

令和 3 年 5 月 23 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07937

研究課題名（和文）一次線毛動態制御による新たな膵癌治療法の開発

研究課題名（英文）Development of a new treatment for pancreatic cancer by regulating primary cilia

研究代表者

山田 玲子（高山玲子）（Yamada, Reiko）

三重大学・医学部・助教

研究者番号：80571629

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）：術前放射線化学療法（NCRT）を施行した局所進行膵癌の細胞において、一旦消失した一次線毛がCRT後に再度認められる現象を確認した。一次線毛が形成されると細胞増殖抑制効果があると考えられ、今後は、三重大学でCRTを施行し手術に至った患者の膵癌摘出標本を用いて、膵癌細胞における一次線毛の有無、Hhシグナル伝達分子の発現を検討する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術前放射線化学療法（NCRT）を施行した局所進行膵癌の細胞において、一旦消失した一次線毛がCRT後に再度認められる現象を確認した。膵癌で一旦消失した一次線毛が、腫瘍細胞で再度出現する現象が、膵癌に対する化学療法や放射線療法の効果判定の有効な指標になる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In cells of locally advanced pancreatic cancer that underwent preoperative chemoradiotherapy (CRT), it was confirmed that the primary cilia which had once disappeared were re-recognized after CRT. The formation of primary cilia is thought to have an inhibitory effect on cell proliferation. The presence or absence of primary cilia in pancreatic cancer cells will be determined and will be examined expression of Hh signaling, using pancreatic cancer excised specimens of patients who underwent CRT and underwent surgery.

研究分野：膵癌

キーワード：一次線毛

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は難治性癌であり、未だに早期診断・治療が困難な悪性腫瘍である。外科切除のみならず化学療法や放射線治療を組み合わせた集学的治療が重要であるが、依然として予後は厳しく、新たな治療へのアプローチが必要である。研究代表者らは、細胞膜上に生じる小さな不動性の突起物である一次線毛の組立てが、EGF 受容体を介した脱ユビキチン化酵素の活性化により抑制されること、この経路をブロックすると一次線毛が形成され、細胞増殖が停止することを見出した。

2. 研究の目的

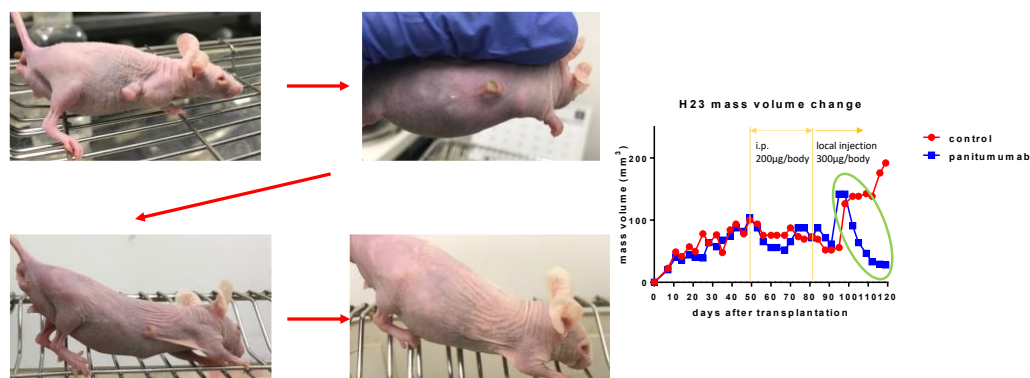
本研究では、脱ユビキチン化酵素に対する siRNA 及び阻害剤、並びに EGF 受容体中和抗体を用いて、ヒト膵癌細胞モデルと免疫不全マウスへの腫瘍移植モデルにおいて、一次線毛の形成に伴う膵癌細胞増殖制御を検討する。

3. 研究の方法

変異型 KRAS を発現するヒト膵癌モデル細胞や既に樹立されている Panc1 などの膵臓癌細胞株を用いて、脱ユビキチン化酵素(USP8)を標的とする siRNA や EGF 受容体中和抗体の in vitro 評価を行なった。

4. 研究成果

膵癌細胞株では一次線毛が観察されにくく、肺癌の細胞株(H23)を用いたところ、EGFR 抗体を投与した際に一次線毛がはっきりと観察され、一次線毛形成促進と細胞増殖抑制効果があると考えられた。H23 は KRAS 変異(G12C)を持つ細胞株であり、EGFR 抗体の効果が乏しいと言われている腫瘍である。上記の実験結果をもとに、ヌードマウスの皮下に腫瘍(H23)を移植し、EGFR 抗体投与群と非投与群で腫瘍の縮小の有無や程度を比較したところ、EGFR 抗体投与群において腫瘍の縮小効果を認めたと考えられた。



KRAS 変異がある場合、EGFR 抗体は腫瘍縮小効果がないとされているが、EGFR からの異なる経路である脱ユビキチン化酵素(USP8)を介して一次線毛が発現し、細胞増殖が停止するという機構が働いたため、縮小が得られたと推察した。一次線毛は、シグナル伝達の場合として働き、細胞分裂を抑制するため、“一次線毛の消失はシグナル伝達の攪乱や細胞分裂・増殖の異常を引き起こし、癌の発生・進行を促進する”という仮説が想定されている。膵癌でも一次線毛の減少や消失がみられることが報告されているが、研究代表者らは一旦消失した一次線毛が膵癌に対する化学放射線治療(CRT)後に再度認められる現象を確認した(図3)。

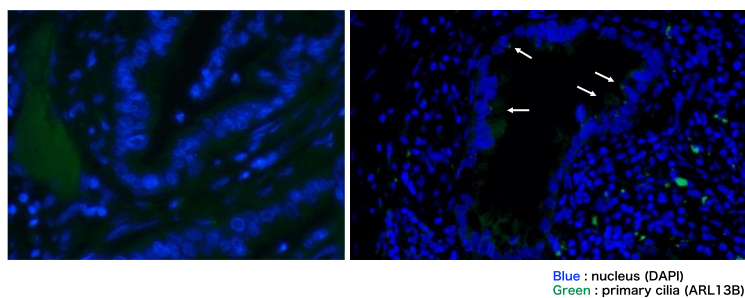


図3 (左) GS-CRT前の膵癌細胞 一次線毛は認めない
(右) GS-CRT後の膵癌細胞 一次線毛を認める

しても予後不良な腫瘍もある。一次線毛には sonic hedgehog (SHH) に対する細胞膜受容体やチャンネルが存在し、様々な細胞外シグナルが細胞内へ伝達される。ヘッジホッグシグナル伝達経路(Hhシグナル伝達経路)はGLIタンパク質の活性化を引き起こし、これが腫瘍の増殖を促進するシグナル伝達カスケードを誘発する。一次線毛の存在下で癌の増殖が進行する場合、Hhシグナ

ル伝達経路の関与が考慮される。今後は、膀胱治療による一次線毛の形成と EGF 受容体/ユビキチン・プロテアソーム/トリコプレイン/オーロラ A キナーゼ経路によるがん細胞増殖制御機構への影響、及び Hh シグナル伝達経路の動態との関連性を解明する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Yamada R, Nishikawa K, Tanaka K, Tsuboi J. | 4. 巻 1;58(3):4 |
| 2. 論文標題 A Rare Form of Intraductal Papillary Mucinous Carcinoma. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Internal Medicine. | 6. 最初と最後の頁 451-452 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 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 |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Yamada R, Umeda Y, Shiono Y, et al. | 4. 巻 6;7(9) |
| 2. 論文標題 Management of the late effects of disconnected pancreatic duct syndrome: A case report. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 World J Clin Cases. | 6. 最初と最後の頁 1053-1059 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 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 |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Nakamura Y, Yamada R, Kaneko M, et al. | 4. 巻 12(6) |
| 2. 論文標題 Isolated pancreatic metastasis from malignant melanoma: a case report and literature review. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol. | 6. 最初と最後の頁 626-636 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 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 | 笠原 広介 (Kasahara Kosuke) (90455535) | 三重大学・医学系研究科・准教授 (14101) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|