The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	膵癌細胞の増殖と浸潤を促進するホスホリパーゼA_2
Author(s)	杉山, 政則
Citation	癌と人. 2000, 27, p. 39-40
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23842
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

膵癌細胞の増殖と浸潤を促進するホスホリパーゼA_2

杉　山　政　則*

わが国における膵臓癌の発生頻度は年々増加し，平成6年および平成9年の死亡率をみると，それぞれ，人口10万人あたり12.1および13.6であった。米国でも全癌死亡例中膵臓癌による死亡率は第4位を占め，1年を越える生存率は10%も満たない状況にある。膵臓癌は消化器系癌の中でも特に悪性度が高く，予後の不良な癌といったことから判断すると，膵臓癌の増殖に重要な因子の存在することが考えられる。

私たちの研究グループは，これまで消化酵素としてのみ考えられてきたヒト膵液中のPhospholipase A_2 ($hPLA_2$)が，膵癌細胞の増殖を促進する現象を発見した。この結果は，急性膵炎の患者の血中の$hPLA_2$活性が高いこと，並びに，急性膵炎から膵癌になる確率が高いことと関連して興味深い。ちなみに，$hPLA_2$は，先ず，酵素活性を有しない前駆体型として膵腺房細胞でつくられ膵液中へ分泌される。そして，トリプシンによってN末端から7つのアミノ酸が除去されて活性型となる。この活性型$hPLA_2$に膵癌細胞増殖促進作用があり，前駆体型$hPLA_2$にはそのような作用は認められなかった。

膵癌細胞の一種MIAPaCa-2株に活性型$hPLA_2$を添加した際に起こる細胞増殖促進作用を詳しく調べた結果，その細胞には，活性型$hPLA_2$に対する特異的レセプターの存在することがわかった。私たちのグループは，$hPLA_2$がそのレセプターに結合すると，何らかの細胞内シグナル伝達機構のスイッチが入り，それが細胞増殖を促進する原因となると推定した。そこで，そのシグナル伝達経路を解明すべく，$hPLA_2$を添加した際の細胞分裂促進タンパク質キナーゼ（mitogen-activated protein kinase: MAPK）カスケードの活性化について調べた。その結果，$hPLA_2$の増殖促進作用は，MAPKキナーゼ（MAPKK）→ MAPK → ATF-2といった連鎖的なリン酸化反応を介した細胞応答であることがわかった。さらに，興味深いことに，

繊維芽細胞（NIH/3T3）では，$hPLA_2$の添加・無添加で浸潤能に差はまったく認められなかったが，膵癌細胞（MIAPaCa-2およびPANC-1）では，$hPLA_2$添加により明らかに浸潤能が高まった。ちなみに，癌の浸潤とは，癌細胞が基底膜や結合組織を構成している蛋白質を破壊し，血管内やリンパ管内に侵入する現象であり，癌細胞の浸潤能が高ければ，当然，癌転移率が高くなる。

このように，$hPLA_2$は膵癌の増殖や浸潤を促進するので，$hPLA_2$の活性を阻害する物質を探索すれば，それが膵癌の治療薬となる可能性は高い。最終的には，脂質分解酵素活性は抑制せず，細胞増殖活性のみを抑制する$hPLA_2$阻害物質，例えば，レセプターへの結合のみを選択的に阻害するレセプター・アンタゴニストのような薬剤を探索・開発することが，膵臓癌の増殖の抑制を目的とした医薬品の開発へとつながる最良の道であるかも知れない。

私たちのグループは，『消化酵素である$hPLA_2$が膵癌細胞の増殖や浸潤を促進する』現象が，$hPLA_2$が膵癌細胞の表層にある$hPLA_2$特異的レセプターに結合後に生ずる，MAPKカスケードを介した細胞応答であることを明らかにしたが，これまでにも，酵素をリガンドとしてそれを感知するレセプター（あるいは生体膜上の結合蛋白質）の存在することは知られていた。だが，それらの例は，レセプターへの結合後にその酵素活性の発現が必ず認められるものであった。ある場合にはリガンドの酵素活性を発現させる場所を特定させるためにレセプターが存在し，別の例では，レセプター結合後にリガンド自身の酵素活性を用いてレセプターの特定領域が切断されることもある。しかしながら，本研究で示されたように，レセプターへの$hPLA_2$の結合後に生ずるシグナルの伝達にあたっては，必ずしも$hPLA_2$の酵素機能を必要としない。それでは，なぜ，$hPLA_2$のように酵素触媒機能を持った蛋白質を細胞内シグナル伝達のためのリガンドとして用いる必要性があるのか？残念ながら，この解答を得るための実験成果は未だ得られていない。そこで，今後の研究方向としては，上記疑問に対する解答を得るための研究を遂行しようと考えている。

最後に，（財）大阪癌研究会より平成10年度一般学術研究助成を賜りましたこと，心よりお礼申し上げます。

＊広島大学医学部薬品資源学講座　平成10年度研究助成金交付者