

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2442 号 氏名 鞠 小麗
論文審査担当者 主査 高橋 智聡
副査 太田 哲生
源 利成



学位請求論文

題名 Context-dependent activation of Wnt signaling by tumor suppressor RUNX3 in gastric cancer cells.

(胃がん細胞におけるがん抑制遺伝子 RUNX3 による細胞腫依存的な Wnt シグナル活性化)

掲載雑誌名 Cancer Science, 105: 418-424, 2014 (2014 年 4 月掲載)

RUNX3 は胃がんをはじめ多くの組織の発がんに関与するがん抑制遺伝子である。これまでに、大腸がん細胞で RUNX3 は TCF4/ β -catenin 複合体に結合して標的遺伝子プロモーターへの結合阻害を誘導し、Wnt シグナルを負に制御する事が報告されている。本研究では、胃がん細胞を用いて、RUNX3 による Wnt シグナル制御について解析した。多くの胃がん細胞では、RUNX3 は Wnt シグナルを負に制御する事が確認されたが、KatoIII および SNU668 の 2 系統の胃がん細胞では、RUNX3 発現により Wnt シグナル活性が顕著に上昇する事が明らかとなった。Flow cytometer により β -catenin レベルを解析した結果、KatoIII 細胞では RUNX3 の発現誘導により、 β -catenin^{High} の細胞集団の増加が認められ、これが Wnt シグナル活性化の原因と考えられた。興味深いことに、KatoIII 細胞においても、RUNX3 は TCF4/ β -catenin 複合体に結合しており、3 量体を形成していると考えられた。また、ChIP 解析を行った結果、KatoIII 細胞では TCF4/ β -catenin 複合体が RUNX3 とともに安定的に、Wnt 標的遺伝子である Axin2 および c-Myc 遺伝子プロモーターに結合していた。以上の結果から、RUNX3 は TCF4/ β -catenin 複合体と結合する事により、大腸がん細胞や一部の胃がん細胞では、Wnt 標的遺伝子のプロモーターへの結合阻害により Wnt 活性を抑制するが、KatoIII や SNU668 細胞においては、逆に Wnt 標的遺伝子プロモーターへ安定的に結合し、Wnt 活性を亢進すると考えられた。一方で、KatoIII 細胞に RUNX3 発現ベクターを導入すると、軟寒天中のコロニー形成能の低下など腫瘍原性の低下が認められ、Wnt 活性化に依存しない腫瘍抑制作用があると考えられた。

本研究は、がん抑制遺伝子 RUNX3 が細胞種依存的な機構により Wnt シグナルを抑制または活性化する事を初めて示したものであり、今後のがん研究領域に貢献すると評価され、医学博士に値するものと認められた。