

## 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.

(別紙様式2)

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
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 小川 佳宏 副 査 九州大学 教授 馬場 英司 副 査 九州大学 教授 池田 史代

### 論文審査の結果の要旨

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知られているものの、詳細なメカニズムは不明である。本研究では、PSCの詳細な活性化メカニズムの解明を目的とした。

膵癌と慢性膵炎患者由来のPSC細胞間の遺伝子発現の相違をマイクロアレイ解析により検討した。その結果、Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 2 (ERAP2) 遺伝子が膵癌患者由来PSCにおいて高発現していた。膵癌組織を用いた免疫染色では、膵癌間質においてERAP2が高発現している群では低発現群に比較して予後が有意に不良であった。in vitro実験により、PSCにおいて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。その結果、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実験により、ERAP2をノックダウンしたPSCあるいは野生型PSCを膵癌細胞株とともにマウスの膵臓に同所移植を実施したところ、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、ゲムシタピン治療の感受性が改善することが明らかになった。本研究結果によりオートファジーにより制御されるPSC活性化のメカニズムが明らかになり、ERAP2がPDACにおける有望な治療標的となる可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。