

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10554

研究課題名(和文) 切除不能再発大腸癌に対する化学療法の効果予測に対する唾液メタボローム解析の有用性

研究課題名(英文) Usefulness of metabolome analysis for predicting the effect of chemotherapy for unresectable colorectal cancer

研究代表者

榎本 正統 (Enomoto, Masanobu)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：40385018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：大腸癌の存在診断についてメタボローム解析の有用性が示され別に示す報告を行ってきた。切除不能再発大腸癌に対する全身化学療法の効果予測に対するメタボローム解析の有用性を検討するため、これまでに53例の症例を集積した。当初100例を集積し検討することを予定していたが諸般の事情により予定した症例を集めることが困難であった。それらに対して解析を行ったが、現時点でメタボローム解析が切除不能再発大腸癌に対する全身化学療法の効果予測に有用であることを証明するに至っていない。原因として症例数が想定よりも少数であることが一因である。研究自体の意義は大きく今後も症例を集積し引き続き研究を進めていく方針である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに我々はメタボローム解析により「健常者」、「良性の大腸ポリープ患者」、「大腸癌患者」の診断が可能であることを報告してきた。また、大腸癌について転移再発を生じているか否かの診断も可能であることも明らかになりつつある。さらに本メタボローム解析研究が進むことで転移再発大腸癌に対する抗悪性腫瘍薬の効果を予測できるバイオマーカーが開発できれば、患者にとっては不要な副作用を避けることができ、国家にとっては医療費が抑制できることが予想される。現時点で証明できていないが本研究を継続することでより良い医療が提供可能となる。

研究成果の概要(英文)：The usefulness of metabolome analysis for the diagnosis of the presence of colorectal cancer has been shown and a separate report has been made. To examine the usefulness of metabolome analysis for predicting the effect of systemic chemotherapy on unresectable recurrent colorectal cancer, 53 cases have been accumulated so far. Initially, it was planned to collect and study 100 cases, but due to various reasons it was difficult to collect the planned cases. We have analyzed them, but at present, we have not proved that the metabolome analysis is useful for predicting the effect of systemic chemotherapy on unresectable recurrent colorectal cancer. One reason is that the number of cases is smaller than expected. The significance of the research itself is great, and we intend to continue the research by accumulating cases.

研究分野：消化器悪性腫瘍学

キーワード：メタボローム 大腸癌

1. 研究開始当初の背景

大腸癌は本邦における癌の年齢調整死亡率では女性では第1位、男性では肺癌、胃癌に次いで第3位で死亡率の高い癌である。死亡の原因としては局所進行や他臓器転移に伴い外科的切除が困難となることがあげられる。

切除不能再発大腸癌に対する標準治療は抗悪性腫瘍薬を用いた全身化学療法であるが、奏効率は70%程度でありその効果は限定的である。一方、全身化学療法には嘔気、脱毛、末梢神経障害などの副作用に伴い、患者の生活の質を悪化させる原因となっている。また、一部の抗悪性腫瘍薬は非常に効果であり我が国の医療経済を圧迫する一因となっている。

分子標的薬である抗EGFR抗体に関してはKRAS遺伝子異常の有無がバイオマーカーとして臨床応用されているが、その他の抗悪性腫瘍薬に関する効果は投与開始2から3か月後に施行する画像検査で判定するしかないのが現状である。

すなわち、転移再発大腸癌に対する抗悪性腫瘍薬の効果を予測できるバイオマーカーが開発できれば、患者には不要な副作用を強いることが避けられ医療費の抑制にもつながると予想される。

分担者の杉本らは、CE-TOFMS(キャピラリー電気泳動・飛行時間型質量分析装置)を用いて、急性肝炎のバイオマーカーの発見(Soga et al, J Hepatol, 2011)や、大腸癌や胃癌の癌組織の網羅的な代謝プロファイルの測定(Hirayama et al, Cancer Res, 2009)を行ってきた。また、同じく先端研ではCE-TOFMSを用いて唾液中に含まれる代謝物のパターンから口腔癌、乳癌、膵臓癌を高精度に検出する方法の開発も行った(Sugimoto et al, Metabolomics, 2010)。CE-TOFMSは、エネルギー代謝に関連する主要な代謝物の大部分であるイオン性物質の測定を高感度で網羅的に測定可能である。このため、近年再び注目されているワーバーグ効果(癌細胞が酸素の有無にかかわらず解糖系を活性化してATPを得る)などを一度に調べられ、バイオマーカー探索に最適な方法であることを実証してきた。

近年、マーカー探索を行う対象の体液として、唾液が注目されている。他の体液に比べて、低侵襲・低コストで・安全な収集ができ、医療機関でなくとも被験者が自分で採取できるため、高頻度な検査を行っても被験者の負担をかけない。このため、たとえ血液よりも精度が落ちたとしても、早期発見が重要な癌のマーカーが見つければその利用価値は大きい。これまで分担者の杉本と砂村は、膵癌(約200症例)にて癌の増殖にかかわる代謝物群(オルニチンの下流物質)が唾液中で上昇し、手術後多くの検体で低下することを発見した(課題番号:24592040)。また、本物質は乳癌でも上昇しており(課題番号:13243547)、安定同位体でラベル化した物質を利用して、このマーカー群を含む多くの代謝物が血液から唾液に移行することも確認した(課題番号:23592784)。更にこれらの物質が歯周病で上昇せずに癌への特異性があることを確認している(課題番号:24593164)。しかし実用性の高い精度を得るにはこのようなアプローチだけでは不十分で、大腸癌組織の中で起きている代謝異常と、物質のマトリクス(組織や血液)間移行も考慮して、大腸癌に特異性の高いマーカーを得る必要があると考えた。

大腸癌に関しては未だ世界中でも研究報告はされておらず未知の分野である。臨床情報と合わせた解析を行い、どの程度まで早期であれば検出可能か、あるいはポリープや炎症性腸疾患などの唾液中代謝物の変動要因と合わせた解析を行い、マーカーの評価を行う必要がある。更に炎症性腸疾患と大腸癌の違いを見分けることが可能か否かも検証する。メタボロームで測定する代謝プロファイルは、トランスクリプトームやプロテオームに比べて測定のための処理が簡便であり、定量性・再現性も高いため、臨床応用を考慮した場合の利点は大きい。しかし一方、代謝プロファイルは、環境要因による変動を受けやすい(Sugimoto et al, Metabolomics, 2013)ため、疾患以外の環境要因の影響を最小化し、または生活習慣などの環境要因と同時に解析することにより、マーカー候補を探索することが重要である。

2. 研究の目的

切除不能再発大腸癌に対する全身化学療法の効果予測にメタボローム解析が有用であるか否かを検討する。

3. 研究の方法

切除不能再発大腸癌症例で化学療法を施行予定の症例100例について化学療法施行前後にメタボローム解析を行う。これにより抽出された各種代謝マーカーの治療前後の変化と画像で評価した化学療法の効果判定を総合的に解析し、化学療法の効果予測となり得る代謝物質を検討する。

4. 研究成果

これまでに我々はキャピラリー電気泳動-飛行時間質量分析法を使用してメタボロミクス分析を実施し、親水性代謝物を定量化し「健常者」、「良性の大腸ポリープ患者」、「大腸癌患者」の診断が可能であることを報告してきた(Urinary Polyamine Biomarker Panels with

Machine-Learning Differentiated Colorectal Cancers, Benign Disease, and Healthy Controls Tetsushi Nakajima, Kenji Katsumata, Hiroshi Kuwabara, Ryoko Soya, Masanobu Enomoto, Tetsuo Ishizaki, Akihiko Tsuchida, Masayo Mori, Kana Hiwatari, Tomoyoshi Soga, Masaru Tomita, Masahiro Sugimoto Int. J. Mol. Sci. 2018, 19(3), 756; doi:10.3390/ijms19030756)(Salivary metabolomics for colorectal cancer detection Hiroshi Kuwabara ESMO congress 2019)(尿中メタボローム解析による大腸癌、良性疾患、健常者のスクリーニング 中島哲史, 勝又健次, 杉本昌弘, 土田明彦 第119回日本外科学会定期学術集会)(がんの早期診断に向けて 唾液メタボロームを用いた大腸腫瘍の臨床的診断技術の確立 桑原寛, 杉本昌弘, 和田貴弘, 新後閑正敏, 榎本正統, 石崎哲央, 永川裕一, 勝又健次, 土田明彦 第118回日本外科学会定期学術集会)(唾液メタボロームを用いた大腸腫瘍の臨床的診断技術の確立 桑原寛, 杉本昌弘, 松土尊映, 新後閑正敏, 榎本正統, 河北英明, 石崎哲夫, 久田将之, 勝又健次, 土田明彦 第74回日本大腸肛門病学会学術集会)。

また、クラスタリング分析を行ったところこれら3つのグループ間でメタボロームプロファイルの異なるパターンと大腸癌のステージ固有の違いが示された。データはランダムに2つのデータセットに分割し、ある物質に関してデータの1つを使用して多重ロジスティック回帰モデル(MLR)を開発し、もう一方を解析したところ、AUCは0.707(95%信頼区間[CI]:0.576 - 0.839, P<0.0001)であった。検証データを使用してCRCをポリープおよび健常対照について検討したところ、大腸癌とポリープを健常対照と区別する他のMLRモデルは0.748であった(95%CI:0.563-0.933, P<0.0068)(論文投稿中)。

本研究の主たる目的である切除不能再発大腸癌に対する全身化学療法の効果予測に対するメタボローム解析の有用性を検討するため、これまでに53例の症例を集積した。当初100例を集積し検討することを予定していたが諸般の事情により予定した症例を集めることが困難であった。それらの症例に対して解析を行ってきたが、現時点でメタボローム解析が切除不能再発大腸癌に対する全身化学療法の効果予測に有用であることを証明するに至っていない。症例が想定よりも集積できなかったことが最も大きな原因であり、現在も状況を改善するために努力を続けている。

今後、本メタボローム解析研究が進むことで転移再発大腸癌に対する抗悪性腫瘍薬の効果を予測できるバイオマーカーが開発できれば、患者にとっては不要な副作用を避けることができ、国家にとっては医療費が抑制できることが予想される。現時点で証明できていないが本研究を継続することでより良い医療が提供可能となる。

研究自体の意義はいまだ大きいため、今後も当初に予定した症例を集積し引き続き研究を進めていく方針である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tetsushi Nakajima, Kenji Katsumata, Hiroshi Kuwabara, Ryoko Soya, Masanobu Enomoto, Tetsuo Ishizaki, Akihiko Tsuchida, Masayo Mori, Kana Hiwatari, Tomoyoshi Soga, Masaru Tomita, Masahiro Sugimoto	4. 巻 19(3)
2. 論文標題 Urinary Polyamine Biomarker Panels with Machine-Learning Differentiated Colorectal Cancers, Benign Disease, and Healthy Controls	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 756; doi:10.3390/ijms19030756	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hiroshi Kuwabara
2. 発表標題 Salivary metabolomics for colorectal cancer detection
3. 学会等名 ESMO congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 哲史, 勝又 健次, 杉本 昌弘, 土田 明彦
2. 発表標題 尿中メタボローム解析による大腸癌、良性疾患、健常者のスクリーニング
3. 学会等名 119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原 寛, 杉本 昌弘, 松土 尊映, 新後閑 正敏, 榎本 正統, 河北 英明, 石崎 哲央, 久田 将之, 勝又 健次, 土田 明彦
2. 発表標題 唾液メタボロームを用いた大腸腫瘍の臨床的診断技術の確立
3. 学会等名 第73回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 桑原 寛, 杉本 昌弘, 和田 貴弘, 新後閑 正敏, 榎本 正統, 石崎 哲央, 永川 裕一, 勝又 健次, 土田 明彦
2. 発表標題 唾液メタボロームを用いた大腸腫瘍の臨床的診断技術の確立
3. 学会等名 118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	砂村 眞琴 (Sunamura Makoto) (10201584)	東京医科大学・医学部・兼任教授 (32645)	
研究分担者	杉本 昌弘 (Sugimoto Masahiro) (30458963)	東京医科大学・医学部・教授 (32645)	
研究協力者	桑原 寛 (Kuwabara Hiroshi)		
研究協力者	中島 哲史 (Nakajima Tetsushi)		