



平成 30 年 10 月 15 日
地方独立行政法人
東京都健康長寿医療センター

「長鎖非コード RNA の *H19* による、膵癌の新たな転移促進メカニズムを発見」

○発表内容の概要

東京都健康長寿医療センターの石渡俊行研究部長、豊田雅士研究副部長、佐々木紀彦主任級研究員らは日本獣医生命科学大学の吉村久志講師らと共同で、長鎖非コード RNA の *H19* が膵癌の浸潤と転移に関与していることを発見し、その機構を解明しました。この研究成果により、膵癌の転移を抑制する新たな治療法の開発に大きく貢献するものと期待されます。本研究は、「*H19* の膵癌の浸潤と転移への関与」について米国・カナダ病理学会誌「Laboratory Investigation」の 98 巻（本年 6 月号）に掲載され、今回、「転移促進のメカニズム」が米国科学誌「Oncotarget」誌に掲載されるのに先立ち、オンライン版（10 月 5 日付け）に掲載されました。

○研究の背景

膵癌は 5 年生存率が 10% にも達しない、近年、急速に増加している難治性の高齢者癌です。膵癌を完全に治すためには、手術で癌を切除することが唯一の方法ですが、膵癌は早期より転移しやすく、手術を受けられる人は 20% 程度です。このため、膵癌の転移機構の解明と、転移を抑える治療法の開発が求められています。「長鎖非コード RNA」は、タンパク質をコードしない 200 塩基以上の RNA で、長鎖非コード RNA の *H19* は胎児期や幾つかの癌で増加していることが報告されています。しかし、膵癌における *H19* の役割については未だ明らかになっていませんでした。

○研究成果の概要

ヒト膵癌細胞を移植したマウスの肺転移巣で、*H19* は長鎖非コード RNA の中で最も増加しており、膵癌の患者さんの約 17% で *H19* が癌細胞に高発現していました。*H19* の発現を増加させたヒト膵癌細胞では、細胞の移動能力が亢進し、逆に *H19* の発現を減少させるとマウスの肝臓と肺への転移が抑制されることを明らかにしました（Lab In 誌、図 1）。このメカニズムは、*H19* が $\alpha 1$ インテグリンの増加と CD24 の減少を誘導し、間質との接着能が亢進するためであることを解明し、 $\alpha 1$ インテグリンと結合して作用する $\beta 1$ インテグリンに対する抗体を加えることで、間質との接着を抑制することができました（Oncotarget 誌、図 2）。また、*H19* は膵癌の癌幹細胞の自己複製能を亢進させることも明らかとなりました（図 3）。

○研究の意義

本研究では、一部のヒト膵癌で増加している *H19* が、膵癌の転移に重要な役割を果たしていることを解明しました。動物実験において、ヒト膵癌細胞の *H19* を減少させることで転移が抑えられたことから、*H19* を標的とした新たな膵癌治療法の開発に大きく貢献するものと期待されます。

(問い合わせ先)

東京都健康長寿医療センター研究所 電話 03-3964-1141

老年病理学研究チーム (高齢者がん) 研究部長 石渡 俊行

内線 4414 tishiwat@tmig.or.jp

○掲載論文について

【掲載誌①】

米国・カナダ病理学会誌「Laboratory Investigation」2018 Jun;98(6):814-824. doi: 10.1038/s41374-018-0048-1.

【掲載論文の英文表題と著者およびその和訳】

Reduced expression of the *H19* long non-coding RNA inhibits pancreatic cancer metastasis

Hisashi Yoshimura, Yoko Matsuda, Masami Yamamoto, Masaki Michishita, Kimimasa Takahashi, Norihiko Sasaki, Naoshi Ishikawa, Junko Aida, Kaiyo Takubo, Tomio Arai, Toshiyuki Ishiwata* (*corresponding author)

長鎖非コード RNA の *H19* の発現抑制により膵癌の転移は減少する

吉村久志、松田陽子、山本昌美、道下正貴、高橋公正、佐々木紀彦、石川直、相田順子、田久保海誉、新井富生、石渡俊行* (*責任著者)

【掲載論文の要旨】

*H19*は癌や胎生期に発現する RNA で、膀胱癌、乳癌、胃癌、膵癌、肝癌、前立腺癌などで発現していることが報告されています。近年、*H19*が癌細胞の浸潤や転移を促進させるという報告がみられますが、その役割は未だ明確にはなっていません。この研究では、免疫不全マウスにヒト膵癌細胞を移植し、肺転移巣から癌細胞を分離しヒト肺転移由来膵癌細胞を樹立しました。移植した膵癌細胞と、肺転移由来膵癌細胞の RNA を比べたところ、*H19*が2番目に増加しており(82.4倍)、10倍以上増加していた11個のRNAのなかで唯一のタンパクに翻訳されない非コードRNAでした。*H19*は139症例のヒト膵癌組織の中で、23症例で発現しており(約17%)、*H19*の発現は組織学的悪性度と正の相関関係がみられました($p < 0.0001$)。*H19*を過剰発現させた膵癌培養細胞のPANC-1細胞は移動能力が高くなり、逆に*H19*を減少させた細胞では遅くなりました。その一方で、膵癌細胞が分裂、増殖する能力は*H19*の量に影響されませんでした。*H19*発現を減少させたPANC-1細胞を静脈内に注射した免疫不全マウスでは、肝転移と肺転移が著明に抑えられました。これらのことから、*H19*は膵癌の転移に重要な役割を果たしており、*H19*を抑制することが新たな膵癌治療法となる可能性が示唆されました。

【掲載誌②】

米国科学誌 Oncotarget 誌 (10月5日オンライン版)

【掲載論文の英文表題と著者およびその和訳】

***H19* long non-coding RNA contributes to sphere formation and invasion through regulation of CD24 and integrin expression in pancreatic cancer cells**

Norihiko Sasaki, Masashi Toyoda, Hisashi Yoshimura, Yoko Matsuda, Tomio Arai, Kaiyo Takubo, Junko Aida and Toshiyuki Ishiwata* (*corresponding author)

長鎖非コードRNAの*H19*はCD24とインテグリンの発現制御によって、ヒト膵癌のスフェア形成と浸潤に関与している

佐々木紀彦、豊田雅士、吉村久志、松田陽子、新井富生、田久保海誉、相田順子、石渡俊行* (*責任著者)

【掲載論文の要旨】

長鎖非コードRNAの*H19*は幾つかの癌において高発現しており、*H19*の機能は癌細胞の種類によって異なっています。最近、私たちは膵癌（浸潤性膵管癌）の転移に*H19*が重要な役割を果たしており、*H19*を減少させることで膵癌の肝転移と肺転移を抑えられることを報告しました。しかしながら、*H19*が膵癌の転移を促進させるメカニズムについては、明らかになっていませんでした。このため転移における*H19*の作用機序を、*H19*の発現を増加させたヒト膵癌細胞と減少させた膵癌細胞を用い、自己複製能と多分化能を有する癌幹細胞に注目して研究しました。癌幹細胞の自己複製能を示すスフェア形成能と膵癌細胞の浸潤能は、*H19*の発現の程度と相関していましたが、*H19*と幹細胞マーカーの発現や抗癌剤に対する耐性などは関連がみられませんでした。さらに、癌細胞が周囲の間質へ浸潤するために重要と考えられているマトロプロテアーゼ活性も、*H19*の発現量と関連していませんでした。一方で、*H19*はインテグリンとCD24を制御することで、膵癌細胞の接着に関与していることが明らかになりました。*H19*の発現を増加させた膵癌細胞では接着能が亢進しますが、 $\beta 1$ インテグリンに対する抗体を投与することで接着能が低下し、スフェア形成能と浸潤能も抑制することができました。これらのことから、*H19*は膵癌細胞の癌幹細胞の自己複製と、細胞接着に重要な役割を果たすことで、癌の浸潤、転移に関与していると考えられました。*H19*が膵癌の転移における、新たな治療標的となることが示唆されました。

【共同研究チーム】

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター研究所 老年病理学研究チーム 高齢者がん
石渡俊行 研究部長、相田順子 専門副部長、石川直 研究員、田久保海誉 研究員

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター研究所 老年病態研究チーム 血管医学
豊田雅士 研究副部長、佐々木紀彦 主任級研究員

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 病理診断科
新井富生 部長、松田陽子 医長

日本獣医生命科学大学 獣医保健看護学科 病態病理学研究分野
山本昌美 講師、吉村久志 講師

日本獣医生命科学大学 獣医学科 獣医病理学研究室
道下正貴 准教授、高橋公正 名誉教授

(別紙)

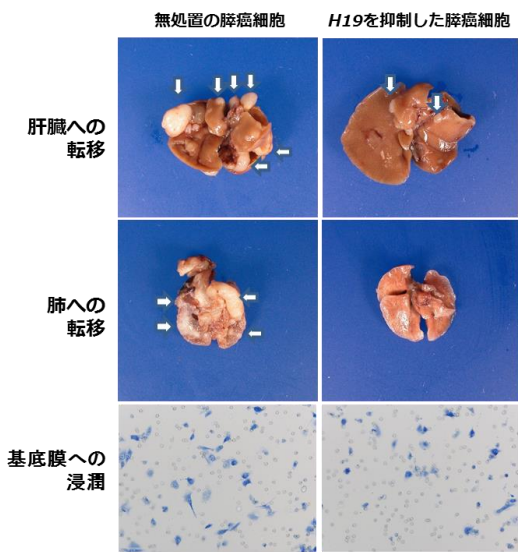


図1. H19抑制による膵癌の転移・浸潤の減少

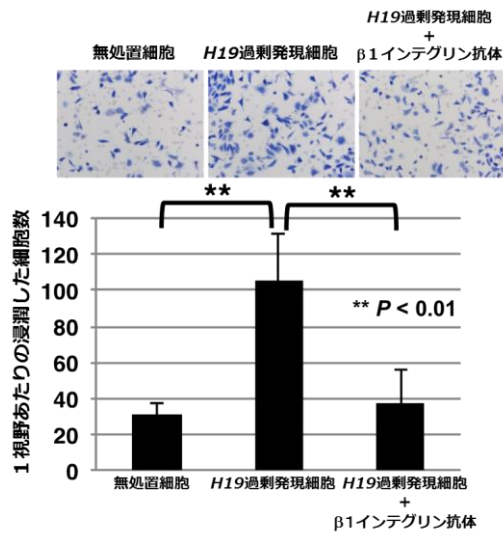


図2. 膵癌細胞の浸潤とH19の関係

図の説明

(図1) 膵癌細胞の H19 を抑制すると、膵癌細胞の基底膜への浸潤と肝臓や肺への転移が著明に減少する。

(図2) 膵癌細胞の H19 発現を増加させると、膵癌細胞の基底膜への浸潤が増加する。インテグリンの発現に依存して基底膜への接着が増加することから、抗β1 インテグリン抗体で接着を阻害すると、膵癌細胞の基底膜への浸潤が抑制される。インテグリンを介した基底膜への接着性の増加が浸潤の増加につながっていることが示唆される。

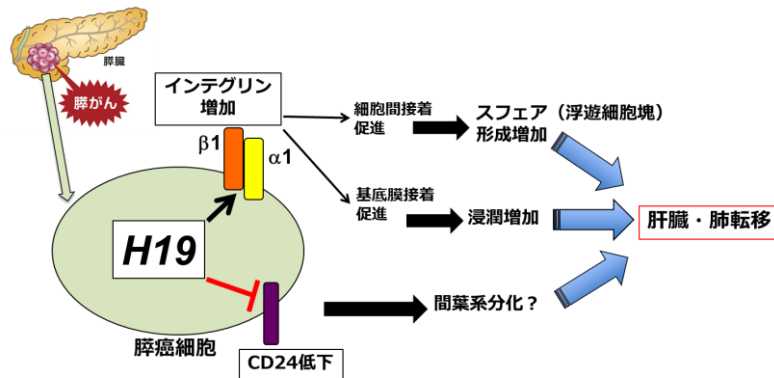


図3. 膵癌細胞におけるH19の役割

(図3) 膵癌細胞において、H19はα1インテグリンの増加に働き、細胞間接着が促進され、3D(立体)培養でのスフェア形成が増加する。また、インテグリンの増加で、基底膜への接着が促進され、浸潤が増加する。一方、H19はCD24の発現を低下させる。H19は膵癌細胞において、スフェア形成の増加、基底膜への浸潤増加、間葉系細胞への分化を促進させることにより、肝臓や肺への転移に重要な役割を果たしていると考えられる。