

平成 21 年 3 月 25 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2006～2009

課題番号：18590752

研究課題名（和文） 膵線維化の新しい機序の解明と膵癌上皮細胞・間葉系細胞転換誘導に関する研究

研究課題名（英文） Discovery of novel mechanism of pancreatic fibrosis and epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer

研究代表者

清水 京子(SHIMIZU KYOKO)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：90187451

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科

キーワード：線維化、がん、貪食、遺伝子発現、蛋白質

1. 研究計画の概要

1) 膵星細胞は細胞外基質やケモカインを産生し、膵の線維化に重要な役割を果たす。一方、膵星細胞には網内皮系細胞にみられるような貪食作用があることが確認されている。本研究では、膵星細胞の貪食能が膵線維化に対してどのような役割を果たすかを解明する。

2) 膵癌は線維化が高度な腫瘍で、膵癌の悪性度と膵星細胞の活性化とは密接な関係があると考えられる。膵癌は膵管由来であるため膵炎の合併が高率におこり、膵腺房細胞傷害を来す。まず、膵星細胞が傷害膵腺房細胞を貪食することで、膵癌の進展にどのように影響するかを検討する。

3) 膵癌の進展抑制を膵星細胞との関係から検討する。膵星細胞の貪食能が膵癌の増殖、浸潤、遊走能などに促進的に作用するか、抑制的に作用するかを検討する。その結果からどのような分子が関与しているかを検討し、膵星細胞の貪食能を利用して膵癌を直接的あるいは間接的に抑制可能なアプローチ方法を検討する。

2. 研究の進捗状況

膵星細胞の貪食能とその役割を検討するために、壊死膵腺房細胞を膵星細胞に接触させた。膵腺房細胞は膵星細胞に貪食され、このほかにも蛍光ビーズ、アポトーシス好中球、細菌なども膵星細胞によって貪食されることが明らかとなった。膵星細胞が網内皮細胞と同様に高度な貪食作用があることは、今回の研究で初めて解明されたことである。また、貪食後の膵星細胞は細胞外基質産生能が低下し、貪食していない膵星細胞に比べて膵線維化に対する作用が弱いことが確認された。つぎに、膵星細胞による貪食の有無が膵癌細

胞の悪性度にどのように関与するかを検討した。貪食後の膵星細胞は非貪食の膵星細胞と比較して著明に膵癌細胞株の増殖、浸潤、遊走能を抑制し、このことから膵星細胞は膵癌細胞に対して悪性度を増強する作用があるが、貪食した膵星細胞はこの作用が減弱することが確認された。膵星細胞から産生された TGF-beta 濃度測定したが、貪食の有無による TGF-beta 濃度に有意差はなく、また、TGF-beta 中和抗体によっても膵星細胞による影響に有意差はなく、貪食後の膵星細胞による膵癌細胞への悪性度の変化には TGF-beta は直接的には関与していないと思われた。つぎに膵星細胞が樹状細胞のような抗原提示細胞としての機能があるかを検討した。膵星細胞を蛍光標識した卵白アルブミン(OVA)と接触させると OVA は細胞内に取り込まれることが確認された。Interferon-gamma, interleukin 4, ionomycin, PMA, OVA にて膵星細胞を刺激し、フローサイトメトリーと RT-PCR にて MHC class I, class II, HLA-DR の発現を測定した。これらの刺激によって MHC class II 分子の発現刺激はなく、膵星細胞には抗原提示細胞としての作用はないと考えられた。この点は機能が非常に類似している肝星細胞と大きな相違点である。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。研究計画の概要の 1) と 2) までは終了している。現在、3) の内容について進行中である。

4. 今後の研究の推進方策

膵星細胞の貪食能を利用して、膵星細胞に貪

食可能なりポゾームのサイズと形状を検索し、デリバリーシステムとして有効なキャリアを作成する。この物質が膵星細胞の増殖や活性化に及ぼす影響を検討し、動物モデルを用いて有効な投与方法について検討する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件)

1. Shimizu K. Mechanism of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. J Gastroenterol 43: 823-832, 2008 査読有り
2. Tahara J, Shimizu K, Shiratori K. Engulfment of necrotic acinar cells by pancreatic stellate cells inhibits pancreatic fibrogenesis. Pancreas 37; 69-74, 2008. 査読有り
3. Shimizu K. Pancreatic stellate cells: Molecular mechanism of pancreatic fibrosis. J Gastroenterol Hepatol 23: Supple 1: S119-S121, 2008 査読有り

[学会発表](計 6 件)

1. Shimizu K, Morishita K, Haruta I, Shiratori K, Kobayashi M. Gram-Positive Infection Provokes Pancreatic Fibrogenesis. Digestive Disease Week and 109th Annual Meeting of the AGA Institute, May 17-22, 2008, San Diego, CA.

[図書](計 3 件)

1. 清水京子、白鳥敬子。専門医のための薬物療法 Q&A。渡辺純夫、三輪洋人監修、中外医学社 2008, P274