九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Autophagy is Required for Activation of Pancreatic Stellate Cells, Associated With Pancreatic Cancer Progression and Promotes Growth of Pancreatic Tumors in Mice

遠藤, 翔

https://hdl.handle.net/2324/1806923

出版情報：九州大学, 2016, 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（2）

氏　　名：遠藤　翔

論 文 名：Autophagy is Required for Activation of Pancreatic Stellate Cells, Associated With Pancreatic Cancer Progression and Promotes Growth of Pancreatic Tumors in Mice

（膵星細胞の活性化に必要であるオートファジーは、膵癌の進展に関与しており、マウスの膵腫瘍の成長を促進する）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

膵癌間質に存在する膵星細胞（Pancreatic stellate cell; PSC）は、静止状態から活性化状態に移行している。活性化した PSC は細胞外マトリックス（extracellular matrix ; ECM）やサイトカインを分泌することにより、膵癌細胞の悪性度を増強している。しかし、PSC の活性化および ECM、サイトカイン産生メカニズムやこのメカニズムを阻害することの可否に関しては明らかでない。今回、我々は PSC におけるオートファジーが PSC の活性化、癌間質成分の形成、さらにはマウスモデルでの膵癌の進展に関与しているかを検討した。

免疫組織化学染色の解析では、LC3（オートファゴソームのマーカー）の PSC での発現は病理学的 T 因子、組織グレード、リンパ節転移、病期、リンパ管浸潤、血管浸潤と有意な相関を示した。また、LC3 高発現患者は低発現患者に比べて有意に全生存期間および無再発生存期間が短かった。ウエスタンブロットによるタンパク質発現解析では、膵癌患者由来の PSC は、慢性膵炎患者由来の PSC と比較して、オートファジーが亢進していることが示された。PSC に対してオートファジーの活性を阻害したところ、PSC 内の脂肪滴数は増加し、PSC が活性化状態から静止状態に移行したことが示唆され、また、PSC による ECM およびインターロイキン 6（interleukin 6; IL6）の産生も抑制された。さらに、膵癌細胞と PSC の共培養では癌細胞の増殖と浸潤が抑制された。マウスを用いた膵癌細胞と PSC との共移植モデルではオートファジーを阻害した PSC を共移植したマウスの腫瘍サイズが縮小し、肝転移および腹膜播種の数も減少した。

PSC におけるオートファジーの活性化は PSC による ECM と IL6 の産生および膵癌患者の予後に関連している。PSC に対してオートファジーを阻害することにより、腫瘍間質環境を変化させ、膵癌の浸潤能を低下させる可能性がある。