

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17431

研究課題名（和文）糖尿病随伴膵癌の発癌機序解明および早期診断マーカー同定

研究課題名（英文）Early diagnostic markers of diabetes associated pancreatic cancer

研究代表者

佐藤 克彦（Sato, Katsuhiko）

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：40838843

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）：糖尿病は膵癌のリスクとされている。本研究では膵発癌モデルマウスに糖尿病を誘導することで膵癌細胞株の内分泌マーカーが上昇することに注目し、糖尿病併存膵癌の発生機序の解明および早期診断マーカーを見出すことを目的とした。本研究では、複数の膵癌モデルマウスに高血糖を誘導することで膵癌が促進するかを確認した。進行癌を呈する膵発癌モデルマウスでは膵発癌進展は確認されなかったが、高グルコースで培養した膵癌細胞株は低グルコースで培養した膵癌細胞株と比べて、腫瘍増殖が早いことが分かった。この現象は免疫不全マウスにヒト膵癌細胞株を植え込んだ場合および免疫を持つマウスに独自に樹立したマウス膵癌細胞株でも確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の研究は糖尿病と膵癌の関連性に注目し、糖尿病併存膵癌の進展機序および早期診断マーカーを同定することを目的とした。進行膵癌を形成する膵発癌モデルマウスでは高血糖が膵発癌を促進するかは明らかにできなかった。高グルコースで培養した膵癌細胞株は低グルコースで培養した膵癌細胞株と比べて、より大きな腫瘍を形成することが確認された。糖尿病の中の高血糖という一側面が膵発癌を促進することを我々は確認し、学会および論文に発表している。糖尿病と膵癌は非常に関連が深く、今後の検討が望まれる。

研究成果の概要（英文）：Diabetes mellitus is a known risk of pancreatic cancer. Our study focused on the point that hyperglycemia enhanced neuroendocrine character in pancreatic cancer cells. We aimed to clarify the mechanism of diabetes-related pancreatic cancer and finding an early diagnostic marker. We used multiple pancreatic cancer mouse models and induced hyperglycemia. In genetically engineered pancreatic cancer mouse model, we could not show that hyperglycemia enhances pancreatic cancer progression. However, we showed that high glucose preconditioned pancreatic cancer cells make larger tumors when orthotopically injected to pancreatic tail. This phenomenon was seen in immunodeficient mouse model with human pancreatic cancer cell lines, and in immunocompetent mouse model with mouse derived pancreatic cancer cell lines.

研究分野：膵癌

キーワード：膵癌 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

膵癌は最も予後が悪い癌種の一つであり、5年生存率が7%の予後不良癌である。2016年の厚生労働省の調査で我が国の糖尿病が疑われる成人は1000万人を突破した。糖尿病と膵癌の関連は非常に深いことが知られている。膵癌患者の25.9%に糖尿病既往があり、糖尿病患者の膵癌リスクは健常人の2倍であると報告されている (Eur J Cancer 2011)。糖尿病併存膵癌の増加が予想される中、糖尿病患者から併存膵癌のリスク群を明らかにすることが必要である。糖尿病は高血糖、インスリン分泌低下、インスリン抵抗性など多面性を持つ複雑な疾患である。高血糖は糖尿病の一側面であり、我々は高血糖に注目した。高血糖が主体である1型糖尿病が膵癌のリスクファクターであるという報告 (Br J Cancer 2007) があるが、膵臓がインスリンを分泌する臓器である以上、膵癌が高血糖を引き起こすのか、高血糖が膵癌を増悪させるのかについては明らかでない。申請者は糖尿病の一側面である高血糖に注目し、高血糖が膵癌の発育進展に果たす役割について検討する方針とした。

膵癌はPanINという前癌病変が存在する。2003年にHingoraniらにより変異型Krasを導入したマウスが膵発癌を模倣すると報告された(Cancer Cell 2003)。申請者が所属する研究室においても膵特異的Kras変異モデルマウス(Pdx1-Cre Kras^{LSLG12D}マウス)を使用し研究を行ってきた(cmgh 2017)。糖尿病を誘導するストレプトゾトシン(以下STZ)は、glut2 transporterを介して細胞内に蓄積し、インスリン依存性糖尿病を誘発する。申請者は、膵特異的Kras変異モデルマウスに対してSTZを投与することで、高血糖が膵発癌に与える影響について検討を行った。具体的には、7日齢でSTZ 100mg/kg腹腔内投与の上、8週齢で血糖値300mg/dL以上のマウスを高血糖群とし、12週齢でのPanIN面積および個数を検討した。その結果、STZ投与群でPanIN個数および面積が有意に増加した。STZによる高血糖誘導は膵前癌病変であるPanINを進展させ、詳細は不明ながら高血糖が膵発癌進展を促進する可能性が示唆された。しかしながら、高血糖が進行膵癌の進展にどういった影響を与えるのかについては明らかでない。また高グルコース下で培養した膵癌細胞株ではシナプトフィジンが増強しており、内分泌機能の増強が疑われた。高血糖で膵癌が内分泌機能を獲得するならば、糖尿病併存膵癌の診断マーカーが同定できるのではないかと考え研究を開始した。

2. 研究の目的

糖尿病と膵癌は非常に関連が深い。糖尿病がどういったメカニズムで膵発癌を促進するのか、また糖尿病併存膵癌のリスクファクターを抽出する方法が現在存在しない。申請者は糖尿病併存膵癌の解明と早期診断マーカーの探索を目的と本研究を開始した。

3. 研究の方法

複数の膵発癌モデルマウスにストレプトゾトシンを投与することで、膵発癌のどの段階に高血糖を含めた糖尿病が関連するのかを明らかにすることを試みた。膵発癌モデルマウスPdx1Cre Kras Trp53マウスおよび我々が樹立したマウス由来膵癌細胞株であるmPKC1を同所移植した同所移植モデルで検討を行った。ストレプトゾトシンをPdx1Cre Kras Trp53マウスに投与し、高グルコース、低グルコースで培養したmPKC1をマウスに移植することで高血糖が膵癌に与える影響を検討した。

4 . 研究成果

膵発癌モデルマウス Pdx1Cre Kras Trp53 マウスは非常に膵癌の進展が早く、10 週齢で死亡するマウスである。同マウスにストレプトゾトシンで糖尿病を誘導した結果、明らかな腫瘍進展の促進は確認できなかった。またランゲルハンス島にも癌遺伝子が発癌することが影響しているのか、ストレプトゾシン投与に同マウスは耐性を示し、高容量でのストレプトゾトシン投与が必要となった。同モデルでの評価自体が限定的なものであると考える。

また別の進行膵癌モデルとして、同所移植モデルについても検討した。申請者が樹立したマウス由来膵癌細胞株である mPKC1 は BL6/J wild type マウスに定着する細胞株である。4 週間高グルコース 450mg/dL もしくは低グルコース 100mg/dL で培養した細胞を同所移植すると、高グルコースで培養した細胞において、低グルコースで培養した細胞と比べてより大きい腫瘍を形成した。免疫不全マウスに高グルコースおよび低グルコースで 4 週間培養したヒト膵癌細胞株 PANC-1 を同所移植すると、こちらも高グルコース群でより大きな腫瘍が確認された。

膵発癌モデルマウス Pdx1Cre Kras にストレプトゾトシン投与で膵発癌が促進することが判明し、糖尿病の中の高血糖という側面は膵前癌病変の PanIN を促進することと併せて、2020 年に日本癌学会に学会発表し、PLOS ONE に論文受理された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Katsuhiko Sato, Hayato Hikita, Yuta Myojin, Kenji Fukumoto, Kazuhiro Murai, Sadatsugu Sakane, Takeshi Tamura, Takuo Yamai, Yasutoshi Nozaki, Teppei Yoshioka, Takahiro Kodama, Minoru Shigekawa, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, and Tetsuo Takehara	4. 巻 15(7)
2. 論文標題 Hyperglycemia enhances pancreatic cancer progression accompanied by elevations in phosphorylated STAT3 and MYC levels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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） なし	査読の有無 無
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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Katsuhiko Sato, Hikita Hayato, Yuta Myojin, Teppei Yoshioka, Minoru Shigekawa, Takahiro Kodama, Ryotaro Sakamori, Tomohide Tatsumi, Tetsuo Takehara
2. 発表標題 Hyperglycemia enhances pancreatic cancer progression accompanied by elevations in phosphorylated STAT3 and MYC levels
3. 学会等名 第79回 日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020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
---------	---------