

パスウェイ解析による膵癌Pa16C細胞におけるKRAS依存性シグナルの解明

健康デザイン学科 4B 中村萌 指導：花香博美

【緒言】

細胞増殖に関わるタンパク質の一種であるRAS遺伝子は様々な癌患者において変異が確認されており、膵癌患者の95%以上で確認されている。昨年度の卒業研究においてKRASをノックダウンした膵癌細胞における発現に変動が生じた分子は87個存在した。本研究では、Ingenuity Pathway Analysis (IPA) によるパスウェイ解析を行うことにより、KRASノックダウンによる膵癌細胞の増殖メカニズムについて検討し、膵癌に対する新規治療標的を同定することを目的とした。

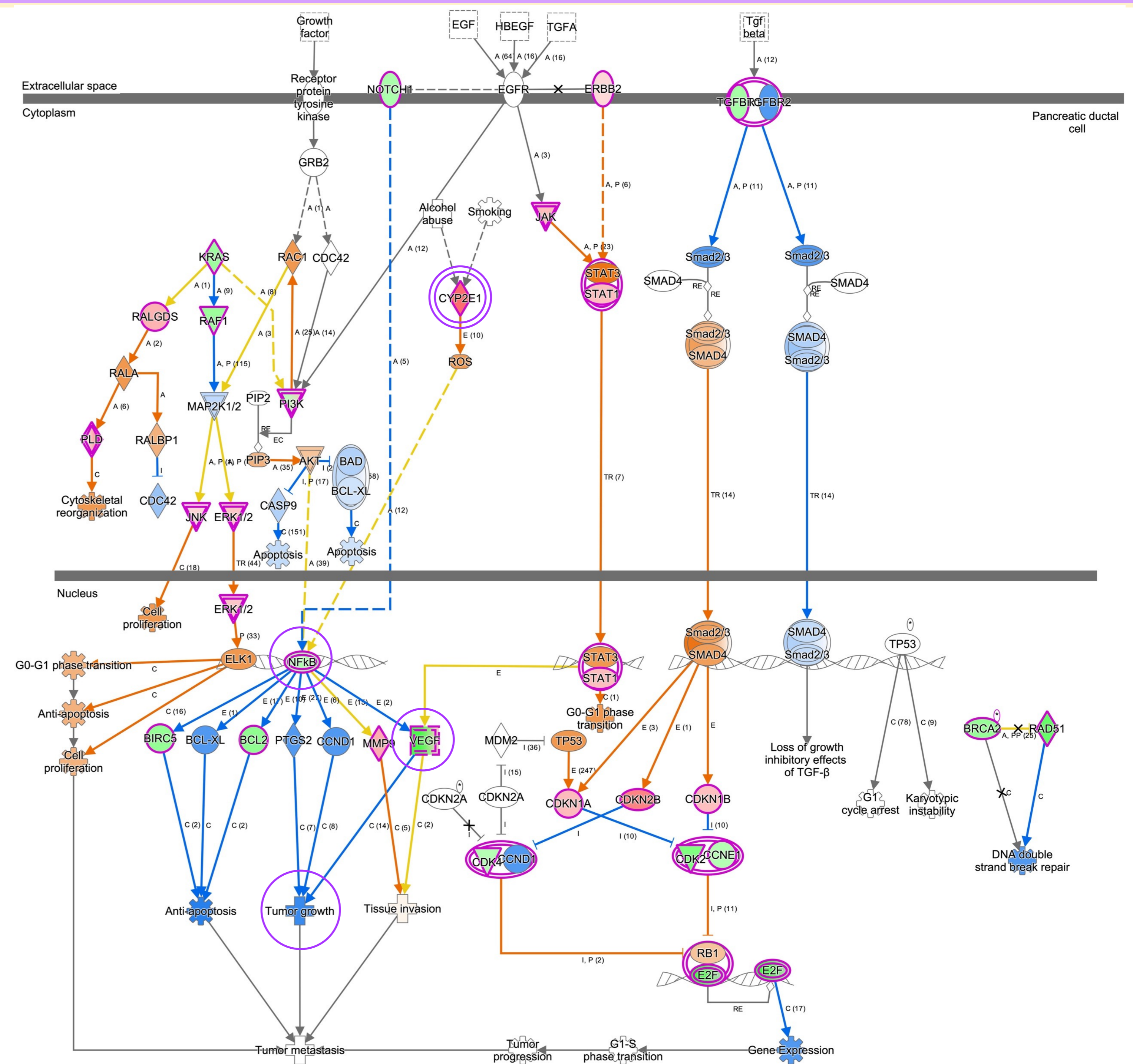
【方法】

1. 先行研究のトランスクリプトーム解析のデータ取り込み、エクセルにてパスウェイ解析用のデータセットファイルを作成した。
2. IPAに作成したデータセットファイルをアップロードし、パスウェイ解析を行った。
3. 結果から膵癌に有意差(p<0.05)のあるパスウェイを研究対象とし、介在分子の中で膵癌との関連性が高いものに焦点を当て、膵癌細胞増殖の制御に関わる要因について検討した。

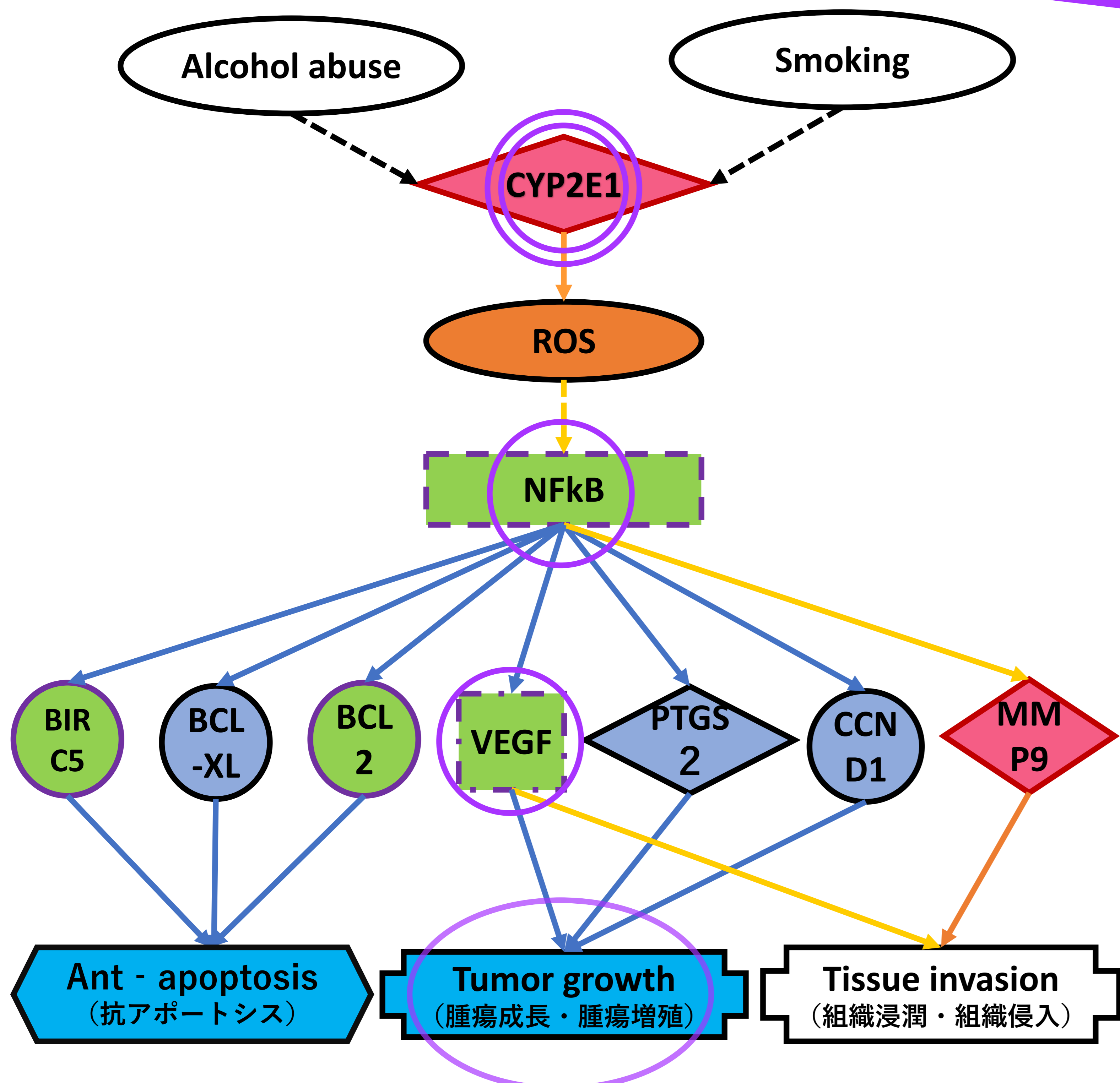
【結果と考察】

IPAの解析により「Pancreatic Adenocarcinoma Signaling (膵臓腺癌のシグナル伝達)」(右図)のパスウェイが膵癌と関連性が深いとされた。発現量が上昇する場合は赤、低下の場合は緑、ネットワーク上の研究データから予測された増加は橙、減少は青。また実測値と予測値に差異がある場合は黄で表示され、色の濃淡は増減の量を示す。

「Pancreatic Adenocarcinoma Signaling (膵臓腺癌のシグナル伝達)」パスウェイ内において、RALGDS、RAD51、BRCA2、KRAS、TGFB1、CDK4、VEGFAと同じファミリーのVEGF(血管内皮増殖因子)の関与が認められた。これらは先行研究においてKRASノックダウンの影響で発現差が生じた分子の中でヒト膵臓腺癌経路に関する分子の一部と一致していた。そのためこれらの分子が膵臓腺癌の原因であると考えた。その中でCYP2E1(チトクロームP450 2E1)の発現が他の分子より極めて高く、さらにVEGFとNFkB(核内因子kB)を介してシグナル伝達を行い、最終的には腫瘍の増殖を抑制しているということが明らかとなった。



CYP2E1/Tumor metastasisのパスウェイに注目



CYP2E1/Tumor metastasisのパスウェイ(左図)においてPTGS2、CCND1が腫瘍の成長を抑制していたこと、BCL-XLが抗アポトーシスを抑制していることが予測された。その為、PTGS2、CCND1、BCL-XLを抑制しているとされるNFkBを低下させるべきだと考えた。しかし転移との関連性は不明であった。また、細胞障害を引き起こし、様々な疾患を誘発しているとされるROS(活性酸素種)が活性化していたことから、ROSの抑制も有効であると考えた。

しかし、ROSはNFkBの発現低下に関与している可能性が予測されたこと、さらに、ROSが細菌や遺物処理などの宿主防衛能力を持つとされており、生理機能調節因子として免疫機能の維持に寄与していることが明らかになりつつあることから、ROSを標的にするのではなく、CYP2E1(チトクロームP450 2E1)を制御することが腫瘍の抑制に最も有効であると考えた。

【今後の課題】

CYP2E1はエタノール代謝に関する主要酵素であり、飲酒や喫煙が発現要因であることが報告されている。CYP2E1の発現調節を行うことが効果的な治療法の発見につながることを考える。