



Title	A Role for Periostin Pathological Variants and Their Interaction with HSP70-1a in Promoting Pancreatic Cancer Progression and Chemoresistance
Author(s)	常俊, 保夫
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/101796">https://doi.org/10.18910/101796</a>
rights	This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	常俊 保夫
論文題名 Title	A Role for Periostin Pathological Variants and Their Interaction with HSP70-1a in Promoting Pancreatic Cancer Progression and Chemoresistance (膵癌の進行と化学療法抵抗性におけるHSP70-1aと相互作用する病的ペリオスチンの役割)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕	
<p>膵癌は5年生存率約10%と予後不良な癌種であり、近年増加傾向にある。初期症状がほとんど見られないため、進行した段階で初めて診断される患者が多いことや、早期に治療抵抗性を示すことが予後不良の要因である。膵癌の主な組織型は腺癌で、その大部分は膵管上皮由来の膵管腺癌 (PDAC) であり、全膵悪性腫瘍の90%以上を占める。PDACは豊富な細胞外マトリックス蛋白質 (ECM) からなる間質を有しており、従来の抗癌剤治療や新しい標的治療の有効性が低い。近年ECM中の癌関連線維芽細胞 (CAF) は治療介入の有望な標的として注目されている。しかしながら、CAF特異的なマーカーが乏しく、CAFサブタイプも不明確であるため、臨床試験で有効性を示す、間質をターゲットにした薬剤は存在していない。ペリオスチン (Pn) は、主にCAFから分泌されるECM蛋白質の一つであり、PDACを含む様々な悪性腫瘍において、癌の進行・転移・化学療法抵抗性に関連することが知られている。また、これまでにPn陽性CAFの発現量がPDACの臨床病期・予後と正の相関を示すことも報告されており、PDAC間質をターゲットとした、早期診断・治療の新たな標的となる可能性がある。これまでに我々は、乳癌においてPnのC末端領域に存在する選択的スプライシングバリエント (ASVs) の内、エクソン21を持つバリエント (病的Pnバリエント) が乳癌CAFで高発現する一方、エクソン17と21を欠くPnバリエント (生理的Pnバリエント) は様々な健常臓器で発現していることを報告してきた。そこでPDACにおけるPn-ASVsに着目し、その分布パターンと癌進行における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>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>PDAC臨床サンプルを免疫染色およびIn situ hybridization法にて検討したところ、病的および生理的PnバリエントとともにPDAC間質に存在するCAFに強いシグナルを認め、膵癌CAFにおけるPn蛋白生成・分泌が示唆された。また、細胞株を用いた検討においてもmRNA、蛋白レベルとともにCAF &gt; 膵癌細胞で病的および生理的Pnの高発現を確認した。同様に臨床サンプルを用いたsingle cell解析でもCAFにおけるPn高発現が明らかとなった。続いてPn-lineage tracingマウスを用いた同種腫瘍移植PDACモデルにおいて、主にCAFがPnを分泌すること、RNAシークエンス解析では、Pn陽性CAFはPn陰性CAFと比較して様々なCollagen、IntegrinやFibronectin1、Tgf-β、Mmp、WntなどECMシグナルカスケードに関わる因子、またCcl12、Ccl17、Ccl11などのケモカインの発現が高く、Pn陽性CAFが化学療法抵抗性を惹起する腫瘍微小環境形成に関与していると考えられた。そこでCAF細胞株および膵癌細胞株の共培養上清を用いたリコンビナントPnによるpulldown assayとLC/MS解析を実施し、病的Pnのみに結合する共役蛋白としてHSP70を同定した。HSP70ファミリーの内、特に癌において発現誘導されるHSP70-1aが膵癌細胞株で高発現しており、ゲムシタビン (GEM) を用いた膵癌細胞株生存試験ではリコンビナント病的Pn蛋白により得られたGEM抵抗性がHSP70-1aノックダウンにより打ち消される結果となった。この結果はCAF由来の病的Pnと膵癌細胞由来のHSP70-1aが二量体化し、癌細胞の化学療法抵抗性に関与することを示唆した。In silico解析ではPn C末端での選択的スプライシングにより、C末端側だけでなくN末端蛋白質領域においてもアミノ酸配列が同一にもかかわらず立体構造が変化し、HSP70-1a蛋白と病的Pnとの結合部位は生理的Pnのそれと大きく異なることが予測され、C末端に存在するPn選択的スプライシングバリエントがC末端領域のみならず、N末端側の機能にも影響を与えている可能性が示唆された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>PDACにおける病的Pnバリエント発現細胞および病的Pnバリエント共役蛋白の同定検討を行った。PDACにおいても間質に存在するCAFが病的Pnバリエントを高発現・分泌しており、膵癌細胞が分泌するHSP70-1aと相互作用し抗癌剤抵抗性に関与することが明らかとなった。以上から病的PnバリエントはPDACにおける抗癌剤抵抗性に対する診断・治療ターゲットとなる可能性が示唆された。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 常俊保夫		
論文審査担当者	(職)	氏名
	主査 大阪大学教授	山本 浩一
	副査 大阪大学教授	竹屋 泰

## 論文審査の結果の要旨

豊富な癌間質を有する肺管腺癌 (PDAC) は、予後不良の悪性腫瘍である。ペリオスチン (Pn) は様々な癌種で転移再発に関与することが知られており、近年乳癌において病的Pn-alternative splicing variants (ASV) が見出され、治療ターゲットとなることが示唆された。本研究では、生理的および病的Pn-ASVに注目し、PDACにおけるPn発現細胞の特徴と各ASVの機能の違いを検討した。その結果、癌関連線維芽細胞 (CAF) が病的Pn-ASVを分泌し、病的Pn-ASV陽性CAFは化学療法抵抗性微小環境を形成する遺伝子が高発現していた。さらに、病的Pn-ASVと相互作用するタンパク質HSP70-1aを同定し、ゲムシタビンによるPDACアポトーシス抑制シグナルを明らかにした。これらの結果より、病的Pn-ASVは間質豊富なPDACにおける治療・診断標的となる可能性が示唆され、学位の授与に値すると考えられる。