

京都大学	博士（医 学）	氏 名	奥 山 俊 介
論文題目	Excessive activity of apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide 2(APOBEC2) contributes to liver and lung tumorigenesis. (遺伝子編集酵素APOBEC2の持続的な活性化は肝癌・肺癌の発生に寄与する)		
(論文内容の要旨)			
多くの消化器癌は慢性炎症を背景として発生するが、発癌に関与する遺伝子変化の誘導過程には不明な点が多い。本研究は、腫瘍細胞が生まれてくる過程で出現する遺伝子異常の発生機序を明らかにすることを目的とした。 まず、ヒトや外来性微生物の DNA や RNA に遺伝子変異を導入する活性を持つ遺伝子編集酵素 APOBEC ファミリー蛋白に注目し、炎症性サイトカイン刺激により肝細胞に発現誘導される APOBEC ファミリー分子の検索を行った。その結果、APOBEC2 は生理条件下では肝細胞で殆ど発現を認めないが、TNF-α 刺激により転写因子 NF-κ B を介して発現誘導されることが分かった。 そこで、APOBEC2 を全身に恒常的に発現するトランスジェニックマウスを作成し APOBEC2 発現組織における遺伝子変化の生成の有無と、各臓器の表現型の解析を行った。まず、トランスジェニックマウスの肝臓から DNA 及び RNA を抽出し、代表的な癌抑制遺伝子の塩基配列を検討したところ、APOBEC1 のターゲットである eIF4G2 の mRNA に多くの塩基変化が導入されていることが分かった。また、様々な癌の発生に関与するとされる癌抑制遺伝子 PTEN の転写産物にも同様に多くの塩基変化が生じていることが分かった。興味深いことに、APOBEC2 トランスジェニックマウスは生後約 1 年半で肝癌・肺癌・リンパ腫の発生を認めた。この表現型は、他の APOBEC ファミリー蛋白を過剰発現させた AID トランスジェニックマウスや APOBEC1 トランスジェニックマウスと類似しており、APOBEC2 の遺伝子編集作用が発癌過程に関与している可能性を示唆するものであった。 また、APOBEC2 による遺伝子への変異導入活性がヒト細胞株においても認められるか否かを、肝癌細胞株を用いて調べた。APOBEC2 を恒常的に発現するヒト肝臓細胞株を作成し、APOBEC2 発現 8 週後に RNA を抽出して塩基配列の解析を行ったところ、APOBEC2 トランスジェニックマウスの肝組織と同様に eIF4G2 と PTEN の転写産物に塩基変化が生じていることが分かった。 本研究により、炎症刺激によって肝細胞に APOEBC2 が発現誘導される結果、発癌に関連した遺伝子の転写産物に塩基変化が励起されることが分かった。APOBEC2 を持続的に発現させたトランスジェニックマウスに肝癌の発生を認めたことは、肝炎からの肝癌発生過程において APOBEC2 による遺伝子編集活性が重要な役割を果たしている可能性を示唆するものである。			

(論文審査の結果の要旨) 多くの消化器癌は慢性炎症を背景として発生するが、発癌に関与する遺伝子変化の誘導過程には不明な点が多い。申請者らは、ヒトや外来性微生物の DNA や RNA に遺伝子変異を導入する活性を持つ遺伝子編集酵素 APOBEC ファミリー蛋白の中で、炎症刺激により肝細胞に発現誘導される APOBEC2 に着目し、腫瘍細胞が生まれてくる過程で認められる遺伝子変化の発生におけるその役割についての検討をおこなった。 APOBEC2 の持続的な発現により肝細胞中の遺伝子に変化が生じるかどうかを検証する目的で、APOBEC2 を全身に発現するトランスジェニックマウスを作成した。 APOBEC2 を恒常的に発現したマウスの肝組織から DNA と RNA を抽出し、4 種類の遺伝子の塩基配列の変化の有無を調べたところ、EIF4G2 と PTEN の RNA 配列に塩基変化が生じていることが明らかとなった。さらに、APOBEC2 トランスジェニックマウスは肝癌や肺癌などさまざまな腫瘍を発生することも確認された。 また、ヒト肝細胞株に APOBEC2 を過剰発現させた場合にも、EIF4G2 と PTEN 遺伝子の転写産物に塩基変化が生じることがわかった。 以上より、炎症刺激により肝細胞に発現誘導される APOBEC2 が、肝炎からの肝癌発生過程における遺伝子変化の生成に重要な役割を果たしている可能性が示された。 本研究は、肝癌の発生機序の解明に貢献し、今後の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あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 8 月 11 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			