

mTOR複合体によるヒストンメチル化の新規制御機構

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-08-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 原地, 美緒, 増井, 憲太, 柴田, 亮行 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032018

6. mTOR 複合体によるヒストンメチル化の新規制御機構

(病理学 (第一))

原地美緒・

増井憲太・柴田亮行

[緒言] 多くのがんにおいて DNA の塩基配列の変化を伴わないエピジェネティクスの重要性が示唆されている。我々は、悪性脳腫瘍におけるエピジェネティクスの新規制御機構の解明を試みた。[対象と方法] ヒト膠芽腫細胞株である U87 を用いて、ヒト腫瘍の中でも頻度が高い EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子異常によるエピジェネティクス制御機構について、分子生物学的解析を行った。[結果] 遺伝子異常により恒常的に活性化された EGFR の変異体 (EGFRvIII) を有する U87 細胞株において、ヒストンメチル基転移酵素のひとつ EZH2 (enhancer of zeste homolog) の mRNA およびタンパク発現が亢進していた。解析の結果、EGFR 異常による EZH2 の制御は、mTOR (mammalian target of rapamycin) 複合体のひとつ mTORC1 を介した経路であり、ヒストンメチル化 (H3K27me3) の制御に関与していた。驚くべきことに、もう一つの mTOR 複合体である mTORC2 によっても H3K27 のトリメチル化は制御されており、mTORC2 がヒストンメチル化の基質である SAM (S-adenosyl methionine) の産生量を制御していることを見出した。これらの H3K27me3 のメチル化制御により、腫瘍細胞増殖に関与する遺伝子群の発現が調節されていた。[結論] がん抑制遺伝子の調節に深く関わるヒストン H3K27 のトリメチル化は、EGFR 経路のもと、2 つの mTOR 複合体により協調的に制御されていることが明らかとなった。この結果は、遺伝子およびシグナル伝達異常とエピジェネティクス制御の間に強い関連があることを示唆する。がんのエピジェネティクスに介入す

る新規治療戦略の開発には、mTORC1 および mTORC2 の両者の阻害を検討する必要がある。

7. 口腔病原体が生活習慣病の病態形成に与える影響

(微生物学免疫学)

大坂利文・八木淳二

慢性感染症である歯周病罹患者の口腔は、大腸に匹敵する細菌、エンドトキシン、炎症性メディエーターのリザーバーであることから、生活習慣病の病態進展に大きな影響を与えている可能性が高い。そこで本研究では、肥満個体における免疫応答および腸内細菌叢の質的・量的な変化に着眼し、口腔病原体がメタボリックシンドロームの肝表現型である非アルコール性脂肪肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) の病態形成への影響を調べることを目的とした。本研究では、7 週齢の C57BL/6J マウス (オス, 日本クレア) に対して、高カロリー食 F2WD (オリエンタル酵母) を給餌する食餌誘導性肥満モデルを用いた。 *Streptococcus intermedius* あるいは *Porphyromonas gingivalis* の生菌を経胃投与 (100 μ l, 1×10^9 cells/ml, 週 2 回) を行った。実験開始から 12 週間後のマウスの肝臓、回腸、結腸組織のホモジネート中のサイトカインを測定した。その結果、腸管における炎症応答は確認されなかったが、肝臓においては細菌投与群において炎症性メディエーターの産生が亢進していた。また、口腔病原体の投与による回腸および結腸の腸内細菌叢の質的な変化も確認された。つまり、肝臓は口腔病原体の経口侵入による腸内細菌叢の変質も含めた腸内環境の変化を感知していると考えられる。以上のことから、口腔病原体の下部消化器内への流入は、腸内細菌叢のバランス異常を誘発し、この腸内細菌叢の質的变化が NAFLD 病態進展リスクの上昇に寄与することが示唆された。