

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18107

研究課題名(和文) 膵癌腹膜播種のメカニズムを腹水プロテオミクスから解き明かす

研究課題名(英文) Ascites proteomics reveal the mechanism of pancreatic cancer peritoneal dissemination

研究代表者

高館 達之(Takadate, Tatsuyuki)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：50772216

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)：膵癌間質組織を選択的に採取し、プロテオミクス解析の結果、膵癌の転移に関わるヘモペキシンというタンパク質を同定した。(PLoS One. 2020 Jul)。146例の膵癌の審査腹腔鏡の結果、切除可能膵癌でも24%に転移を認めた。体尾部癌、腫瘍径の大きな症例、CA19-9高値の症例は有意に転移が多かった。(Surg Today. 2021 May)。膵癌の審査腹腔鏡と開腹手術の全例で腹水の採取・保存を行った。腹水中に発現しているタンパク質を網羅的に解析することはできなかったが、転移陽性例では腹水中のCEA、CA19-9が有意に高値で、血清中よりも腹水中の腫瘍マーカーがより高感度であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌の間質組織のプロテオミクスから、分泌タンパク質であるヘモペキシンを同定し、報告したのは世界で初めてのことである。また審査腹腔鏡は進行膵癌では行われているが、切除可能膵癌も含めて全例で施行している施設は非常に稀であり、膵癌の様々な症例の貴重な腹水サンプルが採取・保存されている。膵癌は治療方針決定のために、審査腹腔鏡を行うことが非常に重要と考えており、その際に腹水採取は容易であり、腹水を用いたりキッドバイオプシーは、非常に重要な検査となりうる。

研究成果の概要(英文)：Stromal tissue of pancreatic cancer was selectively collected, and as a result of proteomics analysis, a protein called hemopexin involved in pancreatic cancer metastasis was identified(PLoS One. 2020 Jul). Examination of 146 staging laparoscopy of pancreatic cancer, metastasis was found in 24% of resectable pancreatic cancers. Body and tail cancer, cases with large tumor diameter, and cases with high CA19-9 values had significantly more metastases(Surg Today. 2021 May). Ascites of pancreatic cancer was collected and preserved in all cases of staging laparoscopy and laparotomy. Although it was not possible to comprehensively analyze the proteins expressed in ascites, CEA and CA19-9 in ascites were significantly higher in metastasis-positive cases, and tumor markers in ascites were higher than in serum. It was highly sensitive.

研究分野：膵癌

キーワード：膵癌 プロテオミクス

1. 研究開始当初の背景

近年の診断、治療法の進歩などにより、癌の5年生存率は全体で60%を超えるようになってきている。その中で膵癌だけは依然として10%以下という、非常に厳しい状況が続いている。膵癌は診断、治療ともに困難で、長期生存を得る唯一の治療法は根治的外科切除だが、多くは切除不能な状態で発見され、手術可能症例は40%程度しかいない。さらに根治切除後の再発率も高く、国内有数の膵癌手術症例を有している当科においても、術後5年生存率は20%程度と非常に予後不良である。膵癌の予後を改善するためには、早期診断のみならず、画期的な治療法の開発が急務である。しかしながらここ数年で膵癌の治療は大きく変わろうとしている。FOLFIRINOX療法やGemcitabine + nab-Paclitaxel療法といった新規化学療法の導入により、これまで切除不能とされていた病態でも、化学療法が著効して切除可能となる症例を経験するようになった。

切除不能膵癌のなかでも腹膜播種を有する症例は、生存期間中央値が6週間という報告もある極めて予後不良な状態である。CT、MRI、PETなどの画像診断で術前に腹膜播種を診断することは難しく、開腹後に腹膜播種や腹腔洗浄細胞診陽性を指摘され、試験開腹となる症例も珍しくない。腹水貯留は腹膜播種を疑う所見であるが、膵癌では低栄養、門脈狭窄など様々な要因で腹水を生じる。そこで当科では2013年より局所進行膵癌に対して審査腹腔鏡を導入し、画像診断で評価困難な腹膜播種、微小肝転移の評価を低侵襲に行い、その後の治療方針を決定している。そのためこれまでは採取することのなかった膵癌患者の腹水サンプルが容易に入手可能となった(図1)。

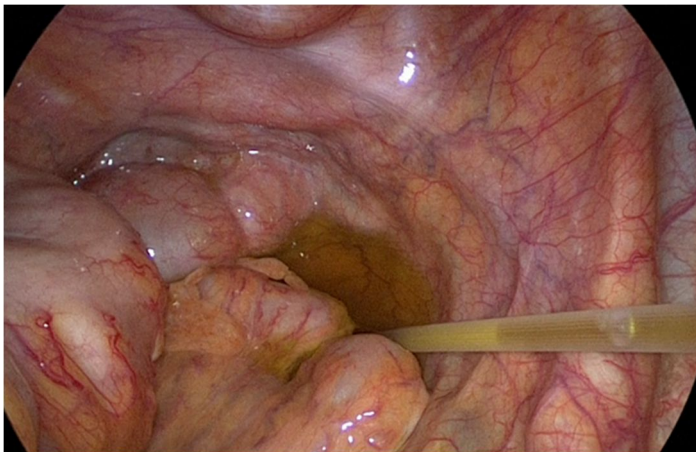


図1. 審査腹腔鏡：腹水採取

2. 研究の目的

本研究の目的は、進行膵癌患者において、腹膜播種を認める症例の腹水と、腹膜播種を認めない症例の腹水に発現しているタンパク質を比較することで、腹膜播種症例に特異的なタンパク質を同定することである。

前述のように腹膜播種を認める膵癌の予後は非常に不良で、手術適応ではないため、侵襲的な処置を有する腹水採取はこれまで行われることはなかった。そのため膵癌の腹水をサンプルとした研究は行われていない。手術となる膵癌症例は非常に少ないが、当科は国内有数の膵癌のハイボリュームセンターであり、膵癌切除症例が集積されている。また審査腹腔鏡を積極的に導入している数少ない施設であり、本研究は当科だからこそ可能な、非常に独自性の高い、これまで行われていない新たな研究である。

3. 研究の方法

審査腹腔鏡は全身麻酔下に腹部に1.5cmの創を3か所開け、腹腔鏡観察下に腹腔内を検索する手術である。肉眼的な観察以外に、腹水や腹腔洗浄液の採取、結節性病変の生検を行い、術中迅速病理診断で悪性細胞の有無を確認する。また膵癌の開腹手術症例でも腹水採取は必須であるため、全例で保存される。

審査腹腔鏡と開腹手術時に得られた腹水を用いて、プロテオミクスを行う。

4. 研究成果

研究に先立ち、2本の研究を論文として報告した。

膵癌切除標本のホルマリン固定パラフィン包埋から、癌細胞近傍の間質組織をレーザーマイクロダイセクションで選択的に採取し、質量分析装置により発現タンパク質を網羅的に解析した。このプロテオミクスにより、膵癌の転移に関与する可能性のあるヘモペキシンというタンパク質を同定した。膵癌細胞株にヘモペキシンを添加したところ、癌細胞の浸潤能が有意に亢進した。ヘモペキシンは分泌タンパク質であり、腹水中からも検出できる可能性が考えられ、腹水プロテオミクスのターゲットプロテインとして重要と考えられた。この膵癌のプロテオミクスから得られたヘモペキシンについての結果をPLOS ONE誌に報告した(Suzuki Y, et al. PLoS One. 2020 Jul)。

膵癌症例の腹水を採取するにあたり、上述のように我々は手術を検討する膵癌症例全例で審査腹腔鏡を行ってきた。これまで行ってきた 146 例の膵癌症例の審査腹腔鏡の結果では、切除可能と診断された症例でも 24% に転移を認め、切除不能膵癌では 45% で転移陽性であった。転移陽性例と陰性例を比較すると、体尾部癌、腫瘍径の大きな症例、腫瘍マーカー CA19-9 が高値の症例は有意に転移が多かった。膵癌の腹水をリキッドバイオプシーとして用いることの重要性を鑑み、この結果を Surgery today 誌に報告した (Takadate T, et al. Surg Today. 2021 May; 51(5):686-694)。

切除可能性	転移	n = 42	内訳
R	(+)	10例(24%)	洗浄細胞診(+): 10例
			播種結節: 0例
			肝転移: 1例
切除可能性	転移	n = 49	内訳
BR	(+)	13例(27%)	洗浄細胞診(+): 11例
			播種結節: 3例
			肝転移: 2例
切除可能性	転移	n = 55	内訳
UR	(+)	25例(45%)	洗浄細胞診(+): 21例
			播種結節: 6例
			肝転移: 8例

図 2. 審査腹腔鏡：転移内訳

以上から腹水のプロテオミクスを立案し、腹水中のヘモペキシンの測定を検討した。

膵癌で審査腹腔鏡を施行した症例と、膵癌で開腹手術を施行した症例の全例で腹水の採取・保存を行った。腹水中に発現しているタンパク質を網羅的に解析することはできなかったが、腹水中の腫瘍マーカーと、転移の有無を解析すると、転移陽性例では腹水中の CEA、CA19-9 が有意に高値であった。転移症例では血清中よりも腹水中の腫瘍マーカーがより高感度であった。

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 1件）

1. 著者名 Takadate Tatsuyuki, Morikawa Takanori, Ishida Masaharu, Aoki Shuichi, Hata Tatsuo, Iseki Masahiro, Miura Takayuki, Ariake Kyohei, Maeda Shimpei, Kawaguchi Kei, Masuda Kunihiro, Ohtsuka Hideo, Mizuma Masamichi, Hayashi Hiroki, Nakagawa Kei, Motoi Fuyuhiko, Kamei Takashi, Naitoh Takeshi, Unno Michiaki	4. 巻 51
2. 論文標題 Staging laparoscopy is mandatory for the treatment of pancreatic cancer to avoid missing radiologically negative metastases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 686 ~ 694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-020-02121-4	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 Suzuki Yukie, Takadate Tatsuyuki, Mizuma Masamichi, Shima Hiroki, Suzuki Takashi, Tachibana Tomoyoshi, Shimura Mitsuhiro, Hata Tatsuo, Iseki Masahiro, Kawaguchi Kei, Aoki Takeshi, Hayashi Hiroki, Morikawa Takanori, Nakagawa Kei, Motoi Fuyuhiko, Naitoh Takeshi, Igarashi Kazuhiko, Unno Michiaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Stromal expression of hemopexin?is associated with lymph-node metastasis?in pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0235904	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高館達之
2. 発表標題 審査腹腔鏡を用いた膵癌の新たな治療戦略
3. 学会等名 第50回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高館達之
2. 発表標題 術前診断が困難な膵癌の微少肝転移症例の検討 膵癌に対する審査腹腔鏡の現状
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

〔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
---------	---------