

## 膵癌の「隠れ転移」を発見！ ～転移性膵癌治療への応用に期待～

名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍外科学の江畑 智希（えばた ともき）教授と山口 淳平（やまぐち じゅんぺい）病院講師らの研究グループは、膵臓の前癌細胞（癌になる前の細胞）が肝臓と肺に転移し、かつ、その臓器の細胞であるように装って隠れている事を明らかにしました。

膵癌は膵臓に発生する悪性腫瘍であり、近年の医療の進歩にもかかわらずその5年生存率は10%程度にとどまる難治性悪性腫瘍です。一般的に膵癌は進行癌になってから他臓器に転移すると考えられていますが、実は早期癌の段階で全身に転移するという報告もあり、その詳細は明らかではありませんでした。研究グループはこれを明らかにするために、遺伝子改変マウスモデルを使って癌になる前の細胞（前癌細胞）、早期の癌細胞、進行期の癌細胞を蛍光色素で着色し、その行方を検討しました。結果、これらの細胞は血液の中に侵入し肝臓に転移することが確認され、驚いたことに、前癌細胞がもっとも転移しやすいことが明らかとなりました。しかも肝臓に転移した前癌細胞は肝細胞として生息しており、見た目には転移であると判別できないことも判明し、これを「隠れ転移（stealth metastasis）」と命名しました。また肺にも同様の隠れ転移が存在し、この隠れ転移が癌になる過程も確認されました。本研究の結果により、膵臓の細胞は癌になる以前に他臓器に転移し、そこでその臓器に成りすまして生着し、その後癌化して腫瘍になるという驚くべき生体が明らかとなりました。今後、この隠れ転移を発見する方法や治療法が開発され、膵癌治療に応用されることが期待されます。

本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業（基盤研究 B）の支援により実施されました。研究成果は2021年3月1日に米国科学雑誌「Oncogene」にオンライン速報版で掲載されました。

## ポイント

- 一般的に膵癌は進行癌になってから他臓器に転移すると思われていましたが、実は癌細胞になる前から転移することが明らかとなりました。
- このように早期転移した細胞は、転移先の臓器に成りすまして隠れている事が判明しました。
- 隠れ転移が正体を現す前に治療してしまう、究極の予防的治療法の開発が待たれます。

## 1. 背景

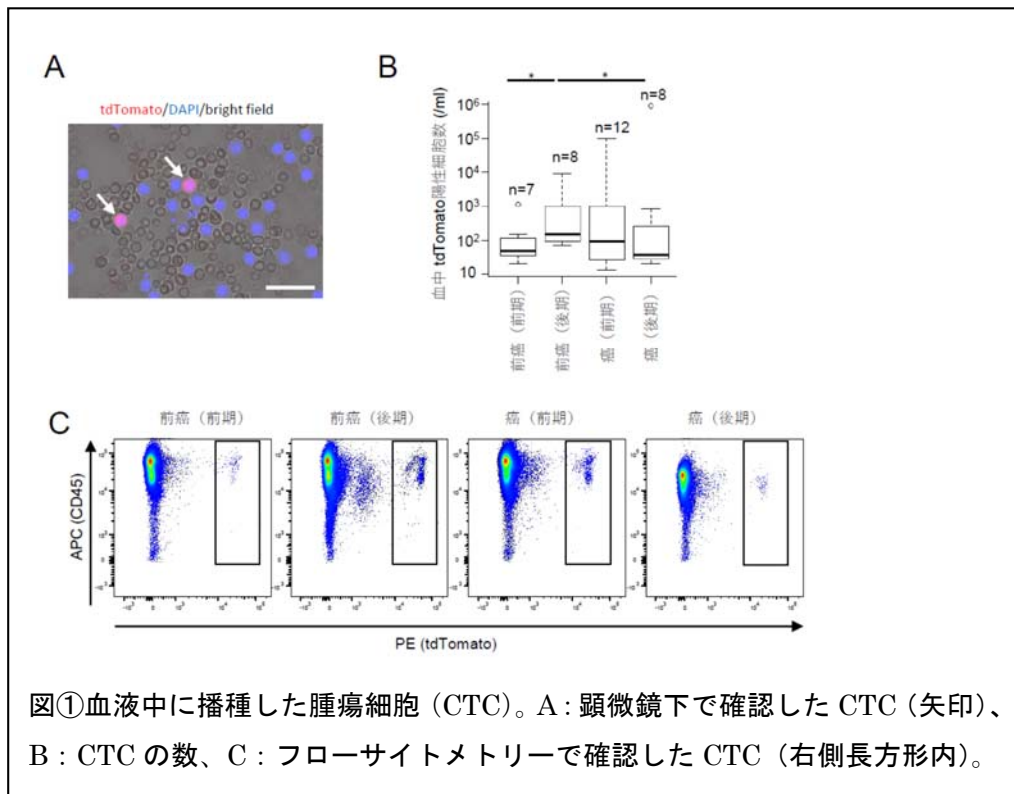
膵癌は日本の部位別がん死亡数の第4位（年間死亡者数：約2万5千人）であり、また5年生存率は10%程度である悪性度の高い腫瘍です（癌の統計'17：がん研究振興財団）。膵癌の予後が悪い最大の理由は転移であり、転移した膵癌に対する有効な治療法の開発が望まれています。

一般的に癌は進行癌になってから転移すると思われがちですが、最近の研究では乳癌や膵癌はもっと早い段階から全身に転移する事が明らかになってきています。しかし全身に散らばった癌細胞がどのように腫瘍になるのかなど、未知の部分が多く残っています。このような早期癌細胞の生体を明らかにすることは、転移性膵癌の治療法の開発に寄与する可能性が高く、重要な研究課題となっています。

## 2. 研究成果

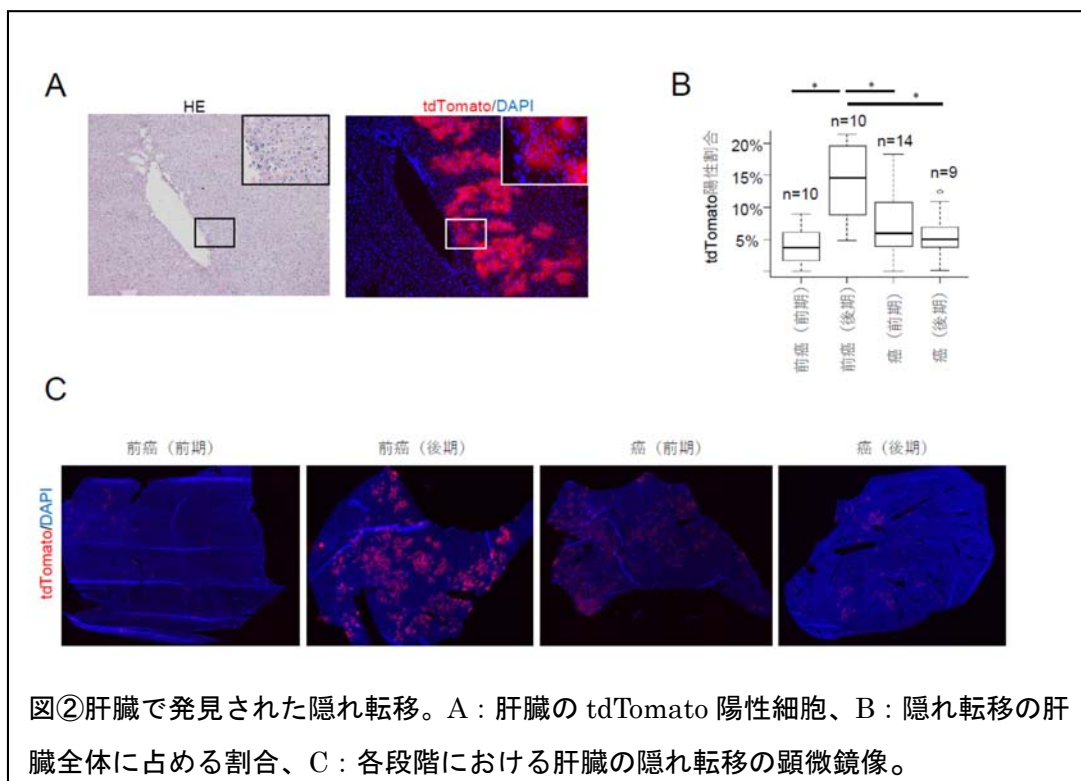
本研究では、癌の進行度に応じたマウスモデルを使用しました。膵臓ではPanIN<sup>※1</sup>と呼ばれる前癌病変から膵癌が発生すると考えられていますが、これまでの我々の研究で、TFF1<sup>※2</sup>と呼ばれるタンパク質が欠損すると一段階癌に近くなることが判明しています。そこでTFF1欠損マウスを使って前癌マウスと膵癌マウスをそれぞれさらに前期および後期に分類し、4種類のマウスで比較しました（前期前癌マウス、後期前癌マウス、前期癌マウス、後期癌マウス）。これらのマウスの膵臓細胞をtdTomatoと呼ばれる赤い蛍光色素で標識し、全身へ転移する経過を追う、というのが本研究で用いた手法です。

まず血液中の細胞を確認しました。血液の中にはtdTomato陽性細胞が混入しており、膵臓細胞の血液への侵入が確認されました。この細胞は前癌マウスで最も多く認められ、膵臓前癌細胞（PanIN細胞）が循環腫瘍細胞（CTC: circulating tumor cells）<sup>※3</sup>となる事が判明しました（図①）。



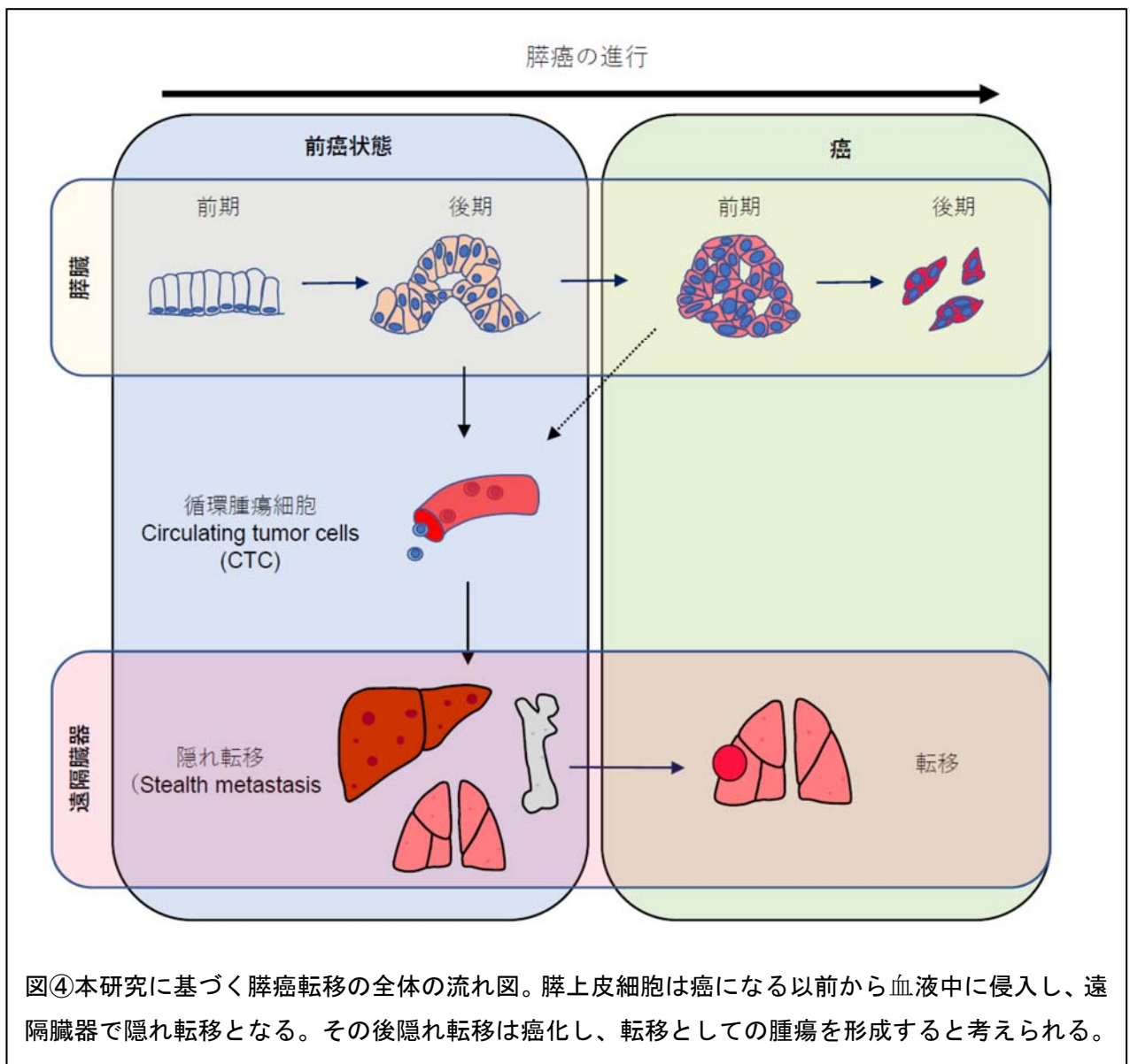
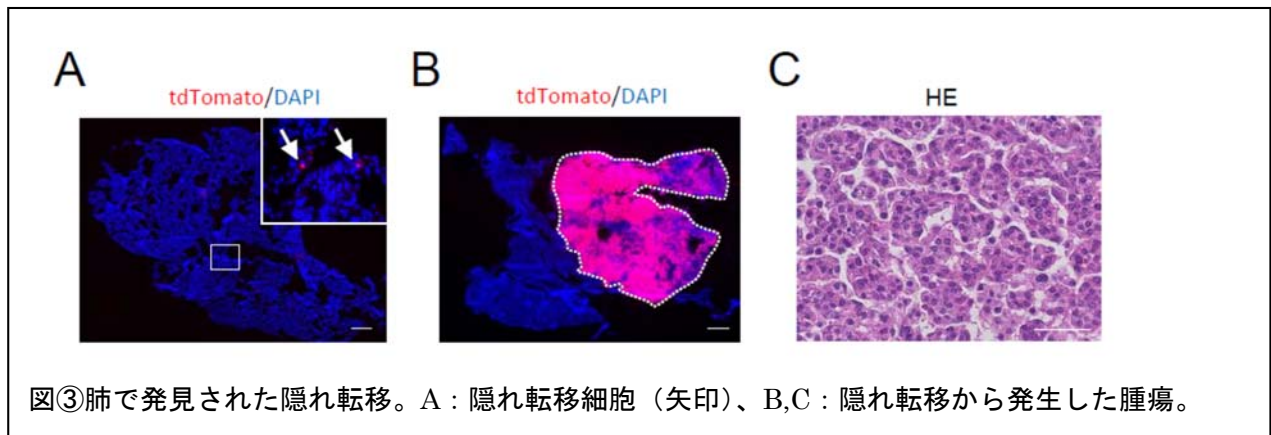
図①血液中に播種した腫瘍細胞 (CTC)。A: 顕微鏡下で確認した CTC (矢印)、B: CTC の数、C: フローサイトメトリーで確認した CTC (右側長方形内)。

次に肝臓を調べました。マウスはすべて生後 3 か月という早い段階を調査対象としましたので明らかな肝転移はありませんでしたが、驚いたことに肝臓には多数の tdTomato 陽性細胞が存在していました。これらの細胞は肉眼的にも病理学的 (顕微鏡的) にも肝細胞であり、通常の検査では転移細胞としては認識できないものでした。これを「隠れ転移 (stealth metastasis)」と命名してさらに検討したところ、隠れ転移は癌マウスではなく前癌マウスに最も多く認められました。(図②)



図②肝臓で発見された隠れ転移。A: 肝臓の tdTomato 陽性細胞、B: 隠れ転移の肝臓全体に占める割合、C: 各段階における肝臓の隠れ転移の顕微鏡像。

隠れ転移は肝臓だけではなく、肺にも確認されました。またこの肺の「隠れ転移」はその後腫瘍（癌）になることが明らかとなりました（図③）。つまり、膵臓の細胞は癌になる前に肝臓と肺に転移し、転移とは認識できない「隠れ転移」の状態で生存し、その後に癌になった、ということになります（図④）。



### 3. 今後の展開

転移性膵癌の治療は抗癌剤による化学療法しかありませんが、それも奏効率は低いうえに副作用の頻度も高く、有効な治療法とは言い難いのが現状です。もし転移が腫瘍になる前の段階、すなわち隠れ転移の段階で発見することができれば、癌になる前にこれを切除する事や癌化を予防するなど、究極の予防的治療法が確立できる可能性があります。この研究グループでは今回確立した隠れ転移マウスモデルを用いて、隠れ転移を発見するための特異的なマーカーの探索や、隠れ転移癌化予防の方法などを模索していく予定です。

### 4. 用語説明

※1 PanIN (Pancreatic Intraepithelial Neoplasms)

膵癌の前癌病変と考えられている病変で、長期間放置すると膵癌に変化すると考えられています。それぞれ異型度（細胞の顔つきの悪さ）によって PanIN-1/ PanIN-2/ PanIN-3 (数字が大きいくほど異型度が高く癌に近い)、低異型度/高異型度 IPMN に分類されています。

※2 TFF (Trefoil Factor Family)

TFF は、主に消化管の粘膜に発現する細胞外分泌型タンパク質です。TFF1, TFF2, TFF3 の3つのサブタイプがあり、胃潰瘍や炎症性腸疾患などで傷ついた粘膜を修復する作用があるとされていますが、膵癌においては TFF1 に癌抑制効果があることが判明しました。

※3 CTC (circulating tumor cells)

CTC とは循環腫瘍細胞の略で、腫瘍（癌）の細胞が遊離して血液中に入り、血液中を循環する細胞です。CTC は他臓器に着床し、転移性腫瘍（転移巣）を形成すると考えられています。

### 5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Oncogene

論文タイトル : Premalignant pancreatic cells seed stealth metastasis in distant organs in mice

著者 : Junpei Yamaguchi, Toshio Kokuryo, Yukihiro Yokoyama, Tomoki Ebata, Yosuke Ochiai, Masato Nagino

所属 : Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

DOI : 10.1038/s41388-021-01706-8

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Onc\\_210302en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Onc_210302en.pdf)