

本研究は膵癌の前癌病変である膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN, Intraductal papillary mucinous neoplasm)の自然史を明らかにするため、IPMN 経過観察中に発癌した症例の臨床病理学的特徴および遺伝子異常を検討し、下記の結果を得ている。

1. IPMN と診断された 1164 例のうち、診断時に膵癌の合併や手術適応となる病変を認めず経過観察の方針となった分枝型 IPMN965 人の患者を対象として中央値 46 か月にわたり経過観察を行い、膵発癌を 39 例に認め、年率 0.89%の発癌率であった。26 例は膵切除が行われた。7 例は診断時に切除不能であり、6 例は高齢等の理由により非切除となった。IPMN 由来癌 (上皮内癌を含む) が 21 例、IPMN 併存膵癌が 18 例あった。膵癌の SIR は 21.3(95% 信頼区間 15.2-29.1)であった。
2. 切除例 26 例のうち浸潤癌と IPMN 上皮の両方を標本に含む 14 例中 7 例が IPMN 由来浸潤癌、7 例が IPMN 併存膵癌と診断された。IPMN 由来浸潤癌のうち 3 例は IPMN に壁在結節を認め、非浸潤部と浸潤癌の GNAS 変異が一致していたが、4 例には壁在結節を認めず非典型例と考えられた。IPMN 併存膵癌に GNAS 変異陽性例を 3 例認めた。元来嚢胞性病変がなかった部位から発癌したため、嚢胞という形態を取らない組織から IPMN 由来浸潤癌が発生するという機序が考えられ、併存膵癌と診断される症例の中には、生物学的には IPMN 由来の癌が含まれている可能性があると考えられた。対照の浸潤性膵管癌では全例が GNAS 野生型であった。
3. 免疫染色では、 $p16^{INK4A}$ の発現減弱が IPMN 併存膵癌の 1/14 例(14%)にのみ、非浸潤部と浸潤癌部の両方に認めた。一方、対照群では全例に発現減弱を認め、統計学的有意差を持って高頻度であった。また、KDM6B 減弱の頻度は、IPMN 由来浸潤癌で 0/7 例 (0%)、併存膵癌で 3/7 例 (43%)であり、いずれも対照群 10/10 (100%)より有意に低かった。 $p16^{INK4A}$ と KDM6B はいずれも腫瘍抑制遺伝子であり、IPMN 関連膵癌は浸潤性膵管癌より悪性度が低い可能性が示唆された。phospho-ERK 発現、TP53 異常集積、SMAD4 発現減弱は群間で差はなく、非浸潤部と浸潤癌部にも差は認めなかった。

以前に膵嚢胞経過観察中の膵発癌を報告してから大幅に症例が増加したため新たに IPMN のフォローアップのデータを更新した結果、以前と同様に高い発癌率を認めた。さらに、IPMN の診断から発癌に至るまでの詳細な情報が蓄積された症例のみを用いて臨床的特徴と遺伝子異常につき検討した報告はこれまでなく、本論文では壁在結節を形成しない非典型的な IPMN 由来浸潤癌や、GNAS 変異陽性の IPMN 併存膵癌を見出し、IPMN に関連した膵癌では浸潤性膵管癌と比較して $p16^{INK4A}$ および KDM6B の発現が高頻度に保たれていることを示した。本研究は未だ不明な点が多い、IPMN に関わる発癌過程の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。