

平成 21 年 4 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006 ～ 2008

課題番号：18590720

研究課題名（和文） 膵嚢胞を有する膵組織の遺伝子解析による前癌病変の探索と膵発癌予測

研究課題名（英文） Estimation of pancreatic cancer development by assessment and genetic analysis of precursor lesion of pancreatic cancer

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

研究成果の概要：

膵癌の前癌病変の 1 つと考えられている IPMN (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm) 切除症例を亜型分類し、レーザーマイクロダイセクション法を用いて腫瘍細胞の DNA を抽出し、K-ras、B-raf、PI3K の変異解析および免疫組織染色により、p53 異常集積、p16、SMAD4 の発現低下、ERK のリン酸化の頻度を検討した。その結果、悪性度の高いとされる腸型亜型を呈する IPMN では p53 遺伝子変異の頻度、悪性度の低いとされる胃型亜型を呈する IPMN では K-ras 遺伝子変異の頻度が高かった。通常型膵癌では K-ras 遺伝子変異が極めて高率であることを考慮すると、胃型亜型では何らかの要因が加わり通常型膵癌の発生に関連し、腸型亜型では発癌過程の後期に起こるとされる p53 遺伝子変異により IPMN 由来癌の発生に関与するという異なる発癌過程が考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 18 年度	1,500,000	0	1,500,000
平成 19 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
平成 20 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	600,000	4,100,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：IPMN、レーザーマイクロダイセクション、K-ras、B-raf、p16、PI3K、p53、SMAD4

1. 研究開始当初の背景

近年、膵嚢胞患者は膵癌の高危険群であることが明らかになった。膵に嚢胞を呈する病態として、粘液産生膵腫瘍 (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm ; IPMN) があるが、これは一部が悪性転化する腫瘍として

知られている。最近 IPMN 発癌には IPMN 由来発癌と通常型膵癌の発生 の 2 種類があると認識されてきたが、両者の前癌病態や発癌病態に違いが認められるかについては未だ明らかではない。

2. 研究の目的

膵嚢胞患者の解析として、悪性が疑われて切除された IPMN について、腫瘍自身とともに膵癌症例同様に前癌病変としてのポテンシャルを有する PanIN が存在するかについて病理所見を検討し、各種遺伝子変異、エピジェネテクスの異常、リン酸化抗体を用いた細胞内シグナルの異常の検討などを行う。癌組織と周囲の前癌病変の遺伝子的解析を同様に行い、クローナリティーを調べることにより、IPMN 由来発癌と通常型膵癌の2種類の発癌が遺伝的に異なるかについて検討し、そのメカニズムに迫る。

また、IPMN は組織学的な乳頭構造の違いや粘液ムコ多糖蛋白 (MUC) の発現様式により組織亜型分類が行われ、亜型による悪性度や予後に違いが疑われている。そこで、その背景となる遺伝子異常のパターンについて検討を行う。

3. 研究の方法

切除された IPMN 25 例、その内訳は、亜型分類 Gastric type (Ga) 11 例、Intestinal type (Int) 11 例、Oncocytic type (Onc) 2 例、Pancreatobiliary type (Pb) 1 例である。レーザーマイクロダイセクション法を用いて腫瘍細胞の DNA を抽出し、K-ras、B-raf、PI3K の変異解析および免疫組織染色により、p53 異常集積、p16、SMAD4 の発現低下、ERK のリン酸化の頻度を検討した。

4. 研究成果

K-ras 変異は Ga 9/11 例、Int 3/11 例、Onc 1/2 例、Pb 0/1 例に認め、Ga にて有意に高かった。B-raf、PI3K の変異はいずれのタイプでもまれであった。P53 の異常集積は 8/25 例、p16 の発現低下は 12/25 例、SMAD4 の発現低下は 5/24 例に認め、亜型による有意差は認めなかったが、p53 は組織学的悪性度と有意な相関関係を認めた。細胞内シグナル伝達にて K-ras の下流と考えられる ERK のリン酸化の頻度は Ga 10/11、Int 4/11 で K-ras 変異同様に Ga にて有意に高かった。Ga と Int を比較すると、悪性度の高い Int において p53 異常の頻度が高く、悪性度の低いとされる Ga ではほとんどの通常型膵癌に認める K-ras 遺伝子変異が高かった。Int では発癌過程の後期に起こるとされる遺伝子変異により IPMN 由来癌の発生に関連し、Ga では何らかの要因が加わり通常型膵癌の発生に関与する可能性が考えられた。

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 18 件)

Lin LJ, Tada M, et al. Integrated analysis of copy number alterations and loss of heterozygosity in human pancreatic cancer using a high-resolution, single nucleotide polymorphism array. *Oncology* 2008;75:102-112. 査読有

Tada M, et al. Efficacy of gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer: Comparison with 5-fluorouracil-based chemoradiotherapy. *Chemotherapy* 2008;54:302-308. 査読有

Nakai Y, Tada M, et al. CA19-9 response as an early indicator of the effectiveness of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 2008;75:120-126. 査読有

多田 稔. 膵癌高危険群とその囲い込み. 肝胆膵エキスパートマニュアル 2008;392-393. 査読無

多田 稔. IPMN. 肝胆膵エキスパートマニュアル 2008;398-402. 査読無

多田 稔、他. 膵癌高危険群の囲い込みと早期膵癌発見. *内科* 2008;102:663-665. 査読無

小泉勝、多田 稔、他. IPMN、膵嚢胞発癌をめぐる諸問題 座談会. *肝胆膵* 2008;56: 921-939. 査読無

松原三郎、多田 稔、他. IPMN、膵嚢胞の一般人口頻度. *肝胆膵* 2008;56: 829-835. 査読無

多田 稔、他. IPMN 国際ガイドラインにより層別化した膵嚢胞性病変の経過観察による膵癌発生. *消化器科* 2008;46: 350-351. 査読無

多田 稔、他. 早期膵癌のスクリーニングと診断へのアプローチ 膵嚢胞症例のスクリーニングによる早期膵癌診断. *肝胆膵画像* 2008;10: 559-561. 査読無

Tada M. Reply to Letter to the Editor. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:522. 査読有

多田 稔、他. 膵検体による遺伝子診断. 医学のあゆみ 2007;222:51-53. 査読無

多田 稔、他. 膵嚢胞性病変経過観察による早期膵癌診断. 消化器科 2007;45:180-182. 査読無

Tada M, Tateishi K, et al. Increased risk of pancreatic cancer in patients with pancreatic cystic lesions: A prospective study in 197 patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4: 1265-1270. 査読有

Tateishi K, Tada M, et al. Dysregulated expression of stem cell factor Bmi1 in precancerous lesions of the gastrointestinal tract. Clin Cancer Res 2006;12: 6960-6966. 査読有

Tanaka Y, Tateishi K, et al. Absence of PIK3CA hotspot mutations in hepatocellular carcinoma in Japanese patients. Oncogene 2006;25: 2950-2952. 査読有

多田 稔、他. 膵癌の危険因子としての膵嚢胞. 画像診断 2006;26:19-22. 査読無

多田 稔. 粘液産生膵腫瘍. 内科 2006;97:1057. 査読無

[学会発表](計 17 件)

Tada M, et al. Characteristics of intraductal papillary mucinous neoplasm and cyst of the pancreas that develop an infiltrating ductal adenocarcinoma during follow-up. DDW2008, Research Forum, American Gastroenterological Association. 2008.5.19. San Diego.

Matsubara S, Tada M, et al. Description of incidental pancreatic cysts on magnetic resonance imaging and relationship to pancreatic cancer. DDW2008, American Gastroenterological Association. 2008.5.21. San Diego.

多田 稔、他. 経過観察中に通常型膵癌が発生した IPMN 症例の特徴. 第 39 回日本膵臓学会大会パネルディスカッション. 2008.7.30. 横浜.

毛利 大、多田 稔、他. 膵 IPMN の組織亜型による遺伝子異常パターンの相違の検討. 第 50 回日本消化器病学会大会. 2008.10.3. 東京.

松原三郎、多田 稔、他. 膵癌検診における MRI/MRCP の有用性-膵嚢胞を中心として-. 第 50 回日本消化器病学会大会パネルディスカッション. 2008.10.4. 東京.

多田 稔. 基調講演 2. 第 50 回日本消化器病学会大会ワークショップ. 2008.10.3. 東京.

伊地知秀明、多田 稔、他. 膵特異的遺伝子改変マウスを用いた早期膵発癌過程の検討. 第 50 回日本消化器病学会大会ワークショップ. 2008.10.3. 東京.

多田 稔、他. 膵嚢胞性病変経過観察により発見された膵癌発生率・特徴・予後. 第 50 回日本消化器病学会大会ワークショップ. 2008.10.3. 東京.

Tada M et al. Pancreatic cancer development during follow-up among intraductal papillary mucinous neoplasm with or without indication for resection by international guidelines. DDW2007, Research Forum, American Gastroenterological Association. 2007.5.20. Washington DC.

多田 稔、他. IPMN 国際診療ガイドラインにより層別化した膵嚢胞性病変の経過観察による膵癌発生. 第 93 回日本消化器病学会総会、パネルディスカッション. 2007.4.21 青森.

多田 稔、他. 分枝型 IPMN 経過観察からみた通常型膵癌発生の特徴. 第 49 回日本消化器病学会大会、ワークショップ. 2007.10.20. 神戸.

多田 稔、他. 膵嚢胞性病変経過観察により発見された膵癌の進行度と観察法の問題点. 第 49 回日本消化器病学会大会、ワークショップ. 2007.10.21. 神戸.

Tada M. et al. Ductal pancreatic cancer development of the pancreas among intraductal papillary mucinous neoplasm. DDW2006, Topic Forum, American Gastroenterological Association. 2006.5.24 Los Angeles.

Matsubara S, Tada M. et al. Depiction on magnetic resonance cholangiopancreatography and relationship to pancreatic cancer. DDW2006, American Gastroenterological Association. 2006.5.24. Los Angeles.

多田 稔、他. 腫瘍マーカーを組み合わせた膵癌早期発見のための膵嚢胞性病変経過観察法. 第 48 回日本消化器病学会大会シンポジウム. 2006.10. 札幌.

松原三郎、多田 稔、他. 膵嚢胞は通常型膵癌の危険因子である MRCP での検討から. 第 48 回日本消化器病学会大会ワークショップ. 2006.10.14 札幌.

多田 稔、他. 膵嚢胞性病変経過観察による早期膵癌診断. 第 72 回日本消化器内視鏡学会総会ワークショップ. 2006.10.13. 札幌.

〔図書〕(計 1 件)

多田 稔、他. 医学書院. 第 71 回日本消化器内視鏡学会総会記念誌. 2007, pp73-77.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

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 (YATEISHI KEISUKE)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 20396948

(3) 連携研究者