

令和元年 5 月 29 日

報道機関 各位

東北大学加齢医学研究所
東北大学未来科学技術共同研究センター

膵がんに対する新しい治療標的を発見

最も悪性で難治性の膵がんの治療に道を拓く

【発表のポイント】

- ❖ 膵がんは、最も悪性で難治性のがんであり、有効な治療法の開発が望まれています。
- ❖ このような膵がんに対し、私たちの発見した Vasohibin-2 (VASH2) の発現を阻害すると、膵がんの浸潤・転移が顕著に抑制され、生存期間が有意に延長することを明らかにしました。
- ❖ VASH2 は膵がんに対する新しい治療標的として期待されます。

【概要】

佐藤靖史教授の研究グループは、血管新生を抑制する新規因子 Vasohibin-1 (VASH1) と、そのホモログ(相同体)で VASH1 と拮抗する Vasohibin-2 (VASH2) を発見しています。このうち VASH2 は、正常組織では発現しませんが、さまざまながんで発現上昇し、がんの進展と密接に「関係していること、さらに膵がんにおいて、VASH2 の発現が高い患者ほど生存期間は有意に短いことを明らかにして来ました。

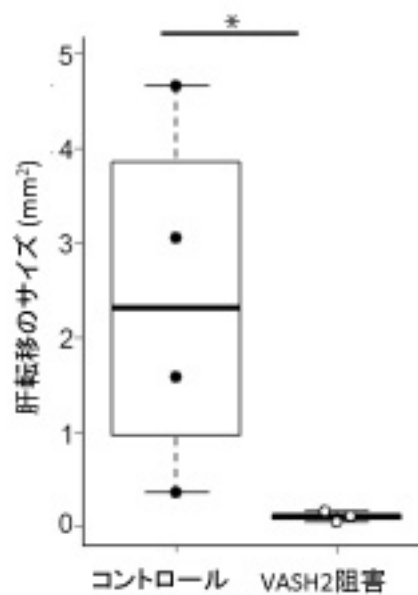
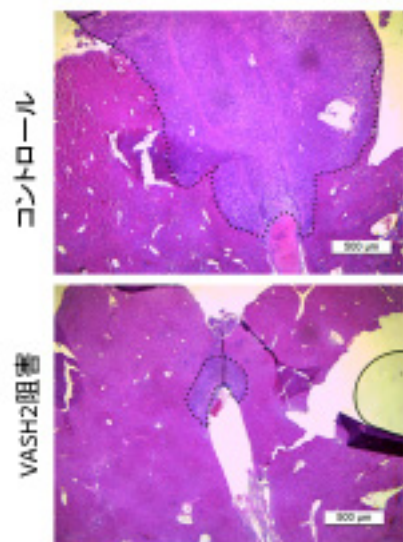
今回、膵がん細胞の VASH2 産生を阻止することで、膵がんの浸潤・転移が顕著に抑制され、生存期間が有意に延長することを明らかにしました。

この成果は、最も悪性な膵がんにおいても、VASH2 は極めて有望な治療標的であることを示すもので、現在、VASH2 を標的とした新しいがん治療法の開発を進めています。

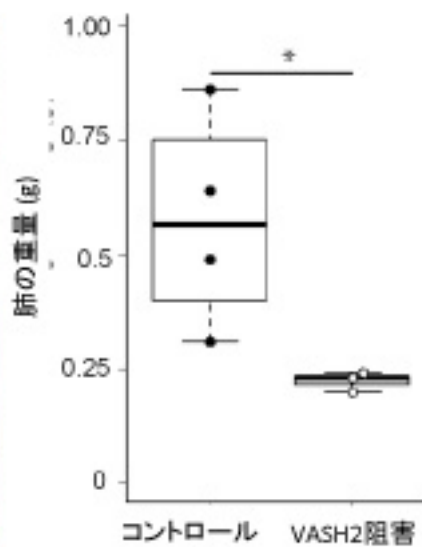
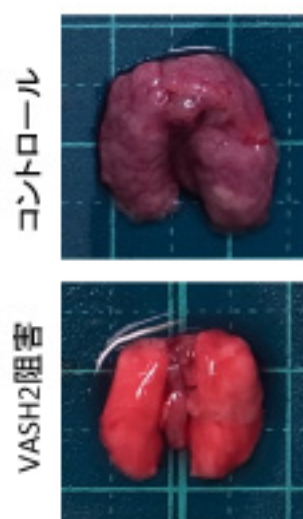
本研究成果は、2019 年 5 月 9 日 Cancer Science 誌の On line 版に掲載されました。また、本研究は文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

※マウスにおける遠隔転移と生存期間の画像)

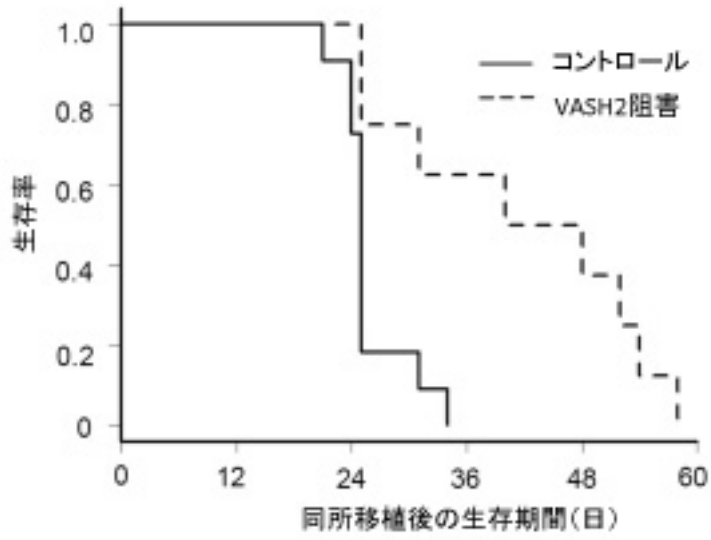
肝転移



肺転移



生存率



【詳細な説明】

診断法や治療法の進歩により、我が国のがん全体の10年相対生存率は60%に近づいていますが、膵がんは、10年相対生存率が5%未満で、この20年間治療成績に向上の見られない最も悪性の難治がんです。我が国における膵がんの死亡者数は年間3万人を超え、新たに膵がんと診断される患者数は年間約5.5万人で、年々増加しています。長期生存が期待できる唯一の治療法は根治的外科切除ですが、多くの場合、発見された時点で転移のある切除不能例であり、また、たとえ切除できたとしても70%以上が術後再発をきたすため、新たな治療法の開発は急務です。

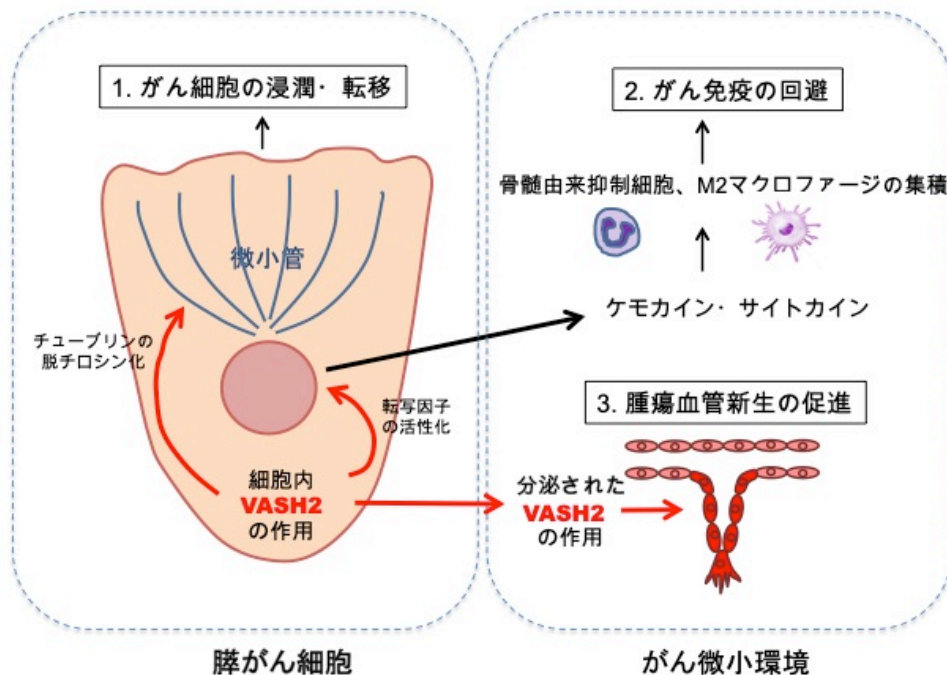
私たちは、血管新生を抑制する新規因子 Vasohibin-1 (VASH1)とそのホモログ Vasohibin-2 (VASH2)を発見し、それらの機能解析を行ってきました。このうち VASH2 は、正常組織では発現しませんが、さまざまながんで発現上昇し、がんの血管新生を促進するばかりか、がん細胞自身の浸潤・転移を促進するなど多彩な作用でがん進展を促進しており、この VASH2 を阻害することで顕著な抗腫瘍効果が得られることを、卵巣がん、肝がん、大腸がん、胃がんなどの動物モデルで明らかにしてきました。

また、食道がん、胃がん、乳がん、前立腺がんなどさまざまながんにおいて、VASH2 発現の高い患者ほど生存期間が短いことが分かっていますが、膵がんにおいも、海外との共同研究において、VASH2 の発現が高い患者ほど生存期間が有意に短く、多変量解析の結果、VASH2 の発現が、性別、年齢、病期などとは独立した予後因子であることを明らかにしました。

そこで、ヒト膵がんのマウスモデルとして世界的に定評のある *PDX-1-Cre; LSL-Kras^{G12D}; LSL-Trp53^{R172H}* トランスジェニックマウス(以下 *KPC* マウス)を用いた膵がんにおける VASH2 の機能と意義に関する実証研究を行いましたところ、膵がん細胞の VASH2 発現を阻害することで、特に膵がんの浸潤・転移が顕著に抑制され、生存期間の有意の延長が認められました。

また、その機序として、

- (1) VASH2 発現を阻害することで膵がん細胞の遊走性、浸潤性が直接的に抑制されますが、これは VASH2 のがん細胞内での tubuline carboxypeptidase 活性が阻害されることによること、
- (2) がん細胞から分泌された VASH2 は、がん間質の腫瘍血管新生を促進するが、VASH2 発現を阻害することで、これが抑制されること、
- (3) VASH2 は、膵がん細胞のケモカインやサイトカインの産生を促進することで骨髄由来抑制細胞や M2 型マクロファージをがん組織内に引き寄せ、細胞障害性 T 細胞を排除して、がん免疫が作動しないようにしていますが、VASH2 発現を阻害することで、このがん免疫の回避が取り除かれること、の3点が明らかとなりました。



以上より、VASH2 を阻害することで、膵がん細胞の転移を直接的に抑制し、腫瘍血管新生抑制を介して腫瘍の発育が抑制するばかりか、オプジーブなどの免疫チェックポイント阻害が奏功しないことが知られている膵がんにおいて、VASH2 発現を阻害することで、免疫チェックポイント阻害剤の効果が得られるようになると期待され、現在、VASH2 を標的とした新しいがん治療法の開発を始めています。

【用語の説明】

- tubulin carboxypeptidase 活性:細胞骨格の微小管を形成する α チューブリンは、c 末端のチロシン残基が離脱と付加の修飾を受けることで、細胞の運動性などを変化させている。tubulin carboxypeptidase は、 α チューブリンの c 末端を脱チロシン化する酵素であり、長くその本体が不明であったが、2017 年 12 月の Science 誌において、VASH2 に tubulin carboxypeptidase の酵素活性があることが報告された。
- がん微小環境:がん組織は、がん細胞と血管、リンパ管、炎症細胞、線維芽細胞、細胞外基質などの間質組織によって構成されており、これら間質組織によって形成されるがんの微小環境が、がんの発育や転移に重要な役割を演じることが明らかとなっている。
- 骨髄由来抑制細胞:骨髄由来抑制細胞は、顆粒球、樹状細胞、マクロファージなどの前駆細胞であり、サイトカインなどの腫瘍産生因子に反応して誘導される。最も重要な機能は免疫応答の抑制であり、チェックポイント阻害療法の妨げとなって

いる細胞として近年注目されている

- M2 マクロファージ:マクロファージは、機能的に M1 型と M2 型に分類されるが、これらのうち M2 マクロファージは、がんにおいては、がん免疫を抑制すると共に、癌転移を促進する。

【発表論文】

掲載誌： Cancer Science

DOI: 10.1111/cas.14041

題目：**Vasohibin-2** plays an essential role in metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma.

著者：Iida-Norita R, Kawamura M, Suzuki Y, Hamada S, Masamune A, Furukawa T, Sato Y.

【問い合わせ先】

東北大学加齢医学研究所

東北大学未来科学技術共同研究センター

教授:佐藤靖史

電話:022-717-8528

E-mail: yasufumi.sato.b3@tohoku.ac.jp