



## 遺伝子変異解析により新たな膵がんの発生経路を発見

—膵がんのリスク評価や治療法開発に期待—

2018年11月15日

国立大学法人 旭川医科大学  
医療法人徳洲会 札幌東徳洲会病院  
医療法人溪仁会 手稲溪仁会病院  
国立大学法人 北海道大学  
国立大学法人 東北大学  
東京医科大学  
慶應義塾大学医学部  
Genomedia 株式会社

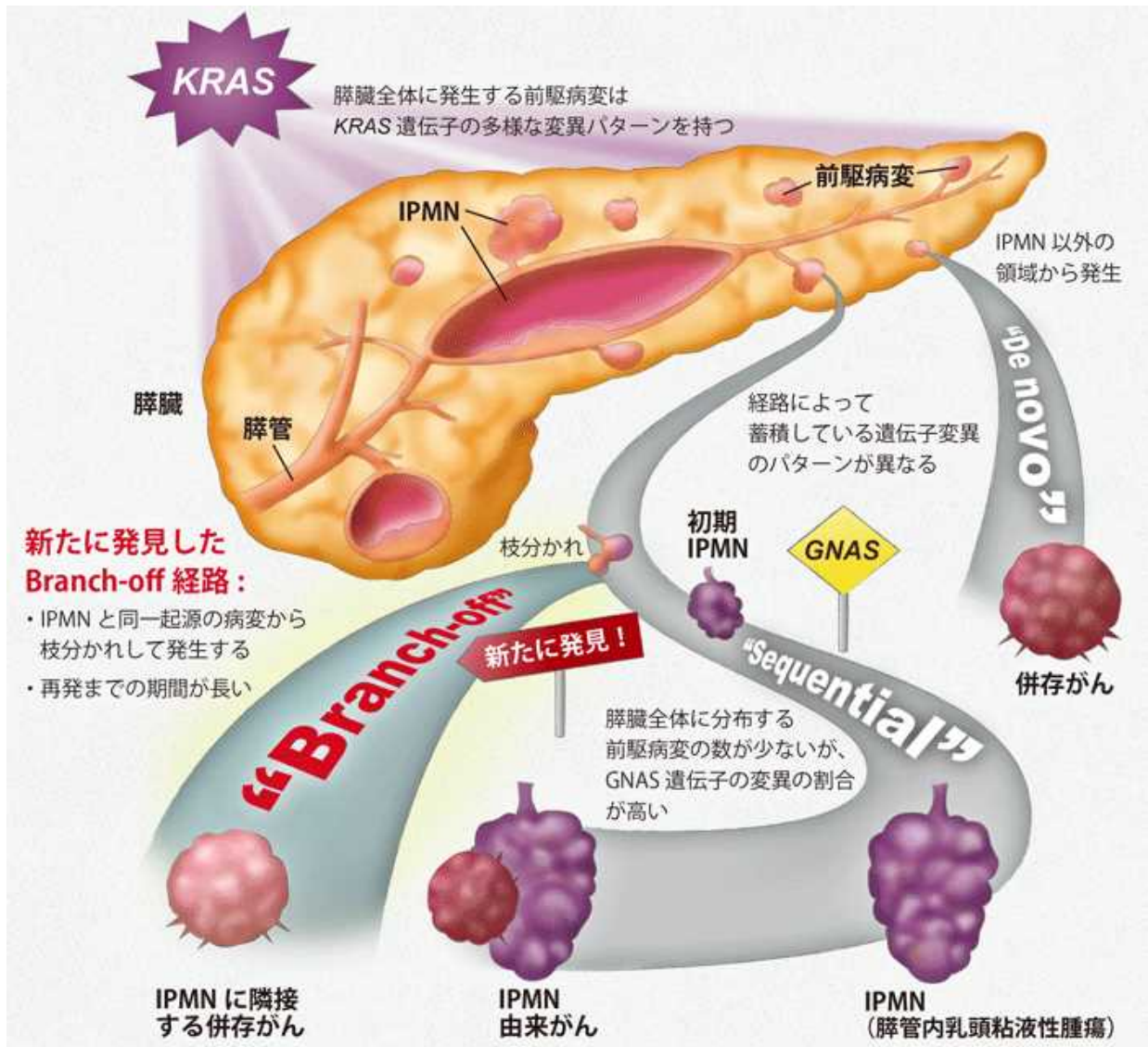
### <ポイント>

- 膵嚢胞（すいのうほう）から膵がんが発生する仕組みを解明
- 遺伝子異常のパターンから、良性病変からがんに至る新しい経路を発見
- 今後、膵嚢胞患者の膵がん発生を予測する診断の率向上に期待

=====  
 この度、旭川医科大学・内科学講座の水上裕輔 准教授、北海道大学・腫瘍病理学教室（現、東北大学・病理形態学分野）の大森優子 助教、札幌東徳洲会病院・医学研究所の小野裕介 主任研究員らの研究チームは、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、良性と悪性の中間的な状態を示す前駆病変が多彩な性質や特徴をもつ病変へと枝分かれしながら進化する、新しい発がん経路を発見しました。

本研究成果は、米国の科学雑誌『Gastroenterology』（2019年2月号）の掲載に先立ち、オンライン版（10月17日付け）にて公開されました。

## 【概略：研究の全体像を示すイメージ】



- 膵がんの危険因子とされる膵管内乳頭粘液性腫瘍\*1 (IPMN; 膵嚢胞 [すいのうほう] の一種) について、詳細な病理学的病変マッピングに基づきゲノム・タンパク異常を解析し、IPMN 関連膵がんの形成に複数の発がん経路があることを国内の多施設共同研究により明らかにした。
- 同じ病変が枝分かれして、一方は IPMN に、もう一方は独立したがんを形成する発がん経路を新たに発見した。
- IPMN 関連膵がんの発がん経路には、それぞれ遺伝子変異の蓄積パターンや、がん化および無病生存期間に特徴があることを明らかにした。これらの知見は、膵がん早期発見のためのスクリーニング検査などへの応用が期待できる。

## 【背景】

膵がんは早期発見が難しく、5年生存率が10パーセント程度という難治がんの一つです。早期発見のためには、膵がんや膵炎の家族歴、糖尿病や慢性膵炎の既往などの「危険因子」を把握することが大切です。特に、膵嚢胞は他の危険因子に比べて膵がん発症の相対危険度が非常に高く（喫煙や糖尿病に比べてリスクは10倍）、無症状であっても超音波などで偶然発見されることが多くなっています。膵嚢胞のうち、代表的なものが膵管内乳頭粘液性腫瘍（以下、IPMN）であり、その特徴として、以下の3点が挙げられます。

1. 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
2. 嚢胞とは異なる位置に膵がんが発生することがある
3. 大小の膵嚢胞が多発し、前駆病変\*2が膵臓全体に広がっている可能性がある

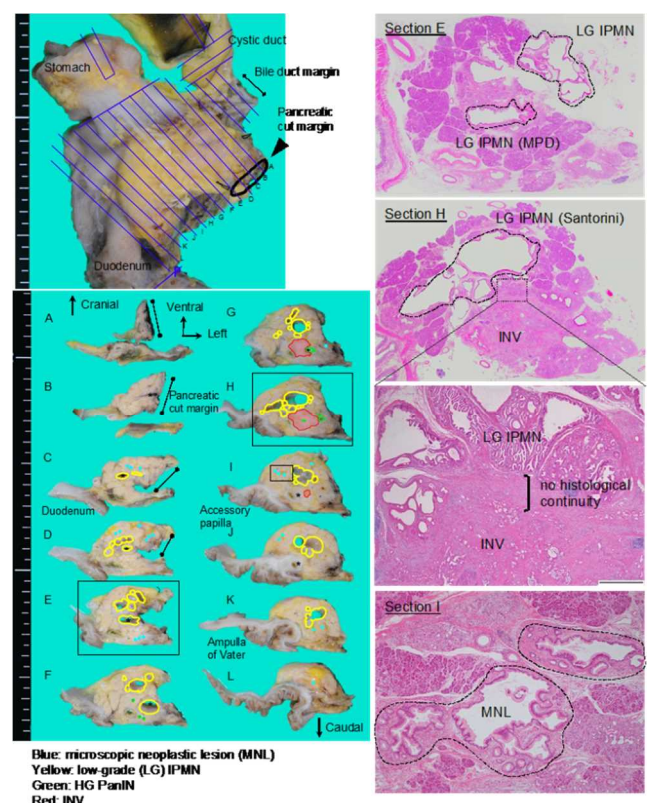
一方で、これまでに数多くの膵がんに関わる遺伝子変異が発見されてきました。*KRAS* 遺伝子はその代表であり、膵がんの95%で変異がみられます。また、IPMNの約半数で*GNAS* 遺伝子に変異がみられます。この他にも、多くの膵がん関連遺伝子の異常が知られていますが、これらが実際にどのように蓄積しながら「がんへ進化」（前駆病変ががん化）するかについては解明されておらず、膵嚢胞の患者の膵臓内にある複数の前駆病変において、遺伝子変異のパターンにどのようなばらつきがあるのかも不明でした。

## 【研究手法と成果】

本研究では、「がんへの進化過程」を明らかにするために、IPMNと膵がんの関係を「膵臓内での位置と遺伝子変異のパターン」に注目して、詳細に解析しました。

（図1）手術材料をマイクロレベルで詳細に観察し、個々の病変を正確に抽出して解析しました。

がんへの進化過程や病変ごとの遺伝子変異パターン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、浸潤（周囲に侵入していく）する前段階の病変と浸潤した後のがん病変を抽出して、別個に解析する方法があります。



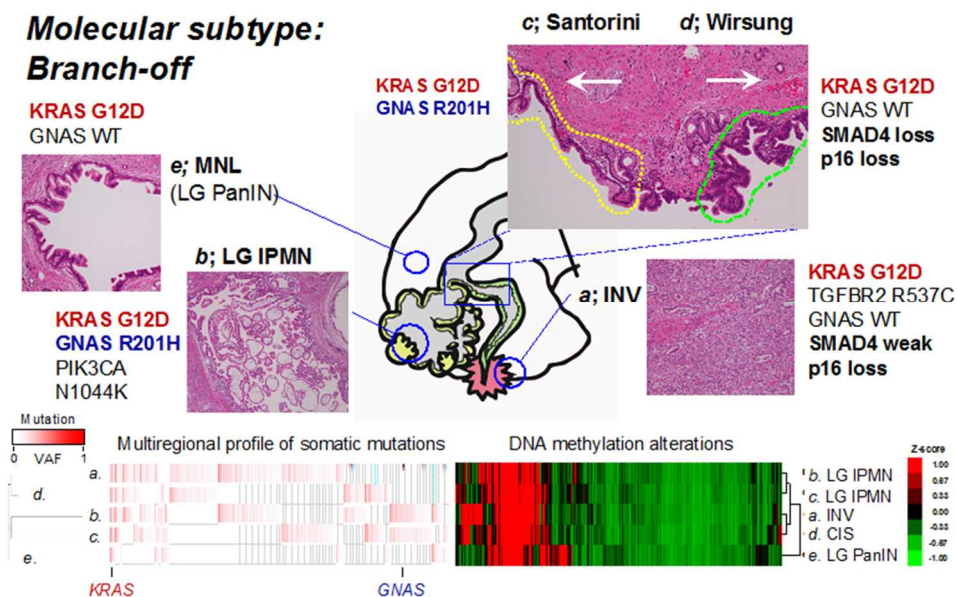
本研究チームは30人のIPMN関連膵がんで外科切除を受けた患者さんの手術材料から合計168か所の検体を採取し、次世代シーケンサーによる大規模な遺伝子変異解析および免疫組織化学法による蛋白の異常発現解析を行いました。本研究の独創的な点は、肉眼的に正常な膵臓に存在する微小な顕微鏡レベルの病変の分布にも着目して病理学的評価を行い、病変ごとに遺伝子変異パターンにどのような差があるか（発がん素地<sup>※3</sup>の多様性）を包括的に解析したことにあります。

このような詳細な解析の結果、以下の新知見を得ました。

### 1) IPMN 関連膵がん形成の新規ルートを発見

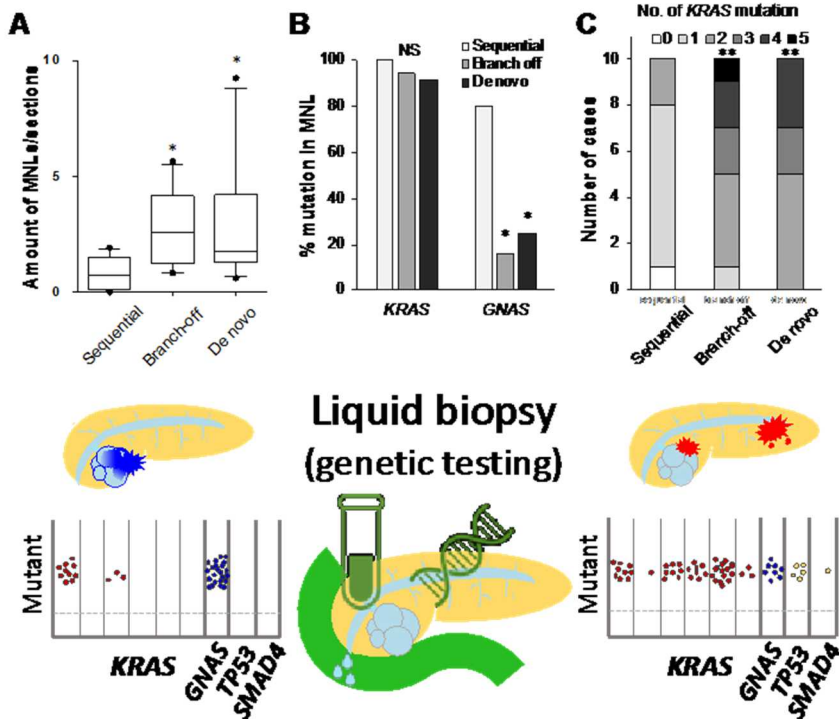
従来、IPMNを背景とする膵がんは、IPMNが直接がん化するIPMN由来がん（Derived/Sequential）と、IPMNとは別の場所の病変ががん化する併存がん（Concomitant/De novo）という2種類に分けられていました。今回、研究チームは遺伝子変異の蓄積パターンから、IPMNと同一起源の前駆病変が「枝分かれ」して、独立した病変を形成する新しい発がん経路（Branch-off）を発見しました（図2）。これにより、これまで臨床的には知られていたIPMNに隣接する併存膵がんの成り立ちが説明できるようになりました。

（図2）離れている、あるいは、接している病変a-eの遺伝子異常パターンの解析から発がんに至る3つ目の経路が見出されました。



### 2) 3つの発がん経路では、発がん素地の特徴が異なる

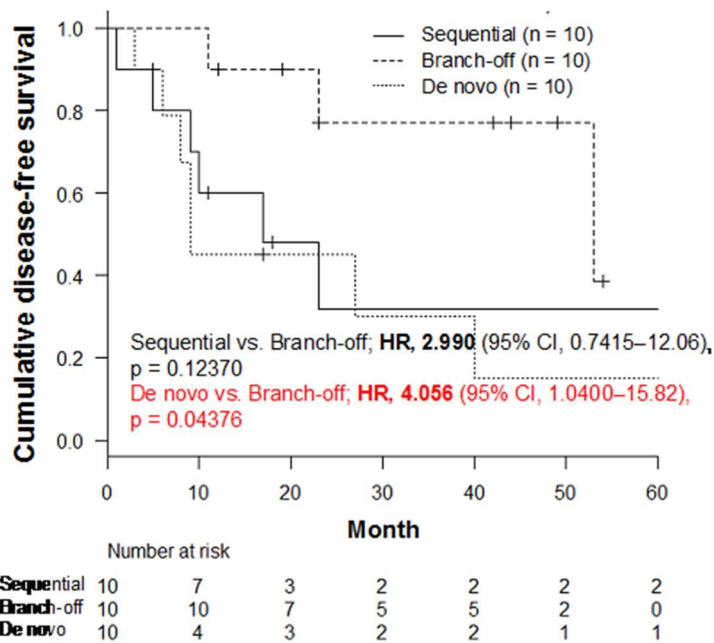
Sequential、De novo、Branch-offはそれぞれ、発がん素地に異なった特徴を持つことが明らかになりました。Sequentialの場合には膵管内の微小な病変が少なく、GNAS遺伝子に変異している割合が多い一方で、Branch-offおよびDe novoでは様々なKRAS遺伝子変異パターンの膵管内病変を多く伴うという特徴があります（図3）。



(図3) 負担の少ない診断、治療効果予測の可能性：異なった発がん過程を経る膵臓では素地となる病変における遺伝子異常のパターンが異なることから、それらが血液や膵液から検出できる可能性があります。

### 3) 新規ルートで形成された膵がんは無病生存期間が長い

Branch-off 経路で形成された膵がんでは、Sequential、De novo の場合に比べて無病生存期間が長く、再発までに要する時間が有意に延長していることがわかりました (図4)。このことから Branch-off には他の2つの経路とは異なる悪性化メカニズムが存在している可能性が示唆されました。



(図4) 3つの発がんパターンにおける無病生存期間の比較  
Branch-off では有意に生存期間が延長していた。

## 【今後の期待】

IPMN の発見は増えており、膵がん早期発見のための重要な手がかりとなっていますが、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。一方で、IPMN の経過観察中に進行膵がんとして発見されることもあるため、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膵がんの可能性の高い人を抽出できれば（プレスクリーニング）、効率的に精密検査を実施できます。

本研究成果は、膵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・進化ルートの分類を提起するものです。膵臓全体の遺伝子情報を利用して、一步踏み込んだプレスクリーニングが実現できる可能性を示唆するもので、「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が期待されます。

## 【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。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。それ自体が膵がんの前駆病変であるばかりでなく、膵がんが合併（併存）する場合もある。このため、膵がんの早期発見にはその良悪性診断、さらに慎重な経過観察が重要である。膵嚢胞は腹部超音波検査などの精査で1割の人に指摘され、その約半数が IPMN とされる。

[2] 前駆病変：  
がんの前段階の病変のこと。膵がんの前駆病変は、一般的に膵管の細い枝（分枝）の顕微鏡レベルの小さな病変と考えられているが、これらは超音波や CT 検査などで描出することは難しい。一方で、IPMN は嚢胞として見えるため、悪性化する前に検出することができる。

[3] 膵がん素地（field defect, field carcinogenesis）：  
がんが多発するメカニズムとして提唱された概念で、がん誘発因子（飲酒や喫煙など）に長期的にさらされることによって複数の領域にまたがって広範に異常が蓄積され、膵がんしやすい領域が独立して多数形成されると考えられている。

### 【原論文情報】

雑誌名: Gastroenterology

タイトル: Pathways of progression from intraductal papillary mucinous neoplasm to pancreatic ductal adenocarcinoma based on molecular features

著者: **Yuko Omori, Yusuke Ono**, Mishie Tanino, Hidenori Karasaki, Hiroshi Yamaguchi, Toru Furukawa, Katsuro Enomoto, Jun Ueda, Atsuko Sumi, Jin Katayama, Miho Muraki, Kenzui Taniue, Kuniyuki Takahashi, Yoshiyasu Ambo, Toshiya Shinohara, Hiroshi Nishihara, Junpei Sasajima, Hiroyuki Maguchi, Yusuke Mizukami (責任著者), Toshikatsu Okumura and Shinya Tanaka

DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.029.

Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508518351606?via%3Dihub#>

### 【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）および日本膵臓病研究財団による研究助成「膵発がん field の多様性からみた膵嚢胞性腫瘍の悪性化機構の解明」（研究代表者：大森優子）などによる支援を受けて行われました。

### 【各施設研究担当】

- ・札幌東徳洲会病院 医学研究所 主任研究員 小野裕介
- ・手稲溪仁会病院 消化器病センター（現 教育研究センター）顧問 真口宏介
- ・北海道大学大学院医学研究院 病理学分野 腫瘍病理学教室 教授 田中伸哉
- ・東北大学大学院医学系研究科 病理形態学分野 教授 古川 徹
- ・東京医科大学医学科 人体病理学 准教授 山口 浩
- ・慶應義塾大学医学部 臨床腫瘍学寄附講座 特任教授 西原広史
- ・Genomedia 株式会社 取締役 谷上賢瑞