

# 柳生拓輝 学位論文審査要旨

主 査 磯 本 一  
副主査 藤 原 義 之  
同 久 郷 裕 之

## 主論文

Human chromosome 3p21.3 carries *TERT* transcriptional regulators in pancreatic cancer

(膵がんにおいて、ヒト染色体3p21.3領域は*TERT*転写制御因子を持つ)

(著者：柳生拓輝、大平崇人、清水龍太郎、森本昌樹、村上裕樹、花木武彦、木原恭一、  
松永知之、山本学、徳安成郎、坂本照尚、藤原義之、久郷裕之)

令和3年 scientific reports 11巻 15355

## 参考論文

1. Decreased mean platelet volume predicts poor prognosis in patients with pancreatic cancer

(平均血小板容積の減少は膵がん患者の不良な予後を予測する)

(著者：柳生拓輝、齊藤博昭、坂本照尚、内仲英、森本昌樹、花木武彦、渡邊浄司、  
松永知之、山本学、徳安成郎、本城総一郎、藤原義之)

令和3年 BMC surgery 21巻 8

# 学位論文要旨

Human chromosome 3p21.3 carries *TERT* transcriptional regulators in pancreatic cancer  
(膵がんにおいて、ヒト染色体3p21.3領域は *TERT* 転写制御因子を持つ)

膵がんは、5年生存率が9.6%と最も予後の悪いがんの一つであり、新規診断・治療ターゲットの獲得は喫緊の課題である。膵がんは、約75%と高頻度に3番染色体短腕 (3p) 領域にヘテロ接合性の喪失 (LOH) を認め、がん抑制遺伝子の存在が示唆されているが、同領域のLOHが膵がんの進展においてどのような機能的意義を持つかは明らかではない。一方で、ヒト3番染色体にはがんに無限増殖能を与えるテロメラーゼの抑制遺伝子が存在することが他のがんにおいて報告されている。

## 方法

ヒト・マウスそれぞれの膵がん細胞株にヒト正常細胞由来の3番染色体を導入し、テロメラーゼの活性中心を担う *TERT* (Telomerase Reverse Transcriptase) の発現や細胞増殖能、浸潤能を検討した。

## 結果

(1) ヒト膵がん細胞株に3番染色体を導入すると、著しい細胞形態変化と細胞増殖停止を来した。 $\beta$ -galアッセイにより、この変化は細胞老化によるものであることが示唆された。また、これらの変化は親株やControlとして用いた4番染色体導入細胞では認められなかった。

(2) マウス膵がん細胞株に3番染色体を導入したクローン (LTPA#3) は、親株 (LTPA)、4番染色体導入クローン (LTPA#4) に比べ、有意に *Tert* の発現量が低下していた。

(3) LTPA#3は、LTPA・LTPA#4と比較して、細胞増殖能、浸潤能が有意に低下していた。

(4) レポーターアッセイにより、LTPA#3は *Tert* プロモーター活性が低下しており、転写因子を介した発現抑制機構であることが示された。

(5) *TERT* 抑制遺伝子の局在を絞り込むために、任意の領域を2段階に削除した改変3番染色体 (A; 3p21.3より短腕テロメア側を削除、B; 3p21.1より短腕テロメア側を削除) をLTPAに導入した。3p21.3領域を保持するAを導入したクローンでは、LTPA#3と同様に *Tert* の発現低下を認めたが、一方で3p21.3を持たないBを導入したクローンでは *Tert* の発現低下を認め

なかった。このことから、ヒト染色体3p21.3領域に *TERT* 抑制遺伝子が局在することが明らかとなった。

## 考 察

本研究により、膵がんにおいてヒト染色体3p21.3領域がテロメラーゼ抑制因子を有することが示された。

膵がんは膵管上皮から発生し、前がん病変であるpancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) を経る多段階による発がんモデルが提唱されているが、その過程においてテロメア長は徐々に短縮することが知られている。テロメア短縮により危機に瀕したPanIN病変や膵がんは、正常細胞では抑制されていた *TERT* 発現を上昇させることで不死化能を得ているものと推察される。それゆえ、本研究の知見が膵がん発症における後期段階の分子メカニズムの解明の一助となる可能性がある。

また、本研究ではヒト膵がん細胞株PK9の方が、マウス膵がん細胞株LTPAに比べ、強い細胞増殖抑制効果が得られた。この機序として、マウスはヒトよりも数倍のテロメア長を有するため、よりテロメア長の短いヒト膵がん細胞株において、テロメラーゼ抑制による抗がん効果が強く現れた可能性が考えられる。本研究で得られた知見はテロメアの短い膵がんに対する新規治療戦略につながる可能性を持つ。

## 結 論

膵がんにおいて、これまで明らかではなかった3p領域のLOHの機能的意義として、転写因子を介してテロメラーゼを抑制する遺伝子が同領域に存在する可能性を明らかにした。また改変染色体を用いることで、その候補領域を3p21.3に限定することができた。今後この領域の候補遺伝子を検索することで、膵がん発がんメカニズム解明や新規の治療の一助になる可能性がある。