



Title	CagA mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 expression in Helicobacter pylori-related carcinogenesis
Author(s)	林, 義人
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59759
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【41】

氏名	林 義 人
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 25703 号
学位授与年月日	平成 24 年 10 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	CagA mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 expression in <i>Helicobacter pylori</i> -related carcinogenesis (CagA はエピジェネティック制御機構を介して let-7 発現を抑制しヘリコバクターピロリ発癌に関わる)
論文審査委員	(主査) 教授 竹原 徹郎 (副査) 教授 土岐 祐一郎 教授 朝野 和典

論文内容の要旨

〔目的(Purpose)〕

ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) 感染は消化性潰瘍や萎縮性胃炎の原因であり、胃癌発生の危険因子であることが知られている。病態として、*H. pylori* は通常ヒトの胃に幼少期に感染が成立し、以後持続的な感染維持によって、炎症や様々な免疫応答を誘導する他、菌体成分であるCagA蛋白を、IV型分泌装置によってヒトの胃粘膜上皮細胞に注入する。CagA強制発現マウスにおいて胃癌が発生することから、CagAは胃癌に重要な役割を果たすことが推測されているが、CagAが胃癌に関与する詳細なメカニズムについては明らかになっていない。近年、microRNAが様々な癌で

重要な働きを有することが報告されている。*H. pylori* 感染によっても、種々のmicroRNAの発現が変化することが明らかにされているが、CagAとmicroRNAの相関関係については不明である。本研究では、CagAのmicroRNA発現に及ぼす影響、及びそのメカニズムについて検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

培養細胞を用いたin vitroの検討において、胃粘膜上皮細胞内におけるmicroRNA arrayの網羅的な解析から、種々のoncogenic pathwayに関わることが報告されているlet-7の発現が、CagA発現に伴い減少することが明らかとなった。さらに、CagA発現によるlet-7の発現低下により、その標的である癌遺伝子Rasの発現・活性化亢進、下流シグナルERKのリン酸化誘導が惹起されることを認めた。CagAによるlet-7発現制御機構については、CagAの発現により、DNAメチル化転移酵素DNMT3Bの発現が誘導されるとともに、癌遺伝子c-mycの発現誘導を介して、ヒストンメチルトランスフェラーゼのひとつであるEZH2の発現が誘導されること、免疫沈降やChIP assayによる検討からc-myc、EZH2、DNMT3Bが複合体を形成して、let-7プロモーター領域のヒストンH3K27のトリメチル化が亢進されること、メチル化特異的制限酵素を用いた検討からlet-7プロモーター領域のDNAメチル化が亢進されることが明らかとなり、CagAによりlet-7発現のエピジェネティック制御機構によるsilencingが惹起されることが示された。CagA強制発現マウスを用いたin vivoの検討では、CagAが胃粘膜上皮細胞において、腸上皮化生マーカーであるCDX2の発現や腸管粘液形質化を誘導することなく、c-myc、EZH2、DNMT3Bの発現亢進、let-7の発現低下、Ras発現・活性化亢進を惹起すること、Ki-67免疫染色の検討から細胞増殖を亢進させることが明らかとなった。

〔総括(Conclusion)〕

H. pylori CagAが、エピジェネティック制御によるlet-7発現抑制を介してRas-MAPK経路亢進に寄与する新たなoncogenic potentialを有していることが示唆された。Ras-MAPK経路の恒常的な活性化は様々な癌腫の重要なシグナルのひとつであることから、let-7発現制御が胃癌の予測因子や胃癌の治療標的のひとつとなりうると考えられた。

論文審査の結果の要旨

ヘリコバクターピロリ菌は胃癌の原因であり、菌より宿主の胃粘膜上皮に注入されるCagA蛋白が重要な役割を果たしている。しかし、CagAがcarcinogenesisを誘導するメカニズムについては不明な点が多く、その発癌機構を明らかにすることは、胃癌の予防や治療において重要な課題である。今回申請者は、CagAが、microRNA let-7の抑制を介してRas蛋白の増加・ERKのリン酸化を誘導すること、その機序のひとつとしてc-myc/EZH2/DNMT3B複合体の誘導を介してepigeneticな制御があることを明らかとした。また、CagAトランスジェニックマウスにおいてもlet-7の発現量が減少し、Ki-67陽性細胞が増加していることを示した。胃癌による死亡者は依然多く、CagAによるlet-7抑制作用が新たな胃癌発癌機構のひとつである可能性を示した点において、本研究は新規かつ臨床的に意義の高い研究と考えられる。以上より、申請者は学位の授与に値すると考えられる。