

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20806

研究課題名(和文) 膵癌の腺房細胞の形態学的変化の制御による浸潤抑制法の開発

研究課題名(英文) Development of a method to inhibit invasion of pancreatic cancer by controlling morphological changes of acinar cells

研究代表者

岐部 晋(KIBE, Shin)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：00910605

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌の浸潤の機序として、我々は過去に膵癌の先進部では細胞の腺房-導管異形成(ADM)様変化を認め、それが腫瘍浸潤に関わることを報告した。本研究ではその機序を検討し、ADM様変化のある腫瘍先進部では血管新生密度が高く、これが予後低下と相関することを明らかにした。さらに膵癌組織全体のうちADM様変化のある腫瘍先進部においてのみ、腫瘍関連マクロファージの増加を認め、この部位でMMP9が発現し、それが血管新生密度の高い部位と一致することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓は周囲を主要な血管や他臓器に囲まれた臓器である。そのため、膵癌の唯一の根治治療は外科的切除であるが、半数以上の症例は診断時にすでに遠隔転移や局所進行のために切除の対象とはならず、膵癌は予後不良な疾患である。本研究では、膵癌の浸潤に際して腺房細胞のADM様変化が生じる部位の周囲微小環境において、腫瘍関連マクロファージがMMP9という分子を発現することが、血管新生増生に関与し、ひいては浸潤に関与する可能性を示唆した。このことは、膵癌の浸潤機序の解明の一助となる非常に意義のある結果である。

研究成果の概要(英文)：We have previously reported that acinar-to-ductal metaplasia (ADM)-like changes were observed in the invasive front of pancreatic cancer and that they were associated with tumor invasion. In this study, we observed that the density of angiogenesis was significantly abundant in ADM-like lesions at the invasive front of pancreatic cancer and which correlated with a poor prognosis. Furthermore, we detected that tumor-associated macrophages were increased in the ADM-like lesion at the invasive front areas. Especially, in these areas, MMP9-positive macrophages were high, which correlated with the areas of high angiogenic density.

研究分野：医歯薬学

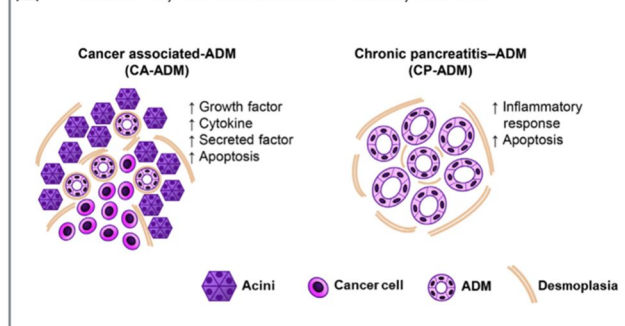
キーワード：膵癌 腫瘍微小環境 腫瘍浸潤 腺房-導管異形成(ADM) 腫瘍関連マクロファージ(TAM) 血管新生

1. 研究開始当初の背景

膵癌は予後不良な疾患であり、その一因として容易に周囲組織へ浸潤し、極めて特徴的な腫瘍微小環境を形成することが挙げられる。さらに膵腺房細胞が腺房-導管異形成 (acinar-to-ductal metaplasia: ADM) を起こし、前癌病変から多段階発癌形式を取るということが知られている (Morris, J. P., et al. J Clin Invest, 2010, J.L. Kopp, et al. Cancer Cell, 2012) が、これまで我々は、浸潤の機序として、膵癌の腫瘍先進部では膵腺房細胞が通常の膵炎で見られるものとは異なる独自の ADM 様変化を起こしており、これが線維増生を誘導していることを報告してきた (図 1: Kibe S, et al. Cancer Lett, 2019)。

しかしながら、この詳細な機序や、周囲微小環境中の他の細胞への影響については明らかになっていなかった。

図 1: Kibe S, et al. Cancer Lett, 2019



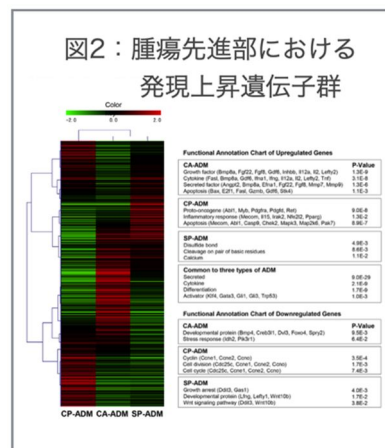
2. 研究の目的

本研究は、膵癌の腫瘍先進部において、腺房細胞の ADM 様変化とそれにつづく微小環境の改変によって引き起こされる浸潤機序を明らかにすることで、膵癌の局所浸潤を制御するためのターゲット細胞や分子を同定することが目的である。

3. 研究の方法

1) 膵癌組織での腫瘍先進部 ADM 様領域の各種細胞やサイトカインの分布の確認

腫瘍先進部の ADM 領域における腫瘍微小環境の詳細を把握するために、これまでの研究で判明した腫瘍先進部の ADM 様領域で発現が増加しているサイトカイン (図 2) の発現および免疫細胞や CAF の分布をヒトおよび KPC マウスの膵癌組織を用いて免疫染色で評価する。



(2) 腫瘍先進部における ADM 領域での細胞間関係について評価

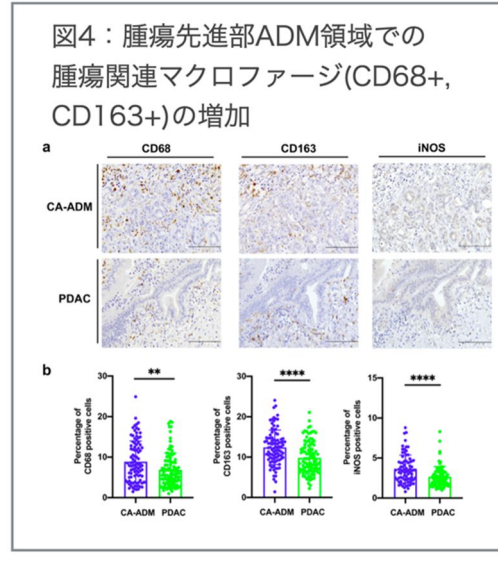
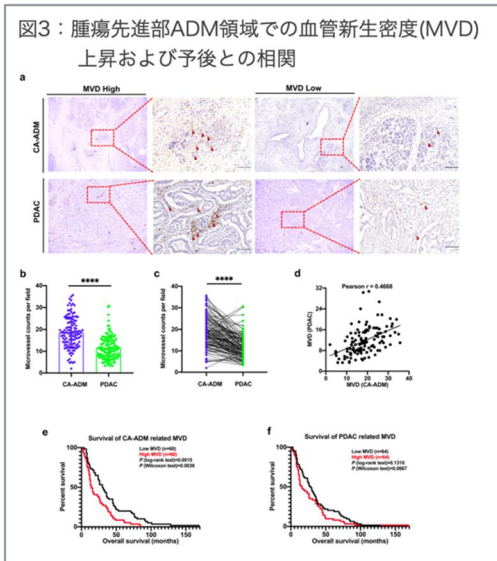
先の免疫染色の結果の関連を評価し、細胞間相互作用について検討を行う。ADM 様変化に特異的な細胞・分子を同定し、これについて in vitro で腫瘍浸潤部を再現し、その評価を行う。

4. 研究成果

(1) 膵癌組織での腫瘍先進部 ADM 様領域の各種細胞の分布の確認

ヒト手術検体および LSL-KrasG12D/+; LSL-Trp53R172H/+; Pdx-1-Cre 遺伝子改変マウス (KPC マウス) の膵癌組織において、ADM 様変化のある腫瘍先進部では血管新生密度が高いことを明らかにし、これが予後低下と相関することを明らかにした (図 3)。また、ADM 様変化のある腫瘍先進部における腫瘍微小環境を各種免疫細胞および CAF のマーカーを用いて免疫染色で検討したところ、腫瘍免疫抑制性の腫瘍関連マクロファージ (CD68 陽性、CD163 陽性) の増加を認めた (図 4)。

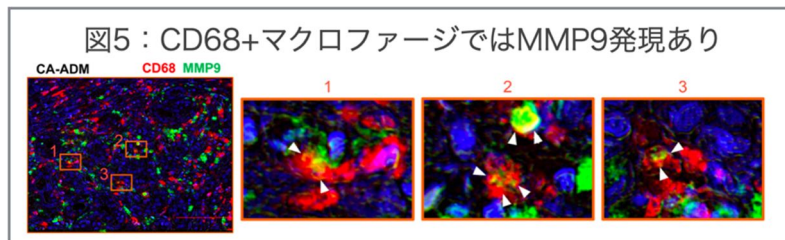
膵癌細胞が IL-12A を分泌し、単球細胞を微小環境にリクルートし、血管新生を促進するという報告があったため、ADM 様病変においても免疫染色を施行した。その結果、IL-12A の発現は ADM 様領域で癌の他の部位より亢進していることを明らかにした。



(2) 腫瘍先進部 ADM 領域での細胞間の関係について評価

腫瘍関連マクロファージの分布と IL12-A の発現について評価を行ったが、明らかな相関は認めなかった。

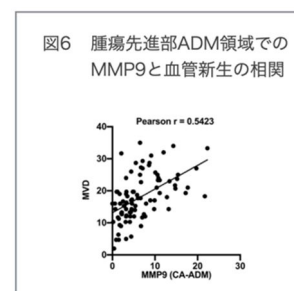
次に、腫瘍先進部 ADM 領域における腫瘍関連マクロファージの分布と、以前の検討で腫瘍先進部 ADM 領域で上昇していた遺伝子群に関連のある分子について、順に免疫染色で評価を行った。その結果、腫瘍関連 ADM 領域で Matrix Metalloproteinase-9(MMP9)の発現上昇を認め、さらにこれが、CD68 陽性マクロファージで発現を認めることを多重免疫染色で明らかにした(図5)。



MMP-9 は血管新生および ADM 形成に関与することが知られていることから、血管新生密度やマクロファージとの相関を評価したところ、膵癌の他の部位と異なり、腫瘍先進部の ADM 領域でのみ MMP9 の発現と血管新生密度の間に相関を認めた(表1および図6)

表1 MMP9との相関の有無

	膵癌全体	腫瘍先進部ADM領域
CD68+ macrophage	++	++
CD163+ macrophage	+	-
血管新生	-	+



(3) in vitro での解析

上記の結果を in vitro で確認を行った。具体的には、単球性白血病細胞株である THP-1 を用いて、抗腫瘍効果があるとされている M1 マクロファージ、免疫抑制系マクロファージである M2 マクロファージに分化させ、M2 マクロファージが血管新生を促進すること、MMP9 を高発現していることを示した。

以上の結果より、ADM 様変化のある腫瘍浸潤部では、CD68 陽性マクロファージが MMP9 を介して血管新生を促進している可能性が示唆された。この制御により膵癌の浸潤や転移の抑制につながる可能性があり、今後はこれについて解明を進めたいと考えている。

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 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fei Shuang, Ohuchida Kenoki, Kibe Shin, Yan Zilong, Iwamoto Chika, Shinkawa Tomohiko, Zhang Bo, Kawata Jun, Abe Toshiya, Ideno Noboru, Ikenaga Naoki, Nakata Kohei, Oda Yoshinao, Nakamura Masafumi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Involvement of angiogenesis in cancer-associated acinar-to-ductal metaplasia lesion of pancreatic cancer invasive front	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00432-022-04554-5	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 費双、大内田研宙、新川智彦、相良亜希子、張波、河田純、進藤幸治、森山大樹、池永直樹、仲田興平、小田義直、中村雅史
2. 発表標題 膵癌浸潤部周辺における癌関連腺房導管異型性の血管新生
3. 学会等名 第29回日本消化器関連学会週間（JDDW 2021）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 費双、大内田研宙、新川智彦、相良亜希子、張波、河田純、進藤幸治、森山大樹、池永直樹、仲田興平、小田義直、中村雅史
2. 発表標題 癌局所浸潤部周辺の癌関連腺房導管異型性における血管新生
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
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
研究協力者	費 双 (Fei Shuang)		

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