TITLE:

Hes1 plays an essential role in Kras-driven pancreatic tumorigenesis(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Nishikawa, Yoshihiro

CITATION:

Nishikawa, Yoshihiro. Hes1 plays an essential role in Kras-driven pancreatic tumorigenesis. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-07-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21991>

RIGHT:

(論文審査の結果の要旨)

膵癌は腺房細胞から、acinar-to-ductal metaplasia (ADM)、pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)を経て膵癌に至る。Hes1 は Notch signaling pathway の最も重要な下流因子の一つであり、膵病変に広く発現するものの、その役割は不明である。そこで、本研究では Hes1 が膵癌の形成過程において果たす役割を解明することを目的とした。

まず、in vitro の検討にて、MAPK の活性化により、Notch 非依存的に Hes1 の発現が誘導されることが明らかとなった。そのため、Hes1 が Kras の下流因子として、膵発癌において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

次に、膵発癌における Hes1 の役割を検討するため、マウス前癌病変モデルを解析したところ、Hes1 欠損により PanIN 形成が著明に抑制され、膵発癌において Hes1 は重要な役割を果たすことが明らかとなった。詳細な解析により、Hes1 は Sox9 を含む ADR 関連遺伝子の発現を制御し、膵発癌において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

さらに、マウス膵癌モデルを用いた検討を行ったところ、Hes1 欠損マウスでは、膵癌形成が完全に抑制され、PanIN の悪性化の進行過程においても Hes1 が重要な役割を果たすことが示唆された。

以上の結果より、Hes1 が変異 Kras 誘導の膵癌の発癌および進行において重要な役割を果たすことが明らかとなり、Hes1 の抑制が新たな膵癌治療のターゲットになり得る可能性が示唆された。

以上の研究は膵発癌の病態解明に貢献し、膵癌の新規治療の開発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、平成 31 年 5 月 23 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。