

研究助成 2022 – がん領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	東京大学医学部附属病院消化器内科
氏 名	宮林弘至
研 究 テーマ	膵癌分子サブタイプシフトによる薬剤耐性メカニズムの検討

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
(図表、写真等の貼付を含む)

膵癌は難治癌とされ、未だに有効な治療戦略が確立されていない。遺伝子変異に基づく最適医療が試されているが、治療に結びつく遺伝子変異が乏しく、治療選択肢が少ないことが問題であり、遺伝子発現による分子サブタイプに基づいた治療が新たな選択肢として期待される。膵癌分子サブタイプには大きく 2 つのサブタイプ basal-like 型と classical 型があり、**basal-like 型の膵癌が予後不良で化学療法抵抗性**があることが報告された。Basal-like 型には TP63 誘導型と KRAS 誘導型があることが示唆されたことから、**制御される分子に応じて治療戦略を検討する必要がある。**

膵癌分子サブタイプ解析に有用な膵管内移植マウスモデルを開発し(Miyabayashi et al., *Cancer Discov*, 2020, 図 1)、分子サブタイプが癌の局在・間質との相互作用によりダイナミックに変動することを報告した。さらに basal-like 型にはいくつかのサブグループがあり、KRAS 増幅による上皮間葉系移行が誘導されて、basal-like 型が誘導され、MEK 阻害剤耐性になることを見出した。そのメカニズムとして basal-like 型のシグナチャー遺伝子の中で、MEK 阻害剤投与で **T 細胞機能抑制に関わる IDO 1 が上昇している**ことに着目した。

本研究では **1)膵癌 basal-like 型における IDO 1 の役割を in vivo で評価し**、MEK 阻害剤耐性のメカニズムを解析するとともに、**2)KRAS 増幅と TP63 による basal-like 型による薬剤感受性の違いをスクリーニング (in vitro) し**、Basal-like 型に対する新規治療戦略を検討した。

IDO1 強制発現したマウス細胞株をマウスに同所移植して MEK 阻害剤を投与したところ、**IDO1 高発現が MEK 阻害剤抵抗性に関連している**ことが示された。免疫染色では ERK リン酸化が MEK 阻害剤で抑制され、IDO1 強制発現でも抑制されていたことから、MAPK 経路活性化以外のメカニズムが考えられた。RNA シークエンス・免疫染色から CD8T 細胞浸潤が MEK 阻害剤で増加し、IDO1 強制発現で減少したことから、**IDO1 高発現が CD8T 細胞浸潤を減少させることで、免疫抑制が誘導されることが MEK 阻害剤耐性のメカニズムである可能性**が示唆された。薬剤スクリーニングでは KRAS 強制発現により MAPK 経路や mTOR 経路といった KRAS の下流分子への感受性が増加しており、TP63 強制発現による薬剤感受性と異なることから、制御される因子ごとの治療戦略が必要と考えられた。

近年では undruggable とされてきた KRAS の阻害剤が登場し、その効果・耐性のメカニズム研究が盛んに行われている。本研究で注目している KRAS 誘導性 basal-like 型に対する KRAS 阻害剤の研究が非常に興味深く、今後の発展が期待される。

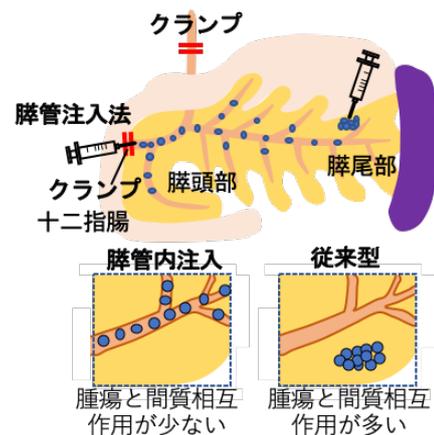


図 1 ; 膵管注入法と従来型同所移植を示す模式図
従来型同所移植が、癌細胞を膵尾部の実質内に注入するのに対し、膵管注入法は癌細胞を胆管経由で膵管内に注入する。マウスの膵管は胆管より分岐しているため、胆管の肝臓側と十二指腸側をクランプすることにより、注入した癌細胞が膵管内に注入される。顕微鏡下で行う手術である。

研究助成 2022 – がん領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	東京大学医学部附属病院消化器内科
氏 名	宮林弘至
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めない。 	
1	Notoya G, Kishikawa T, Yasugi K, Iwata T, Seimiya T, <u>Miyabayashi K</u> , Takahashi R, Yamamoto K, Ijichi H, Otsuka M, Fujishiro M. WWP1 inhibition suppresses the proliferation of pancreatic cancer cells by regulating the PI3K-AKT pathway. J Gastroenterol. Online ahead of print. 2024 査読あり
2	Ishigaki K, Tokito Y, Takahara N, Nishio H, Endo G, Fukuda K, Ishida K, Fukuda R, Takaoka S, Oyama H, Noguchi K, Suzuki T, Sato T, Saito T, Hamada T, <u>Miyabayashi K</u> , Sato Y, Nakai Y, Kage H, Oda K, Fujishiro M. Association between homologous recombination deficiency and time to treatment failure to platinum-based chemotherapy for pancreatic cancer by using the C-CAT database. J Gastroenterol. Online ahead of print. 2024 査読あり
3	Yoo HB, Moon JW, Kim HR, Lee HS, <u>Miyabayashi K</u> , Park CH, Ge S, Zhang A, Tae YK, Sub Y, Park HW, Gee HY, Notta F, Tuveson DA, Bang S, Kim MY, Roe JS. A TEAD2-Driven Endothelial-Like Program Shapes Basal-Like Differentiation and Metastasis of Pancreatic Cancer. Gastroenterology. 165(1):133-148.e17.2023 査読あり
4	Niikura R, Hayakawa Y, Nagata N, Miyoshi-Akiyama T, <u>Miyabayashi K</u> , Tsuboi M, Suzuki N, Hata M, Arai J, Kurokawa K, Abe S, Uekura C, Miyoshi K, Ihara S, Hirata Y, Yamada A, Fujiwara H, Ushiku T, Woods SL, Worthley DL, Hatakeyama M, Han YW, Wang TC, Kawai T, Fujishiro M. Non-Helicobacter pylori Gastric Microbiome Modulates Prooncogenic Responses and Is Associated With Gastric Cancer Risk. Gastro Hep Adv. 12;2(5):684-700. 2023 査読あり
5	Kato H, Tateishi K, Iwadate D, Yamamoto K, Fujiwara H, Nakatsuka T, Kudo Y, Hayakawa Y, Ijichi H, Otsuka M, Kishikawa T, Takahashi R, Miyabayashi K, Nakai Y, Hirata Y, Toyoda A, Morishita S, Fujishiro M. HNF1B-driven three-dimensional chromatin structure for molecular classification in pancreatic cancers Cancer Sci. 114(4):1672-1685 2023 査読あり
6	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none">● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。● 国内外を問わない。		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年9月	第83回日本癌学会総会 宮林弘至、伊地知秀明、藤城光弘 肺癌微小環境における分子サブタイプの理解と治療戦略の検討
2		
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		