

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590425

研究課題名(和文) 膵癌の進展様式：特にPanIN, IPMNとの関わりと浸潤形態について

研究課題名(英文) Invasive pattern of pancreatic carcinoma: special reference to PanIN and IPMN

研究代表者

清水 道生 (Shimizu, Michio)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：60226256

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌が前駆病変から進行癌に進展していく過程を、その発生基盤と考えられるPanINやIPMNを中心に検討した。PanIN-3病変から浸潤性膵管癌が発生するルートはあるものの、de novo発生例の可能性も存在した。IPMN症例では浸潤癌の組織型がgastric typeとintestinal typeで異なる傾向がみられた。膵癌の周囲組織への浸潤に関しては、癌細胞が正常膵に浸潤していく際、ランゲルハンス島が最後まで温存される傾向がみられた。組織マイクロアレイでの検討では、稀ではあるが、HNF-1 beta、chromogranin A、p63などが免疫組織化学的に陽性を示す癌症例も存在した。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic carcinomas is considered to be derived from either PanIN or IPMN. Especially, PanIN-3 is an important lesion, however; there may be de novo cancer present. Regarding the histologic type of pancreatic carcinoma, gastric type IPMN usually progressed to ordinary adenocarcinoma, whereas intestinal type IPMN mainly showed mucinous (colloid) carcinoma. When pancreatic cancer cells invaded into normal pancreas, pancreatic islets tended to be preserved to the end. Using Tissue Microarray method, pancreatic cancer cells could reveal focal positivity for HNF-1 beta, chromogranin A, p63 or BCL-10. These immunohistochemical results may have influence with histological variation of pancreatic cancer.

研究分野：人体病理学

キーワード：PanIN IPMN pancreatic cancer gastric type intestinal type tissue microarray

1. 研究開始当初の背景

膵癌はその大部分が膵管癌であるが、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である PanIN があげられる。PanIN はその構造異型および細胞異型の程度によって、PanIN-1、2、3 に分類されるが、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、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) から発生する癌の組織像は、IPMN の亜型により異なる傾向がみられる。今回の研究は、このような背景をもとに、膵癌の前癌病変や初期病変を念頭におきつつ、癌の増殖、浸潤に関連する標的分子に着目して検討を行う。また、浸潤癌に関しては、癌の先進部に着目して、同様の検討を行う。これらの結果を踏まえて、病理組織学的診断基準の精度向上を図り、最終的には膵癌の分子標的治療への可能性の追求を行う。

2. 研究の目的

これまで膵臓の膵管上皮病変に着目し、IPMN を含む膵腫瘍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。その中で、PanIN 病変と IPMN 病変がどのような関係にあるのかについて、いくつかの傍証を得てきている。今回はこの両者の関係に着目し、病変の領域をある程度限定し、検討してみるとともに両者から発生する癌についてどのような相違点がみられるのかについても検証する。

具体的には、PanIN-1、PanIN-2、PanIN-3 病変と gastric type、intestinal type IPMN の共通点、相違点についての検討、gastric type IPMN と intestinal type IPMN の相互関係についての検討、

膵癌の浸潤 (cancerization of the duct を含む) に関する病理組織学的診

断基準の検討、膵癌の浸潤様式、特に既存の膵組織とのかかわりについての検討、の4つの問題点を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

膵癌の前癌病変であるPanIN、IPMNの相互の関係を詳細に検討するとともに、膵癌の浸潤様式について検討を行い、膵癌の分子診断や新規治療ターゲットの開拓へと発展するための基盤となる研究を行うため、まず外科切除材料を用い、癌化・浸潤・分化様式を免疫組織化学(3重染色を含む)・組織ティッシュアレイ(TAM)の手法を用いて検討した。具体的には、まず膵癌切除症例から癌の中心部、辺縁部、および非癌部の組織を抽出し、HE染色標本にて免疫組織染色やTAMに使用する代表的切片を選択した。IPMN症例に関しては、MUC1、MUC2、MUC6、MUC5AC、CDXなどの粘液形質を中心に免疫組織化学を行い、その亜型分類を行った。そして、特にgastric typeとintestinal typeを抽出した。両者の鑑別は染色のdominantな部位をもって判断した。さらに、TAM用の組織に関しては、E-cadherin、HNF-1 beta、CD31、D2-40、chromogranin A、CDX-2、CD44、BCL10、CD10、SMA、p63の各マーカーを用いて、免疫組織化学的に検討した。なお、免疫組織染色の結果は、染色強度と分布の両者を加味して総合的に判定した。

4. 研究成果

膵癌症例の組織型を検討している段階で、腺扁平上皮癌の頻度が多施設に比べて頻度が高いことから、これらの症例(9症例)をまとめてみたが、その頻度の高い理由としては多数切片を作製して検討している点などがあげられた。また、扁平上皮化生を示す部分では、p63のみならず、

CD44の陽性率も高かった。一方、膵癌やその他の膵腫瘍の非癌部においては、PanIN病変を認めたものの、腫瘍から離れた部位ではPanIN-1やPanIN-2が認められることがほとんどであり、PanIN-3に関しては浸潤性膵管癌の主病巣近傍に認められるのみであった。また、PanIN-3病変は浸潤性膵管癌の膵管内成分もしくはcancerization of the ductsとの鑑別が困難であった。この点に関しては再度検討が必要と思われた。我々は以前の研究において、low gradeのPanIN病変とgastric type IPMNの粘液形質が類似している点を認めたが、今回、細胞増殖マーカー(Ki-67)や接着マーカー(E-cadherin)を免疫組織化学的に検討した結果においても両者の有意差はみられず、以前の所見をサポートする結果と考えられた。

IPMN症例について、MUC1、MUC2、MUC6、MUC5AC、CDXなどの粘液形質を中心に免疫組織化学を行い、その亜型分類を行ったが、染色の優勢部位でもってgastric typeとintestinal typeを判別すると、前者が30例、後者が20例で、両者の移行を確実に指摘できる症例は認められなかった。その一方で、両亜型が混在すると言える症例は、その基準により左右されるものの、少なくとも4例は存在した。大きさとの関係でみると、両者とも小型の病変でも独立してみられたことから、gastric typeからintestinal typeへの移行例は少なく、それぞれが独立して発生する可能性が示唆された。なお、細胞増殖マーカー(Ki-67)や接着マーカー(E-cadherin)における染色性の有意差はみられなかった。IPMN由来の浸潤癌に関しては、gastric typeでは通常型の膵管癌が、intestinal typeでは粘液癌が発生する頻度が高く、これは文献的に言われていることと一致

していた。一方、膵癌において癌細胞がランゲルハンス島をどのように浸潤していくのかを免疫組織化学(3重染色)を行い、検討した。その結果、癌細胞は正常膵に浸潤していく際に、腺房細胞に速やかに浸潤するのに対し、ランゲルハンス島は最後まで温存される傾向がみられた。ただし、膵臓の面積比でみた場合、明らかに腺房細胞の面積が多く、ある程度の補正を考慮した検討も必要と思われた。また、膵管癌で免疫組織化学的に神経内分泌への分化をみる際にはentrapされたランゲルハンス島を腫瘍細胞と誤認する可能性があり、注意が必要と考えられた。

膵癌組織のTMAを作製し、E-cadherin、HNF-1 beta、CD31、D2-40、chromogranin A、p63、CD10、CD44などに関して免疫組織化学的に検討を行った結果では、腫瘍細胞に加えて、腫瘍の間質が浸潤様式になんらかの形で関与しているものと考えられた。症例によっては、膵癌症例の癌細胞が淡明な細胞質を有する症例ではHNF-1 beta1の陽性率は上昇する傾向がみられた。また、癌細胞が扁平上皮化生を示す症例ではp63やCD44の陽性率が高い傾向がみられた。さらに、症例によっては頻度が低いもののBCL-10やchromogranin Aが陽性を示す症例も存在した。これらの所見からは癌細胞の多様性(腺房細胞への分化、神経内分泌細胞への分化など)が示唆されるが、その頻度は必ずしも高くなく、また、一定の傾向もみられなかった。

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2件)

1. 金野美年子, 土居美枝子, 佐々木惇, 安田政実, 清水道生: 腹水中に腺癌細胞と

扁平上皮癌細胞の両者を認めた膵腺扁平上皮癌の1例 . J Jpn Soc Clin Cytol 2013; 52:169-170, 査読有

2. Motosugi U, Yamaguchi H, Furukawa T, Ichikawa T, Hatori T, Fujita I, Yamamoto M, Motoi F, Kanno A, Watanabe T, Koike N, Koyama I, Kobayashi J, Shimizu M: Imaging studies of intraductal tubulopapillary neoplasms of the pancreas: 2- tone duct sign and cork-of- wine- bottle sign as indicators of intraductal tumor growth. J Comput Assist Tomogr 2012;36:710-717, 査読有

〔学会発表〕(計3件)

1. Basturk O, Shimizu M, et al.: Revised recommendation for assessing precursor lesions in the pancreas . 2015 United States & Canadian Academy of Pathology Annual Meeting, March 21-27, 2015, Boston, U.S.A.

2. Shimizu M, Jin L, Yamaguchi H, Nagata K, Sasaki A, Yasuda M: Invasive patterns of islets of Langerhans by pancreatic carcinoma cells . The Pathologists ' Meeting CAP 2013, October 13-16, 2013, Orlando, U.S.A.

3. Shimizu M, Jin L, Yamaguchi H, Nagata K, Sasaki A, Yasuda M: Adenosquamous carcinoma of the pancreas: its clinicopathological and immunohistochemical findings . The Pathologists ' Meeting CAP 2012, , September 9-12, 2012, San Diego, U.S.A.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等:なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 道生(SHIMIZU MICHIO)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号: 60226256