

論文の内容の要旨

論文題目 肝細胞の炎症反応とアポトーシスの誘導における APE1 の発現性の効果
に関する研究

指導教員 長谷川 潔 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 28 年 4 月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 澤上辰夫

要旨

背景と目的: Apurinic/aprimidinic endonuclease 1 (APE1) は、酸化的塩基損傷の DNA 修復、転写因子のレドックス制御に関与する多機能酵素であり、癌、心血管疾患、神経変性などの病態に関連している。しかし、肝細胞の炎症反応とアポトーシスの誘導への影響はまだ完全に理解されていない。本研究は、肝細胞の炎症とアポトーシスの誘導における APE1 の関与の解明を目的とする。

方法: 肝移植後患者における免疫寛容の誘導に関連する遺伝子を Gene Expression Omnibus (GEO) を用いて探索した。APE1 遺伝子の発現を制御する実験系を構築し、各種炎症サイトカインの産生に対する APE1 の影響を ELISA 法を用いて解析した。細胞のアポトーシスの誘導と APE1 との関連性を Flow cytometry 法を用いて解析した。APE1 と相互作用するタンパク質を Bioinformatics 法を用いて探索した。

結果：肝臓移植後に免疫寛容の誘導がみとめられた患者の末梢血では、免疫寛容の誘導がみとめられない患者と比べて APE1 が高発現していた。 ショートヘアピン RNA (shRNA) による APE1 遺伝子の発現低下の誘導は、L-02 細胞における炎症性因子の産生を増加させた。 一方、APE1 遺伝子の発現上昇の誘導は炎症性因子の産生を減少させた。 また、APE1 遺伝子の発現低下の誘導は、L-02 細胞のアポトーシスの誘導を増幅させ、APE1 遺伝子の発現上昇の誘導は L-02 細胞のアポトーシスの誘導を減少させた。 Bioinformatics 法による解析では、APE1 タンパク質が ANP32A、FEN1、HMGB2、LIG1、MUTYH、NTHL1、OGG1、PCNA、POLB、SET など多くの炎症性免疫応答に関連する因子との潜在的な相互作用をもつことを示した。

結論：APE-1 は肝細胞の炎症反応とアポトーシスの誘導を阻害し、肝臓移植後の免疫寛容における保護遺伝子であると示唆される。