

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20829

研究課題名（和文）神経内分泌腫瘍の治療方針の層別化～臨床病理学的アプローチとバイオマーカーの検索～

研究課題名（英文）Stratification of treatment strategy for neuroendocrine tumors - clinicopathological approach and biomarker search.

研究代表者

浅野 大輔（Daisuke, Asano）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・助教

研究者番号：90910175

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000 円

研究成果の概要（和文）：悪性神経内分泌腫瘍とされる NETG3/NEC（:hg-NENs）肝転移を有する神経内分泌腫瘍に関して手術適応を検討した。

hg-NENs患者63例を検討した。低Ki-67群ではR0/1切除が予後を改善すること、手術適応はKi-67指数に基づくのが望ましいことを示した。肝転移を伴うNETG2/3患者60例を解析し、完全な腫瘍切除が唯一予後を延長し、特に腫瘍個数が7個以下の症例が手術適応として望ましいことを示した。さらにキネシンの仲間であるEg5に着目し、Eg5陽性群が有意に予後不良であること、Eg5が細胞周期に関わる蛋白であることを免疫染色と網羅的遺伝子解析により示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

希少疾患であり、治療方針を決定しづらい神経内分泌腫瘍において、国内最大数の症例数に基づく治療経験ならびに保存検体を用いて、手術適応となる患者群を検討した。特に、治療方針に難渋する悪性度の高い症例における手術適応を示したことは貴重なデータであると考えられる。

また予後と相関する可能性が示されたEg5に関してはマウスの実験ではあるが、Eg5を阻害することによってゲムシタピン耐性膀胱癌に対して抗腫瘍効果を示すことが報告されている（L.Sun et al. PLoS One 2015）。今後神経内分泌腫瘍においても予後予測因子としてだけでなく、有用な治療ターゲットとして応用可能である可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the indications for surgery for (1) NETG3/NECs (hg-NENs) and (2) neuroendocrine tumors with liver metastases, which are considered malignant neuroendocrine tumors. In (1), we showed that R0/1 resection improves prognosis in the low Ki-67 group, and that the indication for surgery should be based on the Ki-67 index, not on differentiation. Regarding (2), complete tumor resection is the only prognostic factor for NETG2/3 patients with liver metastases, especially when the number of tumors is less than 7. In addition, the study focused on Eg5, a member of the motor protein kinesin family, which is also a poor prognostic factor in pancreatic cancer, suggesting that Eg5 is also a poor prognostic factor in NETs.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：神経内分泌腫瘍 肝転移

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経内分泌腫瘍は様々な悪性度を示す腫瘍であり、その悪性度を一つの尺度で定義することは困難である。さらに、希少疾患であるがゆえに、その治療方針の標準化にまだ解決すべき問題がある。

2. 研究の目的

肝転移を有する神経内分泌腫瘍の手術適応を明らかにすること。

3. 研究の方法

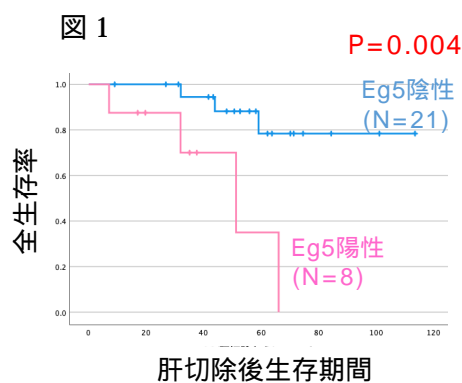
2005 年から 2020 年に当科で加療された肝転移を伴う NETG2/3 患者を対象とし、臨床病理学的因子を後ろ向きに解析した。また、当科で凍結保存している検体から RNA を抽出し、網羅的遺伝子解析を行った。

4. 研究成果

670 例の神経内分泌腫瘍のうち、対象となるのは 60 例の患者であった。全生存期間に関して解析を行うと、腫瘍の R0 切除が唯一の予後因子であった($P=0.029$)。R0 切除を施行された 31 例の患者について解析を行うと、肝転移の個数が 7 個以下であることが唯一の RFS を改善する因子であった。肝転移の出現時期や切除タイミング、原発巣や腫瘍の Grade は RFS を規定する因子ではなかった。以上のことから肝転移を伴う NETG2/3 患者において、完全な腫瘍切除が唯一予後を延長し、特に腫瘍個数が 7 個以下の症例が手術適応として望ましいことを示した。現在この結果は論文投稿中である。

さらに臨床病理学的因子だけではなく、神経内分泌腫瘍の予後を予測する因子についても解析を行なった。当科から過去に膵癌患者における Eg5 陽性群は予後不良であるという報告をおこなっている(Y.Murase et al. Cancer Science 2021)。Eg5 はモータータンパク質である Kinesin の仲間で、細胞分裂時の紡錘体形成に必須とされ、Eg5 の過剰発現は遺伝的不安定性をもたらす、マウスモデルでは予後不良と関連して

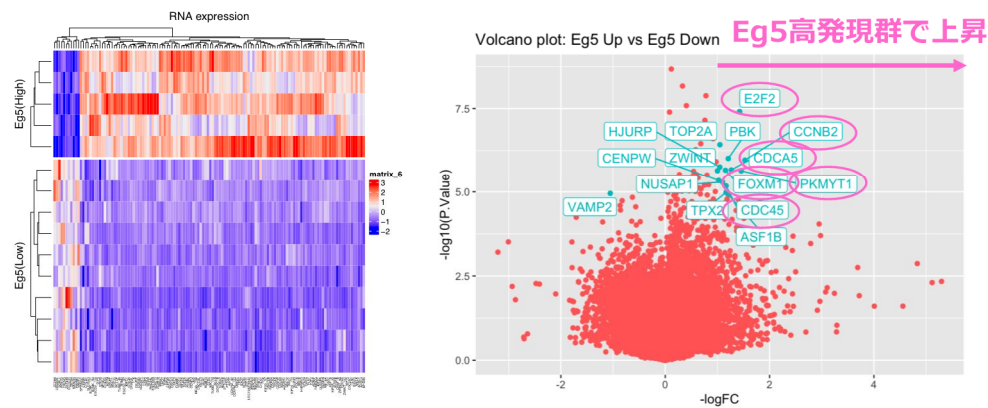
いるとされる。当科で検体を有していた、肝転移を伴う NET 患者 29 例について Eg5 の免疫染色を行ったところ、Eg5 陽性群($n=8$)は陰性群($n=21$)と比較して有意に全生存率に関して予後不良であった($P=0.004$)(図 1)。当科で凍結検体を有していた 15 例に関して RNA 抽出を行い、網羅的遺伝子解析を行ったところ、Eg5 高発現群では cell cycle に関する遺伝子群が有意に上昇しており、GSE 解析でも同様の結果であった(図 2)。以上のことから Eg5 は神経内分泌腫瘍においても予後不良因子となる可能性が示唆された。Eg5 はマウスの実験ではあるが、Eg5 を阻害することによってゲムシタピン耐性膀胱癌に対して抗腫瘍効果を示すことが報告されている(L.Sun et al. PLoS One 2015)。今後神経内分泌腫瘍において



も予後予測因子としてだけでなく、有用な治療ターゲットとして応用可能である可能性が考えられた。

図 2

Eg5高発現群の網羅的遺伝子解析



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 Daisuke Asano
2 . 発表標題 Reappraisal of surgical treatment for liver metastases of neuroendocrine neoplasms.
3 . 学会等名 第34回日本肝胆膵外科学会総会
4 . 発表年 2022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
---------	---------