

# 1 消化器癌における癌間質相互作用の研究

佐藤賢一

東北医科薬科大学医学部内科学第二（消化器内科）教授

## IPMNと膵癌の比較研究

1

膵癌が浸潤しやすいのに対し、膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary mucinous neoplasm：IPMN）は浸潤せず、一般に予後がよい。この腫瘍の性格の違いから、膵癌進展に関与する因子を発見できるかもしれないと考え、研究を始めた。

まず遺伝子を調べたところ、IPMNでは膵癌とほぼ同程度にK-RAS遺伝子の変異が認められた。一方で、転移を示すような膵癌で非常に高い発現を示すHER2遺伝子は、IPMNにおいても発現が認められた。p53についても、膵癌とIPMNともに異常発現が認められた。また、18番遺伝子の長腕の欠失は膵癌のほとんどの例で見られるが、IPMNにおいてもみられることがわかった。これらに加え、当時の解析ではみつけられなかった差異であるが、GNASという遺伝子がIPMNにおいて特異的に変異しているということが判明している。

次に、膵癌の転移の過程について精査した。膵癌の転移は、癌細胞が基底膜を破って膵臓の間質に潜っていくことから始まると考えられている。この過程に関与するものとして、matrix metalloproteinase（MMP）という酵素群が報告されていた。MMPにはI型コラーゲンを溶かす酵素とIV型コラーゲンを溶かす酵素が含まれる。

当時、癌の研究において間質はそれほど重要視されておらず、MMPのような酵素は癌細胞で発現していると考えられていた。ところが、IV型コラーゲンを溶かす酵素に着目して膵癌を調べてみたところ、確かに癌細胞でもMMP-2の発現は

みられるものの、同時に周囲の間質でも強く発現していることがわかった。また、膵癌に限らず、基底膜が消失するような癌では間質でのMMP-2の発現が強いこともわかった。一方で、基底膜が保たれるIPMNにおいては、腫瘍ではMMP-2の発現があるものの、間質では発現していないことが観察された。

以上のことから、浸潤癌における基底膜の消失には、間質におけるMMP-2の発現が重要な役割を果たしているのではないかと考えられた。

## 癌細胞と間質の相互作用

2

膵癌において高発現する分子として、ペリオスチンという分子が報告されており、発現を調べてみたところ、癌細胞では発現がみられず、その周囲でのみ発現していることが観察された。このことから、ペリオスチンが間質で発現して、癌進展に関与しているのではないかと考えられた。

ペリオスチンをめぐって癌細胞と間質との間に相互作用があるかを調べるため、ラットの膵星細胞とヒトの膵癌細胞を用いて実験を行った。その結果、癌細胞の影響により、線維芽細胞におけるペリオスチンの発現が高くなることが判明した。また、ペリオスチンが膵癌細胞の移動能を増強することも確認された。このことから、ペリオスチンは癌細胞が発する何らかの刺激によって線維芽細胞から分泌され、膵癌の進展を助けているのではないかと可能性が見出された。

ペリオスチンが間質で発現して癌の転移に関与するということは他の臓器でも報告されている。そのことを踏まえ、大腸癌におけるペリオスチンの関与を調べる研究を行った。ペリオスチンのノックアウトマウスと野生型マウスで炎症発癌の大腸癌モデルを作り、どのように腫瘍ができるかを比較した。すると、予想に反して、ペリオスチンノックアウトマウスにおいて腫瘍が多く、ペリオスチンが発現しているマウスは腫瘍が少なかった。In vitroでペリオスチンをマウスの大腸癌細胞に投与してみたところ、ペリオスチンは濃度依存的に癌細胞の増殖を抑制することがわかった。解析の結果、ペリオスチンは大腸癌細胞においてアポトーシスを誘導し、癌の

## PROFILE



### Kennichi Satoh

さとう・けんいち●1988年東北大学医学部卒業。1990年東北大学医学部第三内科入局。1996年東北大学医学部附属病院第三内科助手。2000年米国国立がん研究所（National Cancer Institute, NCI）留学。2003年東北大学病院消化器内科助教、2009年同講師。2011年宮城県立がんセンター研究所がん幹細胞研究部部长。2017年東北医科薬科大学医学部内科学第二（消化器内科）教室教授。現在に至る。  
【専門領域】消化器腫瘍の分子生物学、消化器内科一般