

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460425

研究課題名(和文)膵管癌およびその前駆病変の発育進展における微小環境の影響

研究課題名(英文) Study of tumor microenvironment in pancreatic cancer and their precursor lesions.

研究代表者

福島 敬宜 (Fukushima, Noriyoshi)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：40384937

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)：膵管癌の発育進展に関して膵癌前駆病変の周囲変化を主体に解析し下記の成果を得た。まず、非浸潤性の膵管内腫瘍の段階でも、その周囲に肥満細胞の浸潤が有意に増加していることを明らかにした。次に膵管内腫瘍の発育進展に従ってMUC13が高発現し予後不良と有意に相関していることを明らかにし、術前診断に有益な情報となる可能性を示した。また、膵癌前駆病変の1つとして提唱されているAtypical flat lesion (AFL) について免疫組織化学的検討から膵癌前駆病変としての可能性を示した。膵管癌におけるリンパ管侵襲像の数と臨床予後との相関を検討し評価基準を策定した。

研究成果の概要(英文)：We studied tumor microenvironment in pancreatic cancer and their precursor lesions. First, we found that mast cell infiltration was significantly increased in the periductal stroma of one of the precursors of pancreatic cancer (IPMNs). Mast cells may be related to tumor progression during non-invasive stage of them. Second, MUC13 expression was more frequently observed in higher grade of IPMN, and was associated with poor prognosis of the patients. Third, using immunohistochemical method, we indicated that atypical flat lesion (AFL), recently described as a precursor of pancreatic cancer mainly in mice, was a possible precursor in human, too. Fourth, since there has been no consensus on the method and criteria for evaluation of lymph vessel invasions (LVIs), we analyzed on the whole of the largest cut sections of the pancreatic cancer specimens and determined appropriate criteria of LVIs. Furthermore, we found distribution of LVIs has a tendency to exist near the duodenum or bile duct.

研究分野：病理学、

キーワード：膵癌 前癌病変 微小環境

1. 研究開始当初の背景

膵臓癌は、年間3万人弱に発症し、ほぼ同数の患者が死亡するとされる、きわめて難治性の高い癌腫である。臨床的な膵臓癌の多くが浸潤性膵管癌（以下、膵管癌）であり、その前駆病変は膵管内（主膵管～腺房中心細胞までレベルは様々）に発生し、それが分子異常の蓄積により多段階的に発育し、最終的に膵管壁を破壊して間質に浸潤した状態が臨床的膵癌と考えられるようになってきた。現在、このような膵管癌の前駆病変として、膵上皮内腫瘍性病変（PanIN と略される）、膵管内腫瘍（IPMN と略される）、異型平坦病変（AFL と略される）などが光学顕微鏡レベルで捉えられる病変として同定されている（前2者は、腫瘍組織構築と粘液発現などにより区別されている）。そして、この様な膵管外浸潤前の前駆病変を見つけ出して対処することが、膵癌早期診断治療の一つの到達目標と考えられている。

一方、膵癌が強い線維化（desmoplasia）を伴うことは古くからよく知られた現象であり、現在では、この線維増生は、腫瘍によって誘導され、腫瘍促進性に働くものや腫瘍抑制的に働くものもあるとされている。また、膵癌の周囲にはリンパ球やマクロファージ、肥満細胞などの免疫細胞が種々の程度に浸潤しており、さらに血管・リンパ管も癌の浸潤転移への関与が次第に明らかにされてきている。また、前駆病変段階ですでに線維芽細胞と腫瘍細胞との相互作用が始まるなど、膵癌の発育進展に関与する微小環境が形成されていくことを示唆するものであった。さらに、IPMNの発育進展とその周囲に浸潤している免疫細胞との関連を検討した研究結果も示されており、膵管癌およびその前駆病変での微小環境の重要性がより注目されてきている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、膵管癌の発育進展に関わる微小環境（癌関連線維芽細胞、血管・リンパ管内皮細胞や免疫細胞など）が、膵管癌の前駆病変のどの段階で形成されて膵癌細胞との相互作用をきたすようになるのかを明らかにすることである。膵管癌は強い線維化（desmoplasia）や時に免疫細胞の浸潤を伴うことが知られており、このような周囲の環境が癌の発育進展に関与しているとともに、治療抵抗性の一因でもあると考えられてきている。本課題は、膵管癌の前駆病変における微小環境に焦点を合わせて解析し膵管癌の発育進展過程の理解を深めるとともに、癌細胞の増殖を周りから間接的に抑え込む、もしくは攻め込む新たな早期診断・治療法の開発につなげようとするものである。

3. 研究の方法

膵管癌の前駆病変と考えられている膵管内腫瘍（IPMN）と膵上皮内腫瘍性病変（PanINs）の周囲組織の特徴について以下の事項を調べる。

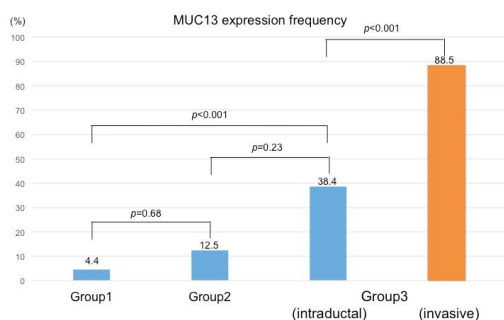
- ・病理組織学的特徴（主に線維増生や免疫細胞の種類や浸潤の程度など）と組織異型度、進展度および組織亜型（IPMNのみ）との相関を解析する。
- ・膵管癌における既存データから、癌周囲組織で高発現している分子を探索し、免疫組織化学法を用いて、その発現の強さ、局在などを調べる。

さらに、癌周囲組織に関連した新規分子について、それぞれの細胞で膵癌細胞との相互作用、膵癌の増殖、浸潤能などに与える影響を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 膵癌前駆病変 IPMN の周囲には有意に肥満細胞の浸潤が増加している：膵管癌の周囲に肥満細胞が有意に浸潤していることは報告されていたが、その前駆病変での報告はなかった。本研究において、99 例の IPMN における肥満細胞の浸潤とその他の臨床病理学的な所見を解析したところ、正常に比べて IPMN 周囲で有意に肥満細胞の浸潤が見られることが明らかになった。これにより肥満細胞が IPMN の発育進展に関与する周囲微小環境の一構成成分であることが示唆された。

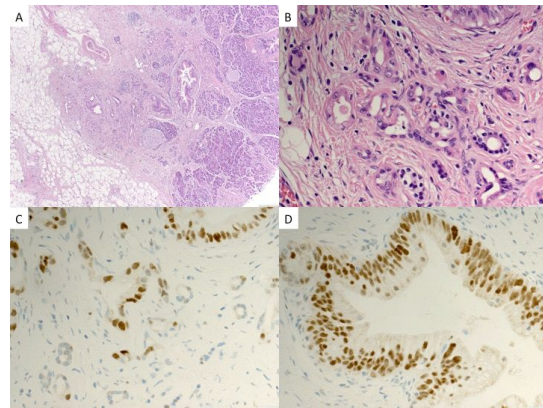
(2) IPMN の発育進展に従って MUC13 が高発現し予後不良との有意な相関を示す：104 例の IPMN について、その悪性化と関連するマーカーの探索を行い、MUC13 が IPMN の高異型度や臨床予後不良との有意な相関を示すことを見出し、膵管内からのアプローチによる術前診断に有益となる可能性を示した。



[図 1: IPMN 異型度と MUC13 タンパク質発現]

(3) AFL は膵癌の前癌病変の可能性はある：膵癌前駆病変の一つとして提唱されている Atypical flat lesion (AFL) についてその周囲組織を含めてその意義を検討し、膵癌前駆病変としての可能性を示唆する結果を得た。膵切除標本 405 例の内 70 例(約 18%)に AFL 及びその類似病変を見出した。ヒトにおける AFL は家族性膵癌においては確認されるが、孤発性膵癌においてはほとんど認めない

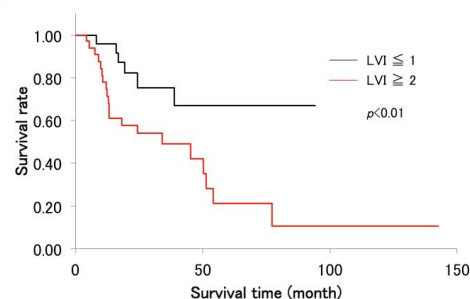
との報告がある。我々の結果はそれより高い頻度である他、非膵癌症例における背景膵においても AFL が確認された。さらに p53 の過剰発現を示すものもあり、膵癌前駆病変としての可能性が示唆された。



[図 2: AFL .A,B: HE 像 ,C: AFL の p53 発現 , D: 近傍 PanIN の p53 発現]

(4) 膵管癌の周辺にみられるリンパ管侵襲の臨床的に有意な評価基準の策定：膵管癌においてリンパ節転移は予後不良因子であり、リンパ管侵襲も予後不良因子と考えられてはいるが、その定量的研究や腫瘍結節におけるリンパ管侵襲像の分布などはほとんど検討されていない。膵癌の最大剖面でのリンパ管侵襲像の数と臨床予後との相関を検討し、有益な評価基準を策定した。また、膵癌周囲のリンパ管侵襲の分布に明らかな偏りが見られることも明らかにした。

Kaplan-Meier curve : LVI cutoff = 2



[図 3: リンパ管侵襲像の数と生存曲線]

以上、膵癌の前駆病変である IPMN、AFL での検討を主体に膵管癌の発育進展の一端を明らかにした。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

福島敬宜, 今 IPMN をどう診るか 病理学診断 up date および鑑別診断 IPMN 最新の病理学的定義. 肝胆膵, 査読なし, 74(4), 2017, 511-517

福島敬宜: 膵管内腫瘍性病変 (IPMN, ITPN, PanIN) の概念と病理学的取扱い. 病理と臨床, 査読なし, 34(8), 2016, 809-809,

Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Brosens LA, Fukushima N, ほか 15 名.: A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. Am J Surg Pathol., 査読あり, 39(12), 2015:1730-1741 DOI: 10.1097/PAS.0000000000000533

Saito M, Imada H, Suzuki T, Sata N, Yasuda Y, Maetani I, Fukushima N.: Distinct patterns of peritumoral histological findings in subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Ann Diagn Pathol. 査読あり, 19(5), 2015, 347-52. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.07.005

福島敬宜: 膵癌の分子異常, 膵癌・胆道癌 - 基礎と臨床の最新研究動向 - 日本臨床, 査読なし, 73 巻 増刊号 3, 2015, 11-15.

Fukushima N, Zamboni G: Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: update on the surgical pathology and molecular genetics. Seminar in Diagnostic Pathology. 査読あり, 31(6), 2014, 467-474 DOI: 10.1053/j.semmp.2014.08.007.

福島敬宜: IPMN の病理 Update. 医学のあゆみ, 査読なし, 249(2) 2014, 150-155

〔学会発表〕(計13件)

Morita K, Mito K, Oshiro H, Sata N, Niki T, Fukushima N, Prognostic significance of the number of involved lymphatic vessels in patients with resectable pancreatic head cancer. United States & Canadian Academy of Pathology's 106th annual meeting, 2017.3.7, San Antonio, TX, USA.

Mito K, Saito M, Morita K, Maetani I, Sata N, Mieno M, Fukushima N, Prognostic values and clinicopathological significances of MUC13 and AGR2 expressions in intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) of the pancreas. United States & Canadian Academy of Pathology's 106th annual meeting, 2017.3.7, San Antonio, TX, USA.

Fukushima N: Overview of the Baltimore consensus. - JPS & IAP Symposium 10; Precursor Lesions in the Pancreas-Current Concepts. The 20th meeting of the International Association of Pancreatology (IAP), 2016.8.6, Sendai

Fukushima N: Pathological classification of pancreatic neoplasm: new JPS classification. Classification of Pancreatic Cancer The 20th meeting of the International Association of Pancreatology (IAP), 2016.8.8, Sendai

福島敬宜: 膵管内腫瘍性病変の概要と改訂ボルチモア・コンセンサス. 第105回日本病理学会総会. 2016年5月12日, 仙台.

森田剛平, 森田剛平, 三登久美子, 仁木利郎, 福嶋敬宜. 膵癌前癌病変としての Atypical flat lesion(AFL)の病理組織学的検討. 第105回日本病理学会総会. 2016年5月13日, 仙台.

三登久美子, 齋藤倫寛, 森田剛平, 前谷容, 福嶋敬宜: 主膵管内にポリープ状に発育する破骨細胞様巨細胞(OGCs)を伴う退形成癌の臨床病理学的検討. 第105回日本病理学会総会. 2016年5月12日, 仙台.

福嶋敬宜: "早期"膵癌とその前駆病変 - 病理学的視点から -, 第131回信州膵胆管研究会, 2015年9月5日, 松本.

福嶋敬宜: "早期"膵癌とその前駆病変の病理. 第4回大橋消化器セミナー, 2015年7月9日, 東京.

福嶋敬宜: 膵腫瘍の病理 update. 第32回群馬胆・膵疾患検討会, 2015年7月4日, 前橋.

福嶋敬宜: 嚢胞状を示す膵病変の病理学的理解. 第46回日本膵臓学会大会, 2015年6月20日, 名古屋.

福嶋敬宜: "早期"膵癌とその前駆病変 - 病理学的視点から - 鈴鹿肝胆膵画像研究会, 2015年2月5日, 鈴鹿.

福嶋敬宜: 膵腫瘍の病理診断 - その基本から最近の話題まで -. 奈良県立医大膵癌セミナー, 2014年10月24日, 奈良.

〔図書〕(計4件)

Fukushima N, Zamboni G: " Neoplastic Lesions of the Exocrine Tissue: Benign Cystic Neoplasm of the Pancreas ". 6.2 -

Histologic classification and staging of cystic neoplasm. In The Pancreas -An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery, Third Edition (Eds: Hans G. Beger; Andrew L. Warshaw; Ralph H. Hruban; ほか8名), Wiley-Blackwell, (in press)

福嶋敬宜: . 癌取扱い規約とWHO分類の概要と相違 - 膵腫瘍. In 胆道癌・膵癌 - 腫瘍病理鑑別診断アトラス(鬼島宏, 福嶋敬宜編), 文光堂, 東京, 2015, pp8-13.

福嶋敬宜: 第3部 鑑別ポイント. PanIN vs IPMN. In 胆道癌・膵癌 - 腫瘍病理鑑別診断アトラス(鬼島宏, 福嶋敬宜編), 文光堂, 東京, 2015, pp218-224.

福嶋敬宜: 8 胆道・膵臓 - in 病理組織マップ&ガイド(深山正久編), 文光堂, 東京, 2014, 135-146

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福嶋敬宜 (FUKUSHIMA Noriyoshi)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号: 40384937

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし