プレス通知資料（研究成果）

国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2018 年 8 月 17 日
国立大学法人　東京医科歯科大学

「 膵内分泌腫瘍の予後決定因子として膵β細胞関連遺伝子群を同定 」
― 新規診断・治療方法の開発へ期待 ―

【ポイント】

- **膵癌の一種である膵内分泌腫瘍（NET）が発見されて約 100 年が経ち、近年患者数が増加していますが、悪性度の診断は困難でした。**
- **膵内分泌腫瘍において最も重要な予後不良因子である肝転移を予測する遺伝子群を同定しました。**
- **今後、新規診断・治療方法開発の進展に寄与することが期待されます。**

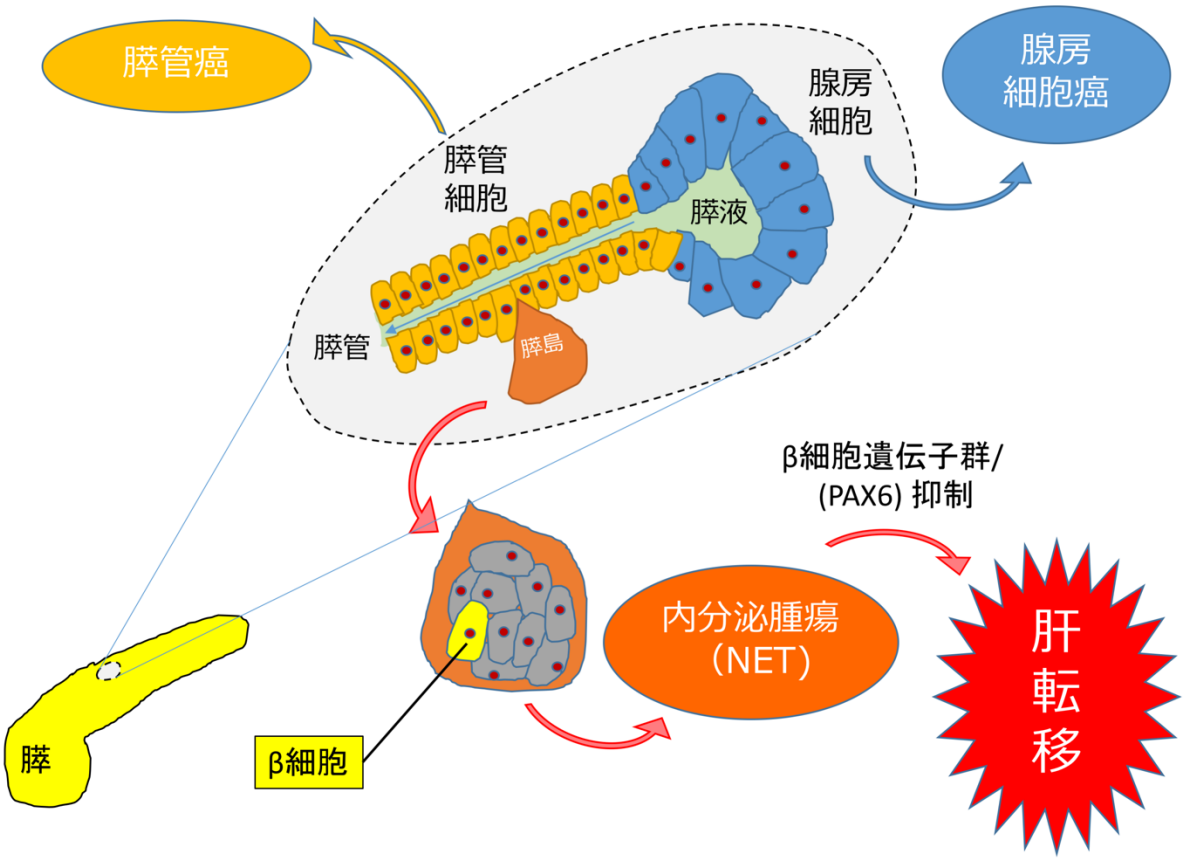

図 1. 膵発癌の概念と本研究でわかった NET 肝転移のメカニズム

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科肝胆膵外科学分野の田邉稔教授と工藤篤講師の研究グループは、同大学人体病理学分野、分子腫瘍医学分野、放射線診断学分野との共同研究で、膵内分泌腫瘍の肝転移の原因が、PAX6　を含む膵 β細胞遺伝子群の抑制によることをつきとめました。この研究は文部科学省科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Annals of Surgery（アナルス オブ サージャリー）に、2018 年 7 月 3 日にオンライン版が発表されました。

【研究の背景】

膵内分泌腫瘍は10万人に約3人が発症する希少疾患として知られているが、本邦の剖検例を対象にした報告では国民の 10 人に 1 人が罹患している可能性もある。この腫瘍は肝転移の有無で生命予後が決まるが、肝転移に関連するバイオマーカーは未知であり、最新の WHO2017 年分類にさえその指標は含まれていない。研究グループは同時性肝転移を有する本疾患の特徴を明らかにするために、網羅的遺伝子解析と最新のバイオインフォマティクスの手法を用いて原因遺伝子の候補を抽出し、その候補遺伝子が肝転移においてどのような役割を果たしているか検討した。

【研究成果の概要】

肝転移を起こす膵内分泌腫瘍の分子生物学的特徴を、バイオインフォマティクスを用いた網羅的遺伝子解析の手法を用いて明らかにした。膵原発巣の凍結切片から mRNA を抽出し、cDNA マイクロアレイで同時性肝転移を起こす腫瘍と手術時点で肝転移を来していない腫瘍を比較した。本学分子腫瘍医学分野の田中真二教授、島田周助教と共同で解析を行い、発現が顕著に変化した遺伝子のうち膵 β細胞遺伝子群の発現が顕著に低下していることが明らかとなった。この膵 β細胞遺伝子群の中で発現低下が最も顕著だったのは PAX6 遺伝子であった（図 2）。

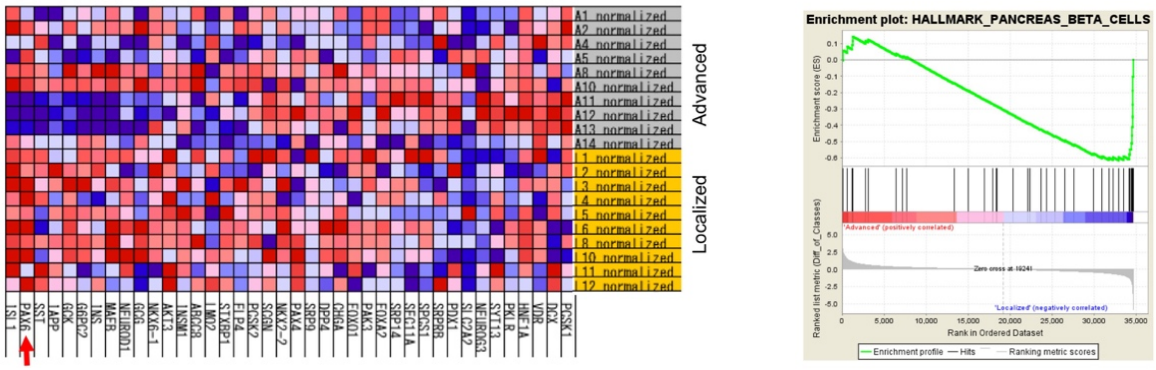

図 2. 網羅的遺伝子解析のバイオインフォマティクスでは肝転移を起こす遺伝子群として膵 β細胞遺伝子群が同定され、その中で PAX6 遺伝子の発現低下が最も顕著だった。

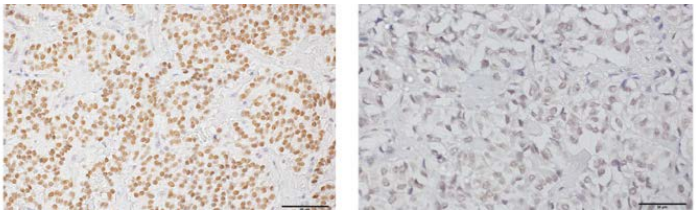

図 3.　左はPAX6タンパク発現が陽性の膵原発巣、右は発現低下例

次に、上記の遺伝子解析を行った 20 例と別の 62 例を用いて PAX6 のタンパク発現を免疫染色で解析した(図 3)。 この 62 例は手術施行時に遠隔転移のなかった膵限局型であるが、PAX6 発現が低下した膵腫瘍では異時性肝転移が起こり、生命予後は明らかに不良だった。具体的には 5 年無肝転移生存率は PAX6 発現群が 95%、発現低下群が 66%であり、5 年生存率はそれぞれ 100%、87%であった。

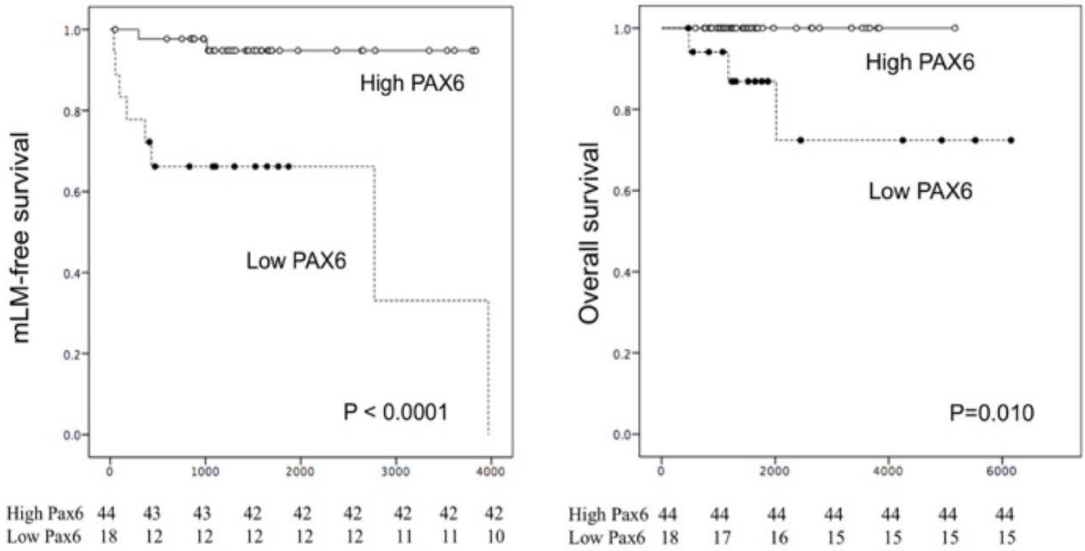

図 4.　左は肝転移再発率、右は生存率を示しているが、いずれもPAX6高発現群の予後は極めて良好であることがわかる

多変量解析では、これまで当該腫瘍の潜在的悪性度を示すと信じられてきた腫瘍の大きさ、WHO2017 年分類で採用されている Ki67 指数、分化度を抑えて PAX6 が唯一の危険因子として同定された。

以上の結果より、PAX6 を含む膵 /細胞遺伝子群の発現低下が起きると、肝転移を来し生命予後が増悪することがわかった。

【研究成果の意義】

神経内分泌腫瘍の潜在的悪性度は、初めて報告された 1907 年から 111 年経った現在においても明らかではなかった。我々が発見したバイオマーカーは最新の WHO 分類で現在用いられている指標より鋭敏に生命予後

を予測することが示され、本疾患の診断と治療に資すると考えている。現在、同バイオマーカーを非侵襲的に検査する手段の開発に着手している。今後 2 年で手段を確立し、その 3 年後に実用化を目指している。

【論文情報】

掲載誌：Annals of Surgery

論文タイトル：Downregulated Pancreatic Beta Cell Genes Indicate Poor Prognosis in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms

【研究者プロフィール】

工藤　篤　（クドウ　アツシ）　Kudo Atsushi

東京医科歯科大学

肝胆膵外科学分野　講師

・研究領域

膵・消化管神経内分泌腫瘍の発生機構解明

膵・消化管神経内分泌腫瘍の分子標的療法と切除

肝生体内異物解毒機構の解明

肝細胞癌の多中心性発癌機構の解明

肝機能と肝切除

【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

肝胆膵外科学分野　氏名　工藤　篤（クドウ　アツシ）

氏名　田邉　稔（タナベ　ミノル）

TEL：03-5803- 5928　FAX：03-5803- 0263

E-mail：kudomsrg@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510　東京都文京区湯島 1-5-45

TEL：03-5803-5833　FAX：03-5803-0272

E-mail：kouhou.adm@tmd.ac.jp