

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07193

研究課題名（和文）メタボローム解析を用いた膵神経内分泌腫瘍の病態解明

研究課題名（英文）Metabolome analysis for pancreatic neuroendocrine tumor

研究代表者

岡野 圭一 (OKANO, KEIICHI)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：20314916

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000 円

研究成果の概要（和文）：膵神経内分泌腫瘍（PanNEN）の病態は多様性に富んでおり不明な点が多い。手術治療を受けたPanNEN患者を対象として網羅的なタボローム解析をCE-MSを用いて行った。代謝物をGrade別に比較したことろ、G2,G3において腫瘍のCreatineが有意に増加していた。リンパ節転移陽性群において腫瘍のN-Acetylglutamate, SAH, Creatine, Glutathione, UDP-glucuronateの5物質が有意に増加していた。特にCreatineはPanNENの悪性度とも強い関連を認め、Creatineが今後治療標的や悪性度評価指標となりうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

手術治療を受けたPanNEN患者を対象として網羅的なタボローム解析をCE-MSを用いて行い、いくつかの重要な代謝経路と代謝産物を同定した。その中でリンパ節転移陽性群において優位に増加していたN-Acetylglutamate, SAH, Creatine, Glutathione, UDP-glucuronateの5物質は今後の診断や治療に有用な候補代謝物である。特にCreatineはPanNENの悪性度とも強い関連を認め、Creatineが今後の新たな治療標的や悪性度評価指標となりうる可能性が示唆された。この成果はこれまで不明であったPanNENの代謝面での病態解明を大きく進めた。

研究成果の概要（英文）：The pathogenesis of pancreatic neuroendocrine tumors (PanNEN) is highly diverse and unknown. We performed a metabolome analysis using CE-MS in PanNEN patients who underwent surgical treatment. Comparison of metabolites by WHO grade showed a significant increase in tumor creatine in G2 and G3. In the lymph node-positive group, five substances, N-Acetylglutamate, SAH, Creatine, Glutathione, and UDP-glucuronate, were significantly increased in tumors. In particular, creatine was strongly associated with the grade of PanNEN, suggesting that creatine may be a potential therapeutic target and grading index in the future.

研究分野：腫瘍外科

キーワード：膵神経内分泌腫瘍 キャピラリー電気泳動-質量分析(CE-MS) メタボローム解析 Creatine SAH N-Acetylglutamate 手術

1. 研究開始当初の背景

脾・消化管神経内分泌腫瘍は臨床的には希少腫瘍に分類されるが、脾神経内分泌腫瘍は脾腫瘍として2番目に多く、人口10万人あたりの年間有病患者数は2.69人で増加傾向にある。その生命予後は脾臓がんに比べると良好であるが、肝転移などの遠隔転移をきたす症例や遺伝性疾患に合併する症例もあり病態の多様性に富んでいる。手術適応や治療薬剤の選択など臨床的に多くの課題が残されている。

申請者らはこれまで膵神経内分泌腫瘍に対して主要遺伝子に関連したタンパク発現が再発と関連していることを報告した(文献 1)が、代謝面から病態解明にアプローチした研究はほとんどない。

申請者らは癌の代謝を解明する共同研究を慶應義塾大学先端生命科学研究所と行なってきた。
(膜癌組織のメタボローム解析など)

希少腫瘍であるためヒトの脛・消化管神経内分泌腫瘍組織を実際に用いてメタボローム解析を行なわれた研究は本研究までに見られなかつた。

2. 研究の目的

2-研究の目的
申請者らの施設でこれまでに蓄積された研究成果と研究体制を用いて代謝物・代謝機構を明らかにし、特に膵神経内分泌腫瘍において代謝異常の臨床的な意義を明らかにすることでさらなる病態解明、新規治療開発への基盤とすることを目的とする。

3. 研究の方法

2009年7月1日から2022年12月31日の間に申請者らの所属機関（香川大学医学部附属病院）で手術治療を受けた患者23例、および消化管神経内分泌腫瘍に対して手術治療を受けた患者4例の切除標本から採取した凍結保存組織に対してメタボローム解析を行う。

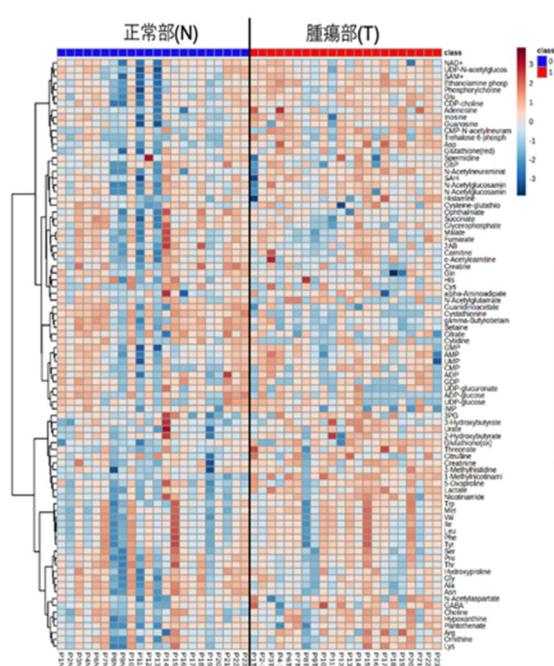
解析は、脾・消化管内分泌腫瘍患者の手術摘出標本から保存されている組織(腫瘍部・非腫瘍部)を用いて、メタボローム測定法を用いて代謝産物を測定する。

腫瘍代謝に関わる代謝物の多くはイオン性物質であるため、キャピラリー電気泳動-質量分析(CE-MS)により腫瘍部・非腫瘍部組織のイオン性物質の一斉定量分析を行い、腫瘍部と非腫瘍部間で有意に変動する代謝産物や代謝経路を調べる。

さらに正常組織、腫瘍組織、組織学的な分類（悪性度や機能性、リンパ節転移の有無）発生部位、大きさなどによって分類し代謝産物の有意差検定を行い、腎神経内分泌腫瘍の発生によって変化した代謝物や代謝経路を検索する。

4 研究成果

膵神経内分泌腫瘍の腫瘍部膵組織と非腫瘍部膵組織に対して CE-MS を行った。CE-MS の結果、500 以上のイオン性代謝物が定量された。これらの内、サンプルの 50%以上で検出された 87 代謝物を統計学的に解析した。



さらに検出された代謝物を病理組織学的分類などにより以下通り、比較した。

WHOgrade による比較 (G1 群 vs G2, G3 群)

リンパ節転移の有無による比較

大きさ(最大腫瘍径)による比較 (カットオフ値:30mm)

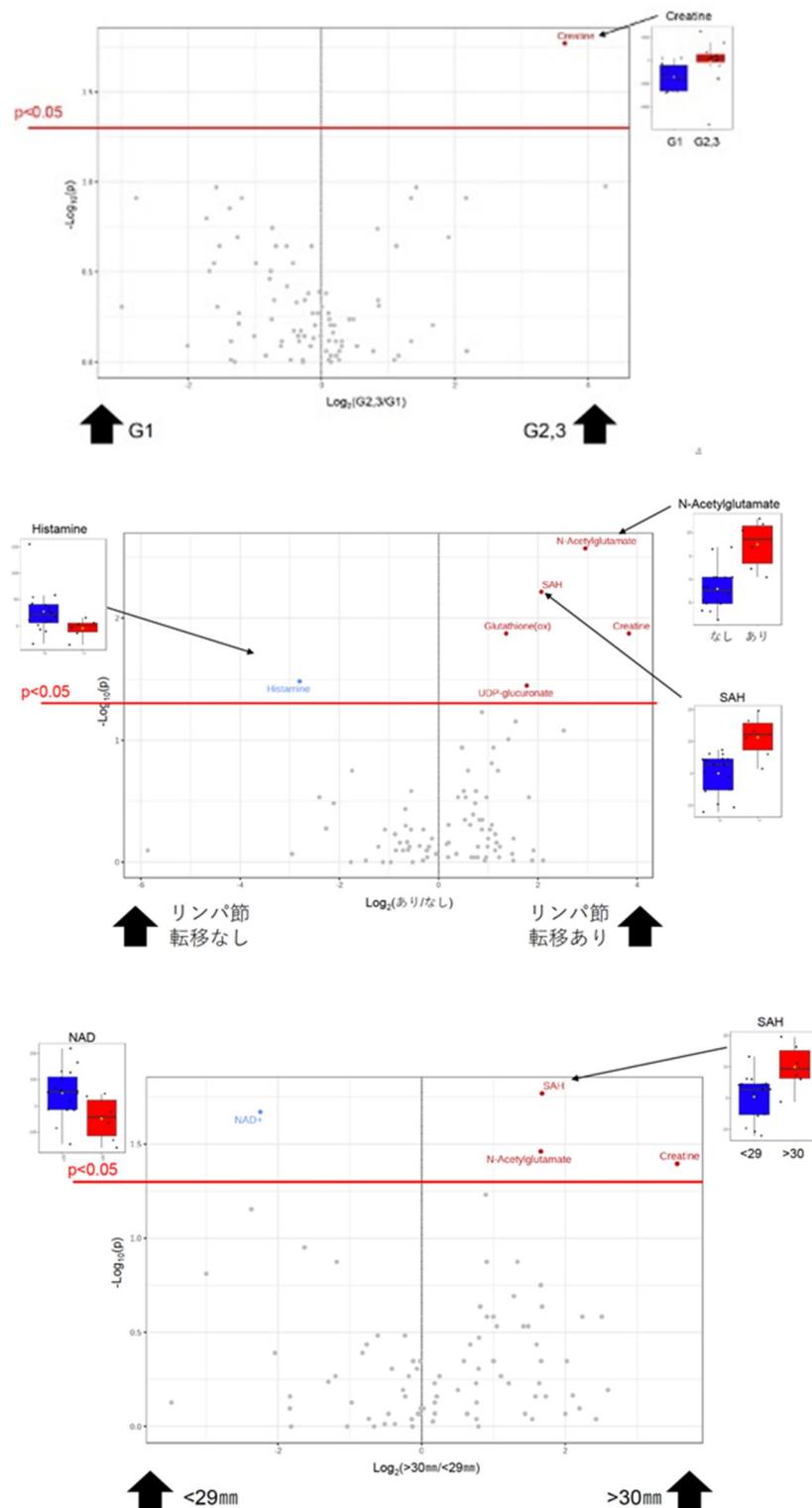
結果：

G1 群に比べ、G2, G3 群において腫瘍の Creatine が有意に増加していた。(図 A)

リンパ節転移陽性群において腫瘍の Creatine, SAH, N-Acetylglutamate, Glutathione, UDP-glucuronate の 5 物質が有意に増加していた。(図 B)

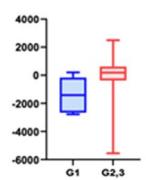
最大腫瘍径>30mm 群で Creatine, SAH, N-Acetylglutamate の 3 物質が有意に増加していた。(図 C)

以上から、全てに共通して有意に増加している Creatine が悪性度に関連する代謝物と示唆された。

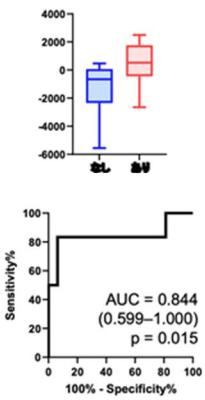


Creatine

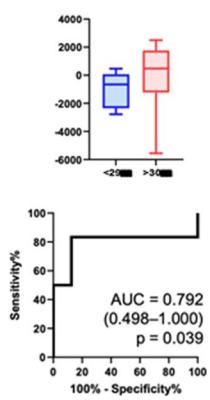
悪性度
G1 vs G2,3



リンパ節転移
なし vs あり



最大腫瘍径
<29mm vs >30mm



17

今回の研究成果は、既報(Trends in Cell Biology, May 2022, Vol. 32, No. 5)を支持する結果であり、本研究は初めて実際のヒト膵神経内分泌腫瘍組織において悪性度とCreatineの増加の相関を確認した。

この結果はCreatineの増加を確認することにより、悪性度評価の信頼性を高められ、治療適応や再発検査の頻度などを個別化していく可能性を示した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] 計1件 (うち査読付論文 1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 Wada Yukiko、Okano Keiichi、Sato Kiyotoshi、Sugimoto Masahiro、Shimomura Ayaka、Nagao Mina、Matsukawa Hiroyuki、Ando Yasuhisa、Suto Hironobu、Oshima Minoru、Kondo Akihiro、Asano Eisuke、Kishino Takayoshi、Kumamoto Kensuke、Kobara Hideki、Kamada Hideki、Masaki Tsutomu、Soga Tomoyoshi、Suzuki Yasuyuki	4. 巻 52
2. 論文標題 Tumor metabolic alterations after neoadjuvant chemoradiotherapy predict postoperative recurrence in patients with pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 887 ~ 895
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyac074	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	曾我 朋義 (Soga Tomoyoshi) (60338217)	慶應義塾大学・環境情報学部(藤沢)・教授 (32612)	

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