

The role of BCL7 as a tumor-suppressor functioning in the Wnt signaling pathway

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2014-06-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 上原, 朋子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/30640

主論文の要約

The role of BCL7 as a tumor-suppressor functioning in the Wnt signaling pathway

(Wnt 経路で働く腫瘍抑制因子である BCL7 の機能について)

東京女子医科大学大学院
機能学系専攻生理学 (第二) 分野
(指導: 三谷昌平教授)
上原 朋子
雑誌投稿前

【目的】

BCL7B 遺伝子は Williams-Beuren 症候群の欠失領域 (7q11.23) に位置し、類似の構造を有する *BCL7A*, *BCL7C* と共に *BCL7* 遺伝子群と総称される。近年、*BCL7* 遺伝子群が腫瘍関連遺伝子であるとの報告が散見されるが、その詳細な機能については不明である。本研究ではモデル生物 *Caenorhabditis elegans* および胃癌由来のヒト培養細胞 KATOIII を用いて *BCL7B* 遺伝子の機能について解析した。

【対象および方法】

BCL7B の *C. elegans* ホモログである *bcl-7* に着目し、本遺伝子の欠失変異体を作製、表現型の解析を行った。また、生体内での *bcl-7* が関与する遺伝子経路を調べるために RNA 干渉を用いた Suppressor screening を行った。

ヒト培養細胞 KATOIII に対しては siRNA を用いて *BCL7B* 発現抑制を行い、表現型を解析した。*BCL7B* 過剰発現による表現型を解析する目的で *BCL7B* 遺伝子の導入実験を行った。

【結果】

C. elegans の *bcl-7* 欠失変異体では体細胞及び生殖細胞で核の肥大化を認めた。さらに seam cell (epithelial stem-like cell) と distal tip cell

の非対称分裂が障害された。*bcl-7* ゲノム領域の変異体への再導入によりこれらの表現型は回復した。その際の発現は胚生期早期から全身の核に局在していた。Suppressor screening では、 β -catenin ホモログである WRM-1 の機能低下時に変異体の表現型が抑制された。BCL-7 欠失により WRM-1 およびその下流にある POP-1, HLH-2 の局在に変化が見られた。

培養細胞 KATOIII では BCL7B の機能低下時により核の肥大及び多核化が生じ、アポトーシスの抑制が見られた。抗アポトーシス因子である cFLIPs と、Wnt 経路構成因子である β -catenin の発現増加を認めた。反対に BCL7B 過剰発現時にはアポトーシスが促進された。

【考 察】

C. elegans において *bcl-7* が表皮幹細胞様細胞の分化に必要であることが示された。さらに *bcl-7* が Wnt 経路を介して細胞の非対称分裂を調節していることが明らかとなった。

ヒト培養細胞においては BCL7B が cFLIPs の発現調節を介してアポトーシスを正の方向に調節することが示された。さらに β -catenin の発現調節を介して Wnt 経路を負の方向に調節することも示された。

BCL-7 および BCL7B の機能低下時に核の肥大化を認めた。従来より腫瘍の悪性度の病理学的指標の一つとして核の大きさが用いられてきたがその分子機序は不明である。BCL7B の解析により分子機序の一端が解明される可能性がある。

【結 論】

BCL7B 遺伝子は細胞のアポトーシスや Wnt 経路を調節する遺伝子であり、ヒトの腫瘍抑制遺伝子の一つと考えられる。