

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Increased Bcl-xL expression in pancreatic neoplasia promotes carcinogenesis by inhibiting senescence and apoptosis  |
| Author(s)    | 池澤, 賢治  |
| Citation     | 大阪大学, 2017, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/67034">https://hdl.handle.net/11094/67034</a>   |
| rights       |   |
| Note         | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 池澤 賢治

|         | (職) | 氏名              |
|---------|-----|-----------------|
| 論文審査担当者 | 主査  | 大阪大学教授<br>竹原 昭一 |
|         | 副査  | 大阪大学教授<br>藤井 英一 |
|         | 副査  | 大阪大学教授<br>森 正樹  |

## 論文審査の結果の要旨

膵癌は5年生存率が5%以下と極めて予後不良な癌で、既存治療では十分な効果が得られていないのが現状である。そのため、新たな治療法が求められている。

本論文では、マウス膵発癌モデル、膵切除臨床検体を用い、前癌病変のPanINsから膵癌への進展に伴いBcl-xLの発現が増加することを示した。マウス膵発癌モデルでBcl-xL強制発現により、膵発癌までの期間と生存期間は有意に短縮し、PanINsでのアポトーシスおよび細胞老化が抑制されることを示した。またマウス膵発癌モデルでBcl-xL欠損によりPanINsでの細胞老化が増加すること、ヒト膵癌細胞株でのBcl-xLノックダウンによりアポトーシスと細胞老化が増加することを示した。

これらの結果からBcl-xL抑制が膵癌およびPanINsに対する新たな治療法となりうる可能性が示唆され、今後Bcl-xLを標的とした新規治療の開発が期待される。本論文は学位の授与に値すると思われる。

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

|  |  |
|--|--|
| 氏 名<br>Name  | 池澤 賢治  |
| 論文題名<br>Title  | Increased Bcl-xL expression in pancreatic neoplasia promotes carcinogenesis by inhibiting senescence and apoptosis (膵腫瘍におけるBcl-xL発現上昇は、細胞老化とアポトーシスの抑制を通じて、膵癌への進展を促進する) |
| 論文内容の要旨  |  |
| 〔目的(Purpose)〕  |  |
| <p>膵癌は極めて悪性度の高い癌の一つであり、5年生存率は5%以下と極めて不良である。Pancreatic intraepithelial neoplasias (PanINs)は膵癌前癌病変の代表的なものであり、その異型度によりPanIN-1,2,3に分類される。膵癌の代表的な遺伝子変異としてKras, p53, p16, SMAD4の遺伝子変異が知られており、その中でもKras変異はPanIN-1から高率に認められることが報告されている。一方、抗アポトーシス蛋白の一つであるBcl-xLは膵癌の約90%に高発現することが、免疫組織化学的検討により示されている。しかし、PanINsにおけるBcl-xLの発現や膵腫瘍進展におけるBcl-xLの意義は未だ明らかではない。そこで本研究では、マウス膵発癌モデルやヒト膵切除検体を用いてPanINsにおけるBcl-xL発現を検討した。またBcl-xL Tgマウス、Bcl-xL KOマウス、ヒト膵癌細胞株を用いることで膵腫瘍進展におけるBcl-xLの意義を検討した。</p>  |  |
| 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕  |  |
| <p>膵特異的に変異型Kras遺伝子を発現する遺伝子改変マウス(P-KrasG12Dマウス)は、PanINsの数と異型度がそれぞれ経時的に増加し、生後1年の時点で55.6%に浸潤性膵癌を呈した。免疫組織化学的検討において、正常膵管に比してPanIN-1はBcl-xLの発現が上昇しており、その発現はPanIN-2/3、膵癌への進展に伴い有意に増加した。細胞老化のマーカーであるSenescence-associated <math>\beta</math>-galactosidase(SA-<math>\beta</math>-gal)染色、p21染色での検討で、細胞老化細胞はPanIN-1で多く認められたが、PanIN-2/3・膵癌ではほとんど認められなかった。ヒト膵切除検体での検討で、Bcl-xLの発現は正常膵管に比してPanIN-1で有意に増加し、PanIN-2/3、膵癌への進展に伴い更に増加した。</p> <p>変異型Kras存在下のBcl-xL発現の意義を検討するため、P-KrasG12DマウスとBcl-xL TgマウスあるいはBcl-xL KOマウスを交配し、Bcl-xL Tg P-KrasG12DマウスとBcl-xL KO P-KrasG12Dマウスをそれぞれ作成した。P-KrasG12Dマウスは生後7ヶ月の時点まで膵癌を認めなかったが、同腹のBcl-xL Tg P-KrasG12Dマウスは生後4ヶ月で全マウスに膵癌を認めた。また、全マウスが生後1年以内に死亡し、有意な生存期間の短縮を認めた。Bcl-xL Tg P-KrasG12Dマウスでは、PanIN-1での細胞老化がP-KrasG12Dマウスと比して有意に減少していた。一方、PanIN-3においてアポトーシスが有意に減少していた。生後1年のBcl-xL KO P-KrasG12Dマウスでは、同腹のP-KrasG12Dマウスに比してPanIN-2/3での細胞老化が有意に増加し、発癌率は低下した。Kras変異を伴うヒト膵癌細胞株(PANC-1・MIA PaCa-2)に対しBcl-xL knockdownを施行したところ、アポトーシス細胞とSA-<math>\beta</math>-gal陽性細胞の増加を認めた。</p> |  |
| 〔総括(Conclusion)〕   |  |
| <p>PanIN-1からPanIN-2/3、膵癌への膵腫瘍進展に伴い、Bcl-xLの発現は段階的に増加し、細胞老化は減少した。Bcl-xLの発現亢進は、PanINsにおける細胞老化とアポトーシスを抑制し、膵発癌を増加させた。Bcl-xLの抑制はPanINsや膵癌細胞での細胞老化を増加させ、膵癌細胞でのアポトーシスを増加させた。膵腫瘍におけるBcl-xL発現上昇は、細胞老化とアポトーシスの抑制を通じて、膵癌への進展を促進することが示唆された。</p>   |  |