

## G蛋白質共役型受容体を介した膀胱癌細胞の増殖・浸潤促進, 抗アポトーシス機構の解明

著者	太田 哲生
著者別表示	Ohta Tetsuo
雑誌名	平成18(2006)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	2004-2006
ページ	4p.
発行年	2007-04
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00050724">http://doi.org/10.24517/00050724</a>



G 蛋白質共役型受容体を介した膵癌細胞の増殖・

浸潤促進、抗アポトーシス機構の解明

課題番号 16591304

平成 16 年度—平成 18 年度科学研究費補助金

(基盤研究 (C)) 研究成果報告書

平成 19 年 4 月

研究代表者 太田哲生

金沢大学大学院医学系研究科 教授

## はしがき

本における膵癌の発生頻度は、年間 18,000 人、人口 10 万人あたり 14 人と言われており、近年その数は増加傾向にある。多くの膵癌は、早期発見されることなく、高度進行癌の状態ではじめて診断されることが多く、たとえ外科的に治癒切除ができて術後早期に再発し、しかも通常の DNA 障害性抗癌剤には抵抗性を示し、消化器癌のなかでもきわめて予後不良で悪性度の高い癌として知られている。したがって、膵癌の治療成績を向上させるためには、早期発見が必要であることは言うまでもないが、膵癌細胞が兼ね備えている、膵癌細胞に特徴的な生物学的特性を今一度明確にし、膵癌独特の病態に基づく新しいアイデアによる治療手段の開発が望まれる。

そこで、今回我々は、膵癌組織内で産生されるアンギオテンシンⅡのみならず、腫瘍関連トリプシンやリゾホスファチジン酸(LPA)なども分子群（これらリガンドの特異的受容体は、いずれも 7 回膜貫通型の G 蛋白質共役型受容体であることが最近明らかにされている）に注目し、それらリガンドが、それぞれの特異的受容体である AT1, PAR-2 および(EDG)-2, -4 を介して、すでに動脈硬化性病変、腎炎、心肥大の分野のところで研究されていると同様の機序で、癌細胞内に生存・抗アポトーシス・運動能の亢進・線維化の亢進などのシグナルを核内に伝達するか否かを研究することを目的とした。さらにこれらシグナルを介した刺激伝達の膵癌病理組織に及ぼす影響についても検討した。その結果、AT1, PAR-2 および EDG-2, -4 受容体蛋白は、検索したすべての膵癌細胞株で発現しているのが確認された。そして、アンギオテンシンⅡとトリプシンはそれぞれの受容体を介して膵癌細胞の増殖を濃度依存性に促進させた。また、ERK1/2 や NF- $\kappa$ B を活性化することで、膵癌細胞増殖を促進し、抗癌剤抵抗性を増強することが示された。さらに、腫瘍トリプシンの発現のない Panc-1 に cationic type の trypsinogen を遺伝子導入しところ、遺伝子導入された細胞ではその増殖や運動・浸潤能が亢進した。すなわち、腫瘍から分泌され、その後活性化されたトリプシンが PAR-2 を介して膵癌細胞の増殖と運動・浸潤能を亢進したものと考えられた。

一方、膵癌細胞株は、リゾホスファチジン酸刺激に対し、その濃度が1  $\mu$ M 濃度までは、膵癌細胞の有意な増殖効果は認められなかった。さらには、ERK1/2 の明らかなリン酸化も確認できなかった。この結果は、アンギオテンシンIIやトリプシンがnM レベルでシグナル伝達がおこなわれたのと対照的であった。以上の成績は、ヒト膵癌細胞において、腫瘍由来トリプシンやアンギオテンシンIIは膵癌細胞の増殖・浸潤や抗癌剤抵抗性に深く関与していることを示唆するものであり、この研究を通して膵癌治療の際には、これら分子の役割を十分に理解し、その対策を講じなければならないことを学んだ。最後に、ヒト膵癌組織（外科切除標本）におけるトリプシン、PAR-2 および AT1 発現と組織内アンギオテンシンII濃度（手術時に採取）の関係を検討した。その結果、膵癌細胞でのトリプシンおよび PAR-2 発現の強い症例ほど膵癌組織内の間質の線維化の程度が強く、また、組織内アンギオテンシンII濃度も高いという傾向が認められた。このアンギオテンシンIIは、RAS 非依存性にトリプシンによって直接アンギオテンシノーゲンから直接産生されることより、膵癌細胞から産生されるトリプシンおよびそのトリプシンによって産生されるアンギオテンシンIIは、それぞれの特異的受容体を介して、膵癌細胞の生存と抗アポトーシス能だけでなく、膵星細胞や線維芽細胞(いずれの細胞も PAR-2 と AT1 受容体の発現がある)にもパラクライン的に作用して膵癌間質の線維増生(fibrogenesis)に深く関与していることが推察された。

以上、本研究から得られた成績について述べた。本研究は、G 蛋白質共役型受容体を介した膵癌細胞の増殖・浸潤促進、抗アポトーシス機構を解明する目的で行なわれたが、これまでこの視点から詳細に行なわれた膵癌の基礎的研究はなかった。本研究から得られた成果が、今後難治癌の代表である膵癌の病態解明と治療の突破口になることに期待したい。

平成 19 年 3 月

太田 哲生 記

## 研究組織

研究代表者： 太田 哲生 （金沢大学 医学系研究科 教授）

研究分担者： 萱原 正都 （金沢大学 医学系研究科 準教授）

（研究協力者： 天谷 公司、田島秀浩）

## 交付決定額 (配分額)

(金額単位： 円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 16 年度	1,800,000	0	1,800,000
平成 17 年度	1,000,000	0	1,000,000
平成 18 年度	700,000	0	700,000
総 計	3,500,000	0	3,500,000

## 研究発表

- 1) Amaya K, Ohta T, et al. Angiotensin II activates MAP kinase and NF- $\kappa$ B through angiotensin II type 1 receptor in human pancreatic cancer cells. International Journal of Oncology, 25(4), 849-856, 2004.
- 2) 田島秀浩、太田哲生、ほか：膵癌の増殖・浸潤における PAR-2 受容体（トリプシンの特異的受容体）の役割について、第 31 回日本外科系連合学会 学術集会、平成 18 年 6 月 22-23 日、金沢
- 3) 田島秀浩、太田哲生、ほか：膵癌における ACE 非依存性 angiotensin II 産生について、第 107 回日本外科学会定期学術集会、平成 19 年 4 月 11-13 日、大阪