発生する HCC と類似した多様な組織像を示した。また、調べた HCC 全てにおいて、*LKB1* タンパクの発現が顕著に減少しており、RT-PCR および genomic PCR の結果、*Lkb1* 遺伝子の LOH が明らかとなった。このことは、*Lkb1* がマウスの HCC 発生において、tumor suppressor gene として働くことを意味する。また、*LKB1* の欠損がヒトに於いても肝癌の発生の要因となる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) は常染色体優性の遺伝性疾患で口唇、口腔粘膜の色素沈着と消化管の hamartomatous polyposis を特徴とする。これまで良性疾患とされてきたが、近年、消化管およびその他の臓器で発癌率が高いことが報告されている。最近 chromosome19p13.3 に原因遺伝子である *LKB1* が同定された。PJS の多くが *LKB1* の germ-line mutation に起因することが明らかとなったが、その機能は十分に解明されていない。この遺伝子の機能の解明のため、*Lkb1* ノックアウトマウスが作出された。*Lkb1* (−/−) マウスは胎生致死だが、*Lkb1* (+/−) マウスは20週齢頃より *Lkb1* 遺伝子の haploinsufficiency により胃腸管にヒトに類似した hamartomatous polyps を形成した。更に、30週齢以降に、肝臓に前癌病変である nodular foci を形成し、60週齢以上で雄マウスの70%以上、雌マウスの20%に HCC (hepatocellular carcinoma) を形成した。申請者が、これらの HCC を組織学的に解析したところ、ヒト HCC と類似した多様な組織像が明らかとなり、解析した全ての腫瘍において、*LKB1* タンパクの発現が顕著に減少し、RT-PCR および genomic PCR の結果、*Lkb1* 遺伝子の LOH が明らかとなった。これは、*Lkb1* がマウスの HCC 発生において、癌抑制遺伝子として働くことを意味する。また、*LKB1* の欠損がヒトに於いても肝癌の発生の要因となる可能性が示唆された。

以上の研究は、*LKB1* 遺伝子の癌抑制遺伝子としてのメカニズムを解明する上で示唆に富むところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成15年2月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。