

審査の結果の要旨

氏名 毛利 大

本研究は、予後不良な疾患である膵癌の前癌病変のひとつである膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) について、当院で膵切除術を受けた 25 人の IPMN 患者を対象に検討した。この 25 症例を病理学的に特徴的な形態を示す gastric-, intestinal-, pancreatobiliary-, oncocytic-type の 4 つのサブタイプに分類し、頻度の多いサブタイプである gastric-type と intestinal-type の 2 群間で、臨床病理学的な項目と、膵癌で報告されている発癌に関与する遺伝子の比較検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. IPMN を組織学的形態と特異的ムチン染色により 4 つのサブタイプに分類したところ、gastric-type と intestinal-type が 2 つの主要なサブタイプであった。Intestinal-type の IPMN の方が有意に、主膵管径は太く、壁在結節を伴い、組織学的な異型度が高いという結果を得た。
2. 手術検体から DNA を抽出し、膵癌や IPMN で報告されている KRAS、BRAF、PIK3CA の遺伝子変異をダイレクトシーケンス法を用いて解析した。BRAF、PIK3CA については 2 群間で有意差を認めなかったが、KRAS は gastric-type で有意に高頻度の活性型遺伝子変異を認めた。
3. KRAS の下流に存在する代表的シグナル伝達系である MAPK シグナルの中心的分子である ERK の活性化について、リン酸化抗体を用いた免疫染色にて検討を行った。KRAS の変異と ERK のリン酸化は強い相関を示しただけでなく、gastric-type では intestinal-type にくらべ有意に KRAS の変異と ERK のリン酸化を伴っていた。
4. 蛋白発現の検討として、p16^{INK4a}、SMAD4、TP53 蛋白の免疫組織化学染色を行った。いずれもやや高頻度に intestinal-type で発現の異常を認めたが、統計学的な有意差は認めなかった。TP53 に関しては、サブタイプではなく、組織学的異型度が高度なほうが有意に異常集積を認めた。

以上、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) について、gastric-type の IPMN は組織学的には比較的低異型度と考えられているものの、intestinal-type よりもむしろいわゆる通常型膵癌である膵管腺癌に近い遺伝子異常のパターン、すなわち高頻度の KRAS 遺伝子変異と下流の MAPK シグナルの活性化が存在し、この二者が近い関係にあると示唆され、一方で KRAS

の変異を持たないが組織学的異型度の高い **intestinal-type** は異なる発癌経路を経ると推察された。本研究は、サブタイプにより **IPMN** から膵癌へ進展するメカニズムに違いがあることを示唆するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。