

〈10〉 β -カテニン/p53系による子宮内膜癌細胞の増殖制御及び分化誘導作用の解明

三枝 信

北里大学医学部病理学教室

12種の子宮内膜癌培養癌細胞における β -カテニン遺伝子(exon 3)及びp53遺伝子(exon 5-9)の塩基配列を検索し、両者が野生型のIshikawa細胞を選択し以下の検索を行った。

- 1) Ishikawa細胞に変異型 β -カテニン遺伝子をtransient transfection法で導入後、 β -カテニン及びp53抗体で二重染色し蛍光顕微鏡で観察すると、 β -カテニン過剰発現細胞で、内因性p53蛋白発現誘導が確認できた。
- 2) 変異型 β -カテニン遺伝子導入時における β -カテニン/TCF複合体転写活性は著しく亢進していた。
- 3) この転写活性はdominant-negative TCF4及びICATにより有意に抑制された。
- 4) 活性型 β -カテニン/TCF複合体はp53上流遺伝子であるp14ARFのpromoter活性をTCF4依存性に亢進させた。
- 5) 変異型 β -カテニン遺伝子導入によりp53下流遺伝子のp21WAF1の発現が亢進した。
- 6) western法にて、変異型 β -カテニン過剰発現によりp14ARF,p53,p21WAF1及びcyclin D1の蛋白発現増加が認められた。

次に、子宮内膜癌の臨床検体を検索し以下の結果を得た。

- 1) β -カテニン遺伝子異常は扁平上皮化生巣(SqD)を有す内膜癌に高率に認められ、その蛋白の核内異常集積がSqD領域に一致して認められた。
- 2) このSqD領域で β -カテニン発現はp53, p21WAF1及びcyclin D1蛋白発現と正の、細胞増殖能と負の相関を示した。

以上の結果から、 β -カテニン過剰発現により β -カテニン/TCF4複合体が形成され、この複合体がp14ARFのTCF binding siteを介してp14ARF及びcyclin D1の発現を誘導する。p14ARFはp53遺伝子発現を誘導し、結果として細胞周期停止作用を有すp21WAF1の発現が増加する。これは内膜癌細胞の分化誘導(扁平上皮化生)に重要な役割を果たすと考えている。

参考文献

- 1 . Makoto Saegusa, et al. Beta-catenin simultaneously induces activation of p53-p21WAF1 pathway and overexpression of cyclin D1 during squamous differentiation of endometrial cells. American Journal of Pathology, 164 : 1739~1749, 2004.