

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 奥田佳一郎

主論文 1編

Honokiol Prevents Non-Alcoholic Steatohepatitis-Induced Liver Cancer via EGFR Degradation through the Glucocorticoid Receptor-MIG6 Axis.
Cancers (Basel) 13(7):1515,2021

審査結果の要旨

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) はメタボリックシンドロームに関連する疾患として重要性が増しているが、NASH からの肝発癌の機序については未だ十分な解明がなされておらず、現状で治療薬や発癌予防薬は存在しない。

申請者は、ヒト NASH 発癌を模倣した遺伝子改変マウスモデルである Mup-uPA マウスに天然低分子化合物であるホノキオール (HNK) を投与することで、発癌が抑制されることを確認した。このメカニズム解明のため、ヒト肝癌細胞株 Hep3B, Huh6 の培地に HNK を添加し解析した。また臨床的関連性評価のため、HCC と非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) 患者肝組織について検討した。

Mup-uPA マウス背景肝では上皮成長因子受容体 (EGFR) の発現が亢進していたが、HNK 投与により mRNA・タンパク質レベルで発現が抑制されたため、この知見に着目した。Hep3B 細胞に HNK を投与したところ、細胞増殖は HNK 濃度依存性に抑制され、mRNA・タンパク質レベルで EGFR 発現が低下し、ERK や S6K, S6 など下流シグナルのリン酸化も抑制された。既報では ERBB receptor feedback inhibitor1 (ERRFI1) 遺伝子がコードする mitogen-inducible gene6

(MIG6) タンパクが EGFR に作用し、リソソームへ誘導し分解を促進することが報告されており、ERRFI1/MIG6 はグルココルチコイドレセプター (GR) が活性化し核内移行することで発現誘導される。この機構に着目し、Hep3B, Huh6 細胞に HNK を添加すると蛍光染色で GR の核移行が確認され、ERRFI1/MIG6 の発現誘導と EGFR 抑制を認めた。また CRISPR/CAS9 で MIG6 を KO したところ、KO 群では HNK による EGFR 抑制と細胞増殖抑制の効果が減弱した。これらより、HNK は GR/MIG6 経路の活性化により EGFR 分解を促進することで、肝癌細胞の増殖を抑制する可能性が示された。併せてヒト HCC31 例の背景肝では EGFR と GR の発現には負の相関が見られ、NAFLD 患者 105 名の解析では、NASH 進展例では、ERRFI1 発現が低下していることが示された。

以上が本論文の要旨であるが、HNK や関連する化合物による GR/MIG6 を介した EGFR の分解促進という新しいアプローチにより早期に EGFR 関連シグナルに介入することで、ヒト慢性肝疾患の進行や HCC の治療や予防につながる可能性を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

令和3年9月16日

審査委員 教授 八木田和弘 ㊞

審査委員 教授 黒田純也 ㊞

審査委員 教授 高山浩一 ㊞