

平成 30 年 6 月 18 日

すい臓癌が発生するメカニズムの一端を解明

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長：門松 健治）腫瘍外科学の榎野 正人（なぎの まさと）教授と山口 淳平（やまぐち じゅんぺい）助教らの研究グループは、細胞外分泌型タンパクである TFF1 (Trefoil Factor Family 1)^{*1}が膵癌の発生に大きく関与していること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、膵癌は良性腫瘍（前癌病変）が悪性化することによって発生すると考えられていますが、その発癌のメカニズムは明確には解明されていませんでした。

そこで、研究グループでは、胃粘膜で豊富に生産される分泌型タンパク質である TFF1 に着目して研究を進めてきました。TFF1 は胃潰瘍などの消化管の粘膜の再生を促進していることが明らかにされてきましたが、一方で、抗癌作用を有することも指摘されています。一般に、膵臓では KRAS^{*2}などの癌遺伝子変異が起きると良性腫瘍（前癌病変）が発生し、これを長期間放置すると増殖・浸潤・転移する能力を獲得して癌になると考えられています。研究グループが膵癌における TFF1 の作用を確認したところ、TFF1 は膵癌細胞の上皮間葉転換^{*3}（EMT; Epithelial-Mesenchymal Transition）を抑制し、膵癌の浸潤・転移する能力を弱めることが判明しました。また、遺伝子改変マウスを用いて TFF1 と膵癌発生の関係を調べたところ、TFF1 は膵臓の良性腫瘍（前癌病変）である PanIN (Pancreatic Intraepithelial Neoplasm)^{*4}が悪性度を増して癌化することを妨げていることがわかりました。本研究の結果により、TFF1 は膵癌の発生を抑制する癌抑制作用を持っていることが判明し、今後、TFF1 を用いた新たな膵癌治療の開発が期待されます。

本研究は、科学研究費助成事業（基盤研究 C）、愛知県がん研究振興会、タケダリサーチサポートの支援により実施されました。研究成果は、2018年5月29日に米国科学雑誌「Journal of Clinical Investigation」にオンライン速報版で掲載されました。

すい臓癌が発生するメカニズムの一端を解明

ポイント

- 膵癌は良性腫瘍が悪性化することで発生することが指摘されていましたが、そのメカニズムはわかっていませんでした。今回、我々は膵癌が発生する過程の一端を明らかにしました。
- TFF1は胃粘膜で産生される分泌型タンパク質ですが、このTFF1は膵臓の良性腫瘍(前癌病変)が悪性化する過程を抑止する抗癌作用を有していることが判明しました。
- TFF1の抗癌作用を応用することで、新たな膵癌治療を開発できる可能性を見出しました。

1. 背景

膵癌は日本の部位別癌死亡数の第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)。進行性膵癌に対する治療については近年の化学療法の発展により、FOLFIRINOX、ジェムシタビン+nabパクリタキセルなど有効な抗癌剤治療法が開発されていますが、いずれも平均生存期間は1年未満であるため満足な結果とは言えず、新たな膵癌治療の開発が望まれている状況です。膵癌の発生には癌遺伝子の異常が重要であり、その中でもKRAS遺伝子の突然変異がほぼ100%の膵癌で確認されています。しかし、KRAS遺伝子の変異だけでは膵癌は発生せず、それ以外の遺伝子異常が重なることで、初めて膵癌が発生することがわかってきました。この膵癌発生のメカニズムを解明することは、ひいては膵癌治療の新たな治療戦略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、まず、外科的に切除した膵癌の標本を用いて、免疫染色法によりTFF1(Trefoil Factor Family 1)の発現解析を行いました。TFF1は、通常は胃粘膜に豊富に発現しており、膵臓では発現がほとんど認められません。しかしながら、膵臓の前癌病変とされるPanIN(Pancreatic Intraepithelial Neoplasm)やIPMN(Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm)^{※5}においてはTFF1が多量に発現していました。PanINやIPMNは、将来、膵癌になる前癌病変と考えられています。一方、膵癌ではこれらのTFF1発現は消失していました(図1)。この結果から、TFF1が消失するとPanINやIPMNが膵癌に変化することが示唆されました。

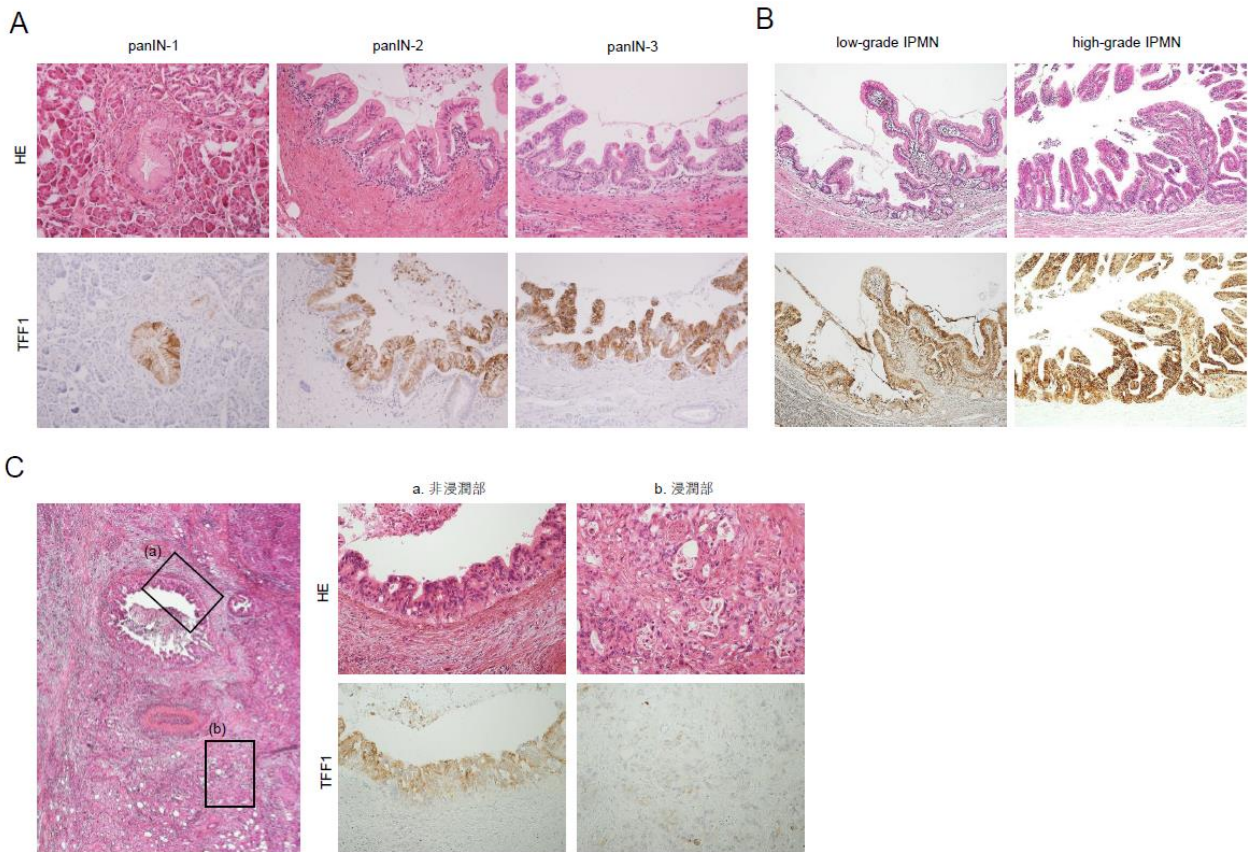


図 1：膵前癌病変と浸潤性膵癌における TFF1 発現の変化

A：PanIN B：IPMN C：浸潤性膵癌

次に、膵癌培養細胞株に発現している TFF1 を siRNA^{*6}により抑制したところ、膵癌細胞の浸潤する能力（浸潤能）が増強しました（図 2A, B）。癌の浸潤能は上皮間葉転換（EMT; Epithelial-Mesenchymal Transition）により増強するとされています。そこで、EMT 関連分子の発現を比較したところ、TFF1 が抑制された膵癌細胞では Snail, Slug, Twist など EMT を促進する分子の発現が増強され、また、細胞接着関連分子^{*7}(E-cadherin, Occludin, Zo-1)の発現が低下することがわかりました（図 2C）。これらの結果から、TFF1 は膵癌細胞が EMT により浸潤能を獲得するのを抑止していることが判明しました。

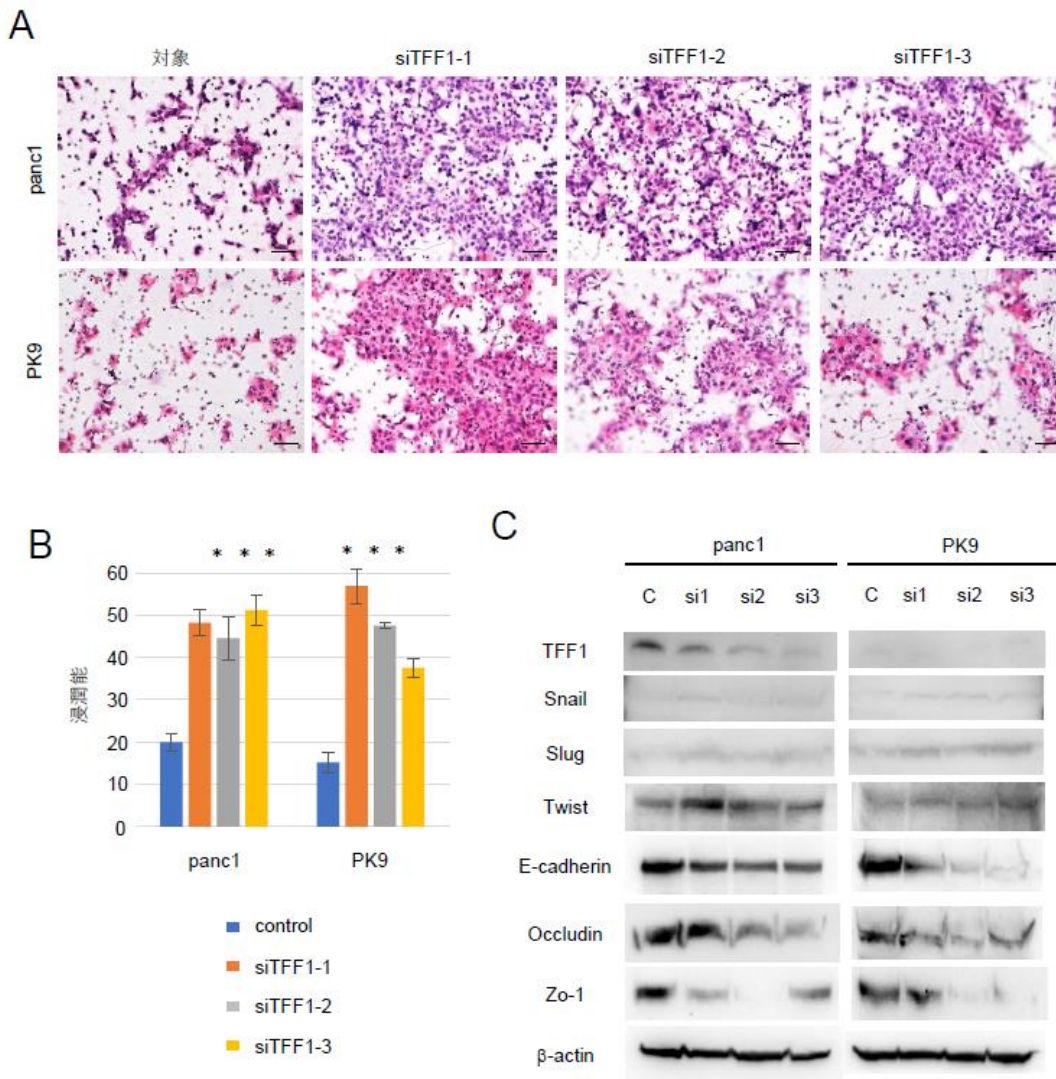


図 2 : TFF1 抑制による膵癌細胞 (panc1, PK9) の浸潤能の増強と EMT

A : 浸潤した膵癌細胞 B : 浸潤能の変化 C : EMT 関連分子の変化

さらに、TFF1 と膵癌との関連を検討するために、遺伝子改変マウスを用いた解析を行いました。マウスの膵臓に KRAS 遺伝子変異を導入すると (KC マウス)、膵臓に前癌病変 (PanIN) が発生しましたが膵癌は発生しませんでした。このマウス PanIN には、ヒトと同様に TFF1 が豊富に発現していました。そこで、この KC マウスの TFF1 を欠損させたマウスを作製したところ (KC/TFF1-/-マウス)、PanIN はより異型度の高い (膵癌に近い) 病変に変化し (図 3)、さらには膵癌が発生し、マウスの生存率が低下しました (図 4)。これらの結果から、TFF1 は膵前癌病変が膵癌へと変化することを抑制する働きがあることが判明しました。

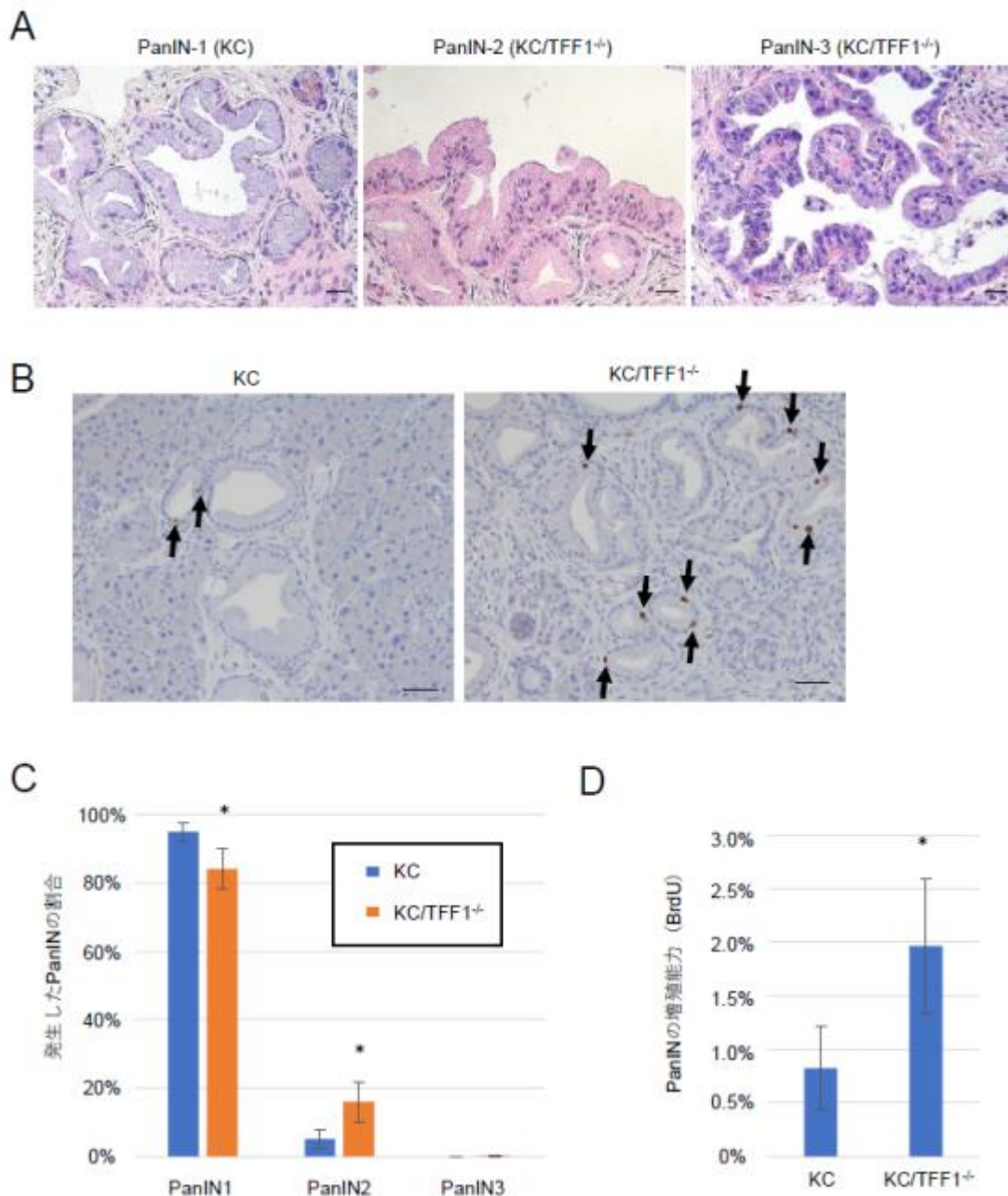


図3 : KC/TFF1^{-/-}マウスにおける PanIN の変化

A, C : KC/TFF1^{-/-}マウスに認められた高異型度 PanIN

B, D : KC/TFF1^{-/-}マウスにおける PanIN の増殖能力 (BrdU 取り込み能)の増強

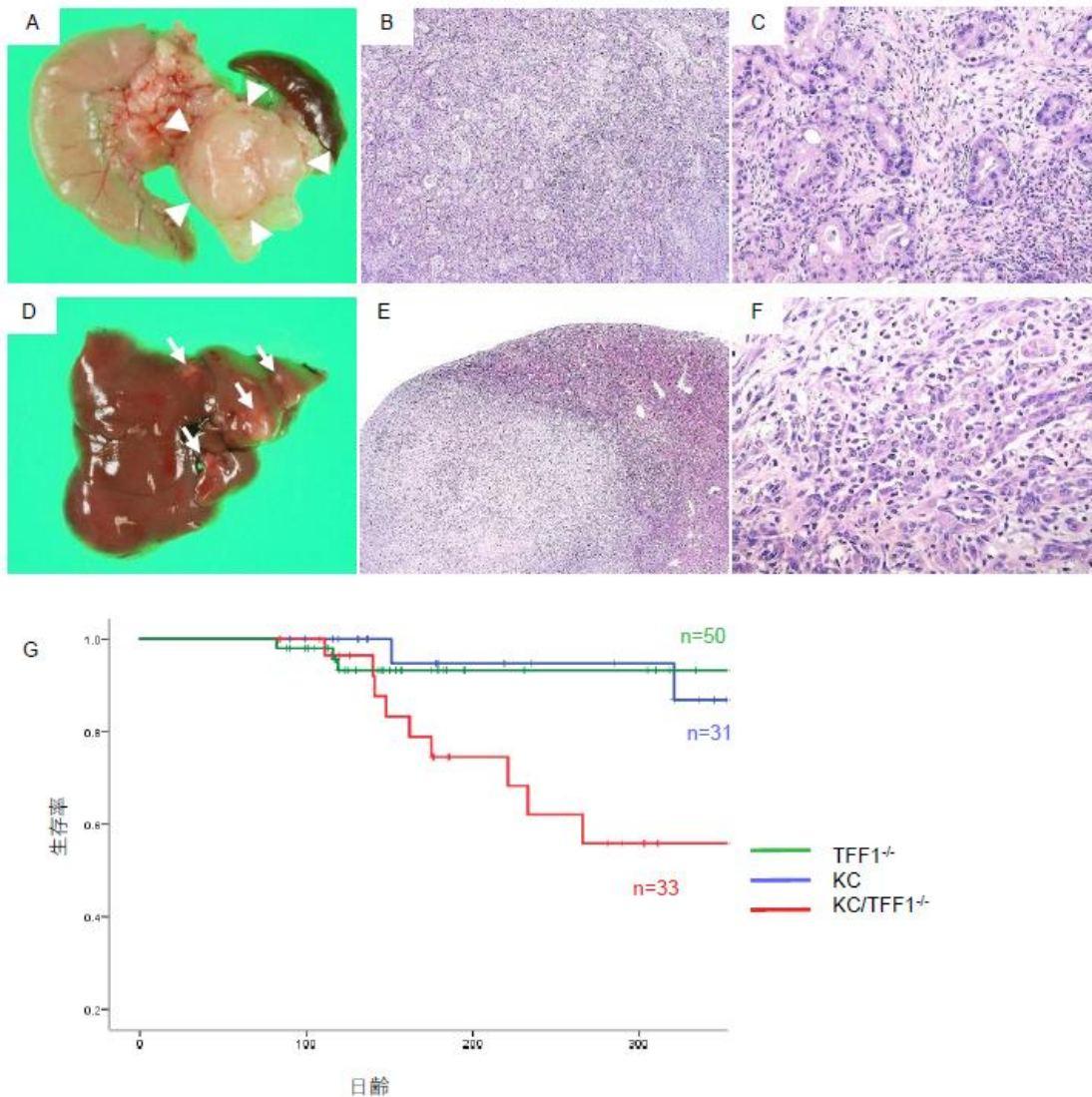


図 4 : KC/TFF1^{-/-}マウスには膵癌が発生する

A-C : KC/TFF1^{+/-}マウスに発生した膵癌 D-F : 肝臓に転移した膵癌 G : マウス生存曲線

3. 今後の展開

膵癌は非常に悪性度の高い癌であり、その発生機序を解明することは将来的な膵癌治療の発展につながると考えます。今回の解析により、TFF1 は膵癌の前癌病変である PanIN や IPMN が浸潤性膵癌に変化するのを妨げていることが判明しました。この TFF1 の抗癌作用を応用すれば、膵癌の発生を抑止する予防的治療の開発につながる可能性があり、また、同時に進行性膵癌に対する新たな治療法を開発できる可能性があります。

この研究グループでは、TFF1 の膵癌治療への応用を検討していくのと同時に、同じ仲間である TFF2 の癌抑制効果も検討するとともに、TFF が膵癌のみならず肝臓癌の発生も抑制する作用があることも解明しつつあります。将来的には、TFF による治療を他の消化器癌にも広く応用していくことを目指しています。

4. 用語説明

※1 TFF

TFF (Trefoil Factor Family)は、主に消化管の粘膜に発現する細胞外分泌型タンパクです。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。

※2 KRAS

KRAS は 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。膵癌に限らず、大腸癌・肺癌などで KRAS 変異が高率に起きています。

※3 上皮間葉転換 (EMT)

上皮細胞が間葉系細胞の性格を獲得するプロセスの事です。癌細胞が EMT を起こすと細胞間の接着が弱くなり（細胞一個一個がばらばらになり）、浸潤や転移を起こしやすくなると考えられています。EMT を誘導する因子として、Snail, Slug, Twist などが関与していると考えられています。

※4, 5 PanIN と IPMN

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。

※6 siRNA

低分子 2 本鎖 RNA であり、RNA 干渉と呼ばれる現象に関与しています。siRNA を用いた RNA 干渉は、遺伝子発現を抑制する方法として生物学分野の基礎研究に応用されています。

※7 細胞接着関連分子

上皮細胞は細胞接着分子の作用で細胞同士が強く付着しています。上皮細胞である癌細胞が浸潤・転移するには、まずこの細胞接着が失われ、それぞれの癌細胞が単独で存在できるようになる必要があると考えられています。

5. 発表雑誌

Junpei Yamaguchi (1), Yukihiro Yokoyama (1), Toshio Kokuryo (1), Tomoki Ebata (1), Atsushi Enomoto (2), Masato Nagino (1)

(1) Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

(2) Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine

“Trefoil Factor 1 inhibits epithelial-mesenchymal transition of pancreatic intraductal neoplasm” Journal of Clinical Investigation (2018 年 5 月 29 日付けの電子版に掲載)

DOI : 10.1172/JCI97755

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Journal_of_C_20180618en.pdf