

令和 7 年 5 月 30 日

“見えざる”希少癌、空腸・回腸癌の免疫組織化学的および分子進化学的特徴の解明 ～大腸癌との比較解析を通じて～

<研究成果のポイント>

- 空腸・回腸癌は、通常の内視鏡検査では発見が難しいという特性を持つ、極めて稀な悪性腫瘍であり、そのため「見えざる」希少癌とも表現されます。本研究では、この空腸・回腸癌を対象に、多数例を用いた体系的かつ網羅的な発現・遺伝子解析が初めて実施されました。
- 大腸癌を対照とした空腸・回腸癌の免疫組織化学的および遺伝子学的解析により、空腸・回腸癌に特有のタンパク質発現パターン、遺伝子変異プロファイル、ならびに腫瘍進化の過程が明らかとなりました。
- これらの知見は、空腸・回腸癌が大腸癌とは根本的に異なる分子病理病態および進化様式を有することを示しており、今後、より高精度な診断や個別化治療の実現につながる事が期待されます。

※本論文は、**Neoplasia 誌**の2025年8月号「In Progress」論文として、公式ウェブサイトに**2025年5月22日**に早期公開されました。

(<https://www.sciencedirect.com/journal/neoplasia/vol/66/suppl/C>)。

<概要>

浜松医科大学腫瘍病理学講座の石川励医師（大学院生）、新村和也教授、および同医化学講座の才津浩智教授を中心とした研究グループは、空腸・回腸癌に特徴的なタンパク質発現や遺伝子変異、がんの進化プロセスを明らかにしました。

本研究では、まず多施設共同で空腸・回腸癌 52 症例（55 腫瘍）を収集し、対照群として大腸癌 182 症例（192 腫瘍）を加え、計 32 種類の抗体を用いた免疫組織化学的解析を実施しました。その結果、14 種類のタンパク質の発現パターンが両者で異なることが明らかとなりました。特に、**SALL4** や **Glypican 3** の高発現を特徴とする“免疫組織化学的に胎児期消化管に類似した腫瘍”が、空腸・回腸癌において初めて同定されました。さらに、ミスマッチ修復^{*1}機能が保たれている（pMMR）空腸・回腸癌 8 症例を対象に全エクソーム解析^{*2}を行った結果、**TP53** および **ARID2** が主要なドライバー遺伝子^{*3}であることが判明しました。加えて、遺伝子変異の進化系統樹^{*4}の形態や、変異アレル頻度（VAF）^{*5}の分布から明らかになった分子進化プロセスが、大腸癌とは本質的に異なることも初めて示されました。これらの発見は、空腸・回腸癌が大腸癌とは根本的に異なる生物学的特性（分子病態および進化様式）を有していることを示しており、診断精度の向上や個別化治療の実現に向けて重要な知見であると評価されます。

本成果は、エルゼビア社が刊行する国際的ながん専門学術誌「**Neoplasia**（ネオプラジア）」の公式ウェブサイトにて、2025年5月22日付で早期公開されました。

<研究の背景>

小腸癌は全悪性腫瘍の1%未満にとどまる希少癌であり、中でも**空腸・回腸癌**は特に発生頻度の低い腫瘍といわれています。その希少性に加え、解剖学的に大腸に近接していることから、空腸・回腸癌はしばしば大腸癌と同一の疾患として診断・治療が行われてきました。近年、本邦では空腸・回腸癌を大腸癌とは異なる独立した疾患単位として位置づけ、診療ガイドラインの整備が進められており、その実態解明が急務となっています。

一方、がん細胞は炎症細胞や間質細胞など様々な**腫瘍微小環境**との相互作用を通して、独自の進化プロセスをたどることが知られています。このプロセスは強い**淘汰圧（選択圧）**を受けるものから、より**中立的な変異**が蓄積するものまで経時的に変化し、進行速度や治療抵抗性に大きく影響します。近年、次世代シーケンサー技術の進展により、進化系統樹の形態やVAFの分布を通して、**がんの多様性や進化プロセスを推測**することが可能となっています。たとえば大腸癌は、早期には多様なサブクローン^{*6}を形成しますが、病期の進行に伴いその多くが淘汰され、やがて中立的な進化へと移行することが知られています。空腸・回腸癌は予後不良な悪性腫瘍としても知られていますが、その希少性から大規模かつ詳細な解析は行われていませんでした。

本研究では、大腸癌との比較を通して、空腸・回腸癌における免疫組織化学的および遺伝子学的特徴、さらに進化プロセスまで包括的に解析を行いました。

<研究の成果>

空腸・回腸癌はSALL4やGlypican 3を高頻度に発現する

空腸・回腸癌 52 症例 (55 腫瘍) および大腸癌 182 症例 (192 腫瘍) の組織検体を用い、32 種類の一次抗体による免疫組織化学的解析を実施した結果、14 種類の抗体において有意なタンパク質発現の差異が認められました。中でも、**SALL4** や **Glypican 3** といった**胎児期消化管などに発現するタンパク質**が、空腸・回腸癌で高頻度に発現していることが明らかとなりました (15/52 例 vs 3/184 例; 図 1A)。さらに、**SALL4** の発現は、神経内分泌マーカーである **Chromogranin A** の発現と相関を示しました (2/4 例; 図 1B)。SALL4 および Glypican 3 の高発現を特徴とする、“**免疫組織化学的に胎児期消化管に類似した腫瘍**”が空腸・回腸癌で同定されたのは、今回が初めてです。

また、ミスマッチ修復 (MMR) 関連タンパク質の解析では、空腸・回腸癌において **MSH2/MSH6** 型の発現減弱が高頻度に認められました (7/52 例 vs 1/176 例; 図 1C)。これは、大腸癌で主に観察される **MLH1/PMS2** 型の発現減弱とは対照的な結果です。

これらのタンパク質発現に関する新たな知見は、空腸・回腸癌の鑑別診断および病態の理解において極めて重要であると考えられます。

空腸・回腸癌は大腸癌とは異なる分子進化プロセスをたどる

次に、空腸・回腸癌と大腸癌における進化プロセスの違いに着目し、遺伝子変異解析および進化解析を行いました。

まず、ミスマッチ修復機能が保たれている (pMMR) 空腸・回腸癌 8 症例から DNA を抽出し、全エクソーム解析を行いました。ドライバー遺伝子変異を解析したところ、**TP53** と **ARID2** が重要な遺伝子変異として検出されました (図 2A)。一方で、大腸癌で重要な **APC** や **KRAS** の変異は検出されず、**空腸・回腸癌が異なる分子メカニズムによって発生している**ことが示唆されました。

今回の進化系統樹の解析から、空腸・回腸癌の進化の特徴が明らかになりました。空腸・回腸癌の系統樹は、進行した大腸癌と同じく「幹が長く、枝が短い」構造をしていました。これは、腫瘍が**比較的早い段階で主要な遺伝子変異（ドライバー変異）を獲得**し、その後は大きな遺伝的分岐があまり起こらなかったことを意味します (図 2B, C)。さらに、腫瘍内の遺伝子変異の割合 (VAF) の分布を調べたところ、空腸・回腸癌では進行した大腸癌でよく見られる「低 VAF (=ごく一部の細胞だけが持つ変異) からなるピーク」が見られませんでした (図 2E)。これは、多様なサブクローン (異なる細胞集団) があまり存在していない、ま

たは早い段階で淘汰されていることを示唆します。一般に、大腸癌では、がんの初期には複数のサブクローンが共存し（このとき「幹が短く枝が長い」系統樹になり、「高 VAF のピーク」が見られます）、進行とともに一部のクローンだけが生き残ることで「幹が長く枝が短い」系統樹へと変化し、「低 VAF のピーク」が目立つようになります。以上の結果から、空腸・回腸癌では**進行期においてもなお、強い淘汰圧（選択圧）が働き続けており、限られたクローンのみが生き残っている可能性が高いと考えられます。**

なお、ミスマッチ修復機能の欠損している（dMMR）空腸・回腸癌 3 症例でも同様の解析を行い、全例で**機能喪失型の MSH2 遺伝子変異**が検出されました。さらに、これら dMMR 症例の進化系統樹および VAF の分布は、pMMR 型空腸・回腸癌と同様のパターンを示しており（図 2D, E）、両者が共通した腫瘍進化プロセスを有している可能性が示唆されました。

<今後の展開>

本研究により、空腸・回腸癌は大腸癌とは根本的に異なる生物学的特性を有する腫瘍であることが明らかとなりました。特に、“免疫組織化学的に胎児期消化管に類似した腫瘍”の存在や腫瘍進化プロセスの相違は、**空腸・回腸癌に特有の腫瘍微小環境の存在や発生メカニズムの存在**を示唆する重要なものです。これらの知見は、**診断精度の向上や個別化治療の実現に向けた基盤となり**、医療の現場においても大きな意義を有すると考えられます。今後は、RNA レベルでの発現解析や細胞実験モデルを用いた機能解析などを通じて、空腸・回腸癌の病態解明がさらに進展することが期待されます。

<用語解説>

- *1 ミスマッチ修復：DNA 複製中に起こるエラーを修正する仕組み。MLH1、PMS2、MSH2、MSH6 が特に重要な遺伝子として知られている。
- *2 全エクソーム解析：次世代シーケンサーを用いて、ヒト全遺伝子の中で翻訳領域を中心としたエクソン（coding exon および一部の non-coding exon）の塩基配列を網羅的に解析する手法。
- *3 ドライバー遺伝子変異：がん細胞の発生や増殖、進行に直接関与する遺伝子変異。
- *4 （遺伝子変異の）進化系統樹：がんの複数箇所を解析することで、がんが経時的に獲得する遺伝子変異の蓄積を可視化した図。
- *5 変異アレル頻度 (VAF)：ある遺伝子座（染色体上の遺伝子の位置）における変異アレルの割合。ヒトは 1 対の対立遺伝子をもつため、片方の対立遺伝子のみに変異がある場合、理論的には VAF=0.5 になる。
- *6 サブクローン：一つのがんの中にある異なる性質の細胞集団。

<発表雑誌>

Neoplasia (ネオプラジア)

(DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2025.101180>)

<論文タイトル>

Immunohistochemical and molecular evolutionary features of jejunoileal adenocarcinoma unveiled through comparative analysis with colorectal adenocarcinoma

<著者>

Rei Ishikawa, Hidetaka Yamada, Hiroto Saito, Ryosuke Miyazaki, Juri Takahashi, Rino Takinami, Satoshi Baba, Mitsuko Nakashima, Moriya Iwaizumi, Satoshi Osawa, Hideya Kawasaki, Yoshifumi Arai, Yoshiro Otsuki, Hiroshi Ogawa, Hiroki Mori, Fumihiko Tanioka, Shiohito Suzuki, Kazuyo Yasuda, Makoto Suzuki, Haruhiko Sugimura, Kazuya Shinmura

<研究グループ>

本研究は、浜松医科大学腫瘍病理学講座および同医化学講座を中心に、同附属病院病理部、同附属病院臨床検査部、同附属病院光学医療診療部/内視鏡センター、同ナノスーツ開発研究分野、豊橋市民病院、聖隷浜松病院、浜松医療センター、聖隷三方原病院、磐田市立総合病院、藤枝市立総合病院、静岡県立総合病院、佐々木研究所との共同研究として行われました。

<研究支援>

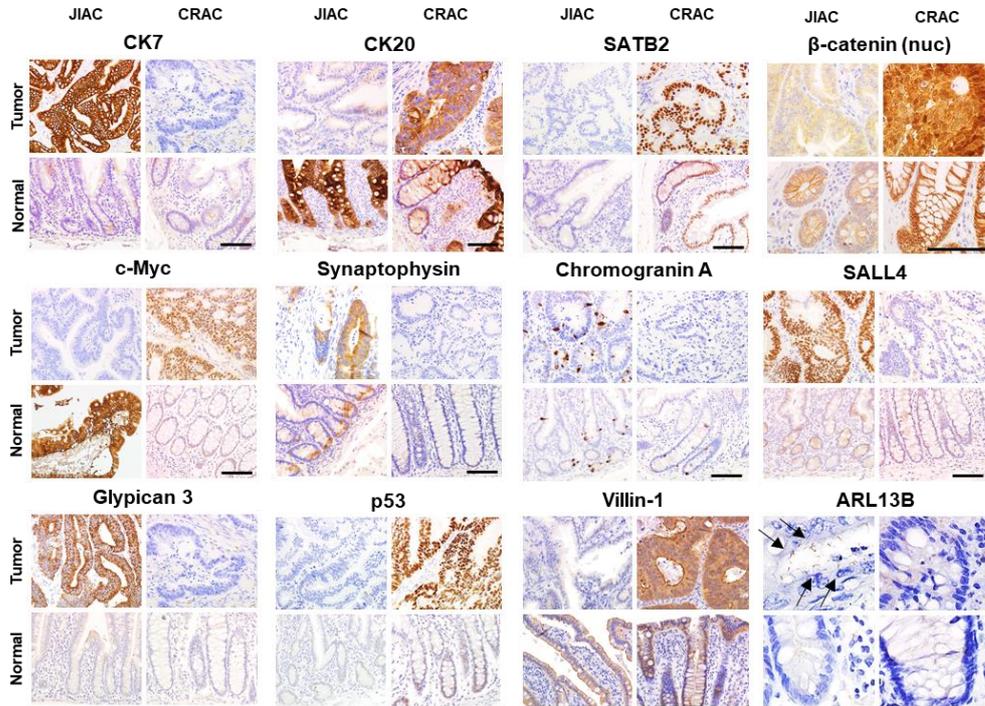
本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（JP20K07445, JP24K02249）、浜松医科大学学内研究プロジェクト（研究代表者：石川 励）の支援を受けてまとめられた成果です。

<本件に関するお問い合わせ先>

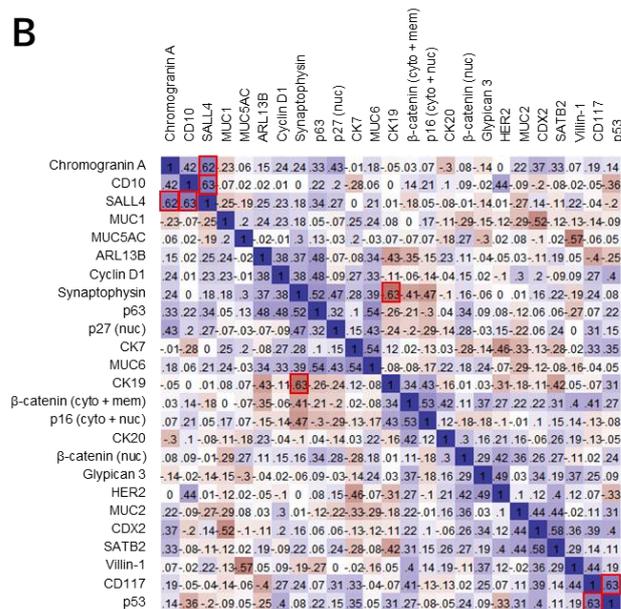
国立大学法人 浜松医科大学 腫瘍病理学講座（〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1）
教授 新村和也
Tel: 053-435-2220 /E-mail: kzshinmu@hama-med.ac.jp

<参考図>

A



B



C

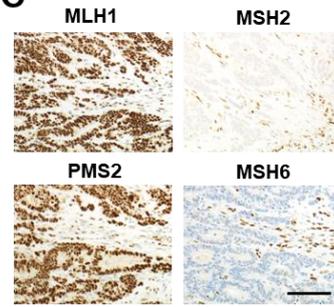


図1: 空腸・回腸癌と大腸癌の免疫組織化学的解析

- 空腸・回腸癌（左上）と大腸癌（右上）における、統計学的に有意な発現差がみられたタンパク質の代表的な免疫組織化学的染色像を示す。対応する正常粘膜の染色像は、それぞれ左下および右下に示している。ARL13B では一次繊毛を矢印で示す。Scale bar は ARL13B で 50 μm、その他は 100 μm。
- 図 A に示した 12 種類のタンパク質間の発現相関解析の結果。強い相関が認められた組み合わせ（相関係数 $\delta \geq 0.60$ または $\delta \leq -0.60$ ）を赤枠で示している。
- dMMR 型空腸・回腸癌における、代表的なミスマッチ修復関連タンパク質の免疫組織化学染色像。腫瘍細胞では、MLH1（左上）および PMS2（左下）の発現は保持されている一方で、MSH2（右上）および MSH6（右下）の発現は消失している。Scale bar は 100 μm。

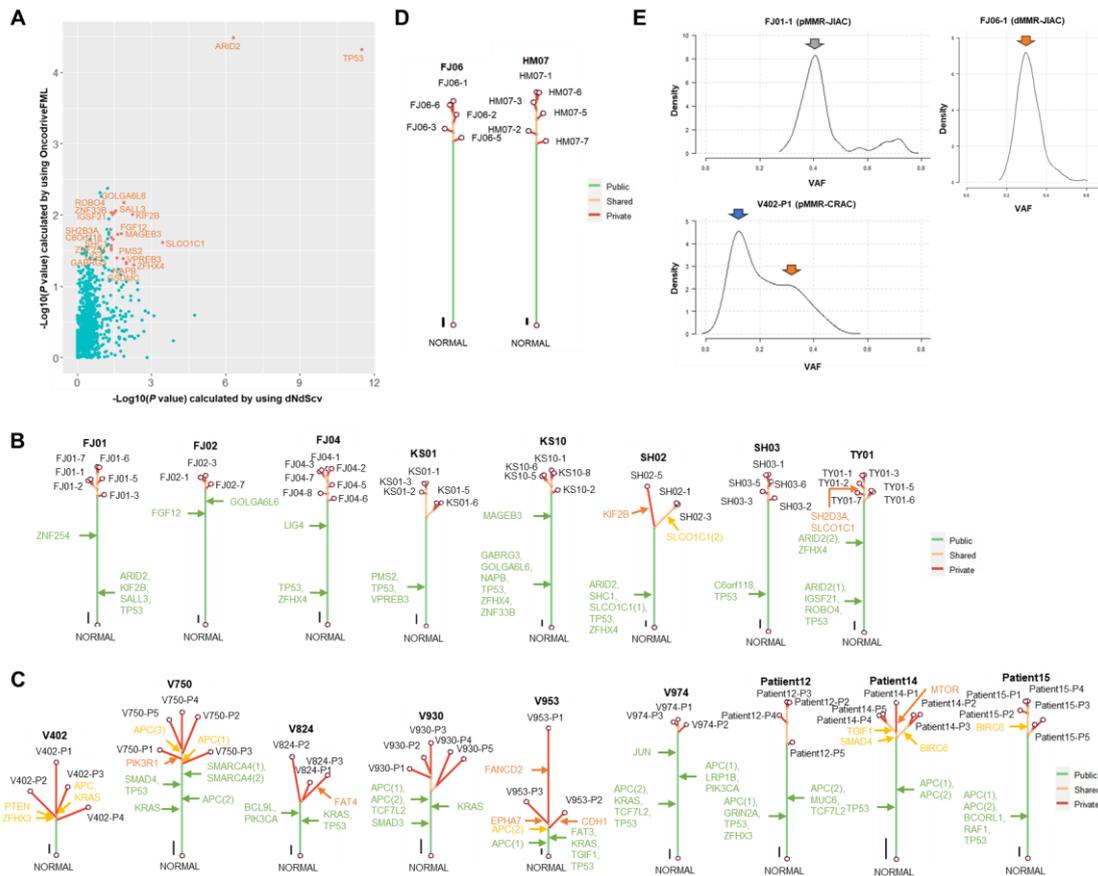


図 2 : 空腸・回腸癌と大腸癌の進化解析

- A.** 空腸・回腸癌におけるドライバー遺伝子の同定。ドライバー遺伝子候補の統計的同定には、OncodriveFML および dNdScv という 2 つの解析ソフトウェアを用いた。両者の解析結果において有意差が認められた遺伝子のみをドライバー候補として抽出した。
- B.** pMMR 型の空腸・回腸癌 8 症例（腫瘍部 37 サンプルと非腫瘍部 8 サンプル）に対する進化系統樹解析。サブクローン集団の推定には、各変異を有する細胞の割合（Cancer Cell Fraction）を推定するソフトウェア PyClone-VI を用いた。得られた推定結果をもとに、MesKit を用いて多領域サンプルにおける腫瘍の進化過程およびクローン構造を解析・可視化し、進化系統樹を作成した。ドライバー遺伝子変異の出現タイミングは矢印で示している。Public（緑）が「幹」、Shared（黄）と Private（赤）が「枝」に相当。スケールバーは 10 変異。
- C.** pMMR 型大腸癌 9 症例（腫瘍部 40 サンプル、非腫瘍部 9 サンプル）に対する進化系統樹解析。公開されている多領域シーケンスデータ（Sequence Read Archive: SRA）および MesKit に付属するサンプルデータを用い、図 B と同様に腫瘍内のクローン構造および進化の過程を解析・可視化した。MesKit は、多領域がんサンプルを対象としたクローン進化解析と可視化に特化した R パッケージであり、サブクローン構造の視覚的表現や系統樹作成を可能にする。ドライバー遺伝子変異は、がん関連遺伝子の網羅的データベースである IntOGen を参照して同定した。解析手法は図 B と同一である。スケールバーは 10 変異。
- D.** dMMR 型の空腸・回腸癌 2 症例（腫瘍部 11 サンプルと非腫瘍部 2 サンプル）に対する進化系統樹解析。解析方法は図 B と同様。スケールバーは 100 変異。
- E.** pMMR 型の空腸・回腸癌（左上）、pMMR 型の大腸癌（左下）、および dMMR 型の空腸・回腸癌（右上）の代表的な変異アレル頻度 (VAF) の分布。VAF のピーク (Density > 2.0) に基づき、クローン性変異 (VAF = 0.40-0.50 ; 灰矢印)、サブクローン性変異 (VAF = 0.15-0.40 ; 朱矢印)、中立の変異 (VAF < 0.15 ; 青矢印) に分類。