

報道関係各位 本資料は各施設の関係報道機関へ配布しております。

膵嚢胞性腫瘍術後再発のパターンを解明

—膵がんの早期発見や再発予測に期待—

2019年12月16日

医療法人徳洲会 札幌東徳洲会病院医学研究所

医療法人溪仁会 手稲溪仁会病院

旭川医科大学 内科学講座（第三内科）

国立大学法人 東北大学

本研究成果のポイント

- ・ 膵がんの危険因子とされる膵管内乳頭粘液性腫瘍（以下、IPMN）について、国内の共同研究により、外科切除材料を用いたゲノム解析を実施した。
- ・ 腫瘍の分布を詳細にマッピングした結果、ゲノム・タンパク異常の分析によって、IPMNの術後再発のパターンが発見された。
- ・ 再発病変の多くが初発腫瘍と同一の芽（クローン）から発生し、発育場所がスキップして二次病変が発生したものであることを実証した。
- ・ このような再発は、「膵管内の播種」によって生じたと考えられ、①膵体尾部に発生する病変、②胆膵型と呼ばれるIPMNの一亜型にみられやすいことを明らかにした。

この度、手稲溪仁会病院・消化器病センターの永井一正医師（現、東京医科大学・消化器内科）、札幌東徳洲会病院・医学研究所の水上裕輔部門長（旭川医科大学医学部内科学講座 准教授）、小野裕介主任研究員、及び同病理（現、東北大学）大森優子助教らの研究チームは、嚢胞（のうほう）性膵腫瘍「膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）」で手術を受けた患者さんを対象に行った研究により、再発に特徴的なパターンを発見しました。

本研究成果は、米国カナダ病理学会雑誌『Modern Pathology』への掲載に先立ち、11月13日付けでオンライン版にて公開されました。

【背景】

膵がんの早期発見のためには、膵癌や膵炎の家族歴、糖尿病や肥満、慢性膵炎の既往等の「危険因子」を把握することが大切です。危険因子を複数有する場合には、膵がん発症を念頭に置いた定期検査が推奨されます。膵嚢胞は、無症状でも超音波などで発見される機会が増えており、その多くは良性の病気ですが、膵がん発症の相対危険度が約 20 倍と非常に高いことが知られています（喫煙や糖尿病は 2 倍程度）。

膵臓にできる腫瘍性の嚢胞のうち、代表的な病気が膵管内乳頭粘液性腫瘍（以下、IPMN）です。IPMN の特徴として、以下の 3 点が挙げられます。

- ・ 嚢胞の多くは良性腫瘍だが、それ自体ががん化することがある
- ・ 嚢胞とは異なる位置に膵がんが発生することがある
- ・ 大小の膵嚢胞が多発し、発癌の芽（前駆病変）が膵臓全体に広がっている可能性がある

これまでに数多くの膵がんに関わる遺伝子変異が発見されてきました。KRAS 遺伝子はその代表であり、膵がんの 95% で変異がみられます。また、IPMN の半数では GNAS 遺伝子に変異がみられます。この他にも、多くの遺伝子異常が知られていますが、これらは多発する病変を見分けるうえで目印となります。しかし、膵嚢胞の患者さんの膵内で、どのように「がん初期病変」が拡がり、再発に至るのかは明らかではありませんでした。

【研究手法と成果】

本研究では、「腫瘍の拡がり方」を明らかにするために、膵内での病変の分布と遺伝子異常の連続性という観点から詳細に解析しました。

がんの進化や不均一性を明らかにする方法として、腫瘍組織に含まれる複数の領域、例えば、臓器に浸潤（周囲に染み出るように広がる）する前段階の初期病変と浸潤した後のがん組織などを多数の領域から抽出して、別個に解析する方法があります（右図は研究チームの先行研究で発表した資料より抜粋；Omori Y, Ono Y, et al. Gastroenterology 2019）。本研究グループは、はじめに 121 人の IPMN で外科切除を受けた患者さんの手術材料を用いて、臨床病理学的な特徴を洗い出しました。このうち、残膵に維持再発腫瘍を認め、再手術を施行した 9 例について、原発腫瘍（1 回目の手術）と再発腫瘍（2 回目の手術）の材料を用いて遺伝子及びタンパク発言の異常の解析を行いました。

このような詳細な解析の結果、以下の新知見を得ました。

- ・ 再発病変の多くが初発腫瘍と同一の芽（クローン）から発生し、発育場所がスキップして二次病変が発生したものであることを実証した（図 1）。
- ・ このような再発は、膵管内の播種によって生じると考えられ、①膵体尾部に発生する病変、②IPMN の一亜型である胆膵型と呼ばれる組織型の病変にみられやすいことを明らかにした（表 1）。

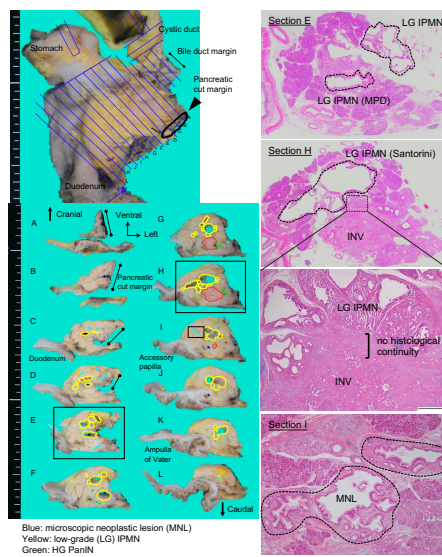


図 1：膵管内をスキップした腫瘍細胞により、再発の芽ができたと考えられる

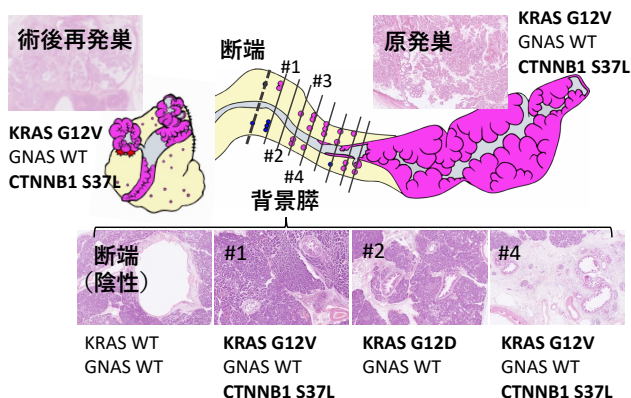


図1の説明：

IPMNの初発病変（膵体尾部；図の右側）と肉眼的に正常な膵における病変の分布を調べ、同様に再発病変（膵頭部；図の左側）の病変を詳細にマッピングしました。それぞれの病変の遺伝子変異（次世代シーケンサー）とタンパク発現異常（免疫組織化学染色）を調べました。その結果、IPMNの初発病変の周辺にも同一クローンが非連続的に拡がっており、再発腫瘍も同様に拡がった病巣の一部に由来する事が分かりました。このような再発は、膵管を經由して細胞レベルで腫瘍が拡がる「播種」によって成立したと説明できます。

表1：IPMN術後再発のリスク因子

リスク因子	単変量解析					多変量解析		
	再発 (n=9)	無再発 (n=60)	オッズ比	95% 信頼区間	P値	オッズ比	95% 信頼区間	P値
年齢中央値	66 (57-74)	66 (59-71)	1.02	0.94-1.10	0.70			
性別: 男性	5 (56%)	27 (45%)	0.66	0.16-2.68	0.56			
IPMNの局在								
膵体尾部	8 (89%)	20 (33%)	16.0	1.87-137	0.01	14.6	1.62-131	0.02
主膵管径 ≥ 5mm	7 (78%)	46 (77%)	1.07	0.20-5.72	0.94			
血清CA19-9高値	1 (11%)	8 (13%)	0.86	0.09-7.93	0.892			
初回IPMNの組織型								
高異型度腺腫	5 (56%)	32 (53%)	1.09	0.27-4.48	0.90			
浸潤癌	3 (33%)	11 (18%)	2.23	0.48-10.30	0.31			
粘液形質								
Intestinal type	3 (33%)	28 (47%)	0.57	0.13-2.50	0.457			
Gastric type	2 (22%)	23 (38%)	0.46	0.08-2.41	0.357			
Pancreatobiliary type	4 (44%)	6 (10%)	7.20	1.51-34.3	0.01	6.13	1.05-35.7	0.04
切除断端陽性	2 (22%)	10 (17%)	1.43	0.26-7.91	0.68			

【今後の期待】

IPMNの発見は増えており、患者全員が頻繁に精密検査を受けた場合、身体的・経済的な負担は大きなものとなります。一方、経過観察中に進行膵がんとして発見されることもあり、より正確なリスク評価が求められます。できるだけ簡易な方法で発がん、あるいは再発の可能性の高い人を抽出できれば（プレスクリーニング）、その人たちだけに精密な検査を行えばよいので効率的となります。

私たちの研究成果は、発がんの初期にみられる遺伝子変異の組み合わせによって、膵がんの発生・再発の予想が可能であることを示唆するものです。例えば膵液などを利用して、膵臓全体の遺伝子情報を得ることにより、一歩踏み込んだ再発予測が実現できる可能性があり、「がんゲノム医療」の新たな一手になると考えています。現在、研究チームでは膵液や十二指腸液の変異プロファイリングによる、膵がんのリスク評価の有用性を検証する新しい臨床研究にも着手しています。このような研究が、近い将来、膵がんの早期発見の効率化をもたらす検査法になることを期待しています。

【用語解説】

[1] 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm : IPMN) :

膵臓にできる嚢胞 (のうほう) の一種です。膵管 (膵液が流れる管) の内部に、盛り上がるよう (乳頭状) に増殖する腫瘍で、豊富な粘液分泌を特徴とする。それ自体が膵癌の初期病変であるばかりでなく、膵癌が合併 (併存) する場合もある。

[2] ドライバー遺伝子 :

がん遺伝子・がん抑制遺伝子といった、がんの発生・進展において直接的に重要な役割を果たす遺伝子。変異により機能を失う場合と、新たに機能を獲得する場合がある。ドライバー遺伝子は低分子阻害剤や抗体医薬などさまざまな分子治療の標的として有望であり、同時に診断のマーカーにもなる。

[3] 播種 (はしゅ) :

体腔などにがん (腫瘍) 細胞がこぼれ、種をまいたように広がる現象をさす。一般に、「転移」と同様に悪性腫瘍の特徴と考えられるが、前癌状態にある腫瘍細胞でも、膵管のなかを這うように病変がスキップする場合がある。

【原論文情報】

雑誌名 : Modern Pathology

タイトル : Metachronous intraductal papillary mucinous neoplasms disseminate via the pancreatic duct following resection.

著者 : Nagai K, Mizukami Y (責任著者), Omori Y, Kin T, Yane K, Takahashi K, Ono Y, Sugitani A, Karasaki H, Shinohara T, Furukawa T, Hayashi T, Okumura T, Maguchi H, Katanuma A (責任著者)

DOI : 10.1038/s41379-019-0405-7.

Online : <https://www.nature.com/articles/s41379-019-0405-7>

【研究費】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 (基盤C) における研究課題「ヒト生細胞リソースによる膵癌悪性化機構の多様性解明」(研究代表者: 水上裕輔)、及び公益財団法人寿原記念財団による研究助成「がんの初期発生におけるゲノム異常と進化経路」(研究代表者: 水上裕輔) による支援を受けて行われました。

【各施設研究担当】

- ・手稲溪仁会病院 消化器病センター センター長 瀧沼朗生
- ・札幌東徳洲会病院医学研究所 主任研究員 小野裕介
- ・旭川医科大学医学部内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 准教授 水上裕輔
- ・東北大学大学院医学系研究科 病態病理学分野 教授 古川 徹

<報道関係のお問い合わせ先>

札幌東徳洲会病院医学研究所

部門長

水上 裕輔 (みずかみ ゆうすけ)

TEL: 011-722-1110, E-mail; ymizu_ccbr@higashi-tokushukai.or.jp