

膵臓がんはどのようにして発生・進行するのか：膵臓がんの予防、診断、治療法の開発を目指して



東北大学大学院医学系研究科病態病理学分野
古川徹

病理は病気の理（ことわり）を調べる学問です。難治性である膵臓がんがどのようにして発生、進行するかを病理学的に詳しく調べることで膵臓がんの予防法、診断法、治療法を明らかにすることができます。これまでに、膵臓がんは多段階的に発生し、DUSP6, AURKA, SON等の異常により悪性に経過することが、また、膵管内乳頭粘液性腫瘍ではGNASの異常が特異的に関与していることが明らかとなりました。これらの情報をもとに新規の治療薬を開発することで膵臓がんの予後を改善できると考えられます。

● はじめに

膵臓がんは本邦で年間 35000 人ほどが罹患し 31000 人ほどの方が亡くなっている疾患です（2013 年時のデータ：国立がん研究センターがんの統計より抜粋）。罹患数と死亡数が近いということは罹患した方の多くがその病気のために亡くなる、すなわち、治りにくい病気であることを意味し、そのことは膵臓がんに対して現在の医療が十分ではないことを意味します。よって、膵臓がんの予防法、診断法、治療法を新たに開発することが必要となりますが、それには膵臓がんがどのようにして発生、進行するのかをよく知る必要があります。病理学とは病気の理（ことわり）、すなわち、病気が生じる原理、理由、理屈を調べる学問であり、まさに病理学研究によって膵臓がんの発生進行メカニズムを明らかにすることができます。

● 膵臓がんはどのようにして発生するのか

私たち病理学研究者は疾患について調べようとするとき、疾患に侵された部分の組織を顕微鏡でよく見てみるところから始めます。膵臓がんに侵された膵臓をよく見てみるとがんの部分の近くにがんの前段階の変化をきたしている上皮細胞が認められるのに気づきます。それら前段階にある細胞を、主に細胞の形の変化を指標に詳しく調べてみるとさらにいくつかの段階を経ているように見受けられます。私はこのように段階を経て変化しているように見受けられる膵管上皮細胞の形の変化を数値に置き換えて比較し、その結果、膵臓がんは正常細胞が少なくとも 2 段階の変化を経て発生することを見出しました。このように段階を踏んでがんが発生することを多段階発がん機構と呼びますが、膵臓がんにおいても多段階発がん機構が成り立つことがわかりました。膵臓がんの前段階の変化は今日では膵上皮内腫瘍性病変（PanIN）と呼び、多段階発がん機構は PanIN の段階的变化が膵臓がん発生につながっていくとする Progression model として知られており、本研究はこのモデルの成立に大きな影響を与え、膵臓がんの前駆病変は低異型度と高異型度の 2 段階に分けるのが妥当であるとするコンセンサスの形成に決定的な役割を果たしました。

● 膵臓がん発生進展の分子機構

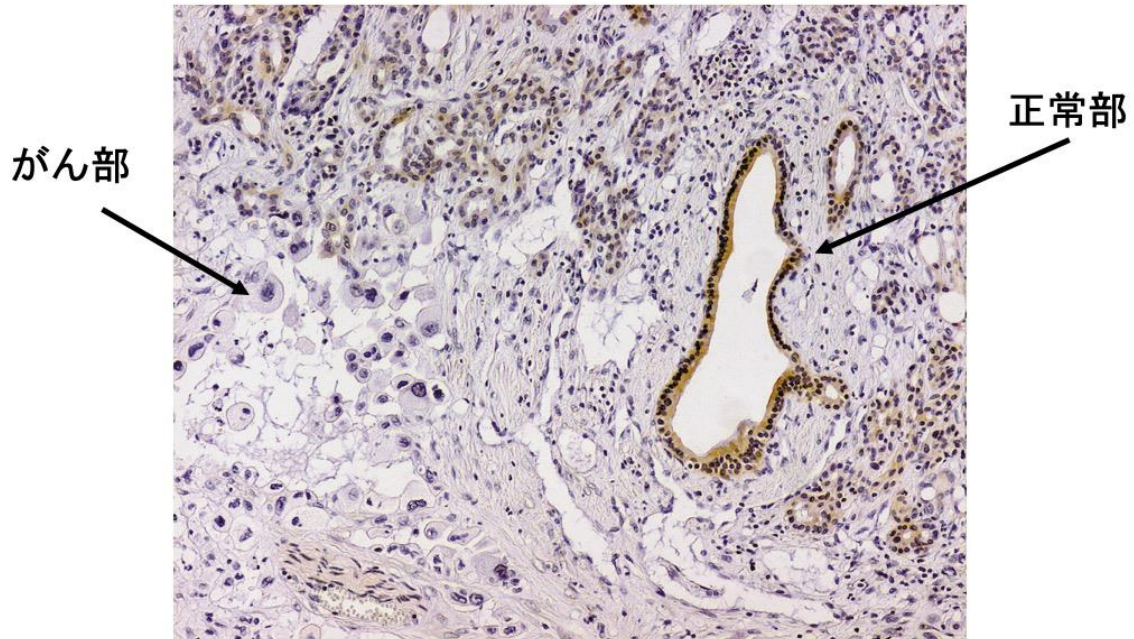
がんは遺伝子異常が原因で起こります。がんは一般に腫瘍として認められますが、がんの腫瘍はがん細胞とがんではない（非がん）細胞からできています。がんの腫瘍中の非がん細胞はがん細胞を支持している細胞になります。がんにおける遺伝子異常はがん細胞のみに認められます。よって、がんにおける遺伝子異常を調べるには患者さんから採取された組織を私たち病理学者が病理組織を観察し、がんであると同定した部分から DNA を採取して調べることで明らかにできます。また、遺伝子の異常はそこから作られる蛋白発現の異常に関連しますが、蛋白発現の異常は免疫組織化学法で病理学的に比較的容易に調べることができます。このような方法で調べることにより、膵臓がんでは *KRAS* 遺伝子の変異と *DUSP6* 蛋白の発現減弱が認められることがわかりました（図 1）。*KRAS* 遺伝子は細胞内での情報伝達において司令塔的な役割を果たしている蛋白である RAS 蛋白を作ります。*KRAS* 遺伝子変異は異常な RAS 蛋白を作り出し、この異常な RAS 蛋白は細胞内情報伝達経路の一つである MAPK 経路を異常に活性化します。*DUSP6* は MAPK 経路の作用分子である ERK の活性を特異的に抑制している酵素蛋白です。*DUSP6* の発現減弱はこの抑制活性を弱めることになり、結果的に ERK の過剰活性化を抑制することができなくなります。弱くなっている *DUSP6* の働きを強くするとどうなるでしょうか。この実験を試みると膵臓がん細胞では異常に強まっていた ERK の活性が抑えられ、細胞は増殖しなくなり細胞死に陥ることがわかりました。これらの結果から、膵臓がんでは *KRAS* と *DUSP6* の異常により ERK が過剰に活性化することでその生存と増殖が促されていることがわかり、*DUSP6* の活性を強めるあるいは ERK の活性を抑えることが膵臓がんを治療する有用な方法であることが示されました。また、ERK の過剰活性化がどのような遺伝子発現をさらに誘導しているかを調べることで、膵臓がんの悪性形質を担っている分子（蛋白）が数多くあることがわかり、それらの中で特に膵臓がん細胞の生存や増殖に重要な役割を果たしている分子として *AURKA*、*SON* を発見しました。*AURKA* は細胞分裂に、*SON* はがん細胞などの遺伝子転写亢進時に重要な役割を果たしている分子で、それらが膵臓がんの治療標的として有用であることを明らかにしました。

● 膵管内乳頭粘液性腫瘍の発生メカニズム

膵管内乳頭粘液性腫瘍は粘液を溜めた膵管の拡張を主徴とする腫瘍で、膵臓の炎症を引き起こし、また、進行すると通常の膵臓がんに移行する疾患です。病理学的に調べることでこの腫瘍は膵管の中に留まっておとなしくしている良性の腺腫の状態から膵管内に広がって粘液をたくさん作り出して膵臓の機能を障害し、ついには膵管を破壊して周囲に浸潤していく悪性の状態に変化することがわかり、また、病理組織学的に 4 種類のバリエーションがあって、各々で悪性度が異なることが明らかとなりました。さらに、この腫瘍の遺伝子異常を最新の DNA 解読装置で調べることで、*GNAS* 遺伝子の変異がこの腫瘍では特異的に認められることがわかりました。*GNAS* 遺伝子は G 蛋白共役受容体からの信号を細胞内に伝える伝達物質である G_{α} 蛋白を作りますが、変異した *GNAS* 遺伝子を細胞に入れてみると G_{α} 蛋白が異常に活性化し、その結果サイクリック AMP が過剰に産生されて粘液産生が増えることが示されました。さらに、*GNAS* 遺伝子異常がこの腫瘍を発生させる原因になるかを調べるため、マウスの膵臓で変異 *GNAS* を発現させると、実際にこの腫瘍が発生することが明らかとなりました。これらの結果は異常に活性化した G_{α} の機能を抑えることで膵管内乳頭粘液性腫瘍を治療できる可能性を示し、新規の膵臓がん治療薬を開発できる指標を与えることになりました。

● これからについて

膵臓がんは極めて難治のがんです。今後も病理学的研究により膵臓がんの理（ことわり）を明らかにし、これまでにない画期的な予防法、診断法、治療法を開発することにつなげていきたいと考えています。



図解説

図 1: 膵臓がんにおける DUSP6 の発現消失の例。茶色に染色されている部分が蛋白発現を示す部分で、正常部に比較してがん部では DUSP6 の発現が消失している (American Journal of Pathology 162:1807-1815, 2003 より許可転載)。

第 108 回日本病理学会総会宿題報告 (令和元年度日本病理学賞受賞)

「膵臓腫瘍の発生進展機構の解明」