

令和 3 年 6 月 26 日現在

機関番号：81303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09469

研究課題名（和文）癌促進的微小環境を標的とした膵癌内視鏡的治療法の開発

研究課題名（英文）Target therapy for cancer-associated fibroblast in pancreatic cancer

研究代表者

虻江 誠（Abue, Makoto）

地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター（研究所）・がん幹細胞研究部・特任研究員

研究者番号：50599967

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：膵癌は現在においても治療奏効率の低い、難治性癌である。私たちは、膵癌の新たな治療標的の同定を目標に研究を進めた。微小環境との相互作用を検討した結果、CD109と膵癌との関係性に着目した。詳細な解析の結果、膵癌においてCD109は造腫瘍能・遊走能を促進することで、遠隔転移を誘発する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究の結果、膵癌の、特に遠隔転移に関係するあらたな分子を同定することができた。将来的な治療標的につながる成果である。

研究成果の概要（英文）：Pancreatic cancer is a life-threatening disease and resistant to conventional therapy. Our goal is to determine the new therapeutic target in pancreatic cancer. We analyzed the relationship between tumor cells and microenvironment and found that CD109 is a key player. We demonstrated that CD109 plays critical roles in tumorigenicity and migration capacity, and is associated with distant metastasis.

研究分野：腫瘍学

キーワード：膵癌

1. 研究開始当初の背景

本邦において2006年～2008年に診断された膵癌患者の5年相対生存率は7.9%と報告されている。この生存率はあらゆる癌種の中で最も低く、20%を下回るのは膵癌のみである。1993～1996年に診断された膵癌例の5年相対生存率は6.5%であり、様々な診断法や新しい抗がん剤が開発されてきた10年の時を経て、生存率に大きな改善はみられていない。罹患数も増加傾向にあり2015年には39000人、死亡数もほぼ同数の33000人と推測される。その原因として、早期発見が困難であるとともに、進行癌に対する有効な治療法がないことが挙げられる。従って、膵癌患者の予後を改善するためには進行例に対する画期的な治療法を開発することが急務である。膵癌は周囲に豊富な間質を伴うことが多く、癌と間質細胞の相互作用によって癌が進展すると考えられている。癌細胞は酸素が充分にある状態でも、酸化的リン酸化ではなく解糖系によってエネルギーを得ることがWarburg効果として古くから知られている。しかし、最近抗がん剤耐性や転移を示すような悪性度の高い癌細胞は、通常の癌細胞とは異なり、解糖系ではなく酸化的リン酸化によってエネルギーを得ている可能性が示唆され始めている。つい最近膵癌組織において、癌細胞からのシグナルによって誘導されるオートファジーにより間質細胞が非必須アミノ酸であるアラニンを出し、膵癌細胞がそのアラニンを酸化的リン酸化のエネルギー源として利用することで、細胞増殖を亢進させることが示された(Nature 2016)。つまり、間質細胞によって分泌される代謝物がエネルギー代謝系を変換させ癌進展に関与しているということである。また、近年の研究から、癌の進展には正常の生態免疫を抑制する機構が働いていることも示唆されている。腫瘍攻撃T細胞の活性化を抑制するチェックポイントシグナルのPDL1-PD-1シグナル系、骨髄由来抑制細胞(MDSC)や腫瘍関連マクロファージ(TAM)など、間質に存在する免疫細胞が主体となって癌を生態免疫防御機構から逃避させていると考えられている。遺伝子改変マウスにおいて膵癌間質を取り除くと、今までの概念とは逆に、膵癌進展が促進することが(Cancer Cell, 2014)示されたが、間質が癌進展に大きな働きを持っていることに疑う余地はない。申請者らも癌間質におけるMMP2の発現が膵癌浸潤に関与すること(Gastroenterology, 1994)、膵癌間質で産生される高濃度のPeriostin(POSTN)が膵癌の移動能を亢進させること(Int J Cancer, 2008)を明らかにしている。

POSTNはosteoblastic factorとして同定され、骨、歯牙、血管形成に重要な役割を果たす分泌蛋白であり、TGF β やBMP2に誘導され、細胞接着や増殖に重要な役割を果たしている。マイクロアレイによる網羅的解析によって正常組織にくらべ様々な癌組織に特異的に強く発現する分子として同定されてから、この分子の癌における役割が注目されるようになった。乳癌組織では間質におけるPOSTNの発現が転移に不可欠であることが示唆されていたが(Nature 2011)、膵癌においても、肝星細胞におけるPOSTN発現がTAMによって誘導され、肝転移に促進的な微小環境を創るのに重要な役割を演じていることが明らかになった(Nat Cell Biol 2016)。さらに、Gliomaにおいては、POSTNがTAMの集積に重要な役割を果たしていることも明らかとなり、POSTNが癌間質で癌進展に関与する因子をコントロールしている可能性が浮上してきている。

2. 研究の目的

本研究では、内視鏡的に使用可能な新たな治療法開発を目指して、まず癌の悪性度を規定する分子を解析することとし、以前から研究を続けているPOSTNに着目した。検討の結果、POSTNは肺癌において強力な予後不良因子であり、腫瘍増殖能や転移能に関係することをみいだした。このPOSTNはTGF β により誘導される。研究を更に発展させるために、TGF β シグナルの阻害因子であるCD109に関して解析を進めた。

3. 研究の方法

ヒト膵癌検体145例を抗CD109抗体を用いて免疫染色した。染色強度と臨床情報・病理学的分類との相関を解析した。PANC-1細胞株のCD109発現をsiRNAあるいはshRNAを用いてノックダウンし、悪性度の変化を検討した。

4. 研究成果

- ・PANC-1細胞株においてCD109をノックダウンすると、免疫不全マウス皮下での造腫瘍能が著明に低下した。
- ・同じくCD109をノックダウンしたPANC-1細胞株でwound healingアッセイを行うと、細胞遊走能が減少した。
- ・Trans-wellアッセイも行ったが、CD109ノックダウンによって遊走能が減少していた。

- ・ TGF-beta による SMAD2 のリン酸化は CD109 のノックダウンによってわずかに低下した。
- ・ ヒト膵癌組織の免疫染色の結果、106 例の再発症例の中では、CD109 陽性と遠隔転移との間に正の相関関係を認めた。

これらの結果から、CD109 は TGF-beta 以外の経路を介して、膵癌細胞の遊走性を制御している可能性があると考えられた。また、膵癌において CD109 は造腫瘍能・遊走能を促進することで、遠隔転移を誘発する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Yokoyama Misa, Tanuma Nobuhiro, Shibuya Rie, Shiroki Takeharu, Abue Makoto, Yamamoto Kuniharu, Miura Koh, Yamaguchi Kazunori, Sato Ikuro, Tamai Keiichi, Satoh Kennichi	4. 巻 52
2. 論文標題 Pyruvate kinase type M2 contributes to the development of pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating the production of metabolites and reactive oxygen species	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 881-891
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ijo.2018.4258	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 Hatsuzawa Yuuri, Yamaguchi Kazunori, Takanashi Tomoka, Sato Ikuro, Tamai Keiichi, Mochizuki Mai, Iwai Wataru, Wakui Yuta, Abue Makoto, Yamamoto Kuniharu, Yasuda Jun, Mizuma Masamichi, Unno Michiaki, Sugamura Kazuo	4. 巻 20
2. 論文標題 CD109 promotes the tumorigenic ability and metastatic motility of pancreatic ductal adenocarcinoma cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 493 ~ 500
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pan.2020.01.013	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0件

〔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	佐藤 賢一 (Satoh Kennichi) (10282055)	地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター (研究所)・がん幹細胞研究部・部長 (81303)	
研究分担者	玉井 恵一 (Tamai Keiichi) (40509262)	地方独立行政法人宮城県立病院機構宮城県立がんセンター (研究所)・がん幹細胞研究部・部長 (81303)	

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