

Title	膀胱癌の浸潤過程に関与する遺伝子群の同定と分子標的治療への展開
Author(s)	廣野, 誠子
Citation	癌と人. 40 P.39-P.40
Issue Date	2013-05
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/24897
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

膵癌の浸潤過程に關与する遺伝子群の同定と 分子標的治療への展開

廣野 誠子*

1. はじめに

膵癌は予後不良な癌腫のひとつで、その理由として、膵癌は早期より浸潤・転移を生じ、診断時には切除不能な状態であったり、切除可能であっても非常に進行した状態で発見されることが多いことが挙げられます。膵癌は細分枝膵管細胞の異型、すなわち pancreatic intraductal neoplasia (PanIN) 分類における 1A, 1B, 2, 3 といった adenoma-carcinoma sequence をもち、PanIN3 (上皮内癌) を経て浸潤癌になります。浸潤癌になるとリンパ管行性あるいは血行性に転移が生じ、その予後は不良となります。これまで膵癌の浸潤・転移に關与する遺伝子群の検索は多くされていますが、臨床現場において膵癌治療の分子標的となる、有効な遺伝子群の開発は未だされていないのが現状です。そこで本研究は、網羅的遺伝子発現解析を用いて、膵癌における浸潤過程に關与する遺伝子群を同定し、それら遺伝子群の臨床的意義と膵癌における浸潤・転移に及ぼす生物活性を解明することで、新規膵癌治療の開発を目的とします。

2. 網羅的遺伝子発現解析による膵癌における浸潤過程に關与する遺伝子群の同定

当教室で切除した膵癌組織の凍結サンプルを用い、同一個体の浸潤癌領域と、PanIN3 (上皮内癌) 領域の癌細胞を、マイクロダイセクションにて、別々に回収しました。それぞれの RNA を抽出し、マイクロアレイアッセイを行い、同一個体同士の浸潤癌と PanIN3 のマイクロアレイデータを比較し、浸潤癌に特異的な遺伝子群の同定を行いました。5 個体全てで、PanIN3 より統計学的に有意に高発現を認めた遺伝子のうち、浸潤癌で最も高く発現していた MUC16 と、卵巣癌において MUC16 のリガンドとして報告されている mesothelin の 2 因子に着目し、さらなる解析を進めました。

3. MUC16 と mesothelin の膵癌における働き

膵癌組織の免疫染色では、MUC16 および mesothelin は浸潤癌部位のみに発現を認め、

網羅的遺伝子解析の結果と矛盾がありませんでした。またこの2遺伝子は、同じ癌細胞の同じ部位に発現を認め、両遺伝子が膵癌細胞において結合していることが示唆されましたので、共免疫沈降を行いますと、膵癌細胞株および膵癌組織において、MUC16 と mesothelin の結合が確認できました。さらに膵癌細胞株を用いて、これらの遺伝子発現を shRNA にて抑制させると、浸潤能および遊走能とも、抑制されました。このことから、膵癌細胞において、MUC16 と mesothelin は、互いに結合し、浸潤や転移に重要な役割を担っていることがわかりました。

4. MUC16 と mesothelin の発現と膵癌患者の予後

切除膵癌症例 103 例における MUC16 および mesothelin の免疫染色解析にて、MUC16 および mesothelin 高発現は、多変量解析において独立した予後不良因子であることがわかりました。

5. おわりに

本研究では、膵癌組織の浸潤部と PanIN3 部のマイクロアレイデータを比較することで、膵

癌の浸潤過程に関与する遺伝子 MUC16 および mesothelin を同定しました。両遺伝子は、膵癌細胞において互いに結合し、浸潤および転移に重要な役割を担っていることがわかりました。さらにこれらの遺伝子は、膵癌患者の予後を規定する因子であることがわかりました。MUC16 および mesothelin は、膵癌新規治療の分子標的になり得ることがわかりました。

〈研究で苦労したこと〉

網羅的遺伝子発現解析を行うためには、新鮮な RNA を使用することが重要です。本研究では、マイクロダイセクションを行い、浸潤癌部位と PanIN3 部位の癌細胞を別々に回収するということが Key point になりますが、この操作をいかに早急に、かつ丁寧にを行うかが重要視されます。何度も失敗し、ようやくマイクロアレイに足る量の RNA を得ることができた時は、非常に嬉しく思いました。

この経験が、今後生かせるように、膵癌の新規治療開発に埋没したいと思います。

*和歌山県立医科大学第2外科
平成23年度一般学術研究助成金交付者