

Adenomatous Polyposis Coli (APC)の多彩な発現と機能

【背景】

- APCはもともと“がん抑制遺伝子”として発見された： β カテニンと結合してWntシグナル系を抑制することによりがん化をふせぐ
- APCは全身の組織に広く発現するが、特に脳と消化管での発現が高い
- APCの変異によって腸にがんが発生するが、脳腫瘍は発生しない

【疑問】

- APCの脳神経系での機能は何か？
- APCの消化管での機能は何か？

【方法】APC1638Tを全身に発現する遺伝子改変マウスを調べる。

- APC1638Tは β カテニンと結合できるのでWnt系を抑制し、がんは生じない。
- APC1638TはAPCのC末端側が欠如している。C末端側には神経機能に重要な微小管、EB1、PSD-95などのタンパク質との結合部位がある。

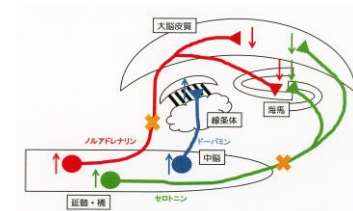
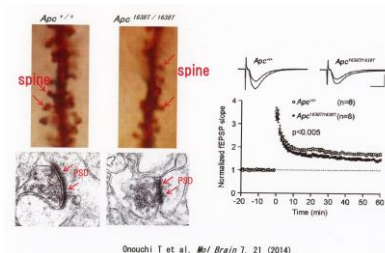
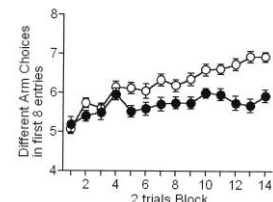
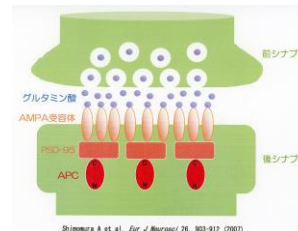
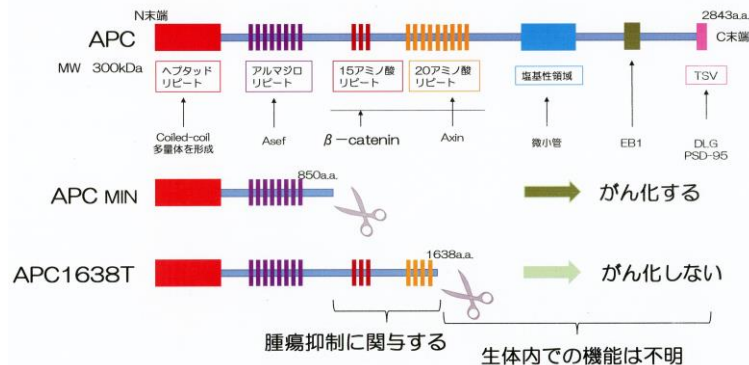
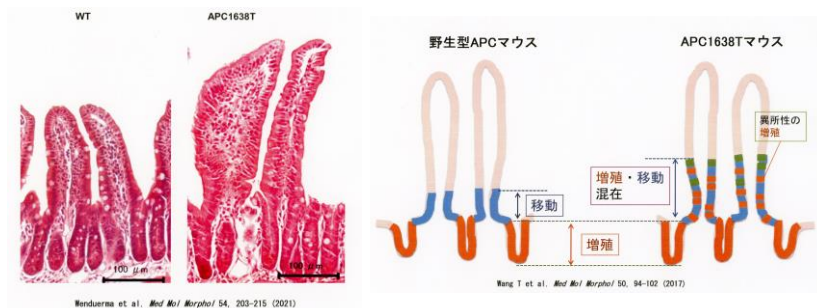
【これまでにわかったこと】

<神経>

- APCはPSD-95との結合を介してグルタミン酸のAMPA受容体依存性シナプス伝達に関係する。
- APC1638Tマウスでは“統合失調症様”行動異常が見られた。
 - 海馬での神経ネットワーク形成が不十分
 - ニューロンの微細構造(樹状突起、樹状突起棘、シナプス後肥厚部)の異常
 - 脳内モノアミンの分布異常
 - 電気生理学的手法によるシナプス機能の異常
 ⇒シナプス伝達と微小管機能の阻害によって精神神経症状が生じている
- 歩行リズムの異常
 - ⇒脊髄にある歩行リズム中枢の形成異常？

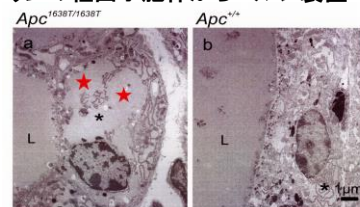
<腸>

- 腸絨毛が長い(腸上皮細胞の密度に変化なし)
- 腸上皮細胞の移動速度が速い
- 腸上皮細胞の異所性増殖帯が存在
- 腸上皮中の杯細胞、パネート細胞、内分泌細胞の数の変化
- 絨毛あたりのアポトーシス細胞の増加



<甲状腺>

- TSH刺激時の甲状腺ホルモンの分泌量の低下
 - TSH刺激時の甲状腺濾胞上皮細胞内の粗面小胞体の肥大
- ⇒サイログロブリンの粗面小胞体からゴルジ装置への輸送障害？



粗面小胞体の腫大(★) L: 濾胞腔 * : 粗面小胞体