研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-550		21-263	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Ethanol exposure of human pancreatic normal ductal epithelial cells induces EMT phenotype and enhances pancreatic cancer development in KC (Pdx1-Cre and LSL-Kras^{G12D}) mice.
KC（Pdx1-Cre；LSL-Kras^{G12D}）マウスで膵臓正常腺管上皮細胞のエタノール曝露は EMT（上皮間葉転換）表現型を誘導し膵臓がんの成長を高める

執筆者

Yu W, Ma Y, Roy SK, Srivastava R, Shankar S, Srivastava RK.

掲載誌

J Cell Mol Med. 2022; 26(2):399-409. doi: 10.1111/jcmm.17092.

キーワード	PMID:
アルコール、膵臓がん、がん幹細胞、Kras^{G12D}、分化多様性、形質転換	34859959

要　旨

目的：アルコールは膵臓がんの危険因子である。しかし、膵臓がん発生に対する慢性アルコール消費の影響は十分に理解されていない。先に我々は、慢性エタノール曝露した膵臓正常腺管上皮細胞（HPNEC）が、がん幹細胞（CSC）の産生によって細胞形質転換を生じることを報告した。本研究では、慢性エタノール処置による HPNEC の上皮間葉転換（EMT）の誘導（*in vitro*）と KC（Pdx1-Cre；LSL-Kras^{G12D}）マウスでの膵臓がん発生促進（*in vivo*）について検討を行った。

方法：HPNEC と KC（Pdx1-Cre；LSL-Kras^{G12D}）マウスを使用した。KC マウスに、エタノール液体飼料（4%エタノール）を 6 ヶ月投与し、その後、採取した膵臓を組織化学法で解析した。膵上皮内腫瘍性病変（PanIN）と膵管腺癌（PDAC）は Trp53R172H と KrasG12D の発現から評価した。細胞運動性はスクラッチ細胞遊走アッセイで測定した。mRNA は qRT-PCR 法で測定した。

結果：HPNEC の慢性エタノール曝露で SATB2 遺伝子［細胞増殖に関与］が誘導され、これらの細胞の運動性が上昇した。HPNEC のエタノール処置で、E-カドヘリンが減少し、N-カドヘリン、Snail、Zeb1、Nanog、BMI-1 が増加した［EMT では E-カドヘリン発現が低下し、N-カドヘリン発現が増加する］。エタノール処置で形質転換した HPNEC の SATB2 発現の抑制で、EMT 形質転換が阻害された。KC マウスのエタノール投与で、膵臓がんの発生と成長が亢進した。エタノール投与 KC マウスから単離した膵臓では、幹細胞マーカー（CD133、CD44、CD24）、分化多能性維持因子（cMyc、KLF4、SOX-2、Oct-4）、N-カドヘリン、EMT 転写因子（Snail、Slug、Zeb1）の発現が増加し、E-カドヘリンの発現が減少していた。さらに、エタノール投与 KC マウスから単離した膵臓では、炎症性サイトカイン（TNF-α、IL-6、IL-8）や COX-2 の遺伝子発現の増加が示された。

結論：本研究の結果は、HPNEC の慢性エタノール曝露で *in vitro* で EMT が誘導され、KC マウスのエタノール負荷（*in vivo*）で、SATB2、炎症性サイトカイン、COX-2、幹細胞マーカー、分化多能性維持因子の調節を介して膵臓がんの発生と成長が促進されることを示し、慢性アルコール消費は炎症性シグナルと CSC の産生によって膵臓がんの成長に関与していることを示唆している。