

神戸大学、正常の膵臓の細胞が癌になる根本原因の一つを明らかに

神戸大学は、東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻の藤本明洋教授の協力のもと、藤田医科大学、大阪大学、東北大学、宮城県立がんセンター、姫路市、大阪市立総合医療センター、岐阜大学、大阪医科大学、四日市看護医療大学などの数多くの研究グループとコラボレーションすることにより、正常な膵臓の細胞（培養ヒト膵管上皮細胞）に(P)RRが発現すると、ゲノム不安定性、すなわち遺伝子と染色体の異常が生じて、癌の性質を持つ細胞になることが世界で初めて明らかとなりました。

ヒト膵管上皮細胞に(P)RRを発現させると、癌で見られる形態の細胞になりましたが、そのような変化には、染色体全体に渡る多数の遺伝子と染色体の異常が伴っていることが判明しました。

さらに、DNA複製や修復、テロメアの伸長維持といった「DNAを健全に保つための機能」が軒並み破綻していることがわかりました。実際、(P)RRをたくさん発現するヒト膵管上皮細胞を免疫不全マウス注3に移植すると、腫瘍を形成することも確認されました。

以上の結果は、(P)RRが膵臓癌の発症に根本的に関わっていることを強く示唆するものであることから、現在、香川大学医学部薬理学教室では(P)RRをターゲットにした癌に対する新しい治療法や診断法の開発を進めています。

研究の背景

膵臓癌は、最も治療が難しい癌として知られています。膵臓癌では、ゲノムが不安定のために多くの遺伝子や染色体の異常が生じるとされており、これが治療を困難にしている原因と考えられています。一方、(P)RRは、もともと高血圧などに関与するレニン・アンジオテンシン系の一部として機能することが分かっていたのですが、私たちの先行研究において、膵臓癌では(P)RRの発現が増えており、癌の進展に関わっていることを見つけていました。さらに、この先行研究において、癌になる一歩手前の前癌病変の段階で、(P)RRの発現が増えてきていることを偶然発見しました。そこで、正常の

膵臓の細胞に (P)RR の発現が増えてくると、癌で見られるゲノムの不安定性、すなわち遺伝子や染色体に異常が起こるかもしれないと考え、本研究を立案しました。

研究結果

1) (P)RR の発現が増えると、正常の膵臓の細胞が癌細胞の性質を持つようになる

膵管上皮細胞が癌化すると膵臓癌となります。そこで、培養ヒト正常膵管上皮細胞 (HPDE-1/E6E7) に対し、永続的に (P)RR が過剰に発現するように遺伝子誘導したところ (Fig. 1A)、癌で見られるような大きさがバラバラでいびつな形の核や細胞に変化してくることがわかりました (Fig. 1B および 1C)。

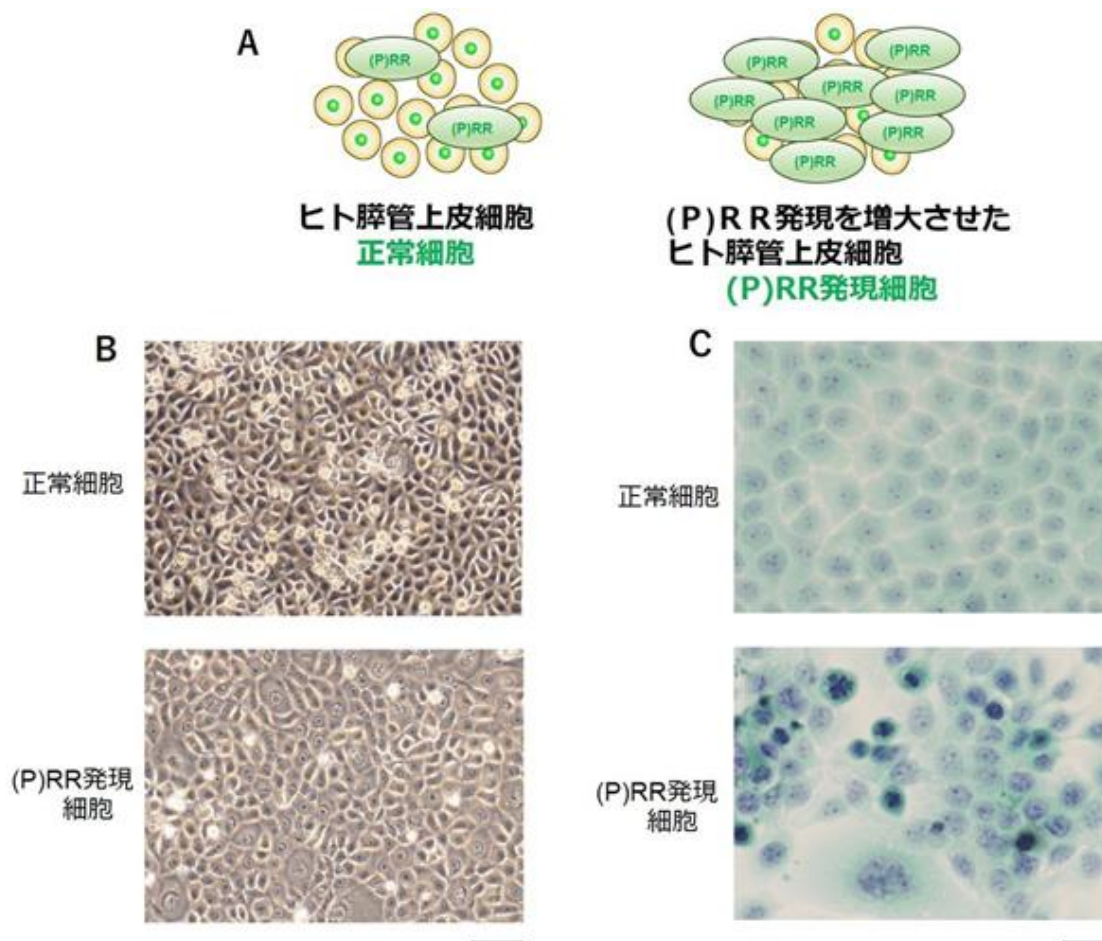


Fig.1 正常細胞で(P)RR 発現が増えると細胞異型を生じる

A : (P)RR 発現細胞のイメージ図

B : (P)RR 発現細胞では、細胞の大きさが多様化および巨大化する。スケールバー:200 μ m

C : (P)RR 発現細胞では、多様な核が現れて染色体異常を生じる。スケールバー:25 μ m

2) 正常な膵臓の細胞で(P)RR の発現が増えると、ゲノムの不安定性が生じる

そこで、次世代シーケンサー注 6 を使って、遺伝子と染色体を比較しました。その結果、(P)RR がたくさん発現すると、全染色体レベルでゲノムの不安定性、すなわち多数の遺伝子や染色体の異常が生じることが分かりました(Fig.2)。つまり、癌のように、遺伝子や染色体が正常に機能しなくなる可能性があるということが分かりました。

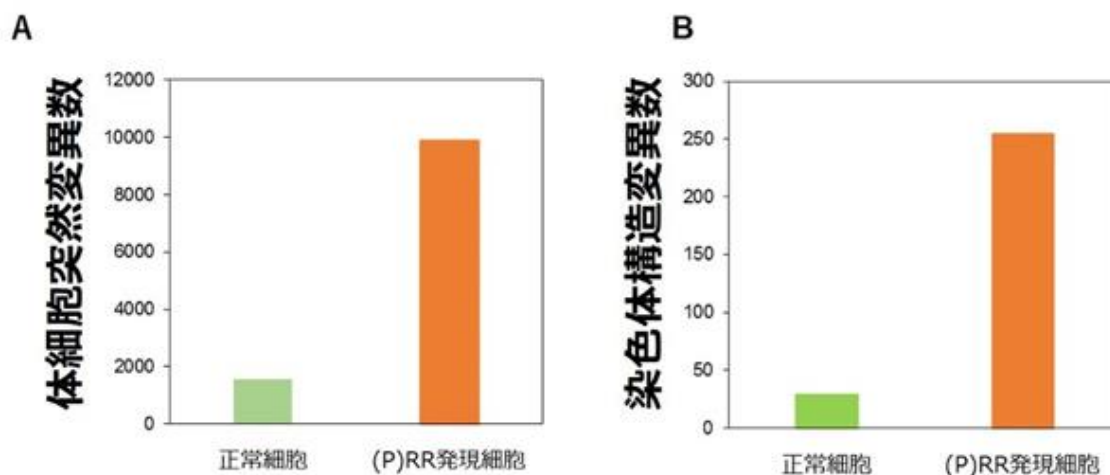


Fig.2 (P)RR 発現細胞は、ゲノム不安定性を生じる

A : (P)RR 発現細胞では、体細胞突然変異数が約 6.5 倍増大する。

B : (P)RR 発現細胞では、染色体構造変異数が約 8.8 倍増大する。

3) (P)RR がたくさん発現すると腫瘍になる

正常の培養ヒト膵管上皮細胞に(P)RR を発現させると、細胞の増殖スピードが上昇しました(Fig.3A)。また、これを免疫不全マウス注3の腎臓に移植すると、癌の特徴である異型細胞を含む腫瘍を形成しました(Fig.3B)。これらの結果から、(P)RR が膵臓癌を形成する主要な因子の一つであると考えられました。

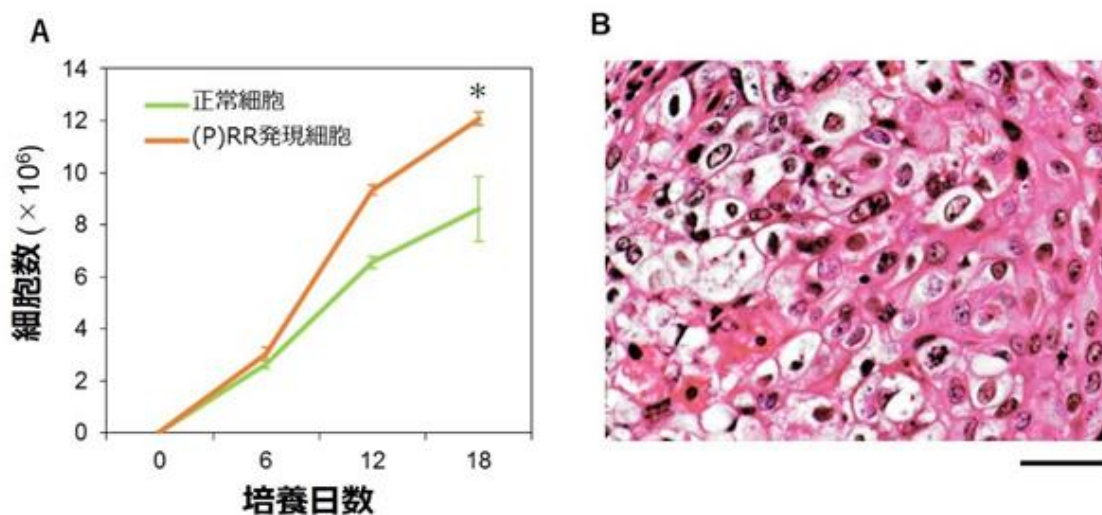


Fig.3 (P)RR 発現細胞集団は、癌組織を形成する。

A：培養日数 18 日間における正常細胞と(P)RR 発現細胞の細胞数。値は、平均値 \pm 標準誤差(N=3)を示す。* $P < 0.05$ vs. 正常細胞

B：(P)RR 発現細胞では、異型細胞から構成される癌組織を形成する。スケールバー：50 μ m

まとめ

本研究により、正常な膵臓において(P)RR の発現が増えると、ゲノム不安定性、すなわち遺伝子と染色体の異常を生じて、それが癌の発症につながるのではないかと考

えられました。本研究成果は、膵臓癌における治療法や診断薬の開発において、(P)RR が有効な分子ターゲットになることを大きく支持するものであり、今後の新しい診断・治療法の開発が期待されます。

論文情報

タイトル: Aberrant (pro)renin receptor expression induces genomic instability in pancreatic ductal adenocarcinoma through upregulation of SMARCA5/SNF2H

掲載誌: Communications Biology

DOI : 10.1038/s42003-020-01434-x

日本語リリース

https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2020_11_27_01.html