

# Anterior gradient 2 downregulation in a subset of pancreatic ductal adenocarcinoma is a prognostic factor indicative of epithelial-mesenchymal transition

水内, 祐介

<https://hdl.handle.net/2324/1500574>

---

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名： 水内 祐介

論 文 名： Anterior gradient 2 downregulation in a subset of pancreatic ductal adenocarcinoma is a prognostic factor indicative of epithelial-mesenchymal transition

(一部の膵管状腺癌において Anterior gradient 2 発現低下は予後予測因子であり、上皮間葉移行に関連している。)

区 分： 甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

背景: Anterior gradient 2(AGR2)は通常型膵癌をはじめ様々な癌腫において癌進展を促進することが知られている。しかし、通常型膵癌における AGR2 発現の予後への影響及び上皮間葉転換(EMT)との関与ははっきりしていない。方法: 通常型膵癌切除標本に対して AGR2 及び EMT マーカー(E-cadherin 及び vimentin)の免疫組織化学染色を行い、臨床病理学的因子と比較検討した。膵癌細胞株に対して siRNA を用いて AGR2 発現を抑制し、機能解析(浸潤能、遊走能、増殖能)を行った。膵癌細胞株を初代培養膵星細胞(PSCs)と間接共培養して AGR2、EMT マーカー発現を検討し、共培養液中に TGF $\beta$  中和抗体を付加することで AGR2 発現の変化を検討した。PSCs の培養上清中 TGF $\beta$  を ELISA で計測した。結果: 臨床病理学的因子との比較検討では AGR2 発現保持群に比べ発現低下群で分化度の低下と UICC stage の進行において明らかな差を認め、予後の悪化とも相関を認めた(全生存率、無再発生存率  $p<0.0001$ )。AGR2 発現の低下は EMT マーカーである E-cadherin の膜発現低下、Vimentin 発現陽性と有意に相関していた。膵癌細胞株を用いた実験では AGR2 発現抑制により増殖能、浸潤能、遊走能の低下を認めたが、癌細胞における EMT マーカー(E-cadherin, vimentin, Snail1, Snail2,ZEB1)の発現は変化しなかった。PSCs との間接共培養で膵癌細胞株の AGR2 発現は低下し、TGF- $\beta$ 1 中和抗体を共培養液中に添加すると AGR2 発現は改善した。ELISA にて TGF- $\beta$ 1 は PSCs 培養液中に十分存在することが分かった。まとめ: AGR2 は膵癌において癌促進蛋白であるが、間質浸潤を認める進行癌では間質の膵星細胞から分泌される TGF- $\beta$ 1 により、癌細胞に EMT が起こると同時に膵癌における AGR2 発現が二次性に低下すると考えられる。