

膵前癌病変における腫瘍内不均一性の解明と腫瘍  
進展抑制への応用

東京大学医学部附属病院

高橋 良太

### 【研究背景と目的】

膵癌の発癌機序について、これまでの遺伝子改変マウスを用いた検討により膵腺房細胞に由来する前癌病変を経た発癌経路が示唆されている。均一な細胞集団に見える膵腺房細胞の中には前癌病変を形成しやすい性質を持つ起源細胞の存在が報告されており、その一つは Dclk1 陽性細胞である (Westphalen et al. Cell Stem Cell 2016, Jian, Takahashi et al. Cell Stem Cell 2023)。Dclk1 陽性細胞に Kras<sup>G12D</sup> 変異を発現させると前癌病変を高率に発生することが知られているが、その進展機序は明らかになっていない。また多くの腫瘍では腫瘍細胞の性質にばらつきを生じながら進展していくことが知られているが、膵発癌進展過程における腫瘍不均一性の実態やその意義は明らかになっていない。本研究では前癌病変における腫瘍細胞の不均一性について解明し、腫瘍起源細胞からの腫瘍形成機序を明らかにすることを目的とした。

### 【方法と結果】

Mist1-CreERT;LSL-Kras<sup>G12D/+</sup>マウスの膵に発生した膵前癌病変において Dclk1 の発現を確認したところ一部の細胞で発現が認められたことから、Dclk1 陽性腺房細胞の少なくとも一部は前癌病変に進展した後も Dclk1 の発現を維持していることが示唆された。さらに前癌病変を用いた RNA-seq 解析を行って腫瘍細胞における遺伝子発現を解析した結果、Dclk1 陽性細胞集団の遺伝子発現は不均一であり、機能の異なる二つの集団が含まれることを見出した。一方はサイトカインなどの免疫シグナルへの反応性を示す細胞集団であり、IL-4Ra を高発現していた。腫瘍微小環境において免疫細胞集団の液性因子発現について解析を行ったところ、IL-4Ra のリガンドである IL-13 が高発現しており、免疫細胞からの作用を受けていることが示唆された。他方の細胞集団は腫瘍幹細胞としての性質を持っていることが示唆されており、腫瘍進展を促進する機能を持つことが推測されたため、詳細な機能について解析を進めている。また腫瘍進展過程においてこのような不均一性をもたらす因子についても検討を進めている。

### 【今後の展望と考察】

膵臓癌の起源細胞についてはいくつか候補となる細胞が報告されており、今回注目した Dclk1 以外にも複数報告されている。起源細胞の違いによってその後の細胞運命に違いがあるのか、あるいは細胞外からの何らかの因子によって運命が変化するのはまだ明らかになっていない。また前癌病変に見られた細胞集団のうち、腫瘍進展を促進する細胞集団に特徴的な遺伝子発現から、特定の間質細胞の役割が示唆されており、その機序解明を進める予定である。

### 【謝辞】

本研究遂行にあたり、多大なるご支援をいただいた公益財団法人がん研究振興財団に厚く御礼申し上げます。