

京都大学	博士 (医学)	氏名	木村 佳人
論文題目	ARID1A Maintains Differentiation of Pancreatic Ductal Cells and Inhibits Development of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in Mice (ARID1A はマウスにおいて膵管細胞の分化を維持し、膵がんの発生を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景・目的】AT-rich interaction domain 1A gene (ARID1A)は SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体のサブユニットの一つであり、ヒト膵癌において高頻度に変異が認められることから、膵臓で腫瘍抑制的に働くことが示唆されていた。そこで膵発癌における ARID1A の機能的役割を明らかにすることを本研究の目的とした。</p> <p>【方法・結果】ヒト膵癌のほぼ全例で KRAS の活性化型変異が認められることから、膵特異的に Kras を活性化させると同時に Arid1a を K.O.させた <i>Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Arid1a<sup>fl/fl</sup></i>マウスを作成・解析した。その結果、生後 9 週までに膵臓に粘液産生性の多房性嚢胞性病変が形成され、それらはヒトの分枝型 IPMN に類似した病変であった。さらに <i>Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Arid1a<sup>fl/fl</sup></i>マウスを経過観察すると、生後 48 週において 20%の頻度で IPMN からの膵発癌を認めた。一方、コントロール群の <i>Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup></i>マウス、<i>Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Arid1a<sup>fl/+</sup></i>マウスには生後 44~48 週においても膵癌の発生は 1 例も認められなかった。</p> <p>次に、IPMN の起源細胞について検討を行った。活性化型 Kras の発現と Arid1A の K.O.とが、それぞれ膵腺房細胞または膵管細胞特異的に生じるマウス (<i>Ptf1a-CreERT; Kras<sup>G12D</sup>; Arid1a<sup>fl/fl</sup></i>, <i>Hnf1b-CreERT; Kras<sup>G12D</sup>; Arid1a<sup>fl/fl</sup></i>) を作成・解析した。後者でのみ IPMN が生じたことから、IPMN は膵管細胞を起源とすることが明らかになった。</p> <p>さらに、マウス IPMN の分子病理学的特徴について検討した結果、Sox9 の発現が著明に低下していた。そこでマウス膵から膵管細胞を単離・培養し、Arid1a を K.O.する前後で、Sox9 を含む遺伝子発現がどのように変化するかを解析した結果、Arid1a を K.O.すると Sox9 の発現が低下するとともに、膵前駆細胞マーカーの発現が上昇し、膵管細胞は脱分化傾向になることが示された。さらに、培養膵管細胞において Arid1a を K.O.すると同時に Sox9 を強制発現させたところ、この変化はキャンセルされた。</p> <p>また、膵特異的に Kras を活性化すると同時に、Brg1 を K.O.させた <i>Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Brg1<sup>fl/fl</sup></i>マウスにおいても IPMN 由来膵癌が発生することが報告されている。<i>Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Arid1a<sup>fl/fl</sup></i>マウスにおける膵発癌の頻度は <i>Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Brg1<sup>fl/fl</sup></i>マウスに比べ優位に低かった。そこでこれらのマウスの IPMN における遺伝子発現を網羅的に比較解析することで、IPMN からの膵発癌に関わる因子について検討した。その結果、<i>Ptf1a-Cre; Kras<sup>G12D</sup>; Arid1a<sup>fl/fl</sup></i>マウスにおいて mTOR pathway の活性が相対的に低いことが示された。</p> <p>最後に、ヒト通常型膵管癌と IPMN における ARID1A と SOX9、pS6 の発現について免疫染色を用いてその相関関係を検討した。ARID1A の発現はそれぞれ 36%と 22%において消失しており、いずれも ARID1A と SOX9、pS6 の発現には正の相関性が認められた。</p> <p>【結論】本研究により、Arid1a がマウス膵において膵管細胞の分化を維持し、IPMN および IPMN 由来膵癌の発生を抑制していることが明らかになった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>SWI/SNF 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、そのサブユニットの 1 つである ARID1A 遺伝子の変異は、膵癌において高い頻度で認められている。しかしながら、膵発癌における ARID1A の機能的役割は不明であった。申請者は遺伝子組み換えマウスやヒト検体を用いて、膵癌の前癌病変である IPMN の発生とその進展における ARID1A の機能的役割を検討した。</p> <p>その結果、第 1 に Arid1a はマウス膵において IPMN 及び IPMN 由来膵癌の発生を抑制し、癌抑制的に働くことが明らかとなった。第 2 に Arid1a は Sox9 の発現を促進することで、膵管細胞の脱分化を抑制し、膵管細胞からの IPMN の発生を抑制することが明らかとなった。第 3 に Arid1a は mTOR pathway の活性を促進することで、部分的には膵発癌に促進的に働いていることが明らかとなった。第 4 にヒト IPMN・膵癌の一部は ARID1A 陰性であり、ARID1A の発現と SOX9 ならびに mTOR pathway の発現の間には正の相関関係が存在することが明らかとなった。</p> <p>以上の研究は膵管細胞から IPMN、IPMN 由来膵癌が発生するメカニズムの解明に貢献し、今後の IPMN、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 30 年 10 月 30 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 平成 年 月 日以降