

Title	MSH2 Dysregulation Is Triggered by Proinflammatory Cytokine Stimulation and Is Associated with Liver Cancer Development(Abstract_要旨)
Author(s)	Eso, Yuji
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2017-01-23
URL	http://hdl.handle.net/2433/217999
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	惠 莊 裕 嗣
論文題目	MSH2 Dysregulation Is Triggered by Proinflammatory Cytokine Stimulation and Is Associated with Liver Cancer Development (MSH2 発現低下は炎症性サイトカイン刺激により惹起され、肝発癌に関与する)		
(論文内容の要旨)			
<p>慢性炎症は肝癌や胃癌といった様々な癌の重要な背景因子であることが知られている。しかしながら、慢性炎症から発癌へ至る詳細なメカニズムは未だ十分明らかではない。DNA ミスマッチ修復システムは DNA の複製過程において生じたエラーを修復し、遺伝子変異が導入・蓄積されることを防ぐ役割を果たしている。DNA ミスマッチ修復システムの異常により様々な発癌が生じることが広く知られていることを踏まえ、慢性肝炎からの肝発癌過程における、DNA ミスマッチ修復システムの異常の関与を検証することを本研究の目的とした。</p> <p>まず、炎症刺激により肝細胞に生じるミスマッチ修復システムの制御異常について、肝培養細胞に対する炎症性サイトカイン刺激による、各種ミスマッチ修復遺伝子の発現変化の検討を行った。その結果、肝培養細胞に炎症性サイトカイン刺激を加えることにより、MSH2 の発現が mRNA およびタンパク質レベルで有意に低下することが明らかとなった。また、この炎症刺激による MSH2 発現低下は、NF-κB 依存性であることが確認された。そこで、炎症刺激による NF-κB 依存性の MSH2 発現低下のメカニズムとして microRNA の関与についての検討を行った。microRNA データベースを用いた <i>in silico</i> analysis により、MSH2 の 3'-非翻訳領域との結合性が最も高い microRNA として microRNA-21(miR-21)が特定された。さらに、肝培養細胞に対する炎症刺激により NF-κB 依存性に miR-21 が発現誘導されること、肝培養細胞に miR-21 を強制発現させると MSH2 の発現が低下し、逆に miR-21 を阻害すると炎症刺激によっても MSH2 の発現が低下しないこと、ヒト C 型慢性肝炎組織では正常肝組織と比較して miR-21 の発現が有意に上昇していることが確認された。以上より、炎症刺激による MSH2 の発現低下には、miR-21 の発現上昇による MSH2 mRNA の分解、不安定化が関与しているものと推測された。</p> <p>最後に、DNA ミスマッチ修復システムの異常が肝発癌に果たす役割を調べる目的で、マウスモデルを用いた検討を行った。肝特異的に MSH2 をノックアウトしたマウス (ALB-MSH2^{-/-}マウス)、肝特異的に遺伝子編集酵素である AID(Activation-induced cytidine deaminase)を強制発現させたマウス (ALB-AID⁺マウス)、肝特異的に MSH2 をノックアウトし AID を強制発現させたマウス (ALB-MSH2^{-/-}AID⁺マウス)の表現型を検討したところ、ALB-MSH2^{-/-}AID⁺マウスの 50%が肝腫瘍を発生し、これらの腫瘍は病理組織学的にヒト高～中分化肝癌の組織像と類似していることがわかった。また ALB-MSH2^{-/-}AID⁺マウスの肝腫瘍の遺伝子変異パターンは、ヒト肝癌の変異パターンと類似していることも明らかとなった。</p> <p>以上より、炎症により肝細胞の MSH2 発現異常が生じ、遺伝子変異が導入・蓄積されやすい状況となることが、慢性肝炎からの肝発癌に寄与している可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

慢性炎症が肝細胞癌や胃癌といった種々の癌の発生母地となっていることは、臨床的見地から強く示唆されているが、慢性炎症から発癌へと至る詳細なメカニズムについては未だ十分に明らかにされていない。

申請者は、DNA の複製過程において生じたエラーを修復し、遺伝子変異が蓄積されることを防ぐ DNA ミスマッチ修復システムに着目し、慢性肝炎からの肝発癌過程における DNA ミスマッチ修復システムの異常の関与を検証した。

肝培養細胞において、炎症性サイトカイン刺激により DNA ミスマッチ修復酵素の一つである MSH2 の発現が、転写因子 NF-κB 依存性に低下した。この炎症刺激による MSH2 の発現低下には、microRNA-21 の発現誘導による MSH2 mRNA の分解・不安定化が関与していた。肝細胞特異的に MSH2 をノックアウトし、さらに遺伝子編集酵素である AID(Activation-induced cytidine deaminase)を強制発現させたマウスは高率に肝腫瘍を発生し、この肝腫瘍で認められる遺伝子変異パターンはヒト肝細胞癌の変異パターンと類似していることが明らかとなった。以上より、炎症刺激により惹起される DNA ミスマッチ修復系の異常が肝細胞癌の発生に関与しているという可能性が示唆された。

以上の研究は、ヒト肝細胞癌の発生過程における遺伝子変異の生成・蓄積の分子機序の一端の解明に貢献し、癌研究の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 11 月 22 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降