

令和元年6月24日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15613

研究課題名(和文)血清を用いた新規概念による膵癌検出手法の開発

研究課題名(英文) Development of a sensitive detection method for pancreatic cancer patients with serum based on a new concept

研究代表者

上本 伸二 (Uemoto, Shinji)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：40252449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌、胆管癌の早期診断を可能とする簡便かつ感度の高い検査法として、「構造物の動的特性を評価する振動解析の技法」を取り入れた新規の血清検査法をおこなった。2013年から2016年の膵癌患者治癒切除症例46例に対して同年代の非がん患者34例を対象群とし、術前血清を採取してNMRによる振動解析を行ったところ、非がん患者と膵癌患者の分離ができた。さらに膵癌患者の早期再発群20例と晚期再発群26例の分離も可能で、予後予測にも用いることができた。がん腫を胆管癌、肝癌に広げたところ、肝外胆管癌、肝内胆管癌、肝癌に分離することができ、がん腫によるNMRによる振動プロファイルが異なることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において血清による膵癌患者同定が可能であったことは、これまでの血清マーカーに加えて、我々の「構造物の動的特性を評価する振動解析の技法」が臨床的にも適用可能な新たな手法である可能性が示唆された。さらに、腫瘍の出しているマーカーのみならず腫瘍があることの体の反応全体を計測する本手法を洗練することにより、現在行われている腫瘍マーカーよりも早期の診断が可能となり、新たなスクリーニング検査となり得る可能性を秘めている。また、予後予測、また肝胆道系がんの分別が可能であることから、手術後の補助化学療法の適応、さらには再発のフォローアップ、病理組織でも診断困難な症例においても原発組織の推定が可能となる。

研究成果の概要(英文)：We applied a new serum method incorporated "a technique of vibration analysis to evaluate the dynamic characteristics of structures" to pancreatic cancer patients and to cholangiocarcinoma patients. First, a group of 46 curatively resected cases of pancreatic cancer patients from 2013 to 2016 were analyzed in contrast to a group included 34 non-cancer patients of the same age. We collected preoperative serum performed vibration analysis using NMR. This new serum test was able to isolate pancreatic cancer patients from non-cancer patients. Furthermore, it was possible to separate 20 pancreatic cancer patients with early recurrence from 26 patients with late recurrence, which could be used for prediction of early recurrence. When we applied this method to cholangiocarcinoma and liver cancer, this method discriminated extrahepatic cholangiocarcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatoma, suggesting that the vibrational profile of NMR is different among each type of carcinoma.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：NMR 振動解析 膵癌 胆管癌 早期発見

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

膵癌は本邦でも癌死亡率 4 位であり近年増加している一方、依然として 5 年生存率が 10% 以下であり、罹患率と死亡率がほぼ同等の予後が極めて不良な最難治癌である。一因として、早期での再現性、感度に優れた診断法がなく、発見時にすでに半数以上が遠隔転移のある終末期となっていることが挙げられる。例えば、膵癌のスクリーニングとして一部で行われている腹部超音波検査は、体型や施行技量に左右され、また検査時間が長く効率の良い方法とは言えない。また、これまでに開発されてきた血清腫瘍マーカー(CEA, CA19-9, DUPAN-2, SPAN-1) は陽性率が低く、(Tumour Biol. 34:3279, 2013) 代表的なマーカーである CEA であっても(日本膵臓学会資料) STAGE I - II でも確実に上昇するとは言えず仮に陽性と診断されても既に浸潤・転移を来していることが殆どである。一方、このような予後不良な膵癌でも日本膵臓学会膵癌登録に報告されているように膵臓内にとどまっている早期であれば手術により 5 年生存率が 70% 以上あり、早期発見により良好な予後が期待できる。すなわち膵癌の予後改善の最大のポイントは早期診断である。

振動工学の分野では、建造物の耐震性や機械の劣化の程度を評価する際に、動的構造解析(モード解析)によって構造物固有の動的性質(モード)を決定する。我々は世界に先駆けて、モード解析の概念に基づいた NMR 分析による新規血清検査法を開発した(特許第 6281973 号)。具体的には、血清を多数の原子や分子で構成される超分子的構造物と見なし、水素原子核から得られる核磁気共鳴(NMR)信号(FID 信号)を時間周波数解析し、血清固有の動的性質(血清のモード)を決定する。本法は NMR メタボロミクスなどの化学分析とは全く異なる。

我々は、本法ががんの存在とそれに伴う全身の代謝変化を総合評価しえる手法であることから、膵臓がん・胆管がんにおける新たな早期診断法となりえるのではないかと考え、探索的研究を行った。

## 2. 研究の目的

本研究では、膵癌および胆管癌患者における血清を用いて、NMR を用いた動的構造解析が非がん患者から同定することが可能か明らかにすることを目的とし、さらに悪性度および各癌腫における分別が可能か明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

京都大学肝胆膵・移植外科で保管される膵癌切除症例の手術前血清および健常者血清を収集し、NMR を用いた動的構造解析を行う。また、健常者血清は当院非がん患者を中心に非悪性疾患患者の同意を得て収集し、対象血清とした。

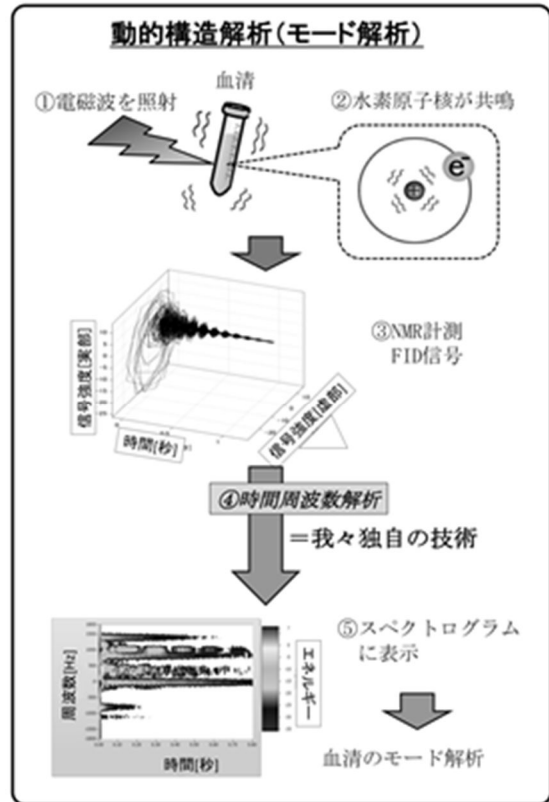
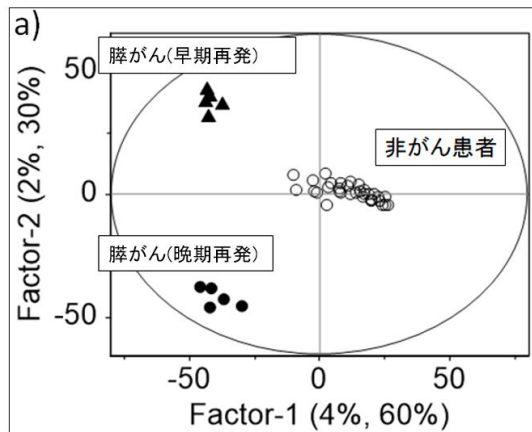
各々の検体に付随している一般診療データ(血液生化学検査データ、画像所見、病期診断、病理組織診断、無再発生存、再発してから死亡までの期間など、臨床経過を含めた臨床情報)を収集し、病期期間を基準として悪性度を分けて NMR による動的構造解析の結果が分別することができるか検討した。

胆管癌患者、肝癌患者の血清を同様に収集し、NMR にて動的構造解析を行い、同手法にて血清のみで非がん患者と分別が可能か検討した。

#### 4. 研究成果

2013年から2016年の膵癌患者治療切除症例46例に対して同年代の非がん患者34例を対象群とし手術前血清の動的構造解析を以下のごとく行った。(右図)

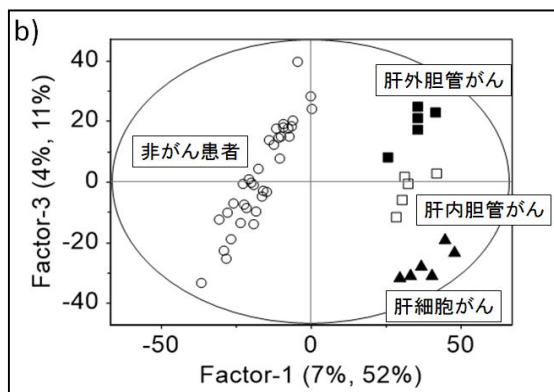
術前血清におけるモード解析にて主成分分析を用いて膵癌患者と非がん患者の分別を行ったところ、膵癌患者と非がん患者の鑑別がクリアカットに可能であった。(図a)



次いで膵癌患者において一般診療データ(血液生化学検査データ、画像所見、病期診断、病理組織診断、無再発生存、再発してから死亡までの期間など、臨床経過を含めた臨床情報)のうち、無再発生存期間中央値12ヶ月を基準として12ヶ月よりも早期の再発を早期再発群、12ヶ月よりも晩期の再発を晩期再発群として悪性度別に分別し、同様に血清におけるモード解析を行ったところ、早期再発群と晩期再発群を明確に分別することが可能であった。(前項図a)

これらの結果は、血清に対する動的構造解析が、膵癌、非癌患者の分別のみならず、膵癌の悪性度の反映をも分別可能であることが示唆され、早期膵癌など悪性度の低い膵癌に対する適応にも拡大できる可能性が示唆され、本解析法による前向き検証への道筋をつけることができた。

膵癌患者の分別を水平方向に広げて、同様に早期診断の困難な胆道癌についても分別が可能かどうかの検討を行ったところ、驚くべきことに胆管癌のうち肝外胆管癌、肝内胆管癌の分別をも可能で、各がん腫における血清における動的構造プロファイルが異なることが示唆された。(図b)



#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計12件)全て査読有り

Hirakawa K, Koike K, Kanawaku Y, Moriyama T, Sato N, Suzuki T, Furihata K, Ohno Y. Short-time Fourier Transform of Free Induction Decays for the Analysis of Serum Using Proton Nuclear Magnetic Resonance. J Oleo Sci. 2019 Apr 1;68(4):369-378. doi: 10.5650/jos.ess18212.

Tsuda M, Fukuda A, Roy N, Hiramatsu Y, Leonhardt L, Kakiuchi N, Hoyer K, Ogawa S, Goto N, Ikuta K, Kimura Y, Matsumoto Y, Takada Y, Yoshioka T, Maruno T, Yamaga Y, Kim GE, Akiyama H, Ogawa S, Wright CV, Saur D, Takaori K, Uemoto S, Hebrok M, Chiba T, Seno H. The BRG1/SOX9 axis is critical for acinar cell-derived pancreatic tumorigenesis. *J Clin Invest*. 2018 Aug 1;128(8):3475-3489. doi: 10.1172/JCI94287.

Ikuta K, Fukuda A, Ogawa S, Masuo K, Goto N, Hiramatsu Y, Tsuda M, Kimura Y, Matsumoto Y, Kimura Y, Maruno T, Kanda K, Nishi K, Takaori K, Uemoto S, Takaishi S, Chiba T, Nishi E, Seno H. Nardilysin inhibits pancreatitis and suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma initiation in mice. *Gut*. 2018 May 24. pii: gutjnl-2017-315425. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315425.

Kimura Y, Fukuda A, Ogawa S, Maruno T, Takada Y, Tsuda M, Hiramatsu Y, Araki O, Nagao M, Yoshikawa T, Ikuta K, Yoshioka T, Wang Z, Akiyama H, Wright CV, Takaori K, Uemoto S, Chiba T, Seno H. ARID1A Maintains Differentiation of Pancreatic Ductal Cells and Inhibits Development of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in Mice. *Gastroenterology*. 2018 Jul;155(1):194-209.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.039.

Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Kobayashi A, Shirai H, Yao S, Yagi S, Kamo N, Hatano E, Okajima H, Takaori K, Uemoto S. Impact of Visceral Adiposity as Well as Sarcopenic Factors on Outcomes in Patients Undergoing Liver Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2017 Nov;24(12):3732-3740. doi: 10.1245/s10434-017-6077-y.

Masui T, Takaori K, Anazawa T, Sato A, Nakano K, Uchida Y, Yogo A, Goto Y, Matsumoto S, Kodama Y, Kanai M, Isoda H, Mizumoto M, Kawaguchi Y, Shibuya K, Itasaka S and Uemoto S A prospective study of intensity-modified radiation therapy in comparison with conventional 3D-RT for BR pancreatic cancer patients with arterial involvement *Anticancer Res*. 2017 Dec;37(12):7023-7030.

Sato A, Masui T, Nakano K, Sankoda N, Anazawa T, Takaori K, Kawaguchi Y, Uemoto S. Abdominal contamination with *Candida albicans* after pancreaticoduodenectomy is related to hemorrhage associated with pancreatic fistulas. *Pancreatol*. 2017 May - Jun;17(3):484-489. doi: 10.1016/j.pan.2017.03.007.

Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Kobayashi A, Shirai H, Fujimoto Y, Iida T, Yagi S, Taura K, Hatano E, Okajima H, Uemoto S. Impact of Skeletal Muscle Mass, Muscle Quality, and Visceral Adiposity on Outcomes Following Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017 Apr;24(4):1037-1045. doi: 10.1245/s10434-016-5668-3.

Kurita A, Kodama Y, Nakamoto Y, Isoda H, Minamiguchi S, Yoshimura K, Kuriyama K, Sawai Y, Uza N, Hatano E, Uemoto S, Togashi K, Haga H, Chiba T. Impact of EUS-FNA for preoperative para-aortic lymph node staging in patients with pancreatobiliary cancer. *Gastrointest Endosc*. 2016 Sep;84(3):467-475.e1. doi: 10.1016/j.gie.2016.02.045.

Masui T, Doi R, Kawaguchi Y, Sato A, Nakano K, Ito T, Anazawa T, Takaori K, Uemoto S. Concurrent gemcitabine+S-1 neoadjuvant chemotherapy contributes to the improved survival of patients with small borderline-resectable pancreatic cancer tumors. *Surg Today*. 2016 Nov;46(11):1282-9. doi: 10.1007/s00595-016-1310-z.

Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Fujimoto Y, Kobayashi A, Iida T, Yagi S, Taura K, Hatano E, Uemoto S. Impact of the preoperative quantity and quality of skeletal muscle on outcomes after resection of extrahepatic biliary malignancies. *Surgery*. 2016 Mar;159(3):821-33. doi: 10.1016/j.surg.2015.08.047.

Kou T, Kanai M, Yamamoto M, Xue P, Mori Y, Kudo Y, Kurita A, Uza N, Kodama Y, Asada M, Kawaguchi M, Masui T, Mizumoto M, Yazumi S, Matsumoto S, Takaori K, Morita S, Muto M, Uemoto S, Chiba T. Prognostic model for survival based on readily available pretreatment factors in patients with advanced pancreatic cancer receiving palliative chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2016 Feb;21(1):118-25. doi: 10.1007/s10147-015-0864-x.

[学会発表](計6件)

増井俊彦, 佐藤朝日, 仲野健三, 内田 雄一郎, 余語覚匡, 長井和之, 穴澤貴行, 高折恭一, 上本伸二 BR-A 膵頭部癌に対する術前放射線化学療法と GS 化学療法の治療効果の違い 第 49 回膵臓学会大会 2018、和歌山

増井俊彦, 仲野健三, 佐藤朝日, 長井和之, 穴澤貴行, 高折恭一, 上本伸二 The effect and the prognosis of neoadjuvant GEM IMRT therapy for BR-A pancreatic cancer in comparison with GEM/S1 therapy 第 73 回消化器外科学会総会 2018 年 7 月 20-22 日、金沢市、金沢

増井俊彦, 仲野健三, 佐藤朝日, 長井和之, 穴澤貴行, 高折恭一, 上本伸二 Safety and efficacy of the neoadjuvant Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) treatment for pancreatic cancer patients 第 30 回肝胆膵外科学会定期集会 2018 年 6 月 7-9 日、横浜市、横浜

増井俊彦、仲野健三、佐藤朝日、伊藤達雄、穴澤貴行、高折恭一、上本伸二 The appropriate target and timing of salvage surgery for locally advanced unresectable pancreatic cancer 第72回消化器外科学会総会 2017年7月20-22日、金沢市、金沢

増井俊彦、佐藤朝日、仲野健三、伊藤達雄、穴澤貴行、高折恭一、上本伸二 BR-A 膵癌における強度変調補放射線治療(IMRT)を使用した術前放射線化学療法の効果第47回膵臓学会大会 2016年8月4-6日、仙台市、宮城

増井俊彦、佐藤朝日、伊藤達雄、細川慎一、高折恭一、上本伸二 術前GEM/TS1併用療法における腫瘍進展の評価第10回膵癌術前治療研究会 2015年9月19日、大宮市、埼玉

〔図書〕(計3件)

増井俊彦、高折恭一、岡島英明、穴澤貴行、上本伸二 外科診療における遺伝学的検査の意義 7. 肝胆膵 日本外科学会雑誌 第119巻 第2号 180-185

増井俊彦 膵癌の疫学 新世代の膵癌診療・治療バイブル メディカ出版

増井俊彦、高折恭一、上本伸二 NAC/NACRT 治療後の画像診断：膵癌血管浸潤の診断能と限界 雑誌：胆と膵 Vol 37(7) 613-622

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

## 5. 研究組織

### (1)研究代表者

上本 伸二 (UEMOTO SHINJI)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：40252449

### (2)研究分担者

増井 俊彦 (MASUI TOSHIHIKO)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：20452352

平川 慶子 (HIRAKAWA KEIKO)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：30165162

小池 薫 (KOIKE KAORU)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：10267164

佐藤 格夫 (SATO NORIO)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：30409205

柚木 知之 (YUNOKI TOMOYUKI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：50639094

### (2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。