

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16763

研究課題名（和文）時計遺伝子を基盤に形成される膵癌間質の特性と、画像診断への応用

研究課題名（英文）Characteristics of pancreatic cancer's stroma based on clock genes and its applications to image diagnosis

研究代表者

後藤 慎太郎（Goto, Shintaro）

弘前大学・医学研究科・助教

研究者番号：00826901

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）：膵癌において、造影CTにおける腫瘍の造影効果の経時変化を表す時間濃度曲線は、癌細胞の密度や間質の線維化の程度を反映していることが本研究で明らかとなった。また、術前化学療法が施行された膵癌外科症例を検討したところ、術前化学療法により時間濃度曲線の形状が変化していることが明らかとなった。以上の結果から、術前化学療法前後の時間濃度曲線を用いることによって、化学療法により癌細胞がどれくらい減少しているかを、画像診断から導くことができる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌の術前化学療法の効果判定は病理学的に大きな課題となっており、画像診断と組み合わせることで、旧来の効果判定法にはない臨床所見に則した評価が可能となった。また、診療上、化学療法が腫瘍に確実に効果を与えているかを画像診断で適切に評価することが可能となり、適切な手術時期の決定に寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study demonstrated that time density curve (TDC) which represents the time-dependent change of tumor's contrast effect correlate with the densities of cancer cells and fibroblasts in pancreatic cancer. In addition, this study demonstrated that the patterns of TDC changed before and after neoadjuvant chemotherapy (NAC). In conclusion, this study revealed it is possible to predict histological therapeutic effect by NAC with the TDC before and after NAC.

研究分野：病理学

キーワード：膵癌 癌微小環境 癌関連線維芽細胞 時計遺伝子 放射線画像診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は時計遺伝子 DEC が癌間質の血管新生や癌細胞の上皮間葉転換に関与していることを明らかにした。膵癌では癌間質に存在する癌関連線維芽細胞が膵癌の高悪性度に関与していることが多くの研究で明らかになっており、時計遺伝子 DEC が癌関連線維芽細胞を主体とした膵癌の癌間質の特性に関与していることが予測された。

一方、造影ダイナミック CT は腫瘍内の造影効果の経時変化を表すことが可能であり、腫瘍内の血行動態や間質の線維化の程度などを反映している可能性がある。

以上から、我々は時計遺伝子 DEC を主体とした膵癌間質形成に関わる病理学的な特性を、造影ダイナミック CT から評価できるのではないかと仮説に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、第一に、CAF を中心とする膵癌間質形成への時計遺伝子 DEC の関与を、臨床検体および三次元組織モデルを用いて検証し、予後との相関を解析することである。

第二に、本研究では時計遺伝子 DEC を背景とした膵癌の間質特性を、造影ダイナミック CT で捕捉することを目指す。

最終的に、膵癌の時計遺伝子発現を術前の造影ダイナミック CT を用いて非侵襲的に評価し、膵癌の間質特性に応じた治療方針の確立や、将来的に時計遺伝子を標的とした膵癌の新規治療戦略の確立を目的とする。

3. 研究の方法

造影ダイナミック CT が膵癌内部の病理学的特性を反映していることを証明するために、第一に化学療法を施行していない膵癌症例 (60 例) に対して、免疫組織化学を施行して癌細胞、癌関連線維芽細胞、微小血管密度を定量した。また、造影ダイナミック CT から時間濃度曲線 (腫瘍内の造影効果の経時変化) を作成し、時間濃度曲線の形状を解析した。免疫組織化学から得られた癌細胞、癌関連線維芽細胞、微小血管密度のデータと、時間濃度曲線の形状のデータを統計的に比較し、その関連性を検討した。

第二に、術前化学療法が施行された膵癌症例 (50 例) に対して、上記と同様に免疫組織化学を用いて癌細胞、癌関連線維芽細胞、微小血管密度を定量した。さらに、術前化学療法により組織学的な治療効果判定を評価した。造影ダイナミック CT から化学療法前後の時間濃度曲線を作成し、化学療法の前後で時間濃度曲線がどのような形状変化を示すかを解析した。以上より、癌細胞、癌関連線維芽細胞、微小血管密度のデータも合わせて化学療法が著効した症例と効果が乏しかった症例との間で、時間濃度曲線の形状変化に差がみられるかを統計的に解析した。

4. 研究成果

我々は生体の概日リズムを形成する時計遺伝子 DEC が癌細胞における血管新生に関与していることを明らかにした。また、膵癌に類似した胆管癌において癌間質の癌関連線維芽細胞の増生が予後不良因子であることを明らかにした。

令和元 (2019) 年度は、術前化学療法未施行の膵癌 60 例において、造影ダイナミック CT の時間濃度曲線と病理組織学的特性との相関を解析し、時間濃度曲線から癌細胞の密度、癌関連線維芽細胞の密度、微小血管の密度が推測可能であることを明らかにした (図 1)。

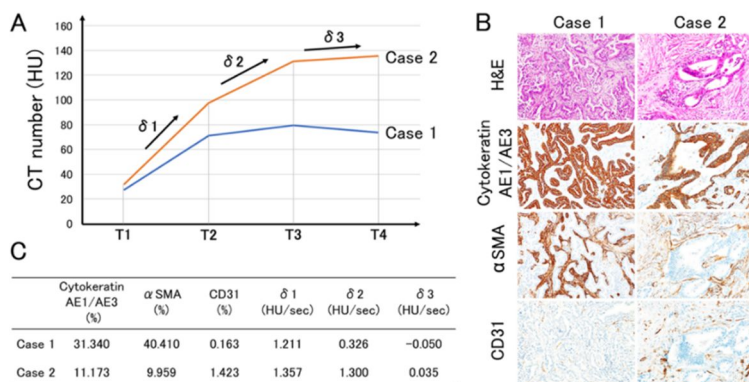


図 1. 膵癌における時間濃度曲線の形状と組織学的特性との相関

令和 2 (2020) 年度は、術前化学療法が施行された膵癌 50 例においても、上記と同様に造影ダイナミック CT の時間濃度曲線と病理組織学的特性との相関を解析し、時間濃度曲線から癌細胞の密度、癌関連線維芽細胞の密度、微小血管の密度が推測可能であることを明らかにした。

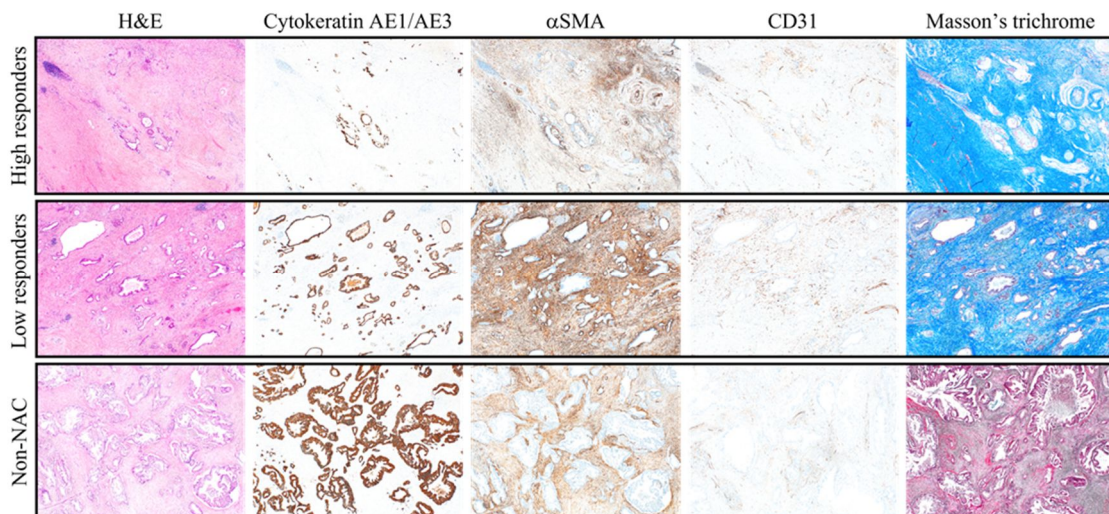


図 2. 術前化学療法による膵癌の組織学的治療効果 (上段：奏効群，中断：非奏効群，下段：非治療群)

前年度までの研究実績に基づき、最終年度である令和 3 (2021) 年度は、術前化学療法の前後によって時間濃度曲線がどのように変化するかを解析し、術前化学療法による時間濃度曲線の変化と、術前化学療法の病理組織学的治療効果判定 (図 2) との相関を解析した。その結果、術前化学療法により時間濃度曲線は第 2 相目の傾きが有意に変化しており、治療効果が高かった群は治療効果が低かった群に比べ、第 2 相目の傾きが有意に低下していた (図 3)。以上から、時間濃度曲線を用いることによって術前に非侵襲的に術前化学療法の病理組織学的治療効果判定を予測可能であることが明らかとなり、その臨床的有用性が示された。

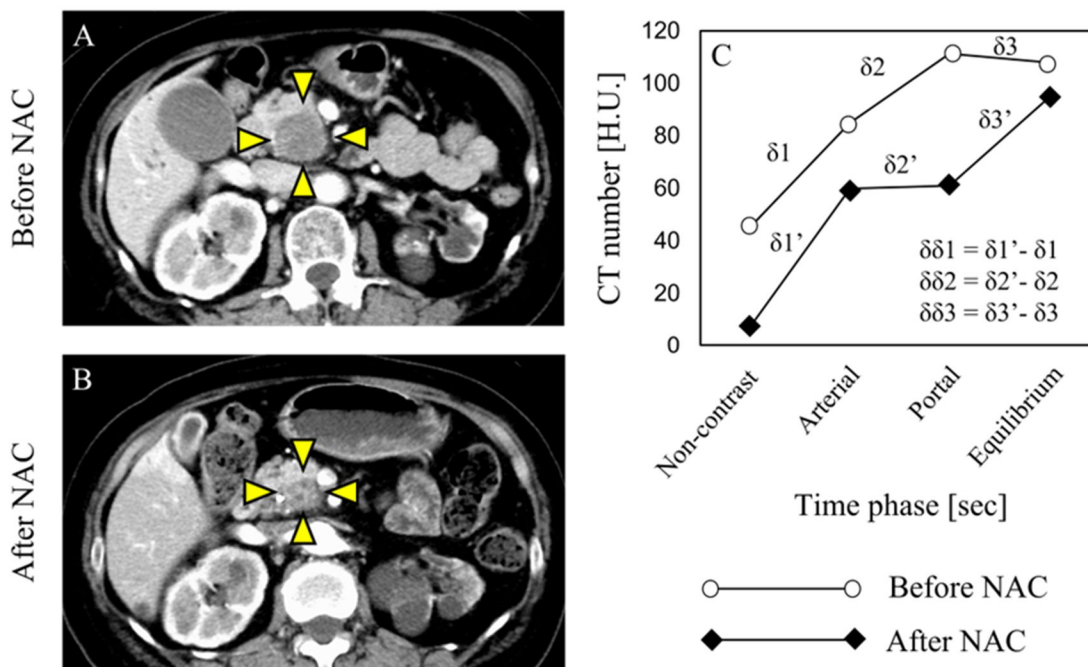


図 3. 術前化学療法奏効群における時間濃度曲線の形状変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Fujita H, Ishido K, Kimura N, Wakiya T, Nagase H, Yoshizawa T, Haga T, Goto S, Kijima H, Hakamada K.	4. 巻 7
2. 論文標題 A case report of mucinous adenocarcinoma derived from intra-ampullary papillary-tubular neoplasm with a malignant course	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40792-020-01045-y	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 -
1. 著者名 Imamura Y, Kowatari R, Daitoku K, Goto S, Fukuda I.	4. 巻 52
2. 論文標題 Multiorgan emboli due to an intraluminal thrombus from frozen elephant trunk	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Pathology	6. 最初と最後の頁 107316 ~ 107316
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.carpath.2020.107316	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 -
1. 著者名 Goto S, Seino H, Yoshizawa T, Morohashi S, Ishido K, Hakamada K, Kijima H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Time density curve of dynamic contrast-enhanced computed tomography correlates with histological characteristics of pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 276
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2021.12537	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 -
1. 著者名 Shintaro Goto, Keinosuke Ishido, Tadashi Yoshizawa, Toshihiro Haga, Satoko Morohashi, Yunyan Wu, Hiroko Seino, Kenichi Hakamada, Hiroshi Kijima	4. 巻 3
2. 論文標題 Histopathological Characteristics of Pancreatic Cancer Stroma Induced by Neoadjuvant Chemotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BioMed Research Journal	6. 最初と最後の頁 61-64
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 Tadashi Yoshizawa, Toshihiro Haga, Shintaro Goto, Daisuke Kudo, Shinnosuke Yonaiyama, Singo Sakuraba, Naoki Wajima, Satoko Morohashi, Kenichi Hakamada, Hiroshi Kijima	4. 巻 4
2. 論文標題 Polypoid Neuroendocrine Tumor G1 of Gallbladder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BioMed Research Journal	6. 最初と最後の頁 174-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Kowatari Ryosuke, Sasaki Hanae, Goto Shintaro, Imamura Yuki, Aoki Chikashi, Fukuda Ikuo	4. 巻 5
2. 論文標題 A case of aortocolonic fistula caused by sigmoid diverticulitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques	6. 最初と最後の頁 78 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jvscit.2018.12.005	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 -

1. 著者名 Morohashi Satoko, Morohashi Hajime, Seino Hiroko, Yoshizawa Tadashi, Haga Toshihiro, Goto Shintaro, Wu Yunyan, Sakamoto Yoshiyuki, Hakamada Kenichi, Kijima Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Investigating the association between radiological images and the pathology of rectal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 573-579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2019.1931	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 -

1. 著者名 Yuta Tsugeno, Tadashi Yoshizawa, Yunyan Wu, Shintaro Goto, Toshihiro Haga, Takahiro Suzuki, Hiroko Seino, Satoko Morohashi, Hiroshi Kijima	4. 巻 11
2. 論文標題 Type I Collagen Induces DEC Expression and Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) in Human Breast Cancer MCF-7 Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BioMed Research Journal	6. 最初と最後の頁 573-579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Shintaro Goto, Tadashi Yoshizawa, Kana Saito, Takuya Shimanaka, Hiroko Seino, Takanobu Akaishi, Toshihiro Haga, Satoko Morohashi, Hiroshi Kijima
2. 発表標題 Transrational study between pancreatic cancer stroma and clinical image
3. 学会等名 第1回弘前メディカルサイエンスフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shintaro Goto, Tadashi Yoshizawa, Hiroko Seino, Toshihiro Haga, Satoko Morohashi, Hiroshi Kijima
2. 発表標題 Microenvironment of Pancreatic Cancer and Clinicopathological Significance
3. 学会等名 International Biomedical Conferences 2019 and Cancer Research Conferences (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shintaro Goto, Seino Hiroko, Tadashi Yoshizawa, Toshihiro Haga, Satoko Morohashi, Keinosuke Ishido, Kenichi Hakamada, Hiroshi Kijima
2. 発表標題 Correlations between contrast enhanced CT image and histopathological characteristics of the pancreatic cancer stroma
3. 学会等名 第16回日本病理学会カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤慎太郎, 黒瀬顕, 加藤哲子, 木村大輔, 佐藤史絵, 境雄大, 對馬敬夫, 小川薫, 明本由衣, 羽賀敏博, 諸橋聡子, 鬼島宏
2. 発表標題 術中迅速診断で浸潤癌が疑われた胸腺腫の1例
3. 学会等名 第89回日本病理学会東北支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤慎太郎, 羽賀敏博, 赤石隆信, 諸橋聡子, 山本勇人, 大山力, 鬼島宏
2. 発表標題 脂肪肉腫との鑑別を要した骨盤内腫瘍の1例
3. 学会等名 第37回北日本病理研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤慎太郎, 齋藤佳南, 嶋中拓弥, 清野浩子, 吉澤忠司, 羽賀敏博, 諸橋聡子, 鬼島宏
2. 発表標題 浸潤性膵管癌における癌間質特性と造影CT画像との関連解析
3. 学会等名 第103回弘前医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤佳南, 後藤慎太郎, 吉澤忠司, 羽賀敏博, 清野浩子, 諸橋聡子, 鬼島 宏
2. 発表標題 膵癌の造影CT画像と病理学的特性との関連解析
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浸潤性膵管癌における癌間質の特性解析
2. 発表標題 嶋中拓弥, 後藤慎太郎, 吉澤忠司, 羽賀敏博, 清野浩子, 諸橋聡子, 鬼島宏
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 後藤慎太郎, 吉澤忠司, 清野浩子, 赤石隆信, 小笠原宏一, 羽賀敏博, 諸橋聡子, 鬼島宏	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 603-608
3. 書名 胆と膵「黄色肉芽腫性胆嚢炎」	

1. 著者名 後藤慎太郎, 吉澤忠司, 諸橋聡子, 小笠原宏一, 清野浩子, 赤石隆信, 羽賀敏博, 鬼島宏	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 897-901
3. 書名 胆と膵「異形成 (dysplasia) および胆管上皮内腫瘍 (Billin) の概念」	

〔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
---------	---------