

胆管癌の発生を抑制するタンパク質を発見 ～胆管癌治療への応用に期待～

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長：門松 健治）腫瘍外科学の江畑 智希（えばた ともき）教授、山口 淳平（やまぐち じゅんぺい）病院講師、長谷部 圭史（はせべ けいじ）大学院生らの研究グループは、胃粘膜で産生されるタンパク質である TFF2 が胆管癌の発生を抑制する作用があることを明らかにしました。

胆管癌は肝臓に発生する悪性腫瘍で 2 番目に多く、年間癌関連死の約 3% を占めている難治性の癌です。原発性硬化性胆管炎や肝硬変、膵胆管合流異常症などが胆管癌の原因となることが知られていますが、胆管癌の発生メカニズムには様々な説があり、詳細は未だ明らかではありません。研究グループは胃粘膜で産生されるタンパク質の一種である TFF2 (Trefoil Factor Family 2) ※1 に着目し、胆管癌発生との因果関係を研究してきました。その結果、TFF2 には胆管癌細胞の増殖・浸潤を抑制する作用があり、これは癌抑制因子である PTEN (ピーテン) ※2 を活性化することによって得られるものだという事が明らかとなりました。さらに、TFF2 を産生できない TFF2 欠損マウスの胆管は BilIN (ビル・イン) と呼ばれる胆管癌が発生しやすい状態となり、実際に胆管癌が発生するものもありました。これらの結果は TFF2 が胆管癌発生を抑制する作用があることを示しており、今後 TFF2 を用いた新たな胆管癌治療の開発が期待されます。

本研究は日本学術振興会の科学研究費助成事業（基盤研究 B）の支援を受けて実施されました。

本研究成果は 2021 年 10 月 13 日に英国科学雑誌「Carcinogenesis」にオンライン速報版で掲載されました。

ポイント

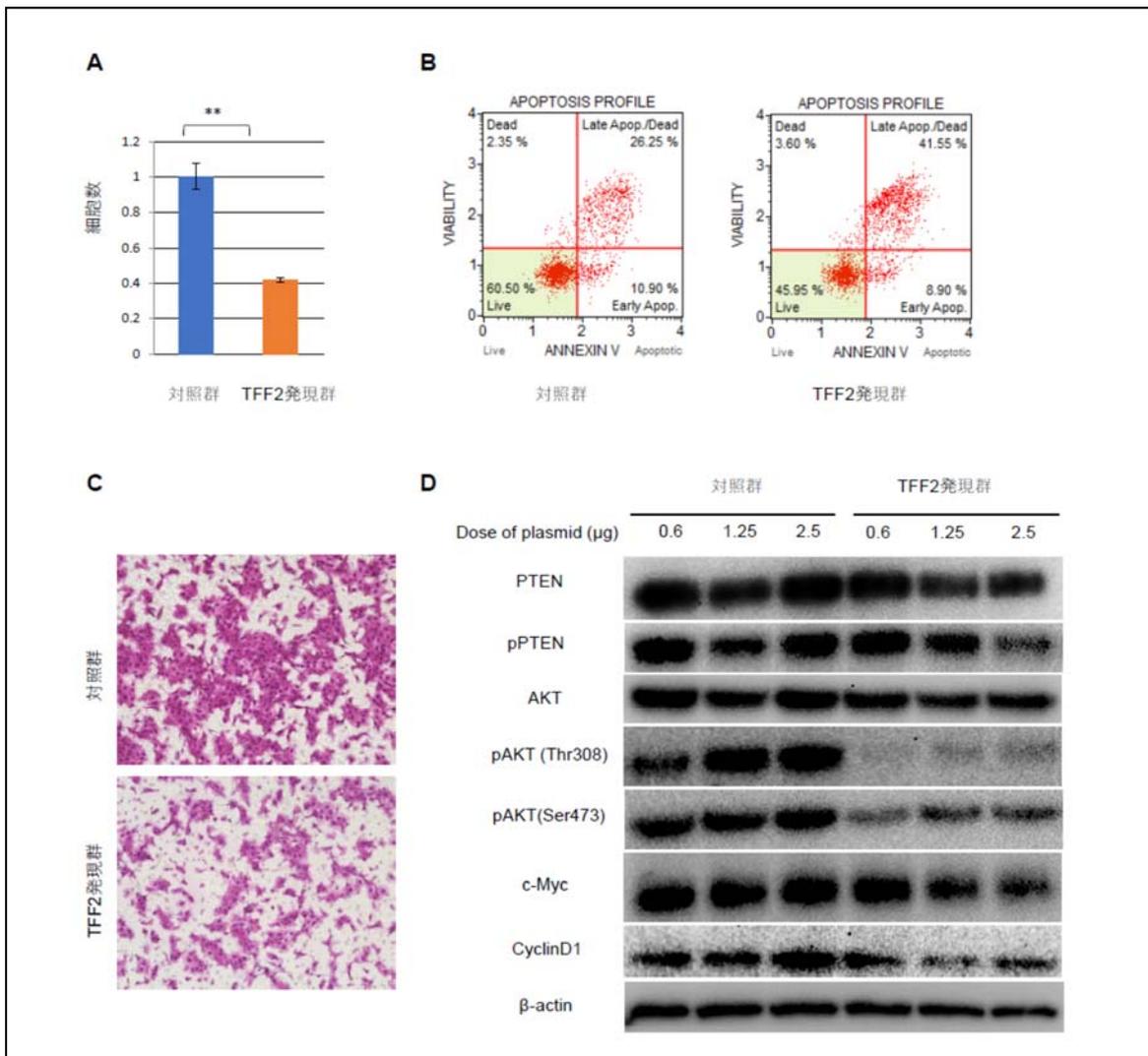
- 胆管癌は予後の悪い悪性腫瘍ですが、その発生メカニズムには未知の部分が多く残っています。
- 今回の研究で、胃粘膜から産生されるタンパク質の一種である TFF2 には胆管癌の発生を抑制する作用があることが明らかになりました。
- 今後、TFF2 を用いた新たな胆管癌治療の開発が期待されます。

1. 背景

胆管癌は 2 番目に多い肝原発悪性腫瘍であり、世界的に癌関連死亡の原因の約 3% を占めています。その予後は不良であり、診断後の平均生存期間は 2 年未満とされています。転移がなく手術で切除し得た胆管癌でもその 5 年生存率は 20–40% にとどまっており、また抗癌剤による化学療法の効果も限定的です。胆管癌発生の原因とされる疾患として、原発性硬化性胆管炎、肝硬変、膵胆管合流異常症などが挙げられますが、これらによる慢性的な炎症により遺伝子異常が生じることによって胆管癌が発生するものと考えられています。胆管癌に代表的な遺伝子異常としては癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子の異常が指摘されていますが、その原因は未だ明らかではありません。胆管癌の発癌メカニズムを解明し、ひいては新たな胆管癌治療薬の開発が求められています。

2. 研究成果

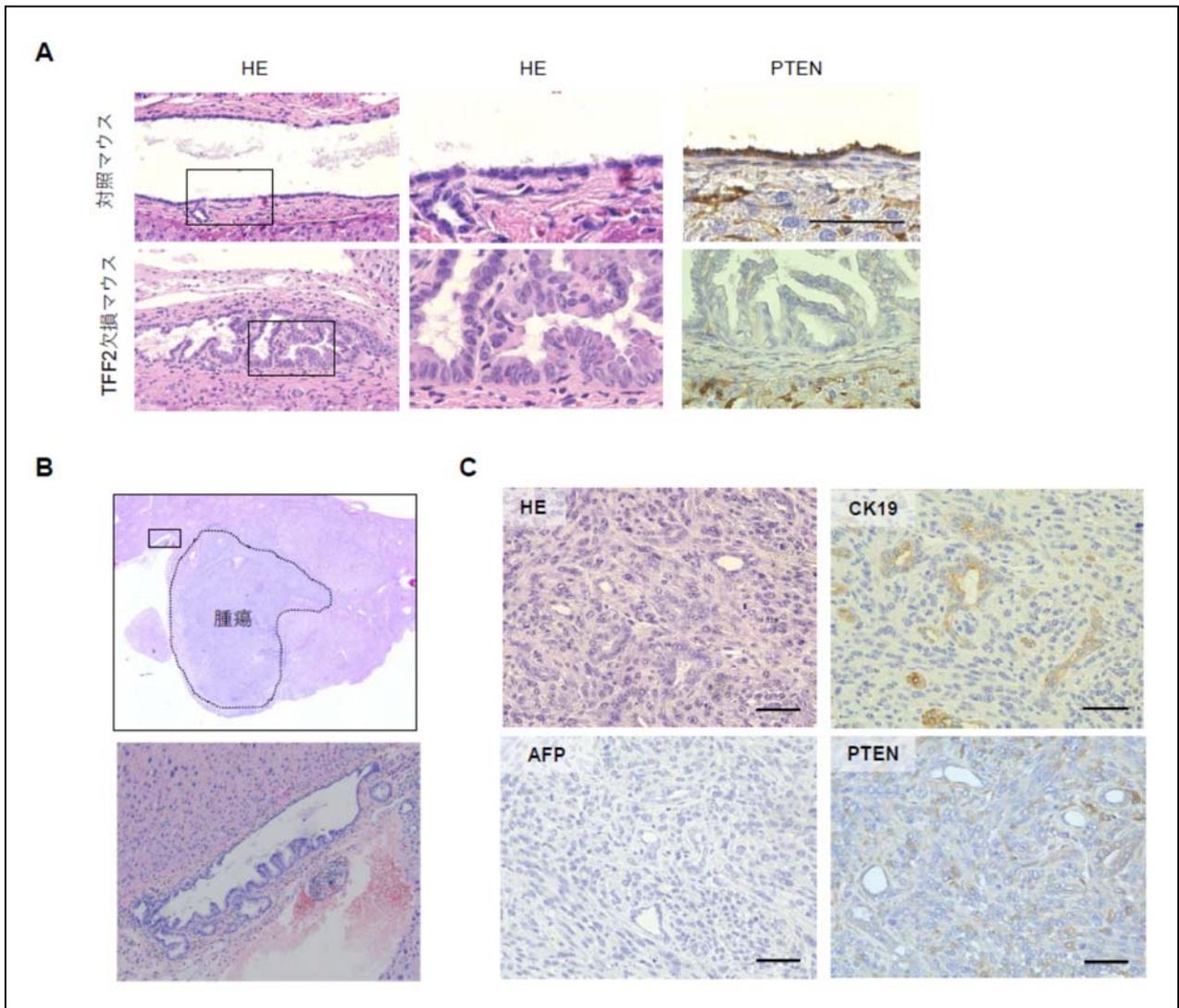
本研究では、はじめに培養した胆管癌細胞を用いて TFF2 の効果を検討しました。その結果、TFF2 を産生する胆管癌細胞は増殖が遅く、多くの細胞死（アポトーシス）を起こし、また癌細胞の浸潤能力も劣ることが明らかとなりました。さらに、TFF2 産生胆管癌では PTEN が活性化されることも明らかとなり、これが TFF2 による腫瘍抑制効果の本体である可能性を見出しました（図①）。



図① : TFF2 による胆管癌細胞抑制効果

TFF2 発現により細胞増殖は抑制され (A)、細胞死 (アポトーシス) が起こり (B)、細胞浸潤が抑制され (C)、PTEN が活性化される (D)。

次に、マウスの肝臓に KRAS^{*3} と呼ばれる癌遺伝子の変異を組み込んで、さらに TFF2 遺伝子を欠損したマウスを作成して検討しました。結果、TFF2 欠損マウスでは肝臓に近い (肝門部の) 胆管に BilIN^{*4} と呼ばれる前癌病変が多発しました。さらに検討を重ねると、TFF2 欠損マウスの一部では肝臓に胆管癌が発生する事が明らかとなりました (図②)。これらの結果は、TFF2 が胆管癌の発生を抑制する作用を持つことを示しています。



図② : TFF2 欠損によってマウスに発生した BilIN および胆管癌。
TFF2 欠損マウスでは肝門部胆管に BilIN が発生し (A)、その近傍に胆管癌が発生した (B, C)。

3. 今後の展開

胆管癌に対する治療は外科的切除が唯一の根治的治療法ですが、発見された時点で転移が見つかって切除できないことも多いのが現状です。そのような場合は抗癌剤による化学療法が行われますが、その効果は芳しいものではありません。研究室では TFF2 の抗癌作用を利用する事で新たな胆管癌治療法を開発する事を目標とし、現在も誠意研究を重ねています。

4. 用語説明

*1 TFF2

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、最近では癌の発生を抑制する作用があることが示唆されています。

*2 PTEN

脱リン酸化反応を促進する酵素の一種で、癌抑制遺伝子として働きます。

*3 KRAS

ras 癌遺伝子のひとつで、KRAS 遺伝子に突然変異が起こると癌の発生が促進されることがわかっています。胆管癌に限らず、膵癌・大腸癌・肺癌などで KRAS 変異が効率に起きています。

*4 BiLIN

胆管上皮の乳頭状病変で、長期間放置すると胆管癌に変化すると考えられています。

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Carcinogenesis

論文タイトル : Trefoil factor family 2 inhibits cholangiocarcinogenesis by regulating the PTEN pathway in mice.

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

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

DOI : 10.1093/carcin/bgab093

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Carcin_211013en.pdf