

柳 昭 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Hyperglycaemia induces metabolic reprogramming into a glycolytic phenotype and promotes epithelial-mesenchymal transitions via YAP/TAZ-Hedgehog signalling axis in pancreatic cancer
(高血糖は膵癌に代謝的リプログラミングを誘導し、YAP/TAZ-Hedgehog シグナル軸を介して上皮間葉系転移を促進する)

膵がんは最も予後不良な消化器癌である。膵がんでは糖尿病の合併が高率に認められること、空腹時血糖の上昇と膵がん発症の間に関連が認められることなどから糖尿病は膵がんの危険因子であると考えられているが、糖尿病が膵がんのリスクとなる理由は明らかでない。YAP/TAZ シグナル伝達経路は様々ながん種において活性化しており、活性化 YAP/TAZ は核内で TEAD と相互作用することで、がん細胞の増殖や細胞死、上皮間葉転換などを制御することが知られている。しかし糖尿病で認められる高血糖が YAP/TAZ シグナル活性化を介して膵がんの進展促進を制御しているかについては明らかではない。申請者は高血糖による膵がん進展における YAP/TAZ シグナルの役割について検討を行った。

膵がんの切除手術を行った臨床検体(n = 147)を用いて、免疫組織化学的染色により評価した YAP/TAZ の発現と血糖コントロール、膵がん再発、生命予後との関連について検討を行ったところ、YAP/TAZ が強発現している症例では HbA1c 値が高く、膵がんの予後が不良であることが判明した。

次に申請者は、ヒト膵がん細胞株(AsPC-1 および PK8)を用いて培養液中のグルコース濃度が YAP/TAZ の発現レベルに及ぼす影響について検討を行った。その結果、高グルコース条件下においては膵がん細胞株における YAP/TAZ の発現量が上昇しており、YAP/TAZ の発現増加によって糖輸送担体である GLUT1 の発現量増加や解糖系の促進が引き起こされることが判明した。また高グルコース刺激による Akt リン酸化の亢進も認められた。申請者は、YAP/TAZ の発現増加が膵がん細胞株の浸潤能を高めること、薬剤抵抗性を規定する ABC 多剤排出トランスポーター(ABCB1)の発現レベルを高めることも見出した。Hedgehog シグナルは多くの膵がんにおいて活性化していることが知られている。申請者は siRNA や阻害剤を用いた検討の結果、YAP/TAZ は Hedgehog シグナル伝達を担う転写因子 Gli1 の核内発現を増加させることを解明した。さらに申請者は、STZ 高血糖マウスモデルを作製し、高血糖条件下では移植した膵がん細胞株の増大が認められること、免疫組織染色による YAP/TAZ の発現上昇および vimentin 発現上昇・E-cadherin 発現低下が認められること、また YAP/TAZ 阻害剤である K975 の投与により高血糖下で認められたがんの増大が抑制されることを見出し、in vivo においても高血糖が YAP/TAZ を介して膵がんの進展を制御していることを明らかにした。

審査の過程においては、がん細胞と間質細胞における YAP/TAZ 発現様式の違い、使用した膵がん細胞株における遺伝子プロファイル、K975 による YAP/TAZ 発現量変化の分子機構、K975 投与が正常細胞に与える影響、高グルコースによる YAP/TAZ 発現変化のタイムコース、YAP リン酸化の上流シグナル、YAP/TAZ と膵がんサブタイプの関連、高血糖による YAP/TAZ 発現制御メカニズム、膵がん治療における血糖コントロールの意義などについて様々な質疑がなされ、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、高血糖が膵がんにおける YAP/TAZ シグナル伝達を介して、膵がんの進展や転移に関与するという新たな知見を提示したものである。膵がん治療における高血糖の重要性およびその分子機構について明らかにしたものであり、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長 病態生化学担当教授

山 崎 和 也