

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2015～2017
課題番号：15K09041
研究課題名(和文) 後天的ゲノム修飾解析によるIPMN発癌の本態解明

研究課題名(英文) Study of IPMN-related carcinogenesis

研究代表者

多田 稔 (Tada, Minoru)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80302719

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：膵嚢胞性疾患であり同時に膵前癌病変としてのIPMNには二種類の発癌経路が存在する。それぞれのIPMN由来浸潤性膵発癌とIPMN随伴性膵発癌においては、その背景因子および臨床予後などにおいて明らかな違いが存在する。本研究では発癌を伴ったIPMN症例においてIPMN粘膜と癌部組織、さらには非癌部の組織をマイクロダイセクションにて選択的に抽出し、遺伝子発現およびグローバルなDNAメチル化状態の変化などのいわゆる後天的ゲノム修飾からみたIPMN膵内の発癌経路および前癌病変のプロファイルを明らかにする。

研究成果の概要(英文)：Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) are considered as the high risk group for development of pancreatic cancer, however the molecular mechanism of IPMN still remains elucidated. We previously reported that carcinogenic risk of the pancreas with cystic lesions including IPMN was as high as 0.95% per year. IPMN are classified to the two types including MD-IPMN and BD-IPMN. In this study, we compare the molecular characteristics of the tissues isolated by laser micro dissection.

研究分野：消化器病学

キーワード：膵癌

1. 研究開始当初の背景

申請者らは過去の研究により、膵嚢胞症例の膵液中に変異Kras遺伝子が多く検出されることを見出した (Tateishi K, Tada M et al. Gut 1999)。それを契機として、IPMNを中心とした膵嚢胞病変の経過観察を行い、嚢胞を有する症例からの膵癌発症が、一般人口の膵癌発症率0.03%に比して、年率0.6%と高率であることを突き止め、IPMNを含めた膵嚢胞は膵癌の高危険群である可能性を提唱した。近年、IPMNにも複数のタイプがあることが明らかになり、臨床形態的には主膵管型と分枝型に分類される。主膵管型IPMNを多く認めるMUC2陽性intestinal type IPMNでは、通常型膵癌と比較し、Kras遺伝子変異が少なく、頻度は低いながら通常型膵癌ではみられないPIK3CA遺伝子の活性化変異が報告されている。一方我々はsmad1/5/8のリン酸化がintestinal-typeで有意に認められることを明らかにし、主膵管型と分枝型の亜型ごとに腫瘍化のメカニズムが異なる可能性を裏付けた (J. Gastroenterology. 2012; 47(2):203)。主膵管のintestinal type IPMNの悪性化例はいわゆる近接した部位に生じるIPMN由来膵癌であることが多いが、一方で分枝膵管型はIPMNと離れた部位にPanINを介する通常型膵癌が合併する場合がある。

2. 研究の目的

今回の研究では手術で得られたIPMN関連の発症例の組織検体において遺伝子発現およびDNAメチル化レベルをマッピングし、IPMNからの発症経路について検討することを目的とする。具体的には発症を伴ったIPMN症例においてIPMN粘膜と癌部組織、さらには非癌部の組織をマイクロダイセクションにて選択的に抽出し、その部位での遺伝子発現をRT-PCRで検討した。またグローバルなレベルでのDNAメチル化状態を免疫染色にて比較した。

3. 研究の方法

非癌部IPMNと癌部から抽出したDNAを用い、

IPMN由来浸潤性膵発癌とIPMN随伴性膵発癌におけるKRASおよびGNASの変異の有無とその塩基パターンを解析する。また膵発癌における5-mCと5-hmCの変化につき、由来浸潤型と併存型それぞれの比較も含めて悪性化に伴うDNAメチル化レベルの変化を免疫染色データを数値化することで評価する。

4. 研究成果

IPMNの経過観察中に膵発癌を認めた20症例の組織標本を用いて、免疫染色によるグローバルレベルでのDNAメチル化の比較を行った。免疫染色ではIPMNを組織別にlow grade, high grade, 浸潤癌化病変の3群に分類し、シグナルの頻度と強度に応じてスコア化した。またIPMN部分や浸潤癌部をレーザーマイクロダイセクションにより選択的に抽出し、各々からRNA抽出を行った。RNAレベルでのエピゲノム制御関連遺伝子の発現についてもIPMN low gradeと、high gradeまたは浸潤癌化病変の2群間で定量的RT-PCRにより比較した。

結果として、DNAメチル化の指標である5-メチルシトシン(5-mC)のレベルはIPMNの悪性化に伴い有意に低下した。またメチル化DNAの脱メチル化中間産物である5-ヒドロキシメチルシトシン(5-hmC)についても有意な低下を認めた。また数種類の遺伝子発現の変化が抽出され、そのメチル化変化との相関および生物学的意義が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計11件)

1. Ishigaki K, Nakai Y, Isayama H, Saito K, Hamada T, Takahara N, Mizuno S, Mohri D, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Tada M, Koike K.

Thromboembolisms in Advanced Pancreatic Cancer: A Retrospective Analysis of 475 Patients.

Pancreas.2017;46(8):1069-1075.

2 . Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, Salvia R, Shimizu Y, Tada M, Wolfgang CL. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas.

Pancreatology. 2017 Sep - Oct;17(5):738-753.

3 . Mizuno S, Isayama H, Nakai Y, Yoshikawa T, Ishigaki K, Matsubara S, Yamamoto N, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Hayashi N, Koike K.

Prevalence of Pancreatic Cystic Lesions Is Associated With Diabetes Mellitus and Obesity: An Analysis of 5296 Individuals Who Underwent a Preventive Medical Examination.

Pancreas. 2017;46(6):801-805.

4 . Saito T, Hirano K, Isayama H, Nakai Y, Saito K, Umefune G, Akiyama D, Watanabe T, Takagi K, Hamada T, Takahara N, Uchino R, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Tada M, Koike K. The Role of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer: A Prospective cohort study.

Pancreas. 2017;46(3):341-346.

5 . Matsubara S, Sasahira N, Isayama H, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Yamamoto N, Nakai Y, Tada M, Koike K.

Prospective pilot study of fully covered self-expandable metal stents for refractory benign pancreatic duct strictures: long-term outcomes.

Endosc Int Open. 2016;4(11):E1215-E1222.

6 . Hamada T, Nakai Y, Isayama H, Yasunaga H, Matsui H, Takahara N, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Tada M, Koike K.

Progression-free survival as a surrogate for overall survival in first-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer. Eur J Cancer. 2016;65:11-20.

7 . Takahara N, Isayama H, Nakai Y, Ishigami H, Satoi S, Mizuno S, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Yamaguchi H, Tada M, Kitayama J, Watanabe T, Koike K.

Intravenous and intraperitoneal paclitaxel with S-1 for treatment of refractory pancreatic cancer with malignant ascites.

Invest New Drugs. 2016;34(5):636-42.

8 . Tada M, Takagi K, Kawakubo K, Hakuta R, Ishigaki K, Takeda T, Fujiwara H, Umefune G, Saito K, Saito T, Watanabe T, Akiyama D, Uchino R, Kishikawa T, Takahara N, Takahashi R, Yamamoto K, Hamada T, Mizuno S, Miyabayashi K, Mohri D, Matsubara S, Kogure H, Nakai Y, Yamamoto N, Sasaki T, Sasahira N, Hirano K, Ijichi H, Tateishi K, Isayama H, Koike K.

[IPMN and pancreatic cyst as high risk of pancreatic cancer]. Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi. 2015;112(8):1474-8.

9 . Tada M. [Risk factors for pancreatic cancer].

Nihon Rinsho. 2015 Mar;73 Suppl3:100-2.

10 . Takahara N, Isayama H, Nakai Y, Sasaki T, Saito K, Hamada T, Mizuno S, Miyabayashi K, Mohri D, Kogure H, Matsubara S, Yamamoto N, Hirano K, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Koike K.

Pancreatic cancer with malignant ascites: clinical features and outcomes.

Pancreas. 2015;44(3):380-5.

11 . Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Takahara N, Saito K, Ishigaki K, Hamada T, Mizuno S, Miyabayashi K, Yamamoto K, Mohri D, Kogure H, Yamamoto N, Ijichi H,

Tateishi K, Tada M, Koike K.

The inhibition of renin-angiotensin system in advanced pancreatic cancer: an exploratory analysis in 349 patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2015;141(5):933-9.

〔学会発表〕(計5件)

1. 高木馨、多田稔、小池和彦 「膵嚢胞性腫瘍長期経過観察の重要性」日本消化器病学会総会パネルディスカッション10 2017年4月23日

2. Yamamoto K, Tateishi K, Kudo Y, Ijichi H, Nakai Y, Isayama H, Tanaka Y, Kokudo N, Fukayama M, Koike K Epigenetic reprogramming of cancer-associated fibroblasts suppresses human pancreatic cancer progression Pancreas "Cell/Molecular Biology/Pathology Asian Pacific Digestive Week (APDW) 2016 2016/11/03 Kobe, Japan

3. 山本恵介, 立石敬介, 工藤洋太郎, 星川真有美, 田中麻理子, 中塚拓馬, 藤原弘明, 宮林弘至, 高橋良太, 伊地知秀明, 中井陽介, 伊佐山浩通, 森下保幸, 青木琢, 阪本良弘, 長谷川潔, 國土典宏, 深山正久, 小池和彦 Stromal remodeling by the BET bromodomain inhibitor JQ1 suppresses the progression of human pancreatic cancer. 第47回日本膵臓学会大会 Forum 10: Pancreatic Cancer Basic 1 2016/08/04 仙台

4. Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, Yoshikawa T, Ishigaki K, Umefune G, Watanabe T, Takagi K, Akiyama D, Uchino R, Takahara N, Kogure H, Matsubara S, Ijichi H, Tateishi K, Tada M, Hayashi N, Koike K

Pancreatic cystic lesions as one of the obesity-related diseases: in interesting association with metabolic syndrome IPMN & Cystic Neoplasm International Association of Pancreatology (IAP) 2016/08/05 Sendai, Japan

5. Yamamoto K, Tateishi K, Kudo Y, Hoshikawa M, Tanaka M, Nakatsuka T, Fujiwara H, Miyabayashi K, Takahashi R, Tanaka Y, Ijichi H, Nakai Y, Isayama H, Morishita Y, Aoki T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Kokudo N, Fukayama M, and Koike K BET inhibition remodels tumor stroma and suppresses progression of human pancreatic cancer The 35th Sapporo International Cancer Symposium 2016 Cancer Epigenome: from discovery to translation 2016/06/24 Sapporo, Japan

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

多田 稔 (TADA MINORU)

東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 80302719

(2) 研究分担者

立石 敬介 (TATEISHI KEISUKE)

東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 20396948

(2) 研究分担者

毛利 大 (MOHRI DAI)

東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 20582513

(2) 研究分担者

松原 三郎 (MATSUBARA SABURO)

埼玉医科大学・准教授
研究者番号: 40750550

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()