慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	COMPARISON OF K-RAS POINT MUTATION DISTRIBUTIONS IN INTRADUCTAL PAPILLARY-MUCINOUS TUMORS AND DUCTAL ADENOCARCINOMA OF THE PANCREAS
Sub Title	K-ras点突然変異分布からみた膵管内乳頭腫瘍及び通常型膵管癌の特徴
Author	北郷, 実(Kitagō, Minoru)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.20-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0020

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

COMPARISON OF K-RAS POINT MUTATION DISTRIBUTIONS IN INTRADUCTAL PAPILLARY-MUCINOUS TUMORS AND DUCTAL ADENOCARCINOMA OF THE PANCREAS

(K-ras点突然変異分布からみた膵管内乳頭腫瘍及び通常型膵管癌の特徴)

北　郷　　実

内容の要旨

膵管内乳頭腫瘍（Intraductal papillary-mucinous tumor：IPMT）は組織学的に過形成、腺腫、腺癌と様々な組織学的細胞より構成されているが、これらが遺伝子学的変化も伴ってるのかどうか明らかでない。今回、K-ras点突然変異を利用して、IPMTと通常型膵管癌（Ductal adenocarcinoma：DC）の病変を構成している細胞を複雑箇所より採取しその変異を解析した。さらに臨床的特徴も合わせて比較検討した。

対象は切除されたIPMT20症例とDC７例。IPMTおよびDCにおける切除標本の病理組織学的マッピングを作成し、その主病巣やその辺縁部、離れた部位の腺管からmicrodissection法を用いて検体を採取しDNAを抽出した。抽出されたDNAをEnriched PCR by Bst-N1 degestion/Non-RI Single-Strand Conformation Polymorphism（SSCP）法を用いてK-ras点突然変異を検索した。変異が確認された検体ではGenetic analyzer（ABI PRISM 310）を用いて塩基配列を決定した。

20症例のIPMTから266検体、７症例のDCから88検体でDNAが抽出され解析された。K-ras点突然変異はIPMT 80%、DC 100%に認められた。変異を認めた症例で主病巣内に複数の変異型を認めたのは、IPMT 43.8%であったのに対し、DCでは認められなかった。また、主病巣で認めた変異型にIPMTとDCでは差を認めなかった。IPMTで辺縁部及ぶ主病巣と離れた部位に変異型を認めたものはそれぞれ66.7%、62.5%で、変異を認めた全例に主病巣と同じ変異型を認めた。しかし、それ以外にIPMTは40%で主病巣と離れた部位で異なった変異型を認めた。臨床的にIPMTはDCより高齢であり、予後良好であるが、IPMT－腺癌症例を主病巣の変異型の数から単数型、複数型に分けると主病巣に単数の変異型を認めた症例は複数の変異型の症例より予後は不良でDCと差を認めなかった。

IPMTは遺伝子学的にもheterogeneityを有しており、hyperplasia-adenoma-carcinomaと緩徐に発育し、予後良好な腫瘍である。また、主病巣におけるK-ras点突然変異の検査がIPMT－腺癌の予後予測因子になる可能性が示唆された。

論文審査の要旨

膵管内乳頭腫瘍（Intraductal papillary-mucinous tumor：IPMT）は特徴的な臨床的性質を有した膵管由来の腫瘍で、膵癌と異なる遺伝子学的変化を有している可能性が高い。そこで、IPMTを構成している病変の複数箇所より腫瘍細胞を採取してK-ras点突然変異を解析した。また、通常型膵癌（Ductal adenocarcinoma：DC）も合わせて解析し、遺伝子学的変化と共に臨床的特徴とも比較検討した。本研究ではIPMTとDCでK-ras点突然変異の頻度と変異型で差を認めなかった。しかし、IPMTは主病巣で複数の変異型を43.8%に認め、さらにIPMT腺癌症例(60%)はIPMT腺腫症例（36.5%）より高頻度であった。また、IPMTは辺縁部及び主病巣と離れた部位にもそれぞれ主病巣と同じ変異型を認めた。臨床的にもIPMT腺癌症例はDCより高齢であり、予後良好であった。

審査では、まずIPMT腺癌症例とDCの主病巣において同一症例で変異型に加え野性型を認めたことに対し、技術的な問題かそれとも癌部に変異型と野生型が共存するのかと質問された。微小な検体を対象として癌細胞を採取したが、間質が含まれている可能性は否定できないと説明された。

IPMTの病理診断は困難であるがどのようにして診断したかとの質問には、WHOの診断基準に従い、一人の病理医に遺伝子の解析結果を知らせずに診断していただいたと回答された。

また、複数の変異型を認めた症例を具体的にどこから採取したものがどのような変異型を示したか提示してほしかったとの要望もあった。今回は論文の紙面の制限から詳細な症例提示はできなかったが個々の症例に対するデーターは保有していると説明された。

IPMT腺癌症例では症例が少なく、主病巣の変異が単数・複数で予後などを比較するのは困難ではないかとの指摘があった。もともとIPMT症例は少なく、対象症例は過去10年間の症例でDNA解析された症例が選択されており、IPMT腺癌症例の単数型が複数型より予後が不良であると結論付けることはさらなる症例蓄積が今後の課題であると説明された。

以上、本研究はさらに検討すべき課題はあるものの、IPMTはDCと異なった遺伝子学的特徴を持つこと、主病巣におけるK-ras点突然変異の検査がIPMT腺癌症例の予後予測因子になる可能性が示された点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　外科学　北島　政樹
　　病理学　坂元　亨宇　　病理学　岡田　保典
　　先端医科学　河上　　裕
学力確認担当者：北島　政樹、坂元　亨宇
　　審査委員長：坂元　亨宇

試問日：平成16年 7月 6日