

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18018

研究課題名（和文）メタボローム解析による骨軟部肉腫のバイオマーカー探索

研究課題名（英文）Biomarker search for bone and soft tissue sarcoma using metabolome analysis

研究代表者

吉田 新一郎（Yoshida, Shinichirou）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：50866548

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）：本研究では、メタボローム解析を用いて骨軟部肉腫のバイオマーカーの探索を行うことを目的とした。手術で摘出した骨軟部肉腫のサンプルをメタボローム解析することでその代謝経路の変化を確認し、患者情報や術後経過との関連を評価することで、予後予測マーカーを明らかにする方針であった。そのため、研究開始時期から継続的に、骨軟部肉腫の患者情報や患者サンプルの採取・集積を行った。効率的にメタボローム解析を行うためには、同一組織型を一定数集積して行う必要があるが、骨軟部肉腫は稀少疾患のため、同一の組織型のサンプルが複数集まるのには時間を要し、バイオマーカーとなる変化をとらえるだけの十分な結果は得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、骨軟部肉腫のメタボローム解析によるバイオマーカー探索を行ったが、数の少ない同一組織型のサンプルを用いるのみでは、有用なバイオマーカーとして提案しうる十分な結果を得ることができなかった。しかし、本研究を行うにあたり確立したデータベースを用いた臨床研究では、高齢者の軟部肉腫の手術で切除マージンが十分確保できなかった症例に対して放射線照射を追加することの意義や、骨軟部肉腫の手術待機期間と治療成績のには有意な関連がないことを確認した。これらの結果は、侵襲の大きな手術が許容されない高齢者における治療方針の選定や、手術時期の選定など、学術的・社会的意義のあるものであった。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to search for biomarkers for bone and soft tissue sarcoma using metabolome analysis. The plan was to identify changes in the metabolic pathway through metabolome analysis of bone and soft tissue sarcoma samples removed during surgery, and to identify prognostic markers by evaluating the relationship with patient information and postoperative course. . Therefore, we have continued to collect patient information and patient samples for bone and soft tissue sarcoma since the start of the study. In order to perform metabolome analysis efficiently, it is necessary to collect a certain number of samples of the same tissue type, but since bone and soft tissue sarcoma is a rare disease, it takes time to collect multiple samples of the same tissue type. However, sufficient results were not obtained to detect changes that could serve as biomarkers.

研究分野：骨軟部肉腫

キーワード：骨軟部肉腫

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍(いわゆる癌)は、特定のタンパクや酵素などの物質を産生することがある。この物質の血中濃度や尿中濃度が癌の病勢を反映するため、バイオマーカー(腫瘍マーカー)と呼ばれ、病勢把握や予後予測などに用いられる。前立腺癌におけるPSA(Prostate Specific Antigen: 前立腺特異抗原)や、胃癌や大腸癌におけるCEA(carcinoembryonic antigen: 癌胎児性抗原)などのように、発生頻度の高い癌においてはバイオマーカーが発見・開発され、臨床応用されている。骨軟部肉腫においても、近年様々な手法でバイオマーカーの探索が行われているが(Mariño-Enríquez A, 2016) 未だ臨床応用には至っていない。これまで骨軟部肉腫のバイオマーカー探索は主に遺伝子やタンパクを対象として行われてきたが、代謝産物は遺伝子やタンパクよりも表現型に近くバイオマーカーとして有用とされている。大腸癌、膵癌、乳癌などにおいては、代謝産物に着目した悪性腫瘍のバイオマーカーの探索が盛んに行われている(Erben V, 2018, Long NP, 2018, Kim Y, 2010)。骨軟部肉腫においても、代謝の変化が生じている可能性は高く、その代謝産物を網羅的に解析すること(メタボローム解析)が、骨軟部肉腫におけるバイオマーカー探索に有用であることが予測される。またバイオマーカー探索にとどまらず、代謝産物の評価により新たな治療標的・予防法開発へと発展させることが可能になると想定される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、メタボローム解析を用いて骨軟部肉腫の病勢把握や予後予測に有効なバイオマーカーの探索を行うことである。さらに本研究では、微小還流装置を用いて極めて低侵襲な方法で体液組織を採取し、バイオマーカー探索と同時に新たな検査法・医療機器開発へと発展させることも第2の目的である。

3. 研究の方法

・研究の流れ

骨軟部肉腫の患者から、腫瘍組織、健常組織および血液サンプルを採取しメタボローム解析を行う。これによって解析された代謝産物・代謝経路の変化と、患者の臨床情報や術後の経過(再発・転移・腫瘍死など)との関連を評価し、バイオマーカーを探索する。さらに、微小還流技術によって、摘出後の腫瘍組織と健常組織の組織液を採取して保存しておき、バイオマーカーとなりうる物質(メタボローム解析で変化のあった代謝産物)の測定や血液検査結果との比較を行い、微小還流技術の有用性を評価する。

・対象

骨軟部肉腫に対し手術治療を要する10~70歳の高悪性軟部腫瘍の患者(N=20)

・方法

情報収集:カルテより、性別、年齢、BMI、基礎疾患(代謝異常) 病理診断、発生部位、腫瘍サイズ、遠隔転移の有無、術前化学療法の有無と内容、術前放射線療法の有無と線量などの情報を収集する。また術前に血液検査を行い(術前検査として通常行うもの) 血液サンプルの一部を用いてメタボローム解析を行う(個体のバックグラウンドの評価)。

手術で摘出した腫瘍、および健常筋組織(通常の悪性腫瘍の手術では周囲の健常組織を含めて切除する)の一部に微小還流針を刺入して微小還流を行い、組織液を採取・凍結保存する。

*微小還流針について

鍼灸用の針の周囲に還流構造をナノテクノロジーでコーティングしたもの(東北大学医工学研究科 芳賀洋一教授が開発)。径は200 μ mで、34ゲージの注射針に相当し、通常の採血などに用いられる針と比較して極めて細い。生理食塩水の組織内還流を行うことが可能で、組織液(正確には組織液から還流生理食塩水へ拡散した成分、組織液濃度に依存しているため相対比にて評価)の組成について低侵襲的な状況下で評価を行うことが可能。針に接続したinlet tubeから生理食塩水を5 μ l/minの速度で持続注入し、同じく針に接続したoutlet tubeより還流液を回収し、そのサンプルについて組成分析を行う。

手術で摘出した腫瘍、および健常筋肉組織のうち、微小還流に用いなかったサンプルを用いてメタボローム解析を行う。健常筋肉組織と比較して腫瘍組織で著明な変化を呈する代謝産物を同定し、術前情報および、再発・転移・腫瘍死の有無などの術後経過との関連を評価する(バイオマーカー探索)。経過観察期間は研究期間を考慮し術後2年とし、短期成績として報告する。

で採取した組織液を用いて、バイオマーカーとなり得る物質濃度の測定を行う。また血液検査結果との比較を行う(微小還流の有用性の評価)。

4. 研究成果

初年度は、当院の倫理委員会による申請を進めながら、月に2-4件のペースで継続的に手術を行い、患者情報や患者サンプルの採取、症例の集積を行った。2年度以降も引き続きサンプルの採

取、症例の集積を行った。しかしながら、骨軟部肉腫は稀少疾患のため、同一の組織型のサンプルが複数集まるのには時間を要するため、同一組織型を複数（統計解析可能な症例数）集積すべく集積を続けた。集積したサンプルと症例はデータベース化しており、構築したデータベースから臨床データを用いた研究を行い、骨軟部肉腫の手術待機期間と治療成績には有意な関係がないこと等を示す研究結果を明らかにした。最終的に、蓄積したサンプルをもちいた解析では、バイオマーカーとなる変化をとらえるだけの十分な結果は得られなかった。しかしながら、本研究を通してサンプルや臨床情報を集積したデータベースを作成したため、それを用いて今後も骨軟部腫瘍のバイオマーカーや新規治療開発につながる研究を継続する基盤ができた。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1．発表者名 吉田新一郎
2．発表標題 高悪性軟部肉腫の手術待機期間に関する後方視的研究
3．学会等名 第56回 日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4．発表年 2023年

1．発表者名 吉田新一郎
2．発表標題 高悪性軟部肉腫の手術待機期間に関する後方視的研究
3．学会等名 第7回 日本サルコーム治療研究学会学術集会（JSTAR2024）
4．発表年 2024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
---------	---------