

膵がん新規発生経路発見

前駆病変から枝分かれ

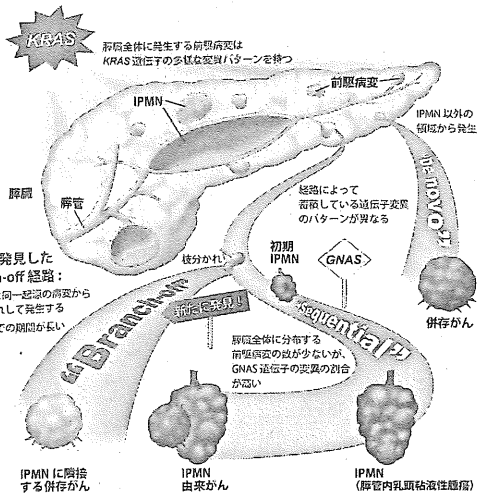
遺伝子解析で早期診断も

北海道徳大札幌

北大腫瘍病理学教室、札幌東徳洲会病院医学研究所、手稲深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「膵管内乳頭粘液性嚢腫（IPMN）」患者にみられる膵がんの形成において、前駆病変が多様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、新たな膵がん経路を発見した。さらに膵がん経路には、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、切除材料から、33カ所の従来、IPMNが直接がんやがんの上皮内などがん化する「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症例の分野助教、ゲノム解析



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

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がIPMNの遺伝子情報と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遺伝子の異常におおむね一致している確率が高く認められた。

IPMN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ん化するかは解明されていない。Sequentialは膵管内の微小な病変が少なく、GNAS遺伝子の変異している割合が高い。

一方、Branch-offは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、がんの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Branch-offは無病生存期間が有意に長い、再発率が低いことが分かった。

旭医大消化器・血液腫瘍制御内科科学分野の水上市裕輔准教授（責任著者）は、「IPMN患者の膵臓がんは、膵臓がんの発生経路を把握することで、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。

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。

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た。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。