

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	池 田 敦 之
論文題目	Leptin Receptor Somatic Mutations are Frequent in HCV-Infected Cirrhotic Liver and Associate with Hepatocellular Carcinoma (C 型肝炎ウイルス感染による肝硬変組織ではレプチンレセプター遺伝子の体細胞変異が潜在し肝細胞癌と関連する)		
(論文内容の要旨) 本邦における多くの肝細胞癌 (HCC) は、肝炎ウイルス感染による、慢性肝炎や肝硬変などの慢性肝疾患を背景に発生することが知られている。一方、様々な遺伝子異常が多段階に蓄積することが、HCC をはじめとするヒト癌の発生につながるものと想定されている。本研究では、HCC 発生リスクが極めて高い C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染による肝硬変組織に潜在する遺伝子異常を明らかにすることを目的とし、HCC 腫瘍組織、並びに、非腫瘍組織である肝硬変組織の体細胞変異の解析を行った。 HCV 感染による肝硬変を背景に、同時多発した HCC を有する 3 症例と単発 HCC の 1 症例、計 4 症例を対象とし、各症例の末梢血リンパ球をコントロールとして、全遺伝子のタンパク質をコードする全エクソン領域の塩基配列を決定した。その結果、7 つの HCC 組織で、計 768 遺伝子で 970 個の体細胞変異が検出された。また、癌部における解析からは、多発 HCC を有する 3 症例のうち、2 症例では複数の遺伝子変異が腫瘍間において重複していたのに対し、1 症例では腫瘍間で重複する遺伝子変異は全く認めず、同時多発した腫瘍の発生機転の症例間での相違が示唆された。 また、非癌部肝硬変組織の全エクソン解析から、病理学的には腫瘍細胞を認めない肝硬変組織にも多数の体細胞変異が検出されることがわかった。これら非腫瘍部肝硬変組織で検出された遺伝子変異の中から、癌部においても共通して存在する体細胞変異を抽出したところ、 <i>leptin receptor (LEPR)</i> 遺伝子が複数の症例で変異を生じていることがわかった。 そこでさらに、22 例の HCV 感染を伴った肝硬変症例の体細胞変異解析を行ったところ、12 例 (54.5%) で <i>LEPR</i> 遺伝子変異が検出された。肝硬変組織で検出された 7 ヶ所の体細胞変異を無作為に選び、これらの遺伝子変異を伴った <i>LEPR</i> の機能解析を <i>in vitro</i> で行った。その結果、遺伝子変異を導入した 7 つの <i>LEPR</i> のうち、4 つ (57.1%) において、 <i>leptin</i> 刺激による下流の <i>STAT3</i> リン酸化シグナルの欠失または低下を認めた。また、 <i>Lepr</i> 欠損マウスにチオアセトアミド投与を行い、肝炎刺激を負荷したところ、対照マウスでは肝腫瘍発生を認めなかったが、 <i>Lepr</i> 欠損マウスの 40% では HCC を含む肝腫瘍を発生することがわかった。 以上の結果から、HCV 感染を伴う肝硬変組織には、多様な体細胞変異が生成・蓄積しており、その中でも <i>LEPR</i> 遺伝子に引き起こされた体細胞変異が <i>LEPR</i> シグナル異常を引き起こすことにより肝発癌に関与している可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)

本邦における肝細胞癌 (HCC) の多くは、肝炎ウイルス感染による慢性肝炎や肝硬変を背景に発生することが知られている。一方、HCC の腫瘍組織には、様々な遺伝子異常が生じていることが明らかにされている。

申請者らは、HCC の発生母地となっている肝硬変組織に潜在する遺伝子異常を明らかにすることを目的とし、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染による肝硬変を背景に発生した HCC とその背景肝硬変組織の全エクソン解析を行った。その結果、腫瘍組織のみならず、HCV 感染を伴った肝硬変組織でも多数の遺伝子変異が潜在していることがわかった。その中で、既知の癌抑制遺伝子や癌遺伝子とともに、レプチンレセプター (*LEPR*) 遺伝子に高頻度に遺伝子変異が生じていることが確認された。培養細胞やモデルマウスの検討から、肝硬変組織に検出された *LEPR* 遺伝子変異により下流のシグナル伝達経路の異常が生じること、*Lepr* 欠損マウスはチオアセトアミド負荷による肝腫瘍発生の感受性が高いこと、がわかった。以上の結果から、HCV 感染を伴った肝硬変組織には *LEPR* 遺伝子の変異が潜在しており、肝細胞におけるレプチンシグナル伝達の異常が生じている可能性が示唆された。

以上の研究は、HCV 感染による肝硬変からの肝癌発生機序の解明に貢献し、レプチンシグナル伝達異常が発癌に果たす役割の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 26 年 2 月 12 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