

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10712

研究課題名(和文) MicroRNAを用いた膵癌Precision Medicineの構築

研究課題名(英文) Study for therapeutic strategy of pancreatic cancer using microRNA expression profiles

研究代表者

佐田 尚宏 (Sata, Naohiro)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：20261977

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)：膵癌の術後補助化学療法における治療効果や副作用を、マイクロRNA発現を用いて予測することで、癌薬物療法の新たな治療戦略や個別化に貢献することを目指した研究を行った。膵癌の治療切除後に術後補助化学療法を行った症例から、5年以上無再発の症例と2年以内に再発した症例を抽出し、マイクロRNAの発現と臨床病理学的因子、予後、治療効果との関連性を探索した。組織中のマイクロRNA発現を網羅的に解析し、再発群と無再発群の間で有意に発現差があり、治療効果を層別化できるマイクロRNAの同定には至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓癌の術後補助化学療法の効果と関連のあるマイクロRNAを同定し、治療の指標として使用することで、効率良く化学療法を行い、不要な副作用を回避できることが考えられる。本研究では治療効果に関連したマイクロRNAの同定には至らなかったが、絞り込まれたマイクロRNAをさらに調査することで、新たなバイオマーカーを見出し膵癌の治療戦略や治療の個別化に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to contribute to a novel therapeutic strategy and stratification of cancer drug therapy by predicting the therapeutic effect and side effects of postoperative adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer using microRNA expression. Patients with no recurrence for more than 5 years and patients with recurrence within 2 years were selected among patients who received postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of pancreatic cancer. The relationship between microRNA expression and clinicopathological factors, prognosis, and therapeutic effect were investigated. A comprehensive analysis of microRNA expression revealed that there was no significant difference in expression between the relapsed group and the non-relapsed group and the miRNA expression profiles could not stratify the therapeutic effect of postoperative adjuvant chemotherapy of pancreatic cancer.

研究分野：膵臓癌

キーワード：マイクロRNA 膵癌 化学療法

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は本邦では毎年約3万人が罹患し、約3万人が死亡すると報告されている。膵癌全体の5年生存率は5%未満であり最も治癒率の低い難治癌である。治療は膵切除術が第一選択であるが、切除後に再発や転移を来す症例が多く、治癒切除された症例でも手術単独での5年生存率が10%程度と言われていることから、術後の補助化学療法が非常に重要である。近年、本邦で術後補助化学療法としてゲムシタビンが投与された症例と S-1 が投与された症例を比較するランダム化比較試験 (JASPAC-01 試験) が行われ、S-1 投与群で生存成績が有意に優れることが示された。しかし、現在のところ膵癌の術後補助化学療法における治療効果や副作用を予測するバイオマーカーは存在していない。治療効果を予測することで、S-1 やゲムシタビンによる術後補助化学療法で十分な治療効果が見込めない症例に対して、より強度の高いレジメンの投与を検討することや、副作用の発現が予測されることで、別のレジメンを選択して薬剤の確実な投与を行うことが可能になると考えられる。近年の研究で、マイクロ RNA は癌のタイプや病状によって特有の発現パターンを示すことから、疾患診断や新たなバイオマーカーとして機能する可能性が期待され、膵癌の領域ではスクリーニングマーカーとしての有用性が報告されている。本研究で、マイクロ RNA を用いて膵癌の術後補助化学療法の治療効果や副作用を予測することで、癌薬物療法の新たな治療戦略や個別化に貢献することができるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

マイクロ RNA はタンパク質をコードしない 18~24 塩基の内在性 small RNA として発見され、標的遺伝子の転写阻害や転写後の翻訳抑制を介して癌の増殖や進展に重要な役割を担っている。通常の病理診断に用いられるパラフィン包埋サンプルからの遺伝子産物は不安定だが、マイクロ RNA はホルマリン固定パラフィン包埋ブロック内でも比較的安定して保存されていることから、これまで長期間に渡って蓄積された臨床検体を用いたレトロスペクティブな解析が可能である。癌におけるマイクロ RNA 発現は臓器やサブタイプによって異なることから、癌患者の臨床成績に関連したバイオマーカーや治療の標的として研究されている。本研究では、治癒切除を受けた膵癌患者の標本を用いてマイクロ RNA の網羅的解析を行い、膵癌の術後補助化学療法の効果と感受性に関連した新規標的分子を見出すことを目的とした。抗癌剤に対する治療効果や副作用を予測する因子を同定し機能的解析を進めることによって、マイクロ RNA を利用した膵癌の新たな治療戦略構築に貢献することを目指した。

3. 研究の方法

マイクロ RNA の発現と臨床病理学的因子、予後、治療効果との関連性を探索し、最も検証に適した候補マイクロ RNA を選別するために、まず自施設の症例から対象を選抜してマイクロ RNA の網羅的解析を行った。膵癌の治癒切除後に術後補助化学療法を行った症例の中から、5年以上再発していない症例と、2年以内に再発した症例を選別した。さらに対照として、非癌病変である膵管内乳頭粘液性腺腫の症例を使用することとした。代表的切片のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから RNA 抽出用のプレパラートを作成し、マイクロ RNA 分画を含む RNA を抽出した。抽出した RNA は品質確認を行った後に、逆転写反応で cDNA を合成し PCR アレイを用いて網羅的発現解析を行った。発現データをもとに、マイクロ RNA 発現と臨床病理学的因子の関連性を検討した。

4. 研究成果

膵癌の治癒切除術後に術後補助化学療法を行った病理学的診断で深達度が T3、リンパ節転移なし (N0) の Stage III 症例を抽出した。その中から再発群 (2 年以内の再発) 6 例と無再発群 (5 年以上無再発) 3 例、対照群 (膵管内乳頭粘液性腺腫症例) 3 例を選択し、網羅的解析の対象とした。パラフィン包埋ブロックから抽出した RNA は、濃度、A280/260、A230/260 を測定し解析の対象となりうることを確認した。PCR アレイによる網羅的解析を行い、まず膵癌と非膵癌の間で発現差のあるマイクロ RNA を同定した (図 1)。

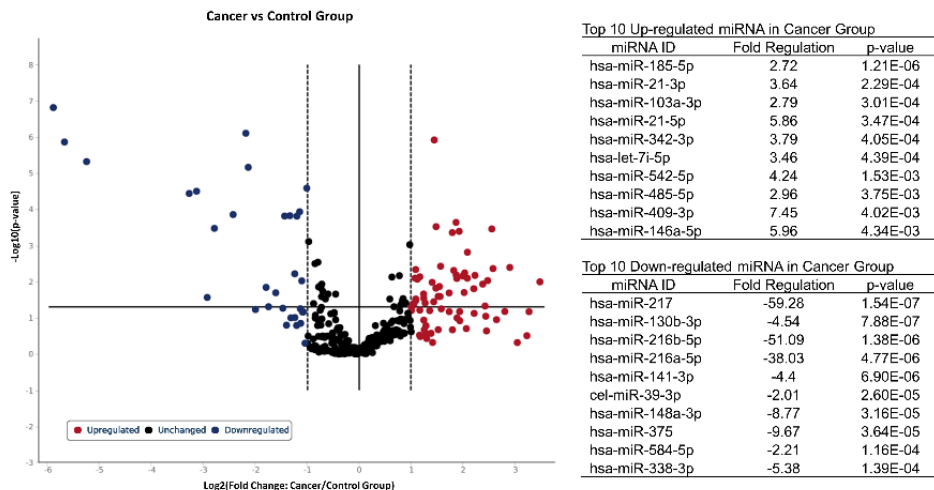


図1 膵癌と非膵癌症例におけるmiRNA発現状況の比較

膵癌症例で発現が亢進している miRNA の多くは膵癌の成立および進展に促進的に働くことが報告されている。また、発現が低下している miRNA についても膵癌で低下し、腫瘍抑制的に作用することが報告されている。我々の得た結果は既報と矛盾しない結果であり、膵癌症例の解析の妥当性は確保されたと考えられる。続いて、再発群と無再発群間で発現差のあるマイクロ RNA を探索した。複数のマイクロ RNA で発現差がみられたが、いずれも有意な差は得られなかった (図 2)。

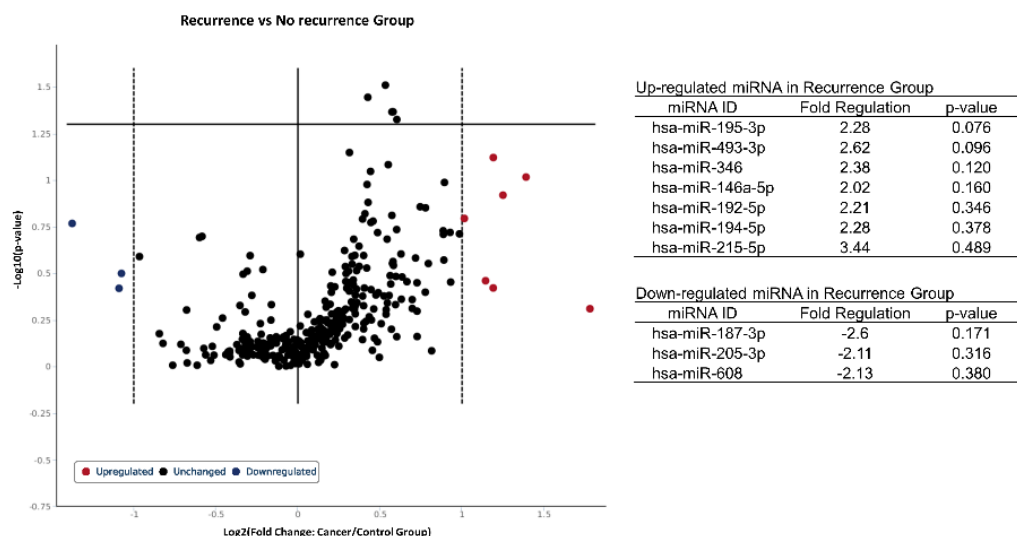


図2 再発群と非再発群におけるmiRNA発現状況の比較

本研究の網羅的解析では治療効果を層別化するマイクロ RNA の同定には至らなかった。網羅的解析を行った症例数が限定されたことと、患者群の設定条件が影響したと考えられる。患者群の設定は、病理学的診断で T3N0, Stage III 症例を選択した。この群は術後の再発率が高いが、リンパ節転移陰性であることから積極的に強度の高い術後補助化学療法を適用するか判断が難しい群である。S-1 による術後補助化学療法による効果を予測しうるマイクロ RNA を同定することで、S-1 の効果が乏しいことが予測される群には強度の高い術後補助化学療法の導入を検討し、十分な効果が見込まれる群には S-1 を適応するという治療戦略を想定して研究を行った。臨床的に意義のある患者群であることから、今後は発現差と p 値の条件を緩めて候補マイクロ RNA を選抜し、多数検体を用いて治療効果に関連したマイクロ RNA を絞り込んでいく必要があると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hagiwara Yasuhiro, Ohashi Yasuo, Uesaka Katsuhiko, Boku Narikazu, Fukutomi Akira, Okamura Yukiyasu, Konishi Masaru, Matsumoto Ippei, Kaneoka Yuji, Shimizu Yasuhiro, Nakamori Shoji, Sakamoto Hirohiko, Morinaga Soichiro, Kainuma Osamu, Imai Koji, Sata Naohiro, et al	4. 巻 93
2. 論文標題 Health-related quality of life of adjuvant chemotherapy with S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: Results from a randomised phase III trial (JASPAC 01)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 79 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2018.01.081	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirata Yuichi, Kobayashi Takashi, Nishiumi Shin, Yamanaka Kodai, Nakagawa Takashi, Fujigaki Seiji, Iemoto Takao, Kobayashi Makoto, Okusaka Takuji, Nakamori Shoji, Shimahara Masashi, Ueno Takaaki, Tsuchida Akihiko, Sata Naohiro, Ioka Tatsuya, Yasunami Yohichi, Kosuge Tomoo, Kaneda Takashi, et al	4. 巻 468
2. 論文標題 Identification of highly sensitive biomarkers that can aid the early detection of pancreatic cancer using GC/MS/MS-based targeted metabolomics	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 98 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2017.02.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三木 厚, 相田 順子, 森嶋 計, 遠藤 和洋, 吉田 淳, 笹沼 英紀, 佐久間 康成, 山口博紀, 田久保 海誉, 堀江 久永, 味村 俊樹, 細谷 好則, 福島 敬宜, 北山 丈二, 佐田 尚宏
2. 発表標題 Telomere長解析によるIPMN多段階発癌解析と悪性度診断
3. 学会等名 第24回日本外科病理学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 礼, 笹沼 英紀, 三木 厚, 森嶋 計, 吉田 淳, 遠藤 和洋, 佐久間 康成, 堀江 久永, 細谷 好則, 北山 丈二, 佐田 尚宏, 池田 恵理子, 福島 敬宜
2. 発表標題 12年の長期経過観察中に悪性化したと考えられる膵粘液嚢胞性腫瘍の一例
3. 学会等名 第354回日本消化器病学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 晶, 大澤 英之, 東條 峰之, 熊谷 祐子, 金丸 理人, 津久井 秀則, 佐田 尚宏, 北山 丈二
2. 発表標題 腫瘍随伴マクロファージ (TAM) へ文化に対するメトホルミンの影響
3. 学会等名 第40回癌免疫外科研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 窪木 大悟, 笹沼 英紀, 橋本 雄介, 三木 厚, 吉田 淳, 森嶋 計, 遠藤 和洋, 佐久間 康成, 堀江 久永, 細谷 好則, 北山 丈二, 佐田 尚宏
2. 発表標題 切除不能膵頭部腫瘍による総胆管閉塞に対し、胃空腸バイパス術と胆道ステント留置を併施した一例
3. 学会等名 第55回日本胆道学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笹沼英紀, 佐久間康成, 木村有希, 青木裕一, 田口昌延, 森嶋計, 遠藤和洋, 吉田淳, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏
2. 発表標題 腹腔鏡下膵体尾部切除 (Lap- DP) における定型化膵離断 膵臓の厚みとカートリッジに関する検討
3. 学会等名 第31回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺田 茉位子, 吉田淳, 佐久間康成, 木村有希, 青木裕一, 森嶋計, 遠藤和洋, 笹沼英紀, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏
2. 発表標題 慢性膵炎急性増悪を契機に脾膿瘍を合併した1例
3. 学会等名 第80回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村有希, 小泉大, 三木厚, 遠藤和洋, 笹沼英紀, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏
2. 発表標題 膵体尾部切除術における膵断端処理と術後膵液瘻の検討
3. 学会等名 第73回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小泉大, 齋藤晶, 横田真一郎, 兼田裕司, 三木厚, 遠藤和洋, 笹沼英紀, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏
2. 発表標題 膵頭十二指腸切除術を施行した十二指腸乳頭部癌の長期成績
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 倉田佳彦, 木村有希, 青木裕一, 森嶋計, 遠藤和洋, 笹沼英紀, 吉田淳, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏
2. 発表標題 膵頭部癌に対して膵頭十二指腸切除術を施行し膵尾側断端閉鎖を行った一例
3. 学会等名 第80回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 泉遼, 遠藤和洋, 齋藤晶, 田口昌延, 三木厚, 小泉大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏
2. 発表標題 膵頭部残膵再発に対して、初回左胃動脈温存が有用であった膵内分秘癌の再手術例
3. 学会等名 第49回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三木 厚, 佐久間康成, 笠原尚哉, 遠藤和洋, 小泉 大, 笹沼英紀, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏
2. 発表標題 切除可能膵癌に対する術前化学放射線治療の有用性.
3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三木 厚, 笠原尚哉, 遠藤和洋, 小泉 大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏
2. 発表標題 IPMN国際診療ガイドラインからみた当院でのIPMN手術例の検討.
3. 学会等名 第117回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤 晶, 小泉 大, 三木 厚, 遠藤和洋, 笹沼英紀, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏
2. 発表標題 十二指腸腫瘍性病変に対する膵温存十二指腸切除術の治療成績.
3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤 匠, 三木 厚, 笠原尚哉, 遠藤和洋, 小泉 大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏
2. 発表標題 当科における膵IPMNの手術術式の検討.
3. 学会等名 第48回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 齋藤 匠, 三木 厚, 遠藤和洋, 小泉 大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 堀江久永, 細谷好則, 北山丈二, 佐田尚宏
2. 発表標題 当科における膵IPMNの縮小手術の検討.
3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2017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	三木 厚 (Miki Atsushi) (20570378)	自治医科大学・医学部・講師 (32202)	
研究分担者	北山 丈二 (Kitayama Joji) (20251308)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	佐久間 康成 (Sakuma Yasunaru) (10296105)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	福嶋 敬宜 (Fukushima Noriyoshi) (40384937)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	大澤 英之 (Ohzawa Hideyuki) (60458271)	自治医科大学・医学部・講師 (32202)	

6. 研究組織（つづき）

	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	寺谷 工 (Teratani Takumi) (70373404)	自治医科大学・医学部・講師 (32202)	
研究 分 担 者	藤井 博文 (Fujii Hirofumi) (80438613)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	