

【目的】 膵癌は予後不良な最難治性癌で、新規治療法開発は喫緊の課題である。我々は、SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体の中で必須ATPase ユニットとして働くクロマチンリモデリング因子 BRG1 に着目し、世界に先駆けて、膵癌における BRG1 の機能的役割をこれまで解明してきた (Nat Cell Biol 2014, J Clin Invest 2018)。我々は、①BRG1/SOX9 経路が、膵癌の形成促進に働き、BRG1 が SOX9 のプロモーターに直接結合して発現を促進することから、SOX9 が BRG1 の下流の鍵分子であること、②BRG1 ノックアウト (KO) により、既に形成された膵前がん病変がアポトーシスをきたして退縮すること、③BRG1/SOX9 経路はヒト膵癌においても保存されていることを見出した (J Clin Invest. 2018)。本研究では、既に形成された膵癌の増殖と転移における Brg1 の機能的役割を解明することを目的とした。

【方法】 Dual recombinase システムを用いて、膵特異的に Kras 変異と p53 欠失を導入し、かつ形成された膵癌においてタモキシフェン投与により任意の時期に Brg1 を KO できる独自の膵癌モデルマウスを作製した。

【結果】 Brg1 KO により膵癌細胞の増殖が低下し、アポトーシスが増加し、自然発症の膵癌モデルマウスの個体レベルでも膵癌の増大が有意に抑制された。転移能に関しては、脾臓移植肝転移モデルおよび腹腔内移植モデルにおいて、Brg1 KO により転移能が著しく抑制され、Brg1 が転移巣の形成に必須であることが明らかになった。さらに、Brg1 が膵癌細胞の幹細胞性、生存 (アポトーシス回避) に重要であることが示された。網羅的遺伝子解析の結果、Brg1 KO した膵癌細胞では hypoxic pathway の発現が著しく減少しており、Hif1a が標的遺伝子に結合して Hif1a の標的遺伝子を発現させるのに Brg1 が重要であることが示された。以上より、Brg1 は膵癌の幹細胞性、増大、転移巣形成に重要な働きをしていること、そのメカニズムとしては Brg1 による cMYC および Hif 経路の発現制御によるものであることが明らかになった。またヒト膵癌組織標本の免疫染色の結果、ヒト膵癌の約 8 割では BRG1 を発現していることが示された。以上の取り組みから、BRG1 が膵癌に対する有力な新規創薬・治療ターゲットになり得ることが明らかになった。さらに、既に形成されたヒト膵癌に対する BRG1 遮断効果を検討し、ヒト膵癌における治療標的としての妥当性をさらに検証した。その結果、BRG1 を発現しているヒト膵癌細胞、ヒト膵癌オルガノイドに対して、CRISPR/Cas9 による BRG1 KO を行った結果、BRG1 阻害によりヒト膵癌細胞、ヒト膵癌オルガノイドの増殖が抑制された。

クロマチン制御因子 BRG は膵癌の進行、転移に重要な働きをする

