

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	三口 真司
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
Gasdermin C is upregulated by inactivation of transforming growth factor β receptor type II in the presence of mutated <i>Apc</i> , promoting colorectal cancer proliferation. (Gasdermin C は、大腸癌において <i>Apc</i> 変異の存在下で TGF β II 型受容体の不活化により発現亢進し、癌細胞の増殖を亢進する。)			
論文審査担当者			
主査	教授	田中 信治	印
審査委員	教授	本田 浩章	
審査委員	准教授	村上 義昭	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>大腸癌においては、<i>APC</i>, <i>RAS</i>, <i>P53</i> などの遺伝子に順次変異が起こり、腺腫を経て癌化するという Adenoma-Carcinoma sequence という理論が知られている。さらに、変異する遺伝子の種類により、染色体不安定性経路とマイクロサテライト不安定性経路の2つに大別される。Transforming growth factor (TGF)-β シグナルは細胞周期、分化、アポトーシスなどを調整する癌抑制性シグナルで、その構成分子の一つである TGF-β receptor II (TGFBR2) は、マイクロサテライト不安定性経路で癌化する大腸癌 (MSI-H 大腸癌) の約 70-90% で変異を認め、その変異により TGF-β の癌抑制性シグナルが不活化され腺腫から癌への進展が促進される。今までに Wnt-β-catenin 経路の異常活性化に加えて <i>Tgfbr2</i> をノックアウトした大腸癌マウスモデルが報告され、<i>Tgfbr2</i> 変異による癌化の促進を示すフェノタイプの変化が確認されているが、小腸優位に腫瘍発生するモデルであった。また、<i>in vivo</i> で TGFBR2 変異に伴い変化する遺伝子プロファイルを解析しようとした研究はない。著者等は、<i>CDX2</i> のプロモーター領域を利用して大腸上非特異的に <i>Apc</i> をノックアウトし近位大腸に高分化腺癌を発生させる大腸癌マウスモデルを報告してきた。そのモデルを応用し、大腸上皮特異的に <i>Apc</i> と <i>Tgfbr2</i> の2つの遺伝子をダブルノックアウトし、大腸に腫瘍を発生させるマウスモデルを作製し、<i>Tgfbr2</i> の不活化により変化している遺伝子プロファイルを網羅的に解析し、バイオマーカーや治療ターゲットになりうる新たな大腸癌関連遺伝子を検索した。</p> <p>著者等は、大腸上皮特異的に <i>Apc</i> がノックアウトされる大腸癌マウスモデル '<i>CDX2P-G19Cre;Apc^{flox/flox}</i> mouse' を応用し、<i>Apc</i> と <i>Tgfbr2</i> が大腸上皮特異的にノックアウトされる '<i>CDX2P-G19Cre;Apc^{flox/flox};Tgfbr2^{flox/flox}</i> mouse' を作製した。これら2つのマウスモデルでは近位大腸に高分化腺癌成分を含む多数の腫瘍が発生した。その腫瘍からレーザーマイクロダイセクション法で回収した癌組織の total RNA を用い、<i>CDX2P-G19Cre;Apc^{flox/flox}</i></p>			

mouse の腫瘍 (n=3) と *CDX2P-G19Cre;Apc^{flox/flox};Tgfbr2^{flox/flox}* mouse の腫瘍 (n=3) の遺伝子発現プロファイルを網羅的にマイクロアレイで比較したところ、*Tgfbr2* ノックアウトに伴い 9.25 倍に発現亢進していた遺伝子 *GSDMC* を同定した (p=0.045)。さらに *GSDMC* の大腸癌における発現の意義を解析するために、*in vitro/in vivo* で機能解析を行った。*In vitro / in vivo* で大腸癌細胞株を用いて *GSDMC* をノックダウンすると細胞増殖能、腫瘍形成能は有意に低下し、逆に *in vitro* で *GSDMC* を強制発現すると細胞増殖能は有意に上昇した。

以上の結果から、本論文は大腸上皮特異的に *Apc* と *Tgfbr2* をノックアウトして近位大腸に高分化腺癌を発生させる大腸癌マウスモデルを作製、解析し、*GSDMC* が *TGFBR2* 変異に伴い発現亢進し、大腸癌において細胞増殖を亢進している癌関連遺伝子であることを証明した。

よって審査委員会委員全員は、本論文が三口真司に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。