

## 難治性の膵がんを糖タンパク質「ムチン」の高感度分析法で早期診断する



鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 人体がん病理学  
米澤 傑

私たちは、膵がんと膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN：Intraductal papillary mucinous neoplasm）では、糖タンパク質の一種「ムチン」の発現パターンが違っていることを発見し、そのパターンの違いを、わずかな量の膵液の分析で検出できる新しい「MSE（Methylation specific electrophoresis）法」を開発しました。この新しい検出法で膵液を分析し、致死率の高い膵がんの早期発見や、他の膵腫瘍での手術の必要性の有無を含めた治療方針決定の指標を示すことを目標にしています。

### ● はじめに

胃や大腸のような消化管のがんは、誰もが面倒くさがらずに内視鏡検査等を受け、それを支える医療体制と医療経済があれば、早期がんや前がん性病変の段階で見つけて完治させられる「人類の手中」にあるがんになってきています。でも「膵がん」は違います。日本での 2006 年の膵がん罹患患者数は 25490 人、2007 年の膵がん死亡者数は 24634 人というデータから、膵がんには罹ってしまうとほとんどの方が 1 年後には命を落とすと言えます。診断がとて難しく手遅れになりやすいのです。私たちは、その膵がんをできるだけ早く見つけ出す手段を研究しています。

### ● 同じ膵臓の腫瘍といっても・・・

膵臓にできる腫瘍でも、浸潤性（周りに食い込むように）増殖をする膵がんとは違って、膨脹性増殖をする IPMN という腫瘍があります。膵がんとこの IPMN の区別も大事ですが、IPMN の中にも手術で取った方がよいタイプ（腸型 IPMN）と、経過観察だけでよい安全なタイプ（胃型 IPMN）があり、そのタイプ分けが正確にできれば、大きな膵臓の手術を受けるべきかどうかという判断にとて役立ちます。

### ● 糖タンパク質の「ムチン」の発現が膵腫瘍の種類によって違っている

粘液の主成分である「ムチン」は、体中を覆っている上皮に存在して体の中を守っている大事な糖タンパク質の一種です。詳細が分かった順に、ムチン 1 番の“MUC1”（マックワンとちよっと格好いいニックネームで呼びます。MUC はムチン[MUCIN]の最初の 3 文字です。）、ムチン 2 番の“MUC2”（マックツー）、ムチン 4 番の“MUC4”（マックフォー）というように番号が

膵腫瘍の 3 つのタイプによるムチン発現の違い

	MUC1	MUC2	MUC4
膵がん	+	-	+ or -
腸型 IPMN	-	+	+ or -
胃型 IPMN	-	-	-

ついていきます。これらのムチンの発現が、この表のように、3 つのタイプ（膵がん、腸型 IPMN、胃型 IPMN）で違っていることを、私たちは世界に先駆けて明らかにしました。

### ● 発現する「ムチン」を見極めて膵腫瘍の区別をする

たちの悪い膵がんにも異常にたくさん発現している「悪玉」の MUC1 は、数え切れないほどあるがん関連抗原の中でも 2 番目に重要とされています。私たちは、MUC1 が、膵がんだけでなく、胆管、肺、胃、食道、口腔などのがんの悪性の性格に関連していることも突き止めて発表しました。私は、2001 年～2010 年の各種がんマーカー等の論文の著者世界ランキング 6 位（日本人トップ）にランクインされています。

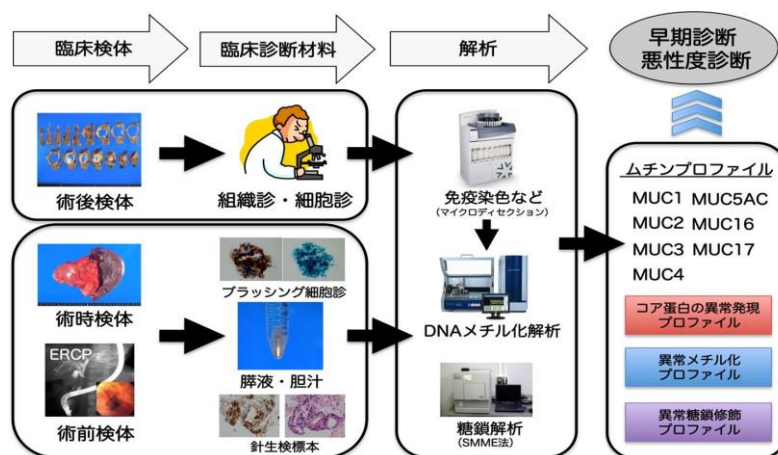
膨脹性増殖をする腸型 IPMN に発現する MUC2 は、MUC1 に比べれば「善玉」です。しかし、腸型 IPMN が悪性化して浸潤性増殖をするようになると MUC1 が発現するようになって来ます。MUC4 を発現している膵がんにかかった患者さんは、MUC4 を発現していない膵がんの患者さんより明らかに命を落としやすいことも、私たちが世界で初めて明らかにしました。この MUC4 の「超悪玉」の性格は、膵がんだけでなく、胆管、肺、口腔のがんにも現れます。安全なタイプの胃型 IPMN は、MUC1、MUC2、MUC4 のすべてを発現していません。このような「ムチン」の発現の違いは、膵腫瘍の区別にとっても役立ちます。

### ● ムチンが発現したり発現しなかったりする仕組み

手術で取られた病理標本でムチン発現の違いが分かっても後の祭りです。私たちは、膵腫瘍の精密検査である膵管造影の時に得られる膵液を分析すると、手術が必要な腫瘍なのか、経過を見ておくだけでよい腫瘍なのかの区別ができるのではないかと考えました。ただ、膵液は、それ自体が強い消化酵素を持っていますので、膵液中のムチンは溶かされてしまいます。それで、私たちは、膵液中でも変性しにくい DNA に注目しました(何千年も昔のミイラの DNA が分析できるくらいですから)。DNA にどのような作用が起こってムチンが発現したり発現しなかったりするか、という仕組みを研究してみましたところ、“エピジェネティクス”(DNA の塩基配列情報“ジェネティクス”では解決できない仕組みである「DNA メチル化」など)で制御されていることを世界に先駆けて明らかにしました。

### ● 新しい高感度分析法(MSE法)による膵液中のムチン分析

ただ、ここまで分かっても、実際に膵腫瘍のある症例の膵液には、血液成分や変性した細胞など雑多なものが混じっていますので、そのような不純物の多いサンプルでも、ムチン発現に関連する DNA メチル化パターンを高感度で分析できる新しい「Methylation specific electrophoresis (MSE) 法(国際特許公開中)」を開発しました。この MSE 法は、0.1%という高い解像度(従来の方法では 5%が限界でしたので 50 倍の解像度を持ったことになりま)と、20 ピコグラムの DNA (細胞 3 個分)があれば分析できる高い検出力を持っています。すなわち、3000 個の細胞の中から 3 個の異常細胞を検出できるようになりました。



膵腫瘍の早期診断に向けた研究の流れ

### ● これから

この高感度 MSE 法で実際に膵液を分析することにより、膵がん、腸型 IPMN、胃型 IPMN を、90%近い適中率で診断できるという結果を得ています。そのデータに、画像診断や血液検査の検査所見を組み合わせればもっと正確な診断ができると考えられ、現在、症例の検討を積み重ねています。

第 99 回日本病理学会 宿題報告(平成 22 年日本病理学賞)

「ムチン: ヒト癌における臨床病理学的意義と遺伝子発現機構の解明から腫瘍悪性度早期診断システムの構築まで」