

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	玉 川 空 樹
論文審査担当者 主 査 内科学 金 井 隆 典 内科学 片 岡 圭 亮 病理学 金 井 弥 栄 先端医科学（がん免疫） 籠 谷 勇 紀 学力確認担当者：金井 隆典 審査委員長：片岡 圭亮 試問日：2024年12月27日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Wnt-deficient and hypoxic environment orchestrates squamous reprogramming of human pancreatic ductal adenocarcinoma (Wnt 欠損・低酸素環境がヒト膵がんの扁平上皮リプログラミングを駆動する)				
悪性度の高い膵癌に至る悪性化の機序を解明するため、膵癌オルガノイドライブラリーを65例に拡充し、遺伝子編集技術を用いて分子細胞学的なメカニズムについて解析を行い、膵癌悪性化の連続的な変化を実証した。 審査では、膵癌オルガノイドライブラリーを拡充した意図について問われた。既報では今回目的とした高悪性度の膵癌オルガノイドが少数であったためその拡充を目的とし、進行癌を中心として合計65例、高悪性度のWnt/R-spondin非依存型を13例に拡充したと回答された。p63免疫染色において陰性例で一部弱陽性の細胞がある点や陽性例でもp63染色の偏りがある点について問われた。同一オルガノイド内でも細胞ごとにheterogeneityはあり、全体としては発現陰性でもわずかに陽性となる細胞は存在する。p63発現の偏りは極性を表しており、基底層側であるオルガノイド表面側のみp63を発現し、p63過剰発現オルガノイドでは細胞工学的に強制発現しているため極性なく全細胞が発現していると回答された。GATA6低下とp63上昇の関連性について問われた。実験レベルでは膵腺扁平上皮癌（pancreatic adenosquamous carcinoma: PASC）オルガノイドでGATA6を過剰発現させるとp63発現が低下することからGATA6はp63の発現抑制的に働いていることは予想される。研究結果からはGATA6発現が低下しその後p63発現が上昇すると考えられるが具体的な機序については解明されていないと回答された。p63発現上昇について細胞レベルでの変化について問われた。p63上昇過程の複数時点におけるシングルセルRNA-seqでは変化の中間段階と考えられる細胞を認めることから、個々の細胞で徐々に低酸素・Wnt欠乏環境に適応するようにp63を発現しPASCへと変化していると回答された。 PASCオルガノイド形成におけるWnt欠乏の必要性和役割について問われた。人工膵癌オルガノイドではGATA6抑制とKDM6A抑制あるいは低酸素環境のみではPASCは形成されず、Wnt/R-spondin欠乏環境下でのみPASCが形成されたことから、Wntというニッチ因子欠乏によりPASC方向への誘導がされると回答された。EZH2阻害薬の治療効果について問われた。in vivoではEZH2阻害薬単剤ではin vitroと同様の効果は得られず、in vitroではporcupine阻害薬を併用で治療効果が向上したことから実臨床でも他の化学療法へ上乗せ効果が期待されるが更なる検討が必要と回答された。 以上、本研究はp63の具体的な転写調節機序の解明や臨床症例における治療への応用など、検討すべき課題は残されているものの、低酸素環境とニッチ因子の欠乏に着目して膵癌の悪性化を明らかにした点において有意義な研究であると評価された。				