



TITLE:

SETDB1 Inhibits p53-Mediated Apoptosis
and is Required for Formation of Pancreatic
Ductal Adenocarcinomas in Mice(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ogawa, Satoshi

CITATION:

Ogawa, Satoshi. SETDB1 Inhibits p53-Mediated Apoptosis and is Required for Formation of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas in Mice. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-09-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22746>

RIGHT:

doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.047. CC-BY-NC-ND license

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	小川 智
論文題目	SETDB1 Inhibits p53-Mediated Apoptosis and is Required for Formation of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas in Mice (SETDB1 は p53 発現制御を介してアポトーシスを阻害することにより膵臓癌の形成に必要である)		
(論文内容の要旨) エピジェネティクスの 1 つであるヒストンテイル修飾は発癌に重要な役割を果たしていることが知られている。ヒストン H3K9 のトリメチル化酵素である Setdb1 は様々な癌種で腫瘍促進的に働くことが報告されているが、膵臓癌における役割は未だ不明であった。本研究では膵臓癌における Setdb1 の役割を明らかにすることを目的とした。 まず、ヒト、マウス正常膵において Setdb1 は膵腺房細胞の一部と膵管細胞で発現し、腺房導管化生(acinar-to-ductal metaplasia; ADM)、前癌病変の膵上皮内腫瘍性病変(pancreatic intraepithelial neoplasia; PanIN)、膵臓癌においても発現が認められた。膵特異的 Setdb1 knock out (KO)マウスでは膵形成、分化に異常は認められなかったが、セルレイン膵炎により著明な膵萎縮をきたし、その過程で p53 の発現上昇を伴うアポトーシスの著明な亢進が認められた。以上より、Setdb1 は膵炎後の膵腺房細胞の再生に必須であることが示された。 次に変異 Kras 存在下での膵特異的 Setdb1 KO マウスを解析した結果、生後 4 週で ADM/ PanIN の形成、線維化の亢進が認められた。一方、長期観察すると膵臓は萎縮し、生後 20 週でアポトーシスの増加と p53 の発現上昇を認めた。また、Setdb1 KO マウスの膵臓を用いて網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、アポトーシス経路と p53 下流因子の遺伝子の発現が有意に上昇していた。さらに、クロマチン免疫沈降の結果、膵腺房細胞で Setdb1 が p53 のプロモーターに結合することが判明し、Setdb1 が p53 の発現を制御していることが示唆された。 また、膵臓癌における Setdb1 の役割を明らかにするため、変異 Kras と p53 ヘテロ欠損下でのマウスの解析を行った。その結果、p53 ヘテロ欠損下では、コントロールマウスでは全例で膵臓癌が形成されたのに対し、Setdb1 KO マウスでは膵臓癌は全く認められず、p53 発現上昇を伴うアポトーシスの亢進が認められた。一方、p53 ホモ欠損下での Setdb1 KO マウスを解析した結果、膵臓癌が形成され、アポトーシスの亢進は認められなかった。以上より、p53 ヘテロ欠損下では、膵特異的 Setdb1 欠損マウスで p53 依存性アポトーシスの亢進により膵臓癌が抑制されることが示された。 さらに、TP53 野生型のヒト膵臓癌細胞を用いて、shRNA で SETDB1 を阻害し、同所移植マウスモデルにて解析した結果、アポトーシスが誘導され、膵臓癌の増殖は抑制された。SETDB1 の阻害により TP53 のプロモーター領域における H3K9me3 の集積が減少し、TP53 の発現が上昇したことから、SETDB1 が H3K9me3 を介して TP53 の発現を負に制御することが示唆された。 以上の結果から、Setdb1 は p53 発現制御を介してアポトーシスを阻害することにより膵臓癌の形成に必須な働きをすることが明らかとなった。したがって、Setdb1 は野生型 p53 を有している膵臓癌に対して新規治療標的となる可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)

本研究ではヒストン H3K9 のトリメチル化酵素 Setdb1 の膵臓癌における役割を解明するため膵臓癌モデルマウスを用いて検討した。

まず、膵前がん病変モデルマウスで Setdb1 を KO した結果、p53 の発現上昇、アポトーシスの増加を認め、アポトーシス経路と p53 経路の遺伝子発現が有意に上昇していた。クロマチン免疫沈降の結果、膵腺房細胞で Setdb1 が p53 のプロモーターに結合し、p53 の発現を制御していることが示唆された。

次に、p53 ヘテロ欠損の膵臓癌モデルマウスを解析した結果、コントロールでは全例で膵臓癌が形成されたのに対し、Setdb1 KO マウスでは膵臓癌は全く形成されず、p53 発現上昇を伴うアポトーシスの亢進を認めた。一方、p53 ホモ欠損の膵臓癌モデルマウスにおいては、Setdb1 を KO してもアポトーシスは誘導されず、膵臓癌の抑制はキャンセルされた。

TP53 野生型ヒト膵臓癌細胞にて SETDB1 を抑制し、同所移植マウスモデルを作成した結果、TP53 発現上昇、腫瘍の増大抑制を認めた。また、ヒト膵臓癌細胞で SETDB1 を抑制すると、TP53 のプロモーター領域における H3K9me3 の集積が減少した。

これらによって、Setdb1 が p53 の発現を負に制御し、p53 依存性アポトーシスを抑制することにより、膵臓癌の発生に必須の働きをすることを明らかにした。

以上の研究は膵臓癌機序の解明に寄与するところが多い。

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。

なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 8 月 28 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降