

□文献紹介□

β カテニン はメラノサイトの遊走能を抑制する一方、メラノーマの転移を促進する

Wnt- β カテニンシグナルは、主に組織の発生段階において細胞質内の β カテニンが核内に移行することで活性化する。がんではそのシグナル伝達経路の構成因子に遺伝子異常が起こることで核内に β カテニンが集積し、細胞にがん細胞としての性質をもたらしている。核内 β カテニンの集積は、一般的な癌腫では予後不良因子となる一方で、メラノーマでは予後良好因子となることが知られている。この理由を探るべく、著者らは Wnt- β カテニンシグナル伝達経路がメラノーマとメラノサイトの遊走・転移能に及ぼす影響を解析している。

不死化したメラノサイトを用いた *in vitro* の実験では、シグナルを活性化することと核内に β カテニンを強発現することで遊走能が抑制されることを示した。また、メラノサイト特異的に β カテニンを強発現するトランスジェニックマウスを用いた実験では、核内 β カテニンがメラノサイトの遊走を阻害することを証明した。さらに、 β カテニンの核内強発現によって MITF と CSK の発現が誘導され、遊走能の抑制が起きることを不死化メラノサイトとメラノーマ細胞株を用いて示している。その一方、メラノサイト特異

的に変異型 NRAS を発現させたメラノーマモデルトランスジェニックマウスにメラノサイト特異的に β カテニンを強発現するマウスを交配させた検討においては、 β カテニン強発現群において肺転移がより高率に認められることが確認された。以上の結果より、Wnt- β カテニンシグナルは転移の初期段階の一プロセスである遊走能には抑制的に働くが、それ以後のプロセスにおいては促進的に働く可能性が示唆された。

現在多くの分子標的治療薬が開発されているが、今後更なる個別化医療への応用に向け、がん細胞が有するシグナル伝達活性の状態とがん細胞の生物学的動態との関連性を1つ1つ解釈していく必要があると思われる。本論文は、転移というプロセスをさらに細分化して解釈し、今後の臨床に応用する必要があることを示した点において興味深い。

Gallagher SJ, et al: Beta-catenin inhibits melanocyte migration but induces melanoma metastasis. *Oncogene* 32:2230-2238, 2013

(慶應義塾大学 中村 善雄)