

令和 2年 2月

森本昌樹 学位論文審査要旨

主 査 今 村 武 史
副主査 藤 原 義 之
同 松 浦 達 也

主論文

Oncogenic role of TYR03 receptor tyrosine kinase in the progression of pancreatic cancer

(膵癌の進行におけるTYR03受容体チロシンキナーゼの発癌性の役割)

(著者：森本昌樹、堀越洋輔、中曾一裕、倉敷達之、北川良憲、花木武彦、坂本照尚、
本城総一郎、梅北善久、藤原義之、松浦達也)

令和2年 Cancer Letters 掲載予定

参考論文

1. Bacterial smear test of drainage fluid after pancreaticoduodenectomy can predict postoperative pancreatic fistula

(膵頭十二指腸切除後にドレナージ液の細菌塗抹検査は術後膵液瘻を予測しうる)

(著者：森本昌樹、本城総一郎、坂本照尚、柳生拓輝、内仲英、網崎正孝、
渡邊浄司、山本学、福本陽二、徳安成郎、蘆田啓吾、齊藤博昭、藤原義之)

平成31年 Pancreatology 19巻 274頁～279頁

2. Pilot study of probe-based confocal laser endomicroscopy with fluorescein-dripping method for liver tumors

(肝腫瘍に対するフルオレセイン滴下法を用いたプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡検査の予備的研究)

(著者：森本昌樹、本城総一郎、坂本照尚、内仲英、網崎正孝、荒井陽介、山本学、
福本陽二、尾崎知博、徳安成郎、蘆田啓吾、齊藤博昭、藤原義之)

平成30年 Anticancer Research 38巻 4775頁～4781頁

学 位 論 文 要 旨

Oncogenic role of TYR03 receptor tyrosine kinase in the progression of pancreatic cancer

(膵癌の進行におけるTYR03受容体チロシンキナーゼの発癌性の役割)

TAM family (TYR03、AXL、MER) は1990年に同定された比較的新しい受容体群であり、近年になっていくつかの癌腫でoncogeneとしての機能が明らかとされてきた。TYR03は同familyに属する受容体であるが、膵癌における発現と機能は明らかとなっていない。本研究ではヒト膵癌細胞株と膵癌切除検体とを用いてTYR03の発現および機能を解析し、膵癌の新たな治療標的としての可能性を精査した。

方 法

5種類のヒト膵癌細胞株 (PANC-1、MIA PaCa-2、BxPC-3、AsPC-1およびPK-9) とヒト膵管上皮不死化細胞HPDE H6c7株を用いて、TYR03のタンパク発現の有無を検討した。RNAiを用いたTYR03のノックダウン、またはプラスミドベクターを用いた過剰発現実験により、TYR03の下流シグナル因子の候補であるphosphorylation of protein kinase B (Akt) と extracellular signal-regulated kinase (ERK) の挙動について検討した。ヌードマウスを用いた異種移植実験において、TYR03のノックダウンによる腫瘍増殖への影響について検討した。浸潤性膵管癌に対して膵切除を行った106人の患者の切除検体において、膵癌組織中のTYR03の発現と予後との関連を検討した。

結 果

用いた細胞株すべてにおいて、TYR03のタンパク発現が確認された。PANC-1細胞株およびMIA PaCa-2細胞株におけるTYR03 siRNAにより、TYR03タンパク質発現の有意な低下を示すとともに増殖能、浸潤能の有意な低下を示した。さらにTYR03 siRNAにより、AktおよびERKのリン酸化タンパクが有意に減少した。TYR03の発現プラスミドを作製し、PANC-1細胞でTYR03の過剰発現株を作製した。同細胞での共焦点レーザー顕微鏡を用いた観察により、TYR03の過剰発現が、形質膜へのリン酸化Aktの動員および核内へのリン酸化ERKの移行を著しく増加させることが明らかとなった。レンチウイルスを用いてshRNAを安定発現させたTYR03 knockdown PANC-1クローンsh #Cおよびsh #Dを使用してマウス異種移植モデルを確

立し、in vivoでの膵癌腫瘍形成におけるTYR03の役割を評価した。結果として、移植5週間後におけるTYR03 knockdown PANC-1クローン移植マウスの腫瘍重量と体積は、著しく減少した。

浸潤性膵管癌術後検体を用いた免疫組織化学による検討により、TYR03発現は30.2%で陽性と判定された。単変量解析および多変量解析によりTYR03発現が膵癌患者の全生存期間における独立した規定因子であることが判明した。

考 察

本研究は、膵癌細胞におけるTYR03発現を報告した最初の報告となった。評価に用いたすべてのヒト膵癌細胞株（PANC-1、MIA PaCa-2、BxPC-3、AsPC-1、およびPK-9）でTYR03タンパクの発現が検出された。この研究で使用した膵癌細胞は、K-RAS、CDKN2A、TP53、およびSMAD4いずれかの変異を有しているが、TAM familyのメンバーには、癌の発生に寄与する突然変異はない。このため、TAM familyの発癌性は、TAM受容体シグナル伝達経路の調節異常に関連することが予想される。本研究では、膵癌細胞におけるTYR0抑制は細胞増殖および浸潤を抑制した一方で、TYR03過剰発現はそれらを増強した。さらにTYR03過剰発現により細胞膜へのリン酸化Aktの動員、およびの核へのリン酸化ERKの移行が示されたことから、TYR03の膵癌進展における分子機構としてPI3K / AktおよびMEK / ERKシグナル伝達などの成長シグナル伝達経路が強く関与することが示された。

患者検体を用いた検討においては、TYR03の発現が膵癌患者予後を規定することが示された。以上より、TYR03またはその下流シグナルを治療標的とすることで新たな膵癌治療法の開発につながると考えられた。

結 論

チロシンキナーゼ受容体TYR03は膵癌進展に関わる増悪因子であることを示し、膵癌の新規治療標的となり得ることが示唆された。