

2つのmTOR複合体によるヒストンメチル化の協調的 制御機構

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-02-08 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/10470/00032055

た。〔結果〕①従来法と比較し、すべての主幹動脈でCS併用：撮影時間1分では視覚評価は有意に低く、CS併用：撮影時間2.5分では有意差がなかった。②中大脳動脈(M3, M4, 穿通枝)の視覚評価は、CS併用により空間分解能を高く設定した頭部MRAで有意に高かった。〔結語〕CS併用により頭部TOF-MRAの高速化・高分解能化に期待ができる。

3. 軽度認知障害において頭部MRI白質病変が認知機能に与える影響

(東京女子医科大学神経内科) 関 美沙・吉澤浩志・久保田愛・星野岳郎・白井優香・遠井素乃・北川一夫

〔目的〕脳小血管病(CSVD)と認知機能障害との関連を検討する。〔方法〕頭部MRIで血管病変を有し、MoCA-J<26点にて認知機能低下を疑う連続症例計80例に包括的神経心理検査を施行した。頭部MRIでCSVD(白質病変(PVH, WMH), ラクナ梗塞, 微小出血)を左右の半球ずつ評価した。統計解析は $p<0.05$ を有意とした。〔結果〕80例中男性52例, 年齢は 74.7 ± 7.8 歳, 教育年数 14.6 ± 2.4 年, MMSE 26.8 ± 2.4 点, MoCA-J 21.6 ± 2.6 点だった。心理検査から32例に軽度認知障害あるいは認知症と診断した。MMSEに比べてMoCA-JにてCSVDとの関連を認め、さらに包括的神経心理検査では白質病変は遂行機能, 処理速度, 視覚性記憶力と相関し, ラクナ梗塞は, うつ症状, 言語性記憶力との相関がみられた。〔結論〕虚血性変化に伴う認知機能は前頭葉機能低下を反映すると考えられた。

4. 2つのmTOR複合体によるヒストンメチル化の協調的制御機構

(東京女子医科大学¹大学院,²病理学(第一))

原地美緒¹・増井憲太²・柴田亮行²

〔背景〕がんは遺伝子異常による疾患であると広く認識されているが、近年がんの生存戦略の一つとしてエピジェネティクスの重要性が示唆されている。特にヒストンH3の27番目リジンのトリメチル化(H3K27me3)は、がんにとって重要な遺伝子の発現抑制に働くことが知ら

れている。しかしながら、このメチル化の制御機構は不明であり、この詳細な制御機構の解明はがんの新たな生存メカニズムを探る上で重要な課題の一つである。〔方法〕そこで今回ヒト腫瘍の中でも最も頻度の高いEGFR(epidermal growth factor receptor)遺伝子異常に着目した。恒常的に活性化されたEGFRの変異体(EGFRvIII)を発現したモデルを構築し、シグナル伝達異常によるエピジェネティクスの解析を分子生物学的手法によって行った。〔結果〕EGFRvIIIを有した細胞株において、EGFR野生型細胞株と比較してヒストンH3K27特異的なメチル基転移酵素EZH2(enhancer of zeste homolog 2)の蛋白発現が亢進していた。EGFのリガンド依存的にもこの現象は顕著に見られたことから、EGFRの活性化がEZH2の発現に関わっていることが示唆された。シグナル伝達系においてEGFRの下流には様々な経路が知られているが、解析の結果、EGFRの下流ではmTOR複合体のひとつmTORC1によるEZH2の蛋白発現制御が明らかとなった。このmTORC1がEZH2の発現に関わることでヒストンH3K27me3の制御を行っていると考えられる。驚くべきことに、もう一つのmTOR複合体mTORC2を抑制した際、メチル化酵素EZH2の発現には関与しなかったにもかかわらず、H3K27me3の発現が大きく減少していた。mTORC2がH3K27のメチル化制御をする、EZH2以外の因子の探索を行った結果、mTORC2を抑制した際にメチル化基質であるSAM(S-adenosylmethionine)の細胞内濃度が減少していた。すなわちmTORC2はSAMの産生量を制御することで、H3K27me3の調節に関わっていることが推測される。〔結論〕EGFR遺伝子異常が二つのmTOR複合体を介してH3K27me3の発現を調節する、新規のエピジェネティクス制御機構を見いだした。活性化されたEGFRの下流では、mTORC1がEZH2の蛋白発現を、mTORC2がSAMの細胞内濃度を亢進させることで、メチル化に寄与していると考えられる。この結果は、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もので、今後詳細な解析により新規治療戦略に繋がると考えられる。