

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17407

研究課題名（和文）複雑微小環境クロストークからみた肥満による膵癌進展メカニズムの紐解き

研究課題名（英文）Elucidation of complex microenvironmental crosstalk between pancreatic cancer progression and obesity

研究代表者

西垣 瑠里子（Nishigaki, Ruriko）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・臨床研究医

研究者番号：60835164

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：通常食および高脂肪食で飼育したマウスから、非肥満内臓脂肪細胞（L-Adv）および肥満内臓脂肪細胞（O-Adv）を樹立した、O-Advの培養液の刺激により膵癌細胞の増殖・運動能・血管新生能は有意に促進された。O-Adv中のオステオポンチン（OPN）のブロックは、AKTリン酸化やVEGF発現を制御し、O-Advによる膵癌細胞の悪性化能を抑制した。

また、非肥満マウスと比較し、肥満マウス移植膵癌腫瘍の有意な増大をみとめたが、抗OPN抗体の投与によりその効果は抑制された。ヒト膵癌症例の検討では、非肥満患者と比較し肥満患者では膵癌の再発率が高く、内臓脂肪組織において有意なOPNの高発現をみとめた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過去の複数の疫学的研究により、肥満は膵癌のリスク因子であること、予後不良因子であることがわかっているが、そのメカニズムは不明である。本研究では、細胞実験・動物実験・ヒトの膵癌組織を使用し多角的に検討をおこない、肥満患者の脂肪細胞ではオステオポンチンが高発現し、血管新生を促進し膵癌細胞を悪性化へと誘導するという新たな知見をえた。今後の肥満関連の治療開発や膵癌予防への発展が期待される。

研究成果の概要（英文）：Visceral adipocytes cell lines were established from lean (L-Adv) and obese mice (O-Adv). Conditioned media from O-Adv significantly increased PDAC cell growth and migration and angiogenic capacity in both human and mice cells, compared to conditioned media from L-Adv. Blocking osteopontin (OPN) in O-Adv canceled O-Adv-induced effects through suppressing AKT phosphorylation and VEGFA expression. In the xenograft model, PDAC tumor volume was significantly increased in obese mice compared with lean mice, whereas blocking OPN significantly inhibited obesity-accelerated tumor growth. In PDAC patients with obesity, high OPN expression in adipose tissues was significantly associated with poor prognosis. In conclusion, obese adipocytes trigger aggressive transformation in PDAC cells to induce PDAC progression and accelerate angiogenesis via OPN secretion.

研究分野：消化器病

キーワード：膵癌 肥満 脂肪細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界的な社会問題となっている肥満は、糖尿病や心血管系疾患だけでなく、膵癌をはじめ種々の悪性腫瘍の発生を増加させることが過去の疫学研究により明らかとなっている。膵癌は、診断・治療ともに困難であり、最も悪性度が高い腫瘍のひとつであるが、肥満が膵癌の発生や予後に悪影響を及ぼすメカニズムは不明である。

2. 研究の目的

膵臓は周囲の後腹膜脂肪組織に囲まれた臓器であり、脂肪組織は膵臓にとって最大の微小環境と考えられる。われわれは、肥満に伴う脂肪組織の変化が、膵癌の発生・悪性化に寄与しているのではないかと考え、肥満が膵癌を進展するメカニズムの解明するために本研究を計画・遂行した。

3. 研究の方法

- (1) 細胞実験：
通常食および高脂肪食で飼育した C57BL/6J マウスから、非肥満関連内臓脂肪細胞(L-Ad) および肥満関連内臓脂肪細胞(O-Ad) を樹立した。
また、肥満症例からのヒト内臓脂肪細胞および、2種類の膵癌細胞、微小血管内皮細胞を使用した。
- (2) 動物実験：
非肥満および肥満化した SCID マウスの皮下に膵癌細胞を移植し、腫瘍増殖能を検討した。
- (3) ヒト膵癌組織の解析：68例のヒト膵癌症例の切除標本を使用し、膵癌組織と周囲の脂肪組織を検討した。

4. 研究成果

- (1) L-Ad および O-Ad と、マウス膵癌細胞およびヒト膵癌細胞を共培養したところ、いずれの膵癌細胞の増殖・浸潤能、血管内皮細胞の運動能・チューブ形成能を有意に促進した。
また、O-Ad の刺激により、膵癌細胞中の AKT はリン酸化や VEGF 発現を誘導された。
- (2) L-Ad と O-Ad の細胞培養液をプロテインアレイにより解析したところ、L-Ad と比較し O-Ad の培養液中で高発現する分泌タンパクを複数同定した。siRNA を用いて O-Ad からそれぞれの因子をノックダウンしスクリーニングをおこなったところ、O-Ad 中のオステオポンチン(OPN)をノックダウンすることにより、O-Ad による膵癌細胞の増殖・浸潤能、血管新生能の促進作用は阻害された。さらに、O-Ad 刺激による膵癌細胞の AKT リン酸化や VEGF の発現促進作用は、抗 OPN 抗体の投与により抑制された。
- (3) 次に、通常食を摂取させた非肥満マウスと高脂肪食を摂取させた肥満マウスの皮下に膵癌細胞を移植したところ、肥満マウス移植膵癌腫瘍の有意な増大をみとめたが、抗 OPN 抗体の投与により腫瘍の増大は抑制された。さらに、非肥満マウスと比較し肥満マウス中の腫瘍組織では、AKT リン酸化・VEGF 発現・血管新生・Ki67 が有意に高発現していた一方、抗 OPN 抗体投与群ではそれらの増強作用は減弱された。
- (4) 最後にヒト膵癌切除症例の検討において、非肥満患者と比較し肥満患者では、膵癌の再発率が高く、内臓脂肪組織中において有意な OPN の高発現をみとめた。さらに、肥満かつ内臓脂肪組織に OPN が高発現している症例では、膵癌の予後が最も不良であった。

結論：肥満症例の脂肪組織中でオステオポンチンが高発現し、膵癌の増殖・浸潤を直接促進する

とともに、血管新生を促進することにより間接的にも膵癌の悪性化に寄与することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Iwasaki H, Shimura T, Kitagawa M, Yamada T, Nishigaki R, Fukusada S, Okuda Y, Katano T, Horike SI, Kataoka H	4. 巻 14
2. 論文標題 A Novel Urinary miRNA Biomarker for Early Detection of Colorectal Cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 461
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14020461.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Okuda Y, Shimura T, Iwasaki H, Fukusada S, Nishigaki R, Kitagawa M, Katano T, Okamoto Y, Yamada T, Horike SI, Kataoka H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Urinary microRNA biomarkers for detecting the presence of esophageal cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 8508
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-87925-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fukusada S, Shimura T, Iwasaki H, Okuda Y, Katano T, Nishigaki R, Ozeki T, Kitagawa M, Nishie H, Tanaka M, Ozeki K, Kubota E, Tanida S, Kataoka H.	4. 巻 102
2. 論文標題 Relationship between Immunophenotype and Clinicopathological Findings for Superficial Nonampullary Duodenal Epithelial Tumor.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestion.	6. 最初と最後の頁 870-877
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000514812. Epub 2021 Apr 1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okuda Y, Shimura T, Iwasaki H, Katano T, Kitagawa M, Nishigaki R, Fukusada S, Natsume M, Tanaka M, Nishie H, Ozeki K, Yamada T, Kataoka H	4. 巻 102
2. 論文標題 Serum Exosomal Dicer Is a Useful Biomarker for Early Detection of Differentiated Gastric Adenocarcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 640-649
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000510993	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okuda Y, Shimura T, Iwasaki H, Katano T, Kitagawa M, Nishigaki R, Fukusada S, Natsume M, Tanaka M, Nishie H, Ozeki K, Yamada T, Kataoka H.	4. 巻 Oct 13
2. 論文標題 Serum Exosomal Dicer Is a Useful Biomarker for Early Detection of Differentiated Gastric Adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Digestion.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000510993.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwasaki H, Shimura T, Yamada T, Nishigaki R, Okuda Y, Fukusada S, Ozeki T, Kitagawa M, Katano T, Tanaka M, Nishie H, Ozeki K, Kubota E, Tanida S, Kataoka H	4. 巻 Feb 22
2. 論文標題 Novel and Simple Criteria for Predicting Mortality of Peptic Ulcer Disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6945-20.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukusada S, Shimura T, Iwasaki H, Okuda Y, Katano T, Nishigaki R, Ozeki T, Kitagawa M, Nishie H, Tanaka M, Ozeki K, Kubota E, Tanida S, Kataoka H.	4. 巻 Apr 1
2. 論文標題 Relationship between Immunophenotype and Clinicopathological Findings for Superficial Nonampullary Duodenal Epithelial Tumor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestion.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000514812.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 西垣瑠里子、志村貴也、奥田悠介、杉村直美、尾関貴紀、北川美香、岩崎弘靖、片野敬仁、田中守、西江裕忠、尾関啓司、久保田英嗣、谷田諭史、片岡洋望。
2. 発表標題 当院における消化器系免疫関連有害事象 (腸炎・肝炎・胆管炎) の現況
3. 学会等名 第107回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西垣瑠里子、志村貴也、尾関貴紀、北川美香、岩崎弘靖、片野敬仁、田中 守、西江裕忠、尾関啓司、久保田英嗣、谷田論史、片岡洋望
2. 発表標題 当院における免疫チェックポイント阻害薬に伴う大腸炎の臨床病態の検討
3. 学会等名 GI week 2021: 第17回日本消化管学会総会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西垣瑠里子、志村貴也、片岡洋望
2. 発表標題 当院における免疫チェックポイント阻害薬に伴う大腸炎の臨床病態の検討
3. 学会等名 第17回日本消化管学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------