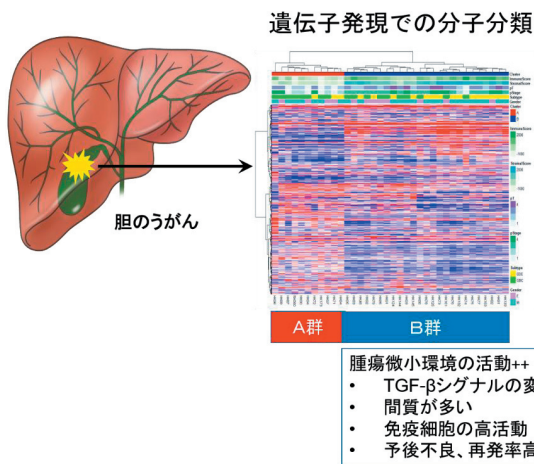


胆のうん腫瘍微小環境が悪性度関与

北大消化器外科Ⅱ

発がん機構一端解明

北大消化器外科教室Ⅱの平野聡教授、中村透講師らと理研の共同研究グループは、北大病院の胆のうがん36例に対し、全ゲノム情報やRNA発現、分子異常などを網羅的に調べるオミックス解析を行い、腫瘍微小環境が活性化している群では再発傾向が強く、予後不良であることが分かったと発表した。がん細胞周辺の免疫細胞や間質細胞の活動性が上昇し、TGF-βシグナルや上皮間葉転換（EMT）に促進因子に変異や発現異常がみられ、免疫抑制や腫瘍微小環境との関連が示されるなど、発がん機構の一端を解明した。



胆のうがんの遺伝子発現解析から明らかになった分子分類。RNA発現解析の結果、胆のうがんは2つのグループに分類できた。B群は間質が多く、腫瘍微小環境や免疫細胞が活性化しており、TGF-βシグナルの変異や活性化も観察され、予後不良で再発率も高かった。

国際科学雑誌「Cancers」オンライン版に掲載された。胆のうがんは、日本では年間約8200人が発症する。転移・浸潤しやすく、周囲に重要な血管や肝臓・胆管・十二指腸が存在する複雑な部位に発生するため、進行すると根治的手術が難しい。外科的切除が可能なのは6〜7割で、切除できない場合の5年生存率は2割を切るという。非切除例や再発例は、有効な治療法がないのが現状だ。

研究グループは、北大病院で外科手術を行った36例の切除サンプルと正常組織からDNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析や

制御するTGF-βシグナル、上皮細胞が間葉細胞様に形態変化する上皮間葉転換（EMT）に関するパスウェイが活性化していた。両群のncRNA発現を比較したところ、B群は複数のマイクロRNA（miRNA）が高発現していた。その一つの「miR-125B1」を胆のうがん細胞株で欠失させると、浸潤能やEMT活性、TGF-βシグナルパスウェイなどが低下。遺伝子発現解析ではTP53、ELF3、SMAD4の各がん関連遺伝子に変異が見つかったが、特にB群でTGF-βシグナル関連分子の変異が多数検出されたという。こうした結果からグループは、B群ではこれらの変異を介してTGF-βシグナルパスウェイが活性化し、EMTへの誘導、腫瘍微小環境の形成、免疫抑制の誘導が行われていると結論付けた。今回特定した遺伝子変異や発現異常、免疫学的変化を標的とすることで、予後不良だった胆のうがんの新たな治療法、特に複合免疫療法の開発につながる可能性がある。平野教授は「今後も胆のうがんにおける腫瘍微小環境、パターンを探求し、がん免疫反応の個人差の要因の解明や免疫治療法開発に直結し、多くの患者に福音をもたらすことを期待したい」と話している。

エクソーム解析を行ったほか、サンプルから抽出したRNAを用いて非コードRNA（ncRNA）を含む網羅的RNA発現解析も行い、胆のうがんの分子生物学的特性を調べた。その結果、胆のうがんは腫瘍微小環境の活性化の有無によって、2つの群に分類できることが分かった。活性化しているB群は、活性化していないA群よりも極めて予後不良で、再発傾向が強かった。間質には活性化した線維芽細胞や免疫抑制機能を持つ免疫細胞が多く観察された。遺伝子発現のパスウェイ解析を行うと、細胞の増殖・分化を

制御するTGF-βシグナル、上皮細胞が間葉細胞様に形態変化する上皮間葉転換（EMT）に関するパスウェイが活性化していた。両群のncRNA発現を比較したところ、B群は複数のマイクロRNA（miRNA）が高発現していた。その一つの「miR-125B1」を胆のうがん細胞株で欠失させると、浸潤能やEMT活性、TGF-βシグナルパスウェイなどが低下。遺伝子発現解析ではTP53、ELF3、SMAD4の各がん関連遺伝子に変異が見つかったが、特にB群でTGF-βシグナル関連分子の変異が多