

膵臓がん細胞の転移を制御する遺伝子ネットワークの解明

研究者所属・職名：医学系研究科・教授

ふりがな いがらし かずひこ

氏名：五十嵐 和彦

主な採択課題：

- [基盤研究\(A\)「ヘムシグナルによる赤血球とマクロファージの応答制御の解明」\(2015-2017\)](#)
- [基盤研究\(A\)「Bachプログラム失調としての造血幹細胞老化の理解とその治療戦略への展開」\(2018-2020\)](#)

分野：医化学、病態医化学

キーワード：膵臓がん、転移、転写因子、遺伝子発現、細胞接着

課題

● なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

ヒトのゲノムコードされる約2万個の遺伝子の情報は、DNAからRNAを経てタンパク質に変換され機能します。タンパク質の一種である転写因子は、DNAからRNAが転写される反応を制御する、いわば遺伝子のスイッチです。私たちは転写因子の一つであるBACH1が血液細胞分化や免疫応答を制御することを解明してきましたが、膵臓がんでもその量が上昇することを見出しました。そこで、膵臓がん細胞の転移能など、異常な性状の発現にBACH1が関わる可能性を追求しました。

● 研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

膵臓がんにおけるBACH1の重要性は、BACH1の発現量が高い膵臓がんほど患者の5年生存率が低くなることから示唆されました。これをメカニズムとして理解するために、RNA干渉法を用いてヒト膵臓がん細胞株でBACH1の量を低下させ、増殖や浸潤能、そして、遺伝子発現の変化を調べました。転移への関与が示唆されたことから、最終的には遺伝子編集によりBACH1遺伝子を欠損したヒト膵臓がん細胞株を作製し、免疫不全マウスに移植して転移能の変化を調べました。

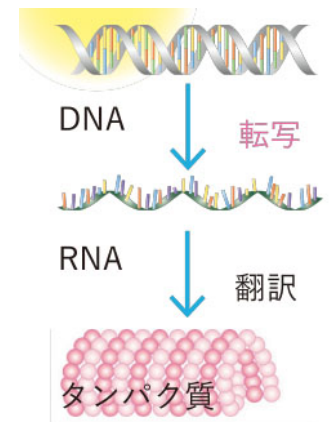


図1 遺伝子情報の発現

膵臓がん細胞の転移を制御する遺伝子ネットワークの解明

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

膵臓がんは、がんの中で最も治療成績が不良ながんの一つです。その理由として、診断時にしばしば、がん細胞が既に肝臓など他臓器に転移していることが挙げられます。転移は膵臓がんに限らずさまざまながんで観察され、患者の予後を大きく左右しますが、その仕組みには不明な点が多く残っています。

本研究により、BACH1は膵臓がん細胞で働きが亢進すること、このBACH1の量が高い患者群では低い群と比べて5年生存率が低下することが明らかになりました。この理由は、以下の結果から転移能の違いにあると考えられました。

BACH1は、カドヘリンタンパク質など細胞間の接着に関わる一群の遺伝子の発現を抑制し、これによりがん細胞間の接着を低下させ、あわせて、他の遺伝子の発現を活性化することでがん細胞の移動能を上昇させることが明らかになりました。この様なBACH1の働きが実際の転移に関わるか否かを調べるため、遺伝子編集によりBACH1遺伝子を欠損するヒト膵臓がん細胞株を作製しました。そして、ヒトの細胞を移植できる免疫不全マウスの膵臓に移植し、転移の様子を観察しました。BACH1遺伝子を有するがん細胞は肝臓や腹腔に効率良く転移しましたが、BACH1遺伝子を欠損するがん細胞では転移の頻度が低下することが観察されました。

以上の結果から、膵臓がん細胞の転移は、BACH1が遺伝子発現を変化させることで生じると言えます。BACH1はがん細胞が密集状態から逃げだし新天地を求めていくためのスイッチとして機能すると考えられます。

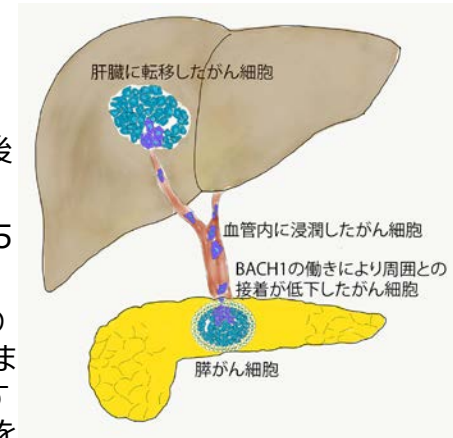


図2 膵臓がん転移のモデル

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

本研究により膵臓がんが転移する仕組みの一端が解明されたことで、今後、膵臓がんの病態の解明や、転移を抑える治療法の開発が更に進むことが期待されます。また、肺がんなど他のがんでもBACH1が重要であることが報告されつつあり、今回の発見により、これまで未解明であったがん転移の理解が一層進むことも期待されます。

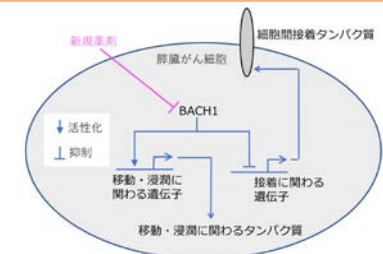


図3 治療戦略の案