



Title	Hyperglycemia enhances pancreatic cancer progression accompanied by elevations in phosphorylated STAT3 and MYC levels
Author(s)	佐藤, 克彦
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/81874
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	佐藤 克彦
論文題名 Title	Hyperglycemia enhances pancreatic cancer progression accompanied by elevations in phosphorylated STAT3 and MYC levels (高血糖はSTAT3のリン酸化とMYC発現増強を伴い膵癌進展を促進する)
論文内容の要旨(Abstract of Thesis) 〔目 的(Purpose)〕 膵癌は5年生存率が6.9%の予後不良癌である。糖尿病と膵癌の関連は深く、膵癌患者の25.9%に糖尿病既往があり、糖尿病患者の膵癌リスクは健常人の2倍であると報告されている。高血糖は糖尿病の重要な側面であり、高血糖と低インスリン血症を特徴とする1型糖尿病は膵癌リスクを上昇させる。また、5年以上膵癌発症がなく膵癌に糖尿病が先行していると考えられる患者群で、高血糖、高インスリン血症、HOMA-R高値が膵癌発症リスクファクターであり、観察期間が10年以上の長期罹患がリスクを上昇させると報告された。糖尿病と同様に膵癌の臨床的なリスクファクターとされる肥満と慢性膵炎は膵癌モデルマウスで膵癌を促進することが示されているが、糖尿病においてはこういった報告はない。我々は糖尿病の重要な側面である高血糖に注目し、高血糖が膵癌モデルマウスにおいて膵前癌病変であるPanINおよびその進展に与える影響を検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 膵特異的Kras変異マウスである <i>Kras^{LSL G12D} Pdx1Cre</i> マウスに7日齢で100mg/kgのストレプトゾトシン(STZ)を腹腔内投与し、膵発癌モデルマウスにインスリン依存性糖尿病を誘導した。12週齢でsacrificeを行い、HE染色を行った結果、膵前癌病変であるPanINの面積割合がSTZ投与群で増加し(control群: 0.73 ± 0.69%, STZ群: 4.8 ± 3.8%)、単位面積当たりのPanIN個数も同様に増加した(control群: 23 ± 21個/mm², STZ群: 80 ± 44個/mm²)。続いて、Kras変異を有する細胞株であるPANC-1とmPKC1、Kras野生型株であるBxPC3を4週間highもしくはlow glucoseのDMEMで培養し、WST AssayとSphere Formation Assayを施行した。結果、Kras変異を伴うPANC-1、mPKC1においてhigh glucose群でlow glucose群と比し、細胞増殖、sphere形成が増加していた。4週間のpreconditioningなしでは、これらの細胞増殖およびsphere形成の増強は確認できなかった。Kras野生型のBxPC3ではhigh glucose群ではlow glucose群と比し、細胞増殖の亢進やsphere形成の増強は確認されなかった。続いて、high glucose群で増殖やsphere形成能が亢進していたPANC1、mPKC1において蛋白発現を確認すると、STAT3のリン酸化およびMYCの発現が増強していた。STZ投与および非投与の膵発癌モデルマウスのPanINで免疫染色を行うと、STZ投与群で同様にSTAT3リン酸化とMYCの発現が増強していた。STAT3のリン酸化がhigh glucose下における細胞増殖やsphere形成に影響を与えているか検討するため、STAT3阻害薬であるSTATICを用いて、lowもしくはhigh glucoseで培養したKras変異型株 PANC-1、mPKC1において、STAT3抑制実験をおこなった。結果、STAT3阻害薬であるSTATIC1μMはhigh glucose培養群のSTAT3のリン酸化、MYCの発現をlow glucose培養群と同等まで低下させた。また1μMのSTATICはhigh glucose群で増加していた細胞増殖およびsphere 形成能もlow glucose群と同程度まで低下させた。High glucoseで培養したKras変異型株 PANC-1、mPKC1において、MYCをsiRNAでノックダウンするとSTAT3のリン酸化は減少しなかった。またMYCのノックダウンは細胞増殖には影響を与えなかったが、sphere形成能を低下させた。 〔総 括(Conclusion)〕 高血糖はSTAT3のリン酸化およびMYCの発現増強を伴って、膵発癌進展を増強する。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 佐藤 克彦		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	竹原 徹郎
	副 査 大阪大学教授	蘭 池 章
	副 査 大阪大学教授	下村 伊一郎

論文審査の結果の要旨

高血糖が膵発癌の進展を促進することを本論文で示した。ヒト膵癌を模倣することが知られている膵特異的Kras変異マウスに、 β 細胞特異的にネクロシスを誘導し糖尿病を誘発するストレプトゾトシンを投与することで、高血糖、低インスリン状態を呈する膵発癌モデルマウスを作成した。同モデルで、ストレプトゾトシン誘導糖尿病が膵前癌病変のPanINを進展させた。またKras変異をもつ膵癌細胞株とKras野生型の膵癌細胞株を4週間 low もしくはhigh glucose下でpreconditionすると、Kras変異を伴う細胞株でのみ細胞増殖とsphere形成が促進された。同条件下でKras野生型細胞株では、STAT3のリン酸化およびMYCの発現が増強していた。膵特異的Kras変異マウスにおいても、ストレプトゾトシン投与群でpSTAT3、MYCの発現が増強していた。異なるグルコース濃度で4週間培養することで癌細胞の増殖シグナル等の変化があることが興味深く、糖尿病がKras変異を伴う膵癌の進展に与える影響を示した点が意義深い。本研究は学位に値するものと認める。