

## 特別講演

主催 医学部 微生物学

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成26年11月17日 於 本部棟1階 第4講堂

Molecular Mechanisms of HCV Infection-Associated  
Hepatocellular Carcinoma

Ajit Kumar

( Biochemistry & Molecular Biology,  
George Washington University School of Medicine )

肝癌と肝疾患による死亡は日本人の死因の第5位を占めており、その80%近くはC型肝炎ウイルス(HCV)感染が原因している。先進国では抗HCV薬の臨床試験が行われ、HCV感染者の治療が進みつつあるが、慢性感染者が肝細胞癌発症の恐怖に苛まれているのは世界共通である。従って慢性HCV感染者における肝細胞癌のメカニズムを究明し、それを制御する手立てを見出すことが急務となっている。

Kumar博士は肝細胞癌Huh-7を用いたHCVのin vitro増殖実験系を用い、HCVに由来するマイクロRNA(miRNA)が宿主細胞におけるがん抑制遺伝子の発現を抑制することを見出し、4年前に本学で講演をしていただいた。その直後にFDAをretireされた私の恩師でもあるS.M. Feinstone博士がKumar博士と同じGeorge Washington大学に赴任されたのも契機となり、Feinstone博士が作製されたMUP-uPA/SCID/bg mouseという特殊な免疫不全マウスを用いた共同研究を開始された。このマウスは生後しばらくしてからMUPプロモーターが作動し、その下流に組み込まれたuPA遺伝子が発現することにより肝細胞が死に始める。そこにヒト肝細胞を移植すると、マウスの肝細胞の30-80%をヒトの細胞に置き換えることができる。さらにそのマウスにHCVやB型肝炎ウイルス(HBV)を接種するといずれにおいても感染が成立し、慢性C型、B型肝炎モデルとなる。同様なモデルマウスとしてAlb-uPA/SCID/bg mouseが知られており、感染実験に用いられていた。しかしこのようなXenograftでがんが発生した報告は未だない。ところが驚いたことに、MUP-uPA/SCID/bg mouseでは、感染後約4ヶ月でそ

の約1/3のマウスに肝癌が発生するという画期的な結果が得られた(図、未発表)。

| HCC in Engrafted MUP-uPA/SCID/bg Mice |           |                        |
|---------------------------------------|-----------|------------------------|
| Infection                             | # of Mice | # of Mice with HCC (%) |
| HBV                                   | 20        | 6 (30%)                |
| HCV                                   | 32        | 10 (32)                |
| None                                  | 21        | 0                      |

図。

この理想的な実験系のうちHCV感染実験について、Kumar博士は肝細胞が発癌に至る過程でどのような遺伝子の発現が変化しているのかを詳細に調べ、その未発表データを世界に先駆けて本講演で示し、熱い言葉で説明していただいた。それによると、HCV由来microRNAをスクリーニングして選択された候補のうち、vmr11が肝細胞の複数の遺伝子発現を調節して発癌に導いているという。その標的の1つがPTENというがん抑制遺伝子であるが、vmr11はPTENが核内に移行するために必須な役割をもつTransportin-2

遺伝子に働いてその働きを阻害する。その結果核内でのPTENの発癌抑制作用が阻害され、chromosome instabilityや細胞分裂が誘導されるという。vnr11のもう1つの標的は肝上皮細胞の発生に必須な核内転写因子HNF4 $\alpha$ で、これがvnr11により抑制されることによりEpithelial to Mesenchymal Transition (EMT) 遺伝子群の発現が誘導され、肝細胞の癌化に強く作用するという。そしてこのKumar博士の研究の最もユニークな点は、vnr11によるこれらの標的遺伝子への作用は、vnr11と標的遺伝子の間でanti-parallelではなくparallel duplexが形成されるためであるという説明であった。すなわち両者の間で相補的な塩基対が形成されるのではなくA:A, C:Cといった塩基対が形成されそれが安定した構造を作るという、Watson-Crickの説を根底から覆すような説である。最終的にはparallel duplexの存在を結晶解析で証明しなければならないが、現在代替法としてcross-linking 実験でデータを得つつあるという。

このようにKumar博士の講演内容は、将来分子生物学の教科書を書き換えるようなユニークなものであった。参加者27名には村松名誉教授の他、医学部学生4名も含まれ、熱心に聴講し、質問も頂いた。終了後フォンテーヌで開かれた懇親会にはさらに多くの医学部学生が加わって会話が弾んだ。なおKumar博士は平和中島財団の補助により奥様のJoan R. Kumar博士と来日され、10月8日から3ヶ月弱の間都内に滞在され、多くの研究者と意見交換を行う傍ら、お二人共本学非常勤講師として2年生選択必修「Science Englishを使いこなす! (実践編)」で英語での講義を4回行い、時間外にも受講生や通年プログラム「英語で学ぶ最新医学」参加者、ESSクラブメンバーたちとも交歓を行った。学術集会の講演内容をいきなり聴けば学生には理解困難だったかもしれないが、事前に授業や交歓会で知識を得た学生には、英語にも慣れ最先端の研究もある程度理解してもらえたように思われた。

(文責 赤塚俊隆)