2025 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	**膵癌での LGR5 発現抑制を目標とした新規癌分子標的療法の追求**
キーワード	①LGR5、②膵癌、③Wnt シグナル経路

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏　名	カワサキ　ケイシ 川﨑　圭史
配付時の所属先・職位等 （令和 7 年 4 月 1 日現在）	獨協医科大学　埼玉医療センター外科・助教
現在の所属先・職位等	獨協医科大学　埼玉医療センター外科・助教
プロフィール	2010 年 3 月に福井大学医学部卒業。国保旭中央病院、千葉大学臓器制御外科の関連病院で消化器外科医として修練を行いながら、3 本の臨床研究、6 本の症例報告の原著論文を筆頭著者として発表した。2016 年 4 月より千葉大学大学院に入学し、肝内胆管癌における LGR5 が有用な予後予測因子および治療標的因子となりうることを証明する論文を発表した。また 2022 年 4 月より獨協医科大学埼玉医療センターへ異動となり、肝胆膵領域癌を対象とした新たなバイオマーカーの探索や分子標的治療の研究を継続している。また、臨床研究においても精力的に活動しており、膵に関する臨床英論文を 2 本発表している。

1. 研究の概要

研究代表者の所属していた研究室では、これまで STAT3 などの転写因子活性が炎症・再生・癌増殖に与える影響に関する研究を一貫して行い、肝胆膵領域癌における炎症持続に伴う STAT3 活性亢進が腫瘍進展に強く関わるとの発想に至った。しかし STAT3 活性制御の治療は副作用が強く、間接的かつ腫瘍特異的に STAT3 活性を調節する新規治療因子の発見が不可欠である。近年、我々は肝細胞癌では OLFM4 発現増強が GRIM19 発現抑制を介して腫瘍内 STAT3 活性を亢進し、腫瘍増殖を促進することを解明し、同シグナルが新規治療標的となることを報告した。しかし、OLFM4 発現を抑制する薬剤は存在せず、臨床応用が困難である。そこで Wnt シグナル経路という腫瘍進展に関与するとされている細胞内経路が OLFM4 発現に関与していることを証明し、同経路の構成因子である LGR5 を新規標的治療因子として注目した。LGR5 は腸管上皮において発見され、Wnt シグナル経路を構成する受容体の一つとされており、近年腫瘍進展にも関与していると報告されている。

肝胆膵領域では *in vitro* 実験で腫瘍進展に関連する可能性も報告され、LGR が関与する Wnt シグナルを抑制する薬剤も開発が進んでいる。よって、LGR5 をターゲットとした治療は理論的にも治療薬開発面でも実現可能であると判断し、本研究の着想に至った。

肝胆膵領域癌は外科手術が進歩した現在でも未だ予後不良な疾患であり、新たなバイオマーカーの探索や分子標的治療の開発が急務である。LGR5 とは元来、腸管上皮において発見され、Stemness を司っていると言われているが、Wnt シグナル経路という細胞内の経路を、構成する受容体の一つとされており、近年腫瘍進展にも関与していると言う報告が散見されている。

一方で、悪性腫瘍における LGR5 の報告は肝細胞癌や肝内胆管癌での報告はあるものの、膵癌においての詳細な癌抑制へのメカニズムを検討した報告は認めない。しかし、他の癌腫においては Stemness や EMT との関連を報告されており、様々な機序を介して腫瘍進展へ影響を及ぼすことが予測される。上記より LGR5 の腫瘍進展への関与や新規治療標的となりうるかを学術的「問い」として追求していくこととした。

本研究での研究内容としては以下の通りである。

(1) 根治手術を施行した膵癌の癌部及び非癌部組織を採取し、LGR5・STAT3・PD-L1・Pin1 などの発現を免疫染色にて評価。腫瘍内および背景組織の LGR5 発現と臨床病理学的因子や根治手術後の予後との関連を比較。

(2) 免疫染色で Ki-67・cyclin D・CD34 などを評価し、cell cycle や腫瘍血管新生に及ぼす影響を検討。EMT や浸潤能への影響を Vimentin･E-cadherin･MMP-9 などの発現にて評価し、cleaved caspase-3・Bax などの発現や TUNEL 染色などで apoptosis との関連を検討。さらには CD133・EpCAM 発現などを評価することで癌転移への関与を評価する。

2. 研究の動機、目的

本研究は LGR5 発現が炎症性シグナル伝達を介して膵癌の発癌および腫瘍進展に関連するかを評価する。それに加え、非癌部周囲組織の炎症性変化に伴う LGR5 発現の変化が腫瘍細胞へ及ぼす影響を調べることで、炎症性シグナル増強に伴う癌部及び非癌部の LGR5 発現が腫瘍増殖・浸潤・転移能を高め、発癌および腫瘍進展を促進することで腫瘍悪性度を増強させる機序の解明を目指す。我々の過去の報告において、肝内胆管癌における LGR5 発現が高い症例は LGR5 発現が低い症例と比較して予後不良であり、多変量解析にて LGR5 高発現が独立した再発予測因子であることが示されている。

3. 研究の結果

膵癌切除症例において LGR5 の免疫染色における発現を確認した。
また、既報において膵癌の進展との関与を示唆されている pStat3, PD-L1, Pin1 といった分子の発現も免疫染色にて確認することができた。

4. 研究者としてのこれからの展望

今後は、免疫染色における LGR5 の発現と予後との相関、各バイオマーカーとの相関を検討していき、それらを検討することで、LGR5 発現を抑制する治療が膵癌に対する新規治療となりうるかを *in vitro* および *in vivo* で評価し、新規分子標的治療の開発を目指す。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

貴重な資金のご提供誠にありがとうございました。
今回の経験を礎に、研究活動に邁進してまいります。

