



## 膵臓がんの前がん病変である膵のう胞 IPMN における 新しい遺伝子異常の発見

### ハイライト

---

- 膵臓には種々の「のう胞」が生じるが、その一つである IPMN から膵臓がんが生じることがある。
  - 網羅的な遺伝子変異解析を行い IPMN がどのように異常を蓄積し悪性化していくかの経路を解明した。
  - これまで知られていなかった *KLF4* 遺伝子の異常が発見された。この遺伝子異常は特に悪性度の低いタイプの IPMN に多かった。
  - 本研究の結果は今後、膵のう胞で経過観察されている患者さんの発がんリスク層別化に使える可能性がある。
- 

愛知県がんセンター遺伝子病理診断部の細田和貴部長は、米国ジョンス・ホプキンス大学、中国医学科学院との国際共同研究により、膵臓がんの前がん病変<sup>1)</sup>である膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) で新たに *KLF4* 遺伝子変異が高頻度に見られることを発見しました。

膵臓には種々の袋状の病変 (膵のう胞) が生じますが、その中で腫瘍の性格を持ち膵臓がんの前がん病変として重要なものに IPMN があります。研究グループは、この IPMN が時間の経過とともに悪性度を高めていくメカニズムの解明について取り組みました。外科手術で切除された IPMN の複数の領域からレーザー光により顕微鏡下で腫瘍細胞だけを正確に切り取り、腫瘍細胞のもつ遺伝子異常を次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析<sup>2)</sup>法で解析しました。その結果、IPMN 中にある悪性度の低い部分と悪性度の高い部分 (上皮内がんに相当) がどの程度の異常を蓄積しながら進展していくかが明らかとなりました。特に、低悪性度の IPMN の約 50% で *KLF4* 遺伝子に特定の変異があることが分かりました。この遺伝子変異は高悪性度の領域ではわずかしかみられませんでした。今後、膵のう胞の診療において、この *KLF4* 遺伝子異常の解析が発がん化のリスクを評価するマーカーとして使える可能性があることが示唆されます。

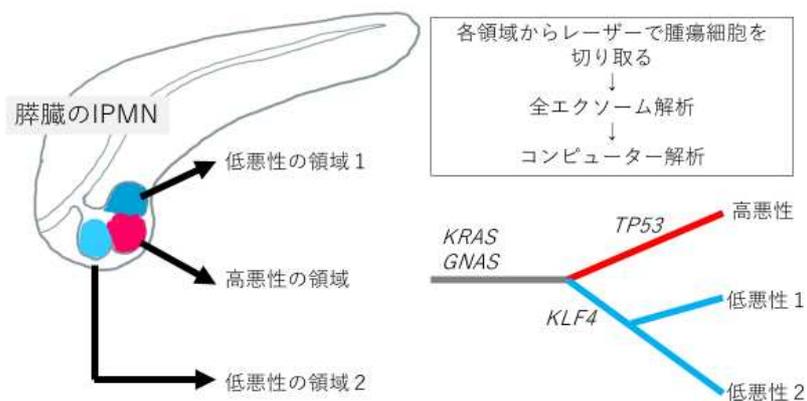
本研究は英国消化器病学会が発行する *Gut* 誌に 10 月 7 日にオンライン掲載されました。

## 研究の背景

膵臓がんは非常に予後の悪い難治性のがんの一つで、多くの場合治癒的な外科手術ができない進行がん、あるいは転移性がんの状態で見られます。治療には化学療法、放射線療法が行われますが、これによっても治癒に至ることが難しいのが現状で、膵臓がんの根治的な治療には早期発見・早期治療が非常に重要です。膵臓がんの前がん病変の一つに IPMN という腫瘍があります。これは膵臓から分泌される消化酵素を腸に運ぶ膵管が袋状に拡張し、その中で腫瘍化した細胞が増える疾患で、腹部画像検査により検出することが可能です。この IPMN を画像検査を用いて経過観察し、上皮内がんの段階で見出し治療する取り組みが積極的に行われています。しかし、どのタイプの IPMN ががんになり、どのタイプががんになることなく一生を終えるのかを明瞭に区別できる方法は今だ確立していません。

## 研究内容と成果

この国際共同研究では、外科切除された IPMN から顕微鏡下で腫瘍細胞を切り出し、その遺伝子について次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析を行い、コンピューターアルゴリズムで解析しました。検討した IPMN には低悪性度（腺腫）と高悪性度（上皮内がん）の両方の成分が含まれ、その両者を解析することで、段階的に悪性化していく上で重要な異常や、各々の病変が独自に異常を蓄積していく様子を分析できるようにデザインしました。合計 17 腫瘍、76 病変（低悪性度 49 病変、高悪性度 27 病変）に対し全エクソン解析を行いました。この結果、IPMN の低悪性度病変と高悪性度病変に遺伝子変異数自体には明らかな差はありませんでした。しかし今回、低悪性度病変で優位に *KLF4* 遺伝子という、細胞の分化決定に関わる遺伝子に異常（ホットスポット変異）があることが新たに分かりました。この変異は別の患者さんの IPMN から採取されたのう胞液 63 例による解析でも確かめられました。この他、膵臓がんでは指摘されている *TP53* 異常は高悪性度病変のみに低頻度にみられ、浸潤に関与しているとされる *SMAD4* 変異はありませんでした。



## 今後の展望

今回発見された *KLF4* 遺伝子変異は低悪性度 IPMN で高頻度にみられました。この遺伝子異常は、膵のう胞疾患の診療において、診断とがん化のリスク評価の有用なマーカーとなる可能性を秘めており、今後の研究の進展が期待されます。

## 用語解説

1) 前がん病変：正常な組織と比べ、がんが発生しやすい状態に変化した組織。膵臓では低悪性（腺腫）とよばれるがん化のリスクの低い状態から高悪性（上皮内がん）とよばれるがん化のリスクの高い状態の病変がこれに相当する。

2) 全エクソーム解析：ヒトのゲノムのうち、タンパク質の情報をもつエクソン配列のみを網羅的に解析する手法。次世代シーケンサーを用い約 2 万個の遺伝子の DNA 塩基配列を解析する。

## 掲載論文

### 【タイトル】

Multi-region Whole Exome Sequencing of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Reveals Frequent Somatic *KLF4* Mutations Predominantly in Low-Grade Regions

### 【著者】

Kohei Fujikura\*, Waki Hosoda\*, Matthäus Felsenstein\*, Qianqian Song\*, Johannes G. Reiter, Lily Zheng, Violeta Beleva Guthrie, Natalia Rincon, Marco Dal Molin, Jonathan Dudley, Joshua D. Cohen, Pei Wang, Catherine G. Fischer, Alicia M. Braxton, Michaël Noë, Martine Jongepier, Carlos Fernández-del Castillo, Mari Mino-Kenudson, C. Max Schmidt, Michele T. Yip-Schneider, Rita T. Lawlor, Roberto Salvia, Nicholas J. Roberts, Elizabeth D. Thompson, Rachel Karchin, Anne Marie Lennon, Yuchen Jiao+, Laura D. Wood+ (\*These authors contributed equally, +Correspondence)

### 【掲載誌】

Gut

## 問合せ先

<研究に関すること>

愛知県がんセンター

遺伝子病理診断部

部長 細田和貴

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

Tel : 052-762-6111 (内線 6208)

E-mail : whosoda@aichi-cc.jp

<広報に関すること>

愛知県がんセンター

運用部経営戦略課

細井、水野

Tel : 052-762-6111 (内線 2510)

Fax : 052-764-2963

E-mail : n.mizuno@aichi-cc.jp