

令和 6 年 5 月 11 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17542

研究課題名（和文）日本人剖検例における膵癌と膵細胞量および膵組織学的特徴の関連についての検討

研究課題名（英文）Associations of beta cell mass or islet morphology and pancreatic cancer in autopsy cases

研究代表者

稲石 淳（Inaishi, Jun）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：60724565

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）：膵癌患者における糖尿病発症に関する機序、特に膵細胞量との関わりは不明な部分が多い。本研究では、膵癌患者と非膵癌患者の剖検サンプルを用いて、膵癌症例における膵細胞量などの膵組織学特徴について検討を行った。非膵癌群に比べ膵癌群では膵細胞面積に有意な差はなく、膵細胞面積は高値、膵細胞面積/膵細胞面積比は高値であった。膵癌患者では膵細胞量比に変化が生じ、糖尿病発症に寄与している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌患者では膵細胞量比に変化が生じ、糖尿病発症に寄与している可能性があることを示した本研究の成果は、膵癌による糖尿病における膵内分泌細胞の生理的・病的変化を明らかにして、糖尿病の発症予防、根治療法の確立に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：There is limited information about the effects of pancreatic cancer (PC) on islet morphology. The aim of this study was to elucidate changes in alpha and beta cell mass in patients with PC. In results, there was no significant difference in beta cell area in subjects with PC compared to controls. While alpha cell area and alpha cell area to beta cell area ratio were significantly higher in subjects with PC compared to controls. In subjects with PC, alpha to beta cell mass ratio is increased, which may contribute to the increased risk of worsening glucose metabolism.

研究分野：糖尿病

キーワード：2型糖尿病 細胞 細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年1型、2型糖尿病ではともに膵細胞量が減少していることが報告され、細胞の障害が糖尿病に共通した病態であることが強く示唆されている。肥満などのインスリン抵抗性の存在下では、血糖値を正常に保つためにインスリン需要が大きくなる。膵細胞はこれに対して、代償性に質的、量的に活動を高めて対応するが、長期に及ぶと疲弊し、機能的、或いは量的な破綻を起こすことにより2型糖尿病が発症することが明らかになってきている。2型糖尿病における細胞量の低下が明らかになってきている一方で、膵癌患者における細胞量の変化、糖尿病発症の機序に関して不明な部分が多い。大部分の膵癌患者で糖尿病は出現し、癌の臨床症状に先行し数か月～数年以内に現れる。インスリン抵抗性と細胞機能不全が膵癌患者で出現すると報告され、膵島血流機能障害、微小血栓症、血管周囲線維症などの複合的な要因が膵癌による糖尿病の発症機序として推察されているが、膵癌と糖尿病の因果関係は十分に解明されていない。

2. 研究の目的

これまでに日本人外科手術例での膵摘出標本で検討を行い、非糖尿病・糖尿病例とともに膵癌患者においてそれ以外の症例と比較して細胞面積の低下を認め、膵癌患者における細胞量の低下が示唆されるも、術前の化学療法や手術・膵疾患が組織へ及ぼす影響も否定できなかった。また、膵癌における細胞量などの膵組織学検討を行った検討は世界的にも非常に少なく、欧米人での外科手術例での膵摘出標本での検討では、膵癌やそれ以外との疾患において細胞量に違いはなかったとの報告があるが原疾患として膵炎での手術例が多く、膵癌の影響を検討するのは困難と考えられた。そこで本研究では、膵癌患者と非膵癌患者の剖検サンプルを用いて、膵癌症例における細胞量などの膵組織学特徴について検討を行い、膵癌による糖尿病が及ぼす膵内分泌細胞の生理的・病的変化を明らかとすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、膵癌患者と非膵癌患者の剖検サンプルを用いて、膵癌症例における細胞量などの膵組織学特徴について検討を行った。膵癌患者に関しては病理学教室で剖検書を閲覧、2000年以降の剖検サマリーを確認し、膵癌の病名があるものを抽出し、非膵疾患症例に関しては、年齢・性別・BMIの条件をマッチさせデータベースより抽出した。細胞面積に関しては、各症例より得られた膵体尾部の標本より5 μ m切片を作成、ヘマトキシリン・エオジン染色により組織全体の評価を行った上、インスリン抗体により免疫染色(インスリン・ヘマトキシリン)を行った。画像化するために切片全体をスキャンした後、解析ソフトを用いて全膵面積当たりの細胞面積(%)を測定した。グルカゴン染色を用いて、インスリンと同様の手法で細胞の定量化を行った。膵癌患者30例(糖尿病9例)と年齢、BMIをマッチさせた非膵癌患者31例(糖尿病12例)の剖検検体を用いて膵切片における細胞面積を測定し比較検討した。

| 膵癌症例 | 全体 | 非糖尿病 | 糖尿病 |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|
| N (男性) | 30 (19) | 21 (12) | 9 (7) |
| 年齢 (歳) | 69 \pm 10 | 68 \pm 10 | 70 \pm 8 |
| BMI (kg/m ²) | 21.4 \pm 4.2 | 21.1 \pm 3.3 | 22.2 \pm 6.0 |
| HbA1c (%) | 6.7 \pm 1.1 | 5.2 \pm 0.2 | 7.1 \pm 0.9 |

表1：膵癌症例の患者背景

| 非膵疾患症例 | 全体 | 非糖尿病 | 糖尿病 |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|
| N (男性) | 31 (21) | 19 (12) | 12 (9) |
| 年齢 (歳) | 66 \pm 7 | 64 \pm 6 | 69 \pm 7 |
| BMI (kg/m ²) | 22.2 \pm 4.1 | 22.3 \pm 4.0 | 22.0 \pm 4.3 |
| HbA1c (%) | 6.3 \pm 1.0 | 5.6 \pm 0.7 | 7.3 \pm 0.5 |

表2：非膵疾患症例の患者背景

4 . 研究成果

非膵癌群に比べ膵癌群では 細胞面積に有意な差はなく ($1.53 \pm 1.26\%$ vs. $0.95 \pm 0.42\%$, $p = 0.07$)、 細胞面積は高値、 細胞面積/ 細胞面積比は高値であった ($2.48 \pm 2.39\%$ vs. $0.53 \pm 0.26\%$ and 1.94 ± 1.93 vs 0.59 ± 0.26 , respectively, both $p < 0.001$)。膵癌患者では 細胞量比に変化が生じ、糖尿病発症に寄与している可能性がある。膵癌による膵島への影響に関する生理的機序に関しては明らかにできておらず、今後の課題であるが本研究の成果は、膵癌による糖尿病における膵内分泌細胞の変化を明らかにし、糖尿病の発症予防、根治療法の確立に寄与することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Tsuchiya Tami, Saisho Yoshifumi, Inaishi Jun, Sasaki Hironobu, Sato Midori, Nishikawa Masaru, Masugi Yohei, Yamada Taketo, Itoh Hiroshi | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Increased alpha cell to beta cell ratio in patients with pancreatic cancer | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Endocrine Journal | 6. 最初と最後の頁 1407 ~ 1414 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1507/endocrj.EJ22-0170 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Inaishi Jun, Saisho Yoshifumi | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Beta-Cell Mass in Obesity and Type 2 Diabetes, and Its Relation to Pancreas Fat: A Mini-Review | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Nutrients | 6. 最初と最後の頁 3846 ~ 3846 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu12123846 | 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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 土屋 多美, 税所 芳史, 稲石 淳, 渡辺 雄祐, 佐々木裕伸, 牧尾 将幹, 佐藤 翠, 西川 賢, 山田 健人, 伊藤 裕 |
| 2. 発表標題 膵癌患者における膵 細胞量の変化についての検討 |
| 3. 学会等名 第64 回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2021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 |
|---------|---------|
|---------|---------|