

氏 名	ふじ した てる あき 藤 下 晃 章
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3067 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 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 生 理 系 専 攻
学位論文題目	Development of spontaneous tumours and intestinal lesions in <i>Fhit</i> gene knockout mice (<i>Fhit</i> 遺伝子ノックアウトマウスにおける腫瘍及び腸管異常の発生に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 野 田 亮 教 授 千 葉 勉 教 授 鍋 島 陽 一

論 文 内 容 の 要 旨

Fragile histidine triad (FHIT) 遺伝子は染色体 3p14.2 の FRA3B fragile site に存在する癌抑制遺伝子である。種々の腫瘍で FHIT 遺伝子を含む領域の消失や発現減少等が確認されている。また各種癌細胞に対し FHIT 遺伝子を導入することで細胞増殖抑制やアポトーシスを誘導することが報告されている。

これまでの研究で *Fhit* 遺伝子欠損マウスは様々な臓器で腫瘍発生することが報告されている。また化学発癌剤による腫瘍形成に感受性が高いことが確認されていることから FHIT が癌抑制遺伝子であることを裏付けている。

一方、FHIT 遺伝子欠損によりもたらされる全身性の病理学的変化について詳細な解析は行われていない。本研究では *Fhit* 遺伝子欠損がもたらす臓器ごとの腫瘍形成をより詳細に解明するために、*Fhit* 遺伝子欠損マウスを用い発生する腫瘍を調査した。

Fhit 遺伝子ヘテロ欠損マウス及びホモ欠損マウスは共に12ヶ月齢まで正常に生育し、異常は認められなかった。しかしながら12ヶ月齢を超えたところから *Fhit* 遺伝子ヘテロ欠損マウス及びホモ欠損マウス共に種々の臓器、特にリンパ組織や生殖系、消化管での腫瘍が確認された。同腹仔の野生型マウスでもいくつかの臓器で腫瘍を確認したが、*Fhit* 遺伝子ヘテロ欠損マウス及びホモ欠損マウスの腫瘍発生率は顕著に高かった (*Fhit* 野生型：30%，ヘテロ欠損：60%，ホモ欠損：70%)。興味深いことに、小腸において腫瘍とは異なる組織学的な異常（腺窩の過形成または近接する絨毛同士の融合、それぞれ異形性は認められない）が確認された。

以上の結果から FHIT 遺伝子は全身で癌抑制遺伝子として重要な役割を果たしているばかりでなく、腸管の形態維持にも影響を与えていることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Fragile histidine triad (FHIT) 遺伝子は染色体 3p14.2 の FRA3B fragile site に存在する癌抑制遺伝子である。種々の腫瘍で FHIT 遺伝子を含む領域の消失や発現減少等が確認されている。本論文では *Fhit* 遺伝子欠損がもたらす臓器ごとの腫瘍形成をより詳細に解明するために、*Fhit* 遺伝子欠損マウスを用い発生する腫瘍を調査した。

Fhit 遺伝子ヘテロ欠損マウス及びホモ欠損マウスは共に12ヶ月齢を超えたところから散発性の腫瘍が発生した。特にリンホーマや小腸ポリープが多く、そのほか大腸間質腫瘍や生殖系での腫瘍も確認した。同腹仔の野生型マウスでもリンホーマやパピローマを確認したが、*Fhit* 遺伝子ヘテロ欠損マウス及びホモ欠損マウスの腫瘍発生率は顕著に高かった (*Fhit* 野生型：30%，ヘテロ欠損：60%，ホモ欠損：70%)。一方、小腸において腺窩の過形成または近接する絨毛同士の融合が少数ながら *Fhit* 遺伝子欠損マウスでのみ確認された。

以上の研究は FHIT 遺伝子の欠損が全身性の腫瘍発生頻度を増大させることを証明しただけでなく、FHIT が腸管の構造維持に寄与し得ることを初めて示唆した。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19年2月1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。