

令和元年6月18日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10614

研究課題名(和文) 膵癌化学療法効果予測miRNAの同定とバイオマーカー探索

研究課題名(英文) Search for biomarkers and identification of miRNAs for pancreatic cancer treatment prognoses

研究代表者

中村 慶春 (Nakamura, Yoshiharu)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90318519

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)：膵癌に対する術前化学療法施行前後の癌組織検体を用いて、腫瘍における long noncoding RNA の発現プロファイルを明らかにし、化学療法の効果予測因子を同定します。検体には、超音波内視鏡検査による吸引細胞診、組織診(EUSFNA)と、化学療法施行後の手術摘出標本の一部を使用します。最終年度に入り、EUSFNAが膵癌の腹膜播種転移の原因として報告された7編の論文に対し、日本膵臓学会主導の多施設共同研究が急遽立ち上がり当該施設も同共同研究への参加を決定しました。以上より、EUSFNAの是非を問う共同共同研究の結果が出るまで本研究は一時的に凍結し、その後再申請の後に再開すべきであると考えました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

手術で切除可能な膵癌に対する術前化学療法の実施は、膵癌患者の予後を向上させることを示す報告は増加しております。しかし、化学療法の効果が認められない場合には、診断から手術までの期間が延長する分患者の予後が悪くなってしまいます。本研究で同定される膵癌術前化学療法の効果予測因子は、膵癌患者に対する治療法の正しい選択において大きく貢献し得るものと思われまます。

研究成果の概要(英文)：This research will clarify long non-coding RNA expression profiles in tumors, using cancer tissue samples taken before or after pancreatic cancer neoadjuvant chemotherapy, and identify prognostic factors for chemotherapy outcomes. The research will use aspiration cell biopsies by endoscopic ultrasonography, EUS-FNA tissue biopsies, and some specimens removed surgically after chemotherapy.

In this final year, there has been a sharp rise in multicenter collaborative research under the auspices of the Japan Pancreas Society in response to the seven reports suggesting EUS-FNA causes peritoneal metastasis of pancreatic cancer. Our institution has also decided to participate. Until results are obtained from the joint research into the pros and cons of EUS-FNA, we think this research should be put on hold temporarily and only resumed once the application has been resubmitted.

研究分野：消化器外科

キーワード：膵癌 long noncoding RNA 術前化学療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

US National Cancer Institute の報告では、2002 年から 2008 年の膵癌診断後の 5 年 Overall Survival は 5.8% (平均生存期間 6 ヶ月) で、ほぼ 90% の患者が 1 年以内に死亡している (Jemal A et al. CA Cancer J Clin. 2009)。外科治療を含めて、化学療法、放射線療法などの集学的治療が行われているも、極めて高い治療抵抗性のためにここ 30 年で実質的な生存率の改善は果たされていない (Liu SX et al. World J Gastroenterol. 2014)。我が国に目を向けると、厚生労働省の報告 (2013 年度) において、膵癌による死亡者は 3 万人/年で、第 5 位 (男性で第 5 位、女性 4 位) であり、その予後改善の為に早期発見や治療抵抗性改善の為に研究が急務とされている。

申請者の所属するグループでは、最近発展が目覚ましい鏡視下手術による膵切除術を、我が国で最も多く施行し、かつ安定した成績を報告していることから、膵癌を含めた膵腫瘍の紹介患者数が多い。そして以前より膵癌に対する手術療法、化学療法を用いて、膵癌の予後向上に取り組むその成績を発表して来た。また、膵癌の診断において、超音波内視鏡下での穿刺吸引細胞診断 (EUS-FNA) を導入し、非常に高い正診率とそれに基づく術前化学療法第 II/II 相臨床試験 (Prep-02/JSAP-05 研究代表者 海野倫明 東北大学) に参加している。基礎研究においては、膵癌の分子生物学的切り口からの病態解明にも取り組んで来た。しかしこうした、多方面からのアプローチにも関わらず “全身病” である膵癌の治療成績をさらに向上させるには、背景に存在する分子病態生理をさらに明らかにし、それらを踏まえた新たな集学的治療が不可欠であることを再認識するに至った。

2. 研究の目的

本研究は、術前化学療法を施行した膵癌患者における化学療法施行前後で癌組織や患者血液サンプルを採取し、次世代シーケンサーにより、腫瘍に発現している long noncoding RNA (以下 lncRNA) の発現プロファイルを明らかにする。さらに化学療法の効果をもとに lncRNA のプロファイルに対する、「ディファレンシャルディスプレイ解析」を行い、化学療法の効果予測因子を lncRNA という切り口から同定する。さらにはそれらの lncRNA が、血液中 circulating lncRNA を用いることで「新規バイオマーカー」となり得るかを明らかにする。

3. 研究の方法

- 膵癌術前化学療法施行前後（施行前は EUS-FNA サンプル；施行後は手術標本）での lncRNA の網羅的プロファイリングと治療効果予測 lncRNA の同定：次世代シーケンサーによる新規転写産物を含む発現プロファイル解析に続きこれらを組織学的効果と比較することで、化学療法の効果に寄与しうる lncRNA 群を同定する。
- 化学療法の効果判定を予測し得る新規バイオマーカーの探索：血液サンプルを用いた効果判定予測因子としての lncRNA が存在するか否かを 1) の結果を踏まえて定量比較解析を行う。

4. 研究成果

最終年度に入り、超音波内視鏡検査による吸引細胞診断・組織診断は膵癌細胞の腹腔内播種性転移の原因と成り得ることを報告した 7 編の論文が、日本国内で突然クローズアップされ、続いて日本膵臓学会主導の大規模な多施設共同研究が急遽立ち上がり当該施設も同共同研究への参加を決定いたしました。本研究は、EUSFNA サンプルの採取が不可欠です。手術適応症例に対する術前化学療法の施行に、EUSFNA サンプルの病理組織検査は必須ではありません。検体採取のあり方が問われる社会的な状況となってしまったため、少なくとも同サンプル採取の是非を問う多施設共同研究の結果が出されるまで本研究は一時的に凍結し、その後再申請の後に再開すべきであると考えに至りました。

5. 主な発表論文等

上記理由にて発表はしていません。

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：松下 晃

ローマ字氏名：Matsushita Akira

所属研究機関名：日本医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号(8桁): 70449263

研究分担者氏名：内藤 善哉

ローマ字氏名：Naito Zenya

所属研究機関名：日本医科大学

部局名：大学院医学研究科

職名：大学院教授

研究者番号(8桁): 20237184

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。