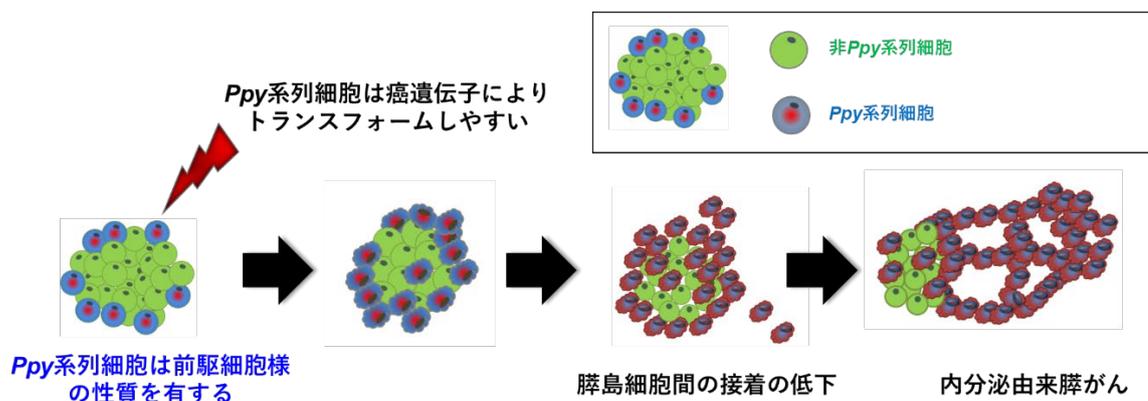


2024年6月5日

報道関係者 各位

膵島のPP細胞が膵臓がんの新たな起源となることを発見 ～膵臓がん発症に関する従来の仮説に一石を投じる研究成果～

群馬大学生体調節研究所(群馬県前橋市) 分子糖代謝制御分野のOfejiro B. Pereye博士、藤谷与士夫教授、中川祐子助教らの研究グループは、京都大学消化器内科学講座の福田晃久准教授、順天堂大学代謝内分泌内科学講座の綿田裕孝教授、弘前大学分子病態病理学講座の水上浩哉教授等との共同研究で、*Ppy*を発現する細胞 (PP細胞) ^{注1)} が膵がんの新たな起源細胞として働くことを明らかにしました。本研究では、内分泌マーカーである*Ppy*を発現する細胞においてがん遺伝子 (SV40T) を活性化するマウスを作製しました。この遺伝子組換えマウスは、例外なく3～4週令という早期から膵腺がん ^{注2)} を発症し、7週令までに全例が死亡しました。興味深いことに、膵島 ^{注3)} から前がん病変と考えられる異常な膵管構造が直接伸長する様子が観察されました。一方で、インスリンを産生する細胞 (β 細胞) ^{注4)} においてSV40Tを活性化するマウスは、膵がんではなく、内分泌腫瘍であるインスリノーマを発症しました。本研究は、膵がんは専ら膵外分泌細胞 ^{注5)} を起源とするという従来の仮説に一石を投じる膵がんの新奇発症経路を提唱する成果と考えられ、今後、新たな膵がんの分類や治療法の開発につながる可能性があります。本研究の成果は2024年6月4日 (日本時間) に **Journal of Pathology** (IF=7.3 (2022年)) にオープンアクセス形式で公開されました。



1. 本件のポイント

- 膵がんの5年生存率は他のがん腫に比べても、極端に低く、対策が急務である。
- 膵がんの起源は膵腺房細胞もしくは膵導管細胞であることが知られていた。
- 膵内分泌細胞を起源とする膵がんはモデル動物が存在しないこともあり、認知されていなかった。
- マウスにおいて*Ppy*遺伝子を発現した細胞（PP細胞）^{注1}において、がん遺伝子（SV40T）を活性化させると、膵腺がんが極めて早期にかつ再現性よく発症した。
- その一方で、インスリン遺伝子を発現した細胞（β細胞）においてがん遺伝子（SV40T）を活性化させると、インスリノーマが発生した。

2. 本件の概要

胃癌や大腸癌では5年生存率が1970年代に比べて格段に向上しているのに対し、膵がんは数%で低迷を続けています。原因としては膵がんの早期診断が難しく、診断されたときにはすでに病気のステージが進んでいることが多いです。従って、膵がんの早期診断技術の開発と進行膵がんに対する治療法の開発が緊喫の課題となっています。

膵がんの起源については、膵がんが管状の形態であることから、導管細胞由来であると考えられていましたが、遺伝子改変膵がんモデルマウスの研究から、膵腺房細胞がacinar to ductal metaplasia (ADM)を経て管状の膵がんに分化すると考えられるようになってきました。しかしながら、膵臓の内分泌細胞を起源とする膵がんが存在するかについては、これを再現する動物モデルが無いため明らかになっていませんでした。

我々の研究チームは、糖尿病発症において中心的役割を演じる膵島機能の研究を行ってきました。私たちは膵島に存在するが、あまり特徴が知られていないPP細胞の役割を明らかにすべく、PP細胞の細胞株の確立を試みました。その目的で、*Ppy*遺伝子を発現する細胞を不死化するために、がん遺伝子であるSV40ウイルスのlargeT抗原（SV40T）を*Ppy*遺伝子発現細胞のみで活性化させる遺伝子改変マウスを作製しました。このマウスでは、PP細胞の腫瘍、すなわち内分泌腫瘍が発症することが期待されましたが、予想に反して、これらのマウスは例外なくきわめて早期に膵腺がんを発症し、7週令までに全例が死亡しました。

そこで、我々が作成した遺伝子改変マウスを用いて、膵がんの発生過程の詳細を解析することにしました。PP細胞は膵島の一部を構成する細胞ですが、SV40Tの活性化により、生後5日という早い段階で、細胞間の接着が低下すること、細胞増殖が促進することが明らかになりました。そして、生後10～14日目頃には、通常観察されない、大型の核をもつ細胞で構成される異常な導管様の構造体が膵島から伸長することが明らかになりました。その後、この導管様構造が膵腺がんを発達することがわかりました。異常な導管様構造がまだ観察されない、生後7日の膵島を遺伝子改変マウスから単離してヌードマウスに移植したところ、膵がんを

形成させることがわかり、生後の早い段階の膵島内に膵がんの元になる細胞が存在することが明らかになりました。さらに、*Ppy*細胞にSV40Tを活性化した場合、PP細胞や内分泌細胞としての性質が低下し、外分泌細胞や増殖が旺盛な細胞へと性質が変化することが明らかになりました。すなわち、SV40Tにより、PP細胞から膵腺がん細胞へと分化転換することが示されました。

今後、*Ppy*発現細胞から発症する膵がんの詳しい特徴が明らかにされることにより、膵がんのあらたな分類や、治療法の開発につながることを期待されます。

<用語解説>

注1) PP細胞

膵島に存在する主な4種類の内分泌細胞のうちのひとつが、pancreatic polypeptide (PP)を産生するPP細胞である。*Ppy*遺伝子はPPをコードする。PPには摂食抑制作用が報告されている。

注2) 膵腺がん

膵腺がんは、膵管に発生することが多く、そのほとんどは腺がんという組織型である。膵臓がんは小さいうちは症状が出にくく、早期の発見は難しいことがある。進行すると、腹痛、食欲不振、腹部膨満感、黄疸、腰や背中での痛みなどが起こる。また、急に糖尿病が発症することや悪化することもあり、膵腺がんが見つかるきっかけになることもある。

注3) 膵島

糖代謝に関連するホルモンを血液中に分泌することにより、血糖調節を司る、膵臓内にわずかに存在する組織で以下に示す内分泌細胞が集塊を作っている。 α 細胞、 β 細胞、 δ 細胞、PP細胞の4種類の細胞（それぞれ、グルカゴン、インスリン、ソマトスタチン、PPを産生する）で構成されている。膵ランゲルハンス氏島（膵ラ氏島）とも呼ばれる。

注4) インスリン、 β 細胞

血糖値を低下させる働きのある唯一のホルモン。 β 細胞から血液中に分泌され、肝臓・筋肉・脂肪細胞などで細胞内へのグルコースの取り込みを促進する。インスリンが不足すると、肝臓・筋肉・脂肪組織などの臓器でグルコースの利用や取り込みが低下し、血液中のグルコースレベルが増加し、糖尿病となる。

注5) 膵外分泌細胞

膵外分泌細胞は、体内で消化酵素の生成や十二指腸への放出を行う重要な臓器である。外分泌細胞は膵臓の98%を占めている。消化酵素の生成を行う膵腺房細胞と、消化酵素を集めて十二指腸への輸送を行う膵導管細胞に分けられる。

3. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

4. 論文詳細

論文名: **Identification of Ppy-lineage cells as a novel origin of pancreatic ductal adenocarcinoma**

掲載誌: **Journal of Pathology** (英国), 公開日: **2024年6月4日 (日本時間)**

著者: Ofejiro Blessing Pereye¹, 中川祐子¹, 佐藤隆史¹, 福中彩子¹, 青山周平², 西田友哉², 水谷和香奈¹, 小林ななみ¹, 森下揚平³, 小山徹也⁴, 川端麗香³, 綿田裕孝², 水上浩哉⁵, 福田晃久⁶, 藤谷与士夫^{1*} (1. 群馬大学生体調節研究所 分子糖代謝制御分野; 2. 順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌内科学; 3. 群馬大学未来先端研究機構; 4. 群馬大学大学院医学系研究科 病理診断学; 5. 弘前大学大学院医学研究科 分子病態病理学; 6. 京都大学医学研究科 消化器内科学

*責任著者)

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 分子糖代謝制御分野 教授 藤谷 与士夫 TEL : 027-220-8855

E-MAIL : fujitani@gunma-u.ac.jp

群馬大学 昭和地区事務部総務課研究所庶務係 係長 富澤 一未 TEL : 027-220-8822

E-MAIL : kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp