S2-01

胆管上皮内異型病変の組織細胞化学的解析：胆管癌早期診断へのアプローチ

佐々木 素子, 中沼 安二

金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学

肝内結石症や膵胆管合流異常症を背景に発生する胆管癌の多段階発癌過程には、胆管上皮内異型病変/biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) がしばしば認められ、前癌病変あるいは早期癌病変と考えられてきた。また、胆管系には Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) という予後の良い一群の腫瘍があることが確立され、前癌病変と位置づけられている。最近、K-ras 変異マウスやヒト前立腺癌において前癌病変には細胞老化がみられ、細胞老化の制御異常が発癌に重要とされる。そこで、胆管癌発癌過程における細胞老化の関与について、肝内結石症に合併する BilIN (BilIN-1,2、異型病変; BilIN-3、上皮内癌)、癌、IPNB における細胞老化マーカー p16 と老化制御関連ポリコム群蛋白 EZH2 発現を検討した。また、MUC ムチンコア蛋白発現との関連も検討した。胆管癌の多段階発癌過程では P16 と EZH2 発現に有意な逆相関があり、BilIN-1,2 の段階で p16 高発現を示す細胞老化がみられること、BilIN-3、浸潤癌では EZH2 高発現を示すことが明らかとなった。IPNB でも、浸潤癌を伴う群では EZH2 高発現を認めた。EZH2 はプロモーター領域メチル化を介して p16INK4a 発現を抑制していた。胆管癌の多段階発癌過程では、BilIN-1,2 の早期段階から胃表層型ムチンである MUC5AC 発現が出現し、癌、IPNB でも高率に MUC5AC 発現を認めた。さらに、BilIN、IPNB の一部は CDX2 ホメオボックス蛋白依存性に MUC2 発現を伴う腸型分化を示した。MUC1/DF3 発現は BilIN-3、浸潤癌の段階で著明に亢進し、EZH2 発現と正の相関を示した。胆管癌の多段階発癌過程では、EZH2 が、発癌、進展の鍵となる分子と考えられた。

S2-02

膵胆管系腫瘍 — 難治性腫瘍 — の早期診断システム確立への挑戦

東 美智代, 横山 勢也, 北本 祥, 米澤 傑

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻腫瘍学講座人体がん病理学

膵胆管系の癌は、最新技術を用いても、未だに早期発見どころか治癒を望める段階での診断が不可能であることが多く、手遅れになる可能性の高い最も難治性の癌である。このような現状を打破するために、膵胆管系腫瘍の「早期診断法の確立」あるいは「悪性度を規定する分子標的の同定」が望まれている。我々は、独特のコア蛋白を有する高分子糖蛋白であるムチンに着目し、様々なヒト腫瘍におけるムチンの発現と、生命予後を含む臨床病理学的因子との関連性について検討を行ってきた。なかでも、ムチンコア蛋白「MUC」については、MUC1[+]MUC2[-]MUC4[+] の発現が予後不良因子であることを見いだしてきている。特に膵管内乳頭粘液性腫瘍ではムチン発現を加味した腫瘍分類が世界的に認められている。また各々のムチン発現がプロモーター領域のメチル化やヒストンの化学修飾等による発現制御を受けていることも明らかにしている。現在は病理組織標本のみではなく、より侵襲性の低い針生検標本や体液（膵液や胆汁）等を用いて、コア蛋白発現やメチル化状況の解析を進めており、今までに得られた知見を、膵胆管系腫瘍の早期診断に応用しようとしている。既に、血液・含嗽液等の体液から異常メチル化を診断応用する研究が多く報告されており、体液を用いたメチル化診断法の有用性が示されている。しかし、膵液や胆汁では、その消化液としての厳しい環境もあり、さらに高感度で分離能の優れた解析法が必要とされている。この点において、我々の開発した新規メチル化パターン解析法（国際特許出願中）を用いることで、極微量なサンプルから再現よくメチル化パターンを高感度に検出できることが、消化液（膵液や胆汁）を用いた予備の実験により明らかとなっている。術前に腫瘍の悪性度や進展度が推測しえれば、患者側・医療側にとってもその利益は大きい。