

令和 5 年 6 月 30 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07005

研究課題名(和文) 膵および女性生殖器における遺伝性腫瘍の前癌病変の解明

研究課題名(英文) Elucidation of precancerous lesions of hereditary tumors in the pancreas and female genital tract

研究代表者

高澤 豊 (Yutaka, Takazawa)

公益財団法人がん研究会・がん研究所 病理部・研究員

研究者番号：50313151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝性腫瘍の早期癌症例を用いて、膵および女性生殖器における前癌病変の組織学的特徴の解析、非遺伝性腫瘍における前癌病変の遺伝子変異との比較、により遺伝性腫瘍の発癌過程を解明することを目的とした。遺伝性膵癌の前癌病変について通常型膵管癌と膵管内乳頭状粘液性腺癌という組織型の違いにより遺伝子異常が異なることを見いだした。遺伝性婦人科癌についてLynch症候群、遺伝性乳癌・卵巣癌症候群、その他、の癌の発生部位・臓器の頻度は異なったが、3群の内膜病変には遺伝子変異に有意な差は認められなかった。遺伝性膵癌と非遺伝性膵癌で糖尿病の併存に有意な差は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌の早期癌の遺伝性腫瘍と非遺伝性腫瘍の病理像と遺伝子変異についての解析を行い、組織型の違いによって前癌病変の遺伝子変異が異なることを見いだした。遺伝性膵癌と非遺伝性膵癌の糖尿病合併率に有意な差はなかった。

遺伝性婦人科癌については原因遺伝子の違いによって癌の発生臓器・部位は異なるが、特に内膜病変に関しては病理病理像および遺伝子変異に有意な差はなかった。

これらの結果は、家族歴を有する患者の経過観察方法、治療方法に影響を与える可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the study was to elucidate the carcinogenesis of hereditary tumors of the pancreas and female genital tract by (1) analyzing the histological characteristics of precancerous lesions and (2) comparing genetic mutations in precancerous lesions in hereditary and non-hereditary tumors using early cancer cases. (1) Regarding premalignant lesions of hereditary pancreatic cancer, we found that genetic abnormalities differed depending on the histological type of pancreatic ductal carcinoma and intraductal papillary mucinous carcinoma. (2) Regarding hereditary gynecologic cancers, no significant differences in gene mutations of the endometrial lesions were observed in the three groups (Lynch syndrome, hereditary breast/ovarian cancer syndrome, and others). (3) There was no significant difference in the comorbidity of diabetes between hereditary pancreatic cancer and non-hereditary pancreatic cancer.

研究分野：Human Pathology

キーワード：遺伝性腫瘍 膵癌 婦人科癌 前癌病変 遺伝子異常

1. 研究開始当初の背景

(1) 遺伝性膵癌とその未解決問題

1990年代から遺伝性あるいは家族性膵癌の報告がされ、関連遺伝子の同定が進み、遺伝性膵癌の頻度は今まで考えられていたよりも高いものであることが分かってきた。関連遺伝子の中には *BRCA2*、*BRCA1* など、遺伝性婦人癌と共通のものが存在している。

画像診断や病理組織診・細胞診など検査手法の進歩によって遺伝性、非遺伝性を問わず、いわゆる非浸潤癌を含めた早期膵癌の手術症例が増えており、膵癌の早期病変や背景病変の病理学的詳細な検討が可能になってきた。

膵癌の組織型は通常型膵管癌と膵管内乳頭状粘液性癌の大きく2つに分けられるが、遺伝性膵癌の組織型について報告はほとんどない。通常型膵管癌の前癌病変としては一般には膵管上皮内腫瘍(PanIN)が、膵管内乳頭状粘液性癌の前癌病変については膵管内乳頭状粘液性腫瘍(IPMN)が知られているが、それらの背景病変、前癌病変の遺伝性腫瘍における発生頻度や発癌過程早期の病理像や遺伝子変異の解析はされていない。

(2) 遺伝性婦人科癌とその未解決問題

遺伝性婦人科癌は Lynch 症候群、遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)、その他、の3群に分けられる。それぞれ癌の発生臓器、部位の頻度は異なる。HBOC に関しては、近年予防的切除が普及し、早期の癌や前癌病変が報告されている。

卵巣癌とされてきた癌の多くは実は卵管原発であることが近年解明されたが、遺伝性卵巣癌とされている腫瘍のうちどのくらいが卵管原発であるのか、についてのまとまった報告は存在しない。

研究者はこれまで Lynch 症候群の子宮内膜癌および前癌病変の詳細な検討を行い、その組織学的特徴を報告してきた。また、予防的卵巣卵管切除術例を用いて、卵管癌の前癌病変である p53 signature の頻度、病理像について報告をしてきた。

遺伝性婦人科癌の最大の未解決問題は、3群の癌の発生臓器、部位の頻度およびその前癌病変、遺伝子変異の解明。

2. 研究の目的

膵癌、卵巣癌、子宮体癌、乳癌、大腸癌、などの家族歴あるいは既往歴を有する症例のうち、遺伝子検査によって原因遺伝子が同定されている症例および臨床的に遺伝性腫瘍と考えられる症例を用いて、膵および女性生殖器における前癌病変の組織学的特徴の解析、非遺伝性腫瘍における前癌病変の遺伝子変異との比較、により遺伝性腫瘍の発癌過程の解明に迫ることを目的とする。膵と女性生殖器を対象にする理由は遺伝性腫瘍の割合が高いこと、遺伝性膵癌および婦人科癌の両者に共通の原因遺伝子が報告されていること、各臓器の全割標本を検索できることによる。画像診断の進歩や予防的切除の普及で、膵癌や婦人科癌では早期癌の割合が増えており、早期の変化を病理組織学的に見だし、遺伝性腫瘍の前癌病変、発癌過程を遺伝子の変化を含めて解明することを目的とする。

3. 研究の方法

A. 遺伝性膵癌

(1) 遺伝性膵癌の症例抽出と早期癌で前癌病変あるいは背景病変の可能性のある変化の同定。

(2) 早期癌、前癌病変、背景病変について、PanIN や IPMN やで知られている遺伝子異常を検索し、非遺伝性癌の前癌病変との異同を解析する。

(3) 遺伝性膵癌の進行癌と早期癌で背景病変に変化があるか、ということも興味ある課題の一つであり、これらについても検討を行う。具体的には FFPE 検体にて癌、前癌病変、などの核酸を抽出し、遺伝子の変異解析および発現解析を行う。必要な場合には新鮮凍結検体を用いる。

(4) 新たな遺伝性膵癌の原因遺伝子を検討する目的で、*BRCA1/2* 遺伝子検査で病的変異が見つからない遺伝性膵癌症例について、次世代シーケンサーを用いて高感度の遺伝子変異解析を行う。

(5) 遺伝性膵癌と糖尿病の関連についての解明(研究を進める過程で生じた課題)。

B. 遺伝性婦人科癌

(1) 遺伝性婦人科癌を抽出し、Lynch 症候群、HBOC、その他、に分けて研究を進める。抽出した症例の組織標本を再検討し、癌の組織型を確定し、Lynch 症候群では主に内膜、HBOC では主に卵管・卵巣、その他では主に癌の原発巣周囲、の前癌病変の探索を行う。

(2) 遺伝子変異解析、発現解析を行う。病変の評価に必要な場合には免疫組織化学的検索も行う。遺伝子の変異解析および発現解析は、子宮体部では PTEN、K-RAS、TP53、MSI など、卵巣・卵管では、PIK3CA、ARID1A、TP53 などを検索する。

4 . 研究成果

遺伝性膵癌

- ・ 遺伝性膵癌と非遺伝性膵癌で通常型膵管癌と膵管内乳頭状粘液性癌の発生頻度に有意な差は認められなかった。
- ・ 遺伝性早期膵癌(上皮内癌および非浸潤癌)と非遺伝性早期膵癌について、IPMN 群と非 IPM 群を比較し、組織像と遺伝子異常が異なることを見いだした。
- ・ 遺伝性膵癌と非遺伝性膵癌で糖尿病の併存に有意な差は認められなかった。

遺伝性婦人科癌

- ・ Lynch 症候群、HBOC、その他、の 3 群の婦人科癌の発生臓器・部位の頻度を求めた。
- ・ Lynch 症候群、HBOC、その他、の 3 群について、子宮内膜、卵管上皮、頸部粘膜、卵巣の背景病変や前癌病変を病理組織学的に同定した。
- ・ 特に内膜病変について遺伝子変異(PTEN、K-RAS、TP53、PIK3CA、ARID1A)を検討したが、3 群で有意な差は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishii Shuhei, Ito Takahiko, Yamada Marisa, Yamazaki Naoko, Ikebata Koichi, Fujiyama Junzo, Furuta Noriyuki, Komatsu Kyoko, Takeuchi Kengo, Sugiyama Yuko, Takazawa Yutaka	4. 巻 64
2. 論文標題 Characteristic Cytological Findings of Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia Associated with Adenocarcinoma of the Uterine Cervix	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Cytologica	6. 最初と最後の頁 556 ~ 562
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000509667	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高澤 豊
2. 発表標題 肺癌と糖尿病
3. 学会等名 膵内外分泌セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yutaka Takazawa
2. 発表標題 Small Cell Malignancies in Female Genital Tract (Slide Conference)
3. 学会等名 The 23rd Japan-Korea-Taiwan Joint Meeting for Gynecological Pathology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------