

十二指腸乳頭部に存在する胆管幹細胞および乳頭部癌起源細胞を同定 ～胆管再生治療や新規乳頭部癌治療法の足掛かりに～

1. 発表者：

早田 有希（東京大学医学部附属病院 消化器内科 特任臨床医）
中川 勇人（東京大学医学部附属病院 消化器内科 助教〔特任講師（病院）〕）
小池 和彦（東京大学医学部附属病院 消化器内科／
東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 消化器内科学 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆十二指腸乳頭部に存在する胆管上皮幹細胞を発見し、さらにその幹細胞機能は平滑筋組織に囲まれるという、同部位に特異的な微小環境によって維持されていることを明らかにしました。
- ◆これらの幹細胞集団は十二指腸乳頭部癌の起源細胞にもなっており、同部位の微小環境を阻害することによって発癌が抑制できることもわかりました。
- ◆本研究成果は、肝胆膵領域の術後合併症である胆管狭窄の病態解明や胆管再生療法の足掛かりになると同時に、有効な治療方法が確立されていない切除不能な乳頭部癌に対する新規薬剤開発にもつながるものと期待されます。

3. 発表概要：

十二指腸乳頭部癌（注 1）は、進行し切除不能になると有効な化学療法が確立しておらず、非常に予後不良です。また治癒切除できた場合にも、術後の胆管狭窄などの合併症が問題となっています。東京大学医学部附属病院 消化器内科の早田有希医師、中川勇人助教〔特任講師（病院）〕、小池和彦教授らのグループは、十二指腸乳頭部の胆管周囲付属腺（注 2）という小さな腺組織の中に、胆管上皮幹細胞が存在することを世界で初めて発見しました。また同細胞集団は高い発癌ポテンシャルを有し、十二指腸乳頭部癌の起源細胞にもなっていることを明らかにしました。興味深いことに、乳頭部の胆管周囲付属腺は、隣接する平滑筋細胞（Oddi 括約筋）との相互作用を通じて幹細胞機能を維持しており、この相互作用を阻害することによって乳頭部癌の発症を著明に抑制できることもわかりました。本研究成果は、肝胆膵領域の術後合併症である胆管狭窄の病態解明や胆管再生療法の足掛かりとなると同時に、十二指腸乳頭部癌に対する新規治療法開発など、これまで遅れていた胆管・乳頭部領域のさまざまな病態の解明に結びつく可能性があります。本研究成果は、米国科学誌『Gastroenterology』の本掲載に先立ち、日本時間 1 月 16 日にオンライン版にて公開されました。

4. 発表内容：

① 研究の背景

十二指腸乳頭部癌は進行し切除不能になると非常に予後不良です。その理由として、比較的まれな癌であるため確立された化学療法がないうえ、胆管と膵管が合流して十二指腸に開口するという解剖学的に複雑な部位に発生するため、胆管癌・膵癌・十二指腸癌のどの癌に準じた化学療法を行うべきか明らかでないことが挙げられます。よってその発癌起源および分子発生機序の解明が急務ですが、十二指腸乳頭部癌の動物モデルが存在しないことがその大きな障壁となっていました。

また、乳頭部癌を含む肝胆膵領域の手術後には、胆管の狭窄が比較的高頻度に生じることが問題となっています。胆管の再生機構の解明は他臓器に比べて非常に遅れておりほとんどわかっていませんでしたが、近年、胆管周囲付属腺という胆管の周囲にある腺組織に胆管幹細胞が存在するとの説が提唱され、注目を集めていました。しかし胆管周囲付属腺に発現する特異的なマーカーが同定されておらず、仮説としてとどまっていた。

②研究成果

まずマウスを用いて胆管付属腺特異的なマーカーの探索を行ったところ、Wnt/ β カテニン経路(注3)の標的遺伝子である Axin2 が、十二指腸乳頭部の胆管付属腺底部に特異的に発現していることを発見しました。次に、遺伝子改変マウスを用いて細胞系譜解析(注4)を行ったところ、乳頭部の Axin2 陽性胆管付属腺細胞が常に新しい胆管上皮細胞を供給し続ける様子が観察され、胆管幹細胞として機能していることを証明しました。

ここで、同細胞集団が幹細胞として機能するメカニズムを解析したところ、Wnt シグナルを増強させる働きをもつ Rspodin-3 (Rspo3, 注5) が胆管付属腺に隣接する平滑筋に局限して発現していることを見出しました。十二指腸乳頭部では、Oddi 括約筋という平滑筋が胆管と膵管が合流した共通管を取り巻き、胆汁・膵液の排出を調節しています。実際にヒト検体を用いた検討でも、乳頭部胆管付属腺特異的な Axin2 の発現と Oddi 括約筋における Rspo3 の発現が確認されました。

そこで、平滑筋細胞特異的に Rspo3 を欠損させたマウスを作製したところ、驚くべきことに十二指腸乳頭が著明に萎縮してしまうことがわかりました。加えて、総胆管の胆管周囲付属腺が萎縮を補うように増殖し、胆管の肥厚が生じることも明らかになりました。このような平滑筋に取り囲まれた構造は、胆道系において十二指腸乳頭部だけにみられる特徴です。すなわち Oddi 括約筋が、隣接する胆管周囲付属腺に Rspo3 を供給することで同部位特異的な幹細胞ニッチ(注6)を形成し、胆管の恒常性を維持しているものと考えられます(図1)。

また、このような組織幹細胞は長命な細胞であることから、遺伝子変異が蓄積することで癌起源にもなり得ると考えられています。そこでマウスの乳頭部胆管付属腺細胞に、ヒト乳頭部癌でも高頻度に遺伝子変異が認められる PTEN 遺伝子(注7)の欠損を誘導したところ、全例で乳頭部癌を発生し、乳頭部癌マウスモデルを世界で初めて確立することに成功しました。一方で胆管表層上皮細胞に同じ遺伝子変異を誘導しても乳頭部癌が全くできなかったことから、乳頭部の胆管周囲付属腺細胞は発癌ポテンシャルが高い細胞集団であることもわかりました。この実験結果から、乳頭部胆管付属腺に特異的に存在する Wnt 活性化ニッチが発癌に寄与しているのではないかという点に着目し、マウスモデルに Wnt 阻害剤を投与したところ、乳頭部癌発症を著明に抑制することもできました。

③社会的意義

今回の研究結果は、これまで遅れていた胆管・乳頭部領域のさまざまな病態の解明に結びつく可能性があります。例えば、乳頭部癌や下部胆管癌、膵頭部癌などの肝胆膵領域の手術では、Oddi 括約筋を含めた十二指腸領域をすべて切除したのちに胆管と小腸を吻合しますが、術後の合併症として胆管狭窄を来します。胆管狭窄は黄疸や胆管炎を来し、何度も入院加療が必要となる重要な合併症の一つです。この現象は、乳頭部の胆管幹細胞ニッチが欠如してしまうことに起因するのかもしれませんが、本研究結果を基にさらに胆管再生機構に関する研究を進め、将来の胆管再生療法の足掛かりとしたいと考えています。

また、世界初の乳頭部癌マウスモデルを樹立するとともに、癌起源である乳頭部胆管付属腺の微小環境を阻害することで発癌を抑制できました。今回注目した Wnt 阻害剤は、新規の抗癌

剤の一つとして注目されており、実際に大腸癌などで臨床試験も実施されています。同マウスモデルは新規薬剤の前臨床試験にも有用であり、今後さらなる病態理解とともに新たな治療法の開発に向けて研究を進めていく予定です。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Gastroenterology*（オンライン版：1月16日）

論文タイトル：Axin2⁺ peribiliary glands in the periampullary region generate biliary epithelial stem cells that give rise to ampullary carcinoma

著者：早田有希、中川勇人*、黒崎滋之、川村聡、松下祐紀、早河翼、鈴木伸三、畑昌宏、坪井真代、木下裕人、宮林弘至、水谷浩哉、中込良、池上恒雄、平田喜裕、有田淳一、長谷川潔、小池和彦（*責任著者）

DOI 番号：10.1053/j.gastro.2021.01.028

アブストラクト URL：[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(21\)00095-0/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(21)00095-0/fulltext)

6. 問い合わせ先：

<取材に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

TEL：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

（注1）十二指腸乳頭部癌

十二指腸乳頭部とは十二指腸の中心付近に位置し、肝臓で作られる胆汁の通り道である胆管と、膵臓で作られる膵液の通り道である膵管が合流し十二指腸に開口する場所を指します。乳頭部癌はこの膵管と胆管の合流部である乳頭部に発生する悪性腫瘍です。十二指腸乳頭部癌は病期初期から閉塞性黄疸により発見されやすいため、胆道癌の中では比較的予後良好ですが、病期が進展した切除不能乳頭部癌の5年生存率は10%以下ときわめて不良です。

（注2）胆管周囲付属腺

肝外胆管および肝内大型胆管の周囲に存在する小さな腺組織で、導管を通じて胆管内腔と交通しています。従来胆汁の組成を調整する腺組織と考えられていましたが、最近の解剖学および免疫組織学的検討から胆管上皮幹細胞が存在する可能性が示唆され注目されています。

（注3）Wnt/ β カテニン経路

細胞外因子である Wnt が標的細胞の受容体に結合することで、細胞質内の β カテニンが核内に移行して活性化し、細胞の増殖や分化を誘導するシグナル経路。さまざまな臓器の幹細胞機能に重要な役割を果たすと報告されています。今回注目した Axin2 は Wnt/ β カテニン経路の標的遺伝子であり、Axin2 の発現は同経路の活性化を示唆します。

（注4）細胞系譜解析

特定の細胞を蛍光タンパクなどで標識し、細胞動態を経時的に追跡する手法のこと。タモキシフェン依存的 Cre 組み換え酵素を用いたマウスモデルが汎用されています。

(注 5) R-spondin3 (Rspo3)

細胞外に分泌される糖タンパク質である R-spondin ファミリーの 1 つ。細胞膜上にある受容体と結合することで Wnt 受容体を安定化し、Wnt に対する細胞の感受性を増大させます。

(注 6) 幹細胞ニッチ

幹細胞とそれに隣接する上皮細胞や線維芽細胞、血球系細胞などから構成される微小環境のこと。これらの隣接細胞から分泌される外因性因子を受け取ることによって、幹細胞としての機能が維持・制御されると考えられています。

(注 7) PTEN 遺伝子

癌抑制遺伝子の一つ。細胞の癌化に重要な PI3K/Akt 経路の活性化を阻害する働きを有します。

8. 添付資料 :

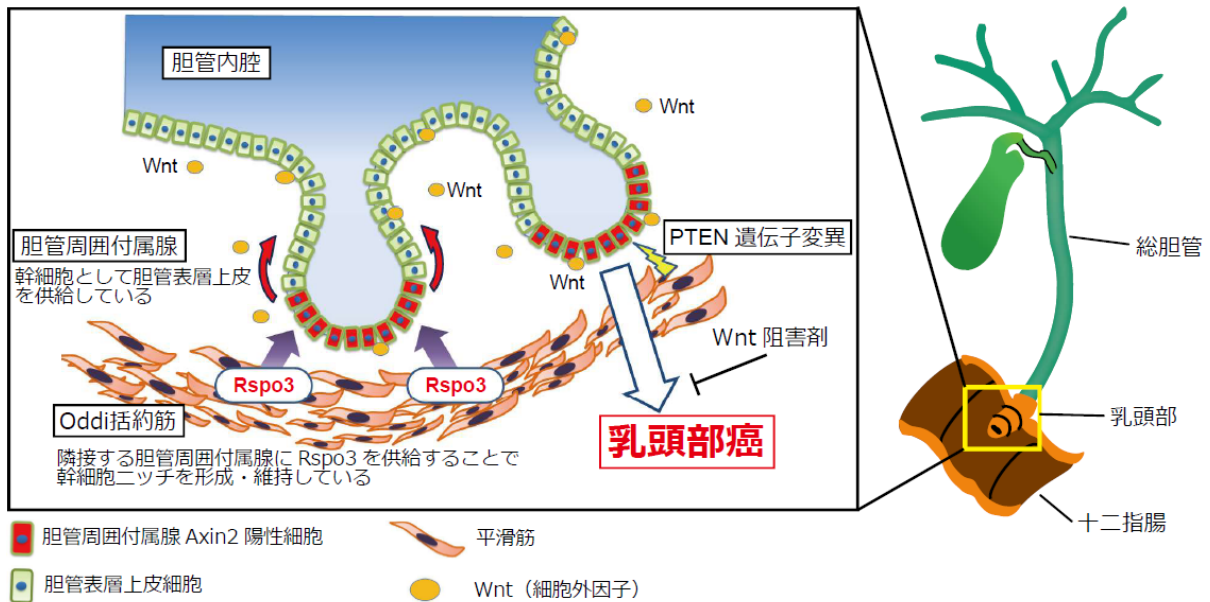


図 1 : 乳頭部胆管付属腺と平滑筋細胞の相互作用による胆管幹細胞ニッチの形成

乳頭部胆管付属腺の底部では、隣接する平滑筋細胞から分泌される Rspo3 によって Wnt 活性化ニッチが形成されており、同経路の標的遺伝子 Axin2 が恒常的に発現している。Axin2 陽性胆管付属腺細胞は幹細胞として胆管内腔に常に新しい胆管上皮を供給すると同時に、高い発癌ポテンシャルを有しており、乳頭部癌起源細胞にもなり得る。またこの Wnt 活性化ニッチは発癌にも重要な役割を果たしており、同経路の阻害によって発癌を抑制できる可能性がある。