

高城 克暢 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

$GNAS^{R201H}$ と $Kras^{G12D}$ 変異による IPMN モデルマウスの開発
($GNAS^{R201H}$ and $Kras^{G12D}$ cooperate to promote murine pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm)

膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)は、拡張した膵管内に粘液産生を示す乳頭状の腫瘍性上皮の増生をみる疾患で、腺腫から非浸潤性腺癌を経て浸潤癌に移行する。しばしば $GNAS$ や $KRAS$ に活性化体細胞突然変異(多くは $GNAS^{R201H}$ や $KRAS^{G12D}$) が認められる。

$GNAS^{R201H}$ 変異は刺激性 $Gs\alpha$ の持続的な活性化を介して、cAMP の産生増加と cAMP 依存性 PKA の活性化を誘導する。そこで申請者は、*in vivo* での膵腫瘍形成における $GNAS$ の関与を調べるために、CAG promoter 下に *Lox-STOP-Lox-GNAS^{R201H}* からなるトランスジーンを持つトランスジェニック(Tg)マウス(*Tg(CAG-LSL-GNAS)*)のラインを作製した。これらのマウスを *Ptfla-Cre* マウス(*Ptfla^{Cre/+}*)と交配して作製した *Tg(CAG-LSL-GNAS); Ptfla^{Cre/+}* マウスでは、cAMP レベルの上昇、小さな拡張した tubular complex の形成、膵臓で腺房細胞の脱落と線維化を認めたが、2ヶ月齢までに明らかな肉眼的な腫瘍形成は認めなかった。そこで *Tg(CAG-LSL-GNAS); Ptfla^{Cre/+}* マウスを *LSL-Kras^{G12D}* マウスと交配し、*Tg(CAG-LSL-GNAS); LSL-Kras^{G12D}; Ptfla^{Cre/+}* マウスを作製し、膵腫瘍形成における $GNAS^{R201H}$ と $Kras^{G12D}$ の協調効果を解析した。その結果、5 週以内に本 Tg マウスでは、膵臓に乳頭状の異型上皮と並び、明らかに拡張した膵管からなる嚢胞性腫瘍が形成され、ヒトの IPMN を忠実に再現していた。

審査では、IPMN の臨床像、IPMN から浸潤性膵癌への進展頻度とその過程における遺伝子変異の推移、epigenetic な遺伝子変化の関与の可能性、膵前癌病変における $GNAS$ 変異の有無、IPMN と浸潤性膵癌での $GNAS$ 変異頻度の違いとその意義、 $GNAS$ 変異による細胞内シグナル伝達や標的遺伝子発現の変化、膵特異的変異 $GNAS$ Tg マウスにおけるアポトーシス誘導の有無や長期観察下での腫瘍発生、膵特異的変異 $GNAS$ ・変異 $KRAS$ Tg マウスの疾患モデルとしての妥当性とヒト IPMN との表現型の異同、今後の研究の方向性などについて質疑応答がなされ、申請者より概ね適確な回答と考察が得られた。

本研究は IPMN のモデルマウスを初めて樹立し、IPMN の病態解明や新たな診断法の開発に貢献するものと期待され、学位に値すると評価された。

審査委員長 消化器内科学担当教授

佐々木 裕