

2

膵癌の病態
—遺伝子異常—

佐藤賢一

東北医科薬科大学 医学部・内科学第二（消化器内科）教授

膵癌において癌遺伝子*KRAS*と3つの癌抑制遺伝子*CDKN2A*, *TP53*, *SMAD4*はBig 4と呼ばれる主なドライバー遺伝子である。これらの遺伝子変異は膵癌組織に高頻度に認められ、次いで*RNF43*, *ARID1A*, *TGFβR2*, *GNAS*, *RREB1*, *PBRM1*などの変異が確認されている。膵の癌化は前癌病変であるPanINやIPMNを経て生じるが、初期の病変（low-grade）から*KRAS*遺伝子の変異が認められる。IPMNでは*GNAS*の変異も初期病変から生じている。従来は、*KRAS*, *GNAS*の変異に次いで*CDKN2A*, *TP53*, *SMAD4*の変異が生じhigh-grade病変が形成されると考えられていたが、最近の研究から*TP53*や*SMAD4*の不活性化は浸潤癌へ進行する際に起こると考えられている。同一組織内のlow-gradeとhigh-grade PanINにおいて遺伝子変異の共通性がみられず、それぞれ独立して発生していること、同様にIPMNも多数の独立したクローンより発生することも明らかになっている。家族性膵癌に関与する遺伝子として*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *CDKN2A*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *STK11*, *PRSS1*が挙げられている。家族性膵癌でこれらの異常を示す割合は20%未満である。

本稿では、膵癌や前癌病変に認められる遺伝子変異や異常と、その膵癌化・進展への関与および家族性膵癌に認められる遺伝子変異について解説する。

はじめに

次世代シーケンサーの開発をはじめ、近年の遺伝子解析法の発展により、微量の検体から膨大な遺伝子情報を得ることが可能となっている。膵癌においても、従来の報告に加えて新たな知見が得られている。ここでは、膵癌や前癌病変で認められる遺伝子変異や異常、家族性膵癌に関与する遺伝子について解説する。

膵癌における遺伝子異常

次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンスなどの網羅的遺伝子解析が行われる以前より、膵癌において最も高率に変異を示す遺伝子は*KRAS*である。次いで*CDKN2A*, *TP53*, *SMAD4*の3つの癌抑制遺伝子で高頻度に変異が確認され、これら4つの遺伝子はBig 4と呼ばれている¹⁻³⁾。*KRAS*の変異は膵癌の90%以上にみられ、ほとんどがexon1のcodon12の変異であり、

glycineをコードするGGTからaspartic acidをコードするGAT (p.G12D)やvalineをコードするGTT (p.G12V)に変化することが多い。この変異によって*KRAS*は活性型となり、Ras-Raf-MEK-ERKシグナル経路をはじめとする種々の経路を活性化し細胞増殖を促進する¹⁻³⁾。*CDKN2A*の不活化は、相同染色体の片方の変異や欠失 (loss of heterozygosity : LOH) あるいは双方の欠失 (homozygous deletion), プロモーターのメチル化による機能消失といったさまざまな形で生じており、膵癌では総じて90%に認められる。*CDKN2A*はp16タンパクをコードし、p16はcyclin依存性キナーゼ (CDKs) に属しCDK4とCDK6によるretinoblastoma (Rb) タンパクのリン酸化を抑制している。p16の機能が失われるとRbタンパクのリン酸化が起こり、細胞分裂が誘導されると考えられている¹⁻³⁾。*TP53*の不活性化は、相同染色体の片方の変異や欠失によるものが多く、膵癌の70~85%にみられる。*TP53*はDNAに損傷が生じるとG1, G2期で細胞周期を停止させる。また、修復不能な遺伝子の損傷を検出し、細胞死やアポトーシスへと誘導する¹⁻³⁾。*SMAD4*は、膵癌において高率に欠失が認められる18番染色体長腕の領域から単離、同定された癌抑制遺伝子である³⁾。*SMAD4*に異常が生じるとTGFβの細胞増殖抑制作用が消失し、細胞増殖が促進されると考えられている。*SMAD4*の異常はLOHやhomozygous deletionによって生じ、およそ50%の膵癌で認められる¹⁻³⁾。

2008年に初めて膵癌における全エクソン解析が報告され、前述のBig 4が膵癌における主なドライバー遺伝子であることが確認された⁴⁾。その後International cancer genome consortium (ICGC) やThe cancer genome atlas research network (TCGA) をはじめとした多数の解析により、Big 4以外の膵癌における遺伝子異常の詳細が明らかとなってきている (表1)^{5,6)}。TCGAが膵癌150例の全エクソン解析を行った2017年の報告によると、複数のサンプルで有意に変異が認められた遺伝子は、前述のBig 4に加え*RNF43*, *ARID1A*, *TGFβR2*, *GNAS*, *RREB1*, *PBRM1*の6つの遺伝子であった⁷⁾。*RNF43*は7%の頻度で異常が認められた。この異常は、膵管内乳頭粘液腫瘍 (IPMN) に高率に認められることから、膵癌で認められたものはIPMN由来の可能性

表1 膵癌に認められる遺伝子異常

	染色体位置	遺伝子タイプ	異常型	異常頻度 (%)
<i>KRAS</i>	12p	癌遺伝子	変異, 稀に増幅	95
<i>CDKN2A</i>	9p	癌抑制遺伝子	欠失, 変異	95
<i>TP53</i>	17p	癌抑制遺伝子	欠失, 変異	75
<i>SMAD4</i>	18q	癌抑制遺伝子	欠失, 変異	55
<i>ARID1A</i>	1p	癌抑制遺伝子	欠失, 変異	<10
<i>RNF43</i>	17q	癌抑制遺伝子	欠失, 変異	<10
<i>GNAS</i>	20q	癌遺伝子	変異	<10
<i>TGFβR2</i>	3p	癌抑制遺伝子	欠失, 変異	<5
<i>RREB1</i>	6p	癌抑制遺伝子	欠失, 変異	<5
<i>PBRM1</i>	3p	癌抑制遺伝子	欠失, 変異	<5
<i>TGFβR1</i>	9q	癌抑制遺伝子	欠失	<1
<i>FBXW7</i>	4q	癌抑制遺伝子	欠失, 変異	3
<i>MYC</i>	8p	癌遺伝子	増幅	5~10
<i>GATA6</i>	18q	癌遺伝子	増幅	<5
<i>ERBB2</i>	17p	癌遺伝子	増幅, 変異	1
<i>BRAF</i>	7q	癌遺伝子	変異, 欠失	<5
<i>AKT2</i>	19q	癌遺伝子	増幅	<5
<i>ATM</i>	11q	癌抑制遺伝子	変異, 欠失	1~5
<i>BRCA2</i>	13q	癌抑制遺伝子	変異, 欠失	1~5
<i>MLH1</i>	3p	ミスマッチ修復遺伝子	変異, 欠失	1
<i>KDM6A</i>	X	癌抑制遺伝子	変異, 欠失	3
<i>STK11</i>	19p	癌抑制遺伝子	変異, 欠失	1
<i>RB1</i>	13q	癌抑制遺伝子	変異, 欠失	1-2
<i>ACVR1β</i>	12q	癌抑制遺伝子	欠失, 変異	<1
<i>ACVR2</i>	2q	癌抑制遺伝子	欠失, 変異	<1
<i>ROBO2</i>	3p	癌抑制遺伝子	欠失	1~2
<i>CCNE1</i>	19p	癌遺伝子	増幅	<1
<i>NTRK1</i>	1q	癌遺伝子	遺伝子融合	<1
<i>CDK4</i>	12q	癌遺伝子	増幅	<1
<i>CDK6</i>	7q	癌遺伝子	増幅	<1
<i>FGFR1</i>	8p	癌遺伝子	増幅	<1

が示唆される。*RNF43*はWNTシグナル経路を負に制御するユビキチンリガーゼをコードしており、短縮型変異 (truncated mutation) やLOHによって機能が消失する^{5,6)}。*ARID1A*は、SWI/SNFクロマチンモデリング複合体を構成するサブユニットの分子をコードしている。ヌクレオソームの位置および構造を変化させることで遺伝子発現を制御すると考えられている。この複合体のサブユニットを構成する遺伝子は、ヒト癌の20%以上の例に変異がみられている^{5,6)}。*ARID1A*は短縮型変異やミスセンス変異によって機能消失が起こり、膵癌において6%に変異が認められていた。*TGFβR2*はTGFβ受