

【要約】

High expression of EPCR is associated with early hepatic recurrence and poor prognosis in pancreatic cancer

（ 膵癌における EPCR 発現は術後早期肝転移再発と予後の悪化に  
関与する ）

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

（主任：宮崎 勝 教授）

信本 大吾

浸潤性膵管癌は切除できたとしても未だ再発率が高く、特に肝転移は再発までの期間が短く、最も予後の悪い転移形式とされている。そこで今回、膵癌肝転移に関与する可能性のある蛋白として、他の癌において転移との関連が報告されている Endothelial protein C receptor (EPCR) に着目した。EPCR は、Protein C およびその活性体である Activated protein C (APC) のレセプターとしての機能を持つ、細胞膜上の蛋白として発見され、そのほとんどが血管内皮細胞に発現しているとされていたが、近年では、様々な腫瘍由来の細胞でも発現していることが報告されている。しかし、癌における機能は不明確な部分が多いのが現状である。そこで、本研究は、膵癌における EPCR 発現と予後の関係および膵癌細胞における EPCR 発現の意義を解明することを目的とした。まず、2005 年～2011 年に当科で切除を行なった浸潤性膵管癌 104 例の原発巣を含む切除組織を用いて、免疫染色を行い、EPCR 高発現群と低発現群に分け、EPCR 発現と予後、再発形式、臨床病理学的因子との関連について統計学的に検討を行った。次に、他の癌で EPCR との関連が報告されている Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) の免疫染色を行い、EPCR 発現との関連を検討した。また、EPCR を発現した膵癌細胞株に、EPCR のリガン

ドである APC を投与し、細胞増殖能、細胞浸潤能および anoikis 抵抗性について評価を行った。さらに、siRNA の導入により EPCR を knockdown した膵癌細胞を用いて、同様に実験を行った。その結果、膵癌における EPCR 高発現は術後生存期間の増悪と関連し、独立した予後規定因子であった。また、その発現は無再発生存期間との相関は認めなかったが、肝転移再発との間で強い相関を認め、予後悪化の原因と考えられた。EPCR 発現と MMP2 発現の間には有意な相関を認めたが、MMP2 発現は予後との関連は認めなかった。膵癌細胞株への APC 投与により、細胞増殖能に変化は認められなかったが、細胞浸潤能および anoikis 抵抗性の増強が認められ、これが血行性転移を引き起こす一因と考えられた。さらに、EPCR の knockdown を行った膵癌細胞株では APC 投与を行っても細胞浸潤能の増強は認められず、EPCR 依存性であることが示された。これらの結果により、膵癌細胞における EPCR 発現が細胞浸潤能および anoikis 抵抗性の増強に関与することが示された。また、膵癌組織における EPCR 高発現は予後規定因子および肝転移再発因子であり、予後予測および肝転移予測因子となる可能性や有用な治療標的となりうる可能性が示唆された。