

Title	The BRG1/SOX9 axis is critical for acinar cell-derived pancreatic tumorigenesis(Abstract_要旨)
Author(s)	Tsuda, Motoyuki
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2019-03-25
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k21645
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医学)	氏名	津田 喬之
論文題目	The BRG1/SOX9 axis is critical for acinar cell-derived pancreatic tumorigenesis (BRG1/SOX9 経路は膵腺房細胞由来の膵発癌において必須の役割を果たす)		
(論文内容の要旨)			
<p>Chromatin remodeler Brahma related gene 1 (Brg1)は、ヒト膵癌の10%以上で不活化されている。以前に、Brg1 が膵管細胞に由来する膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)と、IPMN 由来膵癌の形成を抑制していることが報告されているが、Brg1 が膵腺房細胞に由来する膵上皮内腫瘍性病変(PanIN)と、PanIN 由来膵癌においてどのような役割を果たしているかは不明であった。</p> <p>そこで、本研究は Brg1 が PanIN 及び PanIN 由来膵癌に果たす役割とそのメカニズムを解明することを目的とした。</p> <p>まず、タモキシフェン誘導下に成体マウスの膵腺房細胞特異的に変異 <i>Kras</i> を導入し Brg1 を欠失させることのできる <i>Ptf1a-Cre^{ER}; Kras^{G12D}; Brg1^{fl/fl}</i>マウスを作成し解析した。その結果、Brg1 の欠失により PanIN の前段階である acinar-to-ductal metaplasia と PanIN の形成が著明に減少することを見出した。同マウスに膵炎刺激を加えたモデルや変異 p53 アレルを導入したモデルにおいても、同様に PanIN の形成は著明に減少した。以上より Brg1 は PanIN の形成に重要な役割を果たしていることが明らかになった。</p> <p>次に、そのメカニズムを探るため網羅的な遺伝子発現解析を行い、Brg1 を欠失させた膵腺房細胞において発生に関わる遺伝子群の発現が大きく変化していることを見出し、その中で膵発生に重要な役割を果たす転写因子 Sox9 に着目した。免疫染色にて BRG1 の欠失した PanIN では SOX9 の発現が低下していた。さらに、クロマチン免疫沈降にて Brg1 は Sox9 のプロモーター領域に直接結合するとともに、Sox9 の発現を調節することが知られている転写因子 Pdx1 の Sox9 のプロモーターやエンハンサー領域への結合を制御していることを明らかにした。</p> <p>さらに、Brg1 欠失による PanIN 形成の減少が Sox9 の発現低下によるものかどうかを明らかにするため、<i>Ptf1a-Cre^{ER}; Kras^{G12D}; Brg1^{fl/fl}</i>マウスと conditional Sox9 強制発現マウスを掛け合わせて作成した結果、Brg1 欠失で見られた PanIN 形成の減少がキャンセルされた。以上より、Brg1 は Sox9 の発現制御を介して PanIN の形成に重要な役割を果たすことが明らかになった。</p> <p>次に、Brg1 が PanIN の維持・進行にどのような役割を果たすかを明らかにするために、胎生期に膵特異的に <i>Kras</i> 変異を導入した後にタモキシフェン誘導下に任意の時期に Brg1 を欠失させることのできる <i>Pdx1-Flp; FSF-Kras^{G12D}; FSF-Rosa26^{CreER}; Brg1^{fl/fl}</i>マウスを作成して、PanIN 形成後に Brg1 を欠失させた。その結果、Brg1 欠失により形成後の PanIN に apoptosis が引き起こされ、PanIN が著明に減少することを見出し、Brg1 は PanIN の維持・進行にも重要な役割を果たすことを証明した。</p>			

<p>最後にヒト膵癌での BRG1/SOX9 の発現について検討した。その結果、約 20% で認められた BRG1 陰性のヒト膵癌では BRG1 陽性の膵癌に比べ SOX9 の発現が有意に低下していることを見出し、BRG1/SOX9 経路はヒト膵癌においても保存されている可能性が示唆された。</p> <p>以上の結果より、BRG1/SOX9 経路は膵腺房細胞由来の膵発癌において必須の役割を果たすことが明らかとなり、BRG1/SOX9 経路は膵癌予防治療の標的となる可能性が示唆された。</p>
(論文審査の結果の要旨)
<p>クロマチンリモデリング複合体と発癌との関連が近年注目されており、その中心的な分子の 1 つである Brg1 はヒト膵癌の10%以上において不活化されており、前癌病変 IPMN において腫瘍形成を抑制していることが知られているが、より多数を占める前癌病変 PanIN からの膵発癌における Brg1 の機能的役割は不明であった。申請者らは遺伝子組み換えマウスやヒト検体を用いて、PanIN の発生とその進展における Brg1 の機能的役割を検討した。</p> <p>その結果、第1に Brg1 は膵腺房細胞由来の PanIN の形成に促進的な役割を果たしていることが明らかになった。第2に Brg1 が PanIN の形成に関わる中心的なメカニズムとして Brg1 による Sox9 の直接の発現制御が明らかになった。第3に Brg1 は PanIN の維持・進行にも促進的な役割を果たすことが明らかになった。第4にヒト PanIN・膵癌の一部は Brg1 陰性であり、BRG1/SOX9 経路はヒト膵癌においても保存されていると考えられた。</p> <p>これらの結果より、BRG1/SOX9 経路は膵腺房細胞由来の膵発癌において必須の役割を果たすことが明らかとなり、BRG1/SOX9 経路は膵癌予防治療の標的となる可能性が示唆された。</p> <p>以上の研究は膵腺房細胞から PanIN、PanIN 由来膵癌が発生するメカニズムの解明に貢献し今後の PanIN、膵癌の病態解析や治療法の開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成31年 2月 8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日以降