

Title	Role of histone deacetylase 1 in distant metastasis of pancreatic ductal cancer
Author(s)	新毛, 豪
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/72534">https://hdl.handle.net/11094/72534</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) 新毛 豪	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副 査 <del>新井 謙一</del> 大阪大学教授 北島 恒和
	副 査 大阪大学教授 野口 真三郎
論文審査の結果の要旨	
<p>本研究ではエピジェネティック機構のうち、ヒストン脱アセチル化酵素1 (HDAC1) に着目した。膵癌切除検体を用いた免疫組織化学の評価により、膵癌細胞のHDAC1高発現が遠隔転移再発の有意な危険因子であることを明らかにした。膵癌細胞株を用いた実験では、HDAC1発現/活性が上皮間葉転換 (EMT) を介して浸潤能に関わることを示した。さらにHDAC阻害薬の使用は、HDAC1活性の低下によりEMTの改善を介して浸潤能を抑制することを明らかにした。以上より、膵癌ではHDAC1がEMTを介して膵癌転移を制御している可能性が示された。</p> <p>本研究は、エピジェネティック機構の一つであるHDAC1の膵癌における役割を明らかにしたものであり、加えて他癌でも臨床試験が進行しているHDAC阻害薬が膵癌治療の発展に寄与する可能性を示したものとして評価される。よって、審査の結果、本論文の筆者は、博士 (医学) の学位授与に値する。</p>	

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	新毛 豪
論文題名 Title	Role of histone deacetylase 1 in distant metastasis of pancreatic ductal cancer (浸潤性膵管癌の遠隔転移におけるヒストン脱アセチル化酵素1の役割)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
<p>膵癌の5年生存率は8%であり、早期から浸潤・転移して全身に広がり、局所療法のみでは治癒困難な予後不良の癌である。切除可能な早期膵癌に対する現在の標準治療は、手術治療に加えて術後補助化学療法を行うことであり、手術単独に比べて有意に再発率を低下させた。しかし、それでも術後転移再発は半数以上の症例に認められ、術後補助化学療法だけでは膵癌細胞の転移を十分に抑制できているとは言えない。膵癌組織中には転移能を有した癌細胞が多く含まれると考えられ、転移を起こす前に転移能を抑制する治療の追加を行うことは現在の治療成績を向上させる可能性がある。癌の浸潤・転移を引き起こす変化として上皮間葉転換(Epithelial-mesenchymal transition; EMT)が知られ、EMTは同じく可逆的变化であるエピジェネティック機構の関与が報告されている。当教室では胆道癌のEMTにヒストン脱アセチル化酵素1(HDAC1)が関わることを証明したが、膵癌でのHDAC1についての報告は少ない。本研究では膵癌遠隔転移におけるHDAC1の役割について検討を行うことを目的とした。</p>	
〔方 法(Methods)〕	
<p>2007年3月から2013年9月の期間に当科で膵切除を施行した膵癌切除検体(n=103)を使用し、免疫組織化学を用いてHDAC1発現を評価し、予後との関係について調べた。</p> <p>細胞実験では4種類の膵癌細胞株(PSN1, MiaPaCa2, Panc1, BxPC3)を用い、HDAC1の発現(mRNA/蛋白)および活性、EMT、浸潤能について評価した。EMTは上皮/間葉系マーカー(CK-19/Vimentin)、およびEMT関連転写因子(SNAIL, SLUG, ZEB1)について調べた。mRNAと蛋白の発現の評価に、それぞれqRT-PCR法とウェスタンブロット法/免疫細胞染色法を用いた。HDAC1活性は核蛋白をELISA法で評価し、浸潤能はCell Invasion Assayで評価した。選択的HDAC1阻害剤と汎HDAC阻害剤を使用し、HDAC1が高発現であった膵癌細胞株(PSN1, MiaPaCa2)の変化について評価した。HDAC1発現に関連したSNAILの機能解析のため、膵癌細胞株(PSN1)にsiSNAILを遺伝子導入して発現を抑制し、EMT変化について評価し、この細胞実験結果を検証するため、膵癌切除検体の連続切片を用いてHDAC1発現とSNAIL発現を免疫組織化学で評価し比較した。</p> <p>抗癌剤治療、放射線治療が膵癌細胞のHDAC1発現にどのような影響を及ぼすかを検討するため、ゲムシタピン(GEM)に長期暴露して樹立したGEM耐性株と、放射線に長期暴露して樹立した放射線耐性株を用い、それぞれの親株とHDAC1発現を比較した。また術前治療の有無が切除検体でのHDAC1発現率に与える影響について検討した。</p>	
〔成 績(Results)〕	
<p>膵癌切除検体のHDAC1発現細胞数を測定して半定量化し、中央値で2群に分けたところHDAC1高発現群で有意に無増悪生存期間が短く、臨床病理学的因子を含めた多変量解析でも、HDAC1高発現は独立した予後不良因子であった(p=0.0207)。再発形式についてのサブ解析では、HDAC1高発現群は遠隔転移までの期間が有意に短かった(p=0.0123)。膵癌細胞株を用いた検証では、HDAC1活性が高い細胞株(PSN1, MiaPaCa2)で、CK-19の発現が低く、Vimentinの発現が高く、浸潤能も高く、EMT関連転写因子の中では、SNAIL, ZEB1が高い発現を示した。選択的HDAC1阻害剤と汎HDAC阻害剤の添加ではいずれもCK-19が有意に増加し(p=0.0087)、Vimentinが有意に低下し(p=0.0009)、浸潤能も有意に低下した(p&lt;0.0001)。EMT関連転写因子ではSNAILのみが有意な低下を認めた(p=0.0008)。SNAIL遺伝子発現抑制実験ではHDAC阻害実験結果と同様の結果が得られた。臨床検体連続切片の免疫組織化学にてHDAC1高発現を示す膵癌細胞でSNAILは高発現であった。GEM耐性株、放射線耐性株におけるHDAC1発現は親株と差はなく、術前治療の有無はHDAC1発現と関係は認められなかった(p=0.8996)。</p>	
〔総 括(Conclusion)〕	
<p>膵癌におけるHDAC1高発現は、遠隔転移再発の有意なリスク因子であり、HDAC1を標的とした治療を切除可能膵癌の標準治療に追加することで、SNAILを介したEMTの抑制によって転移を抑制し、膵癌治療の効果向上に寄与する可能性が示された。</p>	