

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17703

研究課題名（和文）唾液メタボローム解析に基づいた膵癌早期発見を目指した簡易測定キットの開発

研究課題名（英文）The development of a simple screening device for early detection of pancreatic cancer based on the salivary metabolome analysis

研究代表者

富田 晃一（Tomita, Koichi）

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：10647267

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、極めて予後不良である膵臓癌に対して早期発見を目的とした唾液メタボロームによる新たな検査キットの開発を試みた。研究協力者らにより作成された試験的な検査キットを用いて、実臨床の膵臓癌患者を対象に測定を行った。その結果検査キット単体で膵臓癌の診断が可能な事に加え、従来の腫瘍マーカーの値とキットの吸光度には相関が乏しく、新たな測定意義がある事が分かった。また検査キットの吸光度に様々なカットオフ値を設定する事で、個別の臨床的狀態に応じた診断性能が向上する事も分かった。その他化学療法中の病勢評価にも応用できる可能性が示唆された。上記の結果を踏まえて今後海外で臨床試験を行う事を検討している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵臓癌は悪性疾患の中で最も治療成績が悪く、本邦では5年生存率が10%を下回る。その原因は症状に乏しく早期発見が困難で、診断時には既に進行しており切除ができない場合が少なくない。また切除に至った場合でも再発率が非常に高く根治が難しい。そのため外科的切除と化学療法の両方が治療に重要であるが、いずれにおいても治療成績の向上のためには早期発見が最も重要である。現在までに様々な研究が行われているが、信頼性とコストの面から確立されたスクリーニング方法はまだない。本研究により膵臓癌の早期発見が高い信頼性と低コストで可能になれば、国内外を問わず膵臓癌の治療成績が一気に向上する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we attempted to develop a novel salivary metabolomics-based test kit aimed at the early detection of pancreatic cancer, which has an extremely poor prognosis. Using an experimental test kit created with the cooperation of research collaborators, measurements were conducted on actual clinical pancreatic cancer patients. As a result, it was found that the test kit alone could diagnose pancreatic cancer. Additionally, there was little correlation between the conventional tumor marker values and the absorbance of the kit, indicating new diagnostic significance. It was also discovered that by setting various cutoff values for the absorbance of the test kit, the diagnostic performance could be improved according to individual clinical conditions. Furthermore, there is a potential for application in assessing disease progression during chemotherapy. Based on these results, we are considering conducting clinical trials overseas in the future.

研究分野：膵臓癌

キーワード：膵臓癌 膵癌 早期発見 唾液 メタボローム メタボロミクス ポリアミン 検査キット

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

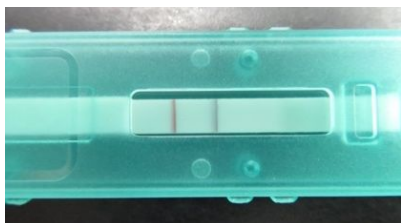
膵臓癌は罹患率が年々高まっている事に加え悪性疾患の中で最も治療成績が悪く、本邦の直近の全国データで5年生存率は10%を下回る。膵臓癌が予後不良な理由は幾つかあるが、例えば症状に乏しく早期発見が困難で、診断時には既に進行しており外科的切除の適応にならない場合が少なくない。また仮に切除に至った場合でも再発率が非常に高く、根治が難しい点が挙げられる。そのため外科的切除と化学療法の両方が治療に重要であるが、いずれにおいても治療成績の向上のためには早期発見が最も重要である。現在までに膵臓癌の早期発見を目的として様々な研究が行われているが、信頼性とコストの面から確立されたスクリーニング方法はまだない。

### 2. 研究の目的

本研究は予後不良な膵臓癌の治療成績を向上すべく、早期発見を目的とした新たなマススクリーニング方法の開発を目指した。我々は特に唾液に注目して、低侵襲・低コストで安全な唾液による膵臓癌の診断キットの作成・確立を試みた。本研究では検査キットの作成にメタボローム解析を用いた。メタボローム解析は遺伝子ではなく代謝物質の研究で、担癌患者体液中の代謝経路を網羅的に解析し、癌の発生・増殖・転移等に関連する特徴的な代謝物質を同定することができる。

### 3. 研究の方法

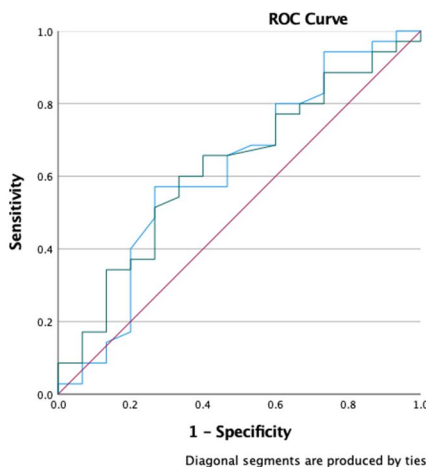
これまでの研究で研究協力者らによりメタボローム解析を用いて膵臓癌に特異的な代謝産物が幾つか同定された。これらを標的に作成されたイムノクロマトアッセイによる試験的な簡易測定キットを用いて、実臨床の膵臓癌患者50例を対象に測定を行った。



所属機関の倫理委員会の承認を得た上で、個々の患者に同意を得て唾液を採取し測定を行った。採取した唾液検体を検査キットと反応させ、反応ラインの吸光度を測定した。その値を実際の臨床データと照合し、検査キットの信頼性や有用性について検討を行った。

### 4. 研究成果

その結果、本検査キット単体で膵臓癌をある程度予測可能であった(感度74.3%、特異度60.0%、正診率70.0%、ROC 0.624)。



また例えば採血による腫瘍マーカーの値と本検査キットの吸光度には相関が乏しく、本検査キットには従来の腫瘍マーカーとは異なる新たな測定意義があると考えられた。

Correlations

		CEA	CA19-9	DUPAN2	SPAN-1	エラストラーゼ1	Ctrl_mABS	Smpl_mABS	mABSの比	アプリcntl	アプリsmpl	アプリ比	アプリ濃度
CEA	Pearson Correlation	1	.159	.304*	.138	-.250	-.237	-.154	-.160	.064	.112	-.141	.105
	Sig. (2-tailed)		.269	.034	.346	.084	.098	.285	.266	.656	.437	.327	.468
	N	50	50	49	49	49	50	50	50	50	50	50	50
CA19-9	Pearson Correlation	.159	1	-.005	.879**	-.019	.016	-.054	-.075	.079	.042	-.140	.129
	Sig. (2-tailed)	.269		.974	<.001	.894	.911	.711	.604	.588	.773	.332	.373
	N	50	50	49	49	49	50	50	50	50	50	50	50
DUPAN2	Pearson Correlation	.304*	-.005	1	.179	-.099	-.231	-.144	-.107	.056	.084	-.050	-.069
	Sig. (2-tailed)	.034	.974		.220	.498	.111	.325	.465	.701	.567	.732	.638
	N	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49
SPAN-1	Pearson Correlation	.138	.879**	.179	1	-.012	-.090	-.108	-.100	.084	.053	-.124	.114
	Sig. (2-tailed)	.346	<.001	.220		.935	.539	.459	.492	.564	.719	.395	.435
	N	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49
エラストラーゼ1	Pearson Correlation	-.250	-.019	-.099	-.012	1	.219	-.127	-.190	.127	.099	-.195	.208
	Sig. (2-tailed)	.084	.894	.498	.935		.130	.384	.190	.385	.500	.179	.151
	N	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49	49
Ctrl_mABS	Pearson Correlation	-.237	.016	-.231	-.090	.219	1	.424**	.039	.092	.032	-.146	.219
	Sig. (2-tailed)	.098	.911	.111	.539	.130		.002	.791	.527	.823	.311	.126
	N	50	50	49	49	49	50	50	50	50	50	50	50
Smpl_mABS	Pearson Correlation	-.154	-.054	-.144	-.108	-.127	.424**	1	.888**	-.156	-.189	.756**	-.584**
	Sig. (2-tailed)	.285	.711	.325	.459	.384	.002		<.001	.280	.189	<.001	<.001
	N	50	50	49	49	49	50	50	50	50	50	50	50
mABSの比	Pearson Correlation	-.160	-.075	-.107	-.100	-.190	.039	.888**	1	-.222	-.253	.939**	-.774**
	Sig. (2-tailed)	.266	.604	.465	.492	.190	.791	<.001		.127	.077	<.001	<.001
	N	50	50	49	49	49	50	50	50	50	50	50	50
アプリcntl	Pearson Correlation	.064	.079	.056	.084	.053	.092	.032	-.146	.219	.032	-.146	.219
	Sig. (2-tailed)	.656	.588	.701	.564	.084	.092	.032	.791	.527	.823	.311	.126
	N	50	50	49	49	49	50	50	50	50	50	50	50
アプリsmpl	Pearson Correlation	.112	.042	.084	.053	.053	.823	.189	.077	<.001		.124	.375
	Sig. (2-tailed)	.437	.773	.567	.719	.500	.823	.189	.077	<.001		.124	.375
	N	50	50	49	49	49	50	50	50	50	50	50	50
アプリ比	Pearson Correlation	-.141	-.140	-.050	-.124	-.195	-.146	.756**	.939**	-.226	-.221	1	-.866**
	Sig. (2-tailed)	.327	.332	.732	.395	.179	.311	<.001	<.001	.115	.124		<.001
	N	50	50	49	49	49	50	50	50	50	50	50	50
アプリ濃度	Pearson Correlation	.105	.129	-.069	.114	.208	.219	-.584**	-.774**	.156	.128	-.866**	1
	Sig. (2-tailed)	.468	.373	.638	.435	.151	.126	<.001	<.001	.279	.375	<.001	
	N	50	50	49	49	49	50	50	50	50	50	50	50

腫瘍マーカーと検査キットの吸光度には、有意な相関関係が見られなかった(四角内)。腫瘍マーカーとは異なる測定意義がある。

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).  
 \*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

また吸光度のカットオフ値を様々に変化させる事で、個別の臨床的意義に応じた診断性能が向上する事も分かった。その他、術後フォロー中の再発例と非再発例の間や、化学療法における病勢コントロール良好群と不良群の比較で吸光度に有意差を認め (p<0.05) 術後の再発チェックや化学療法中の病勢評価にも応用できる可能性が示唆された。

これらの予備的な研究結果を踏まえた上で、現在国内の協力施設で更に症例数を増やして研究を行っていると共に、並行して今後海外で臨床試験を行う準備を進めている。

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------