

膵臓癌はなぜ初期診断時に既に手遅れなのか

北海道大学大学院医学研究院分子生物学教室の佐邊壽孝教授，消化器外科学教室 II の平野 聡教授らの研究グループは，膵臓癌（膵癌）の悪性度進展と癌免疫回避に関する分子メカニズムの解明に成功しました。今回の研究成果は，膵癌だけでなく，多くの癌に対する免疫治療改善に大きく貢献する分子的基盤を示しています。

膵癌は，見つかった時には既に局所浸潤や転移を起こしていることが多く，5年生存率は10%以下の難治性癌です。研究グループはこれまで癌の浸潤転移や悪性度を駆動する分子メカニズムに関する研究を行っており，その成果として，ARF6 と呼ばれるタンパク質とその関連因子群が形成するシグナル経路を明らかにしています。この経路の成り立ちや活性に関する分子生物学的研究を推し進めた結果，今回，KRAS と TP53 と呼ばれる2つの代表的癌遺伝子変異が関与していることを突き止めました。これらの2つの癌遺伝子変異は，多くの膵癌で同時に見つかることが知られています。今回の研究成果は，多くの膵癌において「発癌」と「浸潤や転移」が同時に進行することを明らかにし，このような膵癌特有の性質がその治療を困難にしていることを示しています。

【研究成果】

ヒト膵癌細胞株及び膵癌モデルマウス由来の細胞において ARF6-AMAP1 経路因子が高発現し，浸潤転移性等，膵癌の悪性度に関与していることを見出しました。病理標本解析からも，ARF6-AMAP1 経路因子群の発現が高くなることにより膵癌悪性予後因子となることを見出しています。ARF6-AMAP1 経路因子と膵癌の悪性度に関する分子メカニズムを解析した結果，膵癌のドライバー遺伝子 KRAS 変異と TP53 変異が協調して ARF6-AMAP1 経路の発現を高くさせ活性化することを見出しました。その際，KRAS 変異は翻訳開始因子 eIF4A が依存的に ARF6 の発現に関与していること，翻訳開始因子 eIF4E が依存的に AMAP1 の発現に関与していることを明らかにしました。一方，TP53 変異は膵癌においてもメバロン酸代謝経路を介して ARF6 経路を活性化することを明らかにしました。

このように，膵癌モデルマウス由来の細胞を用いた動物実験において，ARF6-AMAP1 経路が膵癌の免疫逃避に根本的であることを示す結果を得ました。さらに，免疫逃避に関わる免疫チェックポイント分子 PD-L1 動態にも ARF6 経路の活性化が深く関与していることを見出しました。

これらの結果から，膵癌のドライバー変異が ARF6-AMAP1 経路を高発現活性化するこ

とにより、浸潤転移等の膵癌の悪性度進展を促進すること、さらに ARF6-AMAP1 経路は PD-L1 の細胞内動態にも関わり、免疫回避を駆動していることが明らかとなりました。

本研究成果は、2019年8月5日(月)の週公開の Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 誌に掲載されました。

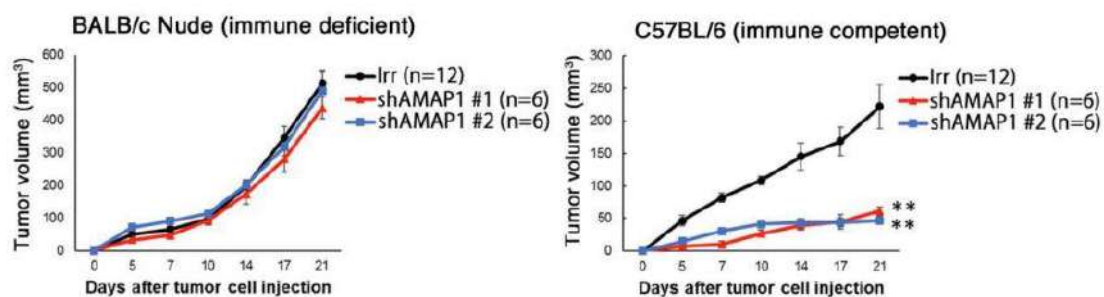
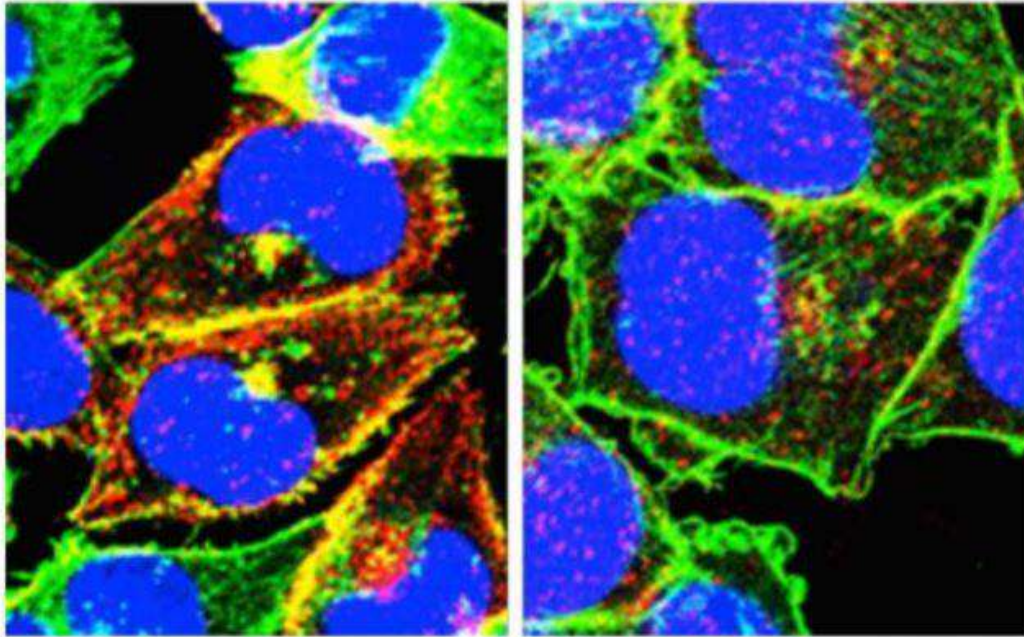


図1. 膵癌の免疫回避に ARF6-AMAP1 経路が根本的であることを示す実験結果。KPC マウス細胞 (コントロール(Irr)と AMAP1 発現抑制(shAMAP1)) を免疫不全マウス (左) と免疫保持マウス (右) の皮下に移植した際の腫瘍増殖能を示す。

MIAPaCa-2 + IFN γ

Irr

shAMAP1



PD-L1 (Red), Actin (Green), Nuclei (Blue)

図2. ARF6-AMAP1 経路による膵癌の免疫回避の分子実態の一端を示す PD-L1 の染色像。IFN γ 刺激した MIAPaCa-2 細胞 (コントロール(Irr)と AMAP1 発現抑制 (shAMAP1)) における PD-L1 局在を示す。

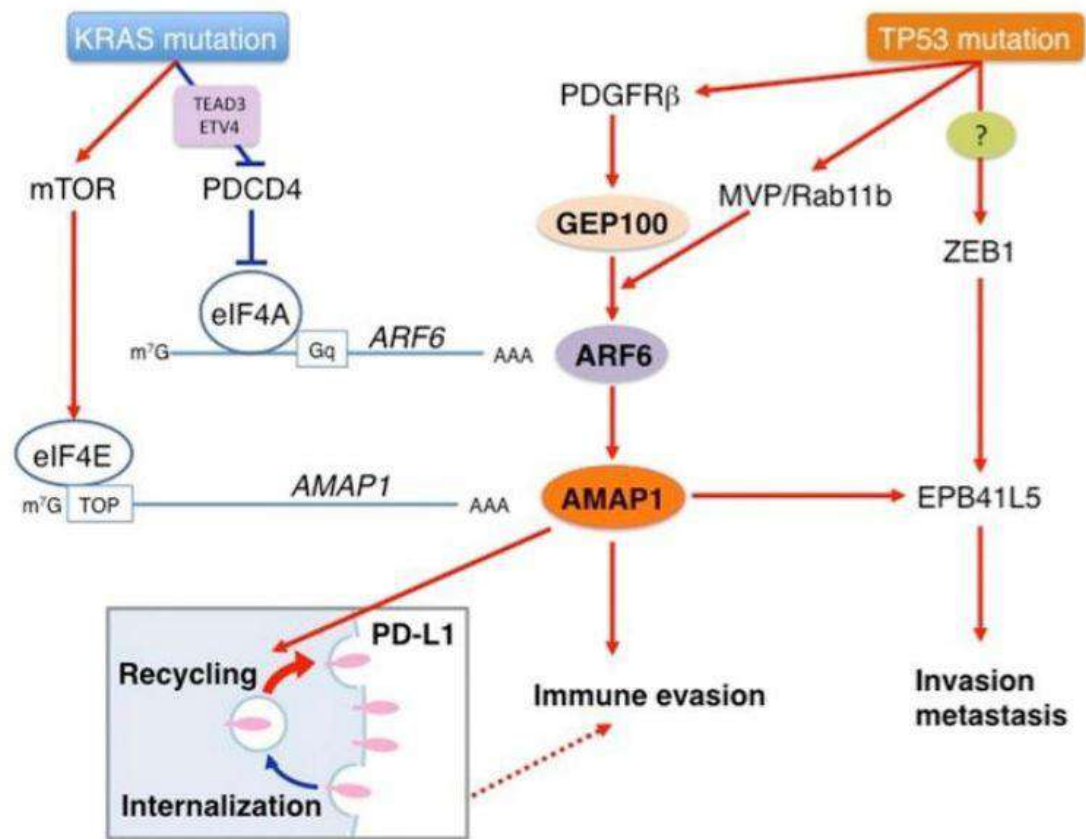


図3. 膵癌のドライバー遺伝子 KRAS 変異と TP53 変異が ARF6-AMAP1 経路を駆動して免疫回避等の悪性度を誘導する概念図。

日文新聞发布全文 https://www.hokudai.ac.jp/news/20190813_pr.pdf

文: JST 客观日本编辑部翻译整理