

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07371

研究課題名（和文）膵癌における一次線毛の機能異常と臨床病理学的特性との関連

研究課題名（英文）Functional abnormalities of primary cilia in pancreatic cancer and their linkage to clinicopathological characteristics

研究代表者

内田 克典（UCHIDA, KATSUNORI）

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60362349

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：術前治療を行った膵癌症例と術前治療を行っていない膵癌症例について一次線毛の有無の確認を行ったところ、術前治療なし群では一次線毛の出現は確認できなかった。一方術前治療あり群では治療によると思われる変性を有する癌細胞には一次線毛がみとめられたが、変性のない癌細胞には認められなかった。また癌細胞株を用いた場合でも、臨床検体から得られた結果と同様に、治療による一次線毛の出現を確認した。以上から膵癌における一次線毛出現は術前治療の効果を測る指標となりうることが示された。しかしながら、一次線毛制御因子であるUSP8/CRL3/Tricho/AurA経路の働きの解明に至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療が行われ、かつ効果があるとされる癌細胞には一次線毛が出現していることが明らかとなった。膵癌に対する術前治療効果の客観的指標は現在まで確立されていないが、今回の研究により、一次線毛が術前治療の効果を推測する客観的指標となりうる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：The presence or absence of primary cilia was confirmed in pancreatic cancer cases that had undergone preoperative treatment and pancreatic cancer cases that had not undergone preoperative treatment. On the other hand, in the group with preoperative treatment, primary cilia were found in cancer cells with degeneration that may have been caused by the treatment, but not in cancer cells without degeneration. In the case of the cancer cell lines, we confirmed the appearance of primary cilia due to treatment, similar to the results obtained from clinical specimens. These results indicate that the appearance of primary cilia in pancreatic cancer may be an indicator of the efficacy of preoperative treatment.

However, the function of the USP8/CRL3/Tricho/AurA pathway, a primary cilia regulator, remains to be elucidated.

研究分野：病理学

キーワード：一次線毛 膵癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在の癌治療は、手術療法、化学療法、放射線療法を主体として構成されている。近年では免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬の開発および応用が進められている。この分子標的薬の開発において、多くは細胞増殖に関わる分子を標的としている。一次線毛は治療標的分子である EGF 受容体のシグナル伝達経路により制御され、従来の PI3K/AKT 経路のほか、/USP8/CRL3/Tricho/AurA 経路により制御される。

膵癌は早期診断や治療が極めて困難である難治性癌の一つである。外科的切除に至る症例は 20%程度と低く、化学療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が行われるが、その成績は十分ではない。一次線毛制御にかかわる EGF 受容体に対する分子標的薬による治療が保険適応となっているが、その治療成績も十分ではないため、膵癌の治療に向けた新しい分子標的の同定が強く望まれている。

2. 研究の目的

本研究では一次線毛形成と関係する EGFR/USP8/CRL3/Tricho/AurA 経路に着目し、膵癌細胞の増殖機構を従来とは異なる視点から解析し、臨床病理学的特性との関係を明らかにする

3. 研究の方法

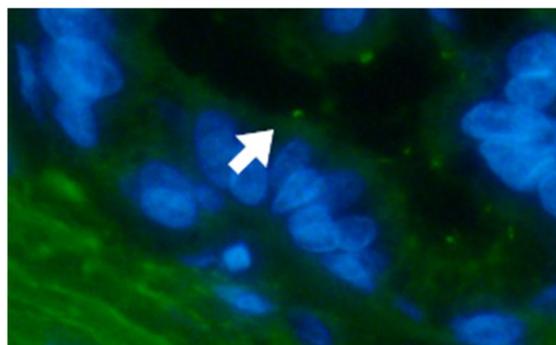
膵癌細胞における一次線毛の制御状態の分子病理学的検討を行う。正常膵管、膵癌、化学放射線治療後膵癌細胞に対して、免疫組織化学的染色法、蛍光免疫組織化学的染色法、FISH、PCR の手法を用いて検討し、一次線毛の制御状態、EGFR/USP8/CRL3/Tricho/AurA 経路の関与について解析を行う。

一次線毛の形成状態と術前治療内容と治療効果、浸潤の程度、再発や生存率等の臨床指標の連関を解析する。

4. 研究成果

術前治療を行った膵癌症例と術前治療を行っていない膵癌症例について一次線毛の有無の確認を行ったところ、術前治療なし群では一次線毛の出現は確認できなかった。一方術前治療あり群では治療によると思われる変性を有する癌細胞には一次線毛がみとめられたが、変性のない癌細胞には認められなかった。

以上から術前治療(化学放射線療法)による一次線毛の制御が明らかとなった。EGFR/USP8/CRL3/Tricho/AurA 経路を介しているかについてリン酸化 AurA の変化を評価する予定であったが、検出系の確立には至らなかった。ついで PI3K/AKT 経路の関与について検討した。コントロールとして PTEN 欠失前立腺癌検体を用いてリン酸化 AKT の発現を確認した。



同時に一次線毛の形成を臨床癌、潜在癌に分けて評価し、組織学的に同程度の悪性度を持つ癌において、潜在癌では臨床癌にくらべて有意に一次線毛の形成が認められた。また、癌周囲間質における一次線毛の形成についても評価を行ったところ潜在癌では臨床癌と比べて有意に一次線毛の形成が認められた。他癌腫のコントロールにおいて発現確認ができたため、膵癌で確かめたが、リン酸化 AKT の発現は確認できなかった。既知の PI3K/AKT 経路が否定的であったため、治療後膵癌の一次線毛出現には USP8/CRL3/Tricho/AurA 経路の関与が示唆された。しかしながら現在まで内因性コントロールに関する知見がなく、また既知の PI3K/AKT 経路あるいは USP8/CRL3/Tricho/AurA 以外の経路の関与が否定できなかった。AurA 検出系の確立に至らなかったため、USP8/CRL3/Tricho 検出系の確立を期したが、研究期間内には確立しえなかった。癌細胞株と薬剤を用いた系での一次線毛の検出は安定的に行えており、EGFR 阻害剤による一次線毛制御について検討を行ったが、薬剤を用いずとも癌細胞株自体の死によっても一次線毛が出現することが明らかとなり、これらの違いを区別することができなかった。

臨床的には、一次線毛の発現量と患者予後については発現量が多いほど患者予後が良好である傾向が認められたが、有意差は認められなかった。組織学的治療効果判定との間にも一次線毛と効果の程度が相関する傾向は認められたが、有意な相関は認められなかった。検討しえた症例数の

不足がその一因と思われた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nishimura Yuhei, Yamakawa Daishi, Uchida Katsunori, Shiromizu Takashi, Watanabe Masatoshi, Inagaki Masaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Primary cilia and lipid raft dynamics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Open Biology	6. 最初と最後の頁 210130 ~ 210130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1098/rsob.210130	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 内田 克典
2. 発表標題 The significance of primary cilia in prostatic adenocarcinoma
3. 学会等名 日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	広川 佳史 (Hirokawa Yoshihumi) (30322738)	三重大学・医学系研究科・准教授 (14101)	
研究分担者	岸和田 昌之 (Kishiwada Masashi) (40501961)	三重大学・医学部附属病院・准教授 (14101)	
研究分担者	石井 健一郎 (Ishii Kenichiro) (90397513)	三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト (14101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------