



HIROSAKI
UNIVERSITY

プレス発表資料 PRESS RELEASE

令和 7 年 6 月 5 日

報道関係各位

国立大学法人弘前大学

新規膵星細胞亜集団を介した糖尿病による膵導管がんの 進展機序解明について

【本件のポイント】

- ・弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学講座/消化器外科学講座（原 裕太郎 助教、水上 浩哉 教授、袴田健一 教授）を中心とする医学部研究グループは、モデルマウスとシングルセル RNA シークエンス技術¹を用いて 糖尿病による膵導管がんの新規進展機序を解明しました。
- ・膵導管がんは最も予後が悪いがんのひとつです。5 年生存率はいまだ 9.9%です。そのため治療につながる新規病態の解明は必須となっております。糖尿病は膵導管がんの発症、進展、予後悪化因子である事が知られております。
- ・本研究において 2 型糖尿病マウス膵臓において、癌関連線維芽細胞²の起源である休止期膵星状細胞³の CXCL13⁴陽性細胞群を減少させ、αSMA⁵陽性細胞群を増加させました。CXCL13 陽性細胞群は実験的膵導管がん腫瘍において、リンパ球やマクロファージなどの炎症性細胞浸潤や血管形成をおこし、がん免疫⁶を活性化させ、腫瘍細胞の増殖を抑制することが解明されました。
- ・膵導管がんでは癌間質とよばれるコラーゲン線維が癌関連線維芽細胞から豊富につくられ、抗がん剤の浸透や炎症性細胞などの浸潤を阻害しております。従って、癌間質およびそれを産生する癌関連線維芽細胞をどのように制御するかが大きな問題になっておりました。
- ・本研究成果は、未だ根治的治療法がない膵導管がんに対して、CXCL13 陽性膵星状細胞を増加させることによる新規治療法の確立につながることが期待され、膵導管癌患者の生活の質や予後の改善や医療経済負担の削減につながります。
- ・この成果は米国の科学誌である JCI insight 誌に掲載予定です（令和 7 年 6 月 24 日掲載）。

【本件の概要】

本邦において総国民の 1/6 に相当する国民が 2 型糖尿病⁷またはその疑いであり、医療経済的に大きな問題となっています。2 型糖尿病ではがんの合併が問題となり、患者の予後に直結します。膵導管癌は膵臓のがんの一つです。いまだに早期発見が難しい上に、効果的な治療法が確立されておられません。そのため、その 5 年生存率はいまだに 9.9%と低い状態です。糖尿病患者でその発症率が上昇するのみならず、予後がさらに悪化することが知られております。現在、糖尿病と膵導管癌が関係する治療標的となる新規病態の解明が精力的に行われています。



膵導管がんの予後が悪化する原因の一つに、コラーゲン線維からなるがん間質が豊富にあることがあげられます。このがん間質は抗がん剤などの浸透を阻害するのみならず、がんに抵抗するリンパ球やマクロファージなどの炎症性細胞浸潤やその通り道となる血管の形成も阻害します。その豊富な間質を形成するのががん関連線維芽細胞という細胞です。従って、がん関連線維芽細胞のもととなる膵星細胞の糖尿病による影響を研究することにより、膵導管がんの進展機序を解明できるという仮説が成り立ちます。弘前大学大学院医学研究科 分子病態病理学講座/消化器外科学講座（原 裕太郎 助教、水上 浩哉 教授、袴田 健一 教授）を中心とする医学部内共同研究グループは、2型糖尿病マウスモデルにおいて、1. 膵星細胞は複数の亜集団に分類できること、2. その亜集団のうち2型糖尿病では膵導管がんが発症する前から α SMA陽性細胞(myPaf)が増加し、iPaf、今回新しく見いだされたCXCL13陽性の細胞亜集団(tapPaf)が減少すること、3. myPafは膵導管がんの形成を促進する一方で、tapPafは膵導管がんの形成を強く抑制すること、4. その機序にtapPafはリンパ球等の炎症性細胞や血管形成をがん間質で増加させること、5. 2型糖尿病を合併したヒト膵導管がん組織においてもtapPafの低下ならびに、tapPafの低下がその予後の悪化と関連することを見出しました（図1）。

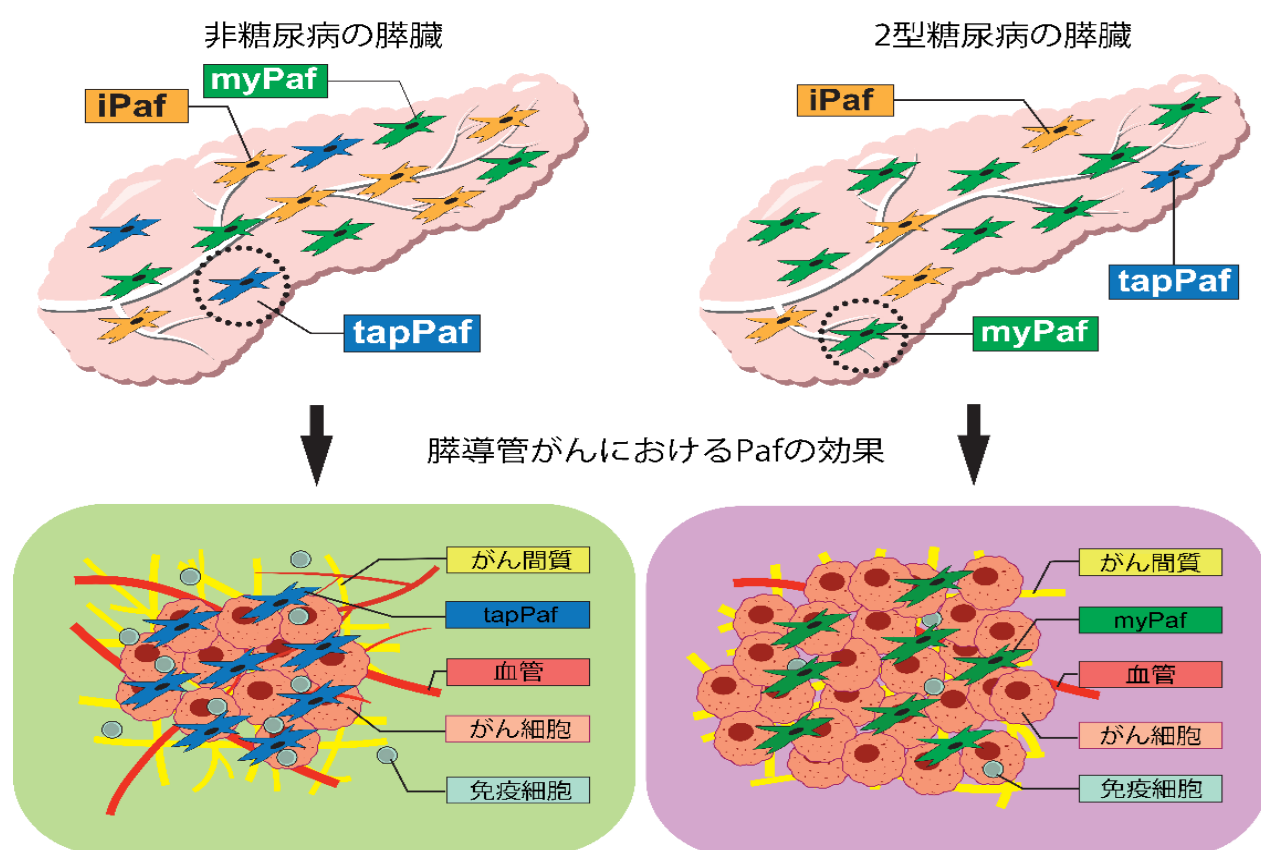


図1. 本研究のまとめ

非糖尿病膵臓ではtapPafが存在しているが、2型糖尿病膵臓ではtapPaf、iPafが減少して、myPafが増加している。tapPafを含む膵導管がん腫瘍ではがん間質中に豊富な血管、免疫細胞が存在し、がん細胞の増生能は低い。一方でmyPafが多いとがん間質に血管、免疫細胞が乏しく、がん細胞の増生能が高くなる。



今回、この新規膵星細胞亜集団であるtapPafの発見にあたり、シングルセルRNAシーケンスという新しい技術が用いられました。シングルセルRNAシーケンスでは膵臓から単離された星細胞について1つ1つの細胞のメッセンジャーRNAの発現を評価することができます(図2)。これまでの研究では集団としてしかメッセンジャーRNAの発現を評価できなかったため、星細胞の亜集団までは評価できませんでしたが、今回の研究により2型糖尿病による星細胞の亜集団分布の変化が初めて解明されました。

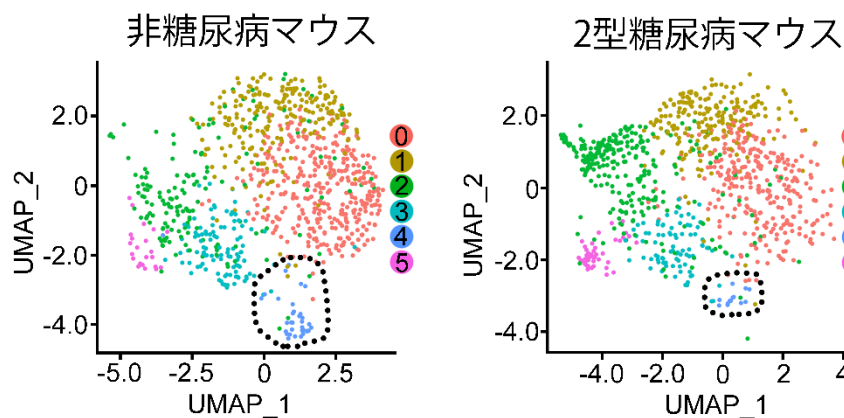


図2.シングルセルRNAシーケンスによる膵星細胞の解析

ドット一つが細胞一つを表す。膵星細胞の構成細胞である線維芽細胞は5つの集団に分かれることが示されている。このうち4つのグループがtapPafであり、非糖尿病マウスに比し、2型糖尿病マウスではtapPafのドットが著明に少ない。

シングルセルRNAシーケンスではさらに、星細胞の分化過程、分泌する分子なども解明でき、それらを応用した治療戦略も期待されます。

本研究成果は膵臓では導管がんが発症する以前に星細胞構成ががんにとって都合のいい状態になっていることが見出されたことに大きな意義があります。このことは2型糖尿病の治療の重要性を再確認するとともに、今後、CXCL13陽性のtapPafを基盤とした膵導管がんに対する新規治療法の確立が期待され、その患者の生活の質や予後の改善、医療経済負担の削減につながります。

【研究プロジェクトについて】

本研究は文部科学省の科学研究費助成事業(20K17636)と唐牛記念医学研究基金により行われました。

【論文情報】

論文名: Type 2 diabetes alters the nature of quiescent pancreatic stellate cells to tumor-prone

著者: 原 裕太郎*1,2、水上 浩哉*1#、山田 貴大*1,2、下山 修司*3、山崎 慶介*1,2、佐々木 崇矩*1、王 朕超*1、櫛引 英恵*1、龍崎 正樹*1、小笠原 早織*1、丹場 太陽*1,2、板矢 晶子*1,2、木村 憲央*2、石戸 圭之輔*2、上野 伸哉*3、袴田 健



HIROSAKI
UNIVERSITY

プレス発表資料 PRESS RELEASE

—*2

*1 弘前大学大学院医学研究科附属バイオメディカルリサーチセンター 分子病態病理学講座, *2 弘前大学大学院医学研究科 消化器外科学講座, *3 弘前大学大学院医学研究科附属バイオメディカルリサーチセンター 脳神経生理学講座

#責任著者

雑誌名: JCI insight

【用語解説】

1. シングルセルRNAシーケンス技術

組織内の個々の細胞の遺伝子（メッセンジャーRNA）発現を解析する技術のこと。この技術により、多数の細胞種からなる組織内で細胞がどのように機能し、相互作用するかを詳細に把握できる。

2. 癌関連線維芽細胞

腫瘍内で腫瘍細胞以外の微小環境に存在する特殊なコラーゲン線維を産生する線維芽細胞のこと。がんの進展や悪性化を引き起こすとされている。

3. 膵星状細胞

非がん膵臓の支持組織に存在する線維芽細胞の一種で、星形の突起を持つことからその名が付けられた。コラーゲン線維を産生し、慢性膵炎などにおいて病態の形成に関与する。

4. CXCL13

細胞から分泌される低分子のタンパク質で生理活性物質であるケモカインの一種。様々な細胞から分泌され、Bリンパ球などの炎症性細胞を集める。

5. α SMA

α -smooth muscle actinのこと。筋細胞の一種である平滑筋で作られる線維。線維芽細胞が炎症や癌などで活性化すると、 α SMAを発現する筋線維芽細胞になる。

6. がん免疫

宿主の免疫システムががん細胞を攻撃すること。一般的に、がん細胞は免疫システムを弱体化させ、つまりがん免疫を弱体化させ、増大する。

7. 2型糖尿病

肥満、運動不足などの悪い生活習慣に関連して成人で発症する最も頻度が高い糖尿病のタイプ。



HIROSAKI
UNIVERSITY

プレス発表資料
PRESS RELEASE

【情報解禁日時】 あり （令和7年6月24日 午前1時（日本時間））

【取材に関するお問い合わせ先】

（ 所 属 ）	弘前大学大学院医学研究科 分子病態病理学講座
（役職・氏名）	教授・水上浩哉
（電話・FAX）	0172-39-5025
（ E - m a i l ）	hirokim@hirosaki-u.ac.jp