

|             |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名         | たけ だ 武 田 は る な                                                                                                                                                                                                                                   |
| 学位(専攻分野)    | 博 士 (医 学)                                                                                                                                                                                                                                        |
| 学 位 記 番 号   | 医 博 第 3061 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 | Accelerated onsets of gastric hamartomas and hepatic adenomas/<br>carcinomas in <i>Lkb1</i> <sup>+/-</sup> <i>p53</i> <sup>-/-</sup> compound mutant mice<br>( <i>Lkb1</i> <sup>+/-</sup> <i>p53</i> <sup>-/-</sup> 複合変異マウスにおける胃の過誤腫と肝臓の腫瘍発症の促進) |
| 論文調査委員      | (主 査)<br>教 授 武 田 俊 一      教 授 上 本 伸 二      教 授 千 葉 勉                                                                                                                                                                                             |

### 論 文 内 容 の 要 旨

Peutz-Jeghers 症候群 (PJS) は胃腸管に良性の腫瘍である過誤腫を形成し、粘膜の色素沈着、様々な臓器における高い発癌率を示す遺伝性疾患である。PJS の原因遺伝子である *LKB1* はセリン・スレオニンキナーゼをコードしており、癌抑制遺伝子としての機能を持つ。PJS のモデルマウスである *Lkb1*<sup>+/-</sup> 変異マウスは、胃腸管に腫瘍を形成し、さらに肝細胞癌 (HCC) を発症する。PJS 患者が発症する大腸癌に p53 の変異があることや、*LKB1* が p53 依存的なアポトーシスに関与することが報告されている。そこで、*Lkb1*<sup>+/-</sup>*p53*<sup>-/-</sup> 複合変異マウスを作出し、腫瘍形成における *LKB1* と p53 の相互作用を検証した。

*Lkb1*<sup>+/-</sup>*p53*<sup>-/-</sup> マウスは *Lkb1*<sup>+/-</sup> マウスに比べ、胃における腫瘍形成が2ヶ月早まった。一方、病理学的解析により両者の腫瘍の組織型は同じであることが示された。腫瘍の形成機序を解析したところ、*Lkb1*<sup>+/-</sup>*p53*<sup>-/-</sup> マウスにおいても *Lkb1*<sup>+/-</sup> マウスと同様に、*Lkb1* 遺伝子の haploinsufficiency (片アリル欠損による効果) が原因で胃腸管に腫瘍を形成することが明らかになった。以上の結果により、*Lkb1*<sup>+/-</sup> マウスにおける p53 の欠損は、胃腸管での腫瘍形成を早めていることが明らかになった。

*Lkb1*<sup>+/-</sup> マウスは、肝臓において前癌病変である Nodular Foci (NdFc) を30週以降に形成し、さらに進行した HCC を40週以降に形成する。一方、*Lkb1*<sup>+/-</sup>*p53*<sup>-/-</sup> マウスは25週齢で NdFc や HCC を形成し、肝臓における腫瘍形成が早まった。分子生物学的解析により、*Lkb1*<sup>+/-</sup>*p53*<sup>-/-</sup> マウスに形成された腫瘍では、<sup>+/-</sup> マウスの腫瘍と同様に、野生型 *Lkb1* 遺伝子が消失 (LOH) していることが明らかになった。p53 の欠損によりゲノム不安定性が増大し、LOH 頻度を上げることが報告されている。従って、*Lkb1*<sup>+/-</sup> マウスにおける p53 の欠損は *Lkb1* の LOH 頻度に影響を与え、その結果、肝臓における腫瘍形成を早めていることが考えられる。

また、PJS 患者は卵巣癌を発症するが、*Lkb1*<sup>+/-</sup> マウスでは卵巣癌を形成しない。一方、*Lkb1*<sup>+/-</sup>*p53*<sup>-/-</sup> マウスは卵巣癌を発症したことより、*Lkb1*<sup>+/-</sup>*p53*<sup>-/-</sup> マウスは PJS により近いモデルマウスとなる可能性を示唆している。

本研究は、腫瘍形成における *LKB1* と p53 の協調作用を明らかにしており、PJS 患者に発症する腫瘍の形成機序を明らかにする手掛かりとなる可能性がある。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Peutz-Jeghers 症候群 (PJS) は胃腸管に過誤腫を形成し、高い発癌率を示す遺伝性疾患である。PJS のモデル動物である *Lkb1*<sup>+/-</sup> 変異マウスは、胃腸管に過誤腫を形成し、さらに肝細胞癌 (HCC) を発症する。PJS 患者が発症する大腸癌に p53 の変異があることから、*Lkb1*<sup>+/-</sup>*p53*<sup>-/-</sup> 複合変異マウスを作出し、腫瘍形成における *LKB1* と p53 の相互作用を検証した。

*Lkb1*<sup>+/-</sup>*p53*<sup>-/-</sup> マウスは *Lkb1*<sup>+/-</sup> マウスに比べ、胃における腫瘍形成が2ヶ月早まった。また、*Lkb1*<sup>+/-</sup> マウスは HCC

の前癌病変である Nodular Foci (NdFc) や HCC を形成するが,  $Lkb1^{+/-}p53^{-/-}$  マウスは, NdFc や HCC を 5 ~15 週早く形成した。以上の結果により,  $p53$  の欠損は,  $Lkb1^{+/-}$  マウスにおいて胃腸管と肝臓の腫瘍形成を早めることが示された。

さらに,  $Lkb1^{+/-}p53^{-/-}$  マウスは新たに卵巣癌を発症した。PJS 患者では卵巣癌が高頻度で発症するが,  $Lkb1^{+/-}$  マウスでは観察されない。したがって,  $Lkb1^{+/-}p53^{-/-}$  マウスは PJS により近いモデルマウスとなる可能性がある。

本研究は, 腫瘍形成における LKB1 と  $p53$  の協調作用を明らかにしており, PJS 患者に発症する腫瘍の形成機序を明らかにする手掛かりとなる。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18年1月25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。