京都大学	博士（医学）	氏　名	森澤　利之
論文題目	Organ-specific profiles of genetic changes in cancers caused by activation-induced cytidine deaminase expression (Activation-induced cytidine deaminase による発癌過程における臓器特異的な遺伝子変化に関する検討)		

（論文内容の要旨）

ヒト癌は様々な癌関連遺伝子への変異蓄積の結果生じると考えられている。遺伝子へ変異を導入する因子として様々な化学物質や放射線,酸化ストレスなどが考えられているが、これらのヒト発癌への関与は低くヒト癌化における遺伝子変異生成の分子機序は大部分が不明なままである。本研究は遺伝子編集酵素の一員である Activation-induced cytidine deaminase (AID)に着目し、ヒト発癌への関与について検討を行った。

AID は生理的条件下では活性化 B 細胞のみに発現しており、免疫グロブリンの体細胞突然変異に必須の DNA/RNA 編集酵素である。近年 AID の異常発現が遺伝子変異活性を介して、様々なヒト造血器腫瘍の発生に寄与する報告がなされている。また、ヒト肝癌組織やヒト胃癌組織においても AID の過剰発現が確認されており、炎症刺激によって肝細胞および胃細胞に AID が異所性に発現し、癌関連遺伝子へ変異を導入することが明らかになってきた。以上の結果から、遺伝子編集酵素である AID が造血器腫瘍のみならず上皮系悪性腫瘍、いわゆる癌の発生にも関与している可能性が強く示唆された。

そこで本研究では、発癌過程における AID の果たす役割を明らかにする目的で、AID トランスジェニックマウスにおける癌の表現系解析及び発生した様々な癌組織における発癌関連遺伝子への変異導入活性の検討を行った。

まず、AID が癌の発生に関与しているかを検証する目的で、AID を全身性に過剰発現させた AID トランスジェニックマウスを利用し、各臓器における上皮系前癌病変および癌の表現系解析を行った。８０匹の AID トランスジェニックマウスを解析した結果、１１匹に肝細胞癌, 7 匹に肺癌, 1 匹に胃癌, 3 匹に胃腺腫の発生を認め、AID の過剰発現により多様な癌が発生することが確認された。

次に AID による組織特異的な癌関連遺伝子への変異導入の有無を調べるため、AID トランスジェニックマウスに発生した肝癌,胃癌,肺癌および各臓器非癌部より DNA を抽出し、主要な癌関連遺伝子について塩基配列の同定を行った。p53 遺伝子においては少数ながら肝癌,胃癌,肺癌の各癌に遺伝子変異の蓄積が確認された。c-myc 遺伝子においては肝癌,胃癌と比べ肺癌に高頻度な遺伝子変異蓄積が見られる一方、k-ras 遺伝子においては肝癌,肺癌に比べ胃癌に高頻度な遺伝子変異蓄積が認められた。以上より癌関連遺伝子への変異導入パターンは各癌により異なることが明らかになった。さらに c-myc 遺伝子における AID による肺特異的な変異導入活性を確認するため、複数の AID トランスジェニックマウスについて肝臓,胃,肺それぞれの非癌部組織の c-myc 遺伝子塩基配列同定を行ったところ、肺組織における c-myc 遺伝子変異頻度は肝臓,胃と比較して有意に高かった。

最後に、主要な癌関連遺伝子の発現量を Real Time RT-PCR 法を用いて AID トランスジェニックマウスに発生した各腫瘍間で比較したところ、Afp 遺伝子,IGF2 遺伝子,cyclinD1 遺伝子は肝癌特異的に、MMP7 遺伝子,c-myc 遺伝子などは肺癌特異的に発現上昇が認められ、各腫瘍において特異的な癌関連遺伝子の発現パターンが確認された。

本研究により、AID を全身性に過剰発現させた AID トランスジェニックマウスでは多様な癌が発生すること、また、その発癌過程において、ＡＩＤが各臓器特異的な遺伝子変異生成や遺伝子発現量変化をきたすことが明らかになった。以上の結果より、ＡＩＤは各臓器特異的な遺伝子変異生成や遺伝子発現プロファイルの変化を介して各種癌の発癌過程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）

細胞の分化や増殖、アポトーシスを制御する種々の遺伝子に変異が蓄積することが、ヒトの発.癌に深く関与すると考えられている。これら癌関連遺伝子に生じる変異パターンは各臓器により異なっているが、この臓器特異的な遺伝子変異生成の分子機序については不明のままである。

申請者らは DNA 編集酵素である Activation-induced cytidine deaminase(AID)が各種ヒト癌において発現している事実に着目し、上皮系の各種腫瘍発生における AID による遺伝子変異導入の役割およびそれぞれの癌組織で見られる臓器特異的な遺伝子変異生成における AID の関与について検討を行った。

AID を全身性に過剰発現させた AID トランスジェニックマウスにはほぼ全例でリンパ系悪性腫瘍の発生を認めるとともに、肝細胞癌、肺癌、胃癌、など様々な上皮系腫瘍が発生することが明らかになった。この AID トランスジェニックマウスに発生した各腫瘍における代表的な発癌関連遺伝子の遺伝子変異プロファイルおよび発現量変化を比較検討したところ、遺伝子変異および発現量のパターンに臓器特異性があることが明らかになった。以上より発癌過程において AID が各臓器特異的な遺伝子変異生成や発現量変化の生成に関与している可能性が示唆された。

以上の研究は発癌過程における各臓器特異的な遺伝子変異生成の分子機構の解明に貢献し、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のあるものと認める。なお、本学位申請者は平成 20 年 12 月 22 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