

特別講演

主催 埼玉医科大学病理学教室 ・ 後援 埼玉医科大学卒後教育委員会
平成17年4月26日 於 埼玉医科大学第二講堂

膵臓癌のゲノム解析とそのインパクト

古川 徹

(東北大学大学院医学系研究科 分子病理学分野)

膵臓癌(膵癌)は非常に予後不良であり、全体の5年生存率は5%に満たない。予後不良であることは現時点での予防、診断、治療方法がはなはだ不十分であることを示唆する。演者らはこれまで膵癌の分子病理機構を解明することにより診断、治療に有効な分子を同定することを目標として研究を進めてきた。ここでは成果について紹介する。

演者らは膵癌における遺伝子異常をゲノムレベルで把握するためにcomparative genomic hybridization (CGH)によるDNAコピー数の異常のスクリーニング、また、マイクロサテライト解析による詳細な染色体領域の解析を行い、その結果、膵癌においては1p36, 6q21-q26, 9p21, 12q21-q23, 17p13, 18q21-q22にloss of heterozygosity (LOH)が、8q, 20qに増幅が高頻度に認められることを明らかにした。この複数の染色体にわたる複雑な変化は膵癌固有の非常に特徴的な変化である。膵癌に認められるこれら特徴的な染色体領域のコピー数の異常を診断に応用すべく、ERCP時に膵液を採取した膵液中の細胞を検体としてfluorescence in situ hybridization (FISH)法により特定の染色体領域のコピー数の異常を検出し、その結果を診断に応用する膵液FISH法を開発した。種々の膵疾患患者32症例における検討で、感度特異度ともに実際の診断に十分応用可能なレベルであることを示した。

LOHが高頻度に認められる領域には腫瘍抑制遺伝子が存在することが示唆される。演者らは高頻度欠失領域が認められる第6番、12番、18番染色体に着目し、その詳細な解析を行った。そして、欠失が集中している12q21-q22のゲノムクローニングによる解析から*DUSP6*/*MKP-3*を同定した。*DUSP6*は、*MAPK1*/*ERK2*を特異的基質とする脱リン酸化酵素であり、生理的にnegative feedback loopを形成して*MAPK1*の活生を調節している分子である。膵癌培養細胞において

*DUSP6*の構造変異の有無、発現の変化を検索したところ、遺伝子変異は検出されなかったが発現が高頻度に減弱、消失していることを見出した。さらに、膵癌組織における解析で、膵癌の前駆病変である膵上皮内腫瘍性病変(PanIN)においてはほとんどでその発現が亢進しているが、浸潤癌の50%程度ではその発現が減弱、消失していることを見出した。このことから、膵癌においては*KRAS2*の機能亢進性の変異が頻繁に認められ、その下流の*MAPK*信号伝達系が恒常的に活性化されているが、それにさらに*DUSP6*の発現減弱・消失によるfeedback調節機構の破綻が加わって*MAPK1*のより恒常的な機能亢進を来し、癌の発生進展に寄与している可能性が示唆される。また、*KRAS2*の変異はPanINの段階で既に認められるが、PanINでは*DUSP6*が、*KRAS2*変異による*MAPK*の活性化に拮抗して強発現し、浸潤癌に至るのを阻止している可能性がある。実際に演者らは膵癌細胞において*DUSP6*を強発現させると*MAPK1*の脱リン酸化が誘導され、増殖の抑制、細胞死の誘導が認められることを見出した。以上より、*DUSP6*は膵癌発生進展過程において腫瘍抑制遺伝子として機能していることが示唆される。さらに、膵癌における*DUSP6*発現抑制の機構としてhypermethylationが関与していることも見出し、hypermethylationは低分化型癌で高頻度に認められ、その発生進展に関与している可能性が示唆された。

現在、*MAPK1*により顕著に発現が誘導される遺伝子として80遺伝子を抽出し、それらを中心に解析を進めている。今後は、*DUSP6*を用いたあるいは*RAS*-*MAPK*経路を標的とした分子診療が膵癌の新たな診療手段として期待されるものと思われる。

(文責 清水道生)