

令和 5年 7月 26日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：中村 秀平

論文題目：代謝因子が大腸癌細胞のメチル化に与える影響

審査委員：主審査委員 北中 千史

副審査委員 永瀬 智

副審査委員 太田 康之



審査終了日： 令和5年 7月 24日

【 論文審査結果要旨 】

肥満は大腸癌の重要な誘因の一つと考えられているが、肥満に伴う代謝異常による大腸癌の発生機序については不明な点が多い。また、大腸癌では遺伝子プロモーター領域のCpGアイランド(CGI)におけるDNAメチル化が高頻度に認められており、大腸癌発生に寄与している可能性が指摘されているが、このようなDNAメチル化と代謝異常との関連については十分な検討がなされていない。これに対して申請者は、肥満に伴う代謝上の変化がCGIメチル化促進により大腸癌発生に寄与しているとの仮説を着想し、その機序として、申請者の研究グループがこれまでにインスリンがAMPK活性抑制を介してDNA脱メチル化酵素TET2発現を低下させることを見出していたことから、肥満によるインスリン抵抗性に伴う血中インスリンの上昇がAMPKを介してTET2発現を抑制することでDNAの脱メチル化を抑制し、結果的にDNAメチル化を促進しているのではないかと考えた。

本研究では、上記仮説を検証するため、まずDNAメチル化アレイを用いておよそ9万個弱のDNAメチル化サイトについてインスリンが大腸癌細胞におけるDNAメチル化状態に与える影響を検討した。その結果、およそ3%の部位で有意な変化が認められ、その大部分がメチル化の「上昇」であった。また、インスリンと同時にAMPK活性化薬AICARで処理すると、有意な変化が見られたおよそ7%の部位のうち大部分でメチル化の「低下」が認められた。これらの結果はインスリンがAMPK抑制を介してCGIのメチル化を促進しているという仮説と矛盾しないものであった。次にインスリンが大腸癌細胞株におけるDNAメチル化修飾分子発現に与える影響につき検討を行なった。DNAメチル化酵素発現に対するインスリンの影響はこれまで不明であったため、今回TET2に加えメチル化酵素遺伝子DNMTsについても検討したところ、インスリンはDNMTsの発現には影響せず、TET2のみ発現が抑制された。この結果はインスリンがDNAメチル化修飾のバランスをメチル化優勢とすることでメチル化を促進している可能性を示唆するものである。

以上の結果に加え、申請者は近年CGI遺伝子プロモーター（転写開始点にCGI中のCGCGモチーフを用いる遺伝子プロモーター）に結合する転写因子として、ごく最近見出されたBANPについても着目して検討を加え、インスリンによる発現変化を見出しているが、大腸癌発生に関わるBANPの標的遺伝子が明らかでなく、その意義は不明である。

以上本研究の成果は概ね初期の現象論的なものととどまっており、学位授与には慎重な意見もあったが、現状知見に乏しい肥満関連大腸癌の発生機序につきブレイク・スルーをもたらす可能性も否定できないため、本審査委員会は最終試験合格を条件に本研究が学位（医学）の授与に値するものと判定する。（1,194字）

(1, 200字以内)

2023年8月9日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

所属専攻： 医学専攻

所属講座： 内科学第二

講座

氏名： 中村 秀平



学位論文題目変更願

過日提出しました学位論文題目を、下記のとおり変更したいのでよろしくお願いします。

記

変更前： 代謝因子が大腸癌細胞のメチル化に与える影響

変更後： インスリンが大腸癌^{大腸癌}細胞のDNAのメチル化に与える影響

理由： より適切な表現とするため。