

2020 年 1 月 10 日

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科
国立大学法人東北大学未来科学技術共同研究センター
国立大学法人東北大学病院
国立研究開発法人日本医療研究開発機構

すい臓がん細胞の転移を促進するスイッチを発見

- BACH1 タンパク質の機能上昇によるがん転移の惹起 -

【研究のポイント】

- 転写因子^{注1}BACH1 タンパク質は、ヒトのすい臓がん^{注2}細胞の転移^{注3}を促進することを解明した。
- 悪性度が高いヒトのすい臓がん細胞では、BACH1 の働きが亢進していることを発見した。
- BACH1 はすい臓がんの治療において、新たな治療の標的となり得る。

【研究概要】

すい臓がんは、がんの中で最も治療成績が不良な「最凶のがん」と呼ばれています。東北大学大学院医学系研究科生物化学分野の五十嵐和彦（いがらし かずひこ）教授らの研究グループは、転写因子 BACH1 タンパク質がすい臓がんの転移に重要であることを発見しました。これまで、すい臓がんをはじめとするさまざまながんは、複数の遺伝子変異^{注4}が組み合わさり細胞の増殖能が上昇して生じることが知られていましたが、がん患者の治療経過を大きく左右するがんの転移については、遺伝子変異は関わらないことも報告されてきました。しかし、がん細胞がどのように転移能力を獲得するか、その仕組みには未だ不明な点が多く残っています。本研究により、転移能力が高いすい臓がん細胞では転写因子 BACH1 タンパク質の働きが上昇していることを発見しました。逆に、BACH1 の働きを低下させることで、すい臓がん細胞の転移能力を低下させることも明らかにしました。更に、BACH1 の活性化状態がすい臓がん患者の治療経過の効果的な指標になることも見出しました。本研究は、すい臓がん細胞が転移能力を獲得する仕組みを解明したものであり、新たな治療戦略の開発につながることを期待されます。

本研究の成果は、2020 年 1 月 9 日午後 7 時（米国東部時間、日本時間 10 日午前 9 時）に米国癌学会の学術誌 *Cancer Research* オンライン版にて発表されます。

【研究内容】

すい臓がんは、がんの中で最も治療成績が不良な「最凶のがん」と呼ばれています（東北大プレスリリース、<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2019/01/press-20190122-01-tuh.html>）。その理由として、診断時にしばしば、がん細胞が既に肝臓など他臓器に転移していることがあげられます。転移はすい臓がんに限らずさまざまながんで観察され、患者の予後を大きく左右しますが、その仕組みには不明な点が多く残っています。そして、この謎を解明することががん治療の改善につながると期待されています。

東北大学大学院医学系研究科消化器外科学分野の佐藤正規（さとう まさき）博士、海野倫明（うんの みちあき）教授、生物化学分野の五十嵐和彦（いがらし かずひこ）教授、松本光代（まつもと みつよ）助教、医学教育推進センターの齋木由利子（さいき ゆりこ）准教授、創生応用医学研究センターの中山啓子（なかやま けいこ）教授、抗体創薬共同研究講座の加藤幸成（かとう ゆきなり）教授、公益財団法人実験動物中央研究所の伊藤守（いとう まもる）博士らの研究グループは、転写因子 BACH1 タンパク質がすい臓がん（最も予後の悪いがんの一つ）の転移に重要であることを発見しました（図 1）。

興味深いことに、がんの転移を模した実験条件下では、ヒトのすい臓がん細胞で BACH1 の働きを低下させると、肝臓などへの転移が大きく低下することが判明しました。逆に、BACH1 の働きを上昇させると転移も亢進されました。すなわち、すい臓がんでは BACH1 の機能が上昇することで、がん細胞がもともと存在した場所から血管やリンパ管などを伝わって移動し、転移が生じることが考えられます。そこで BACH1 を検出できる抗体を新規に作成し、東北大学病院のすい臓がん患者の検体を調べた結果、BACH1 の量が高いと治療経過が悪くなることを見出されました（図 2）。

本研究によりすい臓がんが転移する機序の一端が解明されたことで、今後、膵がんの病態の解明や治療法の開発が更に進むことが期待されます。また、肺がんなど他のがんでも BACH1 が重要であることが報告されつつあり、今回の発見により、これまで未解明であったがん転移の理解が一層進むことも期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（研究代表者：松本光代、五十嵐和彦）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS）（研究開発代表者：加藤幸成）などの支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 転写因子：遺伝子の働きを調節する一群のタンパク質。約2万個あるヒト遺伝子の中で、10%ほどが転写因子あるいは転写因子を補助するタンパク質の遺伝子であるとされる。転写因子は各遺伝子が体のどこで、いつ働くかを決める重要な役割をもっている。
- 注2. すい臓がん：すい臓がんは初期には自覚症状が乏しいため発見が遅れがちであり、進行が早く、また他の部位に転移することも多いため、その治療成績は5年生存率が10%程度にとどまっている。
- 注3. 転移：転移には、細胞間の接着が低下し、細胞の運動能が亢進することが重要とされる。しかし、この性状は異常増殖などとは異なり、体細胞の遺伝子変異で説明することはできていない。
- 注4. 遺伝子変異：遺伝子を構成するDNAの配列情報に変化が生じること。細胞増殖を促進する遺伝子に変異が生じてその作用が異常に上昇する場合、細胞増殖にブレーキをかける遺伝子に変異が生じてその作用が失われる場合、その組み合わせの場合など、さまざまな例が報告されている。

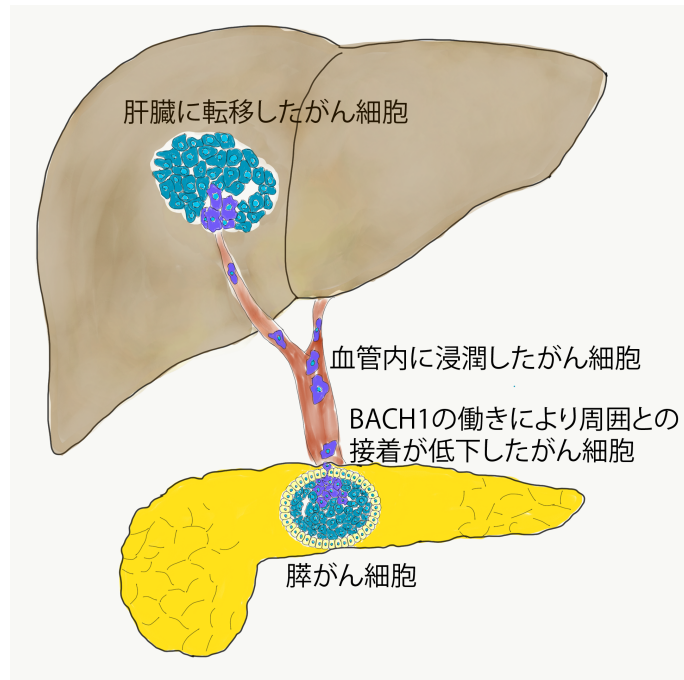


図 1. ヒトの膵がん細胞が転移する機序（モデル）

膵臓で生じたがん細胞は当初は周辺の細胞と接着してその場所にとどまるが、BACH1 の働きが亢進すると細胞接着に関わる遺伝子の発現が低下し、移動能が上昇し、肝臓など他の部位へ転移していく。

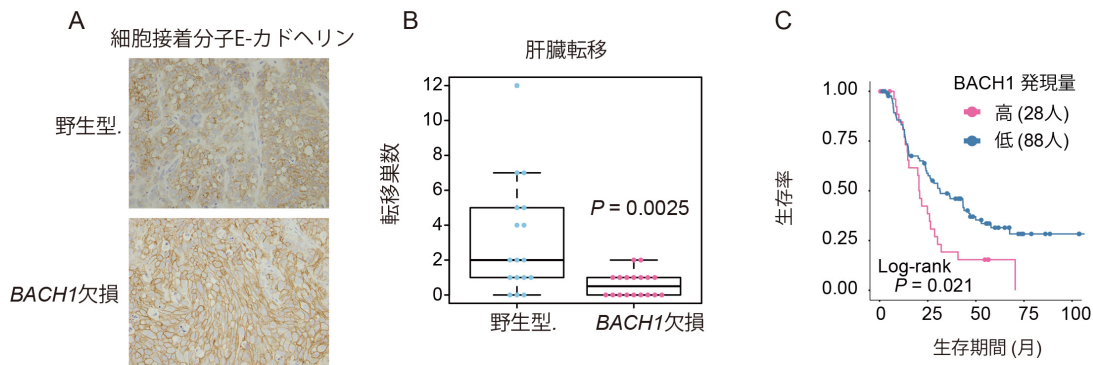


図 2. BACH1 タンパク質の転移における役割

野生型および *BACH1* 遺伝子を破壊したヒトの膵がん細胞をマウスの膵臓に移植した。(A) *BACH1* 遺伝子を破壊した膵臓がん細胞では細胞間の接着（茶色部分：細胞接着分子 E-カドヘリン）が亢進し、整然とした組織形を呈している。(B) 移植した膵臓がん細胞により生じた肝臓への転移数は、野生型に比べて *BACH1* 遺伝子を破壊した膵臓がん細胞で低かった。(C) 東北大学病院

で手術を受けたすい臓がん患者の生存期間は、BACH1 タンパク質の発現量が高い群では発現量が低い群より短い。

【論文情報】

Title: BACH1 promotes pancreatic cancer metastasis by repressing epithelial genes and enhancing epithelial-mesenchymal transition

Authors: Masaki Sato Mitsuyo Matsumoto, Yuriko Saiki, Mahabub Alam, Hironari Nishizawa, Masahiro Rokugo, Andrey Brydun, Shinji Yamada, Mika K. Kaneko, Ryo Funayama, Mamoru Ito, Yukinari Kato, Keiko Nakayama, Michiaki Unno, and Kazuhiko Igarashi

タイトル：「BACH1 は上皮系遺伝子を抑制し上皮間葉転換を促進することで膵がん転移を促進する」

著者：佐藤正規、松本光代、斎木由利子、Alam Mahabub、西澤弘成、六郷正博、Brydun Andrey、山田慎二、金子美華、舟山亮、伊藤守、加藤幸成、中山啓子、海野倫明、五十嵐和彦

掲載誌：Cancer Research

DOI: 10.1158/008-5472.CAN-18-4099

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院医学系研究科生物化学分野
教授 五十嵐 和彦(いがらし かずひこ)

電話番号:022-717-7596

Eメール: igarashi@med.tohoku.ac.jp

（取材に関すること）

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
電話番号:022-717-7891

FAX 番号:022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp

（AMED 事業に関すること）

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
(AMED)

創薬戦略部 医薬品研究課

電話番号:03-6870-2219

Email: 20-DDLSG-16@amed.go.jp