



Tenascin C in the tumor-nerve microenvironment enhances perineural invasion and correlates with locoregional recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 古橋, 暁 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003714

博士（医学） 古橋 暁

論文題目

Tenascin C in the tumor-nerve microenvironment enhances perineural invasion and correlates with locoregional recurrence in pancreatic ductal adenocarcinoma

(腫瘍神経微小環境に発現するテネイシン C が、浸潤性膵管がんにおいて神経周囲浸潤を促進し、局所領域再発と関連する)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

膵がん、特に浸潤性膵管がん(Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: PDAC)は集学的治療が進歩した現在でも極めて予後不良であるため、浸潤や転移機構の解明が強く求められている。一方で、膵がんの特徴的な神経周囲浸潤の分子メカニズムはいまだ不明な点が多い。今回我々は、細胞外マトリックス糖タンパク質 Tenascin C に着目し、浸潤性膵管がんの神経周囲浸潤における役割について検証した。

〔方法〕

本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を得て実施した(17-323)。

ヒト切除検体を用いた免疫組織化学染色:

術前加療を受けず、PDAC と病理診断されたヒト膵組織切除検体(n = 78)に対して、抗マウス Tenascin C 抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、その発現強度と臨床病理学的因子との関連を検証した。

動物・細胞株を用いた *in vitro* 膵がん—神経細胞共培養モデルの作成:

マウスを用いた研究は浜松医科大学動物実験委員会の承認を得て実施した(20160044)。

ヒト膵がん細胞株(PANC-1, MIA PaCa-2)と、新生児マウスから採取した後根神経節(Dorsal Root Ganglion: DRG)を用いた *in vitro* 膵がん—神経細胞共培養モデルを作成し、Tenascin C purified protein (ヒト神経膠芽腫由来)添加による膵がん細胞株や DRG の挙動変化を観察した。また、がん細胞における上皮間葉転換(Epithelial-mesenchymal-transition: EMT)のマーカー発現の変容を蛍光免疫組織化学染色にて観察した。

〔結果〕

ヒト膵組織切除検体を用いた免疫組織化学染色では、Tenascin C は主にがんの間質部に発現しており、周囲非がん部組織には発現を認めなかった。がん先進部では、Tenascin C は膵内及び膵外神経の周囲線維性組織にリング状に発現していることがわかった。この発現は、活性化線維芽細胞のマーカーである α 平滑筋アクチン(α SMA)及び神経周膜マーカーである Glut1 の発現部位と類似していた。腫瘍先進部における神経周囲の Tenascin C の発現強度を高(n = 48) / 低(n = 30)

の 2 群に分類し、臨床病理学的因子との関連を検証すると、高発現群は神経周囲浸潤陽性($p = 0.001$)、病理学的 T 因子 ≥ 3 ($p = 0.023$)及び局所領域再発($p = 0.002$)と有意な相関を認めた。また、多変量解析において、Tenascin C 高発現は、術後無再発生存の独立した予後不良因子であった($p = 0.045$)。

一方、*in vitro* 膵がん—神経細胞共培養モデルを用いた検証では、Tenascin C が豊富な環境において、神経細胞方向へのがん細胞の遊走能増強及びがん細胞方向への神経細胞の軸索伸長促進作用を認めた。さらに、がん細胞の遊走先進部において、間葉系マーカーである Vimentin の発現上昇を認めた。

[考察]

ヒト膵組織切除検体における免疫組織学的染色で、Tenascin C 発現と α SMA 陽性細胞の発現部位が類似していたことは、がん細胞によって活性化された神経周膜細胞や膵星細胞(Pancreatic stellate cell)などの間質系細胞が、周囲に Tenascin C を分泌し、がん細胞—神経細胞間の相互作用を増強することで神経周囲浸潤を促進させる、という機構を示唆した。

In vitro 膵がん—神経細胞共培養モデルを用いた機能解析では、Tenascin C 添加によるがん細胞—神経細胞間の双方向親和性の増強が証明された。また、神経方向へ遊走するがん先進部に Vimentin 発現上昇を認めたことから、がんの神経周囲浸潤には、がん細胞の EMT が関与している可能性が示唆された。

膵がん神経周囲浸潤に対する Tenascin C の役割を臨床病理学的及び分子生物学的に検証したものは過去になく、本研究は今後の詳細な膵がん神経周囲浸潤機構解明への大きな一歩になりうる。

[結論]

PDAC の神経周囲浸潤における Tenascin C の役割について検証した。将来的には Tenascin C に関連する経路を治療ターゲットとした、PDAC の神経周囲浸潤抑制治療が期待できる。