

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07193

研究課題名（和文）メタボローム解析を用いた膵神経内分泌腫瘍の病態解明

研究課題名（英文）Metabolome analysis for pancreatic neuroendocrine tumor

研究代表者

岡野 圭一（OKANO, KEIICHI）

香川大学・医学部・教授

研究者番号：20314916

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：膵神経内分泌腫瘍（PanNEN）の病態は多様性に富んでおり不明な点が多い。手術治療を受けたPanNEN患者を対象として網羅的なメタボローム解析をCE-MSを用いて行った。代謝物をGrade別に比較したところ、G2、G3において腫瘍のCreatineが有意に増加していた。リンパ節転移陽性群において腫瘍のN-Acetylglutamate, SAH, Creatine, Glutathione, UDP-glucuronateの5物質が有意に増加していた。特にCreatineはPanNENの悪性度とも強い関連を認め、Creatineが今後治療標的や悪性度評価指標となりうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

手術治療を受けたPanNEN患者を対象として網羅的なメタボローム解析をCE-MSを用いて行い、いくつかの重要な代謝経路と代謝産物を同定した。その中でリンパ節転移陽性群において優位に増加していたN-Acetylglutamate, SAH, Creatine, Glutathione, UDP-glucuronateの5物質は今後の診断や治療に有用な候補代謝物である。特にCreatineはPanNENの悪性度とも強い関連を認め、Creatineが今後の新たな治療標的や悪性度評価指標となりうる可能性が示唆された。この成果はこれまで不明であったPanNENの代謝面での病態解明を大きく進めた。

研究成果の概要（英文）：The pathogenesis of pancreatic neuroendocrine tumors (PanNEN) is highly diverse and unknown. We performed a metabolome analysis using CE-MS in PanNEN patients who underwent surgical treatment. Comparison of metabolites by WHO grade showed a significant increase in tumor creatine in G2 and G3. In the lymph node-positive group, five substances, N-Acetylglutamate, SAH, Creatine, Glutathione, and UDP-glucuronate, were significantly increased in tumors. In particular, creatine was strongly associated with the grade of PanNEN, suggesting that creatine may be a potential therapeutic target and grading index in the future.

研究分野：腫瘍外科

キーワード：膵神経内分泌腫瘍 手術 キャピラリー電気泳動-質量分析(CE-MS) メタボローム解析 Creatine SAH N-Acetylglutamate

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、研究者個人に帰属します。

さらに検出された代謝物を病理組織学的分類などにより以下の通り、比較した。

WHOgrade による比較 (G1 群 vs G2, G3 群)

リンパ節転移の有無による比較

大きさ (最大腫瘍径) による比較 (カットオフ値: 30mm)

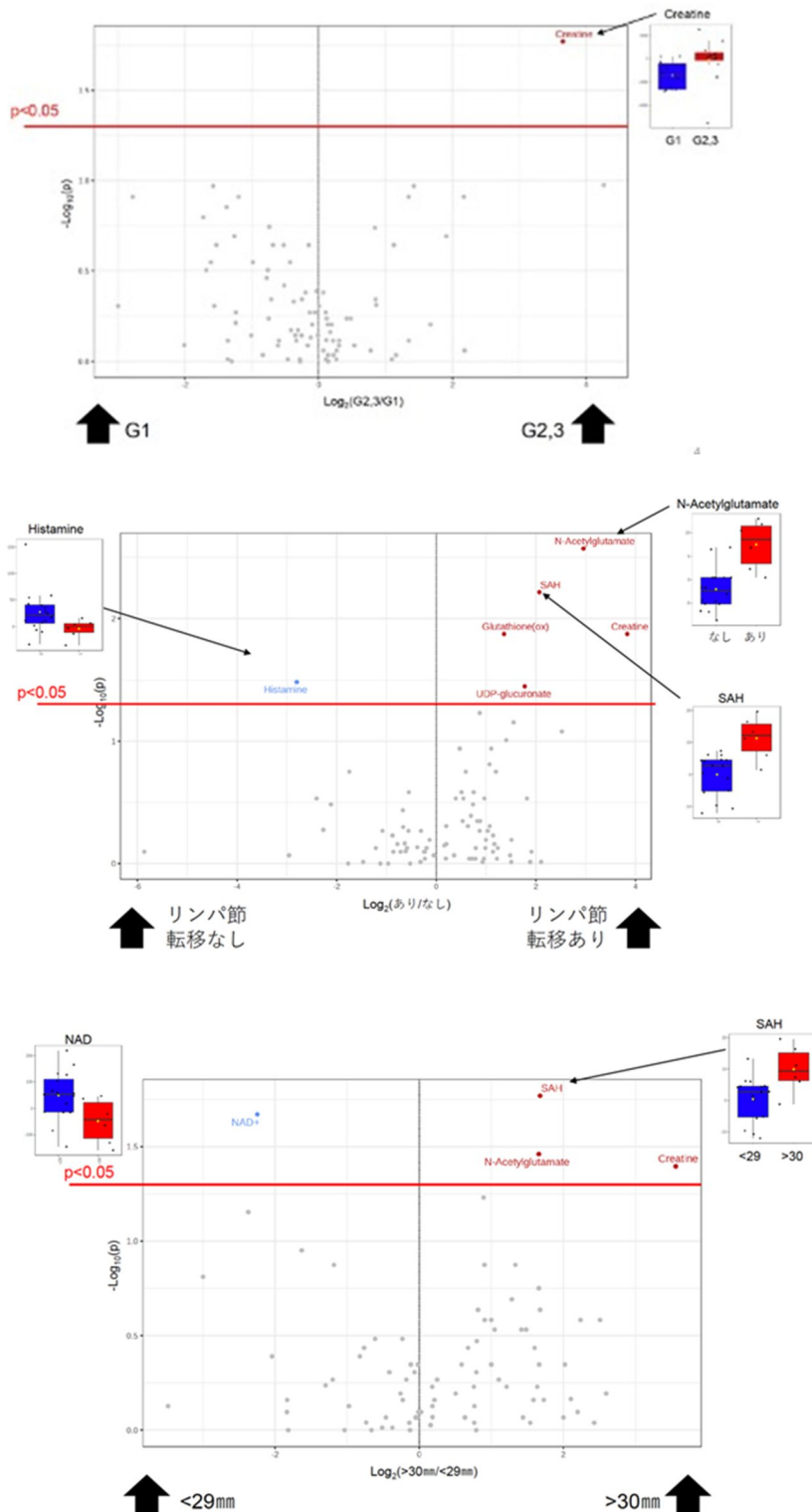
結果:

G1 群に比べ、G2, G3 群において腫瘍の Creatine が有意に増加していた。(図 A)

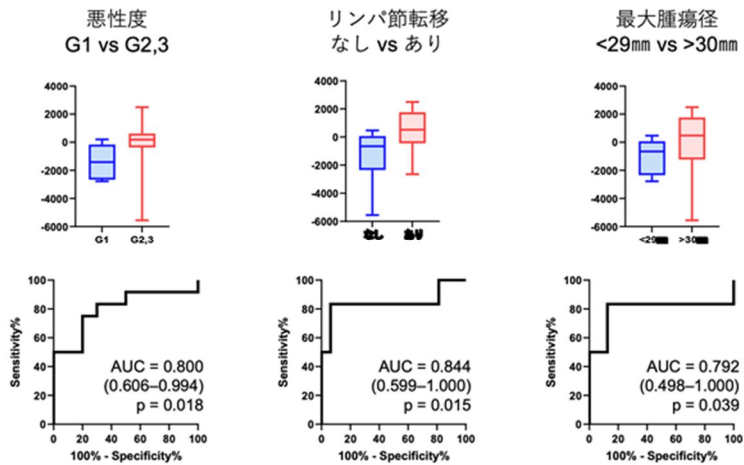
リンパ節転移陽性群において腫瘍の Creatine, SAH, N-Acetylglutamate, Glutathione, UDP-glucuronate の 5 物質が有意に増加していた。(図 B)

最大腫瘍径 >30mm 群で Creatine, SAH, N-Acetylglutamate の 3 物質が有意に増加していた。(図 C)

以上から、全てに共通して有意に増加している Creatine が悪性度に関連する代謝物と示唆された。



Creatine



17

今回の研究成果は、既報(Trends in Cell Biology, May 2022, Vol. 32, No. 5) を支持する結果であり、本研究は初めて実際のヒト膵神経内分泌腫瘍組織において悪性度と Creatine の増加の相関を確認した。

この結果は Creatine の増加を確認することにより、悪性度評価の信頼性を高められ、治療適応や再発検査の頻度などを個別化していける可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Wada Yukiko, Okano Keiichi, Sato Kiyotoshi, Sugimoto Masahiro, Shimomura Ayaka, Nagao Mina, Matsukawa Hiroyuki, Ando Yasuhisa, Suto Hironobu, Oshima Minoru, Kondo Akihiro, Asano Eisuke, Kishino Takayoshi, Kumamoto Kensuke, Kobara Hideki, Kamada Hideki, Masaki Tsutomu, Soga Tomoyoshi, Suzuki Yasuyuki | 4. 巻 52 |
| 2. 論文標題 Tumor metabolic alterations after neoadjuvant chemoradiotherapy predict postoperative recurrence in patients with pancreatic cancer | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology | 6. 最初と最後の頁 887 ~ 895 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyac074 | 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0件

〔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 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 曾我 朋義 (Soga Tomoyoshi) (60338217) | 慶應義塾大学・環境情報学部（藤沢）・教授 (32612) | |

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 |
|---------|---------|