

**【目的】** 膵癌は最も予後不良な克服すべき最重要疾患である。切除不能例に対し集学的治療を行っても種々の機序による抗癌剤耐性によりその効果は限定的である。本研究では膵癌の抗癌剤耐性の機序としてのオートファジーとその本体であるライソゾームに着目し、その役割を明らかにするとともに、膵癌微小環境における腸内細菌の分子メカニズムへの影響を明らかにすることを目的とする。

**【方法】** ヒト膵癌細胞株に対し塩酸ゲムシタピン (GEM) を投与し、電子顕微鏡およびミトコンドリア機能評価でミトコンドリアおよびライソゾーム酵素の発現を確認した。マイクロアレイ解析でオートファジー、ライソゾーム関連遺伝子の発現変化を解析し、GEM 投与により変化するターゲット遺伝子の選定を行った。また Western blotting にてオートファジー、ライソゾーム酵素の発現量を評価した。選定された酸性  $\alpha$  グルコシダーゼ (GAA) の発現を siRNA を用いて抑制し、GEM の抗腫瘍効果の変化およびアポトーシス関連シグナル誘導の評価を行った。

**【結果】** GEM 投与により膵癌細胞のミトコンドリアの膨化およびライソゾーム酵素の発現上昇を認めた。マイクロアレイ解析ではオートファジーおよびライソゾーム酵素の発現上昇を認めた。GEM 投与により GAA 酵素活性は濃度依存的に上昇し、オートファジー/ライソゾーム経路の活性を認めた。GAA 遺伝子の抑制により GEM による抗腫瘍効果が増強された。ライソゾーム酵素発現抑制によりオートファジー機構を介した抗癌剤耐性が制御され、抗癌剤耐性にライソゾーム酵素が関与していることが示され、新たな治療標的となりうると考えられた。

膵癌における抗癌剤耐性におけるオートファジー/ライソゾーム酵素の制御

