

肥満状態での膵癌ドライバー遺伝子のエピジェネティクス異常を発見 ～膵癌発症の予測や発症阻害因子の開発に向けて～

膵癌の発生原因として、様々ながんドライバー遺伝子の異常が知られます。なかでも、癌遺伝子KRASの機能亢進や、癌抑制遺伝子p16CDKN2Aの機能欠失は、膵癌組織で中～高頻度で確認されています。一方で、がんドライバー遺伝子の変異の他に、メチル化異常によるエピジェネティックな遺伝子発現調節が破綻していることも知られています。最近、我々は、肥満マウスの膵臓外分泌細胞におけるDNAメチル化のパターンを網羅的に解析することにより、膵癌発症につながるメチル化異常を抽出しました。しかし、主要な膵癌関連遺伝子群のメチル化への影響の詳細については未解析でした。

今回、我々は、肥満マウスの膵臓外分泌細胞を用いて、6つの膵癌関連主要遺伝子（KRAS、p16CDKN2A、p53、Smad4、RNF43、GNAS）のメチル化を詳細に解析しました（下図参照）。その結果、癌抑制遺伝子として考えられていますRNF43のメチル化が有意に増加していることが判明しました。一方で、他の5つの遺伝子については、メチル化異常は認められませんでした。本成果は、ハイリスク因子に暴露している膵臓から膵癌細胞が発生・進展する分子機序の解明、さらにその阻害因子の開発等に繋がると期待されます。本成果は、BMC Research Notes誌に掲載されました(available online. DOI:10.1186/s13104-024-06757-0)。

*1,膵癌ガイドライン2009年度版

図：膵癌ドライバー遺伝子異常と膵癌発生・進展のモデル

