

2020年2月27日

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科  
国立大学法人 東北大学病院  
医療法人徳洲会 札幌東徳洲会病院医学研究所  
国立大学法人 旭川医科大学

## 治療経過が良い胆管がん（胆管内乳頭状腫瘍）の判別が可能に - 胆管がんの早期発見や有効な診療法開発に期待 -

### 【発表のポイント】

- 胆管がんのうち胆管内乳頭状腫瘍において、1型および2型の2種類の異なる型の性質および治療後の経過の違いを明らかにした。
- 1型は治療経過が良く、2型は治療経過が悪いことが明らかになった。
- 2種類の胆管内乳頭状腫瘍を早期に判別することで、胆管がんの早期発見や有効な診療法開発につながることを期待される。

### 【概要】

胆管がんは治療が難しく、治療後の経過も悪いがんの一つです（図1）。胆管がんには胆管内乳頭状腫瘍と呼ばれる特徴的な形態を示す腫瘍が観察されますが、胆管内乳頭状腫瘍が臨床的にどのような意味を持つかについては不明の点が多く、論争の的となっていました。さらに、胆管内乳頭状腫瘍には病理学的な形態の違いから1型および2型に分類されますが（図2）、それらの性質の違いは不明でした。今回、東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野古川徹教授らのグループは胆管内乳頭状腫瘍の36症例を臨床病理学的、分子病理学的に調べ、1型と2型では遺伝子の働きやタンパク質の量などの性質が異なり、2型では治療後の経過が悪いことを明らかにしました。今回の研究成果は、胆管内乳頭状腫瘍には性質の異なる2種類の型が存在し、それらの特徴をとらえて早期に診断することが重要であることを示し、そのための診断マーカーや治療標的の候補分子を明らかにした重要な報告です。今後、胆管がんの診療において胆管内乳頭状腫瘍に固有の診断マーカーや治療標的の開発が進められ、より有効な診療を可能にすることが期待されます。

本研究成果は *Journal of Pathology* 誌に、2020年2月26日（水）10時（英国時間、日本時間2月26日（水）19時）にオンライン公開されました。

## 【研究内容】

胆管がんは診断、治療が難しいがんとして知られ、2017年度のがん統計においては全国での年間死亡者数が19,000人ほどと、各種臓器がん死亡数中第6位を占めています。そのため、早期診断に有用なバイオマーカーや効果的治療法の開発が望まれています。胆管がんを病理学的に詳しく調べることで診断マーカー候補や治療標的を明らかにすることができます。胆管がんの中には胆管内乳頭状腫瘍と呼ばれる特徴的な形態を示す腫瘍が存在することが2001年に本邦の研究者により報告されましたが、その臨床的な意義については不明な点が多く、論争の的となっていました。さらに、胆管内乳頭状腫瘍には病理学的に1型、2型の2種類の腫瘍が存在することが示唆されていましたが、それらがどのように異なるのか、詳細な性質は不明でした。

今回、東北大学大学院医学系研究科消化器外科学分野青木泰孝（あおき やすたか）大学院生、畠達夫（はた たつお）非常勤講師、青木豪（あおき たけし）助教、水間正道（みずま まさみち）院内講師、海野倫明（うんの みちあき）教授、病態病理学分野大森優子（おおもり ゆうこ）助教、古川徹（ふるかわ とおる）教授、札幌東徳洲会病院医学研究所小野裕介（おの ゆうすけ）部門長、旭川医科大学医学部内科学講座水上裕輔（みずかみ ゆうすけ）准教授のグループは、胆管内乳頭状腫瘍の多数の臨床例について1型、2型の分類と、その臨床的特徴、治療後の経過、遺伝子異常との関連を調べ、1型および2型胆管内乳頭状腫瘍の特徴、独自性、臨床病理学的な意義を明らかにすることを目的として、3つの施設において共同研究を行いました。

東北大学で外科手術を受けた胆管内乳頭状腫瘍の36例を病理学的形態を指標に1型22例、2型14例に分け、臨床病理学的特徴、31個のがん関連遺伝子変異、および、がん関連タンパク質の発現異常について調べました。1型胆管内乳頭状腫瘍は細かく細い突起状の形態が特徴の腫瘍で、肝臓内の胆管に主に発生し、がんが管腔内にとどまる非浸潤がんが多く、治療経過も比較的良いことがわかりました。一方で、2型はゴツゴツした不揃いな形態を示し、肝臓外の胆管に主に発生し、胆管周囲に浸潤する浸潤がんが多く、治療経過が悪いことが示されました。また、遺伝子解析では、消化液を産生するすい臓にできる粘液産生性のがん（粘液産生すい臓がん）に特徴的に見られる*GNAS* 遺伝子や*KRAS* 遺伝子の変異、進行したすい臓がんが多い*SMAD4* 遺伝子や*TP53* 遺伝子の変異、また、大腸がんで多く見られる*WNT* 遺伝子群の変異が確認されました。さらに、胆管がんではあまり知られていなかった*STK11* 遺伝子の変異が認められました。特に、*KRAS* 遺伝子と*GNAS* 遺伝子の変異は1型胆管内乳頭状腫瘍に、*TP53* 遺伝子変異と*SMAD4* 遺伝子の変異は2型胆管内乳頭状腫瘍に多く認められました。これらの結果は、胆管内乳頭状腫瘍には粘液産生すい臓がんに類似した遺伝子の変異を示し、治療経過が比較的良い1型と、一般的なすい臓がんや胆管がん

一部類似した性質を示し、治療経過の悪い 2 型が存在することを明瞭に示しています。

今回の研究成果は、胆管内乳頭状腫瘍には性質の異なる 2 種類の型があり、特徴をとらえて早期に診断することが重要であることを示した重要な報告です。検出された遺伝子異常は診断マーカーや治療標的の候補となるもので、難治性である胆管がんの中で胆管内乳頭状腫瘍を効率よく見出し治療する方法が開発されることが期待されます。

#### **【支援元】**

本研究は日本学術振興会科学研究費補助金（基盤研究 B）課題番号 16H05410 「膵管癌と胆管癌の比較から見た発癌過程の解明」（研究代表者 海野倫明）による支援を受けて行われました。

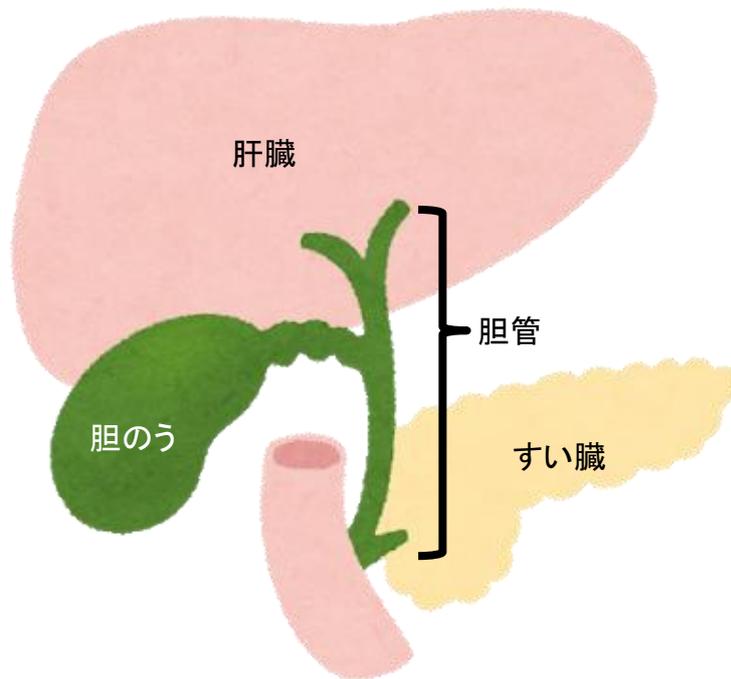


図 1. 胆道がんは、肝臓で作られた胆汁を貯める胆のうにできるがんと、胆汁の通り道(胆管)にできるがんに分類される。胆管内乳頭状腫瘍は胆管にできるがんのひとつ。

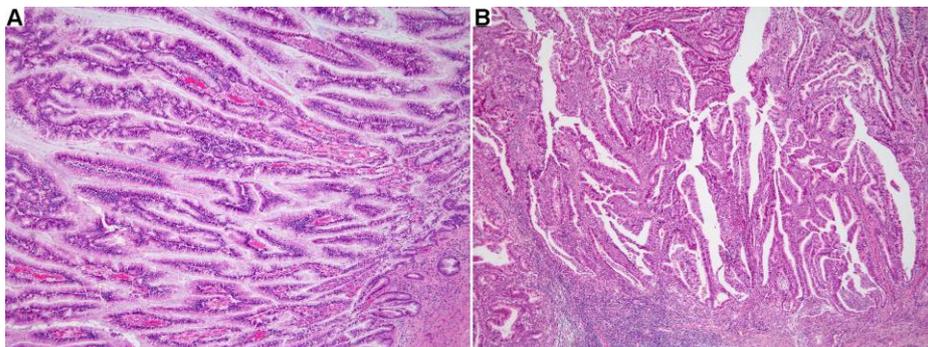


図 2. 胆管内乳頭状腫瘍1型(左 A)と2型(右 B)の組織染色による顕微鏡写真。1型は細かく細い突起状の形態がみられるが、2型はゴツゴツした不揃いな形態を示す。1型は治療経過が良く、2型は治療経過が悪い。それぞれに特徴的な遺伝子異常が認められる。

**【論文題目】**

Title: Intraductal papillary neoplasms of the bile duct are consisted of two distinct types specifically associated with clinicopathological features and molecular phenotypes

Authors: Yasutaka Aoki, Masamichi Mizuma, Tatsuo Hata, Takeshi Aoki, Yuko Omori, Yusuke Ono, Yusuke Mizukami, Michiaki Unno<sup>1</sup>, and Toru Furukawa

タイトル：胆管内乳頭状腫瘍には特徴的な臨床病理学的徴候と分子異常に関連した2種類の腫瘍が存在する

著者名：青木泰孝、水間正道、畠達夫、青木豪、大森優子、小野裕介、水上裕輔、海野倫明、古川徹

雑誌名：Journal of Pathology

DOI: 10.1002/path.5398

**【お問い合わせ先】**

**（研究に関すること）**

東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野

教授 古川 徹 （ふるかわ とおる）

電話番号： 022-717-8149

Eメール： toru.furukawa@med.tohoku.ac.jp

**（取材に関すること）**

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号： 022-717-7891

FAX 番号： 022-717-8187

Eメール： pr-office@med.tohoku.ac.jp