

赤星慎一氏の学位論文審査の要旨

胃癌において HMGA1 は Wnt/ β -catenin 経路で発現誘導されて細胞増殖を維持する

(Wnt/ β -catenin pathway-induced HMGA1 maintains cell proliferation in gastric cancer)

【目的】胃癌は発生頻度の高いヒト悪性腫瘍のひとつであり、その病因には慢性炎症等の環境因子が関わっている。一方、消化器癌において、分泌性リガンド Wnt と転写調節因子 β -カテニン、その下流の転写因子 c-myc が活性化されることが知られているが、自然発症の胃癌の約半数でも Wnt/ β -カテニン経路の活性化が報告されている。High Mobility Group A (HMGA) タンパク質は、主に AT に富む DNA 配列に結合する非ヒストン型構造因子として、遺伝子発現とクロマチンを制御している。HMGA1 と HMGA2 の2種類とも、個体発生の過程で未分化な細胞に高発現し、分化進行とともに発現が低下する。様々な癌の悪性化と進展に伴い高頻度に再発現するが、その分子機序や意義については不明な点が多い。申請者は、胃癌細胞における HMGA の発現制御、胃癌組織における β -カテニン経路の活性化と HMGA1 発現の関連、胃癌発症モデルマウスと Hmga1-enhanced green fluorescent protein (EGFP) ノックインマウスを用いた腫瘍形成における HMGA1 の役割を解析した。【方法と結果】4 種の胃癌細胞株では HMGA1 の発現を認めたが、HMGA2 の発現は認めなかった。RNA 干渉法を用いた HMGA1 のノックダウンでは細胞増殖能は著しく低下した。Wnt/ β -カテニン経路との関連では、 β -カテニンまたは c-myc のノックダウンで HMGA1 の発現が有意に低下した。Wnt3a 刺激の存在下で、HMGA1 遺伝子のプロモーター活性および内在性の HMGA1 発現は増加し、その発現誘導は c-myc のノックダウンで消失した。免疫組織化学的検討では、HMGA1 と核内 β -カテニンはヒト胃癌組織で高発現しており、両者には正の相関を認めた。さらに Hmga1-EGFP ノックインマウスを用いて、内因性の Hmga1 が成体の精巣、脳、腸管リンパ節、胸腺、脾臓、前胃等に発現することを可視化した。また Wnt1、COX-2、PGE 合成酵素-1 を過剰発現する胃癌発症マウスと交配させ、胃部における Hmga1 発現と増殖性について解析すると、前胃に隣接する腺胃側に発生する腫瘍組織で HMGA1 と細胞増殖マーカーの高発現を認めた。Wnt1 単独を過剰発現するマウスの胃組織でも Hmga1 の発現誘導を認めた。【結論】胃癌において HMGA1 は Wnt/ β -カテニン経路で発現誘導され、細胞増殖を維持することで胃癌の分子病態に関わることが明らかになった。

審査では、HMG の種類とその機能、HMGA1 の細胞内局在とその意義、HMGA1 のノックダウンによる細胞増殖抑制効果の普遍性、HMGA1 発現制御のメカニズムと Wnt シグナルとの関連性、胃癌の悪性度、進行度と HMGA1 発現との関連、胃潰瘍治療過程における発現動態、本研究成果の臨床応用の可能性などについて、質疑応答が交わされ、申請者より概ね適切な回答と考察が得られた。本研究は、胃癌細胞におけるクロマチン因子 HMGA1 の発現機構と役割を明らかにし、胃癌の診断・治療の分子標的になりうることを示唆した点で学位に値すると評価された。

審査委員長

消化器内科学担当教授

りた味 彦

審査結果

学位申請者名： 赤星慎一

専攻分野： 消化器外科学

学位論文題名：胃癌においてHMGA1はWnt/ β -catenin経路で発現誘導されて細胞増殖を維持する (Wnt/ β -catenin pathway-induced HMGA1 maintains cell proliferation in gastric cancer)

指 導： 馬場秀夫 教授
中尾光善 教授

判定結果：

可 不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可 不可

平成22年2月2日

審査委員長 消化器内科学担当教授

石川 裕

審査委員 乳腺内分泌外科学担当教授

岩瀬 弘敬

審査委員 腫瘍医学担当准教授

荒木 令江