

淺談胰臟癌的惡性幫手 — 胰臟星狀細胞

陳慶士特聘研究員兼所長、朱伯振研究助技師（生物化學研究所）

在人類的惡性腫瘤中，有著「沉默的殺手（The Silent Killer）」之稱的胰臟癌，一直是具有高度惡性且治癒率及存活率皆極低的癌症。在罹癌的早期因時常無顯著的症狀，使得胰臟癌非常難以提早診斷，然而一旦確診時，癌細胞通常已發生侵襲、轉移的現象。病理上根據胰臟產生癌變的組織與細胞不同，胰臟癌主要可分為導管腺癌（Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC）與胰臟神經內分泌癌（Pancreatic neuroendocrine tumor, PNET），臨床上90 ~ 95%的病人主要都是導管腺癌。目前胰臟癌的治療方法，主要是手術切除、化學治療及放射線治療，然而胰臟癌病人不論分期為何，五年存活率大約都只有2 ~ 5%，於是全球每年約有30萬人因胰臟癌而死亡。長期以來，胰臟癌的臨床治療方式一直缺乏有效且新的進展，主要受限於胰臟癌細胞複雜的生物特性，其中一部分是導因於胰臟癌的腫瘤微環境（Tumor microenvironment, TME）對於促進胰臟癌細胞生長、轉移性及抗藥性扮演非常重要角色。其中腫瘤微環境中的胰臟星狀細胞（Pancreatic stellate cells, PSC），除了造成胰臟腫瘤纖維化（fibrosis）外，星狀細胞與胰臟癌細胞間的相互訊息傳遞，已被證實會促進胰臟癌細胞生長、轉移、抗藥性及惡性進展。

胰臟星狀細胞

胰臟癌腫瘤組織呈現非常緻密且纖維化的外觀。除了癌細胞外，如此纖維化的腫瘤基質（tumor stroma）主要由胰臟星狀細胞、纖維母細胞（fibroblasts）或肌纖維母細胞（myofibroblast）、免疫細胞、內皮細胞、神經細胞、血管組織及大量細胞外基質（extracellular matrix, ECM）所構成的一個複雜腫瘤微環境⁽¹⁾。胰臟星狀細胞已被證實是造成胰臟癌腫瘤基質纖維化（desmoplastic stroma）的主要原因⁽²⁾。在正常胰臟組織中，胰臟星狀細胞處於休眠狀態，此時可以在其細胞質中發現許多富含維生素A的脂滴（vitamin A lipid droplets）。當胰臟組織受傷、發炎或受到生長因子、細胞激素的刺激時，胰臟星狀細胞會進入活化狀態，此時細胞生長速度加快且 α -smooth muscle actin（ α -SMA）蛋白表現量增加，並分泌大量的細胞外基質，特別是膠原蛋白I、膠原蛋白III、纖維黏連蛋白（fibronectin）進而造成胰臟組織的纖維化，活化態的胰臟星狀細胞也會分泌許多可以幫助癌細胞轉移的基質金屬蛋白酵素（matrix metalloproteinase, MMP）⁽³⁾。許多研究已證明胰臟癌細胞會透過大量表現TGF- β （transforming growth factor beta）、FGF-2（fibroblast growth factor-2）、SHH（sonic hedgehog）等因子，刺激胰臟星狀細胞的活化，活化的胰臟星狀細胞則會刺激癌細胞的Notch訊息傳遞路徑，而促進胰臟癌細胞的生長並抑制癌細胞的凋亡⁽⁴⁾。

促進胰臟癌細胞轉移

雖然目前對於胰臟星狀細胞如何調控胰臟癌細胞轉移的分子機制尚未完全清楚，但科學家發現胰臟癌細胞透過分泌EMMPRIN（Extracellular matrix metalloproteinase inducer）和SERPINE（Serine protease inhibitor nexin1）蛋白，刺激胰臟星狀細胞表現MMP-2酵素及細胞外基質，進而增加胰臟癌細胞侵襲及轉移的機會⁽³⁾。另外也有研究發現，胰臟癌細胞若表現較多miR-210微小RNA，胰臟星狀細胞可促進胰臟癌細胞的上皮細胞間質轉化（Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT）而增加癌細胞轉移的能力⁽⁵⁾。

調控胰臟癌免疫反應

近來有許多研究結果發現，胰臟星狀細胞會抑制胰臟癌腫瘤微環境的免疫反應，讓癌細胞躲過免疫系統

的攻擊，例如：胰臟星狀細胞透過所分泌的IL-6細胞激素，活化癌細胞周圍的免疫單核白血球(Monocyte) 的STAT3訊息傳遞路徑，促使其分化成骨髓衍生抑制細胞(Myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 而抑制T細胞對付癌細胞的免疫反應⁽³⁾。活化的胰臟星狀細胞會大量表現galectin-1蛋白，而導致CD4⁺T細胞及CD8⁺T細胞凋亡，也會分泌Th2細胞激素(如IL-4和IL-5) 抑制T細胞的毒殺性免疫反應⁽⁵⁾。另外，胰臟星狀細胞同時也會活肥大細胞(Mast cell)，進而使肥大細胞分泌會促進胰臟癌細胞生長的IL-13細胞激素及類胰蛋白酶(Tryptase)⁽⁵⁾。

影響化學治療、放射治療的抗藥性

關於胰臟星狀細胞影響癌細胞的抗藥性，有研究指出活化的胰臟星狀細胞所分泌的IL-1 β 細胞激素及細胞外基質，例如：膠原蛋白I和纖維黏連蛋白，會增加胰臟癌細胞對化療藥物Etoposide、5-Fluorouracil、Cisplatin和Doxorubicin的抗藥性⁽³⁾。除此之外，活化的胰臟星狀細胞所表現的膠原蛋白I、膠原蛋白III、纖維黏連蛋白，會活化癌細胞的 β 1-integrin-FAK (Focal adhesion kinase) 訊息傳遞路徑，而造成癌細胞對放射治療的抵抗力⁽³⁾。因此，未來可以使用針對癌細胞FAK的抑制劑或針對胰臟星狀細胞所表現的細胞外基質，可以增加胰臟癌放射治療的效果。

從1998年被分離出來，已有許多的研究結果證實，胰臟星狀細胞不管在影響胰臟癌細胞的生長、侵襲、轉移或影響胰臟癌腫瘤微環境其他細胞的功能，都扮演著重要的角色。然而，近來有些研究結果顯示，針對抑制胰臟星狀細胞的功能，不管是利用基因改造的方法或藥物抑制劑的方式，反而促進胰臟癌腫瘤的形成、生長與進展⁽²⁾。科學家進一步深入探討發現，胰臟星狀細胞會依照腫瘤形成的不同時期，扮演著抑制或促進腫瘤生長及轉移的角色。在早期腫瘤剛在發展形成時，胰臟星狀細胞會抑制癌細胞的生長與進展，然而當腫瘤已形成時，胰臟星狀細胞則反而會促進癌細胞的轉移與惡性發展⁽²⁾。雖然這其中的機制尚未完全清楚，但未來若是選擇針對胰臟星狀細胞或腫瘤基質為標靶的治療方法，必須先仔細分析胰臟星狀細胞與癌細胞之間的相互關係與腫瘤形成的時間點，調整治療策略與方法以達治療的成效。

參考資料：

1. Rucki, A. A., and Zheng, L. (2014) Pancreatic cancer stroma: understanding biology leads to new therapeutic strategies. *World journal of gastroenterology* **20**, 2237-2246
2. Wang, Z., Li, J., Chen, X., Duan, W., Ma, Q., and Li, X. (2014) Disrupting the balance between tumor epithelia and stroma is a possible therapeutic approach for pancreatic cancer. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* **20**, 2002-2006
3. Lunardi, S., Muschel, R. J., and Brunner, T. B. (2014) The stromal compartments in pancreatic cancer: are there any therapeutic targets? *Cancer letters* **343**, 147-155
4. Moir, J. A., Mann, J., and White, S. A. (2015) The role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer. *Surgical oncology* **24**, 232-238
5. Masamune, A., and Shimosegawa, T. (2015) Pancreatic stellate cells: A dynamic player of the intercellular communication in pancreatic cancer. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* **39 Suppl 1**, S98-103