

論文題目 Ectodermal  $\beta$ -catenin is an essential modulator of mouse external genitalia formation: New mouse model for the human congenital anomaly "hypospadias"  
(外胚葉性 $\beta$ -カテニンとは、マウス外生殖器形成に不可欠な調節因子である：ヒト先天性発生異常"尿道下裂"の新しいマウスモデル)

#### 審査内容

器官形成過程における外胚葉上皮の重要性は、四肢の形成などでは注目されている。しかし、生殖器官、特に外生殖器形成過程における外胚葉上皮の意義は未解明のままである。一般に $\beta$ -catenin は、アドヘレンスジャンクション (AJ) において古典的なカドヘリンである E-cadherin に結合して細胞間接着を調節するとともに、Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの主要構成因子であり、転写因子としても機能する。しかし、外生殖器形成過程における外胚葉上皮の $\beta$ -catenin の機能はほとんど未解明であり、また器官形成過程において上記の両者の機能とも重要であるかどうかについて示されていない。

そこで本研究では、外胚葉性上皮特異的 $\beta$ -catenin コンディショナルミュータントマウスを作製し、その機能解析を行った。外胚葉性上皮特異的にその機能を喪失させるため Wnt7a-Cre マウスと $\beta$ -catenin<sup>flox/flox</sup> マウスとを交配し、Wnt7a-Cre;  $\beta$ -catenin<sup>flox/flox</sup> マウスを作製した。Wnt7a-Cre;  $\beta$ -catenin<sup>flox/flox</sup> マウス胚は、尿道形成過程の異常を示し、その表現型は、現在発症頻度が増加している先天性発生異常の1つである尿道下裂に類似していた。同ミュータントマウスに見られる症状の原因を解析するため、AJ の主要因子である E-cadherin の発現を検討したところ、外生殖器の外胚葉上皮において保持されていた。デスモソーム (接着斑) の主要構成因子であるプラコグロビンの発現が亢進しており、おそらく、このプラコグロビンによる補償作用により、E-cadherin の発現は維持されていると推察された。また、興味深いことにミュータントマウス胚において、他の AJ の構成成分である  $\alpha$ -catenin の発現や F-actin の発現が減少していることがわかった。

$\beta$ -catenin は、細胞接着因子としての機能に加え、Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの主要構成因子として、様々な下流遺伝子の発現制御を通じ細胞増殖を制御することが知られている。そこで、Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの下流因子の1つである LEF1 遺伝子の発現を検討したところ、ミュータントマウス胚の外胚葉上皮基底層においてその発現および細胞増殖が著しく減少していることがわかった。以上の結果は、外胚葉性上皮の $\beta$ -catenin が、AJ コンポーネントとして接着因子としてばかりでなく Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの細胞増殖制御因子として二元的に機能する可能性を初めて示唆したものである。

本研究は、外胚葉性上皮における $\beta$ -catenin の器官形成過程における役割について、さらにヒトの生殖形成異常として重要な尿道下裂の発症メカニズム解明に重要な知見を与えると考えられ、博士論文に値すると判断された。

審査委員 臓器形成学 教授 山村 研一



審査委員 遺伝子機能応用学 教授 甲斐 広文



審査委員 薬学生化学 教授 杉本 幸彦

