

京都大学	博士（医学）	氏名	益田 朋典
論文題目	Pancreatic RECK inactivation promotes cancer formation, epithelial-mesenchymal transition, and metastasis (膵特異的 RECK 発現の不活化は、膵発癌、上皮間葉転換、転移を引き起こす)		
(論文内容の要旨)			
<p>膵癌は、転移・浸潤しやすい予後不良な癌であり、新規治療法の開発は喫緊の課題である。膵癌において膜タンパク RECK の低発現群は予後不良であることが報告されていたが、膵癌における役割は不明であった。本研究では、膵癌における RECK の働きを解明することを目的とした。</p> <p>まず、ヒト膵癌、膵癌モデルマウスにおいて、RECK の発現は前癌病変では認められたが、膵癌では低下・消失していた。膵特異的 RECK knock out (KO)マウスでは、膵の発生や形態に正常との差異はみとめられなかった。</p> <p>次に、膵発癌における RECK の役割を調べるため、変異 Kras 存在下で、RECK KO マウスの解析を行った。コントロールマウスと比較し、RECK KO マウスでは膵癌の発症率が増加し、膵癌は間葉系の性質を有し、予後不良であったことから、RECK が膵臓のがん抑制遺伝子であることが明らかになった。加えて、p53 ヘテロ欠損を加えることにより転移の評価を行った。コントロールマウスでは膵癌が全例で発症したが転移が生じなかったのに対して、RECK KO マウスでは高率に肝転移が生じたことから、RECK が膵癌の転移を抑制していることが判明した。</p> <p>さらに、膵上皮 Ptf1a 発現細胞を赤色蛍光タンパクで標識し、膵上皮由来細胞の Lineage tracing 解析を行った。RECK KO マウスに生じた膵癌では膵上皮由来かつ E-cadherin 陰性の間質細胞が多数認められ、上皮間葉転換 (Epithelial Mesenchymal Transition: EMT) が誘導され、RECK が EMT を抑制することが示された。</p> <p>次に、RECK KO マウスの膵癌から RECK KO 膵癌細胞を樹立し、レトロウイルスで RECK を再発現させた。脾注肝転移モデルで肝転移を評価した結果、RECK KO 膵癌細胞では多数の肝転移みとめたのに対し、RECK の再発現により肝転移は著明に抑制された。さらに、肝転移巣では、E-cadherin の発現が増加し、EMT 関連遺伝子の発現が低下し、組織学的にも上皮様形態に変化した。以上より、RECK 再発現により膵癌細胞の EMT、転移が抑制されることが示された。</p> <p>さらに、RECK が E-cadherin の発現を制御する機序を解析した。RECK KO 膵癌細胞において、RECK 再発現により MMP2/MMP3 の発現が低下し、E-cadherin の発現が増加した。RECK KO 膵癌細胞に対する MMP 阻害剤の投与により、RECK 再発現と同様に、E-cadherin の発現が増加し、EMT 関連遺伝子の発現が低下し、浸潤能が低下した。したがって、RECK は MMP2 / MMP3 を抑制し E-cadherin の発現を増加させることにより、膵癌の EMT・転移を抑制することが示された。</p> <p>さらに、ヒト膵癌の手術標本における組織学的解析で、RECK 低発現のヒト膵癌は E-cadherin 発現が低く、遠隔転移が多く、分化度が低く、予後不良であり、マウスの結果と一致した。</p> <p>以上より、RECK は膵癌の発症、上皮間葉転換、転移を抑制することが明らかとなり、RECK が膵癌の新規治療標的になり得る可能性が示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本研究では、膵癌における RECK の役割を解明するため、マウスモデルを用いて検討した。

マウス・ヒトで RECK 発現を解析した結果、正常膵・前癌病変では発現していたが、膵癌では発現が低下、消失していた。

膵特異的 RECK 欠損したマウスモデルを用いて解析した結果、RECK 欠損マウスでは膵癌の発症が著明に増加し、肝転移が生じた。細胞系譜解析の結果、RECK 欠損マウスでは上皮間葉転換 (EMT) が誘導され、膵癌は間葉系の形質を呈した。

マウス膵癌から RECK 欠損膵癌細胞株を樹立し、RECK を再発現させた結果、RECK 再発現させた膵癌細胞では、転移が抑制され、間葉系から上皮系の形質に変化した。

さらに RECK が EMT を制御する機序について MMP に着目し検討した。RECK 欠損膵癌細胞に対する RECK 再発現により、MMP2/MMP3 の発現が低下し、E カドヘリン発現が増加した。RECK 欠損膵癌細胞への MMP 阻害剤投与により、RECK 再発現と同様に E カドヘリン発現が増加し、EMT 関連遺伝子の発現、浸潤能が低下した。

ヒト膵癌でも RECK 低発現群では E カドヘリン低発現で、遠隔転移が多く、予後不良であり、マウスの結果と一致した。

以上より、RECK は MMP2/MMP3 を抑制し、E カドヘリンの発現を上昇させ、膵癌の EMT・転移を抑制することが明らかになった。

以上の研究は膵癌の発症、転移の機序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 06 年 02 月 20 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