

平成 30 年 11 月 10 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10046

研究課題名(和文) 膵神経内分泌腫瘍の潜在的悪性度診断のための網羅的情報解析

研究課題名(英文) Gene analyses to assess malignant potential of Pancreatic neuroendocrine neoplasms

研究代表者

工藤 篤 (KUDO, Atsushi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：20376734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：世界で初めて、膵神経内分泌腫瘍の病理学的肉眼型分類を創設し、これらが予後を左右することを英文誌に搭載した。次にその結果を踏まえ、CTやMRIなどの画像診断で肉眼型を判別し、それらが予後を反映することも英文誌に発表した。次に網羅的遺伝子解析を行い、肝転移を起こす膵原発巣の遺伝子学的特徴を解析し、バイオマーカーを世界で初めて同定した。同時性肝転移のない原発巣でこの遺伝子発現を調べれば、異時性肝転移をかなりの確立で予測できることが証明された。この知見は外科のトップジャーナルに受理された。

研究成果の概要(英文)：The first time in the world, we created pathological macroscopic classification of pancreatic neuroendocrine tumors. It predicts patient prognosis. We reported to an English journal. Based on the results, the macroscopic type distinguished by diagnostic imaging such as CT or MRI, also reflected patient prognosis. We reported to another English journal. Finally, gene-wide expression analysis revealed a specific gene set involving a genetic biomarker first identified in the world. The gene expression in the primary tumor without simultaneous liver metastasis proved that metachronous metastasis can be predicted with considerable establishment. This finding was accepted by the surgical top journal.

研究分野：肝胆膵外科学

キーワード：膵神経内分泌腫瘍 バイオマーカー 予後因子 生命予後

1. 研究開始当初の背景

神経内分泌腫瘍(NET)は100万人に数人の病気と知られているが、近年、増加傾向にある。しかしながら、NETのmalignant potentialは解明が難しく、依然として最適な指標はない。WHO2004年分類は、浸潤があるもの、あるいは転移のあるものを癌と呼ぶ「結果論分類」であり、2010年分類は血管新生能、浸潤能、転移能といった腫瘍の悪性度を考慮せずに細胞増殖速度だけで悪性度を計ろうとしたが、これは神経内分泌腫瘍の一側面を表現しているに過ぎない。実際、われわれのこれまでの検討ではKi-67や最大腫瘍径よりも、肝転移の有無、リンパ節転移の有無、周囲組織浸潤の有無といった因子が神経内分泌腫瘍の無増悪生存率や全生存率の規定因子として認識できる。

2. 研究の目的

神経内分泌腫瘍の潜在的悪性度を明らかにすること。

3. 研究の方法

過去の当院のデータベース、病理検体を解析し、それぞれの解析を行った。

4. 研究成果

(1)

被膜の有無、被膜浸潤、被膜外浸潤の有無、多結節癒合型か単純結節周囲増殖型か、モザイクの有無などにより、新NET肉眼分類を創設し、海外誌に発表した。非単純結節型は明らかに生命予後不良であり、5年生存率はSN型が100%、非SN型が84%であった。

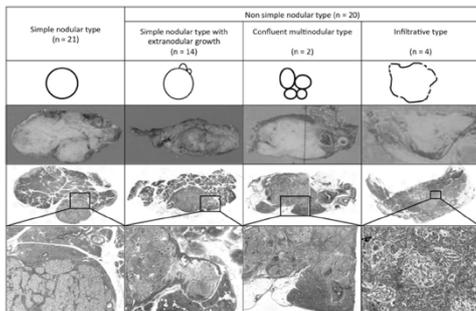


図1

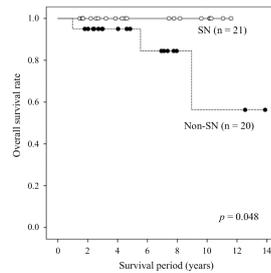


図2

(2) この結果を踏まえて、術前画像診断でこれらの肉眼型を判別できるかを調査し、英文誌に発表した。非単純結節型と診断された症例の再発予後はやはり不良であることを示した報告は過去にない。

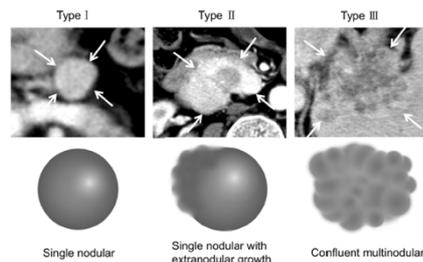


図3

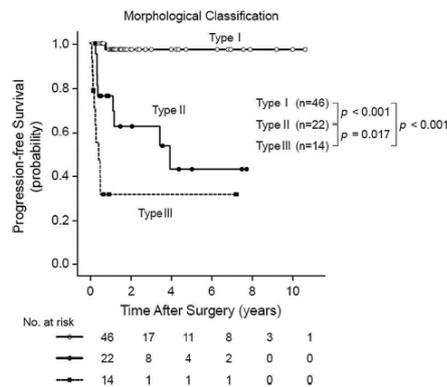


図4

(3)

分子標的薬が有効な腫瘍のタイプを解析し、英文誌に発表した。NET-G3に対するSunitinibの効果はNET-G1/G2と同等で、NEC-G3より明らかに有効だった。また、このステータスの有効性は分化度が唯一の危険因子であることがわかった。

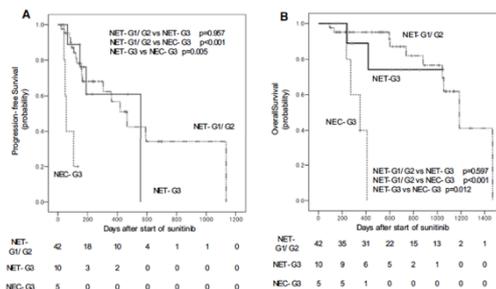
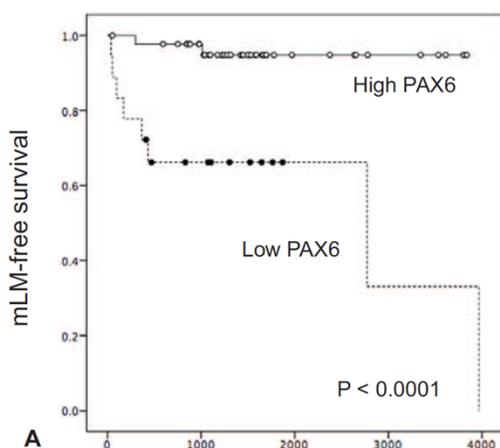
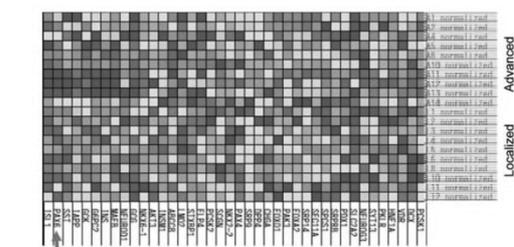
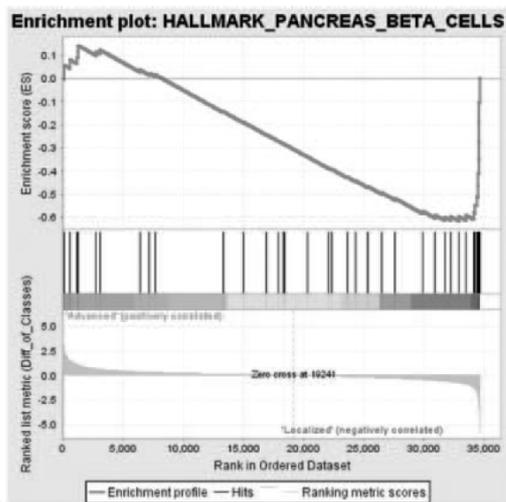
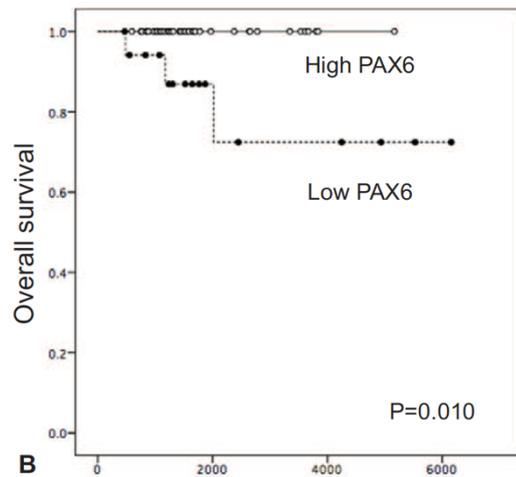


図5

(4)  
現在の WHO 分類を超える潜在的悪性度指標を  
発見し、先日海外一流誌に accept された。  
同時性肝転移を起こした症例と原発巣だけ  
と局所にとどまった症例の網羅的遺伝子解  
析を行い、これを test study とした。網羅  
的遺伝子解析の結果、Hallmark gene set の  
中で同時性肝転移にもっとも発現していた  
のは、Pancreas beta cells の遺伝子群であ  
った。このうち最有力候補は膵臓の細胞の分  
化に關与する遺伝子であった。Validation  
study として同時性肝転移のない手術例で検  
討したところ、この遺伝子が down regulation  
している群の予後は悪く、異時性肝転移を起  
こし、生命予後も明らかに不良であることが  
証明された。



A



B

図 6

(5)  
術中造影超音波検査による parametric image  
を用いた悪性度診断は、近日中に報告予定で  
ある。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 13 件)

- ① Down-regulated pancreatic beta cell genes indicate poor prognosis in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms. Atsushi Kudo, Keiichi Akahoshi, Sakiko Ito, Takumi Akashi, Shu Shimada, Toshiro Ogura, Kosuke Ogawa, Hiroaki Ono, Yusuke Mitsunori, Daisuke Ban, Ukihide Tateishi, Shinji Tanaka, and Minoru Tanabe. *Annals of Surgery* 2018 2018 Jul 3. 査読有り
- ② Sunitinib shrinks NET-G3 pancreatic neuroendocrine neoplasms. Mizuno Y, Kudo A, Akashi T, Akahoshi K, Ogura T, Ogawa K, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tanaka S, Tateishi U, Tanabe M. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Jun;144(6):1155-1163. 査読有り
- ③ A simple morphological classification to estimate the malignant potential of pancreatic neuroendocrine tumors. Oba A, Kudo A, Akahoshi K, Kishino M, Akashi T, Katsuta E, Iwao Y, Ono H, Mitsunori Y, Ban D, Tanaka S, Eishi Y, Tateishi U, Tanabe M. *J Gastroenterol*. 2017 Oct;52(10):1140-1146. 査読有り
- ④ Macroscopic morphology for estimation of malignant potential in pancreatic neuroendocrine neoplasm. Katsuta E, Kudo A, Akashi T, Mitsunori Y, Matsumura S, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Tanaka S, Eishi Y, Tanabe M. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016

Jun;142(6):1299-306. 査読有り  
など

〔学会発表〕(計 35 件)

- ① P-NET 集学的療法の最前線 工藤 篤  
第 102 回日本消化器病学会総会 東京  
2016~4~21
- ② 膵神経内分泌腫瘍における高齢者治療  
工藤 篤 第 77 回日本臨床外科学会  
福岡 2015~11~26

など

〔図書〕(計 1 件)

消化器外科レビュー2015—2016 工藤 篤、田  
邊稔 2016 P146-152

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1 件)

整理番号:P18-021US(仮)

発明の名称:METHOD FOR DETERMINING  
MALIGNANCY OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE  
TUMOR

出願番号:62/695,643

出願日:2018/07/09

権利者:国立大学法人東京医科歯科大学

発明者:工藤 篤(本学):田中 真二(本  
学):田邊 稔(本学) ※敬称略

産業財産権の種類:特許権

国内・国外の別:国外

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

工藤 篤 (KUDO, Atsushi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・講師

研究者番号:20376734

### (2) 研究分担者

田中 真二 (TANAKA, Shinji)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・教授

研究者番号:30253420

### (3) 研究分担者

田邊 稔 (TANABE, Minoru)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究  
科・教授

研究者番号:50197513