

【目的】 ヒト膵癌においては SWI/SNF 複合体の中で *ARID1A* に最も高頻度に不活化変異 (約 7%) が認められることから、*Arid1a* が癌抑制的に働く可能性が示唆されていたが、膵発癌における *Arid1a* の詳細な機能的役割はこれまで不明であった。本研究は、SWI/SNF 複合体の DNA 結合能を持つサブユニットである *Arid1A* に焦点を当てて、膵発癌における *Arid1A* の機能的役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】 膵特異的に *Kras^{G12D}* を発現させ、*Arid1A* を K.O. したマウス (*Ptf1a^{Cre/+}; Kras^{LSL-G12D}; Arid1A^{flax/flax}*) を作製、解析した。ヒト膵癌、膵管内乳頭状粘液性腫瘍 (IPMN) の病理組織標本を用いて免疫染色解析を行った。

【結果】 *Arid1a* がマウス膵において膵管細胞の分化を維持し、IPMN ならびに IPMN 由来膵癌の発生を抑制していることが明らかになった。*Arid1a* の欠失によって、膵管細胞が脱分化して可塑性を獲得し、IPMN および IPMN 由来膵癌が生じることをマウスの個体レベルで初めて明らかにした。さらに、分子メカニズムとして、膵管細胞の脱分化には *Sox9* の発現低下が、IPMN からの膵発癌には mTOR pathway が、それぞれ寄与していることを明らかにした。さらに、本研究により導き出された IPMN・IPMN 由来膵癌の新規マウスモデルを用いて、IPMN の起源細胞が膵管細胞であること、および IPMN からの膵がん発生のメカニズムを明らかにした。

本研究は、膵発癌におけるクロマチン制御因子 *Arid1a* の役割を明らかにしたのみならず、本研究の IPMN および IPMN 由来膵癌の新規遺伝子改変マウスモデルは、今後の IPMN および IPMN 由来膵癌の研究における有力なツールになり得ると考えられる。

Arid1a は膵管内乳頭状粘液性腫瘍 (IPMN) および IPMN 由来膵癌の形成を抑制する

