北海道医療新聞　2019年(平成31年)2月15日

膵がん新規発生経路発見

前駆病変から枝分かれ

遺伝子解析で早期診断も

札幌東徳洲会病院
北大

北大腫瘍病理学教室、札幌東徳洲会病院医学研究所、手稲渓仁会病院消化器病センター、旭医大消化器・血液腫瘍制御内科学分野などの研究グループは、膵臓にできる腫瘍性の嚢胞「膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）」患者にみられる膵がんの形成において、前駆病変が多彩な性質や特徴を持つ病変へと枝分かれしながら進行する、新たな発がん経路を発見した。さらに発がん経路には、それぞれ遺伝子変異のパターンや、無病生存期間に特徴があることも解明。これらの知見から、膵がんの早期発見につながるスクリーニング検査など、先制医療への発展が期待されている。

嚢胞関連膵がんは従来、IPMNが直接がん化する「由来がん（Sequential）」と、IPMN以外の領域の病変ががん化する「併存がん（De novo）」の発生経路が確認されている。

研究グループは、IPMN関連膵がん30症例の切除材料から、33カ所のがんやがんの上皮内などをサンプリング。さらに肉眼と顕微鏡で捉えた168カ所の検体に対し、遺伝子解析とタンパクの発現解析を行った。

病理解析は大森優子北大腫瘍病理学教室医師（現・東北大病理形態学分野助教）、ゲノム解析は小野裕介札幌東徳洲会病院医学研究所研究員が中心となり担当した。

肉眼的に正常な膵臓に存在する微小な顕微鏡レベルの病変の分布にも着目して病理学的評価を行い、病変ごとの遺伝子変異パターンも解析した。

Sequentialは、がんの遺伝子情報がIPMNと一致しており、IPMNの段階的な悪化を分子学的に証明。

IPMNに隣接して発生する併存膵がんは、偶発的に嚢胞の近くに発生すると考えられていたが、IPMNと併存膵がんの病変を比較すると、KRAS遺伝子の異常において、一致している確率が高く認められた。

IPMNと同一起源の前駆病変から、枝分かれする新たな発生経路として「Branch-off」を発見した。

KRAS遺伝子は膵がんの95%で変異がみられ、膵がんの代表的な遺伝子変異といわれる。IPMNの約半数ではGNAS遺伝子の変異が確認されているが、これらがどう蓄積して前駆病変がが化するかは解明されていなかった。

Sequentialは膵管内の微小な病変が少なく、GNAS遺伝子が変異している割合が高い。

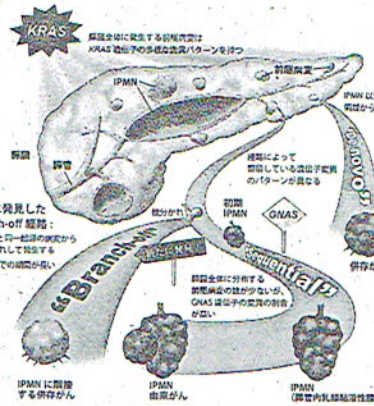
一方、Branch-offとDe novoはKRAS遺伝子の変異が多彩であることから、前駆病変の多発性を裏付けた。

さらに、がんに特徴があるか研究を進めたところ、無病生存期間の中央値はDe novoが9カ月、Sequentialが13カ月となっていた。これに対してBranch-offは無病生存期間が有意に長く、再発までに要する時間が延長していることが分かった。

従来は組織生検などで病理観察を行っていたが、血液や尿の液体サンプルを用いて診断を行うリキッドバイオプシーにより、低侵襲な遺伝子検査も可能となってきている。その技術を応用し、膵液を含む十二指腸液から同様の検査を行えるよう、企業と共同で早期診断のシステム開発を進めている。

旭医大消化器・血液腫瘍制御内科学分野の水上裕輔准教授（責任著者）は、「IPMN患者膵のKRAS、GNAS遺伝子変異パターンを把握することで、発がん経路を予測し、早期発見や先制医療が可能になる」と話す。

本研究は田中伸哉北大腫瘍病理学教室教授の指導のもと、大森医師の学位論文としてまとめられ、米科学雑誌「Gastroenterology」2月号に掲載された。



膵がんの発生経路。IPMNと同一起源の前駆病変から枝分かれする「Branch-off」を新たに発見した