

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17689

研究課題名（和文）選択的オートファジーを介するチロシンキナーゼ受容体TYR03の膵癌進展機構の解明

研究課題名（英文）The TYR03 role in pancreatic cancer via selective autophagy.

研究代表者

宮内 亘（MIYAUCHI, Wataru）

鳥取大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：60762200

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、膵癌における化学療法抵抗性獲得において、TYR03の役割を詳細に評価することを目的としました。ゲムシタピンと5-フルオロウラシル（5-FU）に応答して、2つのPC細胞株でin vivoとin vitro実験を行い、増殖と遊走能力、および化学療法抵抗性状態の変化を評価しました。結果として、化学療法抵抗性はオートファジーのTYR03を介した調節と関連している事が示されました

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓癌は、最も予後不良な固形癌のひとつであり、いかにしてその悪性度や治療抵抗性を獲得しているかは、未解決な課題となっています。受容体型チロシンキナーゼであるTAMファミリーのメンバーであるTYR03は、膵癌の増悪に寄与する可能性がこれまでの研究により示唆されています。本研究課題では、膵臓癌TYR03の新たな働きについて探索するとともに、治療標的としての可能性を検証します。

研究成果の概要（英文）：This research project aimed to evaluate in detail the role of TYR03 in the progression and acquisition of chemotherapy resistance in pancreatic cancer. In vivo and in vitro experiments were performed on two PC cell lines in response to gemcitabine and 5-fluorouracil (5-FU) to assess proliferation and migration capacity, as well as changes in chemotherapy resistance status. Results indicate that chemotherapy resistance is associated with TYR03-mediated regulation of autophagy.

研究分野：消化器外科学

キーワード：膵臓癌 TYR03 オートファジー TAM 受容体型チロシンキナーゼ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵臓癌は、最も予後不良な固形癌のひとつであり、いかにしてその悪性度や治療抵抗性を獲得しているかは、未解決な課題となっています。受容体型チロシンキナーゼである TAM ファミリーのメンバーである TYRO3 は、膵癌の増悪に寄与する可能性がこれまでの研究により示唆されています。

2. 研究の目的

TYRO3 とオートファジー、さらに化学療法抵抗性との関連についてはほとんど知られていませんでした。本研究課題では、膵癌における進展や化学療法抵抗性獲得において、TYRO3 の役割を詳細に評価することを目的としました。

3. 研究の方法

ゲムシタピンと 5-フルオロウラシル(5-FU)にตอบสนองして、2 つの PC 細胞株で *in vivo* と *in vitro* 実験を行い、増殖と遊走能力、および化学療法抵抗性状態の変化を評価しました。患者検体を用いて、TYRO3 とオートファジー関連タンパクの評価を行いました。

4. 研究成果

本研究では、TYRO3 がオートファジー制御を介して化学療法抵抗性を獲得することを実証することを目的といたしました。

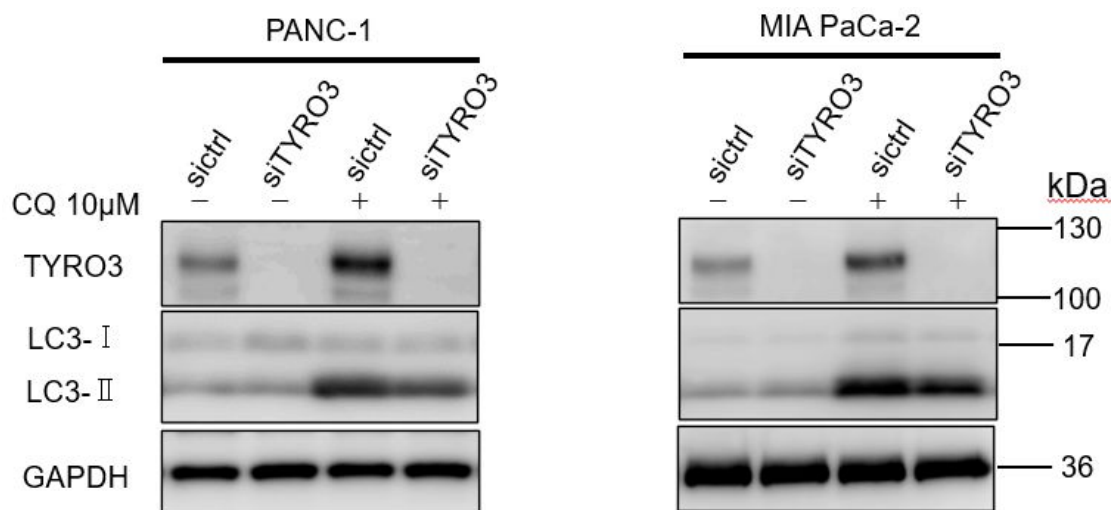
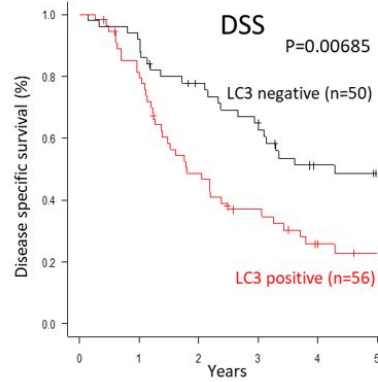
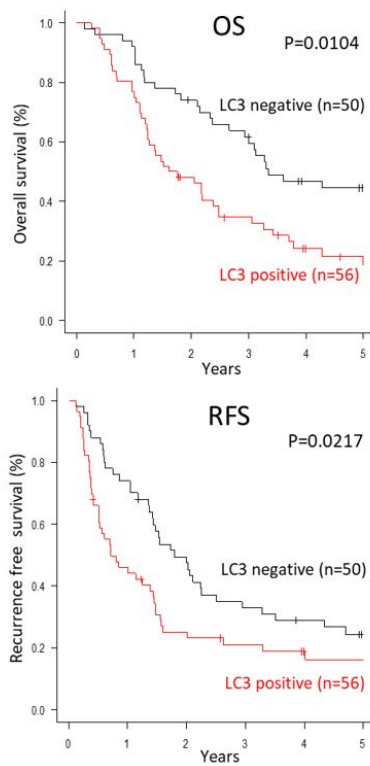


図 1. 膵癌細胞株における TYRO3 ノックダウンと LC3 発現

クロロキン(CQ)を用いたアッセイにおいて、オートファジーマーカーである LC3 発現は、TYRO3 のノックダウンにより低下することがわかりました。加えて、ゲムシタピンまたは 5-FU 誘導アポトーシスによる細胞死は、TYRO3 サイレンシングによって増加し、TYRO3 過剰発現によって抑制されました。

IHC



χ^2 二乗検定

n=106		LC3	
		Positive	Negative
TYRO3	Positive	27 (84%)	5 (16%)
	Negative	29 (39%)	45 (61%)

$P < 0.001$ (=0.0000167)

図 2. 患者切除検体癌組織における LC3 の発現は、TYRO3 及び患者予後と相関する。

興味深いことに免疫組織化学によれば(図 1)、オートファジーマーカーである LC3 の発現は TYRO3 の発現と相関しました。本研究課題において、TYRO3 はオートファジーを介して膵癌細胞に化学療法抵抗性を誘発する可能性が示されました。

結果として、化学療法抵抗性はオートファジーの TYRO3 を介した調節と関連している事が示されました。

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 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyachi Wataru, Yamamoto Manabu, Masahiro Makinoya, Shishido Yuji, Miyatani Kozo, Matsunaga Tomoyuki, Sakamoto Teruhisa, Fujiwara Yoshiyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Colonic metastasis of hepatocellular carcinoma with repeated retroperitoneal bleeding: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	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） 10.1186/s40792-021-01349-7	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 -

〔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 宮内亘、松永知之、穴戸裕二、宮谷幸造、藤原義之
2. 発表標題 先天性腎性尿崩症により周術期の輸液管理に難渋した癒着性イレウスの一例（2 /
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021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
---------	---------