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

Subtypes in pancreatic ductal adenocarcinoma based on niche factor dependency show distinct drug treatment responses

新川, 智彦

https://hdl.handle.net/2324/5068173

出版情報：九州大学, 2022, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：(c) 2021 The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License.

氏　名：　新川　智彦

論文名：　Subtypes in pancreatic ductal adenocarcinoma based on niche factor dependency show distinct drug treatment responses

（微小環境因子依存性に基づいた膵癌サブタイプ分類は、異なる薬物治療反応性を示す）

区　分：　甲

論　文　内　容　の　要　旨

【背景と目的】通常型膵癌（Pancreatic ductal adenocarcinoma; PDAC）は豊富な間質を特徴とし、癌間質相互作用を介して癌の進展に寄与するとされる。そのため、間質を減少させることはPDACに対する有望な治療戦略となり得ると考えられた。しかし、PDACの間質標的治療は臨床試験段階でいずれも失敗に終わっており、マウスモデルにおいては、間質抑制によって低分化型PDACの割合が増加し予後が悪化したと報告された。そこで我々は、癌間質がPDACの表現型を規定し、異なる治療反応性を誘導し得るのではないかと考え、癌間質がPDAC表現型に与える影響を明らかにすることを目的とした。
【材料と方法】各分化度のPDACオルガノイド（Pancreatic ductal adenocarcinoma organoids; PDO）を樹立した。PDACの分化度に応じた分子生物学的特徴をPDOのゲノムおよび発現解析によって明らかにした。PDAC表現型を規定し得る外的因子として、PDO培養時に添加する微小環境因子（ニッチ因子）に着目し、腫瘍分化度とニッチ因子依存性の関係を評価した。また、PDAC間質内に大きな割合を占める癌関連線維芽細胞（cancer-associated fibroblasts; CAF）に着目し、腫瘍分化度とCAFの分布の関係をPDAC切除組織のαSMA免疫蛍光染色によって検討した。PDOとCAFの三次元共培養モデルを作成し、分化型PDACが必要とするニッチ因子をCAFが供給するかどうかを検証した。ニッチ因子依存性と正または負相関して発現変動する遺伝子をPDOの発現データから抽出し、ニッチ因子依存性に応じた治療標的を選定した。PDOをニッチ因子依存性に基づいてサブタイプ分類し、サブタイプごとの薬物治療反応性を比較した。さらに、分化可塑性を示す中分化型PDOを血清培地とニッチ因子添加培地で培養し、それぞれ低分化型状態、分化状態を誘導して薬物治療反応性を比較した。
【結果】分化度の異なる8例のPDOを樹立した。PDOの発現プロファイルは分化度ごとに異なっていた。このプロファイルの差違と一致するように、PDOの増殖において、高分化型はニッチ因子依存性が高く、低分化型はニッチ因子依存性が低かった。また、分化型の特徴である管腔構造形成にはニッチ因子が必要であり、中分化型PDOはニッチ因子の有無によって分化度を変化させた。実際のPDAC組織において、高分化型では、CAFは癌間質内に広く分布し、αSMAを強く発現するCAFがPDAC細胞を裏打ちして存在していた。また、腫瘍分化度が低くなるにつれて、αSMA陽性面積は有意に減少した。三次元共培養モデルでは、高分化型PDOは増殖および分化型形態を保持する上でCAFに強く依存しており、また、中分化型PDOはニッチ因子の有無と同様に、CAFの有無によってもその形態を変化させる分化可塑性を示した。ニッチ因子依存性が増すにつれてメバロン酸パスウェイ関連遺伝子の発現が亢進しており、低ニッチ依存性サブタイプの標的薬剤としてゲムシタビンを選択した。また、ニッチ因子依存性が減少するにつれて細胞周期関連遺伝子の発現が亢進しており、高ニッチ依存性サブタイプの標的薬剤としてシンバスタチンを選択した。低ニッチ依存性サブタイプは、ゲムシタビンに対して有意に感受性が高く、高ニッチ依存性サブタイプは、シンバスタチンに対して有意に感受性が高かった。薬剤感受性はいずれもニッチ依存性と相関を認めた。分化可塑性を有する中分化型PDOでは、ニッチ因子添加によって分化型を誘導した場合において、増殖を有意に抑制した。さらに、高用量のスタチン投与下では、中分化型PDOはニッチ因子存在下であっても低分化型形態である充実構造を呈した。
【結語】本研究結果から、CAFがニッチ因子の分泌を介して分化型PDACの表現型を保持し、異なる薬物治療反応性を誘導していることが示唆された。これらの結果は、サブタイプに基づいた新たなPDAC治療戦略の開発につながると期待される。