

## 学位論文抄録

胃癌において HMGA1 は Wnt/ $\beta$ -catenin 経路で発現誘導されて細胞増殖を維持する  
(Wnt/ $\beta$ -catenin pathway-induced HMGA1 maintains cell proliferation in gastric cancer)

赤 星 慎 一

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻消化器外科学

指導教員

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学  
馬 場 秀 夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻細胞医学  
中 尾 光 善 教授

## 学位論文抄録

【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、その病因には慢性炎症等の環境因子が関わっている。消化管腫瘍において、分泌性リガンド Wnt と転写調節因子 $\beta$ -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 Wnt/ $\beta$ -カテニン経路が活性化されていると報告されている。High Mobility Group A (HMGA) タンパク質は、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を制御している。HMGA1 と HMGA2 の 2 種類があり、いずれも、個体発生の過程で未分化な細胞で高発現し、分化進行とともに発現が低下する。興味深いことに、様々な癌の悪性化と進展に伴い、HMGA が高頻度に再発現するが、その分子機序や腫瘍学的な意義については不明な点が多い。本論文では、胃癌細胞における HMGA の発現制御とその意義、胃癌組織における $\beta$ -カテニン経路の活性化と HMGA1 発現の相関、胃癌発症モデルマウスと Hmgal-enhanced green fluorescent protein (EGFP) ノックインマウスを用いた腫瘍形成について解析し、胃癌の分子病態における HMGA1 の役割を明らかにすることを目的とした。

【方法と結果】胃癌細胞株での HMGA の発現、RNA 干渉法を用いたノックダウンと細胞増殖性、Wnt/ $\beta$ -カテニン経路との相互関係について、定量性 RT-PCR 等を用いて解析した。4 種の胃癌細胞株で HMGA1 の発現を認めたが、HMGA2 の発現は認めなかった。HMGA1 をノックダウンすると、細胞増殖性は著しく低下した。 $\beta$ -カテニンまたは c-myc のノックダウン細胞では、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 発現は増加し、その発現誘導は c-myc のノックダウンで消失した。免疫組織化学染色法を用いて、HMGA1 と核内 $\beta$ -カテニンは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 を発現するノックインマウス (Hmgal-EGFP) を用いて、内因性の Hmgal が成体の精巣、脳、腸管リンパ節、胸腺、脾臓、前胃等に発現することを可視化した。Wnt1、COX-2 (cyclooxygenase-2)、プロスタグランディン E 合成酵素-1 を過剰発現する胃癌発症マウス (K19-Wnt1/C2mE) と交配して、胃部における Hmgal 発現と増殖性について解析した。K19-Wnt1/C2mE/Hmgal-EGFP マウスでは、前胃に隣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 (K19-Wnt1) の胃組織でも Hmgal の発現誘導を認めた。

【考察】胃癌細胞株および胃癌組織において、HMGA1 (Hmgal) が Wnt/ $\beta$ -カテニン経路によって発現維持されていること、また、HMGA1 (Hmgal) が細胞増殖と腫瘍形成に関わることを見出した。また、Hmgal は成体マウスの特定の組織に発現することから、正常の細胞・組織機能において役割を果たすことが推測された。

【結論】胃癌において、クロマチン因子 HMGA1 が Wnt/ $\beta$ -カテニン経路で発現誘導されて、細胞増殖を維持することが示唆された。HMGA1 が胃癌の分子病態に関わることが明らかになり、その診断・治療の分子標的になり得る可能性が示唆された。