

平成 31 年 4 月 24 日

平成 30 年度独立行政法人日本学術振興会
藤田記念医学研究振興基金研究助成事業研究概要報告書

独立行政法人日本学術振興会理事長殿

研究者所属・職 東京慈恵会医科大学 外科学講座 助教
氏 名 春木 孝一郎

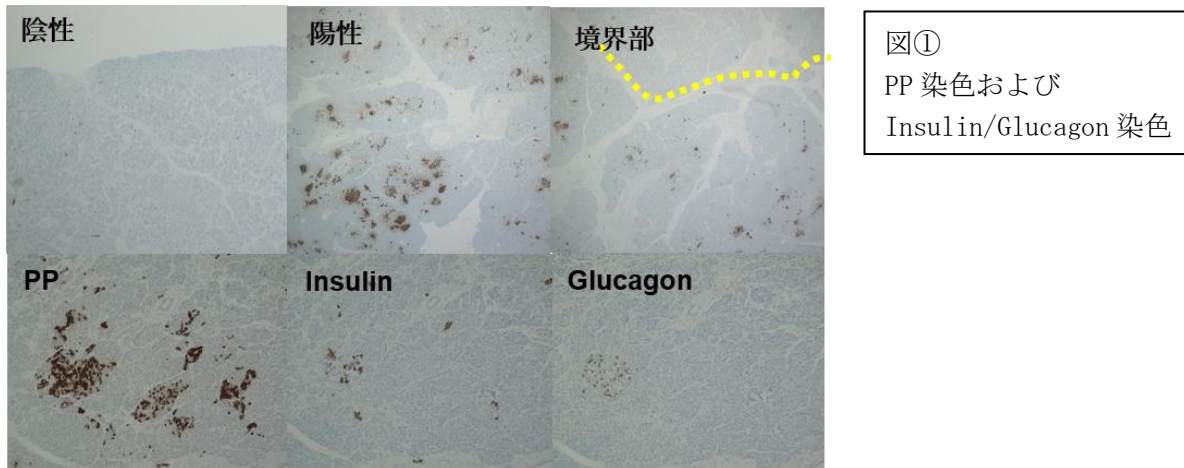
本助成事業による研究について、次のとおり報告します。

1. 研究課題名 腹側膵および背側膵由来膵臓癌の腫瘍学的特徴・予後に関する検討 (英文名) Clinicopathologic assessment of pancreatic ductal adenocarcinoma in relation to embryonic development
2. 研究実施期間 平成 30 年 4 月 1 日～平成 31 年 3 月 31 日
3. 助成金額 1,000 千円
4. 研究の目的 【全体構想】本研究は、腹側膵由来膵癌 (Ventral Pancreatic Cancer: VPCa) と背側膵由来膵癌 (Dorsal Pancreatic Cancer: DPCa) という概念の確立により、患者一人一人の背景因子に合わせた最適化医療 (Precision Medicine) への新たな切り口を展開することを目的とする。 【背景】膵癌による死亡者数は増加傾向にあり、米国においては 2030 年には癌死因第 2 位に上昇すると見込まれている。現在外科的切除のみが膵癌における根治治療と見なされているが、早期発見が困難であり、手術可能症例は膵癌全体の 20% にすぎない。また、外科手術手技・放射線療法・化学療法・周術期管理の向上にも関わらず、根治切除施行症例においても 5 年生存率 25%、膵癌全体の 5 年生存率は 6% と非常に予後不良な疾患の一つである。 膵臓は胎生期に腹側膵・背側膵が癒合することにより形成される。腹側膵は成人における膵頭部背面 (膵鉤部) を、背側膵は成人における膵頭部前面と膵体尾部を形成する事が知られているが、膵臓癌において発生学的に異なる腹側膵由来膵癌 (VPCa) と背側膵由来膵癌 (DPCa) では腫瘍学的特徴が異なる可能性があるとの着想に至った。 【目的】病理学的に Pancreatic Peptidase (以下 PP) の免疫組織化学染色を行う事で、腹側膵 (PP: 陽性) と背側膵 (PP: 陰性) を鑑別可能であることが過去の研究により示されている。今回、はじめに PP 染色を用いて膵頭部腫瘍が VPCa と DPCa に鑑別可能か明らかにする。さらに VPCa・DPCa における癌抑制遺伝子 (TP53 / CDKN2A / KRAS / SMAD4) の変異・発現に差があるかを評価することで VPCa・DPCa の腫瘍学的特徴を明らかにする。

5. 研究概要報告

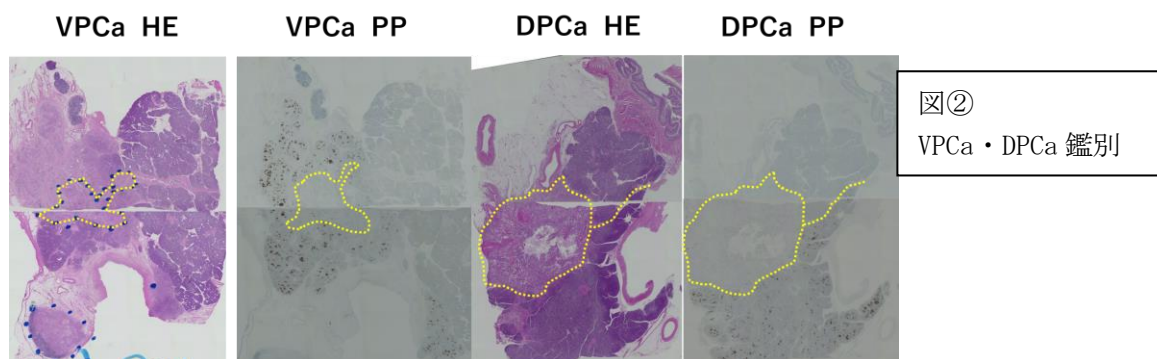
1) 正常膵組織を用いた腹側膵と背側膵の鑑別に関する基礎検討

はじめに既報通りに腹側膵と背側膵の鑑別が可能であることを確認した。肝門部胆管癌症例で膵頭十二指腸切除を施行した患者の正常膵を用いて、Pancreatic Polypeptide(PP)免疫染色を施行した。下記に代表的な染色像(上段：PP 陰性部、陽性部、境界部)を示す。また既報通り、PPが膵臓ラ氏島に染まっていることを、Insulin / Glucagon 染色との連続切片で確認した(下段：PP 陽性部、Insulin 染色、Glucagon 染色)(図①)。



2) 腹側膵由来膵癌(VPCa)・背側膵由来膵癌(DPCa)の鑑別

2012年から2018年の間に当科で膵切除術(膵頭十二指腸切除術または膵体尾部切除)を施行された患者のうち、病理学的にPancreatic Ductal Adenocarcinoma(PDAC)と診断された成人患者を対象とした。腫瘍が膵臓内に留まる径の小さい腫瘍から検討を始め、腫瘍周囲組織の評価可能な最大径が45mm以下の症例52例を抽出し、抗PP抗体を用いて免疫染色を施行した。下記に代表的なVPCaとDPCaの病理画像を提示する(図②)。PP免疫染色を施行すると、全周性に腫瘍が正常膵組織で取り囲まれている症例はほぼ存在せず、十二指腸・脂肪組織などの周囲組織に浸潤する症例が大半であることが確認された。これらに症例に関してはVPCa・DPCa鑑別のための評価基準を新たに定める必要性があることが分かった。



3) まとめ

膵切除検体においてVPCa・DPCaはPP免疫染色で鑑別可能であったが、周囲組織浸潤例では鑑別のための評価基準を定める必要性があることが分かり、現在評価系の確立中である。今後VPCa DPCaにおける遺伝子変異・発現の違いをTP53・CDKN2Aの免疫染色、KRAS・SMAD4変異を抽出したDNAを用いたPyrosequencingで検討し、VPCa・DPCaの腫瘍学的特徴を明らかにしたい。

6. 研究成果の発表について

独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業の英文称：
「JSPS Fujita Memorial Fund for Medical Research」

研究者所属・職 東京慈恵会医科大学 外科学講座 助教

氏 名 春木 孝一郎

○論文発表 発表者名、テーマ名、発表誌名・巻号、発刊年月を記入してください。
また、別刷り2部を必ず添付してください。

なし

○口頭発表 発表者名、テーマ名、会合名、発表年月日を記入してください。

なし

○著 書 著者名、出版社名、刊行年月日、共著または単著の別を明記してください

なし

注：

- (1) 研究成果を学会誌等で発表する場合には、独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業による助成を受けた旨を必ず明記して下さい。
また、その別刷り2部を「研究概要報告書」と共に必ず提出して下さい。
- (2) 本基金の助成に係る代表的な論文、口頭発表及び著書にはタイトルの前に○を付けて下さい。