

東京都健康長寿医療センター、膵臓がんを老化させる新たな治療法を発見

東京都健康長寿医療センターの石渡俊行研究部長、佐々木紀彦係長級研究員、豊田雅士研究副部長らはカリフォルニア大学のマレーコーク教授らと共同で、増殖因子受容体の **FGFR4** の特異的阻害剤により、膵臓がん細胞の老化を誘導し除去する方法を発見しました。膵臓がんの増殖、浸潤を抑制することに加え、老化を誘導する新たな治療法は、膵癌の予後改善に大きく貢献するものと期待されます。

研究の背景

膵臓がんは高齢者を中心に急速に増加しており、発見時にはすでに癌が浸潤、転移し手術を受けられない事が多く、5年後に生存できる患者さんは10%に満たない深刻な状況が続いています。このため、一刻も早い膵臓がんの早期診断法と、新たな治療法の開発が求められています。線維芽細胞増殖因子19 (**FGF19**)の特異的受容体である **FGFR4*1**を介したシグナル伝達は、がんの発生や進行と関係していることが報告されてきました。しかし、**FGFR4** の膵臓がん細胞での役割や、それを標的とした治療についての研究は進んでいませんでした。

研究成果の概要

FGFR4 は正常のヒト膵臓組織ではほとんど発現していませんでしたが、がんが大きくステージが進んだ膵臓がん患者さんの癌細胞に多く発現していました。ヒト膵臓がん培養細胞の **PK-1** 細胞では、**FGFR4** が高発現しており、他の細胞からの **FGF19** だけでなく、癌細胞が自ら産生した **FGF19** を利用する autocrine/paracrine 機構が働いていることが確認されました。**FGFR4** の特異的阻害剤である **BLU9931** を投与すると、膵臓がん細胞の **ERK**、**AKT**、および **STAT3** 経路が阻害され細胞増殖の低下がみられ、**MT1-MMP*2**も低下させることにより、細胞浸潤も阻害されました。**BLU9931** 存在下で膵臓がん細胞を培養すると、細胞の巨大化、老化関連□ガラクトシダーゼ活性の増加、**SASP*3**などを特徴とする細胞老化が誘導され、老化した膵臓がん細胞は、老化細胞死誘導薬*4のケルセチンで除去されることを確認しました。

研究の意義と展望

本研究では、世界で初めて **FGFR4** の阻害により膵臓がんの増殖と浸潤を抑えるとともに、老化を誘導することが可能であることを明らかにしました(図1)。**FGFR4** を発現する膵臓がんに対して老化誘導し、老化細胞死誘導薬を併用する今までにない画期的な治療法となることが期待されます(図2)。さらに、表面抗原を標的としている新たながん治療法として注目されている光免疫療法*5にも **FGFR4** が標的分子になることが期待されます(図3)。

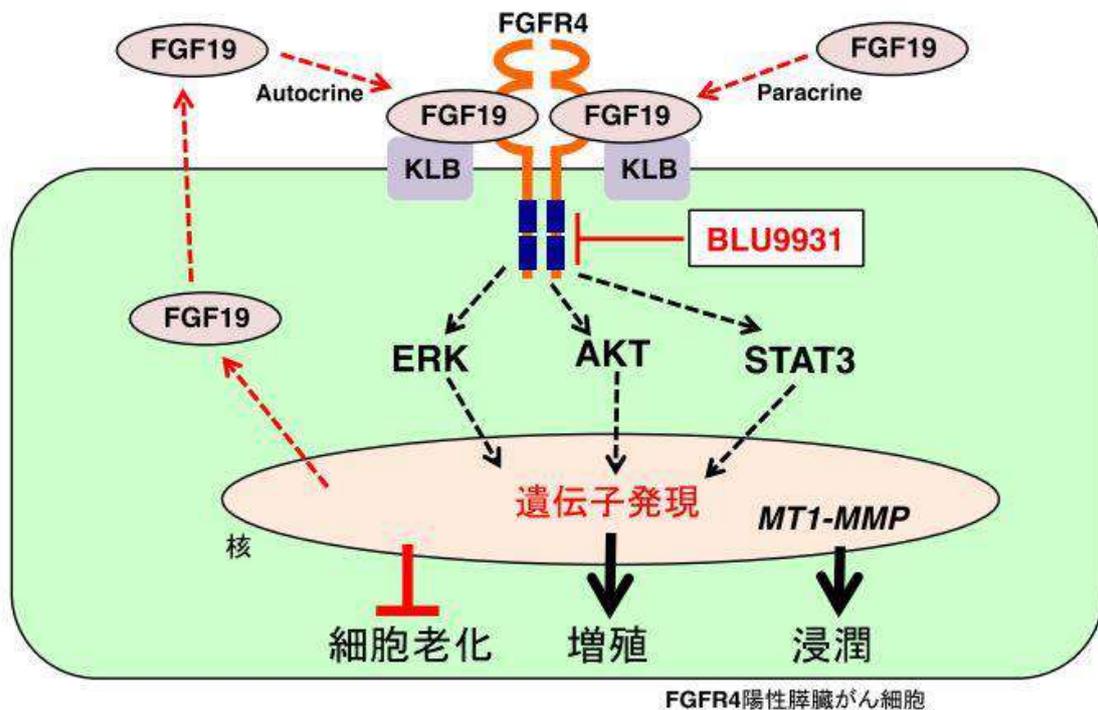


図1 FGFR4陽性膵臓がん細胞に対する阻害剤の効果

FGFR4を発現する膵臓がん細胞は、リガンドであるFGF19が産生され、autocrine/paracrineに作用している。このFGF19/FGFR4シグナルをFGFR4の選択的阻害剤であるBLU9931で阻害すると、下流のERK、AKT、STAT3経路が阻害される。これに伴い、各種遺伝子発現に影響し、増殖低下、浸潤阻害、ならびに細胞老化の誘導が起こる。

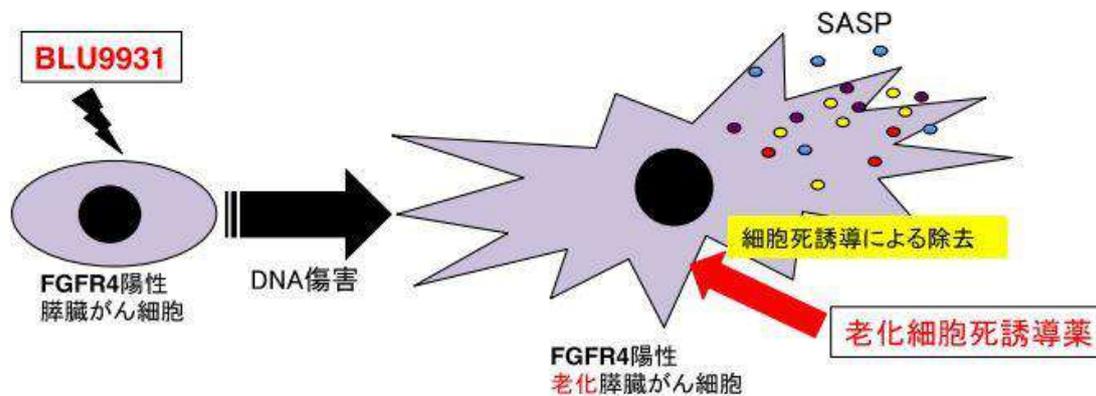


図2 膵臓がんの老化誘導による新規治療戦略

FGFR4陽性の膵臓がん細胞に対し、BLU9931を添加することにより、DNA傷害を伴った細胞老化が誘導される。FGFR4陽性の老化膵臓がん細胞からは、老化細胞に特有のSASP因子の分泌がみられる。老化細胞に細胞死を誘導する老化細胞死誘導薬を投与することにより、老化膵臓がん細胞を除去できる。

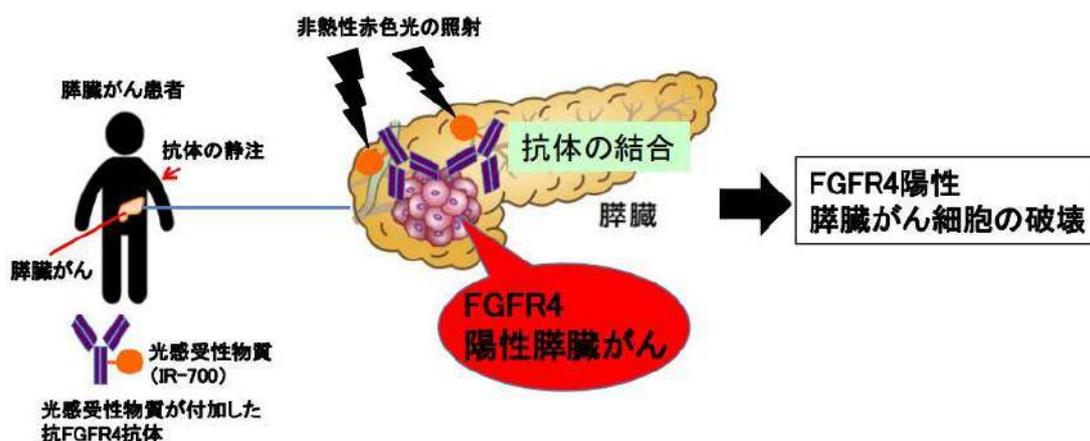


図3 FGFR4を標的とした膵臓がんの光免疫療法

FGFR4陽性の膵臓がん患者に対しては、FGFR4に対する抗体に光感受性物質を付加した抗体を導入することで、FGFR4陽性の膵臓がん細胞のみを非熱性赤色光の照射で破壊が可能であると考えられる。

【論文情報】

タイトル : FGFR4 inhibitor BLU9931 attenuates pancreatic cancer cell proliferation and invasion while inducing senescence - evidence for senolytic therapy potential in pancreatic cancer

雑誌 : Cancers

DOI : 10.3390/cancers12102976

研究成果発表資料

<https://www.tmgig.jp/research/release/2020/1019.html>

編訳 JST 客観日本編集部