

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10417

研究課題名(和文) 膵癌，胆道癌の肝転移評価のためのMRI検査にメタボロミクスを併用することの有効性

研究課題名(英文) Effectiveness of using metabolomics in combination with MRI for evaluating liver metastasis from pancreatic cancer and biliary tract cancer

研究代表者

齋藤 和博 (Saito, Kazuhiro)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：20287139

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：最終的には34症例を組み入れることが可能であった。全例、膵癌の症例であり、肝転移ありと診断された症例は8例であった。肝転移が認められなかった症例は26例であった。そのうち、5例で肝転移が、3例で肺転移が、4例で腹膜播種が経過観察期間(中央値18か月)で発症した。メタボロミクスにより、肝転移なし/肝転移ありの予測性があるかをまず調べたところ、定量できた127物質の絶対濃度をクレアチニン濃度で補正して比較し、23物質で有意差($P < 0.05$, Mann-Whitney検定)を認めた。現在、他の要因に関しては検討中であるが、予後なども含め多方面から解析を行っているところである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メタボロミクスは唾液、尿などで検査できる非常に侵襲性のない検査である。これまで、膵癌の肝転移の診断には肝細胞特異性MRI造影剤を使用したMRI検査が最も優れている検査であった。しかし、MRI検査のみでは診断に迷うこともあった。また、造影剤を使用できない患者の存在も問題であった。メタボロミクスにより肝転移の存在が予想できる可能性が、本研究により示唆されたことで、速やかな診断が可能となるものと予想される。膵癌の根治治療は手術であることから、手術適応のある患者を迅速に判断する必要があり、その観点から、本研究の成果は意義のあるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Thirty-four cases were enrolled in this study. All cases had pancreatic cancer, and 8 cases were diagnosed as having liver metastases. The remained 26 cases had no liver metastases. Of these 26 cases, liver metastasis arose in 5 cases, lung metastasis in 3 cases, and peritoneal dissemination in 4 cases during the follow-up period (median 18 months).

We first examined if the subjects had liver metastasis using metabolomics. The absolute concentrations of 127 substances that could be quantified were corrected by creatinine concentration and compared. The significant differences were observed in 23 substances. We are currently studying other factors, as well as we are conducting analysis from various perspectives, including prognosis.

研究分野：放射線医学

キーワード：画像診断 メタボロミクス 膵癌 転移性肝腫瘍

1. 研究開始当初の背景

膵癌、胆道癌は難治性腫瘍の代表であり、多くの他の癌が生存期間を延す中で相対的に死亡者数が増加している。治療成績の向上のためには、早期のうちに診断し、根治切除を行うことが必須であり、根治手術を行うには、腫瘍の進展範囲の評価の他に、遠隔転移の有無を正確に診断することが重要である。これら胆道癌、膵癌では肝転移を生じることが多いため、転移性肝腫瘍の存在を否定することが重要である。しかし、閉塞性黄疸で発症する機会が多いことから閉塞性黄疸に起因する胆管炎から偶然に肝膿瘍を発見することが少なくない。また、良性肝腫瘍として頻度の高い肝血管腫も、しばしば認められる。これら転移性肝腫瘍、肝膿瘍、肝血管腫の鑑別は10mm以下の場合には困難なことが多い。診断が困難な場合には経過観察あるいは化学療法が先行されるため、手術の時期を逸してしまう場合もある。

近年、メタボロミクスを用いて、膵癌の診断に役立てる研究が試みられている。メタボロミクスは生体内に含まれる代謝物全体(メタボローム)を網羅的に定量するオミックス解析である。遺伝的な情報に比べて、生体内での今現在の代謝異常を直接的に観察できるといった利点を有している。本解析は極めて非侵襲的に病変の存在診断を可能とする。

メタボロミクスは生体内の情報を包括的にとらえるため、腫瘍の存在する可能性を知ることには有効であるが、膵癌あるいは胆道癌に合併する転移性肝腫瘍の診断についての有効性についてはまだ取り組みが行われていない。これらことなる分野の技術を統合することで、画像診断で同定された病変が腫瘍性病変であるのか、あるいは炎症性病変であるかの鑑別の精度を飛躍的に向上させる新しい集学的なアプローチを確立させることができる可能性を有している。また、転移性肝腫瘍と肝血管腫などの良性病変の鑑別にも有効である可能性がある。これまで、画像診断とメタボロミクスのようなバイオマーカー探索技術を併用して有効性を評価した論文は極めて少なく、今後の画像診断のあり方を変える可能性をはらんでいる。そこで、これら画像診断では診断困難な症例においても、メタボロミクスを組み合わせることで診断精度の向上が図れるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

転移性肝腫瘍が存在する場合と存在しない場合とを比較し、転移性肝腫瘍の存在を示す画像所見、低分子代謝産物を明らかにする。さらに、この統合解析により、画像診断単独の場合と比較して診断能が向上するか評価を行う。

同様な検討を転移性肝腫瘍が存在する場合と肝膿瘍および血管腫が存在する場合とで比較を行い、転移性腫瘍と、転移性腫瘍以外の肝病変が存在した時との違いを明らかにする。さらに、この統合解析が、画像診断単独と比較して診断能が向上するか評価を行う。

3. 研究の方法

対象

膵癌あるいは胆道癌と診断され、転移性肝腫瘍の有無の評価のため肝細胞特異性 MRI 造影剤 Gd-EOB-DTPA が予定される患者を対象として研究に組み入れる。MRI 検査あるいは造影剤投与の禁忌事項に該当する患者は除外する。転移性肝腫瘍の有無あるいは、その他の肝腫瘍性病変の有無は MRI 検査時に不明なことが多いので、連続する 100 例を対象とする。

画像にて検出された肝病変の最終診断は、画像診断と臨床経過にて総合的に診断する。転移性肝腫瘍の診断は増大傾向を示す結節、化学療法で縮小する結節とする。肝膿瘍の診断は、抗生剤投与、胆道ドレナージ後に消退するものを肝膿瘍と診断する。肝血管腫の診断は、典型的な画像所見を示さないものは、そのほかの画像診断あるいは経過観察で変化の認められないものを血管腫と診断する。

MRI 検査

MRI 検査は、通常ルーチン検査で施行されている、T1 強調像、T2 強調像、ダイナミック MRI、拡散強調像、肝細胞造影相を行う。検出された肝内の腫瘍性病変をすべて、記録する。T1 強調像、T2 強調像、ダイナミック MRI、拡散強調像、肝細胞造影相の各撮像において信号強度、サイズ、形態的特徴、造影形態、ADC 値など詳細に分類された画像所見を客観的・定量的にデータ化する。

メタボロミクス

MRI 検査前に、患者の体液(血液、唾液、尿など)を採取し、メタボロミクスを行う。血液と尿は採取可能な時間に採取する。ただし、日内変動などの交絡因子を最小限にするために、午前中の採取など極力条件をそろえる。唾液の採取方法は、採取前日は 21 時まで夕食をとってもらい、それ以降の食事は禁止とする。当日は飲食、たばこ、口腔内洗浄は控えてもらう。採取直前につがいをを行い、自然に流れる唾液を採取して、80 度で冷凍保存する。匿名化したサンプルを慶應大学に輸送し、メタボロミクス解析を行う。測定データを東京医大にて統合解析する。

解析

転移性腫瘍の存在する患者群と存在しない患者群とを比較する。転移性肝腫瘍の存在を示す、画像所見とメタボロミクスの結果を明らかにする。さらに、統合解析が、画像診断単独と比較して診断能が向上するか評価を行う。

転移性腫瘍の存在する患者群と肝膿瘍あるいは肝血管腫が存在する患者群とを比較する。

手術が施行された症例において、経過観察を行い早期に転移が生じるものと、そうでないもの

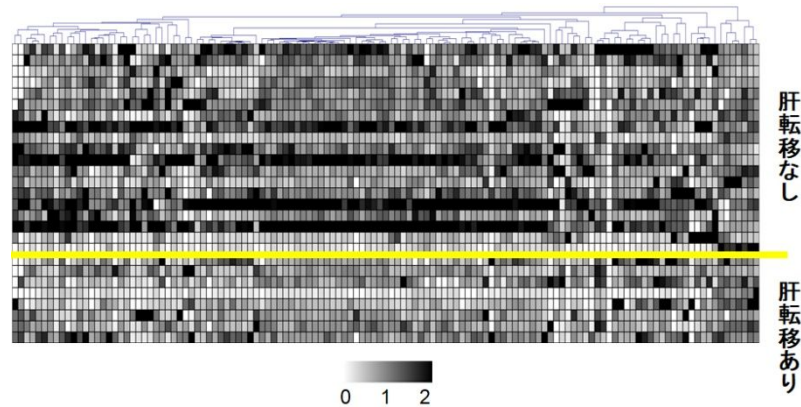
とで早期再発を及ぼす因子に関して解析を行う。予後に寄与する因子に関しても検討を加える。

4. 研究成果

最終的には 34 症例を組み入れることが可能であった。全例、膵癌の症例であり、肝転移ありと診断された症例は 8 例であった。肝転移無は 26 例であった。そのうち、5 例で肝転移が、3 例で肺転移が、4 例で腹膜播種が経過観察期間（中央値 18 か月）で発症した。血管腫を併存した症例は 2 例であった。

メタボロミクスにより、肝転移なし / 肝転移ありの予測性があるかをまず調べたところ、定量できた 127 物質の絶対濃度をクレアチニン濃度で補正して比較し、23 物質で有意差 ($P < 0.05$, Mann-Whitney 検定) を認めた。現在、他の要因に関しては検討中であるが、予後なども含め多方面から解析を行っているところである。

参考図



膵癌症例の治療前に採取した尿検体の代謝プロファイルの違い (n=34)

1 列は 1 代謝物を表し、定量できた 127 物質中 23 物質が有意差を認めた。血液・唾液でも類似した変化が見られる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	永川 裕一 (Nagakawa Yuichi) (20349484)	東京医科大学・医学部・准教授 (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)	