

令和元年6月24日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08384

研究課題名(和文) 膵癌先駆病変の悪性度と細胞分化、形態変化の網羅的解析 臨床診断への応用に向けて

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of morphological changes in pancreatic intraepithelial neoplasia-towards application to clinical diagnosis

研究代表者

永田 耕治 (Nagata, Koji)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80398289

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌の発生源地としてpancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)およびintraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)を中心に分子病理学的・形態学的な変化を検討したが、PanINは胃型形質を示すものがほとんどで、胃型のIPMNや浸潤癌の前駆病変と考えられた。腸型のPanINは頻度こそ少ないものの腸型のIPMNと同じ形質を示し、胃型のIPMNとは異なる経路で生じ、これらの形質の違いが組織構造の違いを生じさせると考えられた。また、低分化な膵癌においてp16の発現が目立ち、形態変化との関連が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌はその大部分が、膵管癌であり、その発生源地としてはその前癌病変を想定したPanINがあげられる。PanINは、PanIN-1A, 1B, 2, 3に分類され、PanIN-3から通常型の浸潤癌へと進展していくと考えられている。また、IPMNから発生する癌は、intestinal typeのIPMNから発生する癌とgastric typeのIPMNから発生する癌で組織像が異なる傾向がある。今回の研究は膵癌の前駆病変、初期病変と浸潤癌で増殖、浸潤に関連する標的分子に着目した検討を行い、膵管内視鏡やEUS-FNAなどの微小検体での病理診断の精度向上をはかると共に、将来の分子標的治療の可能性を伺う。

研究成果の概要(英文)：We examined molecular pathological changes and morphological changes mainly in the intrapancreatic papillary mucinous neoplasm as a mother of pancreatic cancer. Most of PanIN's showing gastric type phenotype were considered as precursor lesions of IPMN and invasive cancer. The intestinal type PanIN is thought to be caused by the intestinal type IPMN, which shows the same phenotype as the intestinal type IPMN, although the frequency is low. It was thought that differences in tumor cell phenotype caused differences in histology. In addition, the expression of p16 was prominent in poorly differentiated adenocarcinomas, suggesting an association with morphological changes.

研究分野：人体病理

キーワード：膵癌 IPMN PanIN 上皮内病変 浸潤性膵管癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌はその大部分が、膵管癌であり、その発生母地としてはその前癌病変を想定した異型上皮とされる PanIN があげられる。PanIN は正常膵管上皮を基準として、その形態的变化(構造異型, 細胞異型)の程度によって、PanIN-1A, 1B, 2, 3 に分類され、PanIN-3 から通常型の浸潤癌へと進展していくと考えられている。また、IPMN から発生する癌は、PanIN から発生する癌に比べると頻度は低いが、intestinal type の IPMN から発生する癌と gastric type の IPMN から発生する癌で組織像が異なる傾向がある。今回の研究はこのような背景をもとに膵癌の前駆病変、初期病変で癌の増殖、浸潤に関連する標的分子に着目した検討を行う。また、同様の検討を浸潤癌で行い対比を行なう。これらの結果から膵管内視鏡や EUS-FNA などの微小検体での病理診断の精度向上をはかると共に、将来の分子標的治療の可能性を伺う。

2. 研究の目的

我々は、膵臓の膵管上皮病変に着目し、膵上皮内病変(pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN) や膵管内乳頭粘液性腫瘍(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) などの膵病変の細胞生物学的特性について、免疫組織化学・分子細胞学的手法を用いて、種々の研究を行ってきた。今回は PanIN 病変と IPMN 病変、浸潤癌においてどのような相違点あるいは共通点がみられるのかについて検証する。

具体的な内容は、PanIN-1, PanIN-2, PanIN-3, 胃型 IPMN, 腸型 IPMN の共通点、相違点の検討、胃型 IPMN と腸型 IPMN の相互関係と悪性化に伴う形態変化についての検討、胃型 IPMN と好酸性型 IPMN, 膵胆管型 IPMN, PanIN と悪性化に伴う変化についての検討を行い、それらの相違点、共通点を明らかにし、浸潤癌との関わりを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

胃型 IPMN と好酸性型 IPMN や膵胆管型 IPMN, PanIN と悪性化に伴う形態変化についての検討を行うため、これまで検討し、集積してきた IPMN 症例(90 症例)と膵癌症例(100 例)のうち IPMN 由来と考えられる標本を抽出し、組織テिशユアレイを作製し、MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC, MUC6, CDX-2, CD10 の免疫染色と形態像により IPMN の亜分類を行い、間質の血管密度や走行の変化を血管壁のマーカー(CD31)で同定する。上皮細胞の変化と間質の変化については、細胞増殖マーカー、EMT 関連のマーカー、さらに血管新生マーカー、接着マーカー、さらに膵癌で指標となっている KRAS2, TP/p53, CDKN2A/p16, COX-2, SMAD4/DPC4 などを中心に免疫染色を行い、バーチャルスライドで染色強度と領域性を加味して評価した。

4. 研究成果

PanIN において、乳頭状構造の高さ・長さは高異型度で延長しており低異型度、高異型度の鑑別に有用と思われたが、間質血管の密度に差はみられず、血管の走行から両者を鑑別するのは困難と思われた。上皮細胞においては、細胞形質が低異型度 PanIN と胃型 IPMN が類似していることを報告してきたが、細胞増殖マーカー、EMT 関連マーカー、血管新生マーカー、接着マーカーなどの発現においても両者に明瞭な差はなく、ほぼ浸潤癌の背景でしかみられない高異型度 PanIN は浸潤癌と同様の発現を示した。

IPMN は WHO 分類にしたがって組織亜型を分類したが、胃型 IPMN (78%) と腸型 IPMN (12%) はみられたが、好酸性型 IPMN, 膵胆管型 IPMN に分類される症例は含まれず、今回これらにつ

いての検討は困難であった。腸型 IPMN についてその前駆病変を探るべく背景の PanIN 病変を詳細に検討したが、腸型 IPMN と同様の形質を示す PanIN 病変が胃型 IPMN 症例と比較して目立つことは無く、腸型 IPMN の前駆病変を PanIN 病変とする確証は得られなかった。IPMN と浸潤癌の移行部を有する症例については、これまでの報告通り、胃型 IPMN 症例では通常型膵癌が、腸型 IPMN では粘液癌がみられる頻度が高く、腫瘍細胞の形質も同じであり、IPMN が浸潤癌へ移行すると考えられた。

膵癌においても細胞増殖マーカー、EMT 関連マーカー、血管新生マーカー、接着マーカーなどの発現を検討したが、腫瘍間質が浸潤様式に關与している可能性が考えられた。腫瘍細胞の形態においては、これまでの報告通り HNF-1 beta1 が明調な細胞質を有する症例で陽性を示す率が高い結果であった。また、膵癌特殊型である腺扁平上皮癌 11 例について、詳細な検討を行ったが、これまで報告した扁平上皮癌の部分で p63 や CD44 が高率に陽性を示すのみでなく p40 も陽性を示した。さらに扁平上皮癌成分で p16 が高率に発現している症例がみられ、扁平上皮への形態変化に 2 種類の形式が存在する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Kobayashi M., Ryozaawa S., Araki R., Nagata K., Tanisaka Y., Fujita A., Kobatake T. . Investigation of Factors Affecting the Sensitivity of Bile Duct Brush Cytology. Intern Med 58: 329-335, 2019 (査読あり)

Kobayashi M., Ryozaawa S., Nagata K. . Hepatobiliary and Pancreatic: A case of pure squamous cell carcinoma of the gallbladder. J Gastroenterol Hepatol 33: 976, 2018 (査読あり)

Fujita A., Ryozaawa S., Kobayashi M., Araki R., Nagata K., Minami K., Tanisaka Y., Kobatake T., Mizuide M. . Diagnostic ability of a 22G Franseen needle in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of subepithelial lesions. Mol Clin Oncol 9: 527-531, 2018 (査読あり)

清水 道生, 永田 耕治. 【膵癌取扱いに関する新たな知見と基準】 比較的稀ではあるが重要な膵疾患。病理と臨床 34: 816-823, 2016 (査読あり)

酒向 朋子, 佐野 勝廣, 市川 智章, 岡田 克也, 岡本 光順, 永田 耕治. 画像診断と病理 膵粘液癌。画像診断 36: 708-709, 2016 (査読あり)

原 佑樹, 佐野 勝廣, 市川 智章, 岡本 光順, 永田 耕治. 画像診断と病理 膵内副脾の類表皮嚢胞。画像診断 36: 1228-1229, 2016 (査読あり)

石田 慎悟, 合川 公康, 宮澤 光男, 加藤 琢也, 渡邊 幸博, 岡田 克也, 岡本 光順, 小山 勇, 永田 耕治. IPMN 切除断端に発生した膵癌の 1 切除例。日本臨床外科学会雑誌 76: 991, 2015 (査読あり)

〔学会発表〕(計 1 件)

大金 直樹, 北村 隆司, 佐々木 秀貴, 鴨志田 伸吾, 加藤 智美, 永田 耕治, 安田 政実, 亀田 陽一. 膵臓原発 NEC の 1 例。日本臨床細胞学会雑誌 0387-1193 (Print) 1882-7233 (Electronic) 56: 775, 2017

〔図書〕(計 1件)

永田 耕治,清水 道生.【膵癌・胆道癌-基礎と臨床の最新研究動向-】膵癌 上皮性腫瘍 嚢胞性膵腫瘍 膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN) 粘液形質.日本臨床(0047-1852) 73:214-221, 2015(査読あり)

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：清水道生

ローマ字氏名：MICHIO Shimizu

所属研究機関名：埼玉医科大学

部局名：医学部

職名：名誉教授

研究者番号(8桁)：60226256

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。