

主論文の要旨

**A Vascular Endothelial Growth Factor Gene  
Polymorphism Predicts Malignant Potential in  
Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm**

（血管内皮細胞増殖因子の一塩基多型による  
膵管内乳頭状粘液性腫瘍における悪性化の検討）

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態外科学講座 消化器外科学分野

（指導：小寺 泰弘 教授）

藪崎 紀充

## 【はじめに】

膵管内乳頭状粘液性腫瘍(IPMN)はムチン産生性の腫瘍であり、主膵管もしくは分枝膵管が嚢胞状に拡張するという特徴を持つ。IPMNは腺腫から浸潤癌まで様々な段階があり、良性では緩徐な経過をたどるが、悪性例では通常の浸潤癌と同様に予後不良とされている。そこで、治療方針決定のため、IPMNの異型度や悪性化のrisk因子を予測する研究が行われてきた。マクロな視点からは、主膵管型や分枝膵管型の形態学的分類や嚢胞径、壁在結節の存在が悪性化の予測因子になると広く考えられているが、ミクロな観点からは組織学的亜型である胃型、腸型、胆膵型、好酸性顆粒細胞型が予後に影響すると言われている。

一方、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)は血管新生に関わる重要な因子であり、腫瘍の浸潤や転移に深く関与している。膵癌においてはVEGFの一塩基多型(SNP)が悪性化の予測因子になることが報告されているが、IPMNにおいてはこれまでにVEGF SNPの報告は見られないため、今回の研究ではIPMNにおけるVEGF SNPと臨床病理学的因子とを検討し、悪性化の指標になり得るか、評価することを目的とした。

## 【対象・方法】

1993年から2012年までに、当教室にて外科的切除術を施行した169例のIPMN症例を対象とした。組織学的判定はIPMN国際診療ガイドライン2012に従い、高異型度と浸潤癌を悪性と定義した。形態学的分類は術前画像と切除標本の肉眼的所見から主膵管型と分枝膵管型の2つに分類した。組織学的亜型はHE染色および免疫染色の結果から胃型、腸型、特殊型である胆膵型と好酸性顆粒細胞型の計4つに分類した。DNAはパラフィンブロックから抽出し、リアルタイムPCR法と蛍光検出法を用いてSNPを判定した(Figure 1)。また膵癌(PDAC)108例においても同様にSNPを判定し、IPMNと比較検討した。VEGF SNPについては、膵癌で報告されている+405G/Cと-460C/Tの2つを測定した。SNPの解析においてはロジスティック解析を用い、オッズ比で示した。

## 【結果】

患者背景をTable 1に示した。57例が主膵管型、112例が分枝膵管型であった。組織学的判定は、低異型度85例、高異型度45例、浸潤癌39例であり、84例を悪性と分類した。形態学的分類では、胃型123例、腸型42例、胆膵型3例、好酸性顆粒細胞型1例であり、特殊型である胆膵型と好酸性顆粒細胞型は計4例と少なかったため、以下の解析では除外した。Table 2にSNPの結果を示した。+405C/Cは悪性群において高頻度に認められ(オッズ比: 2.7, P=0.04)、アレル毎で解析を行うと(Table 3)、+405アレルCはアレルGと比較してより悪性化に関与していた(P=0.055)。VEGF +405G/C SNPと臨床病理学的因子との関係をTable 4に示した。3群間で有意な差は認めなかったが、+405C/Cは腸型でやや多い傾向にあった(P=0.07)。主膵管型と分枝膵管型に分けて解析を行うと(Table 5)、分枝膵管型において+405C/Cは悪性化と有意に相関し

ていた(CC vs GG; オッズ比: 4.0, P=0.03, CC vs CG+GG; オッズ比: 3.3, P=0.04)。形態学的分類(Table 6)では、胃型では+405C/Cが多い傾向を認めた(CC vs GG; オッズ比: 3.0, P=0.07)が、腸型では相関は見られなかった。膵癌との比較においては(Table 7)、膵癌では悪性 IPMN と比較して+405G/G の割合が有意に高かった(膵癌 49.6%, 悪性 IPMN 27.5%, GG vs CG+CC; P=0.002)。また、生存解析においては(Figure 2)、悪性 IPMN と膵癌いずれにおいても、SNP による有意な差を認めなかった。

### 【考察】

これまでに様々な癌において、VEGF の代表的な SNP である+405G/C と-460C/T が予後に影響すると報告されてきた。しかし、これまで IPMN における VEGF SNP の研究はなされておらず、今回のわれわれの研究結果からは+405C/C が IPMN の悪性化に関わっている可能性が考えられた。特に、アレル C が悪性 IPMN で高頻度に見られたことから、+405G/C が悪性化の要因になっている可能性が示唆された。しかし、これを証明するためにはさらなる研究が必要である。

これまで膵癌における VEGF SNP の報告は 2 つあり、ポーランドでは+405C/C が、南インドでは+405G/G が悪性化に深く関与するとされ、これらの結果は異なっている。SNP の分布は人種間で異なると言われており、膵疾患においては膵癌の罹患率は人種間で差があり、これは人種の相違によると考えられている。今回の膵癌 108 人における VEGF SNP は+405G/G が悪性 IPMN に比べて有意に多く見られており、これは南インドの結果と合致した。ここから日本人の VEGF 遺伝子はポーランド人ではなくインド人に近いのではないかと考えられた。これら人種による SNP の違いを証明するためには様々な地域での更なる研究が必要である。また、膵癌と IPMN は本質的に異なった疾患であり、異なった悪性化の経路が VEGF SNP における結果の相違をもたらした可能性があると考えられる。

分枝膵管型と胃型では+405C/C が高頻度に見られた。一般的に胃型は分枝膵管型に多く見られ、腸型は主膵管型に多く見られる。胃型の多くは緩徐な進行を示すが、ひとたび浸潤癌になると腸型の浸潤癌よりも予後不良な傾向を示すことをわれわれは以前に報告した。今回の研究では胃型において+405C/C が悪性化と強く関連したが、特に胃型や分枝膵管型においては、+405C/C が予後因子になる可能性があると考えられる。

胃癌や卵巣癌では VEGF+405G/C SNP が生存に影響を与えると報告されている。また膵癌においては、腫瘍径が大きく、リンパ節転移を伴い、遠隔転移を認めると血清 VEGF 濃度が上昇すると言われていた。根治切除によって VEGF 濃度が低下することから血清 VEGF 濃度は膵癌の予後因子とされる。以前の報告では、この VEGF 濃度と VEGF SNP との相関は見られておらず、VEGF SNP が膵疾患の予後に与える影響についてはまだ不明である。われわれの結果では、悪性 IPMN と膵癌いずれにおいても VEGF SNP は悪性化には関与するが予後には影響しなかった。このことから VEGF SNP は悪性化には影響するが、予後に影響を与える特別な機能を持っていないと考えられた。

**【結語】**

VEGF+405G/C は IPMN においても悪性化に関与している可能性が示唆された。特に、分枝膵管型や腸型で+405C/C が悪性化と関与していた。VEGF SNP は IPMN の悪性化や臨床経過を予測する有用な因子となる可能性が示唆された。