

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07386

研究課題名（和文）DUSP6不活化膵臓がんの治療戦略

研究課題名（英文）Treatment Strategies for DUSP6 Inactivated Pancreatic Cancer

研究代表者

齋木 由利子 (Saiki, Yuriko)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：80311223

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：DUSP6はERK特異的リン酸化酵素であり、ERK活性の負のフィードバック制御因子として作用する。本研究では、Dusp6ノックアウトマウスを用いて、膵臓がん発生におけるDusp6の役割を探った。膵臓がんモデルマウス(KCマウス)とDusp6ノックアウトマウスを交配し、Dusp6のノックアウトアレルが野生、ヘテロ接合、ホモ接合であるKCマウスの膵臓の病変を解析した。Dusp6を欠損させたマウスでは、KrasG12Dを単独で発現させたマウスと比較して、浸潤がんの発生が有意に増加していた。これらのデータは、膵臓がんの進展におけるDusp6の腫瘍抑制的な役割を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在までに10種類のdual-specificity phosphataseが知られているが、DUSP6は其中でERK特異的な脱リン酸化酵素として最も早く同定された。はじめに、DUSP6が膵臓がんにおいて腫瘍抑制因子としてはたらく可能性が見いだされ、それにつづいて、卵巣がん、肺がんでもDUSP6の機能喪失性異常が報告されている。しかし、DUSP6の不活化により発癌がうながされることを、個体レベルで証明した報告はない。本研究は、世界に先駆けて生体内でのDUSP6の腫瘍抑制因子としての働きを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Dual-specificity phosphatase 6 (DUSP6) is an ERK-specific phosphatase and acts as a negative feedback regulator of ERK activity. In human pancreas, DUSP6 expression increases in Pan-IN lesions, but decreases in invasive lesions. In this study, we use Dusp6 knockout mice to explore the role of Dusp6 in KrasG12D-driven pancreatic carcinogenesis. We crossed Pdx1-Cre; KrasLSL-G12D (KC) mice and Dusp6 knockout mice to generate Pdx1-Cre; KrasLSL-G12D; Dusp6^{-/-} mice. To study the effects of deleting Dusp6 on pancreatic carcinogenesis, we generated aged-matched cohorts of KC mice, which were wild, heterozygous or homozygous for the knockout allele of Dusp6. Histological analysis revealed significantly increased acinar to ductal metaplasia (ADM) and PanIN lesions in mice lacking Dusp6 compared with KrasG12D expression alone. Our data suggest a tumor suppressive role of Dusp6 in pancreatic carcinogenesis.

研究分野：腫瘍病理、マウスモデル

キーワード：pancreatic cancer Dusp6

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵がんの予後は極めて悪く、外科切除以外に有効な治療法がない。新たな治療戦略の開発が望まれており、そのためには癌の進展の分子機構を解明する必要がある。膵臓がんでは、高率 (80-95%) に、KRAS の機能亢進性変異が認められる。KRAS の変異は前がん病変(PanIN)の段階から認められ、その下流の MAPK 経路の活性化が膵臓がんの発生に大きな役割をはたしていると考えられる。前癌病変から浸潤癌への進展にはいくつかのメカニズムが関与しているが、申請者らは、ヒトの浸潤性膵臓がんにおいて LOH(ヘテロ接合性の喪失)が高頻度に認められる染色体 12q21 に、Dual specificity phosphatase 6 (DUSP6)を見出し、研究してきた。DUSP6 は ERK 特異的な脱リン酸化酵素で、ネガティブフィードバック機構により、MAPK 経路の過剰活性化を防ぐ役割を担っていると考えられている。申請者らは、ヒト膵臓の前癌病変(PanIN)では、DUSP6 が発現しているのに対し、浸潤癌では、DUSP6 の発現が高頻度に低下していること、DUSP6 の発現が低下している膵臓がん細胞株では、MAPK 経路が活性化していることを明らかにしてきた。これらの事実は DUSP6 が前癌病変から浸潤性膵臓がんへの進展において腫瘍抑制因子としてはたらいっている可能性を示唆しているが、決定的な証拠は得られていない。

2. 研究の目的

Dusp6 不活化膵臓がんモデルマウスを作成し、膵臓がんの発生、進展において DUSP6 が担う役割を個体レベルで明らかにする

3. 研究の方法

Hingorani らが作製した LSL-KrasG12D;Pdx1-Cre マウス (KC マウス)は、膵臓の前駆細胞に特異的に Cre recombinase が発現し、膵臓に oncogenic な変異型 KrasG12D が発現する。このマウスでは 6 か月 ~ 1 年でヒト膵臓がんの前癌病変である膵上皮内腫瘍性病変 (PanIN) に類似した病変 (mPanIN) が観察され、2 年ほどで 20%程度に膵癌が発生する。このマウスと、Dusp6 ノックアウトマウスを交配させて、Dusp6 null の膵臓がん発生モデルマウスを作製した。

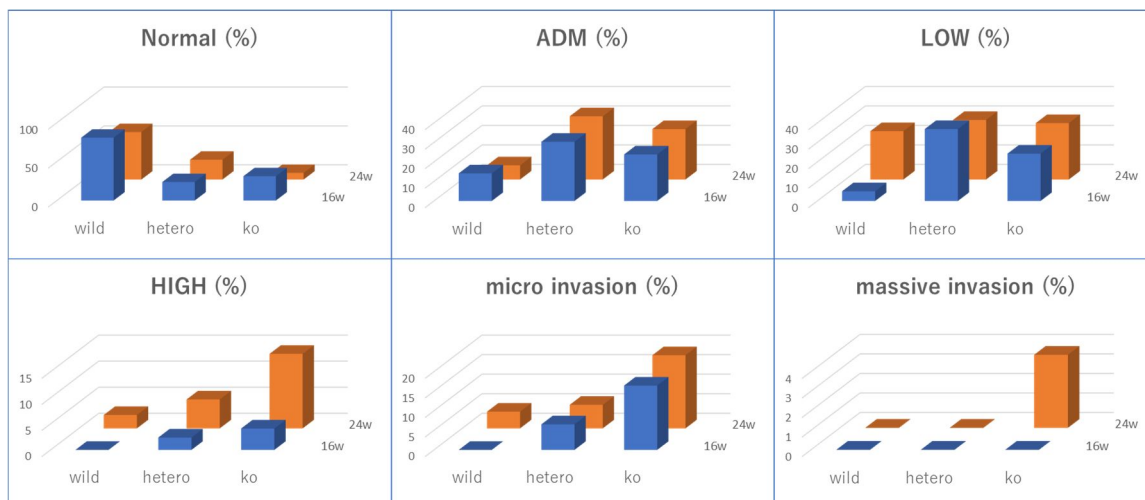
4. 研究成果

Table 1 に示したような、Dusp6KO、Hetero、Wild のアレルをもつ KC マウスを得た。

Table1. the numbers of Age-matched cohort study

Phenotype	Age (16w)	Age (24w)
Wild	2	2
Hetero	2	3
Knockout	4	3

膵臓を採取し、組織標本を作製した。正常膵管 (normal)、ADM(acinar-to-ductal metaplasia)、low grade PanIN、high grade PanIN、micro invasion、massive invasion、の数を計測し、割合 (%)を算出した。Dusp6wild と Hetero では、massive invasion は見られないが、Dusp6KO では、観察された。



この結果は Dusp6 が膵がんの進展過程において、癌抑制因子としてはたらくことを示している。現在までに 10 種類の dual-specificity phosphatase が知られているが、DUSP6 はその中で ERK 特異的な脱リン酸化酵素として最も早く同定された。申請者らは、DUSP6 が膵臓がんにおいて腫瘍抑制因子としてはたらく可能性を見出した。卵巣がん、肺がんにおける DUSP6 の機能喪失性異常が報告されている。しかし、DUSP6 の不活化により発癌がうながされることを、個体レベルで証明した報告はない。本研究では、世界に先駆けて生体内での DUSP6 の腫瘍抑制因子としての働きを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yuriko Saiki, Can Jiang, Masaki Ohmuraya, Toru Furukawa	4. 巻 14 (1):71
2. 論文標題 Genetic Mutations of Pancreatic Cancer and Genetically Engineered Mouse Models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14010071	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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Akiyuki Sasaki, Yuriko Saiki, Jiang Can, Toru Furukawa
2. 発表標題 Loss of Dusp6 enhance the KrasG12D-driven pancreatic carcinogenesis
3. 学会等名 JCA-AACR Conference on Advances in Pancreatic Cancer Research（国際学会）
4. 発表年 2022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
研究分担者	古川 徹 (Furukawa Toru) (30282122)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	

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
---------	---------