

令和 3 年 4 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16337

研究課題名(和文) 網羅的解析による膵癌抗癌剤感受性予測方法の確立～プレシジョン医療の実現を目指して

研究課題名(英文) Novel candidate factors predicting the effect of S-1 adjuvant chemotherapy of pancreatic cancer

研究代表者

有明 恭平(Ariake, Kyohei)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：10754921

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)：本研究は膵癌切除検体を用いた、感受性試験(CD-DST法)の結果をもとに抗癌剤の効果予測する因子を探索することにある。5FUへの感受性結果をもとに、プロテオミクス解析を行い、候補因子としてC1TC, SAHHの2種類を選定した。S-1による補助治療例のうち、両陽性群は陰性群に比較し有意にS-1投与後の再発が抑制され、補助治療を行わなかった症例と比較しても高い再発抑制効果が認められた。一方いずれかが陰性であった場合には補助治療のない症例と比較しても、再発率はほぼ同等であった。本研究結果は膵癌術後のS-1補助治療の効果予測にC1TC及びSAHHの発現評価は有用な指標になりうるものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌は切除後S-1による半年間の補助治療が推奨されているが、補助治療による予後改善効果が得られない症例が少なからず存在する。本研究によって得られた因子は、膵癌切除後のS-1による上乗せ効果が期待できない症例の選別に有効である可能性がある。また得られた2因子はいずれも1炭素代謝(葉酸代謝及びメチオニン代謝)に関与する因子である。本因子の欠落により、S-1の効果を発揮する上で必要とされるメチレンテトラヒドロ葉酸の合成が低下することで感受性が低下するものと考えられた。本研究結果は抗癌剤のレジメン変更についての検討や、感受性を高めるために必要なアプローチを検討する上でも有用な研究になったと考えられた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to discover novel biomarkers to predict chemosensitivity based on the CD-DST results. Proteomics analysis was performed using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Candidate proteins were validated in patients with 5-FU CD-DST results via immunohistochemistry (IHC). The relationships between the candidate proteins and the effect of the adjuvant S-1 were investigated via IHC. Among the 2696 proteins extracted by LC-MS/MS, C1TC and SAHH could accurately predict the CD-DST results. Recurrence-free survival (RFS) was significantly improved in the IHC-positive group compared with the IHC-negative group in both factors. The negative group did not show a significant difference from the group that did not receive S-1. Thus C1TC and SAHH have been shown to be useful biomarkers for predicting 5-FU sensitivity as a substitute for the CD-DST in adjuvant chemotherapy for PDAC.

研究分野：消化器外科

キーワード：膵癌 抗癌剤感受性 プロテオミクス CD-DST

## 1. 研究開始当初の背景

本邦では膵癌切除後の補助治療として S-1 による内服加療が推奨されている。抗癌剤への感受性は個々の症例間で異なることから、全例に対して有用な効果が得られるわけではない。抗癌剤感受性試験の一つである CD-DST (Collagen gel droplet embedded drug sensitivity test) は膵癌において S-1 の効果を予測する感受性試験としての有用性が示された検査である。しかしながら他癌種に比較し膵癌では検査に必要とされる検体の確保が困難であり、検査に提出しても結果が得られる症例は 53.8%にとどまるのみであった。成功率の低い検査であるものの CD-DST 法は膵癌において唯一効果予測が示された検査である。このため本検査の結果を活用しつつ、より結果が得られやすい新たな検査方法を開発することで、臨床への応用が可能となる新たな感受性試験が開発できるものと考え本研究を開始した。

## 2. 研究の目的

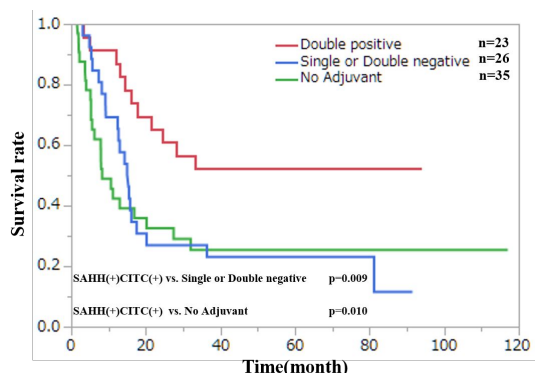
本研究の目的は CD-DST 法の結果を基に S-1 の効果予測が可能となる新たなバイオマーカーを探索し、免疫染色法というより簡便な検査方法での評価を目指すことにある。

## 3. 研究の方法

研究は以下の 3 段階に分けて行った Step1 として膵癌切除症例のうち、CD-DST 法にて 5-FU の感受性結果が得られた症例を対象とし高感受性症例及び低感受性症例をそれぞれ 5 例ずつ選択した。切除標本のホルマリン固定パラフィン包埋切片 (FFPE) からレーザーマイクロダイセクション (LMD) の手法にて癌細胞のみを選択的に採取し、質量分析器を用いてタンパク質の抽出を行い、統計解析による候補因子の選定を行った。Step2 では、文献検索を加えることで候補因子の絞り込みを行い、免疫組織化学染色法 (IHC) にて発現量を評価することで、CD-DST 法にて得られた 5-FU の感受性結果を代替する因子の抽出を行った。Step3 では膵癌切除後に S-1 による補助治療が施行された症例を対象とし、術後の無再発生存 (RFS) をアウトカムとして、Step2 にて絞り込みを行った因子を用いて IHC による発現解析を行い、候補因子が S-1 投与後の術後再発を予測しうるか検証した。

## 4. 研究成果

Step 1 では質量分析法にて計 2696 個のタンパク質が抽出され、統計解析により 44 因子への絞り込みを行った。Step2 では文献検索にて 10 因子を選択し、IHC にて CD-DST 法の結果を反映する因子として C1TC と SAHH の 2 因子を抽出した。Step3 では抽出された候補因子が S-1 による補助治療の効果予測に有用であるかを検証した。S-1 による補助治療が施行された 49 例のうち、C1TC 陽性例は 31 例、陰性例は 18 例であった。C1TC 陽性例は陰性例に比較し、有意に無再発生存期間の延長を認めた ( $p=0.090$ )。また SAHH 陽性例は 31 例、陰性例は 18 例であり、陽性例は陰性例に比較し、有意な無再発生存期間の延長が認められた ( $p=0.045$ )。次に 2 因子を組み合わせた検討を行った。C1TC、SAHH 両陽性例は 23 例、いずれかが陰性である症例は 26 例であった。両陽



性群は陰性群に比較し有意に S-1 投与後の再発が抑制され( $p=0.009$ ) 補助治療を行わなかった症例と比較しても高い再発抑制効果が認められた( $p=0.010$ ) .一方いずれかが陰性であった場合には補助治療のない症例と比較しても 再発率はほぼ同等であった( $p=0.649$ ) (図) . 以上より膵癌術後の S-1 補助治療の効果予測に C1TC 及び SAHH の発現評価は有用な指標になりうるものと考えられた .

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Mori Akiko, Masuda Kunihiro, Ohtsuka Hideo, Shijo Masahiro, Ariake Kyohei, Fukase Koji, Sakata Naoaki, Mizuma Masamichi, Morikawa Takanori, Hayashi Hiroki, Nakagawa Kei, Motoi Fuyuhiko, Naitoh Takeshi, Fujishima Fumiyoshi, Unno Michiaki	4. 巻 109
2. 論文標題 FBXW7 modulates malignant potential and cisplatin-induced apoptosis in cholangiocarcinoma through NOTCH1 and MCL1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3883 ~ 3895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13829	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 該当する

1. 著者名 Mitachi Katsutaka, Ariake Kyohei, Shima Hiroki, Sato Satoko, Miura Takayuki, Maeda Shimpei, Ishida Masaharu, Mizuma Masamichi, Ohtsuka Hideo, Kamei Takashi, Igarashi Kazuhiko, Unno Michiaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Novel candidate factors predicting the effect of S-1 adjuvant chemotherapy of pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-86099-0	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 該当する

1. 著者名 Tatewaki Yasuko, Terao Chiaki Maeda, Ariake Kyohei, Saito Ryoko, Mutoh Tatsushi, Shimomura Hideo, Motoi Fuyuhiko, Mizuma Masamichi, Odagiri Hayato, Unno Michiaki, Taki Yasuyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Defining the Optimal Method for Measuring Metabolic Tumor Volume on Preoperative 18F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography as a Prognostic Predictor in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	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) 10.3389/fonc.2021.646141	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 該当する

1. 著者名 Ariake Kyohei, Mizuma Masamichi, Motoi Fuyuhiko, Unno Michiaki	4. 巻 -
2. 論文標題 ASO Author Reflections: Preceding Systemic Chemotherapy Might Provide Better Prognosis for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with Positive Peritoneal Cytology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	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) 10.1245/s10434-021-09755-9	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 該当する

1. 著者名 Ariake Kyohei, Mizuma Masamichi, Motoi Fuyuhio, Maeda Shimpei, Morikawa Takanori, Ishida Masaharu, Ohtsuka Hideo, Aoki Shuichi, Miura Takayuki, Takadate Tatsuyuki, Nakagawa Kei, Kamei Takashi, Unno Michiaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Preceding Systemic Chemotherapy for Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma with Positive Peritoneal Cytology Provides Survival Benefit Compared with Up-Front Surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	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) 10.1245/s10434-021-09718-0	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 該当する

1. 著者名 Ariake Kyohei, Unno Michiaki, Yoshida Hiroshi, Kubo Shoji, Horiguchi Akihiko, Yamaue Hiroki, Yamamoto Masakazu	4. 巻 27
2. 論文標題 Risk factors and characteristics of young patients with the biliary tract carcinoma: results of a project study for biliary surgery by the Japanese Society of Hepato Biliary Pancreatic Surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	6. 最初と最後の頁 571 - 580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jhbp.776	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 該当する

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 有明恭平
2. 発表標題 CD-DST法を用いた抗癌剤感受性試験は膵癌術後補助治療の有効性を予測する
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 三田地克昂、有明恭平、吉町信吾、青木修一、畠 達夫、三浦孝之、高館達之、前田晋平、川口 桂、益田邦洋、石田晶玄、大塚英郎、水間正道、中川 圭、森川孝則、大沼 忍、石田孝宣、亀井 尚、海野倫明
2. 発表標題 抗癌剤感受性試験に基づいた膵癌術後補助療法におけるS-1の新規効果予測因子の同定
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Katsutaka Mitachi, Kyohei Ariake, Hiroki Shima, Shingo Yoshimachi, Takayuki Miura, Shinpei Maeda, Masaharu Ishida, Hideo Otsuka, Masamichi Mizuma, Kei Nakagawa, Hiroki Hayashi, Takanori Morikawa, Kazuhiko Igarashi, Takashi Kamei, Michiaki Unno
2. 発表標題 Finding the nobel candidate factors to predict chemosensitivity of pancreatic cancer
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------