

# 膵癌幹細胞ニッチにおけるペリオスチンを標的とした膵癌転移に対する治療法開発の基礎研究

地方独立法人宮城県立病院機構・宮城県立がんセンター・研究所  
がん幹細胞研究部・部長 佐藤 賢一

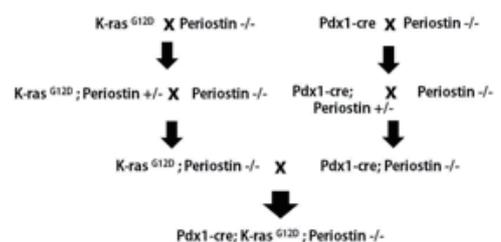
## はじめに

本邦での膵癌の死亡者数は2万人を超えており癌関連死亡の第5位を占め、その罹患年齢は40代以上が95%以上と、中高年の健康を脅かす疾患となっている。部位別5年生存率調査によると、癌患者全体の5年生存率が58.6%であり、胃癌は63.3%、大腸癌が69.2%、肺癌が29.7%に対し膵癌は7%と他の癌に比べ著しく致命率が高い。一方、最新の膵癌全国調査によるとStage I-IIIの3年生存率が40%以上であるのに対しStage IVaは16.5%、Stage IVbは3.9%と極端な予後の短縮がみられ、早期発見が膵癌患者の生命予後向上のための最良の方策であることがわかる。しかし、Stage III以前に発見される例が全体のわずか20%以下であることはいかに膵癌の早期発見が困難で進行が急速なのかを示しており、膵癌患者の予後延長には新しい画期的な治療法の開発が急務である。癌の転移や抗がん剤耐性の根源となる癌幹細胞が本来の性質を示すためにはその微小環境(ニッチ)が重要である。我々は以前、ペリオスチンが膵癌間質で強く発現し膵癌の浸潤・転移機構に関与していることを報告した<sup>(1)</sup>。最近、ニッチで発現するペリオスチンが乳癌転移に必須であることが明らかとなり<sup>(2)</sup>、膵癌においても同様の役割が示唆される。そこで、膵癌間質で発現するペリオスチンの発現を抑制することによって膵癌転移を阻止できるかを検討することを目的として本研究を行った。膵癌転移に必須の分子を同定できれば、有効な治療法がなく非常に予後が悪い膵癌治療に貢献することが明らかで、膵癌患者にとって非常に大きな利益となる。

## 結 果

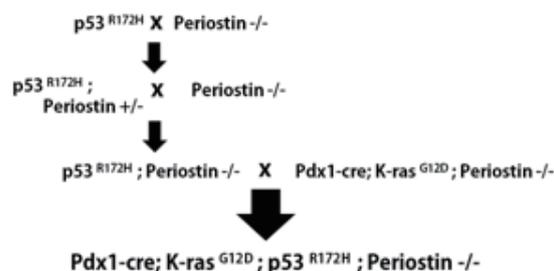
### 1) ペリオスチン発現消失膵癌マウスの作製

Periostin<sup>-/-</sup>モデルはマウスPeriostin exon1をネオマイシン耐性遺伝子に置換することによって、東工大 工藤教授によって作製さ<sup>(3)</sup>。膵癌化に及ぼすPeriostinの影響を解析するためには、Pdx1-cre; K-ras<sup>G12D</sup>; Periostin<sup>-/-</sup>マウスの作製が必要である。K-ras<sup>G12D</sup>マウスのhomogeneous発現型は胎生致死のため、右図のようなstrategyで作製した。



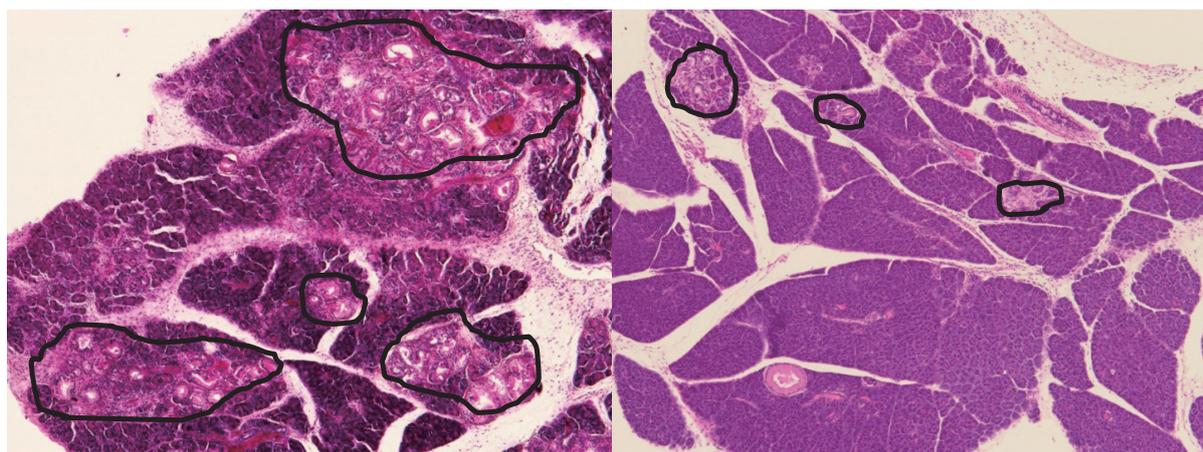
## 2) ペリオスチン発現消失膵癌転移マウスの作製

上記Pdx1-cre; K-ras<sup>G12D</sup> マウスにLSL配列を含んだp53変異マウスを交配すると、膵特異的にK-ras、p53の変異を示すPdx1-Cre; K-ras<sup>G12D</sup>; p53<sup>R172H</sup> マウスが作製される。このマウスは約6か月で癌化し、遠隔転移も示すことから、膵癌転移機序解明の解析に適したモデルである。Periostinの膵癌転移への関与を検討するために、右図の如くPdx1-cre;K-ras<sup>G12D</sup>; p53<sup>R172H</sup>; Periostin<sup>-/-</sup> マウスを作製した。



## 3) ペリオスチン発現消失の膵癌癌化への影響

1) で作製したPdx1-cre;K-ras<sup>G12D</sup>; Periostin<sup>-/-</sup> と Pdx1-cre;K-ras<sup>G12D</sup>; Periostin<sup>+/+</sup> マウスにおける膵癌化過程を検討した。Pdx1-cre;K-ras<sup>G12D</sup>; Periostin<sup>+/+</sup> マウスは生後8週で膵に広汎に前癌病変であるPanINを形成した。一方、Pdx1-cre;K-ras<sup>G12D</sup>; Periostin<sup>-/-</sup> マウスではPanINの形成数が少なかった(下図)



生後8週膵組織 Pdx1-cre; K-ras<sup>G12D</sup>; Periostin<sup>+/+</sup>  
黒線で囲まれた部分が前癌病変PanINの形成されている部位。

Pdx1-cre; K-ras<sup>G12D</sup>; Periostin<sup>-/-</sup>

## 4) ペリオスチン発現消失の膵癌転移への影響

Pdx1-cre;K-ras<sup>G12D</sup>; p53<sup>R172H</sup>; Periostin<sup>-/-</sup> の作製には成功した。しかし、研究期間内に月齢6か月以上とならず、ペリオスチン発現消失の膵癌転移への影響に関しては、さらなる観察期間が必要であった。

## 考 察

検討したマウスの数が少なく結論はでていないものの、本研究結果から膵癌形成マウスPdx1-cre;K-ras<sup>G12D</sup> においてペリオスチンの発現が消失すると前癌病変の形成が抑制され

る可能性が示された。ペリオスチンの癌転移への関与は乳癌における報告<sup>(2)</sup>や膵癌における細胞株を用いた研究<sup>(1)</sup>によって示唆されていたが、癌化への関与については未解明であった。ペリオスチンの発現消失によって癌化も抑制されることが明らかになれば、膵癌に対する効率の良い治療標的となる可能性がある。膵癌組織ではペリオスチンの発現は癌細胞ではなく、周囲の間質細胞である<sup>(1)</sup>。遺伝子変異が蓄積され異なった性質を持つ細胞集団からなる癌細胞を標的とすることは治療効果も一様とは考えられず、治療耐性も生じやすい。一方、一様な細胞集団であり遺伝子変異の蓄積のない間質細胞を標的とする方が耐性も生ずることがなく高い治療効果が望めるからである。

遺伝子改変マウスの交配に時間を要するため、ペリオスチンの膵癌転移への関与を証明するに至らなかったが、Pdx1-cre;K-ras<sup>G12D</sup>; p53<sup>R172H</sup>; Periostin<sup>-/-</sup> を作製することに成功しており、今後短期間で結論が導かれるものと考えられる。

## 要 約

膵癌間質で発現するペリオスチンの発現を抑制することによって膵癌転移を阻止できるかを検討することを目的として本研究を行った。Pdx1-cre;K-ras<sup>G12D</sup>; p53<sup>R172H</sup>; Periostin<sup>-/-</sup> マウスの作製に成功したが、期間内に転移が抑制されるかの結論は出せなかった。しかし、Pdx1-cre;K-ras<sup>G12D</sup>; Periostin<sup>-/-</sup> マウスでは Pdx1-cre;K-ras<sup>G12D</sup>; Periostin<sup>+/+</sup> マウスに比べ前癌病変の形成が抑制されており、ペリオスチンの発現は膵癌化にも重要な役割を演じていることが示唆された。

## 文 献

- (1) Kanno A, Satoh K, Masamune A, Hirota M, Kimura K, Umino J, Hamada S, Satoh A, Egawa S, Motoi F, Unno M, Shimosegawa T. Periostin, secreted from stromal cells, has biphasic effect on cell migration and correlates with the epithelial to mesenchymal transition of human pancreatic cancer cells. *Int J Cancer*. 122: 2707-18, 2008.
- (2) Malanchi I, Santamaria-Martinez A, Susanto E, Peng H, Lehr HA, Delaloye JF, Huelsken J. Interactions between cancer stem cells and their nich govern metastatic colonization. *Nature*. 481: 85-89, 2011.
- (3) Shimazaki M, Nakamura K, Kii I, Kashima T, Amizuka N, Li M, Saito M, Fukuda K, Nishiyama T, Kitajima S, Saga Y, Fukayama M, Sata M, Kudo A. Periostin is essential for cardiac healing after acute myocardial infarction. *J Exp Med*. 205: 295-303, 2008.