

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 9 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07232

研究課題名(和文) ヒト膵癌における vasohibin-2発現意義と免疫治療への展開

研究課題名(英文) Implications of vasohibin-2 expression in human pancreatic cancer and its application to immunotherapy

研究代表者

三浦 孝之 (Takayuki, Miura)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：30825039

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)：自然発がんマウスモデル(KPCマウス)由来の膵癌細胞株を用い、膵癌においてVASH2発現との関連性を原発巣および肝転移巣で明らかにした。KPC細胞にてVash2発現抑制細胞株を作成し、膵臓への同種同所移植マウスモデル及び脾注による同種肝転移マウスモデルを作成した。同所移植マウス実験においてVash2発現抑制群は、control群に比し生存期間が有意に延長した( $P=0.02$ )。肝転移モデルマウスではVASH2発現抑制群はControl群に比して有意に肝転移巣の形成が抑制された( $p=0.03$ )。以上の結果よりVash2発現抑制による膵癌原発巣および転移巣に対する治療可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は早期発見が困難で早期に転移をきたし、5年生存率が10%未満である難治癌である。外科切除可能であってもその経過中8割以上が肝転移をきたすため膵癌患者の治療成績向上のためには原発巣ならびに肝転移巣抑制効果の高い新たな治療法の開発が急務である。今回我々はヒト膵癌に近似した自然発がんマウスモデル(KPCマウス)由来の膵癌細胞株を用い、同種同所移植マウスモデル及び脾臓注による同種肝転移マウスモデルを作成した。Vash2発現抑制群では生存期間の延長効果ならびに肝転移形成の抑制効果を認め、本研究成果からVash2発現抑制による膵癌原発巣および転移巣に対する治療の可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The association of Vash2 expression in primary tumors and liver metastases was investigated using pancreatic cancer cell lines derived from KPC mice.

Vash2-suppressed cell lines were established in KPC cells to establish a mouse model of allogeneic liver metastasis by allogeneic transplantation into the pancreas and splenic injection. In the allogeneic transplantation mouse experiments, the VASH2-suppressed group demonstrated a significant improvement in survival compared to the control group ( $P=0.02$ ), underscoring the potential of Vash2 suppression as a therapeutic strategy. In the liver metastasis model mouse experiments, the Vash2 knockdown group demonstrated a significant suppression in the formation of liver metastases compared to the control group ( $p=0.03$ ), highlighting the direct impact of Vash2 suppression on metastasis formation.

研究分野：消化器外科

キーワード：vasohibin-2(VASH2)

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

膵癌は予後不良な難治癌であり、現在長期生存を得る唯一の治療法は外科的切除のみであるが、多くの症例は切除不能な状態で発見され、その切除率は 40%程度にすぎない。さらに切除可能であってもその経過中 8 割以上が肝転移をきたすため膵癌患者の治療成績向上のためには原発巣ならびに肝転移巣抑制効果の高い新たな治療法の開発が急務である。これまで私たち研究グループは、Vasohibin-2(VASH2)を単離・同定し機能解析を行い、癌の進行において腫瘍血管新生や癌関連線維芽細胞(CAF)の増生作用など癌微小環境に大きく影響していることを明らかにした。

### 2. 研究の目的

今回我々はヒト膵がんである浸潤性膵管癌(PDAC) に近似した自然発がんマウスモデルの PDX-1-Cre;LSL-KrasG120;LSLTrp53R127H トランスジェニックマウス(KPC マウス) 由来の膵癌細胞株を用い、膵癌において Vash2 発現と癌免疫微小環境の関連性を原発巣および肝転移巣で明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

KPC 細胞に対し Lipofection 法を用いて Vash2 抑制細胞株を 2 種類作成し、発現抑制効果を qPCR(Fig1a)及び Western blot で確認した(Fig1b)。

続いて BL6 マウスの膵臓に KPC 細胞株( $1 \times 10^5$ )を注入した同種同所移植マウスモデル及び同種肝転移マウスモデルを作成し、Vash2 発現抑制による腫瘍増殖の抑制効果、転移抑制効果を検討した。同様に BL6 マウスの脾臓に KPC 細胞株( $1 \times 10^5$ )を注入し肝転移モデルを作成した

### 4. 研究成果

Fig1a.

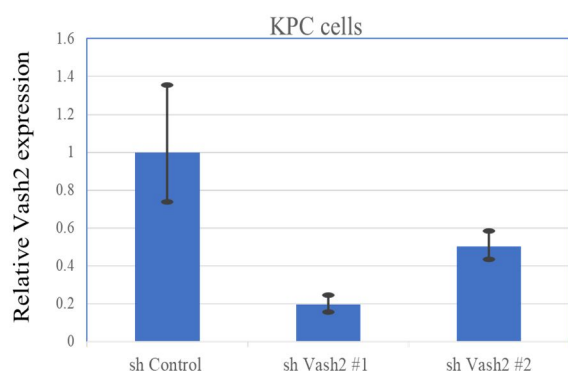
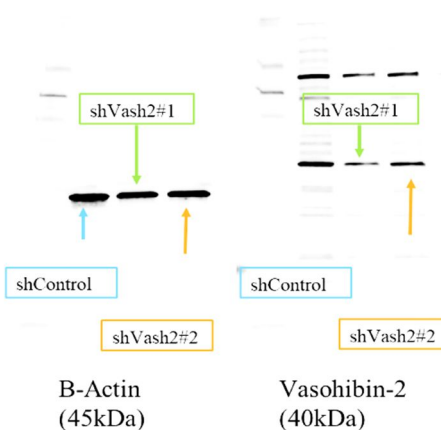
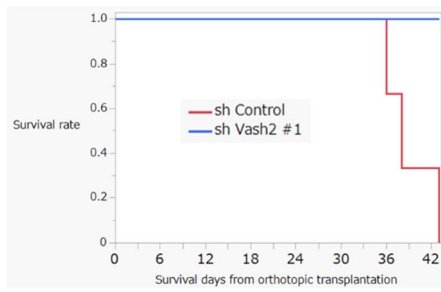


Fig1b.

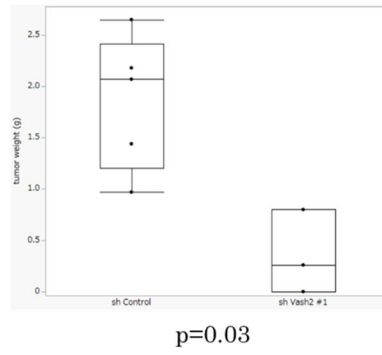


膵臓への同所移植マウス実験では Vash2 発現抑制群は、control 群に比し生存期間が有意に延長した( $P = 0.02$ )(Fig2)。VASH2 発現抑制群は control 群に比して有意に肝転移巣の形成が抑制された( $p=0.03$ )(Fig3)。マウスの脾臓に形成された腫瘍と肝転移巣から抽出した DNA における vash2 の発現を比較したところ、移植した細胞株と同じ性格を保持していることが明らかとなった(Fig4)。

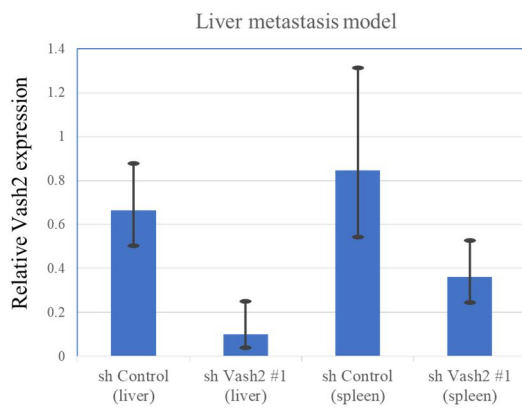
**Fig2.**



**Fig3.**



**Fig4.**



膵癌マウスモデルを用いて Vash2 発現を抑制することで生存期間の延長効果ならびに肝転移形成の抑制効果を認め、本研究成果から Vash2 発現抑制による膵癌原発巣および肝転移巣に対する治療の可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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	大塚 英郎  (Ohtsuka Hideo)  (50451563)	東北大学・大学病院・講師   (11301)	
研究分担者	石田 晶玄  (Ishida Masaharu)  (90619660)	東北大学・大学病院・講師   (11301)	

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