

研究報告書  
平成29年度:A課題

2021年3月31日

公益財団法人 がん研究振興財団  
理事長 堀田知光 殿

研究施設 慶應義塾大学医学部

住 所 東京都新宿区信濃町 35

研究者氏名 谷口 浩二



(研究課題)

消化器癌における Src-YAP 経路の機能解析

---

平成30年1月24日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

## [研究背景と目的]

慢性炎症が多くのがんの発生や進展（転移）に寄与している事がよく知られており、その中でも炎症性サイトカイン IL-6 が大きな役割を果たしている事が知られている。IL-6 シグナルのエフェクターとして JAK-STAT3 経路が有名であるが、最近、我々は Src-YAP 経路を発見し、腸の再生に重要である事を報告した。我々が発見した IL-6-gp130-Src-YAP 経路は、「炎症」と「再生」をつなぐ新規シグナル伝達経路であると考えられる。組織再生を促進するシグナルの多くはがんにおいても活性化している事が知られており、このシグナルががんにおいても活性化していれば、がんの新しい治療標的になる可能性がある。本研究では、消化器がんにおける炎症および Src-YAP 経路の役割を明らかにし、新規のがん治療標的・治療法を発見して、新しい集学的治療を提唱する事を目的として研究を行った。

## [方法]

マウス腸オルガノイドや食道がん細胞株（TE-1, TE-5, TE-8, TE-11）、膵臓がん細胞株（Panc-1 と MiaPaCa-2）を用いて、Src-YAP 経路が活性化しているかをウエスタンブロットにて検討した。また食道がん細胞株や膵臓がん細胞株に増殖に対する Src 阻害剤と JAK 阻害剤の効果を MTT assay で検討した。具体的には、上記細胞株を 96 well プレートへ播種し、生細胞数測定試薬 SF（ナカライ）を使用し、細胞の増殖速度を比較検討した。Src 阻害剤として AZD0530 (Selleck) と Dasatinib (LC laboratories)、JAK 阻害剤として AZD1480 (Selleck) を使用した。

## [結果と考察]

腸オルガノイドにおいて、Src-YAP 経路と JAK-STAT3 経路の同時活性化ががん抑制遺伝子 APC (adenomatous polyposis coli) を欠損により起こる事がわかった。さらに食道がん細胞株や膵臓がん細胞株において、Src と STAT3 の活性化と YAP の発現を認めた。Panc-1 における YAP の発現は Src に依存的であった。また膵臓がん細胞株で Src と STAT3 の活

性化を Src 阻害剤（AZD0530 および Dasatinib）と JAK 阻害剤（AZD1480）でそれぞれ抑制すると細胞増殖が抑制された。さらにその抑制効果は Src 阻害剤と JAK 阻害剤の併用により増強した。また食道がん細胞株における阻害剤実験でも同様の結果が得られた。

以上の結果より、Src-YAP 経路は様々な種類の消化器がんで重要な役割を果たしており、消化器がんの新しい治療標的となる可能性が示唆された。Src 阻害剤と JAK 阻害剤はすでに一部が治療薬として他の疾患に承認されたり、治験が行われたりしている。そのため、今回の実験結果はヒトへの臨床応用も早期に行うことが可能と考えられる。Src-YAP 経路と JAK-STAT3 経路は化学療法抵抗性にも関与していることが知られており、通常の化学療法に加えて、Src 阻害剤と JAK 阻害剤を同時に投与する治療法ががんの治療により有効な可能性があると考えられる。

[謝辞]

本研究を支援して下さった公益財団法人がん研究振興財団の関係者の皆様に厚くお礼申し上げます。