

平成 22 年 4 月 13 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19390098

研究課題名（和文）胆管内乳頭状腫瘍の提唱とその発生・進展に関する分子病理学的研究

研究課題名（英文）Proposal of intraductal papillary neoplasm of the bile duct and molecular pathological study on its development and progression

研究代表者

中沼 安二（NAKANUMA YASUNI）

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：10115256

研究代表者の専門分野：人体病理学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：癌 遺伝子 臨床 病理学 細胞・組織

1. 研究計画の概要

ヒト胆道と膵の組織成分の類似性を検討する。まず、胆道周囲腺が不完全な膵腺組織である可能性を、組織標本を用い、形態、蛋白・遺伝子レベルで検討する。次に、培養胆道上皮と膵管上皮の遺伝子発現を網羅的に解析し、類似性を検討する。培養胆道上皮に膵多分化遺伝子 Pdx1 の遺伝子導入を行い、Pdx1 強発現による胆道上皮での遺伝子発現の変動や形態変化を明らかにする。胆道癌の初期病変 BillIN、膵癌の初期病変 PanIN を用い、免疫染色、ISH 法、microdissection 法、RT-PCR 法を用い、BillIN と PanIN の比較を行う。胆道腫瘍の発生・進展に、胎生期の胆道・膵で発現する遺伝子、特に Pdx1 の再発現とその意義、さらに Pdx1 再発現に関連して発現する癌関連の遺伝子異常を検索する。胆道癌の初期病変である BillIN の分類に関する国際コンセンサスを形成する。胆道と膵の双方に発生する炎症性疾患および形成異常を比較し、共通する病態の関与を蛋白、遺伝子発現の観点から検討する。

2. 研究の進捗状況

ヒト胆道と膵の組織成分の類似性を検討する。まず、胆道周囲腺が不完全な膵腺組織である可能性を、組織標本を用い、形態、蛋白・遺伝子レベルで検討を行っている。次に、培養胆道上皮と膵管上皮の遺伝子発現を網羅的に解析し、類似性を検討する。培養胆道上皮に膵多分化遺伝子 Pdx1 の遺伝子導入を行い、Pdx1 強発現による胆道上皮での遺伝子発現の変動や形態変化を検討中である。胆道癌の初期病変 BillIN、膵癌の初期病変 PanIN を用い、免疫染色、ISH 法、microdissection 法、RT-PCR 法を用い、BillIN と PanIN の比較を行う。胆道腫瘍の発生・

進展に、胎生期の胆道・膵で発現する遺伝子、特に Pdx1 の再発現とその意義、さらに Pdx1 再発現に関連して発現する癌関連の遺伝子異常を検索中である。胆道癌の初期病変である BillIN の分類に関する国際コンセンサスを形成する予定である。胆道と膵の双方に発生する炎症性疾患および形成異常を比較し、共通する病態の関与を蛋白、遺伝子発現の観点から検討中である。

3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。

（理由）

IPNB の画像、形態、組織像を検討し、IPNB は膵の IPMN の主膵管型に相当することを明らかにした。IPNB の表現型として、膵胆管型、好酸型、腸型、胃型があり、各々での特徴的な分子の発現パターンおよび臨床病理学像を明らかにした。IPNB 発生・進展に関連する分子、遺伝子異常を解析し、P53 や p16(INK4a)がその発生に、MMP7 の発現がその進展、予後に関連することを明らかにした。これらの研究成果を米国肝臓学会誌 Hepatology などの欧米の一流紙に掲載した。IPNB に関する主題は胆道学会、消化器病学会などの学会で複数回取り上げられ、さらに「肝胆膵」や「胆道」などの専門誌でも特集あるいは特別企画として取り上げられ、IPNB は胆道学では1つのトピックスとなり、大きく研究が展開した。現在、WHO の blue book series(世界で最も権威のある腫瘍病理の単行本)の改訂が行われており、胆管系腫瘍(研究代表者 中沼が責任編集者)でも、我々が提唱した IPNB と肝胆の粘液産生嚢胞性腫瘍の概念が

認められつつある。IPNB に関する研究は国内外で大きな展開を見せており、この基盤研究 B の本来の目的は達成された。

4. 今後の研究の推進方策

IPNB の研究過程で、IPNB を含め胆道疾患の病態解析には、胆道と膵の組織成分が類似しており、この類似性と意義を分子、遺伝子レベルで検討する必要があること。胆道と膵の発生や病態形成過程で、共通する複数の遺伝子の関与があり、これら遺伝子の再発現とその制御異常が膵癌およびその初期病変である PanIN の発生に重要であること、また、この胎生期間関連遺伝子の成人での再発現に関連して、複数の癌関連遺伝子の異常発現があり、これに関連して腺房、膵島、膵管から前癌病変である PanIN が形成され、膵癌へと進展する機序が注目されている。胆道でも、類似の前癌病変である BillIN が胆道周囲付属腺やその導管、胆道被覆上皮に形成され、PanIN との関連性で研究を進める必要があると考えられること。そして、現在継続している行っている胆道系腫瘍や胆道疾患の研究を進展させるため、i)膵との発生学的近似性、組織学的類似性に注目した新たな角度からの研究が必要となったこと、ii)この研究には研究機器と新規の消耗品の購入が必要なこと、そして iii)新たな共同研究者の参加による研究計画と研究組織の構築が必要と考えられる。そこで、これらの問題点を中心に、胆道疾患疾患の飛躍的な研究展開を行う予定である。

5. 代表的な研究成果

(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 34 件)

1. Sato, Y., Mukai, M., Sasaki, M., Kitao, A., Nakanuma, Y., (他 5 名). Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas associated with polycystic liver and kidney disease. *Pathol Int* 2009 Mar; 59 (3): 201-04 査読有
2. Itatsu, K., Sasaki, M., Nakanuma, Y., (他 11 名), Cyclooxygenase-2 is involved in the up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in cholangiocarcinoma induced by tumor necrosis factor- α . *Am J Pathol* 2009 Mar; 174(3): 829-41 査読有
3. Itatsu, K., Sasaki, M., Nakanuma, Y., (他 8 名), Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase 1/2, p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear translocation of nuclear factor-kB are involved in upregulation of matrix metalloproteinase-9 by tumour necrosis factor-

. *Liver Int* 2009 Feb; 29(2): 291-8 査読有

4. Sasaki, M., Yamaguchi, J., Nakanuma, Y., (他 2 名), Over-expression of polycomb group protein EZH2 relates to decreased expression of p16 (INK4a) in cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *J Pathol* 2008 Jun; 215(2): 175-183 査読有
5. Ikeda, H., Sasaki, M., Nakanuma, Y., (他 5 名), Interaction of Toll-like receptors with bacterial components induces expression of CDX2 and MUC2 in rat biliary epithelium in vivo and in culture. *Lab Invest* 2007 Jun; 87(6): 559-571 査読有

[学会発表](計 24 件)

1. 中沼安二, 肝内胆管癌および前癌病変における幹細胞マーカーの発現, 第 38 回日本肝臓学会西部会, 2009 年 12 月 4 日, 米子コンベンションセンター(鳥取県)
2. 中沼安二, 嚢胞形成性肝内胆管腫瘍の臨床病理学的検討, 第 45 回日本胆道学会学術集会, 2009 年 9 月 18 日, アパホテル&リゾート東京ベイ幕張(千葉県)

[図書](計 1 件)

1. 中沼安二, 全陽, 板津慶太, 消化器(林紀夫, 日比紀文, 上西紀夫, 下瀬川徹編)中外医学者, 胆管内乳頭状(粘液産生性)腫瘍: 疾患概念, 病理, 病態. 2008 年, 185 頁 ~ 190 頁