

ERAP2 is a novel target involved in autophagy and activation of pancreatic stellate cells via UPR signaling pathway

関, 維雨

<https://hdl.handle.net/2324/4784440>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (C) 2021 IAP and EPC. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

氏名： 関 維雨 (Guan Weiyu)

論文名： ERAP2 is a novel target involved in autophagy and activation of pancreatic stellate cells via UPR signaling pathway

(ERAP2はUPRシグナル伝達経路を介した膵星細胞のオートファジーと活性化における新たな標的である)

区分： 甲

論文内容の要旨

背景；膵癌 (PDAC) の組織学的特徴として豊富な間質細胞がある。間質細胞中で中心的な役割を果たしている膵星細胞 (PSC) では、活性化にオートファジーが関与していることが分かっているものの、その詳細なメカニズムは不明である。そのため本研究の目的はPSCの詳細な活性化メカニズムを解明することとした。

方法；膵癌と慢性膵炎患者由来のPSC細胞間の遺伝子発現の違いをマイクロアレイ解析により比較した。

結果；マイクロアレイ解析の結果、ERAP2遺伝子が膵癌患者由来PSCで高発現していた。膵癌組織を用いた免疫染色では、膵癌間質でERAP2が高発現している群は低発現群に比べて予後が有意に不良であった。in vitro実験でPSCでERAP2をノックダウンしたところ、PSCのオートファジーが抑制され、PSCの活性自体も抑制されていた。また、その結果として癌間質相互作用も抑制されていた。このメカニズムはUnfolded protein response (UPR) シグナル伝達経路を介していた。In vivoでの実験では、ERAP2をノックダウンしたPSCとwild typeのPSCを、それぞれ膵癌細胞株と共にマウスの膵臓に同所移植を行ったところ、ERAP2ノックダウン群では有意に腫瘍の線維化と増殖が抑制され、さらにゲムシタビン治療の感受性も改善する結果であった。

結語；本研究結果によりオートファジーによって制御されるPSC活性化のメカニズムを明らかにし、ERAP2がPDACにおける有望な治療標的となりうる可能性が示唆された。