

砂口天兵 学位論文審査要旨

主 査 磯 本 一
副主査 中 曾 一 裕
同 藤 原 義 之

主論文

High glucose-stimulated aPKC activation promotes pancreatic cancer cell progression through YAP signaling

(高グルコース刺激によるaPKCの活性化はYAPシグナルを介して膵癌細胞の進行を促進する)

(著者：砂口天兵、堀越洋輔、花木武彦、坂本照尚、中曾一裕、酒井知恵子、山下和成、大野茂男、藤原義之、松浦達也)

令和5年 Anticancer Research 43巻 4843頁～4853頁

参考論文

1. Tyro3 promotes chemoresistance via increased LC3 expression in pancreatic cancer

(Tyro3はLC3の発現増加を介して膵癌の化学療法抵抗性を促進する)

(著者：原和志、堀越洋輔、森本昌樹、中曾一裕、砂口天兵、倉敷達之、中山祐二、花木武彦、山本学、坂本照尚、藤原義之、松浦達也)

令和5年 Translational Oncology 28巻 101608

学 位 論 文 要 旨

High glucose-stimulated aPKC activation promotes pancreatic cancer cell progression through YAP signaling

(高グルコース刺激によるaPKCの活性化はYAPシグナルを介して膵癌細胞の進行を促進する)

糖尿病は、膵癌の危険因子とされるが、高血糖状態が持続することでの膵癌発生や進展に対する影響の詳細は不明である。これまでに膵癌細胞の進展にaPKCの活性化が関わることを報告してきた。本研究では、高グルコース刺激によりaPKCの活性化が誘導され膵癌細胞の進展を促進するか検討した。また、aPKCによる活性化制御を受けるYAPシグナルに対する影響について検討した。

方 法

ヒト膵癌細胞株 (MIA PaCa-2、Panc-1) を用いて、高グルコース刺激が膵癌細胞の増殖、遊走、浸潤を促進するかどうかを検証した。また、aPKCの活性およびYAPの活性変化についても検討した。さらに、aPKCとYAPの発現抑制を行い膵癌細胞の増殖、遊走、浸潤変化を検討した。一方、aPKCと相互作用するPar-3は、aPKCの活性を抑制することが報告されている。そこで、高グルコース刺激に伴うaPKCとYAPの活性変化、さらに膵癌細胞の進展に対するPar-3の過剰発現および発現抑制の影響を検討した。

結 果

高グルコース刺激により膵癌細胞の増殖、遊走、浸潤が促進された。この時、aPKC活性化型であるリン酸化型aPKCの増加が確認された。このaPKC活性化は、グルコース類似物質で解糖を阻害する2-deoxy-D-glucoseを膵癌細胞に処理するとリン酸化型aPKCの量が減少した。また、aPKCの発現抑制を行った結果、膵癌細胞の増殖、遊走、浸潤のいずれも抑制された。一方、細胞増殖の制御に関わるYAPシグナルは、aPKCを介して活性化されることが報告されている。高グルコース刺激によるaPKC活性化がYAPシグナルの活性化を誘導するか検討した。その結果、高グルコース刺激によりYAPの発現量は増加した。また、YAPの核への局在変化が確認されYAPシグナルの活性化が確認された。YAPは、癌の進展に関わるZEB1の発現を促進する。高グルコース刺激は、ZEB1の発現を亢進させた。これらYAP、ZEB1の発現と活性化は、aPKCの発現抑制により阻害された。さらにYAPの発現抑制は、高

グルコース刺激によって誘導される膵癌細胞の増殖、遊走、浸潤とZEB1の発現亢進は抑制された。一方、aPKC活性化を抑制するPar-3の過剰発現は、高グルコースによるaPKC活性化とYAPの発現増加および、活性化を阻害した。しかし、aPKC非結合型Par-3の過剰発現ではそれら阻害効果は確認されなかった。さらに、Par-3の発現抑制は、YAPおよびZEB1の発現が誘導された。

考 察

高グルコース刺激は、膵癌細胞の増殖、遊走、浸潤を促進することが確認された。この時、aPKCの過剰な活性化が確認された。これら高グルコースによる膵癌細胞の増殖、遊走、浸潤はaPKCの発現抑制により阻害され、高グルコースによる膵癌細胞の進展にaPKCの活性化が関与することが明らかとなった。

YAPは細胞の増殖、分化を制御する遺伝子のひとつである。この分子の活性制御にaPKCが関与することが報告された。そこで、高グルコース刺激によるaPKCの活性化は、YAPシグナルを制御し膵癌細胞の進展を制御するか検討した。その結果、高グルコース刺激によりYAPの発現と活性化が誘導された。また、YAPによる発現制御を受け、癌の進展に関わるZEB1の発現が高グルコース刺激により誘導された。このZEB1の発現はaPKCやYAPの発現抑制により阻害された。また、aPKCの活性を阻害するPar-3の過剰発現によっても抑制された。さらに、Par-3の発現抑制では、YAPとZEB1の発現亢進が観察されPar-3によるaPKCの活性制御を介してYAPシグナルが制御されていることが示唆された。

結 論

高グルコース刺激により誘導されるaPKCの活性化は、YAPシグナル伝達経路の活性化を介して、膵癌細胞の進展を促進することが明らかとなった。