

—癌抑制遺伝子の神経系における働き—

発達障害研究所・神経制御学部 田口 紋子

家族性大腸腺腫症の原因遺伝子と

して同定された、Apc (Adenomatous polyposis coli) は、非遺伝性の大腸癌でも高い確率で異常がみられ、大腸癌抑制遺伝子として広く知られています。Apc 蛋白質は、細胞増殖や形態形成に関与する Wnt シグナル伝達系 (図1) の活性を調節することも分かっています。Apc は Axin や GSK-3 β などと b-catenin に結合してプロテアソームによる分解を誘導し、このシグナル伝達系を負に制御する活性をもちます。Apc が失活すると、b-catenin が安定化し核に移行し、転写因子 TCF/LEF と複合体を形成し、標的遺伝子の転写活性につながります。その結果、細胞の増殖が顕著に上がり、癌化が引き起こされます。

このように、Apc 蛋白質及びその



図1 Wnt/ β -catenin シグナル伝達系

機能異常は、正常の個体発生過程や大腸がんを含む多くの発がん過程において、重要な役割を果たすことが明らかとなっています。また、Apc 蛋白質は、上皮細胞や神経堤細胞において細胞増殖・細胞分化・細胞死の制御に働くこと、また、細胞運動や形態の制御に関与することも報告されています。

Apc は、胎生期から脳と消化管を

含む各種の組織で広く発現しており、神経突起の伸長など神経形成に関わることも示されています。脳では、胎生期から新生児期にかけて Apc の一過性高発現が報告されていますが、正常個体発生過程におけるその発現の意義は不明な点が多く残されています。

そこで、個体発生過程における Apc の発現及び局在を解析し、その機能的役割を明らかにするためにマウス個体内での Apc の発現を組織・細胞レベルで観察できるマウスを作製しました。その結果、このマウスでは、胎齢 13.5 日で、脳・脊髄に Apc 蛋白質の発現がみられ (図2)、新生児期まで発現が続き、成体にな



図2 マウス胎児像 (胎生 13.5 日)
左: Apc(-), 右: Apc(+)

ると発現が落ちることが分かりました。

次に、Apc 陽性細胞がどのような細胞か、そして、Apc の発現の高い細胞がどのような機能をもつか調べました。その結果、Apc 遺伝子を発現する神経細胞で神経幹細胞の割合が高いことが、また、成体期においても Apc の発現の高い細胞が少数残っていることが示されました。その後、Wnt シグナル伝達系における Apc の関わりを調べた所、Apc の発現の高い細胞は b-catenin/TCF 転写活性が高いことが示され、先に示した Wnt シグナル伝達系以外の経路との関与が考えられました。

以上より、このマウスは神経幹細胞を同定するための有用なツールとなる可能性が示されました。

培養細胞を用いた研究では、神経突起の先端に Apc が存在する細胞、細胞遊走に関与することが多く報告されています。これらを踏まえ、もう一つの Wnt シグナル伝達系との関与を調べることが今後の課題と考えています。