

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19081

研究課題名(和文)胆管内乳頭状腫瘍IPNBのエクソーム解析と病理診断の基盤構築

研究課題名(英文)Clinicopathological and genetic studies of intraductal papillary neoplasms of bile duct

研究代表者

藤倉 航平(FUJIKURA, KOHEI)

神戸大学・医学研究科・特命助教

研究者番号：50773751

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文): IPNBは胆管癌より予後の良い胆管上皮性腫瘍であり、隣IPMNの胆管カウンターパートとして提唱された。外科的切除された胆道腫瘍165症例をレビューした結果、IPNBは全胆道腫瘍の5%に見られた。粘液形質とサイトケラチンの発現パターンをクラスター分析した結果、IPNBは胆管癌とは異なるクラスターに大別された。また、IPNBの予後は胆管癌と比較して良好であった。胆道腫瘍では稀なCTNNB1とAPCの遺伝子変異がIPNBでは43%と高頻度で蓄積しており、免疫染色の結果、 β -cateninが細胞質あるいは核内に集積していることが明らかとなった。IPNBは胆管癌とは臨床病理学的、遺伝学的に異なっている。

研究成果の概要(英文): Intraductal papillary neoplasms of the bile duct (IPNB) is a biliary tumor which shows predominantly intraductal growth and dilatation of affected ducts, and have a better prognosis. Here we elucidate the genetic landscape of IPNBs. In the whole exome sequencing study, mutations in APC or CTNNB1 were observed in 6/14 subjects (43%) and were mutually exclusive. In immunohistochemistry, the aberrant cytoplasmic and/or nuclear expression of β -catenin was found in not only 5/6 IPNBs with APC or CTNNB1 mutations, but also 6/8 cases with wild-type APC and CTNNB1 (total 79%). Somatic mutations were also identified in genes involved in RAS signalling, a cell cycle regulator, histone methyltransferase, and DNA mismatch repair, some of which are potentially targetable. This study suggests that activation of the Wnt/ β -catenin signalling pathway is relevant to the development and progression of IPNBs. IPNBs appeared to be morphologically and genetically distinct from cholangiocarcinomas.

研究分野：診断病理

キーワード：IPNB 遺伝子変異 胆管内乳頭状腫瘍 胆管癌 エクソーム解析 病理診断 予後 免疫形質

1. 研究開始当初の背景

近年、通常の胆管癌より予後の良い胆管上皮性腫瘍として Intraductal papillary neoplasm of the bile duct(以下、IPNB)という疾患概念が提唱され、臨床的に新たな腫瘍の一群との認識が急速に高まりつつある。

IPNB は、膵 IPMN の胆管カウンターパートとして提唱され、膵 IPMN と同様に、腺癌とは異なる予後をたどるため、臨床的に区別する意義があるが、胆管癌から明確に独立した疾患であるかについては決着がつかない。

IPNB は肝門部領域を中心に、胆管内乳頭状発育や粘液過剰産生を示すとされるが、施設間での頻度に大きな差があり、診断基準が統一されていないことが病理診断学上の大きな課題となっている。

2. 研究の目的

IPNB の臨床病理学および遺伝学的解析を行い、病理診断の基盤構築並びに、腫瘍発生経路の解明を目指した。

3. 研究の方法

外科的切除された胆道腫瘍 165 症例をレビューした結果、IPNB は全胆道腫瘍の 5%に見られた。粘液形質とサイトケラチンの発現パターンをクラスター分析した結果、IPNB は胆管癌とは異なるクラスターに大別された。また、IPNB の予後は胆管癌と比較して良好であった。

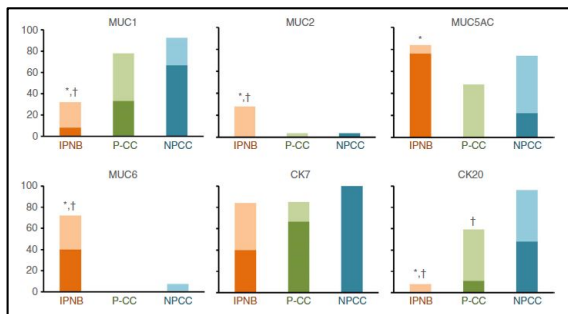


図 1: 粘液形質とサイトケラチンの発現パターン

PCC: Papillary Cholangiocarcinoma
NPCC: Non-Papillary Cholangiocarcinoma

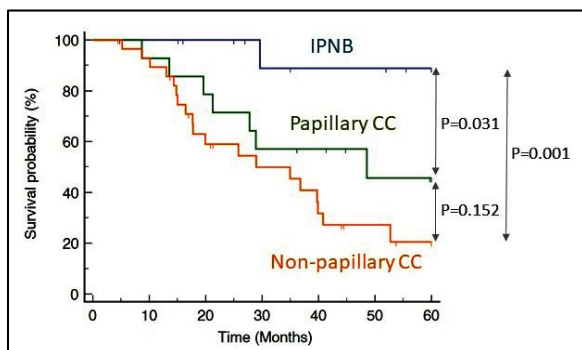


図 2: IPNB と PCC と NPCC の予後解析

これらの結果から、IPNB は胆管癌とは異なる臨床病理学的特徴を有すると考えられた (Fujikura et al. Histopathology, 2016)。

代表者らは、この研究をさらに進展させるため、IPNB のエクソーム解析と病理診断の基盤構築を行った。既知の胆道腫瘍では稀な CTNNB1 と APC の遺伝子変異が IPNB では 43% と高頻度で蓄積しており、さらに免疫染色の結果、β-catenin が細胞質あるいは核内に集積していることを明らかにした。

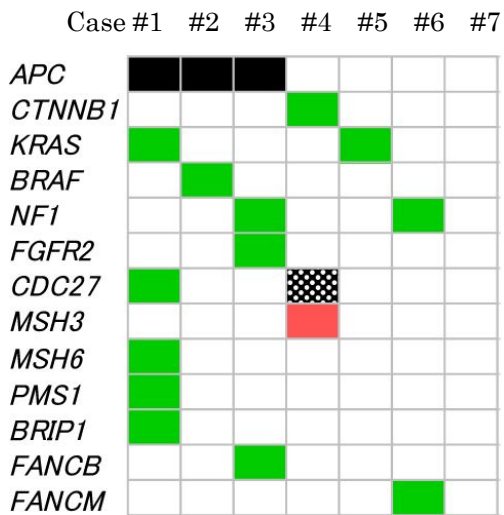


図 3: IPNB 7 症例のエクソーム解析 7 症例の結果 (黒色: indel, 緑色: missense, 黒白色: non-frameshift indel, 朱色: stop gain)

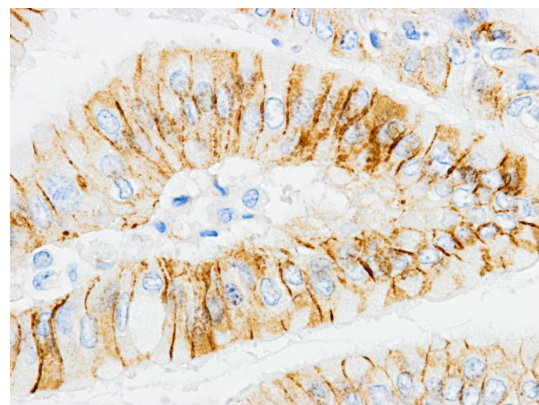


図 4: IPNB における β-catenin 染色

以上の結果から、IPNB は胆管癌とは臨床病理学的、遺伝学的に独立した腫瘍の一群であると結論付けた (Fujikura et al. Mod Pathol, 2018)。

4. 研究成果

IPNB は欧米では発症頻度が低いために、十分な研究が行われていなかったが、アジア圏では頻度が高い疾患である。代表者らはこの地理的優位性を活用し、研究に必要な症例数を確保し、臨床像、形態像、更には遺伝子変異まで詳細に解析した。代表者らの研究が

ら、IPNB が独立した腫瘍の一群であり、胆管癌とは臨床的にも遺伝学的にも異なることを初めて明らかにした点は本研究の大きな特色である。

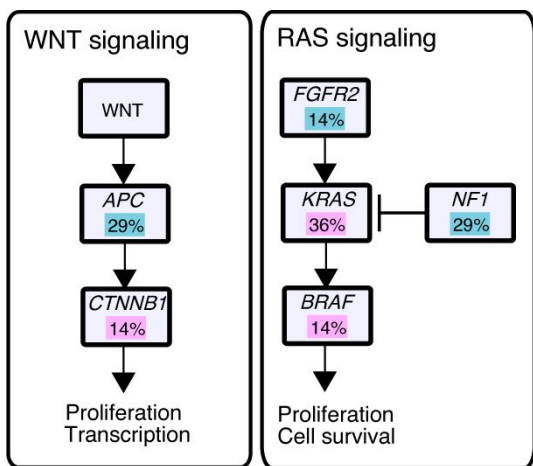


図 5 : IPNB の主要な腫瘍発生経路と遺伝子変異頻度のまとめ

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 3 件)

Kohei Fujikura, Masayuki Akita, Tetsuo Ajiki, Takumi Fukumoto, Tomoo Itoh, Yoh Zen. Recurrent mutations in APC and CTNNB1 and activated Wnt/ β -catenin signaling in intraductal papillary neoplasms of the bile duct. *Modern pathology* 2018

Kohei Fujikura, Takumi Fukumoto, Tetsuo Ajiki, Kyoko Otani, Maki Kanzawa, Masayuki Akita, Masahiro Kido, Yonson Ku, Tomoo Itoh, Yoh Zen. Comparative clinicopathological study of biliary intraductal papillary neoplasms and papillary cholangiocarcinomas. *Histopathology* 69, 950–961, 2016.

Takashi Nakagawa, Yoshifumi Arisaka, Tetsuo Ajiki, Kohei Fujikura, Atsuhiko Masuda, Mamoru Takenaka, Hideyuki Shiomi, Yoshihiro Okabe, Takumi Fukumoto, Yonson Ku, Takeshi Azuma, Yoh Zen. Intraductal tubulopapillary neoplasm of the bile duct: A case report and review of the published work. *Hepatology research* 46, 713-718, 2016.

[学会発表](計 3 件)

藤倉航平、伊藤智雄、全陽 IPNB と乳頭型胆管癌の臨床病理学的特徴の比較検討 Comparative clinicopathologic study of

IPNB and papillary cholangiocarcinomas 日本病理学会総会 2016.

Kohei Fujikura, Tommo Itoh, Yoh Zen. 「Comparative Clinicopathologic Study of Biliary Intraductal Papillary Neoplasms and Papillary Cholangiocarcinomas.」 『United States & Canadian Academy of Pathology's 105th Annual Meeting』 #22359, in Seattle, WA, March, 2016.

藤倉航平、全陽、味木徹夫「IPNB と乳頭型胆管癌の臨床病理学的比較研究」 『胆道学会総会』 O-123, 宇都宮, 2015 年 9 月.

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

藤倉航平 (FUJIKURA, Kohei)
神戸大学・医学部附属病院・特命助教
研究者番号：50773751

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()