

Differential expression of hepatic apurinic/aprimidinic endonuclease 1, a DNA repair enzyme, in chronic hepatitis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-07-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 住吉, 信一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2712

博士(医学) 住吉 信一

論文題目

Shinichi Sumiyoshi, Yoshimasa Kobayashi, Kinya Kawamura, Kazuhito Kawata, Hirotohi Nakamura: Differential expression of hepatic apurinic/aprimidinic endonuclease 1, a DNA repair enzyme, in chronic hepatitis

(慢性肝炎における肝臓の DNA 修復酵素 apurinic/aprimidinic endonuclease 1 の特異な発現について)

論文審査の結果の要旨

近年、B型肝炎ウイルス(HBV)またC型肝炎ウイルス(HCV)に感染した慢性肝疾患患者の肝組織で酸化 DNA 損傷が増強することが報告されている。ウイルス感染等に起因する慢性炎症によって酸化ストレスが誘導されるが、このとき発現上昇する活性酸素(ROS)によって DNA 損傷が誘発され、最終的に肝細胞がん形成に繋がる可能性が考えられる。しかしながら、慢性肝炎における酸化 DNA 損傷から肝発がんに進展する分子機構は十分に明らかにされていない。申請者は、酸化 DNA 損傷が生じる際に DNA 修復酵素の発現または活性レベルが低いとき十分に DNA 修復が進まず変異の蓄積が進行する可能性を考えた。そこで本研究では、主要な DNA 修復酵素である apurinic/aprimidinic endonuclease-1 (APE-1) 及び ROS の生物指標である 8-ヒドロキシングアノシン(8-OHdG)の発現を B 型肝炎、C 型肝炎、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変各患者群の肝組織と正常肝について解析した。

免疫組織染色、ウエスタンブロッティング、定量 PCR 法によって各群間で発現を比較したところ、B 型肝炎患者群での APE-1 発現が他の患者群また正常肝に比べ明らかに低いことが見出された。一方、8-OHdG 陽性細胞数は各患者群で正常肝に比べ高値であったが、B 型肝炎患者は他の患者群に比べ低い傾向であった。

B 型肝炎からの肝がん発症には HBx タンパク質による細胞増殖促進、細胞染色体への HBV ゲノムの組み込み、持続炎症に伴う遺伝子変異などの関与が考えられているものの発がんの分子機序の解明は進んでいない。本研究で、DNA 修復酵素の低発現、酸化 DNA 損傷との不均衡が HBV 感染症の病態発現に繋がる可能性を示した点を審査委員会では高く評価した。以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 鈴木 哲朗

副査 今野 弘之 副査 前川 真人