

平成 23 年 6 月 6 日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19390098  
 研究課題名（和文） 胆管内乳頭状腫瘍の提唱とその発生・進展に関する分子病理学的研究  
 研究課題名（英文） Proposal of intraductal papillary neoplasm of the bile duct and molecular pathological study on its development and progression  
 研究代表者  
 中沼 安二（NAKANUMA YASUNI）  
 金沢大学・医学系・教授  
 研究者番号：10115256

研究成果の概要（和文）：今回の研究により、以下の研究成果を上げることが出来た。①IPNBの画像、形態、組織像を検討し、IPNBは膵のIPMNの主膵管型に相当することを明らかにした。②IPNBの表現型として、膵胆管型、好酸型、腸型、胃型があり、各々で特徴的な分子の発現パターンおよび臨床病理画像を明らかにした。③IPNB発生・進展に関する分子、遺伝子異常を解析し、P53やp16(INK4a)がその発生に、MMP7の発現がその進展、予後に関連することを明らかにした。これらの研究成果を米国肝臓学会誌 *Hepatology* などの欧米の一流紙に掲載した。④IPNBに関する主題は胆道学会、消化器病学会などの学会で複数回取り上げられ、さらに“肝胆膵”や“胆道”などの専門誌でも特集あるいは特別企画として取り上げられ、IPNBは胆道学では1つのトピックスとなり、大きく研究が展開した。⑤現在、WHOのblue book series(世界で最も権威のある腫瘍病理の単行本)の改訂が行われており、胆管系腫瘍(研究代表者 中沼が責任編集者)でも、我々が提唱したIPNBと肝胆の粘液産生嚢胞性腫瘍の概念が認められつつある。⑥IPNBに関する研究は国内外で大きな展開を見せており、この基盤研究Bの本来の目的は達成された。

研究成果の概要（英文）：The followings are the main results and contributions. Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) shares many features of intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas, particularly main duct type, such as gross and imaging features and histologies. IPNB are classified into the pancreatobiliary type, intestinal type, gastric type and oncocytic type, and these four types show characteristic features. During the development and progression of IPNB, p53 and p16 are significantly involved, and MMP7 plays an important role in the progression of IPNB. These issues on IPNB have been discussed in several meetings in Japan and also USA, and IPNB has been accepted as a disease entity in biliary tract tumors. Furthermore, IPNB has just introduced as a disease entity and preneoplastic lesion of cholangiocarcinoma in WHO blue book on Gastrointestinal tract tumor, 2010, and this topic is now discussed and studies worldwide.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費       | 間接経費      | 合計         |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2007年度 | 5,900,000  | 1,770,000 | 7,670,000  |
| 2008年度 | 4,100,000  | 1,230,000 | 5,330,000  |
| 2009年度 | 2,000,000  | 600,000   | 2,600,000  |
| 年度     |            |           |            |
| 年度     |            |           |            |
| 総計     | 12,000,000 | 3,600,000 | 15,600,000 |

研究分野：病理学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：胆管系、膵腫瘍、管腔内乳頭状腫瘍、胆管癌、上皮内腫瘍、乳頭状腫瘍、粘液癌、通常型胆管癌

## 1. 研究開始当初の背景

胆管癌は予後不良の悪性腫瘍であり、この疾患の克服には、早期発見、早期治療に加え、胆管癌の各々の病態に基づく治療法の開発が急務である。従来より、肝内外の胆管内で乳頭状に発育する腫瘍として胆管内発育型肝内胆管癌、乳頭型肝外胆管癌、胆管乳頭腫(症)等が知られている。いずれも高分化の乳頭状腺癌/腺腫で、粘液産生がしばしばみられ、多発傾向があり、これら症例は非乳頭型の通常型胆管癌に比べ、外科的切除後の予後が良好とされている。現在、これら疾患に対する系統的な概念はなく、病因・病態に関しても不明な点が多い。我々は胆管系のこれら乳頭状腫瘍の病理形態や病態が、膵管内乳頭粘液性腫瘍 **intraductal papillary mucinous neoplasm (IPNB)** に類似していることに注目し、これらを胆管内乳頭状腫瘍 **intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)** と呼ぶことを2001年に世界に先駆けて提唱した。

## 2. 研究の目的

ヒト胆道と膵の組織成分の類似性を検討する。まず、胆道周囲腺が不完全な膵腺組織である可能性を、組織標本を用い、形態、蛋白・遺伝子レベルで検討する。次に、培養胆道上皮と膵管上皮の遺伝子発現を網羅的に解析し、類似性を検討する。培養胆道上皮に膵多分化遺伝子 **Pdx1** の遺伝子導入を行い、**Pdx1** 強発現による胆道上皮での遺伝子発現の変動や形態変化を明らかにする。胆道癌の初期病変 **BillN**、膵癌の初期病変 **PanIN** を用い、免疫染色、ISH法、**microdissection** 法、**RT-PCR** 法を用い、**BillN** と **PanIN** の比較を行う。胆道腫瘍の発生・進展に、胎生期の胆道・膵で発現する遺伝子、特に **Pdx1** 再発現に関連して発現する癌関連の遺伝子異常を検索する。胆道癌の初期病変である **BillN** の分類に関する国際コンセンサスを形成する。胆道と膵の双方に発生する炎症性疾患および形成異常を比較し、共通する病態の関与を蛋白・遺伝子発現の観点から検討する。

## 3. 研究の方法

ヒト胆道と膵の組織成分の類似性を検討する。まず、胆道周囲腺が不完全な膵腺組織である可能性を、組織標本を用い、形態、蛋白・遺伝子レベルで検討を行っている。次に、培養胆道上皮と膵管上皮の遺伝子発現を網羅的に解析し、類似性を検討する。培養胆道上皮に膵多分子遺伝子 **Pdx1** の遺伝子導入を行い、**Pdx1** 強発現による胆道上皮での遺伝子発現の変動や形態変化を検討中である。胆道癌の初期病変 **BillN**、膵癌の初期病変 **PanIN** を用い、免疫染色、ISH法、**microdissection** 法、**RT-PCR** 法を用い、**BillN** と **PanIN** の比較を行う。胆道腫瘍の発生・進展に、胎生期の胆道・膵で発現する遺伝子、特に **Pdx1** の再発現とその意義、さらに **Pdx1** 再発現に関連して春元する癌関連の遺伝子異常を検索中である。胆道系の初期病変である **BillN** の分類に関する国際コンセンサスを形成する予定である。胆道と膵の双方に発生する炎症性疾患および形成異常を比較し、共通する病態の関与を蛋白、遺伝子発現の観点から検討中である。

## 4. 研究成果

①IPNBの画像、形態、組織像を検討し、IPNBは膵のIPMNの主膵管型に相当することを明らかにした。②IPNBの表現型として、膵胆管型、好酸型、腸型、胃型があり、各々で特徴的な分子の発現パターンおよび臨床病理画像を明らかにした。③IPNB発生・進展に関する分子、遺伝子異常を解析し、**P53** や **p16(INK4a)**がその発生に、**MMP7** の発現がその進展、予後に関連することを明らかにした。これらの研究成果を米国肝臓学会誌 **Hepatology** などの欧米の一流紙に掲載した。④IPNBに関する主題は胆道学会、消化器病学会などの学会で複数回取り上げられ、さらに“肝胆膵”や“胆道”などの専門誌でも特集あるいは特別企画として取り上げられ、IPNBは胆道学では1つのトピックスとなり、大きく研究が展開した。⑤現在、WHOの **blue book series**(世界で最も権威のある腫瘍病

理の単行本)の改訂が行われており、胆管系腫瘍(研究代表者 中沼が責任編集者)でも、我々が提唱したIPNBと肝胆の粘液産生嚢胞性腫瘍の概念が認められつつある。⑥IPNBに関する研究は国内外で大きな展開を見せており、この基盤研究Bの本来の目的は達成された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計32件)

1. Yamaguchi J, Sasaki M, Sato Y, Itatsu K, Harada K, Zen Y, Ikeda H, Nimura Y, Nagino M, Nakanuma Y. Histone deacetylase inhibitor (SAHA) and repression of EZH2 synergistically inhibit proliferation of gallbladder carcinoma. *Cancer Sci* 2010,101(2),355-362,査読有
2. Nakanishi Y, Kondo S, Zen Y, Yonemori A, Kubota K, Kawakami H, Tanaka E, Hirano S, Itoh T, Nakanuma Y. Impact of residual in situ carcinoma on postoperative survival in 125 patients with extrahepatic bile duct carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010,17(2):166-73,査読有
3. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Ikeda H, Sato Y, Uehara T, Sasaki M. Tumorigenesis and phenotypic characteristics of mucin-producing bile duct tumors: an immunohistochemical approach. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010 May;17(3):211-22. 査読有
4. Nakanuma Y. A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: Is the biliary tract an incomplete pancreas?, *Pathol Int* 2010,60(6),419-429, 査読有
5. Nakanuma Y, (ほか9名)、Epithelial-Mesenchymal Transition Induced by Transforming Growth Factor- $\beta$ 1/Snail Activation Aggravates Invasive Growth of Cholangiocarcinoma, *Am J Pathol* 2010 Jul;177(1):141-52, 査読有
6. Sato Y, Osaka K, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y. Intraductal tubular neoplasm of the common bile duct: Case Report, *Pathol Int* 2010 July;60(7):516-9, 査読有
7. Nakanuma Y, (ほか12名)、Wisteria floribunda agglutinin-positive mucin 1 is a sensitive biliary marker for human cholangiocarcinoma, *Hepatology* 2010 Mar 8;52(1):174-82, 査読有
8. Nakanuma Y, (ほか5名)、Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept, *World J Hepatol* 2010,27,2(12),419-427,査読有
9. 中沼 安二, 原田 憲一, 木村 康, 佐藤 保則, 佐々木 素子, 池田 博子, 肝内結石症と肝内胆管癌—実態と発癌の病理学的検討—, *胆と膵* 2010;31(2): 185-92, 査読有
10. 中沼 安二, 胆道の病理—胆道と膵臓の潜在的可塑性から観察—, *胆道*, 2010, 24(1), 73-81, 査読有
11. 中沼安二, 原田憲一, 佐々木素子, 佐藤保則, 池田博子, 胆道癌の分子生物学的特性, *胆と膵*, 2010, 31(4), 379-386, 査読有
12. 中沼安二, 佐々木素子, 佐藤保則, 池田博子, 原田憲一, 肝内胆管癌(胆管細胞癌), *肝胆膵画像*, 2010, 12(4), 54-521, 査読有
13. Nakanuma Y, (ほか10名)、Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase 1/2, p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear translocation of nuclear factor- $\kappa$ B are involved in upregulation of matrix metalloproteinase-9 by tumour necrosis factor- $\alpha$ . *Liver Int*, 2009, 29(2),291-298,
14. Nakanuma Y(ほか12名)、Cyclooxygenase-2 is involved in the up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in cholangiocarcinoma induced by tumor necrosis factor- $\alpha$ , *Am J Pathol*,2009,174(3), 829-841,査読有
15. Nakanuma Y(ほか10名)、Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the bile duct: the first case of peribiliary gland origin. *J HepatobiliaryPancreatSurg*,2009,16(6),869-873, 査読有
16. Nakanuma Y(ほか14名)、Papillary hyperplasia of the gallbladder in pancreaticobiliary maljunction represents a senescence-related lesion induced by lysolecithin. *Lab Invest*,2009, 89(9),1018-1031, 査読有
17. Nakanuma Y, (他4名)、Polycomb group protein Bmi1 is overexpressed and essential in anchorage-independent colony formation, cell proliferation and repression of cellular senescence in cholangiocarcinoma Tissue and culture studies. *HumPathol*.2009,40(12), 1723-1730, 査読有
18. Nakanuma Y, (ほか9名)、Fascin is involved in tumor necrosis factor- $\alpha$ -dependent production of MMP9 in

- cholangiocarcinoma.Lab Invest, 2009,89(11),1261-1274 査読有,
19. Nakanuma Y (ほか 5 名), Multistep carcinogenesis of perihilar cholangiocarcinoma arising in the intrahepatic large bile ducts, 2009, World J Hepatol, 1(1), 35-42, 査読有
  20. 全陽, 中沼安二, 胆管上皮内腫瘍に関する話題: 胆管上皮腫瘍/前がん病変の分類、肝胆膵、2009, 58(6), 709-714, 査読有
  21. 中沼安二 ほか 10 名, 胆管上皮内腫瘍に関する話題: 粘液産生性胆管腫瘍の画像所見、肝胆膵、2009, 58(6), 809-815, 査読有
  22. 全陽, 中沼安二, 膵・胆道系腫瘍のトピックス-粘液産生性腫瘍を中心に-胆道粘液産生性腫瘍の病理診断、病理と臨床、2009, 27(6), 546-553, 査読有
  23. Nakanuma Y (ほか 6 名), Pathology of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma with reference to Tumorigenesis. Hepatol Res, 2009, 38(4), 325-334, 査読有
  24. Nakanuma Y (ほか 14 名), Expression of matrix metalloproteinase 7 is an unfavorable postoperative prognostic factor in cholangiocarcinoma of the perihilar, hilar, and extrahepatic bile ducts. Hum Pathol, 2008, 39(5), 710-719, 査読有
  25. Nakanuma Y (ほか 4 名), Over-expression of polycomb group protein EZH2 relates to decreased expression of p16(INK4a) in cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. J Pathol, 2008, 215(2), 175-183, 査読有
  26. Nakanuma Y (ほか 8 名), Extrahepatic bile duct carcinoma with extensive intraepithelial spread: a clinicopathological study of 21 cases. Mod Pathol, 2008, 21(7), 807-816, 査読有
  27. Nakanuma Y (ほか 5 名), Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm. Hum Pathol, 2008, 39(8), 1153-1161, 査読有
  28. Nakanuma Y (ほか 7 名), Tumor necrosis factor-alpha induces the aberrant expression of mucus core protein-2 in non-neoplastic biliary epithelial cells via the upregulation of CDX2 in chronic cholangitis. Hepatol Res, 2008, 38(10), 1006-1017, 査読有
  29. Nakanuma Y (ほか 10 名), Clinicopathological features of "intraductal papillary neoplasm of the bile duct" and patient outcome after surgical resection. 2008, Hepatogastroenterology, 55(85), 1167-1173, 査読有
  30. 中沼安二, 佐々木素子, 全陽, 粘液産生胆管腫瘍と粘液性嚢胞性胆管腫瘍-両者の鑑別と膵と比較しての問題点-, 胆と膵、2008, 29(6), 479-485, 査読有
  31. 中沼安二 ほか 3 名, 慢性胆管上皮障害からみた肝内胆管癌のハイリスク因子-肝内胆管癌 2008, up-to-date, 肝胆膵、2008, 57(1), 27-33, 査読有
  32. 中沼安二, ほか 4 名, 胆道癌の病理のポイント (総論) と最近のトピックス、臨床画像、2008, 24(9), 1076-1087, 査読有
- [学会発表] (計 18 件)
1. 中沼安二. 肝内胆管の解剖と病理. 第 14 回日本肝臓学会大会. 2010 年 10 月 13 日, 横浜パシフィコ (神奈川県)
  2. 佐々木素子, 米田憲秀, 中沼安二. 画像と病理の対比からみた肝内胆管系疾患の診断・病態解析 画像と病理の対比からみた嚢胞形成性胆管腫瘍の臨床病理学的検討. 第 14 回日本肝臓学会大会. 2010 年 10 月 13 日, 横浜パシフィコ (神奈川県)
  3. 佐々木素子, 山口淳平, 中沼安二. 肝胆膵での上皮内腫瘍: 病態解明と治療戦略 胆道癌多段階発癌課程における細胞老化機構の制御異常. 第 14 回日本肝臓学会大会. 2010 年 10 月 13 日, 横浜パシフィコ (神奈川県)
  4. K Harada, H Ikeda, Maylee Hsu, Y Nakanuma. Pathological analysis and significance of biliary neuroendocrine tumors. The Liver Meeting 2010. 2010 年 10 月 29 日. HYNES CONVENTION CENTER(USA)
  5. Y Nakanuma. Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) and its progression. Korean Association of Pancreatobiliary diseases. 2010 年 9 月 12 日, GRAND HILTON HOTEL(韓国)
  6. Y Nakanuma. New concept of cholangiocarcinoma: imaging correlation, KSAR-GE Healthcare Grand Symposium. 2010 年 6 月 16 日, GRAND HILTON HOTEL(韓国)
  7. 原田憲一, 池田博子, 中沼安二. 肝胆道系の神経内分泌腫瘍、第 9 回日本病理学会総会、2010 年 4 月 27 日、京王プラザホテル (東京都)
  8. 佐々木素子, 中沼安二. 嚢胞形成性肝内胆管腫瘍の臨床病理学的検討、第 45 回日本胆道学会学術集会、2009 年 9 月 18 日、東京ベイ幕張 (千葉県)
  9. 佐藤保則, 中沼安二. 肝内結石症からの発癌過程における HPS27 の発現と腫瘍マーカーとしての意義、第 45 回日本胆道学会学術集会、2009 年 9 月 18 日、東京ベイ幕張 (千葉県)
  10. 山口淳平, 佐々木素子, 原田憲一, 佐藤保則, 池田博子, 柳野正人, 中沼安二. ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (SAHA)

および EZH2 抑制による胆嚢癌増殖抑制効果、第45回日本胆道学会学術集会、2009年9月18日、東京ベイ幕張(千葉県)

11. 佐藤保則、下村修治、角田優子、池田博子、佐々木素子、原田憲一、中沼安二. 胆管癌の浸潤・転移機構における上皮-間葉転換 (EMT) の関与、第45回日本肝臓学会総会、2009年6月4日、神戸ポートピアホテル (兵庫県)
12. 佐々木素子、山口淳平、池田博子、佐藤保則、中沼安二. 肝内胆管癌におけるポリコム群蛋白 Bmi1 の発現とその意義、第98回日本病理学会総会、2009年5月1日、国立京都国際会館 (京都府)
13. M. Onodera, Y. Zen, Y. Nakanuma. Fascin involved in tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ -dependent production of MMP9 in cholangiocarcinoma, AASLD, 2008年10月31日、MOSCONE WEST CONVENTION CENTER(USA)
14. 全陽、中沼安二. 胆管乳頭状腫瘍(IPNB)の病理学的特徴:胆管MCNと粘液産生胆管腫瘍との異同を中心に、第12回日本肝臓学会大会、2008年10月1日、グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール (東京都)
15. 小野寺学、全陽、中沼安二. 胆管癌発癌過程における maspin の発現の検討、第44回日本胆道学会学術集会、2008年9月19日、名古屋東急ホテル (愛知県)
16. 小野寺学、全陽、中沼安二. 胆管癌腫瘍における fascin と MMP の関連性、第44回日本肝臓学会総会、2008年6月5日、愛媛県民文化会館 (愛媛県)
17. 板津慶太、全陽、池田博子、佐藤保則、原田憲一、佐々木素子、中沼安二. MMP-7 は大型胆管癌の予後不良因子である、第97回日本病理学会総会、2008年5月15日、石川県立音楽堂 (石川県)
18. 全陽、中沼安二. 胆管 IPMN (IPNB) の臨床病理学的特徴、第97回日本病理学会総会、2008年5月15日、石川県立音楽堂 (石川県)

[図書] (計3件)

1. Nakanuma Y, Curabo M.P, Franceschi S, Gores G, Paradis V, Sripa B, Tsui W.M.S, Wee A. IARC, Intrahepatic cholangiocarcinoma, In WHO Classification of Tumours of the Digestive System; World Health Organization of Tumours, 2010年217頁~224頁
2. 中沼安二、文光堂、腫瘍病理鑑別診断アトラス 肝癌 肝内胆管癌、2010年、63頁~78頁
3. 全陽、中沼安二、文光堂、腫瘍病理鑑別

診断アトラス 肝癌 Biliary intraepithelial neoplasia (BilliN)、2010年、97頁~101頁

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中沼 安二 ( NAKANUMA YASUNI )  
金沢大学・医学系・教授  
研究者番号：10115256

### (2) 連携研究者

佐々木 素子 ( SASAKI MOTOKO )  
金沢大学・医学系・准教授  
研究者番号：70225895  
(H19:研究分担者)

原田 憲一 ( HARADA KENICHI )  
金沢大学・医学系・准教授  
研究者番号：30283112  
(H19:研究分担者)

佐藤 保則 ( SATOU YASUNORI )  
金沢大学・医学系・講師  
研究者番号：30324073  
(H19:研究分担者)

太田 哲生 ( OHTA TETSUO )  
金沢大学・医学系・教授  
研究者番号：40194170  
(H19:研究分担者)

全 陽 ( Zen You )  
金沢大学・附属病院・准教授  
研究者番号：90377416  
(H19:研究分担者)