

令和 3 年 4 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15804

研究課題名(和文) 組織炎症による膵発がん促進メカニズムとヒストンメチル化制御の意義

研究課題名(英文) Significance of histone modification in pancreatic carcinogenesis affected by tissue inflammation

研究代表者

齋藤 友隆 (Saito, Tomotaka)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10815781

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌自然発生マウスモデルを用いて、組織炎症ストレス下での膵前癌細胞の細胞競合優位性とエピジェネティクス制御の重要性を明らかにする。本研究ではヒストンメチル化酵素EhmtとPanINの悪性化進行の関連について検討する。Kras遺伝子変異によるADMからPanINの悪性化進行は炎症の合併により著しく促進されるが、その際にADM細胞は細胞競合により非ADM細胞を駆逐する。一方Ehmtが欠損するとADMの誘導は同様にみられるものの、炎症の消退と共にその細胞群は逆に非ADM細胞に凌駕される。つまり慢性炎症下での細胞競合プロセスにおいては、Ehmtによる遺伝子発現制御の重要性が示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の主眼は、組織炎症下での膵癌発生促進におけるエピジェネティクス転写制御の意義とそのメカニズムを明らかにすることである。その際の学術的意義として「細胞競合とヒストン修飾の相関」の視点を取り入れた点がある。つまり本研究は膵前癌病変における「細胞競合におけるヒストン修飾の重要性」を新たに示唆する独自性を有する。

研究成果の概要(英文)：The entire mechanisms by which epigenetic modifiers contribute to the development of pancreatic cancer remain unknown. The aim was to examine the role of histone methyltransferase Ehmt in pancreatic carcinogenesis by the gene-targeting mouse model. P48Cre:KrasG12D mouse pancreata spontaneously develop acinar ductal metaplasia (ADM) and finally cancer lesions. In the process, ADM cells drive out non-ADM cells by cell-competition. This research addressed the significance of Ehmt in the cell competition-related pancreatic carcinogenesis.

研究分野：消化器内科学

キーワード：膵癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

acinar- ductal metaplasia (ADM)は *Kras* 遺伝子変異などに伴って膵腺房細胞の脱顆粒と立方上皮を伴って上皮様に細胞形態が転換する現象であり、遺伝子発現上でも腺房細胞マーカーから膵管上皮パターンにシフトする。この現象はヒト膵腫瘍組織でも確認され、発癌への寄与が議論されている。ADM の進展をつかさどる分子機序の解明は十分でなく、エピゲノム修飾因子である EHMT がその閾値規定分子のみならず膵前癌病変抑制の分子標的である可能性を検証する点で本研究の意義がある。

その ADM の発生進展に影響する要因として、癌遺伝子・癌抑制遺伝子や細胞増殖シグナル、細胞死、代謝などに焦点を当てた研究はあるが、「細胞競合」の観点からの研究は今のところなく、本研究がエピジェネティクス制御、細胞競合と膵癌発生の三者の関連という新しい分野を提供する。エピジェネティクスの観点からは、本来それが外部環境適応への合目的な遺伝子発現機構であり、細胞競合では細胞同士および周囲環境との応答が重要であることから、両者の関連は十分合理的と考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、組織炎症下での膵癌発生促進におけるエピジェネティクス転写制御の意義とそのメカニズムを明らかにすることである。

EHMT はヒストン H3K9 をメチル化して下流遺伝子発現を不活化する酵素であり、様々な癌でその発現異常が報告されている。前検討により膵癌自然発症マウスである *P48Cre:Kras^{G12D}* マウスと *Ehmt* 欠損マウスの交配を行い、*Ehmt* が *Kras* 遺伝子変異に由来する膵前癌病変の進展に必須であることを見出した。

P48Cre:Kras^{G12D} マウスの膵臓は恒常的活性型 *Kras* 遺伝子を発現し、生後早期から ADM という特徴的な膵腺房細胞の分化転換を引き起こす。その細胞群は PanIN 病変に発展し一年以上の経過で膵癌に進展する。一方 *Ehmt* 欠損下では膵癌前駆病変の進行が遅延し、早期の PanIN1 の段階で停止した。これは上記のヒト膵組織で EHMT 発現が PanIN の進行とともに増加する意義を裏付けていた。このことは *Ehmt* が ADM からの膵前癌病変進展に必須である可能性を示唆するが、その分子学的機序はまだ未解明の点が多い。

3. 研究の方法

疫学上、炎症はヒト膵発癌のリスク因子である。組織炎症下の膵前癌病変の促進メカニズムを、細胞競合とヒストン修飾による遺伝子発現調節の点から検討する。

P48Cre:Kras^{G12D} マウスにセルレインを投与し膵に一過性に炎症を誘導すると、*Kras* 遺伝子変異による ADM の進行は著しく促進され、その結果二週間で ADM の細胞群が非 ADM 細胞を駆逐し、膵全体が PanIN 組織に置き換わり悪性化進行が継続する。これは膵発癌と炎症の関連を支持する。

本研究では *Ehmt* 欠損マウスと *P48Cre:Kras^{G12D}* マウスを交配することで、ADM からの膵発癌機序への影響を解析する。さらには *Ehmt* 阻害剤を *P48Cre:Kras^{G12D}* マウスに投与することで *Ehmt* 阻害による膵発癌抑制効果、炎症存在下での発癌進展抑制効果の有無を明らかにする。

4 . 研究成果

本研究の結果、Ehmt が *Kras* 遺伝子変異に由来する膵前癌病変の進展に必須であることを見出した。さらには *Ehmt* が欠損すると ADM の誘導は同様にみられるものの、炎症の消退と共に ADM の細胞群が逆に非 ADM 細胞に凌駕され、一か月後には PanIN がわずかに残存するのみとなることを見出した。これは炎症下での前癌状態の細胞間の競合プロセス、さらには前癌病変進行の不可逆性に Ehmt が重要な働きを有する可能性を示唆した。現在、その分子メカニズムをさらに検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Oyama Hiroki, Tada Minoru, Takagi Kaoru, Tateishi Keisuke, Hamada Tsuyoshi, Nakai Yousuke, Hakuta Ryunosuke, Ijichi Hideaki, Ishigaki Kazunaga, Kanai Sachiko, Kogure Hirofumi, Mizuno Suguru, Saito Kei, Saito Tomotaka, Sato Tatsuya, Suzuki Tatsunori, Takahara Naminatsu, Morishita Yasuyuki, Koike Kazuhiko	4. 巻 158
2. 論文標題 Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 226 ~ 237
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1053/j.gastro.2019.08.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------