

通性に起因するという解釈が可能である<sup>26)</sup>。PanIN-膵癌の発癌モデルではPDX1やsonic hedgehogなどの転写因子の再発現が報告されており、BiINにおけるPDX1の発現亢進も胆管癌と膵癌に共通した発癌過程を示すひとつの成績といえる。

## 4 BiINの診断マーカー

### 1. 病理診断

BiINにおいて多段階的に発現亢進あるいは低下を示す一連の分子群は、BiINの病理診断や異型度分類に応用できる可能性を有する。S100ファミリー蛋白質に属するS100Pは肝門部～肝外胆管癌で高率に発現し、通常、正常大型胆管上皮での発現はみられない<sup>27)</sup>。S100PがBiIN-1で発現する頻度は低く、BiIN-2やBiIN-3ではその発現誘導が著明に認められる(図5)<sup>28)</sup>。ときに反応性の大型胆管上皮でS100Pが陽性に染色される点には注意が必要だが、S100Pの免疫染色はBiINの異型度分類や胆管癌の組織診断に補助的に使用が可能と考えられる。S100Pとvon Hippel-Lindau gene product, IMP3の3つの免疫染色の組み合わせが、胆管生検における異型上皮病変の病理診断に有用であることも報告されている<sup>29)</sup>。また、胆道の腫瘍性上皮はCD10の発現が低下しており、CD10の免疫染色も病理診断に有用であると報告されている<sup>30)</sup>。

S100Pの発現は細胞診への応用も試みられており、擦過細胞診検体を用いた検討では、胆管癌症例で良性狭窄よりS100P mRNAの発現が亢進していたとされる<sup>31)</sup>。また、細胞診検体でKRAS変異、DNAメチル化の解析やFISHによる解析を試みた報告もある<sup>32)</sup>。

### 2. バイオマーカー

BiINにおいて発現が誘導される分子で、それが胆汁からも検出可能であれば、その分

子はBiINの存在を予測する胆汁バイオマーカーとなりうる。最近、われわれは熱ショック蛋白質(heat shock protein)であるHSP27とHSP70がBiINと胆管癌で発現が亢進し、胆汁のHSP27、HSP70は胆管癌症例で胆石症より有意に高値であることを示した<sup>33)</sup>。胆汁のHSP27、HSP70の測定値を組み合わせることで、胆管癌を感度90%、特異度100%で検出することが可能であった。また、胆汁のS100Pの測定値も胆管癌症例で胆石症より有意に高値であることを確認しており、S100PもBiINを含めた胆管癌を早期に検出できる胆汁バイオマーカーとなる可能性を有している。なお、血清のS100PおよびHSP27、HSP70の測定値に関しては、胆管癌症例と肝内結石症の2群間においていずれも有意差は認めなかった。

## 5 おわりに

BiINからの胆管癌発生について最近の知見を交えて概説した。BiIN分類には解決すべきいくつかの問題点が残されているが、胆管癌の予後の改善のために前癌・初期癌病変であるBiINの検出、診断は極めて重要である。最近、膵臓ではPanIN-膵癌の発癌モデルマウスにおいて、*in vivo*イメージングの手法を用いてPanINの検出に成功している<sup>34)</sup>。現在、BiINから発癌に至る動物モデルは確立されていないが、胆管癌の病態解析や早期診断を目的として、BiINに関する基礎研究、臨床研究をさらに展開していく必要がある。

### 文 献

- 1) Nakanuma Y, Curado MP, Franceschi S et al : Intrahepatic cholangiocarcinoma. WHO classification of tumors of the digestive system, 4th Ed, ed by Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al : IARC Press, Lyon pp217-224, 2010

- 2) Nakanuma Y, Sasaki M, Sato Y et al : Multistep carcinogenesis of perihilar cholangiocarcinoma arising in the intrahepatic large bile ducts. *World J Hepatol* 31 : 35-42, 2009
- 3) Zen Y, Aishima S, Ajioka Y et al : Proposal of histological criteria for intraepithelial atypical/proliferative biliary epithelial lesions of the bile duct in hepatolithiasis with respect to cholangiocarcinoma: preliminary report based on interobserver agreement. *Pathol Int* 55 : 180-188, 2005
- 4) Zen Y, Adsay NV, Bardadin K et al : Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria. *Mod Pathol* 20 : 701-709, 2007
- 5) Wu TT, Levy M, Correa AM et al : Biliary intraepithelial neoplasia in patients without chronic biliary disease: analysis of liver explants with alcoholic cirrhosis, hepatitis C infection, and noncirrhotic liver diseases. *Cancer* 115 : 4564-4575, 2009
- 6) Aishima S, Iguchi T, Fujita N et al : Histological and immunohistochemical findings in biliary intraepithelial neoplasia arising from a background of chronic biliary disease compared with liver cirrhosis of non-biliary aetiology. *Histopathology* 59 : 867-875, 2011
- 7) Zen Y, Sasaki M, Fujii T et al : Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct-an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis. *J Hepatol* 44 : 350-358, 2006
- 8) Kim GE, Bae HI, Park HU et al : Aberrant expression of MUC5AC and MUC6 gastric mucins and sialyl Tn antigen in intraepithelial neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 123 : 1052-1060, 2002
- 9) Aishima S, Kuroda Y, Nishihara Y et al : Proposal of progression model for intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic differences between hilar type and peripheral type. *Am J Surg Pathol* 31 : 1059-1067, 2007
- 10) Aishima S, Nishihara Y, Tsujita E et al : Biliary neoplasia with extensive intraductal spread associated with liver cirrhosis: a hitherto unreported variant of biliary intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 39 : 939-947, 2008
- 11) Rougemont AL, Genevay M, McKee TA et al : Extensive biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) and multifocal early intrahepatic cholangiocarcinoma in non-biliary cirrhosis. *Virchows Arch* 456 : 711-717, 2010
- 12) Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D et al : Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras (G12D) mouse model. *Diabetes* 61 : 1250-1262, 2012
- 13) Cardinale V, Wang Y, Carpino G et al : Multipotent stem/progenitor cells in human biliary tree give rise to hepatocytes, cholangiocytes, and pancreatic islets. *Hepatology* 54 : 2159-2172, 2011
- 14) Cardinale V, Wang Y, Carpino G et al : The biliary tree—a reservoir of multipotent stem cells. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 28 : 231-240, 2012
- 15) Cardinale V, Wang Y, Carpino G et al : Mucin-producing cholangiocarcinoma might derive from biliary tree stem/progenitor cells located in peribiliary glands. *Hepatology* 55 : 2041-2042, 2012
- 16) Nakanuma Y, Sato Y : Cystic and papillary neoplasm involving peribiliary glands: A biliary counterpart of branch-type intraductal papillary mucinous cystic neoplasm? *Hepatology* 55 : 2040-2041, 2012
- 17) Yachida S, Jones S, Bozic I et al : Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 467 : 1114-1117, 2010
- 18) Katabi N : Neoplasia of gallbladder and biliary epithelium. *Arch Pathol Lab Med* 134 : 621-627, 2010
- 19) Nakanishi Y, Kondo S, Zen Y et al : Impact of residual in situ carcinoma on postoperative survival in 125 patients with extrahepatic bile duct carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 17 : 166-173, 2010
- 20) Jung G, Park KM, Lee SS et al : Long-term clinical outcome of the surgically resected intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *J Hepatol* 2012 [Epub ahead of print]
- 21) Matthaei H, Hong SM, Mayo SC et al : Presence of pancreatic intraepithelial neoplasia in the pancreatic transection margin does not influence

- outcome in patients with R0 resected pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 18 : 3493–3499, 2011
- 22) Nakanishi Y, Zen Y, Kondo S et al : Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm. *Hum Pathol* 39 : 1153–1161, 2008
  - 23) Itatsu K, Zen Y, Ohira S et al : Immunohistochemical analysis of the progression of flat and papillary preneoplastic lesions in intrahepatic cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *Liver Int* 27 : 1174–1184, 2007
  - 24) Sasaki M, Yamaguchi J, Itatsu K et al : Overexpression of polycomb group protein EZH2 relates to decreased expression of p16 INK4a in cholangiocarcinogenesis in hepatolithiasis. *J Pathol* 215 : 175–183, 2008
  - 25) Igarashi S, Matsubara T, Harada K et al : Bile duct expression of pancreatic and duodenal homeobox 1 in perihilar cholangiocarcinogenesis. *Histopathology* 2012 [Epub ahead of print]
  - 26) Nakanuma Y : A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Int* 60 : 419–429, 2010
  - 27) Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V et al : Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology* 55 : 1876–1888, 2012
  - 28) Aishima S, Fujita N, Mano Y et al : Different roles of S100P overexpression in intrahepatic cholangiocarcinoma: carcinogenesis of perihilar type and aggressive behavior of peripheral type. *Am J Surg Pathol* 35 : 590–598, 2011
  - 29) Schmidt MT, Himmelfarb EA, Shafi H et al : Use of IMP3, S100P, and pVHL Immunopanel to Aid in the Interpretation of Bile Duct Biopsies With Atypical Histology or Suspicious for Malignancy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012 [Epub ahead of print]
  - 30) Tretiakova M, Antic T, Westerhoff M et al : Diagnostic utility of CD10 in benign and malignant extrahepatic bile duct lesions. *Am J Surg Pathol* 36 : 101–108, 2012
  - 31) Hamada S, Satoh K, Hirota M et al : Calcium-binding protein S100P is a novel diagnostic marker of cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 102 : 150–156, 2011
  - 32) Chadwick BE : Beyond cytomorphology: expanding the diagnostic potential for biliary cytology. *Diagn Cytopathol* 40 : 536–541, 2012
  - 33) Sato Y, Harada K, Sasaki M et al : Heat shock proteins 27 and 70 are potential biliary markers for the detection of cholangiocarcinoma. *Am J Pathol* 180 : 123–130, 2012
  - 34) Eser S, Messer M, Eser P et al : In vivo diagnosis of murine pancreatic intraepithelial neoplasia and early-stage pancreatic cancer by molecular imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 108 : 9945–9950, 2011

\* \* \*

## 胆管付属腺に発生するIPNBと悪性化

中西喜嗣<sup>\*,\*\*</sup> 大原正範<sup>\*\*</sup> 中沼安二<sup>\*\*\*</sup>  
 新田健雄<sup>\*</sup> 平野聡<sup>\*</sup>

索引用語：胆管付属腺, IPNB

## 1 はじめに

2010年に改訂されたWHO classification of tumours of the digestive systemでは、肝内大型胆管および肝門部胆管からの発癌の前癌病変のひとつとして、乳頭状の病変を呈するintraductal papillary neoplasm of bile duct (以下, IPNB)を記載している<sup>1)</sup>。IPNBは、粘液産生、多発、また病変部胆管の嚢状拡張などの多彩な病変、病態を呈するとし、病変の進展とともに、非浸潤癌、浸潤癌へと進展する。そして、嚢胞状の形態を呈するIPNBは肝の粘液性嚢胞性腫瘍hepatic mucinous cystic neoplasm (以下, 肝MCN)とは異なり、後者では嚢胞壁に卵巣様間質を伴うのが特徴である。

膵管上皮と胆管上皮pancreatobiliary tract epitheliumは、形態や表現型が酷似し、さらに発生学的にも近似し、その病態にも共通性

のあることが、近年注目されている<sup>2)</sup>。この共通性のため、IPNBと膵に発生する管腔内乳頭状粘液性腫瘍IPMN<sup>3)</sup>は発生機序や病態進展が類似している可能性が注目されている。すなわち、IPNBとIPMNは組織形態、生物学的な性状、さらには表現型(腸上皮型、胃型、膵胆管型、好酸細胞型oncocytic type)に共通点が多い。従来の報告では、IPNBは、主に主膵管型IPMNに類似する、あるいは主膵管型のカウンターパートと考えられている<sup>3)</sup>が、分枝膵管型(分枝型)IPMNに相当するIPNBの実態は不明であった。

さて、IPMNの中で分枝型IPMNは予後良好であり、多くの場合、腫瘍細胞の表現型は胃型であり<sup>4)</sup>加えて、分枝型IPMNは分枝膵管が嚢状に拡張し、葡萄の房状の多房性を示す<sup>5)</sup>。分枝型IPMNの胆管系におけるカウンターパートの存在の有無はいまだ不明であったが、近年の研究、報告により胆管付属腺に

Yoshitsugu NAKANISHI et al : Intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) arising from the peribiliary gland and its malignant progression

\*北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野Ⅱ [〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目]

\*\*独立行政法人国立病院機構函館病院外科 \*\*\*金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学

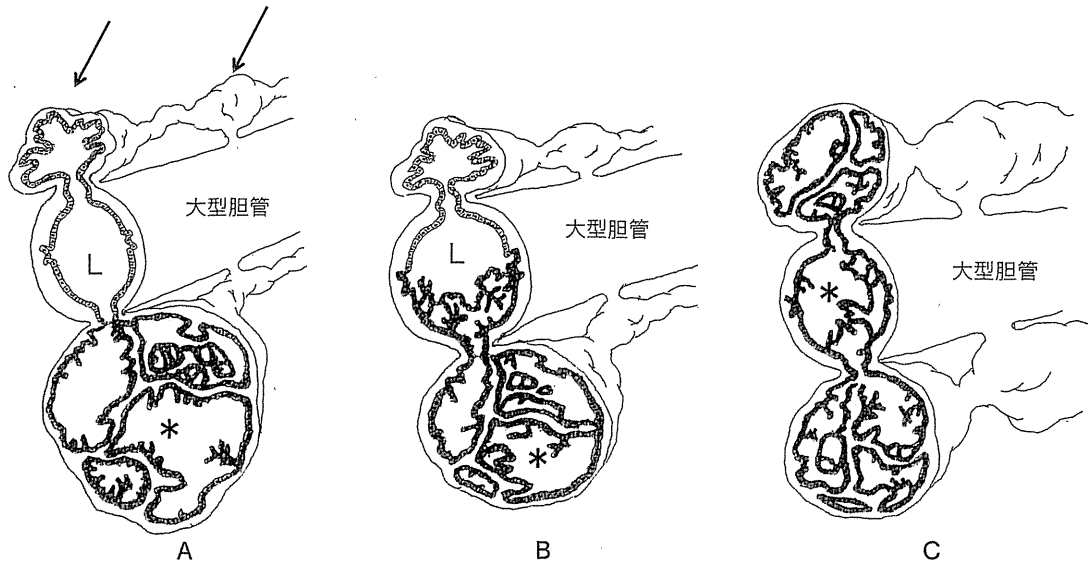


図1 胆管周囲付属腺から発生する乳頭状、嚢胞性腫瘍(IPNB)

Lは大型胆管内腔。→は本来の胆管周囲付属腺。赤は乳頭状嚢胞性腫瘍。A：腫瘍(\*)が胆管周囲付属腺に限局している。B：腫瘍(\*)が胆管周囲付属腺から、導管を介して大型胆管内腔へ粘膜内進展し、増殖している。C：腫瘍(\*)が、固有の導管を介して付属腺内を進展し、さらに胆管内腔にも進展し、増殖している。

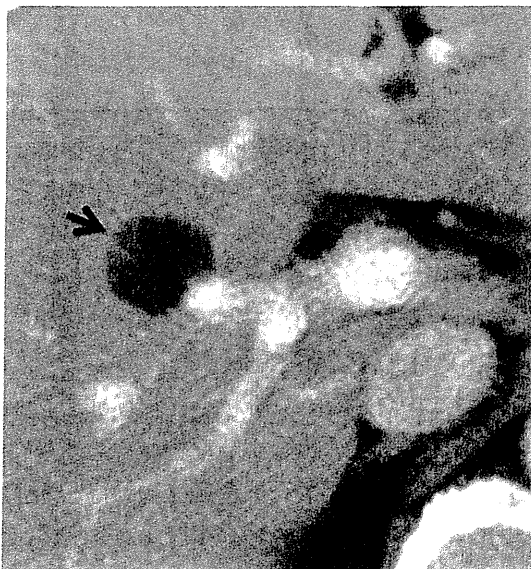


図2 症例1

術前CT所見。肝右葉前上区域に嚢胞性病変を認め、内部に淡い造影効果を認める腫瘤(矢印)を認める。

発生するIPNBが分枝型IPMNのカウンターパートの候補として注目を集めており<sup>3,7)</sup>、われわれはこれらの報告例をもとに、胆管周

囲付属腺からのIPNBの発生機転とその進展に関して、仮説を発表している(図1)<sup>8)</sup>。胆管周囲付属腺は、肝内大型胆管や肝門部胆管の壁内外に分布する線組織であり、解剖学的、発生学的に、不完全な膵外分泌腺あるいは膵の遺残物の可能性が指摘されている構造物である。

われわれは、これまでに肝内胆管付属腺から発生したと思われるIPNBの2例を経験した<sup>9,10)</sup>。1例は、境界病変あるいは腺腫相当のIPNBであり、他の1例はすでに癌化していたIPNB症例である。いずれも嚢胞形成を示している。

本稿では、これらの症例のreviewを行い、さらに付属腺に由来するIPNBの膵分枝型IPMNのカウンターパートとしての可能性、ならびに付属腺に由来する分枝型IPNBの悪性化について述べる。



図3 症例1

術後標本造影所見。嚢胞内へ造影剤の注入によって前区域胆管が描出。描出された胆管には拡張所見は認めない。



図4 症例1

ホルマリン固定後切除標本剖面。腫瘍は多房性で内部に乳頭状隆起性病変を認める。

2

症例1：付属腺内に限局したIPNB  
(腺腫あるいは低異型度境界病変)  
症例

患者は69歳女性で、以前より腹部超音波検査で肝前区域内に嚢胞性病変を指摘され、近医で経過観察されていたが、嚢胞径の増大と嚢胞内腔に隆起性病変を認めたため当院紹介となった。術前CT、MRI検査では肝右葉前区域胆管上行枝・下行枝合流部に嚢胞性病変と内部に淡い造影効果を示す隆起性病変を認めた(図2)。内視鏡下胆道造影検査では嚢胞は描出されず、胆管との交通は確認できなかった。いずれの画像所見でも肝内・外胆管の拡張は認められなかった。以上より肝前区域胆管内の嚢胞性病変をきたしたIPNB、または肝MCNと診断し、肝前区域切除術を施行した。切除後直ちに摘出標本の超音波検査を行い、超音波ガイド下に嚢胞を穿刺してホ

ルマリンを注入したところ、前区域胆管断端からホルマリンの流出を認めた。さらに、透視下で嚢胞内に造影剤を注入したところ、嚢胞とともに前区域胆管が造影された(図3)。以上から、嚢胞は胆管と交通があることが証明された。切除標本の断面の肉眼所見としては、嚢胞は1.6×1.4 cm大で胆管に隣接して存在した。嚢胞内腔は多房性であり、0.4～0.9 cm大の数個の嚢胞内腔へ突出する乳頭状隆起を認めた(図4)。顕微鏡所見では嚢胞はグリソン域内に存在し、前区域胆管下行枝と交通していた(図5a)。嚢胞は多房性で壁は薄い線維性結合織で構成され、卵巣様間質は認めなかった。嚢胞周囲には付属腺とともに、嚢胞内に認める異型上皮と同様の上皮をもつ、拡張した腺構造を認めた(図5b)。嚢胞内腔は腫瘍性の乳頭状に发育した腺構造で裏打ちされていた(図5c)。腫瘍細胞は胃幽門腺または腺窩上皮に類似した形態であった。全体的に腫瘍細胞の異型度は軽度で、adenoma相当と診断した。免疫組織学的染色では、腫瘍

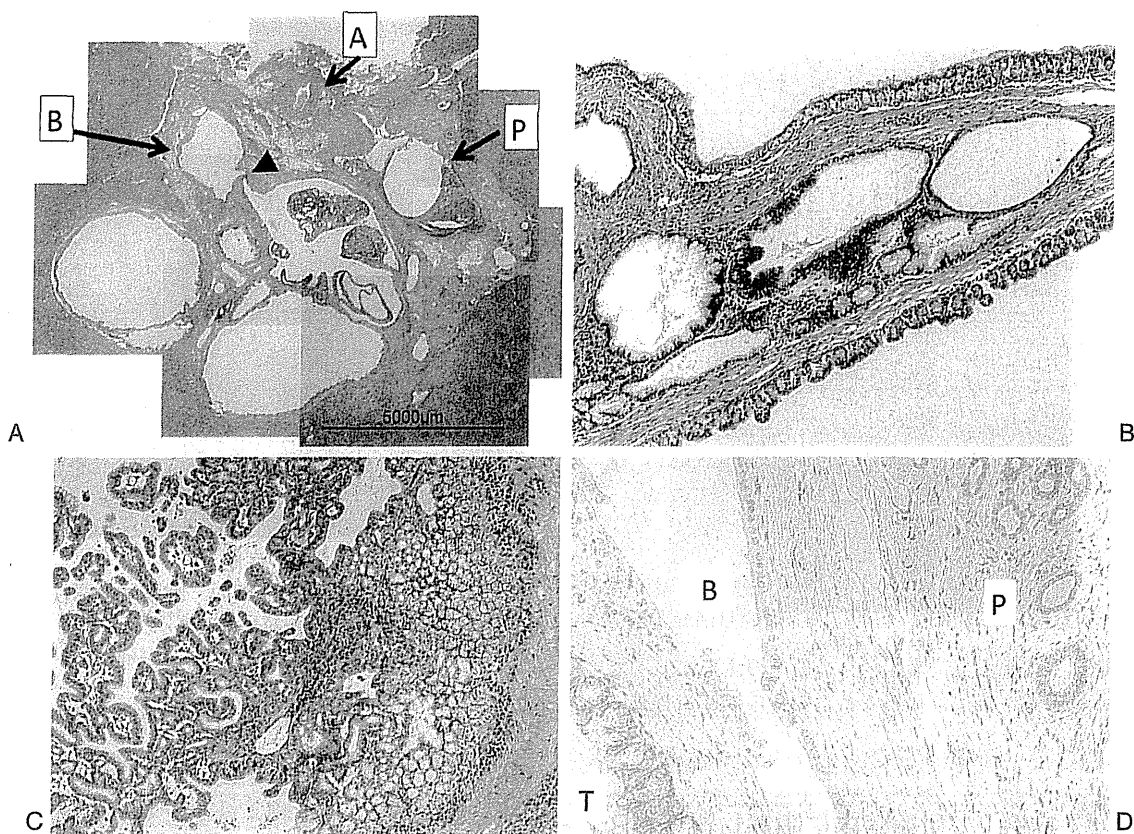


図5 症例1 顕微鏡所見

- A: 嚢胞性腫瘍は多房性で肝前上区域枝門脈域グリソン内に存在し、胆管(B)と隣接しており、下行枝胆管と微細な連絡(矢印頭)を認める(HE染色)。(A)動脈。(P)門脈。
- B: 拡張した付属腺による腺管構造を認めた。そのうちのいくつかは腫瘍性異型上皮に置換されている(HE染色)。
- C: 腫瘍の乳頭状隆起部は乳頭状管状様構造(図右側)と腺管様構造(左側)を示す(HE染色)。
- D: MUC6染色所見。付属腺(P)と腫瘍上皮細胞(T)はMUC6陽性であったが、胆管(B)は陰性。

細胞はMUC1, MUC2で陰性であったが、胃腺窩上皮に類似した腫瘍では主にMUC5ACが、胃幽門腺に類似した細胞は主にMUC6が陽性であった。加えて、嚢胞周囲の正常な付属腺においては、MUC6が陽性であったが、胆管上皮では陰性であった(図5d)。これらの所見から本症例はIPNB(腺腫あるいは低異型度境界病変low grade dysplasia, 胃型)であり、肝前区域上行枝・下行枝合流部門脈域内の胆管付属腺から発生したと考えられた。図1に示したAに相当する。

### 3 症例2: 付属腺から発生し、胆管内腔へ進展したIPNB症例(非浸潤癌)

症例は63歳男性で、腹痛と黄疸を主訴に来院。CEA 1.5 ng/ml, CA19-9 9.2 U/mlと正常値。逆行性胆管造影では左肝管の欠損像を認めた(図6a)。CTでは肝門部に結節像を認めた(図6b)。以上より肝門部胆管癌の診断で肝右葉尾状葉、肝外胆管切除を施行した。切除標本所見としては、腫瘍は左右肝管合流部直上の左肝管内腔に赤色、乳頭状の増殖

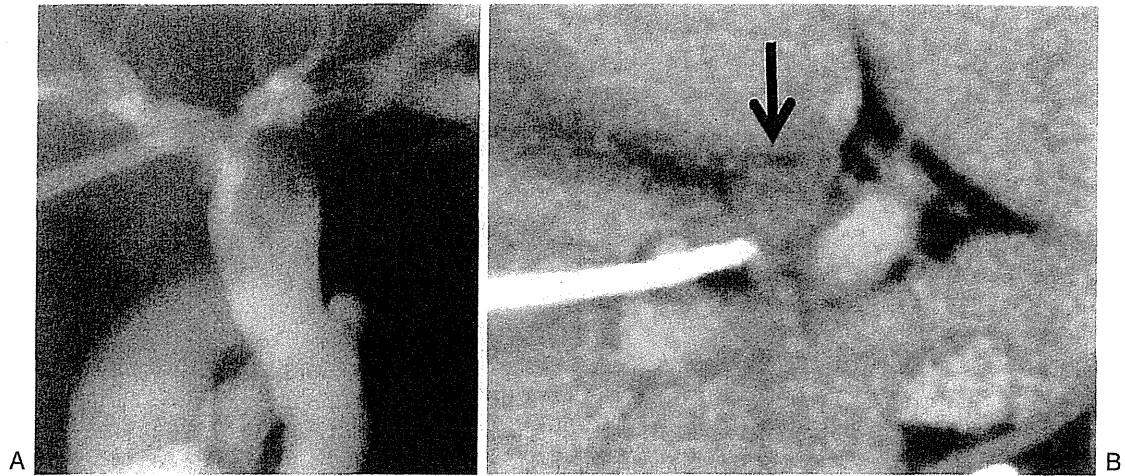


図6 症例2 術前画像所見

- A: 胆道造影所見. 左肝管に欠損像を認める.  
 B: 造影CT所見. 左肝管内に造影効果のある腫瘤を認める.

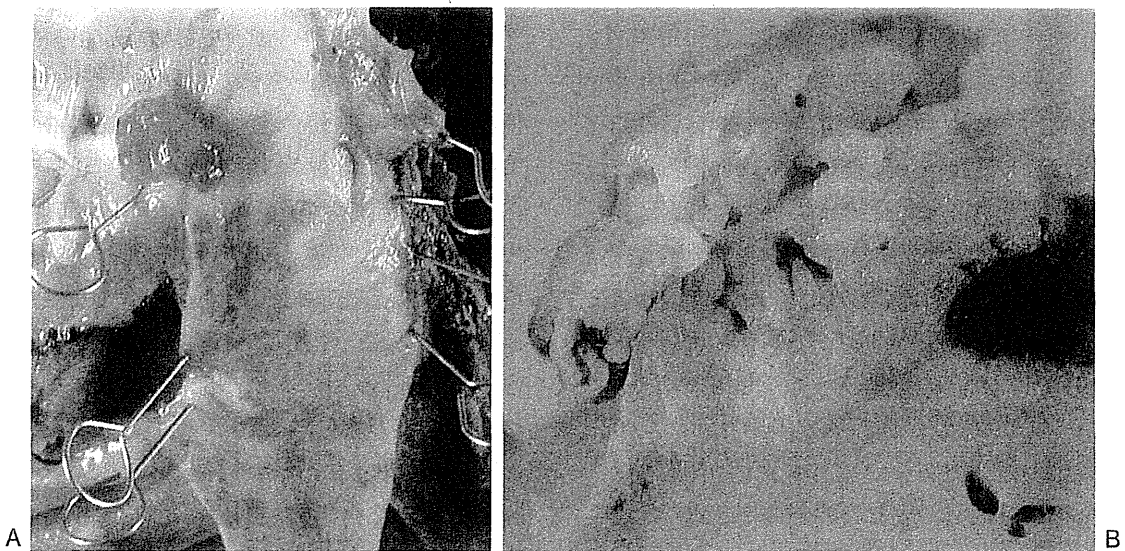


図7 症例2 切除検体所見

- A: ホルマリン固定前検体. 左肝管に赤色の乳頭状腫瘤を認める.  
 B: ホルマリン固定後検体断面. 乳頭状腫瘤の基部胆管壁から壁外組織にかけて嚢胞を認め、その内部に腫瘍が充満している.

を呈していた(図7a). 断面では腫瘍根部に漿膜下層を中心とする嚢胞状の腔を認め、その内部に腫瘍が充満していた(図7b). 病理組織学的所見では、腫瘍は基部の嚢胞状腔から胆管内へ乳頭状に突出するように増

生していた(図8a). 乳頭状腫瘍の間質である fibrovascular core は嚢胞状腔の壁から発生していた(図8b). また腫瘍細胞は嚢胞内腔の上皮と連続して胆管へ上皮内進展していた. 嚢胞状腔は末梢では多小葉構造となって



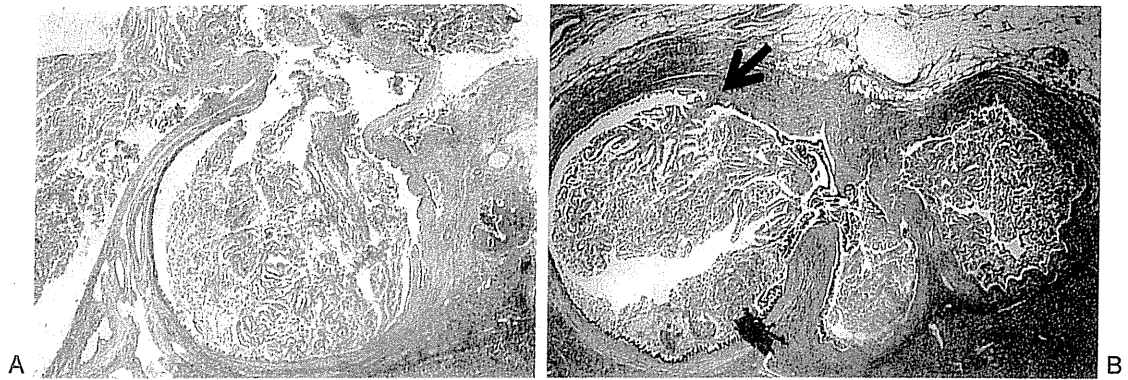


図8 症例2 病理組織所見

- A: 嚢胞は主に胆管壁外の疎な結合織内にあり，内部に胆管内腔に連続する腫瘍の増殖を認める。  
 B: 嚢胞は分岐し，その壁から腫瘍のfibrovascular coreが発生している。

おり，拡張した胆管周囲付属腺の壁外腺あるいはその導管が腫瘍化した可能性が考えられた。さらに本例の腫瘍細胞は好酸性の細胞質で，ミトコンドリア抗体による免疫染色が陽性であり，いわゆる好酸型 oncocytic type の腫瘍と考えられた。腫瘍は上皮内に局限しており，胆管壁やその周囲への浸潤はなく，リンパ節転移など認めなかった。なお，嚢胞壁には卵巣様間質は認められなかった。以上より本症例は，いわゆる胆管内乳頭状腫瘍 IPNB であり，好酸型の乳頭状腺癌(非浸潤癌)と考えられた。本例の IPNB は，その肉眼形態と組織像から，肝門部胆管の胆管周囲付属腺に由来し，固有の導管内面を進展し，胆管内腔へ達し，胆管粘膜病変をきたした IPNB (非浸潤癌)と考えられた。図1に示したCに相当する。

#### 4 考察

胆管付属腺は肝外胆管，および肝内大型胆管(左右肝管，区域枝，および領域枝)に存在する腺組織である<sup>11)</sup>。胆管付属腺は胆管壁内に存在する壁内腺と，胆管壁外の疎な結合組織内に存在する壁外腺に分類される<sup>12)</sup>。壁内

腺は分岐に乏しい管状粘液腺で，直接胆管腔へと開口する。一方，壁外腺は多数の分岐を伴う管状胞状腺であり，粘液腺房と非粘液腺房よりなる混合腺である。付属腺小葉には，粘液腺と漿液腺がみられ，さらに頻度は低く，量も少ないが膵外分泌腺が付属腺内に混在しており，膵外分泌腺のみからなる腺房も存在する<sup>13)</sup>。壁外付属腺から分泌された粘液・漿液は，固有の導管を介して胆管腔へと注ぐ<sup>14)</sup>。免疫組織学的検討において Sasaki ら<sup>14,15)</sup>は，胆管付属腺は MUC6 を特徴的に発現していると報告している。

今回報告した IPNB の2症例は，いずれも胆管壁外の疎な結合織内に多房性嚢胞を形成しており，また嚢胞内腔は胆管腔と交通していた。このような部位に発生する上皮性腫瘍の発生母地で，かつ胆管と交通のある上皮性の管腔，線腔構造としては付属腺が最も考えられる。腫瘍の多房性構造は，ひとつの腺房から発生した腫瘍細胞が固有の導管を通じて隣接する腺房へ進展したものと考えられ，嚢胞状形態は付属腺内に発生した乳頭状腫瘍から分泌された粘液により拡張した付属腺内腔を見ていると考えられる。加えて症例2につ

いては付属腺内で発生した腫瘍が、開大した固有の導管を介して、上皮内進展し、その開口部から腫瘍が胆管内腔へ進展し、乳頭状腫瘍として胆管内腔へ突出し、さらに連続性に胆管上皮を置換して腫瘍細胞が進展したと考えられた。胆管壁外の疎な結合織に存在したこれらの腫瘍の形態・進展形式は膵の分枝型IPNBに類似している。われわれは、これらの所見が付属腺発生IPNBが膵IPNBのcounterpartであることを示唆するものと考えている<sup>3)</sup>。Limらは<sup>7)</sup>、嚢胞型IPNBの画像ならびに切除病理所見を検討し、嚢胞型IPNBのいくつかは、特に胆管に対して憩室の画像所見を有する嚢胞性腫瘍は胆管付属腺から発生しており、分枝型膵IPMNのcounterpartであると推察している。

Teradaら<sup>17)</sup>による連続1,000例の剖検肝の検討では、転移性肝癌、肝内胆管癌を除いた799例のうち、6例(0.8%)に壁外腺の乳頭状過形成を、4例(0.5%)に壁外腺の異型性過形成と乳頭状過形成が混在して認められたという。これらの過形成病変には軽度ながら構造異型、細胞異型がみられ、免疫組織学的にCA19-9とDUPAN-2が正常付属腺上皮より強く染色されたが、CEAは陰性であった。このことは付属腺の乳頭状過形成と異型性過形成が前癌状態であることを示唆している。自験症例1は大きさが小さく、早期例であることから腫瘍の異型度はadenoma相当であり隣接する大型胆管への腫瘍の進展を認めなかったと考えられる。しかし、症例2の腫瘍は浸潤こそ認めなかったものの異型度はcarcinomaで腫瘍は大型胆管へ突出し、胆管上皮へ上皮内癌の進展を認めた。Limらの嚢胞型IPNB12例の報告では<sup>7)</sup>、10例がcarcinoma *in situ*で、2例が一部に浸潤を認めるmucinous adenocarcinomaであった。この

ことから、分枝型膵IPMNと同様に付属腺発生IPNBも発育に従い段階的に腺腫から癌化し、浸潤癌へと進行することが推測される。

## 5 おわりに

胆道系における腫瘍の発生にはわれわれの想像以上に付属腺が深く、また複雑に関与していると考えられる。

しかし、現実としては付属腺発生の腫瘍の報告は極めて少ない。この理由として、付属腺から発生したとしても腫瘍の増大や粘液の過分泌、また周囲組織に浸潤によって付属腺と胆管を結ぶ微小な導管は圧排、閉塞または破壊され、胆管との関係や発生母地が不明になってしまうことが考えられる。よって、嚢胞形成肝内腫瘍を切除した場合には、術後標本造影を行い胆管との交通の有無を明らかにしたうえで、付属腺発生の可能性も念頭にいった慎重な病理組織所見の検討を行うことによるさらなる胆管付属腺発生IPNB症例の蓄積と、胆管発生腫瘍との比較を含めた研究が必要である。

## 文 献

- 1) Nakanuma Y, Curabo MP, Franceschi S et al : Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: Bosman FT, Carnerio F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System World Health Organization Classification of Tumours. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010 : pp217-224
- 2) Nakanuma Y : A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Int* 60 : 419-429, 2010
- 3) Adsay NV, Fukushima N, Furukawa T et al : Intraductal neoplasms of the pancreas. In: Bosman FT, Carnerio F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010 : pp304-313

- 4) Zen Y, Fujii T, Itatsu K et al : Biliary papillary tumors share pathological features with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Hepatology* 44 : 1333-1343, 2006
- 5) Ishida M, Egawa S, Aoki T et al : Characteristic clinicopathological features of the types of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas* 35 : 348-352, 2007
- 6) Procacci C, Megibow AJ, Carbognin G et al : Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: a pictorial essay. *Radiographics* 19 : 1447-1463, 1999
- 7) Lim JH, Zen Y, Jang KT et al : Cyst-forming intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: description of imaging and pathologic aspects. *AJR Am J Roentgenol* 197 : 1111-1120, 2011
- 8) Nakanuma Y, Sato Y : Cystic and papillary neoplasm involving peribiliary glands: a biliary counterpart of branch-type intraductal papillary mucinous cystic neoplasm? *Hepatology* 55 : 2040-2041, 2012
- 9) Nakanishi Y, Nakanuma Y, Ohara M et al : Intraductal papillary neoplasm arising from peribiliary glands connecting with the inferior branch of the bile duct of the anterior segment of the liver. *Pathol Int* 61 : 773-777, 2011
- 10) Nakanishi Y, Zen Y, Hirano S et al : Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the bile duct: the first case of peribiliary gland origin. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16 : 869-873, 2009
- 11) Terada T, Nakanuma Y, Ohta G : Glandular elements around the intrahepatic bile ducts in man; their morphology and distribution in normal livers. *Liver* 7 : 1-8, 1987
- 12) Terada T, Nakanuma Y : Innervation of intrahepatic bile ducts and peribiliary glands in normal human livers, extrahepatic biliary obstruction and hepatolithiasis. An immunohistochemical study. *J Hepatol* 9 : 141-148, 1989
- 13) Nakanuma Y, Zen Y, Portman BC : Diseases of the bile ducts. In: Burt AD, Portman BC, Ferrell LD, editors. *MacSween's Pathology of the Liver*. 6th ed ed. Churchill: Livingstone; 2011 (in press)
- 14) Terada T, Nakanuma Y : Immunohistochemical demonstration of pancreatic alpha-amylase and trypsin in intrahepatic bile ducts and peribiliary glands. *Hepatology* 14 : 1129-1135, 1991
- 15) Sasaki M, Ikeda H, Nakanuma Y : Expression profiles of MUC mucins and trefoil factor family (TFF) peptides in the intrahepatic biliary system: physiological distribution and pathological significance. *Prog Histochem Cytochem* 42 : 61-110, 2007
- 16) Bartman AE, Buisine MP, Aubert JP et al : The MUC6 secretory mucin gene is expressed in a wide variety of epithelial tissues. *J Pathol* 186 : 398-405, 1998
- 17) Terada T, Nakanuma Y : Pathological observations of intrahepatic peribiliary glands in 1,000 consecutive autopsy livers. II. A possible source of cholangiocarcinoma. *Hepatology* 12 : 92-97, 1990

\* \* \*

## 胆道癌幹細胞の同定と臨床的意義 —胆管周囲付属腺のインパクト—

中 沼 安 二\* 原 田 憲 一\* 佐 藤 保 則\*  
丸 藤 ちひろ\* 五十嵐 沙 耶\* 池 田 博 子\*\*

索引用語：胆道癌，癌幹細胞，胆管周囲付属腺，CD133，胆道幹細胞

### 1 はじめに

近年，自己複製能を持ち，限られた方向性の分化を繰り返しながら，腫瘍を構成する細胞を作り続けることのできる癌幹細胞(cancer stem cell)が注目されている<sup>1)</sup>。悪性腫瘍は形態学的，機能的にheterogeneityを示す腫瘍細胞亜集団から構成されていることが知られており，細胞表面マーカーあるいは細胞特性の研究から，このヘテロな腫瘍細胞の中に，幹細胞の特性や形質に類似した像を示す癌幹細胞が存在し，これらの細胞が腫瘍形成能を有する細胞tumor initiating cells (TIC)として，癌のヘテロな階層社会の起点となり，発癌，悪性度，転移・再発能に深く関係する可能性が指摘されている。そして，化学療法や放射線治療に対する抵抗性，さらには免疫学的監視機構からの逸脱にも関連し

ており，この癌幹細胞が癌治療の重要なターゲットとなる可能性が指摘されている<sup>1)</sup>。

胆道癌・胆管癌でも，近年，発癌・進展と肝胆道系での幹細胞/前駆細胞との関連性，あるいは癌幹細胞あるいは癌幹細胞様の性質やマーカーを持った細胞群の存在が指摘されている<sup>2~4)</sup>。癌幹細胞は幹細胞の性質や表現型に関して共通点あるいは類似点の多いことが特徴であり，発癌や癌の進展に関連して，i) 幹細胞における遺伝子変異の蓄積により癌幹細胞が生ずるとする仮説，あるいは，ii) 癌化した細胞が，自己複製能や多分化能などの幹細胞性格を獲得する経路などが提唱されている。なお，最近の研究により，肝胆道系での幹細胞の分布として，Hering管での分布に加え<sup>5)</sup>，胆管周囲付属腺での分布が注目されている<sup>6~11)</sup>。

本稿では，まず，i) 正常の胆道系に分布す

Yasuni NAKANUMA *et al* : Characterization and clinical significance of cancer stem cells in biliary tract carcinoma: Impact of peribiliary glands

\* 金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学 [〒 920-8640 石川県金沢市宝町 13-1]

\*\* 金沢大学付属病院病理部

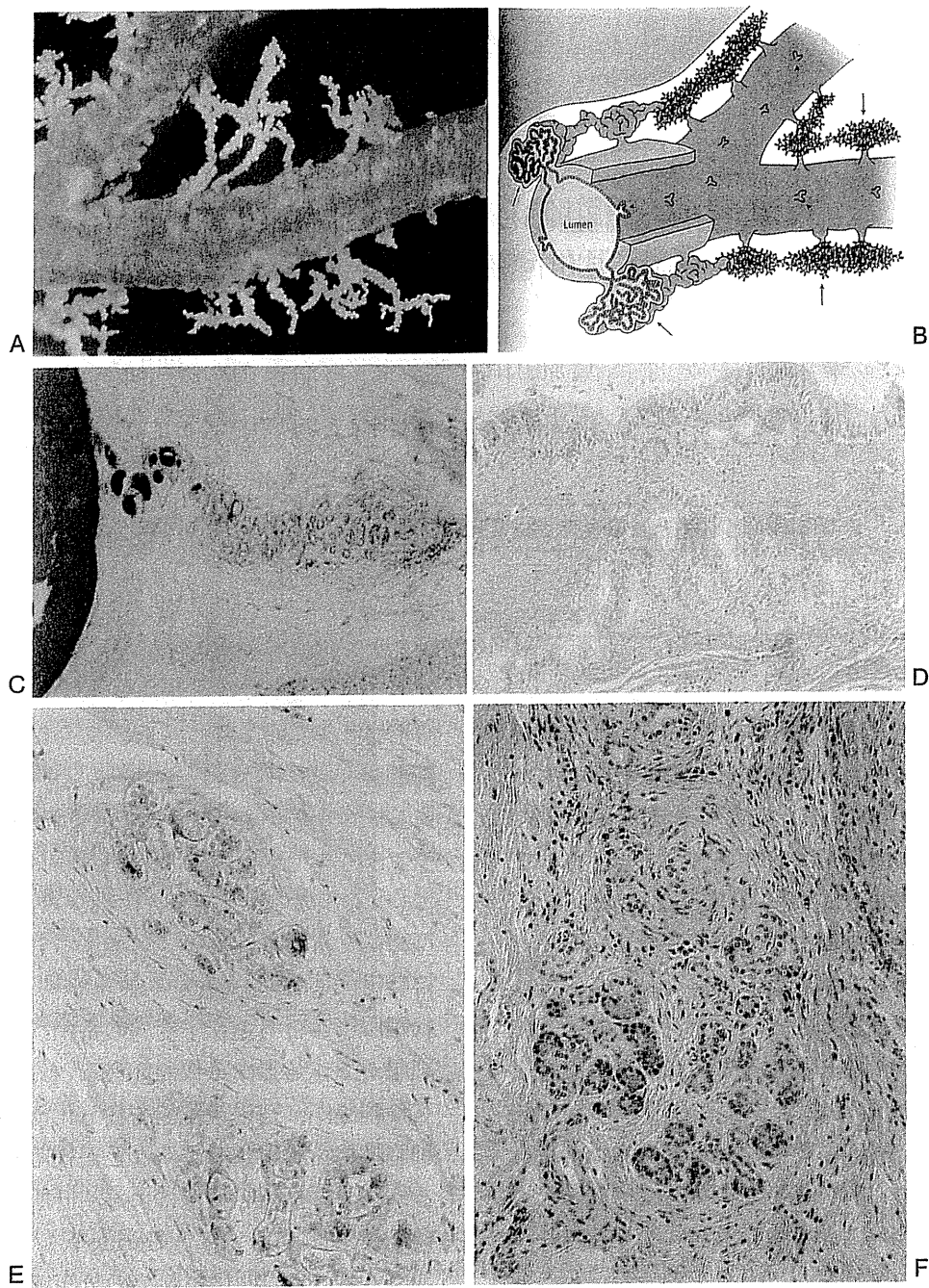


図1

- A. 胆管周囲付属腺. ヒト正常肝より作成した胆管樹脂鑄型標本. 肝門部大型胆管周囲に付属腺をみる(文献11より).
- B. ヒト肝門部大型胆管と胆管周囲付属腺のシェーマ. ヒト正常肝より作成. 肝門部大型胆管周囲に付属腺をみる(壁外腺, →). 壁内腺も胆管壁に分布(▶)(文献11より).
- C. ヒト大型胆管周囲にみられる壁外腺. 固有の導管を介して胆管腔へ連続する. 胆管腔内に樹脂が注入してある. HE染色.
- D. ヒト大型胆管壁内の付属腺. HE染色.
- E. ヒト大型胆管の壁外腺. 粘液陽性の粘液腺房と陰性の漿液腺房がある. PAS-Alcian blue染色.
- F. ヒト大型胆管の壁外腺. 漿液腺に介在して, 膵外分泌腺をみる. HE染色.

る幹細胞に関する最近の研究を紹介し、発癌との関連性を述べる。さらに、ii)胆道系と膵との発生学的な近似性と類似性、さらに胆管系に分布する幹細胞が、膵および胆管に分化しうることから、胆道癌と膵癌との関連性に触れる。次いで、iii)胆道癌での癌幹細胞様細胞の存在とその意義に関して、最近の文献的報告、それに私どもの成績を加え概説する。

## 2

### 胆道系での幹細胞/前駆細胞の分布と腫瘍発生

肝胆道系で、幹細胞/前駆細胞の分布する領域として、現在、2つの解剖学的部位が注目されている。1つは、肝内胆管系の末梢枝である細胆管あるいはHering管に分布する肝幹細胞/前駆細胞(hepatic stem/progenitors, HPC)であり、胎生期あるいは病的肝において、肝細胞および細胆管、肝内小型胆管へ分化・成熟する<sup>5)</sup>。また、最近の研究で、肝内外の大型胆管(膵内胆管を含む)および胆嚢管に分布する胆管周囲付属腺 peribiliary glands (図1A, B, C)<sup>10,11)</sup>にも、幹細胞/前駆細胞の分布することが知られており<sup>6~12)</sup>、胆道幹細胞/前駆細胞 biliary tree stem/progenitors (BTSC)と呼ばれ、これらのBTSCは多分化能があり、培養やマウスへの移植実験などでの検討から、肝細胞、胆管上皮、さらには膵(ランゲルハンス島(ラ氏島)を含む)へ分化・成熟することが注目され、胆管や膵の再生、種々の疾患の発生にも関連する<sup>6~11)</sup>。

肝胆道系に局在するこれらの幹細胞/前駆細胞は腫瘍発生にも関連することが指摘されている。すなわち、肝細胞癌、混合型肝癌、さらには末梢型の肝内胆管癌(腫瘍形成型)がHering管に存在するHPCが関連する腫瘍として注目されている<sup>13)</sup>。さらに最近、胆管附

属腺に分布するBTSCを中心とした胆道癌、胆道系腫瘍全体の見直しも必要と思われ、すでに進行している。すなわち、BTSCに関連する転写因子や細胞膜・胞体のマーカーを発現する胆管癌は、胆膵型の胆管癌と分類でき<sup>14)</sup>、HPCの形質を発現する肝内小型胆管系腫瘍(腫瘍形成型肝内胆管癌や細胆管癌)とはその性状や生物学的態度が異なるかもしれない<sup>8,12)</sup>。

#### 1. 胆管周囲付属腺での幹細胞(肝胆膵幹細胞)/前駆細胞

胆管周囲付属腺には、膵の表現型の発現があり、さらに胆管の形質もあることから、胆管周囲付属腺に胆管と膵の両方に分化できる幹細胞の分布する可能性は以前より報告されていた<sup>6)</sup>。さらに最近、胆管周囲付属腺が肝細胞にも分化しうる可能性が報告されている<sup>7,11)</sup>。

#### 1)胆管周囲付属腺 peribiliary glandsの生理的分布

肝内大型胆管、肝門部胆管、肝外胆管には、胆管壁内や壁外に付属腺が生理的に分布しており、壁外に分布する腺組織は小葉構造を呈し、粘液腺と漿液腺からなり、固有の導管を介して、胆管腔へと開口する(図1A~F)。壁内の腺組織は、管状腺で、直接、胆管腔へ注ぐ(図1E)。これらの腺組織には、膵外分泌腺も混在している。この膵外分泌腺はHE染色や電顕による観察で、膵臓にみられる腺房と同じであり、チモーゲン顆粒も同定される<sup>15,16)</sup>。さらに、アミラーゼやリパーゼなどの膵酵素が免疫染色で、膵腺房に分化していない付属腺腺房に検出される。この膵腺房は、ヒトの発生初期の胆管付属腺にすでにみられるので、炎症などの後天的な機序(化生)により形成されたものではないと思われる。つまり、胆管周囲付属腺には、BTSCが分布し、

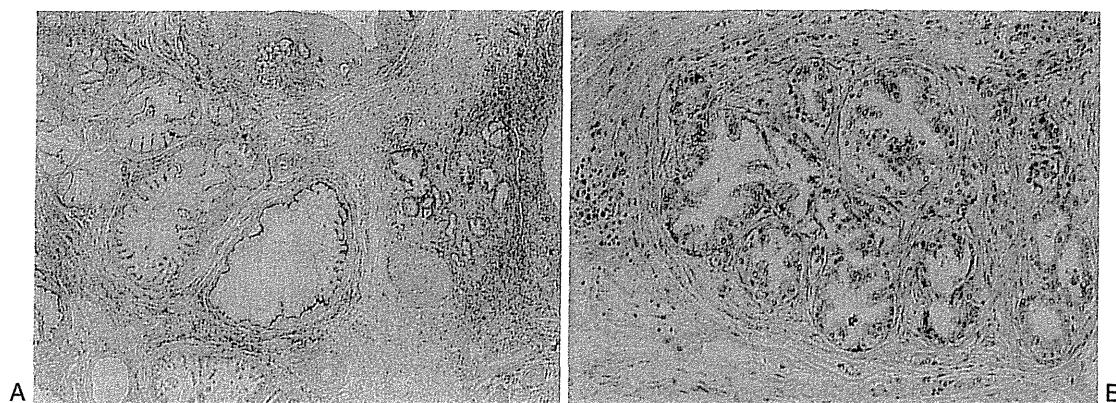


図2

A. 胆管付属腺に発生した胆管癌(腺癌). HE染色. B. 胆管付属腺にみられた異型病変(BilIN-3). HE染色.

これらはヘテロな集団であり，膵に関連した転写因子や形質(Pdx1, SOX17, CD133など発現)を発現するもの，肝細胞や胆管に関連したもの(SOX9/17, NCAM, EpCAM, CD133などを発現)，内胚葉に関連したもの(SOX17, EpCAM, NCAM, CXCR4, Lgr5, OCT4などを発現)がある．しかし，成熟した形質であるアルブミンやcystic fibrosis transmembrane conductance regulator，インシュリンなどの発現はほとんどない<sup>7,8)</sup>．

胆管上皮に障害があった場合，この付属腺が胆管上皮へと分化しうる可能性がある<sup>9)</sup>．さらには，胆道疾患，肝疾患，膵疾患に際して，膵組織や肝細胞，胆道への分化も少なくとも病的状態では可能かもしれない．今後の研究が必要である．

2)肝ステム/前駆細胞の病態形成への関与  
胆管周囲付属腺組織では，付属腺炎や過形成，さらには腫瘍形成がみられる．しかし，この胆管周囲付属腺に存在すると考えられている肝幹細胞/前駆細胞がこれらの胆管周囲付属腺の病態形成に，また肝での再生にどのように関連しているかは，今後の研究課題である．また現在，壁外腺での研究が主になさ

れてきたが，壁内腺での研究も今後の大きな検討課題と考えられる．

## 2. 胆管周囲付属腺の腫瘍化

胆管周囲付属腺からの癌化あるいは腫瘍化として，以下のものが知られている．

### 1)胆管癌 cholangiocarcinoma

約1,000例の剖検肝の肝門部から，5カ所の標本を作成し，胆管周囲付属腺の病変を検討した結果，2例において，腫瘍性病変が認められた(図2A, B)<sup>17)</sup>．これらは，いずれも胆管被覆上皮に腫瘍性病変のない症例であり，胆管付属腺から，腫瘍が発生したと思われる症例である．胆管周囲付属からの腫瘍化，癌化と考えられる．

### 2)粘液癌

最近，肝胆道系の粘液癌が，この胆管周囲付属腺に分布するBTSCsに由来する可能性も報告されている<sup>18)</sup>．

### 3)胆管内乳頭状腫瘍 intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)

胆管系には，膵にみられる管腔内乳頭状粘液性腫瘍(IPMN)に類似した管腔内乳頭状腫瘍がみられ，IPNBと呼ばれる．IPMNは，主膵管型と分枝型が存在し，従来報告されて

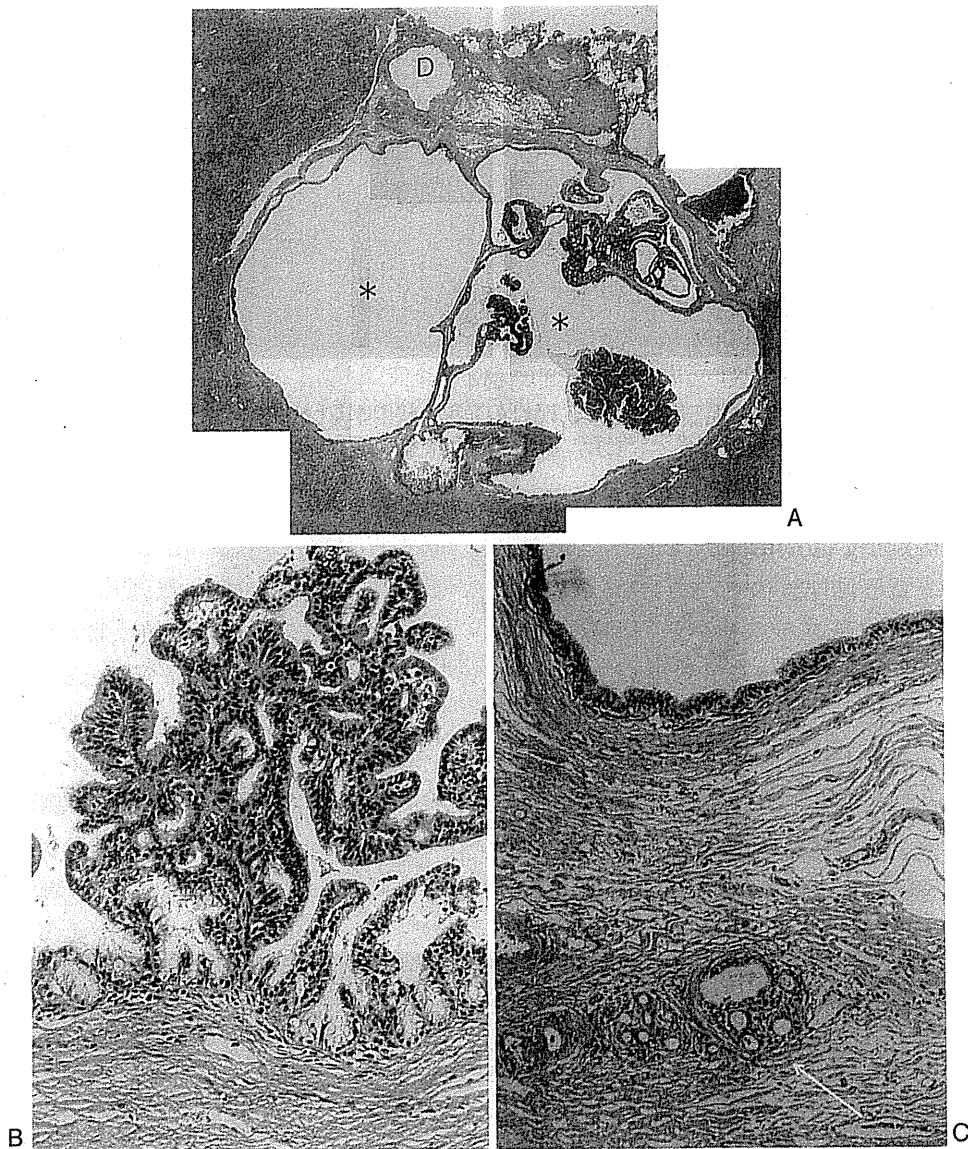


図3

- A. 胆管付属腺に発生した乳頭状、嚢胞性腫瘍(\*). Dは本来の肝門部大型胆管で、腫瘍性病変はない、分枝型IPNB. HE染色.  
 B. Aの拡大像. 乳頭状病変を示し、幽門腺性病変もみられる. HE染色.  
 C. Aの拡大像. 嚢胞性病変に接して、非腫瘍性の付属腺(→)もみられる. HE染色.

いるIPNBの多くは、主膵管型のIPMNに相当すると考えられる<sup>19)</sup>. このIPNBの分枝型に関して、いくつかの臨床研究や症例報告がなされているが、最近、胆管周囲付属腺に、膵臓に発生する分枝型の管腔内乳頭状粘液性

腫瘍IPMNに類似する腫瘍性病変(分枝型のIPNB)の発生することが報告されており、胆管周囲付属腺の幹細胞に由来する可能性がある<sup>20,21)</sup>. これら症例では、胆管周囲付属腺に、胃粘膜類似の病変が形成され、幹細胞が関連



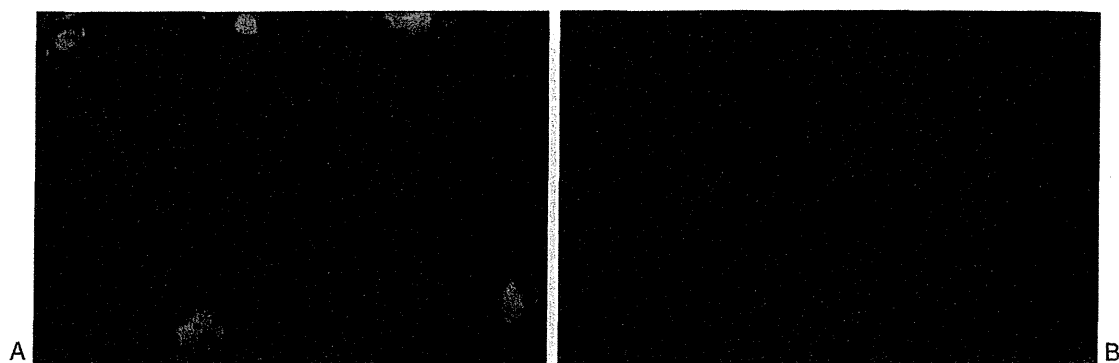
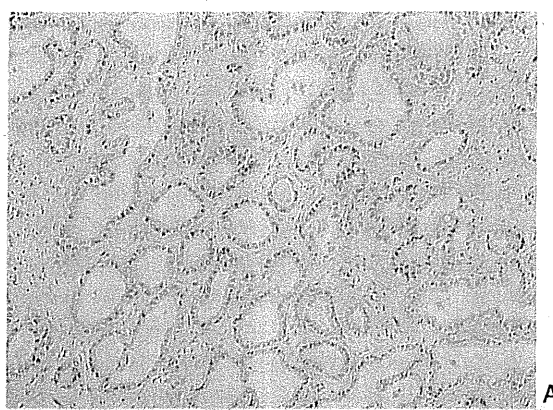


図4

- A. 胎児の肝門部大型胆管. Pdx1の発現を核にみる(赤色). 免疫染色.
- B. 胎児の肝門部大型胆管. Hes1の発現を核にみる(緑色). 免疫染色.



A

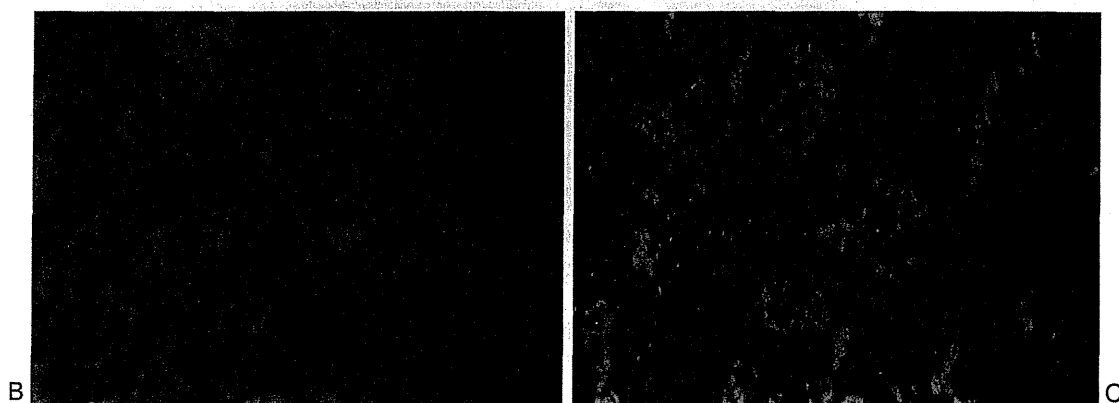


図5

- A. 高分化型の管状腺癌. 肝内胆管癌. HE染色.
- B. 高分化型肝内胆管癌. Pdx1の発現を核にみる(赤色). 免疫染色.
- C. 高分化型肝内胆管癌. Hes1の発現を核にみる(緑色). 免疫染色.

した腫瘍と考えられる(図3A, B, C).

### 3

#### 肝胆道系の発生・分化および幹細胞/前駆細胞からみた胆管癌・胆道癌

胆道系と膵は解剖学的に近接しており、膵管と胆管は、合流し、Vater乳頭膨大部を形成し、十二指腸に開口する。また膵(腹側膵)、肝外胆管(肝門部大型胆管を含む)は、発生学的に前腸の後側の肝憩室から発生、分化する。そして、胎生期の胆管系と膵(特に腹側膵)に分布する幹細胞/前駆細胞では、いくつかの転写因子や遺伝子が相互に関連して発現し、胆管と膵の発生、分化に重要であることが知られている<sup>6)</sup>。肝胆道系での幹細胞/前駆細胞は胎生期には、前腸に位置すると考えられ、成人後も、胆管系(Hering管と胆管周囲付属腺)に遺残していることが注目されている<sup>5~10)</sup>。

##### 1. 肝胆膵の発生に関連する転写因子、細胞形質の発現

膵(腹側膵)、肝外胆管(肝門部大型胆管を含む)、肝の発生、分化に深く関連する転写因子として、Hes1およびPdx1、SOX9およびSOX17などが知られており、これらの転写因子は、胎生期の肝胆道および膵に発現する。Pdx1は、膵の発生と分化に深く関連し、胎生期には胆管上皮に発現するが、出生後はHes1が発現し、胆管の膵への分化を抑制し、胆管系の発生、分化に関連することが注目されている(図4A, B)。

最近、発生プロセスに関連するいくつかの転写因子の活性化が、いくつかの臓器での発癌に関連することが注目されており、特に胎生期に発現するPdx1などの転写因子の再活性化が膵癌の発生・進展に重要であることが注目されている。胆道系でも、さらにPdx1とHes1の活性化が、胆道癌の発生、進展に

関連することが、明らかとなりつつある(図5A, B, C)<sup>14)</sup>。

##### 2. 胆管系の解剖学的領域に関連した分子と発癌

胆道系あるいは膵には、その解剖学的な位置に関連して、特徴的な抗原分布を示すことが知られている。例えば、neural cell adhesion molecule (NCAM) および管腔側のepithelial membrane antigen (EMA)の発現は、正常あるいは病的な細胆管の内腔縁に発現することが知られており、いわゆる細胆管癌でもその内腔縁あるいは細胞膜にこれらの抗原が発現する<sup>11,22)</sup>。また、anterior gradient protein-2 (AGR2)は、肝内外の大型胆管および胆管周囲付属腺に発現することが知られている。S100Pも、腫瘍化した大型胆管や膵管に発現することが知られている。

肝内胆管癌・胆道癌を、大きく、混合型肝癌の胆管癌成分、肝内胆管癌、それに肝門部癌に分類し、対照として膵管癌を用い、これらの分子の発現を検討すると、混合型肝癌の胆管癌成分と肝内胆管癌において、NCAMおよび管腔側のEMAの発現が高率にみられたが、これらの分子は肝門部癌や膵管癌では発現は、ほとんどみられなかった。

一方、AGR2およびS100Pで肝門部癌や膵管癌に高率に発現していたが、混合型肝癌の胆管癌成分と肝内胆管癌において、発現は軽微であった。これらのことから、混合型肝癌の胆管癌成分および肝内胆管癌、それに肝門部胆管癌および膵癌は、発生、進展過程が異なることが示唆される(中沼, 未発表)。

##### 3. 胆道癌と膵癌

日常の一般的な診療より、膵癌と胆道癌は、多くの共通性を有していることに気付く。いずれも高齢者に多くみられ、さらに進行した状態でみつきり、外科的手術適応例が少な

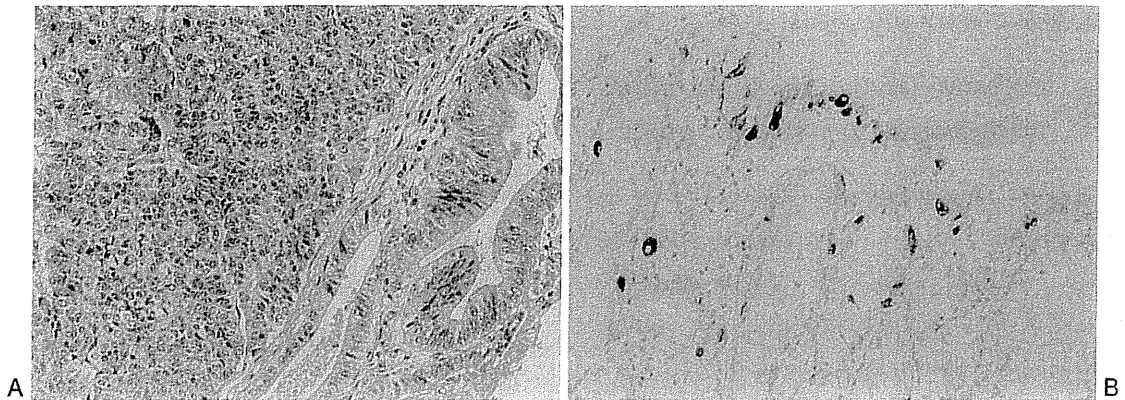


図6

- A. 胆嚢にみられた混合腺神経内分泌癌。右および中央に内分泌癌がみられ、右下には腺癌をみる。  
 B. A症例の非腫瘍部の胆嚢粘膜。クロモグラニンA陽性の内分泌細胞が粘膜にみられる。免疫染色。

く、予後不良な悪性腫瘍であり、さらに治療に対する抵抗性があり、有効な抗癌剤も類似している。さらに、病理学的には肉眼的に、nodular/sclerosingな腫瘍であり、また高分化型～中分化型の腺癌で、微小乳頭状あるいは管状の形態を示し、粘液産生がみられ、豊富な線維結合織を伴い、さらに発現する免疫形質(例えばサイトケラチンやMUC)も類似している<sup>6)</sup>。

上述のごとく、肝内胆管癌・胆道癌を、混合型肝癌の胆管癌成分、肝内胆管癌、それに肝門部癌に分類し、肝胆道系、膵の発生・分化に関連するPdx1とHes1などの転写因子の発現を検討すると、膵管癌と肝門部胆管癌でこれら転写因子の発現が高率にみられる。そして、混合型肝癌の胆管癌成分では、これらの因子の発現率は低く、またわずかにみられる陽性例でも、その程度は軽微である。このことから、肝門部胆管癌と膵管癌は、類似した発生過程を辿ると考えられる(中沼, 未発表)。しかし、その発癌過程でのそれぞれの因子の意義に関しては、今後の検討課題と考えられる。

#### 4 胆管癌・胆道癌での癌幹細胞マーカーと臨床的意義

胆管癌・胆道癌での癌幹細胞マーカーとその臨床的意義に関する研究は多くないが、いくつかのマーカーが報告されている。代表的なマーカーとその意義に関して、文献を中心に以下に述べる。

##### 1. CD133

CD133 (prominin, AC133)は造血系細胞や神経系細胞に発現し、これら細胞の幹細胞マーカーとして知られているが、近年、結腸癌、前立腺癌、膵癌などの固形癌の癌幹細胞あるいは腫瘍誘導細胞tumor initiating cells (幹細胞)の代表的なマーカーとして、注目されている。肝、胆管、胆道の腫瘍でも、CD133が癌幹細胞のマーカーとして注目されている<sup>23~25)</sup>。胆管癌での検討では、最近、Shimadaらが、CD133が、肝内胆管癌の8%に検出され、CD133陰性肝内胆管癌に比べ、予後が不良であり、また肝内転移が陽性であり、多因子解析の結果、CD133発現は独立した予後規定因子であることを示し、さらにCD133発現に関連するHIF-1 $\alpha$ の発現が

CD133陽性例で高率であったと報告している。一方、Fanらは、CD133発現胆管癌は、CD133を発現しない例に比べ、分化度が高く、また発現陽性例では予後が良好であったと、全く逆の成績を発表している。対象とした胆管癌例の内訳、また陽性の判断規準に違いがあるのかもしれない。

## 2. CD24<sup>+</sup>44<sup>+</sup>EpCAM<sup>high</sup>

CD24, CD44, CD34, EpCAMなどの分子が癌幹細胞のマーカーとして用いられていることに注目し、Wangらは、肝外胆管癌例を中心に検討し、CD24<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>EpCAM<sup>high</sup>癌細胞が癌幹細胞の形質を示したと報告している<sup>3)</sup>。CD24<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>EpCAM<sup>high</sup>癌細胞はCD24<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>EpCAM<sup>low</sup>癌細胞に比べ、腫瘍形成能が高く、またScidマウスに移植後の増殖活性が高く、自己複製能があると同時に、ヘテロな腫瘍細胞形成に関連することを示し、肝外胆管癌での癌幹細胞であるとし、今後の胆道癌研究、治療に重要であると報告している。この報告に対して、Gradiloneらは<sup>4)</sup>、癌幹細胞をさらに純化するため、aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1)をマーカーとして加えることを提唱している。ALDH1は、肝細胞癌の癌幹細胞マーカーとして報告されている。上述のごとく、胆管癌・胆道癌と幹細胞との関連性に関して、Hering管に分布し肝細胞に接している幹細胞と肝内大型胆管や胆道に分布する附属腺に関連した幹細胞は、その性格やマーカーが異なっている可能性があり、肝細胞癌の癌幹細胞マーカーが、肝外胆管癌のマーカーとなるかどうかの検討も必要と思われる。

## 3. 胆道内分泌癌と胆道幹細胞

最近、Mondolfiらは、混合腺神経内分泌癌(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)を検討し、癌細胞が腺癌と神経内

分泌の双方への分化を示し、さらにCEA, CA19-9,CK19, c-kitなどのマーカーを発現し、MANECでは、胆嚢の癌幹細胞の双方向への増殖を反映した腫瘍ではないかと報告している<sup>26)</sup>。MANECは、肝胆道系では多くはないが存在し、われわれの検討では肝門部癌例の4%、胆嚢癌例の10%、肝外胆管癌例の4%に、30%以上の領域で神経内分泌癌成分が認められた(図6A)<sup>27)</sup>。胆道癌での神経内分泌成分が、癌幹細胞を反映している可能性があり、今後の検討が必要と思われる。また、これらの症例では、非癌部の胆嚢、胆管粘膜にクロモグラニン陽性の神経内分泌細胞が多数認められた点も注目される(図6B)。

## 5 おわりに

最近の研究により、肝胆道系の幹細胞/前駆細胞のニッチェとして、従来より知られているHering管に加え、肝内外の大型胆管や胆嚢管周囲に分布する胆管周囲付属腺が明らかになりつつある。胆管周囲付属腺に分布する幹細胞/前駆細胞は、胆道系上皮のみならず肝細胞、膵の細胞にも分化しうるとされている。胆道癌での癌幹細胞の意義に関して、i)胆道系での幹細胞/前駆細胞の分布と腫瘍発生、ii)肝胆道系の発生・分化および幹細胞/前駆細胞からみた胆管癌・胆道癌、および膵管癌との関連性、iii)肝内胆管癌・胆道癌での癌幹細胞マーカー・細胞形質と臨床的意義に関して解説した。今後、胆道癌での癌幹細胞の同定と臨床的意義の研究が、胆道系での幹細胞を中心として、大きく展開されると思われる。

## 文献

- 1) Chiba T, Zheng YW, Kita K et al : Enhanced self-renewal capability in hepatic stem/progenitor