

氏 名 飛田 博史  
学位記番号 医博甲第271号  
学位授与年月日 平成18年7月5日  
審査委員 主査 教授 大谷 浩  
副査 教授 宮崎 康二  
副査 教授 土屋美加子

### 論文審査の結果の要旨

DNA binding protein A (dbpA) は、その発現がヒト肝細胞癌の進行度と相関すること、thymidine kinaseに対する転写因子活性と、ゲノム組換えを促進する活性を持つことが示唆されている。申請者の研究室では、ヒトB型肝炎ウイルスゲノムが宿主ゲノムの組換えを促進する事を報告して、同ウイルスゲノムに結合する蛋白としてdbpAを同定し、さらにdbpAを肝臓特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製して、その肝発癌感受性が亢進していることを確認した。申請者は本研究において、dbpAの転写因子活性が、同マウスの肝発癌感受性の亢進に寄与しているとの仮説に基づき、先ずmicroarray法による同マウス肝臓の遺伝子発現プロファイリングを行い、2倍以上発現が変化する45遺伝子を認めた。その結果をRT-PCRで検証して、癌に関係する7遺伝子の発現上昇と抗酸化ストレス活性を持つ1遺伝子の発現低下を認めた。次に、ヒト肝細胞癌由来株細胞の培養系を用いてdbpAの発現を変化させ、上記の8遺伝子の発現変化をRT-PCRにより検討した。その結果、dbpAの一過性強制発現により発現が変化した遺伝子はなかったが、siRNAを用いたdbpAの発現抑制により、insulin-like growth factor binding protein I (IGFBP1) 遺伝子の発現低下を認めた。IGFBP1は、ヒト肝硬変と肝細胞癌で発現が亢進すること、MAPK/ERK1/2を活性化して細胞増殖に関わることが示唆されている。以上より申請者は、dbpAがIGFBP1に対する転写因子活性を介して肝発癌に寄与する可能性を示した。本研究は肝発癌機構に関する新知見を示しており、学位に値する。