



岡山大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会御中

令和 2 年 5 月 26 日
岡 山 大 学

膵臓がんで「線維化」が発生するメカニズムを解明 難治性がんの新たな治療戦略開発へつながる成果

◆発表のポイント

- ・膵臓がんは薬の治療が効きにくく難治です。がん組織中にコラーゲンなどが蓄積する「線維化」が一因と考えられ、治療の標的として期待されています。しかし、膵臓がんで線維化が起こるメカニズムは、今まで良い実験方法も足りず、詳しくわかっていませんでした。
- ・独自の細胞三次元培養技術を応用して、膵臓がん組織を試験管内で作ることに成功し、膵臓がんで線維化が進展するメカニズムを解析しました。
- ・がん組織中の線維化を標的とした、新たな膵臓がんの治療戦略開発への貢献が期待されます。

岡山大学大学院ヘルスシステム統合科学研究科の狩野光伸教授と大学院医歯薬学総合研究科(薬)の田中啓祥助教らの研究グループは、東北大学の正宗淳教授、大阪大学の松崎典弥教授らとの共同研究で、独自の三次元培養技術を開発し膵臓がんのミクロな組織構造を試験管内で再構成することに成功し、がん組織中で線維が作られ悪化するメカニズムを明らかにしました。本研究成果は、2020年4月30日付で英国科学雑誌「*Biomaterials*」のオンライン版に掲載されました。

膵臓がんの組織には線維化が起きやすく、抗腫瘍免疫や抗がん剤の効果を弱めているといわれます。しかし、患者間で線維化の程度はさまざまです。こうした違いが病態の進行や治療の効きやすさに及ぼす影響については、適切な実験モデルがなかったために解明が遅れています。今回の研究では、まず膵臓がん患者の標本からがん組織を解析し、患者間での線維化の程度の違いを明らかにしました。そして開発した三次元培養技術を応用し、線維化の程度がさまざまな膵臓がん組織を、試験管内で自在に再現することに成功しました。本研究を基盤に、膵臓がんにおける線維化のメカニズム解明や新たな治療戦略開発への貢献が期待されます。

◆研究者からのひとこと

田中助教と大学院生の栗原さん、そして学部学生の中澤さんが知恵を出し合って頑張った成果です。この研究で作られた技術で、膵臓がんを治しにくくしている線維化を標的にした、新しい治療の方法を開発できるようになっていくことを期待しています。



狩野教授



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

膵臓がんは、抗がん剤や免疫チェックポイント阻害剤を利用した抗腫瘍免疫の効果が認められにくい難治性のがんです。膵臓がん患者のがん組織には、コラーゲンなどが増えて硬くなる「線維化」が起こっていることが多く、膵臓がんを治しにくくしている理由の一つと考えられています。この線維化の治療は大事だと考えられます。しかし、線維化が進み、悪化するメカニズムは詳しくわかっていません。また、線維化の程度は、患者によって大きく異なりますが、こうした違いが病気の悪化や治りやすさにどう影響するかは、適切な実験モデルがなかったために解析が遅れています。

<研究成果の内容>

本研究では、まず、膵臓がん患者のがん組織を解析し、各患者における線維化の程度を定量し、線維化のがん組織全体に占める割合が、患者によって4割から8割まで大きく異なることを明らかにしました。次に、膵臓がん細胞と、線維化に関わる線維芽細胞を異なるさまざまな割合で混ぜた三次元培養技術を応用して、線維化の程度を自在に変えて膵臓がん組織を試験管内に再構成する方法を確立しました。また、実際のヒト膵臓がん組織で認められるような組織の構造や分子の発現などを、試験管内に再構成したがん組織で再現できました。こうした試験管内の膵臓がん組織の解析を通じ、線維芽細胞が線維を作る時に重要な因子（転写因子 SMAD2/3 と転写調節因子 YAP）の協調的な作用が重要と見出し、これら因子の機能が制御されているメカニズムを明らかにしました。

<社会的な意義>

数多くの分子標的薬の開発などにより多くのがんの治療成績は近年大きく改善されていますが、膵臓がんの5年生存率は未だ9%程度です。また、膵臓がんのみならず、治療抵抗性が高い難治性がんは、線維化を伴うことが少なくありません。本研究で確立した、線維化の程度を自在に変化させたがん組織を試験管内にて簡便に再構成する技術は、がん組織中の線維化を標的とした新たな治療戦略開発に大きく貢献するものと期待されます。

■論文情報

論文名：Heterotypic 3D pancreatic cancer model with tunable proportion of fibrotic elements

掲載紙：Biomaterials

著者：Hiroyoshi Y. Tanaka, Tsuyoshi Kurihara, Takuya Nakazawa, Michiya Matsusaki, Atsushi Masamune, Mitsunobu R. Kano

DOI：10.1016/j.biomaterials.2020.120077

URL：https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961220303239

■研究資金

本研究は、科学研究費補助金、日本膵臓病研究財団、川崎医学・医療福祉学振興会の支援を受けて実施しました。



<お問い合わせ>

岡山大学 大学院ヘルスシステム統合科学研究科

教授 狩野 光伸

(メール) mitkano@okayama-u.ac.jp

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 (薬)

助教 田中 啓祥

(メール) hiroyoshi.y.tanaka@okayama-u.ac.jp



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。