



藤田医科大学



四日市看護医療大学



東北大学



Osaka Medical College



岐阜大学



KOBE
UNIVERSITY



大阪大学



KAGAWA
UNIVERSITY

News Release

令和2年11月27日

正常の膵臓の細胞が癌になる根本原因の一つを明らかにしました

～(プロ)レニン受容体が遺伝子と染色体の異常を生じ、

癌のような性質を持つ細胞をもたらすことを**世界で初めて発見**～

ポイント

- 膵臓癌がどのようにできるのかは不明ですが、香川大学の研究グループは、膵臓に癌ができる前に、(プロ)レニン受容体[(P)RR]^{注1}という分子の発現が増えていることを見つけていました。
- これに対して今回の研究では、正常の膵臓の細胞(培養ヒト膵管上皮細胞)に(P)RRをたくさん発現させると、遺伝子と染色体の異常が生じ、癌の性質を持つ細胞になることを発見しました。
- 今後、(P)RRを標的とした膵臓癌の新しい診断・治療法の開発が、大きく期待されます。

1. 要旨

これまでの香川大学医学部薬理学・柴山弓季研究員と西山成教授らの研究によって、(プロ)レニン受容体[(P)RR]が膵臓癌の病態に関連することがわかっていました(Shibayama et al. Scientific Report 2015)。今回の研究では、共同責任著者である東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻の藤本明洋教授の協力のもと、藤田医科大

学、大阪大学、東北大学、宮城県立がんセンター、姫路市、大阪市立総合医療センター、岐阜大学、神戸大学、大阪医科大学、四日市看護医療大学などの数多くの研究グループとコラボレーションすることにより、正常な膵臓の細胞（培養ヒト膵管上皮細胞）に (P)RR が発現すると、以下に説明するようなゲノム不安定性^{注2}、すなわち遺伝子と染色体の異常が生じて、癌の性質を持つ細胞になることが世界で初めて明らかとなりました。

ヒト膵管上皮細胞に(P)RR を発現させると、癌で見られる形態の細胞になりましたが、そのような変化には、染色体全体に渡る多数の遺伝子と染色体の異常が伴っていることが判明しました。さらに、DNA 複製や修復、テロメアの伸長維持といった「DNA を健全に保つための機能」が軒並み破綻していることがわかりました。実際、(P)RR をたくさん発現するヒト膵管上皮細胞を免疫不全マウス^{注3}に移植すると、腫瘍を形成することも確認されました。以上の結果は、(P)RR が膵臓癌の発症に根本的に関わっていることを強く示唆するものであることから、現在、香川大学医学部薬理学教室では (P)RR をターゲットにした癌に対する新しい治療法や診断法の開発を進めています。

この研究成果は、2020 年 1 月 27 日に英国の学術誌「Communications Biology」に掲載・オンライン公開されます。

2. 研究の背景

膵臓癌は、最も治療が難しい癌として知られています。膵臓癌では、ゲノムが不安定のために多くの遺伝子や染色体の異常が生じるとされており、これが治療を困難にしている原因と考えられています。一方、(P)RR は、もともと高血圧などに関与するレニン・アンジオテンシン系^{注4}の一部として機能することが分かっていますが、私たちの先行研究において、膵臓癌では(P)RR の発現が増えており、癌の進展に関わっていることを見つけていました (Shibayama et al. Scientific Report 2015)。さらに、この先行研究において、癌になる一歩手前の前癌病変^{注5}の段階で、(P)RR の発現が増えてきていることを偶然発見しました。そこで、正常の膵臓の細胞に (P)RR の発現が増えてくると、癌で見られるゲノムの不安定性、すなわち遺伝子や染色体に異常が起こるかもしれないと考え、本研究を立案しました。

3. 研究結果

1) (P)RR の発現が増えると、正常の膵臓の細胞が癌細胞の性質を持つようになる

膵管上皮細胞が癌化すると膵臓癌となります。そこで、培養ヒト正常膵管上皮細胞 (HPDE-1/E6E7) に対し、永続的に(P)RR が過剰に発現するように遺伝子誘導したところ(Fig.1A)、癌で見られるような大きさがバラバラでいびつな形の核や細胞に変化してくることがわかりました(Fig.1B および 1C)。

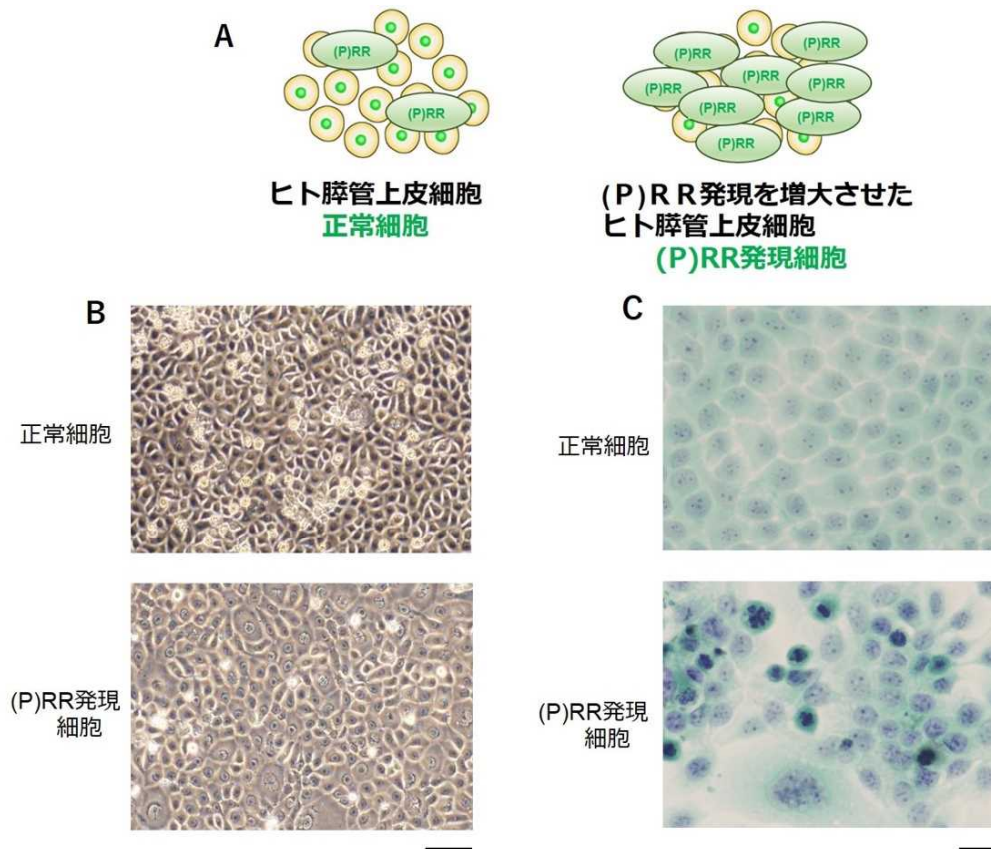


Fig.1. 正常細胞で(P)RR発現が増えると細胞異型を生じる

A : (P)RR発現細胞のイメージ図。

B : (P)RR発現細胞では、細胞の大きさが多様化および巨大化する。スケールバー：200 μm

C : (P)RR発現細胞では、多様な核が現れて染色体異常を生じる。スケールバー：25 μm

2) 正常な膵臓の細胞で(P)RR の発現が増えると、ゲノムの不安定性が生じる

そこで、次世代シーケンサー^{注6}を使って、遺伝子と染色体を比較しました。その結果、(P)RR がたくさん発現すると、全染色体レベルでゲノムの不安定性、すなわち多数の遺伝子や染色体の異常が生じることが分かりました(Fig.2)。つまり、癌のように、遺伝子や染色体が正常に機能しなくなる可能性があるということが分かりました。

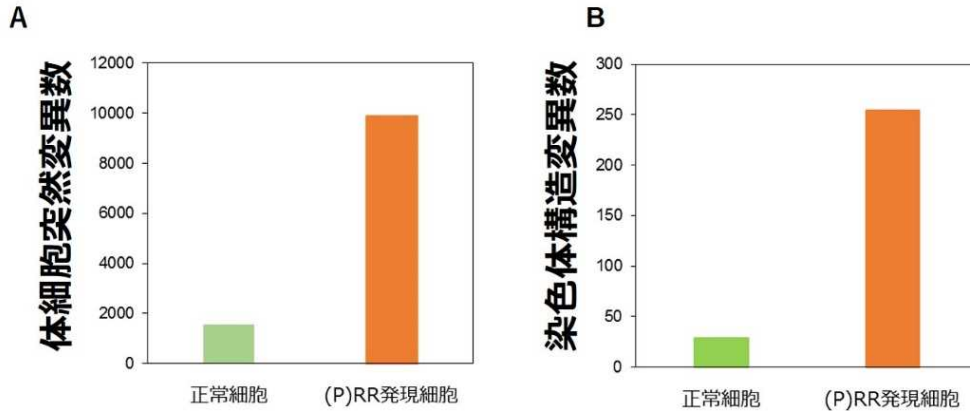


Fig. 2. (P)RR発現細胞は、ゲノム不安定性を生じる

A : (P)RR発現細胞では、体細胞突然変異数が約6.5倍増大する。

B : (P)RR発現細胞では、染色体構造変異数が約8.8倍増大する。

3) (P)RR がたくさん発現すると腫瘍になる

正常の培養ヒト膵管上皮細胞に(P)RR を発現させると、細胞の増殖スピードが上昇しました(Fig.3A)。また、これを免疫不全マウス^{注3}の腎臓に移植すると、癌の特徴である異型細胞を含む腫瘍を形成しました(Fig.3B)。これらの結果から、(P)RR が膵臓癌を形成する主要な因子の一つであると考えられました。

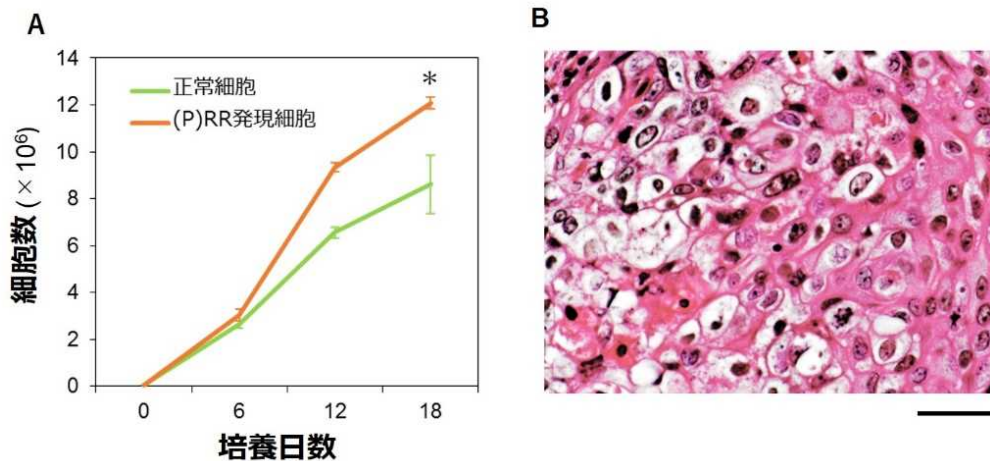


Fig. 3. (P)RR発現細胞集団は、癌組織を形成する。

A : 培養日数18日間における正常細胞と(P)RR発現細胞の細胞数。値は、平均値±標準誤差(N=3)を示す。

*P<0.05 vs. 正常細胞

B : (P)RR発現細胞では、異型細胞から構成される癌組織を形成する。スケールバー : 50 μ m

4. まとめ

本研究により、正常な膵臓において(P)RRの発現が増えると、ゲノム不安定性、すなわち遺伝子と染色体の異常を生じて、それが癌の発症につながるのではないかと考えられました。本研究結果は、膵臓癌における治療法や診断薬の開発において、(P)RRが有効な分子ターゲットになることを大きく支持するものであり、今後の新しい診断・治療法の開発が期待されます。

○内容を説明したビデオ

<https://youtu.be/M8gsxpEgtvQ>



5. 論文名と著者

○論文名

Aberrant (pro)renin receptor expression induces genomic instability in pancreatic ductal adenocarcinoma through upregulation of SMARCA5/SNF2H

○ジャーナル名

Communications Biology

○著者

Yuki Shibayama¹, Kazuo Takahashi², Hisateru Yamaguchi^{3,4}, Jun Yasuda^{5,6}, Daisuke Yamazaki^{1,7}, Asadur Rahman¹, Takayuki Fujimori^{8,9}, Yoshihide Fujisawa¹⁰, Shinji Takai¹¹, Toru Furukawa¹², Tsutomu Nakagawa¹³, Hiroyuki Ohsaki¹⁴, Hideki Kobara⁸, Jing Hao Wong¹⁵, Tsutomu Masaki⁸, Yukio Yuzawa², Hideyasu Kiyomoto¹⁶, Shinichi Yachida¹⁷, Akihiro Fujimoto¹⁵, Akira Nishiyama¹

○責任著者

Akihiro Fujimoto¹⁵, Akira Nishiyama¹

○著者の所属機関

1. 香川大学医学部薬理学
2. 藤田医科大学医学部腎臓内科
3. 藤田医科大学総合医学研究所医高分子学研究部門
4. 四日市看護医療大学看護医療学部
5. 東北大学東北メディカル・メガバンク機構ゲノム解析部門
6. 宮城県立がんセンター発がん制御研究部
7. 大阪市立総合医療センター腎臓・高血圧内科
8. 香川大学医学部消化器・神経内科学
9. ふじもり内科・消化器内科クリニック
10. 香川大学総合生命科学研究センター
11. 大阪医科大学大学院医学研究科創薬医学
12. 東北大学大学院医学系研究科・医学部病態病理学
13. 岐阜大学応用生物科学部生物化学
14. 神戸大学大学院保健学研究科病態解析学
15. 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻人類遺伝学分野
16. 東北大学東北メディカル・メガバンク機構地域医療支援部門
17. 大阪大学大学院医学系研究科・医学部がんゲノム情報学

6. 本研究への支援

- 日本学術振興会科学研究費補助金（16K14610 and 19K07690 to Y.S. and 18H03191 to A.N.）
- Sanju Alumni Research Grant
- 東京バイオマーカー・イノベーション技術研究組合（TOBIRA）

7. 用語説明

注1) (プロ)レニン受容体[(P)RR]

もともとは、レニン・アンジオテンシン系^{注4}を構成する一回膜貫通型タンパク質として同定された。最近の研究では、癌化に関連する Wnt シグナルや、細胞内の pH を調節する vacuolar H⁺-ATPase (V-ATPase)と分子間相互作用を持つなど様々な細胞機能に寄与することが明らかになっている。

注 2) ゲノム不安定性

DNA の修復や損傷の応答異常によって、細胞内で染色体や遺伝子異常が蓄積すること。

注 3) 免疫不全マウス

免疫不全マウスは、免疫系が阻害されている。その結果、ヒトの正常細胞や癌細胞を移植しても拒絶反応がなく、マウスの体内での生着が可能である。

注 4) レニン・アンジオテンシン系

血圧や体液量、血清電解質の調節に関わる内分泌系の調節機構。

注 5) 前癌病変

正常組織に比べて、癌が発生しやすい状態に変化した組織。

注 6) 次世代シーケンサー

遺伝子の塩基配列を高速かつ大量に読み出すことができる装置。

<香川大学お問い合わせ先>

香川大学 医学部 総務課広報法規・国際係 立石 晃一

TEL : 0 8 7 - 8 9 1 - 2 0 0 8 FAX : 0 8 7 - 8 9 1 - 2 0 1 6

E-mail : kouhou@med.kagawa-u.ac.jp



藤田医科大学



四日市看護医療大学



東北大学



Osaka Medical College



岐阜大学



KOBE
UNIVERSITY



大阪大学



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO



KAGAWA
UNIVERSITY

News Release

令和2年11月27日

正常の膵臓の細胞が癌になる根本原因の一つを明らかにしました

～(プロ)レニン受容体が遺伝子と染色体の異常を生じ、

癌のような性質を持つ細胞をもたらすことを**世界で初めて発見**～

ポイント

- 膵臓癌がどのようにできるのかは不明ですが、香川大学の研究グループは、膵臓に癌ができる前に、(プロ)レニン受容体[(P)RR]^{注1}という分子の発現が増えていることを見つけていました。
- これに対して今回の研究では、正常の膵臓の細胞(培養ヒト膵管上皮細胞)に(P)RRをたくさん発現させると、遺伝子と染色体の異常が生じ、癌の性質を持つ細胞になることを発見しました。
- 今後、(P)RRを標的とした膵臓癌の新しい診断・治療法の開発が、大きく期待されます。

1. 要旨

これまでの香川大学医学部薬理学・柴山弓季研究員と西山成教授らの研究によって、(プロ)レニン受容体[(P)RR]が膵臓癌の病態に関連することがわかっていました(Shibayama et al. Scientific Report 2015)。今回の研究では、共同責任著者である東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻の藤本明洋教授の協力のもと、藤田医科大

学、大阪大学、東北大学、宮城県立がんセンター、姫路市、大阪市立総合医療センター、岐阜大学、神戸大学、大阪医科大学、四日市看護医療大学などの数多くの研究グループとコラボレーションすることにより、正常な膵臓の細胞（培養ヒト膵管上皮細胞）に (P)RR が発現すると、以下に説明するようなゲノム不安定性^{注2}、すなわち遺伝子と染色体の異常が生じて、癌の性質を持つ細胞になることが世界で初めて明らかとなりました。

ヒト膵管上皮細胞に(P)RR を発現させると、癌で見られる形態の細胞になりましたが、そのような変化には、染色体全体に渡る多数の遺伝子と染色体の異常が伴っていることが判明しました。さらに、DNA 複製や修復、テロメアの伸長維持といった「DNA を健全に保つための機能」が軒並み破綻していることがわかりました。実際、(P)RR をたくさん発現するヒト膵管上皮細胞を免疫不全マウス^{注3}に移植すると、腫瘍を形成することも確認されました。以上の結果は、(P)RR が膵臓癌の発症に根本的に関わっていることを強く示唆するものであることから、現在、香川大学医学部薬理学教室では (P)RR をターゲットにした癌に対する新しい治療法や診断法の開発を進めています。

この研究成果は、2020 年 1 月 27 日に英国の学術誌「Communications Biology」に掲載・オンライン公開されます。

2. 研究の背景

膵臓癌は、最も治療が難しい癌として知られています。膵臓癌では、ゲノムが不安定のために多くの遺伝子や染色体の異常が生じるとされており、これが治療を困難にしている原因と考えられています。一方、(P)RR は、もともと高血圧などに関与するレニン・アンジオテンシン系^{注4}の一部として機能することが分かっていたましたが、私たちの先行研究において、膵臓癌では(P)RR の発現が増えており、癌の進展に関わっていることを見つけていました (Shibayama et al. Scientific Report 2015)。さらに、この先行研究において、癌になる一歩手前の前癌病変^{注5}の段階で、(P)RR の発現が増えてきていることを偶然発見しました。そこで、正常の膵臓の細胞に (P)RR の発現が増えてくると、癌で見られるゲノムの不安定性、すなわち遺伝子や染色体に異常が起こるかもしれないと考え、本研究を立案しました。

3. 研究結果

1) (P)RR の発現が増えると、正常の膵臓の細胞が癌細胞の性質を持つようになる

膵管上皮細胞が癌化すると膵臓癌となります。そこで、培養ヒト正常膵管上皮細胞（HPDE-1/E6E7）に対し、永続的に(P)RR が過剰に発現するように遺伝子誘導したところ(Fig.1A)、癌で見られるような大きさがバラバラでいびつな形の核や細胞に変化してくることがわかりました(Fig.1B および 1C)。

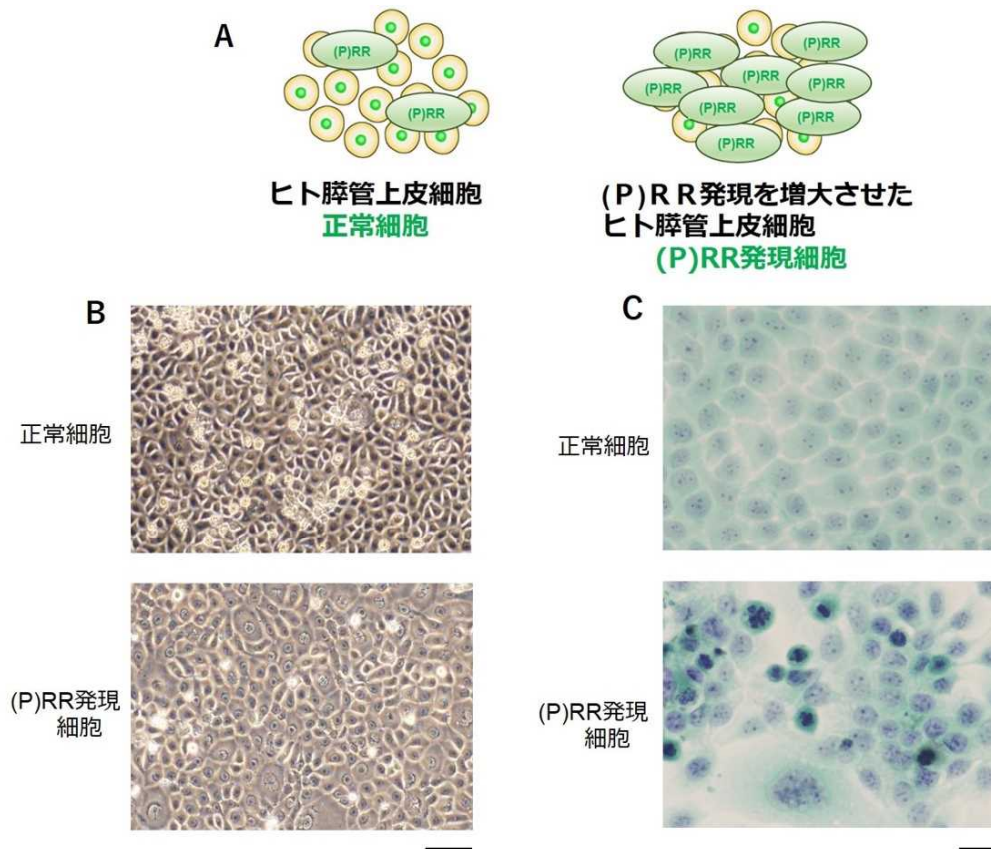


Fig.1. 正常細胞で(P)RR発現が増えると細胞異型を生じる

A : (P)RR発現細胞のイメージ図。

B : (P)RR発現細胞では、細胞の大きさが多様化および巨大化する。スケールバー：200 μm

C : (P)RR発現細胞では、多様な核が現れて染色体異常を生じる。スケールバー：25 μm

2) 正常な膵臓の細胞で(P)RR の発現が増えると、ゲノムの不安定性が生じる

そこで、次世代シーケンサー^{注6}を使って、遺伝子と染色体を比較しました。その結果、(P)RR がたくさん発現すると、全染色体レベルでゲノムの不安定性、すなわち多数の遺伝子や染色体の異常が生じることが分かりました(Fig.2)。つまり、癌のように、遺伝子や染色体が正常に機能しなくなる可能性があるということが分かりました。

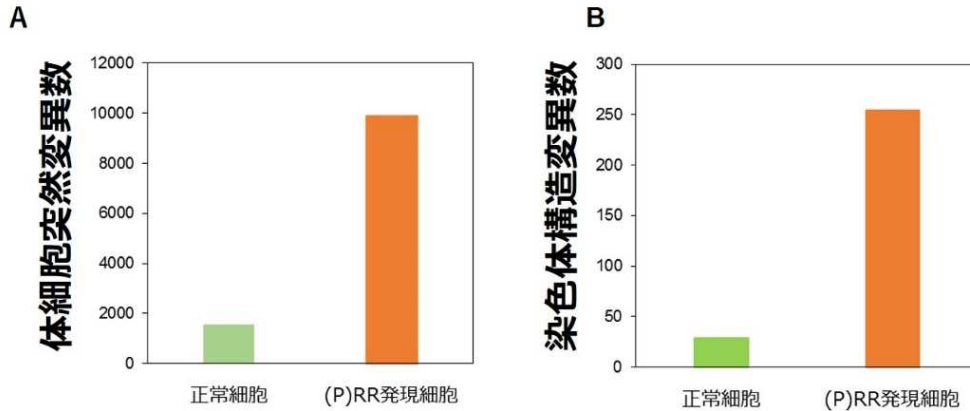


Fig. 2. (P)RR発現細胞は、ゲノム不安定性を生じる

A : (P)RR発現細胞では、体細胞突然変異数が約6.5倍増大する。

B : (P)RR発現細胞では、染色体構造変異数が約8.8倍増大する。

3) (P)RR がたくさん発現すると腫瘍になる

正常の培養ヒト膵管上皮細胞に(P)RR を発現させると、細胞の増殖スピードが上昇しました(Fig.3A)。また、これを免疫不全マウス^{注3}の腎臓に移植すると、癌の特徴である異型細胞を含む腫瘍を形成しました(Fig.3B)。これらの結果から、(P)RR が膵臓癌を形成する主要な因子の一つであると考えられました。

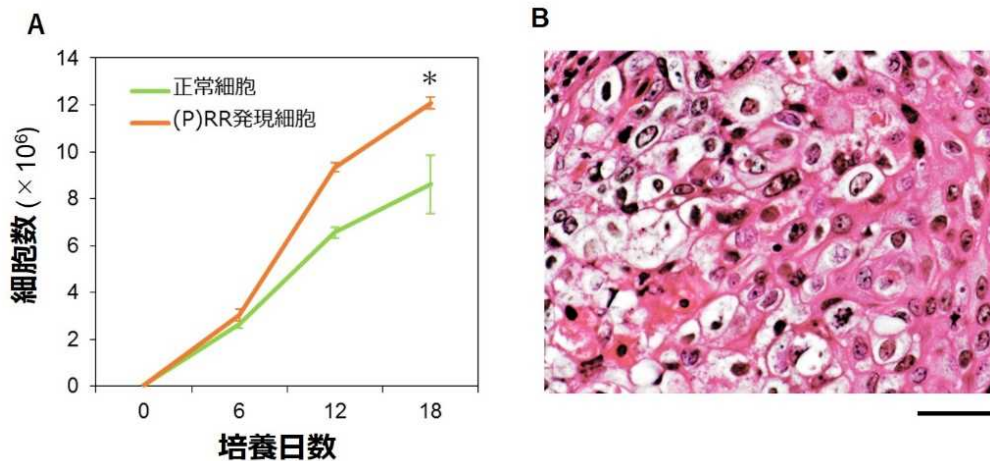


Fig. 3. (P)RR発現細胞集団は、癌組織を形成する。

A : 培養日数18日間における正常細胞と(P)RR発現細胞の細胞数。値は、平均値±標準誤差(N=3)を示す。

*P<0.05 vs. 正常細胞

B : (P)RR発現細胞では、異型細胞から構成される癌組織を形成する。スケールバー：50 μm

4. まとめ

本研究により、正常な膵臓において(P)RRの発現が増えると、ゲノム不安定性、すなわち遺伝子と染色体の異常を生じて、それが癌の発症につながるのではないかと考えられました。本研究結果は、膵臓癌における治療法や診断薬の開発において、(P)RRが有効な分子ターゲットになることを大きく支持するものであり、今後の新しい診断・治療法の開発が期待されます。

○内容を説明したビデオ

<https://youtu.be/M8gsxpEgtvQ>



5. 論文名と著者

○論文名

Aberrant (pro)renin receptor expression induces genomic instability in pancreatic ductal adenocarcinoma through upregulation of SMARCA5/SNF2H

○ジャーナル名

Communications Biology

○著者

Yuki Shibayama¹, Kazuo Takahashi², Hisateru Yamaguchi^{3,4}, Jun Yasuda^{5,6}, Daisuke Yamazaki^{1,7}, Asadur Rahman¹, Takayuki Fujimori^{8,9}, Yoshihide Fujisawa¹⁰, Shinji Takai¹¹, Toru Furukawa¹², Tsutomu Nakagawa¹³, Hiroyuki Ohsaki¹⁴, Hideki Kobara⁸, Jing Hao Wong¹⁵, Tsutomu Masaki⁸, Yukio Yuzawa², Hideyasu Kiyomoto¹⁶, Shinichi Yachida¹⁷, Akihiro Fujimoto¹⁵, Akira Nishiyama¹

○責任著者

Akihiro Fujimoto¹⁵, Akira Nishiyama¹

○著者の所属機関

1. 香川大学医学部薬理学
2. 藤田医科大学医学部腎臓内科
3. 藤田医科大学総合医学研究所医高分子学研究部門
4. 四日市看護医療大学看護医療学部
5. 東北大学東北メディカル・メガバンク機構ゲノム解析部門
6. 宮城県立がんセンター発がん制御研究部
7. 大阪市立総合医療センター腎臓・高血圧内科
8. 香川大学医学部消化器・神経内科学
9. ふじもり内科・消化器内科クリニック
10. 香川大学総合生命科学研究センター
11. 大阪医科大学大学院医学研究科創薬医学
12. 東北大学大学院医学系研究科・医学部病態病理学
13. 岐阜大学応用生物科学部生物化学
14. 神戸大学大学院保健学研究科病態解析学
15. 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻人類遺伝学分野
16. 東北大学東北メディカル・メガバンク機構地域医療支援部門
17. 大阪大学大学院医学系研究科・医学部がんゲノム情報学

6. 本研究への支援

- 日本学術振興会科学研究費補助金（16K14610 and 19K07690 to Y.S. and 18H03191 to A.N.）
- Sanju Alumni Research Grant
- 東京バイオマーカー・イノベーション技術研究組合（TOBIRA）

7. 用語説明

注1) (プロ)レニン受容体[(P)RR]

もともとは、レニン・アンジオテンシン系^{注4}を構成する一回膜貫通型タンパク質として同定された。最近の研究では、癌化に関連する Wnt シグナルや、細胞内の pH を調節する vacuolar H⁺-ATPase (V-ATPase)と分子間相互作用を持つなど様々な細胞機能に寄与することが明らかになっている。

注 2) ゲノム不安定性

DNA の修復や損傷の応答異常によって、細胞内で染色体や遺伝子異常が蓄積すること。

注 3) 免疫不全マウス

免疫不全マウスは、免疫系が阻害されている。その結果、ヒトの正常細胞や癌細胞を移植しても拒絶反応がなく、マウスの体内での生着が可能である。

注 4) レニン・アンジオテンシン系

血圧や体液量、血清電解質の調節に関わる内分泌系の調節機構。

注 5) 前癌病変

正常組織に比べて、癌が発生しやすい状態に変化した組織。

注 6) 次世代シーケンサー

遺伝子の塩基配列を高速かつ大量に読み出すことができる装置。

<香川大学お問い合わせ先>

香川大学 医学部 総務課広報法規・国際係 立石 晃一

TEL : 0 8 7 - 8 9 1 - 2 0 0 8 FAX : 0 8 7 - 8 9 1 - 2 0 1 6

E-mail : kouhou@med.kagawa-u.ac.jp

<岐阜大学お問い合わせ先>

岐阜大学 管理部総務課広報係

TEL : 0 5 8 - 2 9 3 - 3 3 7 7 FAX : 0 5 8 - 2 9 3 - 2 0 2 1

E-mail : kohositu@gifu-u.ac.jp