

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「希少がん・小児がん」(若年発症胆管癌の治療・予防標的探索)
2. 研究開発代表者： 土原 一哉 (国立研究開発法人国立がん研究センター先端医療開発センター  
トランスレーショナルリサーチ分野 分野長)
3. 研究開発の成果

若年発症胆管がんのうち印刷業関連胆管がんについて、労災認定された 38 症例のうち外科切除が行われた 16 症例から計 6 例の DNA サンプルが収集できた。うちシーケンス後の解析まで終了した 4 例すべてで共通して観察された高い変異頻度 (1 例あたり 257 から 2,646 箇所の一塩基置換)、多量の変異原性物質曝露後にしばしば観察されるアンチセンス鎖での一塩基置換の増加、GpCpPy から GpTpPy および NpCpY から NpTpY または NpApY の特徴的な三塩基置換パターンは本疾患の診断マーカーとして有用と考えられた。これをさらに検証するために一般の変異原試験で用いられるサルモネラ菌 TA100 株を印刷業関連胆管がんの原因物質とみなされている 1,2-ジクロロプロパンに曝露したのち、増加したゲノム上の変異を解析したところ、NpCpY から NpTpY または NpApY の特徴的な三塩基置換パターンが再現された。さらに病理組織学的な解析では胆管全体にわたる DNA 障害、慢性の炎症が生じていることが明らかとなった。これらのゲノム、病理組織学的な背景をもとに、免疫学的な発症機序等の検討も追加することで、今後印刷業関連胆管がんの再発予防、治療の開発に有用な情報をなることが期待された。

一方、印刷業に関連しない若年発症胆管がんの変異シグネチャーは、本年度発表された大規模な日本人胆管がんの網羅的ゲノム解析データで示されたものによく一致しており、その発症メカニズムの解明や治療開発は通常型胆管がんにならって進めていくことが妥当だと考えられた。