

学位論文抄録

膵癌における Serine protease inhibitor, Kazal type 1 の発現とその意義
(Expression and the significance of Serine protease inhibitor, Kazal type 1 in pancreatic cancer)

尾崎 宣之

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻消化器外科学

山村 研一教授

熊本大学大学院薬学教育部博士課程生命薬科学専攻臓器形成学

学位論文抄録

[背景・目的] Serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) は、膵腺房細胞で産生され、膵内で活性化したトリプシンを阻害することにより、膵臓を自己消化から守る役割を負っている。それとは別に SPINK1 は様々な癌種で発現していることが知られているが、腫瘍での SPINK1 の役割はいまだに分かっていない。また、以前より SPINK1 と上皮成長因子 (epidermal growth factor ; EGF) 間の構造上の類似性があることが指摘されていること、上皮成長因子レセプター (EGF receptor ; EGFR) は PanIN 病変や膵癌、慢性膵炎で過剰発現しており、膵管上皮の異常増殖や反応性増殖において EGFR シグナルカスケードとの関与が示唆されている。今回、SPINK1 が EGFR のリガンドのひとつであると仮説を立て、特に膵癌において細胞増殖促進活性を示すことを明らかにするために実験を行った。

[方法と結果] NIH3T3 fibroblast および 5 種類の癌細胞株を用いて、SPINK1 添加時の細胞増殖促進活性を検討したところ、ほぼ濃度依存性に細胞増殖促進活性を示した。免疫沈降ウェスタンブロッティングと水晶マイクロバランス法を用いて SPINK1 と EGFR の結合実験を行ったところ、SPINK1 と EGFR の結合を確認することができ、その結合力は EGF と EGFR との結合力の約半分であった。SPINK1 刺激時の EGFR のリン酸化、またその下流のカスケードのリン酸化・活性化みるために、ウェスタンブロッティングを施行したところ、EGFR のリン酸化およびその下流のカスケードの活性化を確認できた。EGFR とその下流の細胞増殖に関わるカスケードの阻害剤を添加したところ、EGFR の阻害により EGF/SPINK1 添加群で細胞増殖が阻害され、主に MAPK カスケードが細胞増殖に関わっていることがわかった。ヒト正常膵組織、ヒト膵癌組織、ヒト膵上皮内腫瘍性病変 (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia ; PanIN) を用いて抗 SPINK1 抗体と抗 EGFR 抗体による免疫組織染色を施行すると、膵癌で SPINK1 と EGFR が共発現していて、PanIN 病変でも SPINK1 と EGFR が共発現していた。EGFR に関しては PanIN となるその前段階の正常と思われる膵管上皮細胞にも発現を示していた。

[考察] SPINK1 は癌細胞に対し細胞増殖促進活性を示すことが示唆された。SPINK1 と EGFR は膵管状腺癌と PanIN 病変で共発現されていること、SPINK1 が EGFR のリガンドの一つとして作用することより、おそらくオートクリン、パラクリンの EGFR、主に MAPK カスケードを介して膵癌の細胞増殖を促進し、癌の発育・進展に関与していることが示唆された。