

膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）に重要な腫瘍進展機構を新たに同定 ～“膵のう胞からの癌発生機序”に迫る研究成果～

1. 発表者：

加藤 裕之（東京大学医学部附属病院 消化器内科 特任臨床医）
立石 敬介（東京大学医学部附属病院 消化器内科／東京大学医学部（消化器内科学）講師）
小池 和彦（東京大学名誉教授）
藤城 光弘（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：

- ◆膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN, 注1）の進展機構の一端としてエピゲノム（注2）が深く関わっていることを初めて解明しました。
- ◆患者由来の生きた IPMN 培養モデルを独自に構築し、IPMN を初めて Multi-Omics（注3）に解析することで、腫瘍発生及び悪性化のプロセスに転写因子（注4）MNX1 と HNF1B が関与していることを見出しました。
- ◆IPMN は罹患数の多い重要な膵臓の前癌病変の一つです。本研究による IPMN の本質の理解が、膵のう胞からの発癌予防や発癌後の治療最適化に資するものと期待されます。

3. 発表概要：

IPMN は健診などで膵のう胞（液体が貯留した病変）として偶然見つかる膵臓癌のリスクとなる病変であり、近年患者数が増えています。IPMN が見つかった後も手術以外の方法で癌化を予防する術は確立されておらず、IPMN の腫瘍進展プロセスの理解が必要とされていました。

そこで、東京大学医学部附属病院 消化器内科の加藤裕之 特任臨床医、立石敬介 講師、小池和彦 名誉教授、藤城光弘 教授らの研究グループは、患者由来の生きた IPMN 培養モデルを世界に先駆けて構築し、先進的なゲノム・エピゲノム解析を統合駆使することで、
(1) IPMN が進展する初期の段階から特有のエピゲノム制御機構が疾患を形成していること
(2) その責任分子として MNX1・HNF1B を同定し、IPMN の新たな治療標的となる可能性を発見しました。

今回の研究結果・コンセプトにより、IPMN 患者さんの予防医療・治療最適化に向けて研究が加速することが期待されます。

本研究成果は、米国科学誌『Gastroenterology』の本掲載に先立ち、2021年12月21日（米国東部標準時）にオンライン版に掲載されました。

4. 発表内容：

【研究の背景】

これまで IPMN の研究は、手術後の固定標本を用いて検討が行われてきました。しかしこの手法のみでは、保存に伴う検体の劣化や必要量の観点から、近年急速に発展している最先端のゲノム・エピゲノム解析技術を最大限活用し、複合的に適用することが困難でした。

また、IPMN にはマウスモデルが報告されていますが、このモデルでは患者さんの IPMN 特有の生きた情報、すなわち腫瘍発生から発癌に至る真のプロセスの理解や、発見した治療方法を実際に検証することが困難でした。

【研究内容】

そこで、研究グループは患者さん由来の IPMN の培養モデルを樹立することから取り組みました。

患者さんの同意のもと、診断の際に採取したごく微量の細胞や、手術により切除された腫瘍のごく一部を生きたまま培養することに成功しました。この技術はオルガノイド培養と呼ばれ、元の患者さんの疾患の特徴をよく記憶することから近年様々な病態解明に応用されています。この度、世界に先駆けて数症例の IPMN からオルガノイドを樹立することに成功しました。研究グループが樹立したオルガノイドは、患者さんの腫瘍の特徴や抗がん剤の感受性を忠実に再現しました。（添付図 1）

続いて、集積した IPMN オルガノイドライブラリ（注 5）を膵臓癌や正常膵の培養モデルと比較検討することで、IPMN とその後の癌としての特徴を明確化しました。

IPMN の特徴として、胃や腸などの消化器系譜の特徴を模倣しながら成長するという点があります。その機構は不明でしたが、研究グループは細胞の運命を司るエピゲノムにこそ IPMN の本質を見出せる可能性があると考え、これを検証しました。

近年、エピゲノムを網羅的に解析できる ATAC-seq（注 6）という技術が疾患の病態解明に有用と報告されています。この ATAC-seq は保存された組織標本などには用いることが困難な解析手法ですが、今回樹立した生きた培養モデルを用いることで、世界で初めて IPMN や IPMN 由来の膵臓癌のエピゲノムの特徴を解析することに成功しました。その結果、IPMN や IPMN からの発癌には、膵臓では本来見られない他の消化器臓器のエピゲノムの獲得という異常が関与していることを見出しました。（添付図 2）

さらに詳細にデータを解析することで、このエピゲノム異常の責任分子として MNX1 と HNF1B という消化器臓器の発生に重要な転写因子が協調して関与している可能性を見出しました。これら転写因子に対するノックダウン実験や CRISPR 干渉実験などの遺伝子操作を行うことで MNX1 や HNF1B を治療標的とする、実際に IPMN や IPMN 由来の癌に顕著な腫瘍抑制効果を示すこと、IPMN 由来癌特有のエピゲノム制御や代表的遺伝子発現に寄与していることなどの重要性を確認しました。（添付図 3）

【社会的意義・今後の予定】

今回我々は IPMN をエピゲノムから解き明かすというコンセプトを世界に先駆けて提唱することができました。ゲノムの変化（=遺伝子変異）は不可逆的ではありますが、エピゲノムは可逆的でもありますので、今回研究グループが蓄積した IPMN のエピゲノムデータによ

り、IPMN からの発癌の予防や癌化の早期発見、癌化後の最適な治療法の提案につながる
ことが期待されます。

【謝辞】

本研究は科研費 19K08435、21K15966 の支援により実施されました。また先進ゲノム支援
16H06279 (PAGS)により東京大学・大学院新領域創成科学研究科、国立遺伝学研究所との共
同研究にて行われました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Gastroenterology* (オンライン版：12月21日)

論文タイトル：MNX1-HNF1B axis is indispensable for intraductal papillary mucinous
neoplasm lineages

著者：加藤裕之、立石敬介*、藤原弘明、中塚拓馬、山本恵介、工藤洋太郎、早河翼、
中川勇人、田中康雄、伊地知秀明、大塚基之、岩立堂佑、大山博生、金井祥子、
野口賢作、鈴木辰典、佐藤達也、白田龍之介、石垣和祥、齋藤圭、齋藤友隆、
高原楠昊、岸川孝弘、濱田毅、高橋良太、宮林弘至、水野卓、木暮宏史、中井陽介、
平田 喜裕、豊田敦、市川和樹、曲薇、森下真一、有田淳一、田中麻理子、牛久哲男、
長谷川潔、藤城 光弘、小池 和彦 (*責任著者)

DOI 番号：10.1053/j.gastro.2021.12.254

アブストラクト URL：<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.254>

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 消化器内科

特任臨床医 加藤 裕之 (かとう ひろゆき)

講師 立石 敬介 (たていし けいすけ)

<広報担当者連絡先>

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

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

7. 用語解説：

(注 1) 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm : IPMN)

膵臓にできる嚢胞 (のうほう) の一種であり、年率約 1%前後の発癌率を有する病変です。多くは健診などで偶然に見つかります。成人での膵のう胞の有病率は 8%程度との報告もあります。近年の画像検査の進歩もあり、患者さんの数は年々増えています。

(注 2) エピゲノム

私たちの細胞の一つ一つには同一のゲノム情報がコードされていますが、細胞ごとにどのような遺伝子を発現させる (ON/OFF する) かを調節することによって、心臓や脳、消化器などの異なる役割を持つ細胞を生み出しています。この制御機構をエピゲノムといいます。ゲノムの異常 (遺伝子変異) は一般的に不可逆的であるのに対し、エピゲノムは可逆的であり、癌や疾患の治療標的となることが期待されています。

(注 3) Multi-Omics 解析

Omics 解析とは、その系統の情報を網羅的に広く解析する手法です。

例えば Genome (ゲノム)、Epigenome (エピゲノム)、Transcriptome (遺伝子発現) という解析はどれも Omics 解析です。これらを複数組み合わせることで多面的に解析して疾患の本質に迫る手法を Multi-Omics 解析といいます。

(注 4) 転写因子

ゲノム DNA に結合することでそのゲノム部位に存在する遺伝子の転写 (遺伝子の発現) を調節する蛋白質です。エピゲノム制御の中心的な役割を果たし、転写因子の協調作用によって、私たちの細胞の一つ一つは各臓器へと運命づけられています。

(注 5) ライブラリ

患者さんそれぞれが異なるように、患者さんの腫瘍もそれぞれ異なる特徴を持ちます。ここでは多数の患者さんから集積した IPMN オルガノイドの集まりのことを指します。

(注 6) ATAC-seq : Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing

2013 年に Nature Methods 誌に発表されたエピゲノムの解析手法です。オープンクロマチン (=転写を ON にするような領域) を網羅的に同定できます。オープンクロマチン領域は細胞種や疾患特異的とされ、疾患や細胞種の詳細な層別化に有用な研究手法とされています。

8. 添付資料：

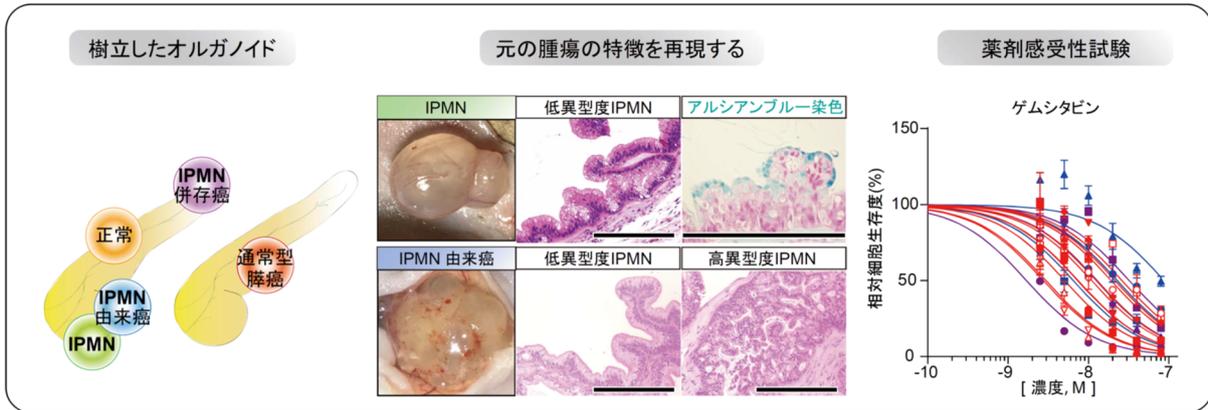


図1 樹立した IPMN オルガイドは患者の腫瘍の特徴をよく再現する

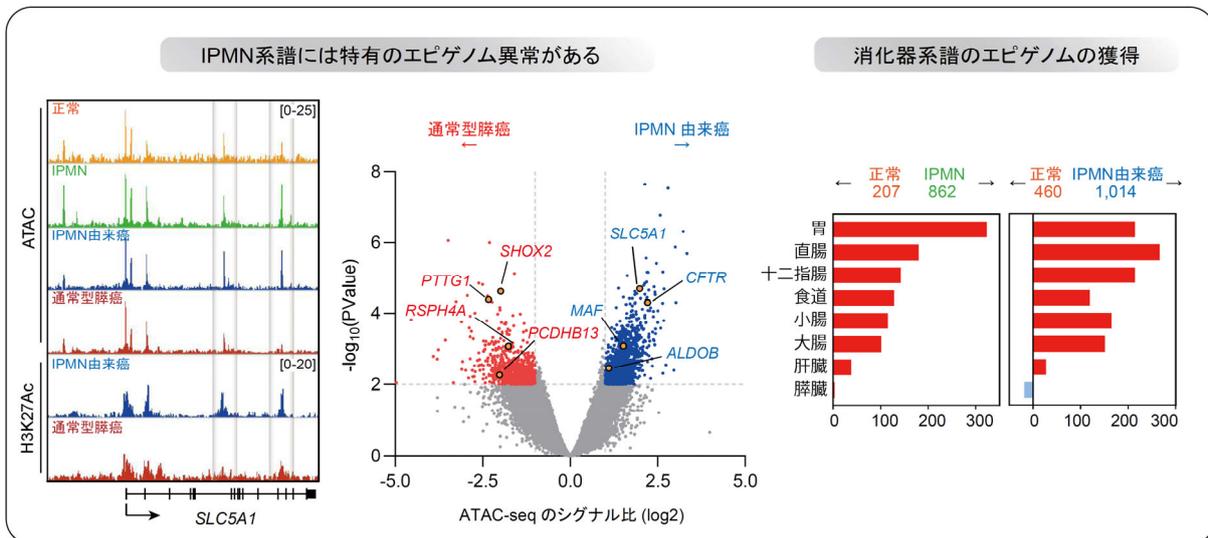


図2 IPMN や IPMN 由来癌における特有のエピゲノム動態の存在

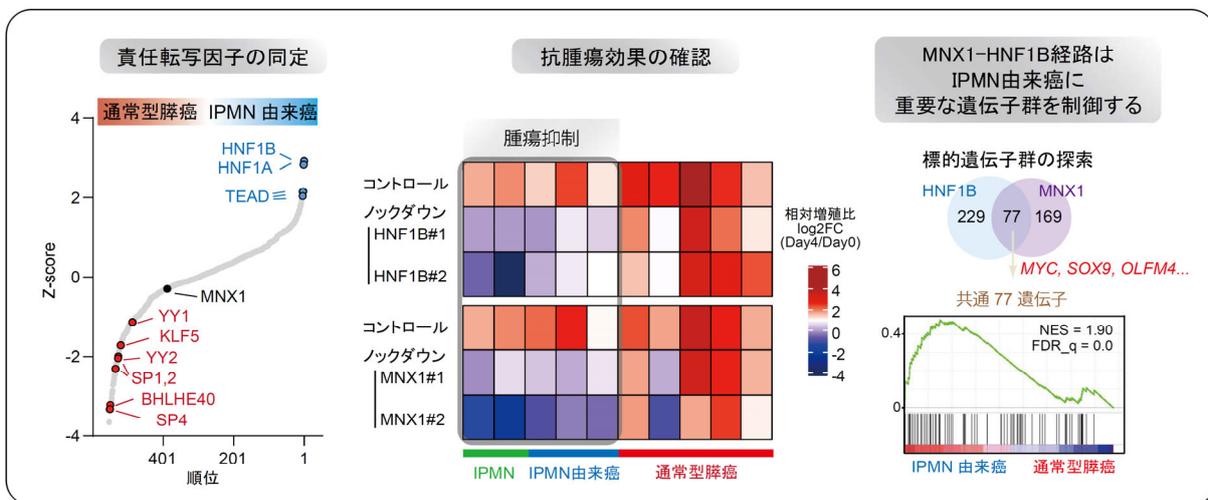


図3 HNF1B や MNX1 を治療標的とした IPMN や IPMN 由来癌の顕著な腫瘍抑制効果