

学 位 論 文 要 約

Cytoplasmic-only expression of maspin predicts unfavorable prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma

(細胞質局在型マスピンの発現は膵管癌患者の不良予後を予測する)

(著者：内仲 英、坂部友彦、花木武彦、徳安成郎、坂本照尚、本城総一郎、藤原義之、梅北善久)

令和3年 Anticancer Research 41巻 2543頁～2552頁

Maspin (mammary serine protease inhibitor) は癌の浸潤・転移を抑制する癌抑制遺伝子として知られているが、様々な種類のヒト癌組織で発現しており、maspinの細胞内局在によって機能が変化することが報告されている。今回、膵管癌におけるmaspinの局在と病理学的因子・予後との関連性の検討を行った。

方 法

鳥取大学医学部附属病院で浸潤性膵管癌に対して手術を施行した92例を対象に免疫組織化学にてmaspinの発現とその局在を調べ、予後との関連を検討した。また、ヒト膵管癌細胞株におけるmaspin発現をRT-qPCR、Western Blot法を用いて検討し、蛍光免疫染色法を用いて発現しているmaspinの細胞内局在を解析した。Maspin発現細胞株にmaspinを標的としたsiRNAをトランスフェクションしてmaspinを抑制し、浸潤能について検討した。

結 果

腫瘍の10%以上に細胞質のみの強い発現が認められた場合、maspin陽性と定義した(陽性率：21.7%)。Maspin陽性は、無再発生存期間と全生存期間が短くなることがログランク検定で示された(それぞれ $P = 0.037$ 、 $P = 0.014$)。また、Cox多変量解析ではmaspin陽性が無再発生存期間と全生存期間短縮の独立した要因であることが示された(それぞれ $P = 0.004$ 、 $P = 0.039$)。ヒト膵管癌細胞株(AsPC-1およびBxPC-3細胞)におけるmaspinの細胞内局在を、Western Blot法および免疫蛍光分析によって解析すると、AsPC-1細胞では細胞質に局在していたが、BxPC-3細胞では核と細胞質の両方に局在していた。AsPC-1細胞では、maspinを標的としたsiRNAのトランスフェクションによるmaspinの抑制に応じて、細胞の浸潤が有意に減少した($P < 0.01$)が、BxPC-3細胞では減少は見られなかった。

考 察

癌細胞におけるmaspinの核内局在は腫瘍抑制活性に必要であり、maspinが核から排除されると、腫瘍抑制活性を示さないことが報告されている。今回の結果は、患者数の少なさやレトロスペクティブな解析である点など研究上の課題があるが、膵管癌患者において細胞質局在型 maspin の発現が独立した予後不良因子であるということは、以前の研究結果を裏付けるものであると考えられる。またmaspinの抗腫瘍効果として浸潤能が影響を及ぼしている可能性が示唆された。今後、maspinの活性と細胞内での局在を制御する分子メカニズムを解明することによって、膵管癌の進行や転移を制御するための標的療法の開発につながる可能性がある。

結 論

細胞質局在型 maspin の発現は、膵管癌患者の独立した予後不良因子であり、浸潤と関連している可能性が示唆された。