

氏名:	福田 晃久	
所属先:	京都大学医学部附属病院 消化器内科	
Email:	fukuda26@kuhp.kyoto-u.ac.jp	
最終学位:	京都大学大学院医学研究科 (医学)	
略歴:	1997.4 京都大学医学部附属病院 研修医 1998 関西電力病院 研修医・医員 2003 京都大学大学院医学研究科 2008- UCSF ポスドク (日本学術振興会特別研究員 PD) 2012- 京都大学医学部附属病院消化器内科 医員 2014. 京都大学医学部附属病院消化器内科 助教 2019.11- 京都大学医学部附属病院消化器内科 講師	
研究分野:	医学生物学 (がん、分化、幹細胞)、特に膵がん	

膵発癌におけるクロマチンリモデリング因子 Brg1 の役割

福田晃久¹, 妹尾浩¹

¹京都大学医学研究科 消化器内科

膵癌は主に PanIN と IPMN の異なる前癌病変から発生するが、その分子機構は十分に明らかでない。ヒト膵癌の約 20%では SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体因子に不活化変異が認められ、癌化に関わることが示唆されるが、その機能的役割は不明であった。今回、クロマチンリモデリング因子 Brg1 の膵発癌における機能的役割について、及びそこから導き出された IPMN 膵癌 vs PanIN 膵癌での異なる起源細胞、発生機序について発表する。我々はまず Brg1 に焦点を当て、Kras 活性下に膵特異的に Brg1 ノックアウトしたマウスを作成した結果、IPMN 及び IPMN 由来の膵癌が自然発生することを見出し、Brg1 が膵臓で癌抑制的に働くことを明らかにした。IPMN 膵癌マウスでは、PanIN 膵癌を生じるマウスに比べ有意に予後がよく、転移・浸潤が少なく、ヒト IPMN 膵癌が PanIN 膵癌に比べて予後がよいことに合致した。遺伝子発現解析の結果、マウス IPMN 膵癌では PanIN 膵癌に比べ、癌進行に寄与する遺伝子群の発現が低下していた。さらに IPMN 発生の起源細胞について解析した結果、膵腺房細胞ではなく、膵管細胞であることが示された。一方、膵腺房細胞からの PanIN 膵癌の発生における Brg1 の役割について解析した結果、興味深いことに Brg1 は Sox9 の発現制御を介して PanIN 形成には必須であることが示された。以上より、膵癌発生においてクロマチンリモデリング因子が膵管細胞→IPMN 膵癌 vs 膵腺房細胞→PanIN 膵癌で全く異なる役割を果たすことが判明した。