

労災疾病臨床研究事業費補助金
職業性胆管癌に対する総合的診断法の確立
研究代表者 久保正二

研究結果の概要

研究目的

職業性胆管癌の臨床像および病理学的所見および分子生物学的特徴を検討、通常の胆管癌症例のそれらと比較することにより職業性胆管癌の特徴を明らかにし、これらにより職業性胆管癌の診断法を確立する。また分子生物学的検討により職業性胆管癌の発癌メカニズムの解明と新規バイオマーカーを検討する。さらに臨床病理学的所見、分子生物学的所見、曝露状況や健康診断結果の解析により職業性胆管癌のハイリスクグループの設定と胆管癌発症予測を含めた健康診断法を検討する。

研究方法

職業性胆管癌症例における臨床像や検診結果を検討し、通常の胆管癌症例のそれらと比較した。また、職業性胆管癌の切除標本や病理解剖標本を用いた免疫組織学的検討を含む病理学的検討において、通常の胆管癌症例と比較し、職業性胆管癌の発癌過程を検討した。さらに、職業性胆管癌症例と通常の胆管癌症例の癌部および非癌部標本のメタボロームおよびトランスクリプトーム解析を行った。また、職業性胆管癌の切除標本を用いてゲノム解析を行った。一方、職業性胆管癌症例の曝露状況を評価し、その環境因子を検討した。

研究成果

(1) 職業性胆管癌と診断された9例(大阪S社6例および他の事業場3例)において、胆管癌診断までの連続した検診成績を検討した結果、胆管癌診断の数年前より血清 γ -GPTの上昇と、同時あるいはそれに遅れてAST、ALTの上昇がみられ、職業性胆管癌の特徴と考えられた。胆管癌診断時には全例で γ -GTPが異常高値であり、CEAあるいはCA19-9異常高値例が多くみられた。画像診断上、肝内腫瘤像、胆管内腫瘤像、腫瘍による胆管閉塞とその末梢胆管の拡張像に加えて、主腫瘍による胆管狭窄を伴わない限局性肝内胆管拡張像が特徴的であった。大阪の印刷事業場S社の職業性胆管癌17例および全国での職業性胆管癌9例の臨床病理学的所見と検討した結果、前者17例でみられた多くの特徴が後者9例でも認められた。

(2) 職業性胆管癌17例は腫瘤形成型肝内胆管癌、胆管内発育型肝内胆管癌、乳頭型肝外胆管癌のいずれかに分類され、総肝管から肝内第三次分枝までの比較的大型の胆管が原発部位と考えられた。手術施行8例の肝内大型胆管でBiliary intraepithelial neoplasia (BilIN)が、7例においてIntraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)が認められ、IPNBからの浸潤性病変も認められた。CYP2E1とGST T1-1を免疫組織化学的に検

討すると、CYP2E1 はヒト、ラット、マウスの肝細胞でコンスタントに発現していたが、肝内外の胆管上皮には発現がみられなかった。一方、GST T1-1 はヒト、ラット、マウスの肝細胞および肝内外の胆管上皮で明瞭な発現がみられた。さらに γ -H2AX の免疫染色を行ったところ、職業性胆管癌症例の BilIN、IPNB および傷害胆管上皮で、高率に γ -H2AX の発現がみられた。したがって、職業性胆管癌症例では、発癌に先行して DNA 傷害が高率、広汎に発生し、発癌に関連していることと考えられた。これらの結果、職業性胆管癌症例では広範囲の胆管に DNA 傷害がみられ、その傷害胆管から BilIN や IPNB などの前癌病変が発生、さらに進行胆管癌に進展していく多段階発育を示すことが特徴であると考えられた。

(3) 職業性胆管癌、通常の胆管癌および肝細胞癌症例それぞれの代謝物質、遺伝子発現解析を行い、化学物質由来胆管癌特異的な代謝物質、遺伝子発現異常の同定を試みた結果、特徴的なメタボローム、トランスクリプトームは認められなかった。主成分分析によって、14 種の化合物、62 種の mRNA、17 種の micro RNA が肝内胆管癌に関与していることが明らかになった。また、職業性胆管癌 4 例の全エクソン解析により、通常型胆管癌ゲノムと著しく異なった、極めて高頻度の体細胞変異や一塩基置換のセンス・アンチセンス鎖間のバイアスが認められた。

(4) 職業性胆管癌 7 例について、厚生労働省が収集した情報を基にして曝露濃度を推定した。7 人中 4 人は 1,2-DCP および DCM に曝露されており、最高曝露濃度は 1,2-DCP が 230~420 ppm、DCM が 58~720 ppm と推定され、1 日労働時間の時間荷重平均濃度は 1,2-DCP が 0~210 ppm、DCM が 15~270 ppm と推定された。一方、残りの 3 人は DCM への曝露のみで、DCM の最高曝露濃度は 600~1300 ppm と推定され、1 日労働時間の時間荷重平均濃度は 84~440 ppm と推定された。この結果から、1,2-DCP 曝露だけでなく、DCM 曝露もヒトに胆管癌を引き起こす可能性が示唆された。

結論

印刷事業場で多発した胆管癌症例の臨床像を検討したところ、 γ -GTP、AST、ALT の上昇、画像診断上、癌による閉塞を伴わない胆管の拡張像など、塩素系有機溶剤による胆管傷害を示す臨床像がみられた。また、病理学的に広範囲の胆管に DNA 障害がみられ、その広範囲の胆管から BilIN や IPNB などの前癌病変が発生、さらに進行胆管癌に進展していく多段階発育を示すことが特徴であると考えられた。さらに網羅的ゲノム解析から職業性胆管癌に特徴的な遺伝子変異プロファイルが見出された。曝露状況から 1,2-DCP 曝露だけでなく、DCM 曝露もヒトに胆管癌を引き起こす可能性が示唆された。

今後の展望

引き続き、通常の胆管癌症例との比較や曝露状況の把握を含めて、職業性胆管癌症例の特徴を臨床病理学および分子生物学的に検討し、職業性胆管癌の総合的診断法の確立を目指す予定である。