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、その病変には慢性炎症等の環境因子が関与している。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) マクロ・メカニズムは、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制御を制御している。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HMGA発現の関連、胃癌発症モデルマウスとHmgal-enhanced green fluorescent protein (EGFP) ノックアウト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干涉法を用いた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発現が増加し、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、Hmgal-EGFPノックアウトマウスを用いて、内因性のHmgalが成長の核、脳、脇管間節、胸腺、脾臓、前胃等に発現することを可能化した。また、Wnt1、COX-2、PGF合成酵素1を過剰発現する胃癌発症マウスを用いて、Wnt/β-カテニン遺伝子の発現増殖性について解析すると、前胃に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とHmgal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。

審査員、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 消化器内科科学専任教授
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HMGAI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 HMGAI 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

荒木 敏

審査委員 乳腺内分泌外科担当教授

岩瀬 弘敏

審査委員 腫瘍医学担当准教授

荒木 一江