

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