

令和 6 年 9 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08727

研究課題名(和文)FDG集積と生物学的悪性度の関係に着目した膵癌の網羅的プロテオーム解析

研究課題名(英文)Proteomic analysis of pancreatic cancer focusing on the relationship between FDG uptake and biological malignancy

研究代表者

前田 晋平 (Maeda, Shimpei)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：90455824

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)：質量分析から得られたプロテオームデータをもとにタンパク質共発現解析を行い、重要な分子プロファイル、予後に結び付いた共発現ネットワークの同定、上流制御因子を解析することに成功した。好気性解糖の他、GLI1に制御されるnon-canonical Hedgehog pathway、IRESによるキャップ非依存的翻訳、IRE1a/XBP1経路、UPR経路の不活性化、SOX2の活性化、PALB2の変異が、膵癌の生物学的悪性度に関与していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌において同様の進行度であっても、生物学的悪性度が異なり、治療反応性、転移進展経路、予後も異なる。これまでも様々な研究が進められてきたが、さらなる病態の解明には改めて網羅的俯瞰的な解析も重要である。今回我々は新規のタンパク質共発現解析により、予後に結び付いた共発現ネットワークの同定、上流制御因子を解析することに成功した。膵癌に対する新たな治療戦略開発の第1歩となると思われる。

研究成果の概要(英文)：Using the proteome data obtained from mass spectrometry, we performed protein co-expression analysis and succeeded in identifying important molecular profiles, co-expression networks linked to prognosis, and analyzing upstream regulators. In addition to aerobic glycolysis, it was revealed that the non-canonical Hedgehog pathway controlled by GLI1, cap-independent translation by IRES, IRE1a/XBP1 pathway, inactivation of the UPR pathway, activation of SOX2, and mutations in PALB2 are involved in the biological malignancy of pancreatic cancer.

研究分野：外科学

キーワード：膵癌 PET バイオマーカー プロテオミクス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌において、FDG PET/CT は遠隔転移の存在診断に加え、FDG 集積が生物学的悪性度を反映し予後予測にも有用であることが示されている。しかし、FDG 高集積膵癌が予後不良となる機序について、特に糖代謝に関連した knowledge-based な研究は行われているものの、十分な解明には至っておらず、既存の知見にとらわれない網羅的俯瞰的な解析が望まれる。

最新がん統計によると本邦における 2018 年の癌死亡数は 37.4 万人であり、その中で膵癌死亡数は 3.5 万人と部位別がん死亡数で第 4 位となっている。部位別生存率はこの 20 年で僅かながら改善傾向にあるもののいまだに膵癌が最も不良で、世界的に罹患数が増加している中、米国では 2030 年には部位別がん死亡数の第 2 位となることが予想されている。正に最難治癌の代表であり、癌治療医にとって膵癌の治療成績向上は大きな課題である。

癌診療において、細胞のブドウ糖代謝を画像化する FDG PET/CT は遠隔転移の存在診断に有用であるのみならず、FDG 集積が癌の生物学的悪性度を反映し予後予測にも有用であることが認識されてきている。膵癌においても、これまでに申請者らは FDG 高集積が外科的切除後の独立した重要な予後不良因子であることを報告してきた。現在の膵癌治療は、古典的な TNM 分類で規定可能なその時点での「進行度」に基づいて方針が決められており、標準治療において「生物学的悪性度」は方針決定に影響を及ぼさない。一方で、術前化学療法後の FDG 集積がその後の治療方針決定に有用であるとする報告 (Truty et al. Ann Surg 2019) もあり、申請者らは、今後、重要な予後規定因子である「生物学的悪性度」を考慮した膵癌治療アルゴリズムが確立される可能性があると考えている。

これまでに、糖輸送体 GLUT1 の発現亢進、低酸素環境下における HIF-1 の発現亢進、K-ras 遺伝子変異が解糖系代謝に与える影響など、膵癌において糖代謝が重要であることが示されてきているが、FDG 高集積膵癌と FDG 低集積膵癌を俯瞰的に比較解析した報告はなく、これらの予後の違いが糖代謝そのものと直接的に関係するのか、あるいは FDG 集積を代理指標とした別の機序がその背景に存在しているのか、十分に解明されていない。また、FDG PET では部分容積効果のため、小さな腫瘍はブドウ糖の取り込みが亢進していても FDG 集積が過小評価され偽陰性として見落とされることがある。将来的に生物学的悪性度を考慮した治療アルゴリズムが確立される可能性のある中で、小さな腫瘍であっても生物学的悪性度を反映するバイオマーカーの開発が望ましい。

2. 研究の目的

本研究の目的は、膵癌の強力な予後規定因子である FDG 集積の違いに着目し、網羅的プロテオーム解析を起点として、生物学的悪性度を規定する未知の機序を探索すること、腫瘍径非依存性に生物学的悪性度を反映するバイオマーカーを開発することである。

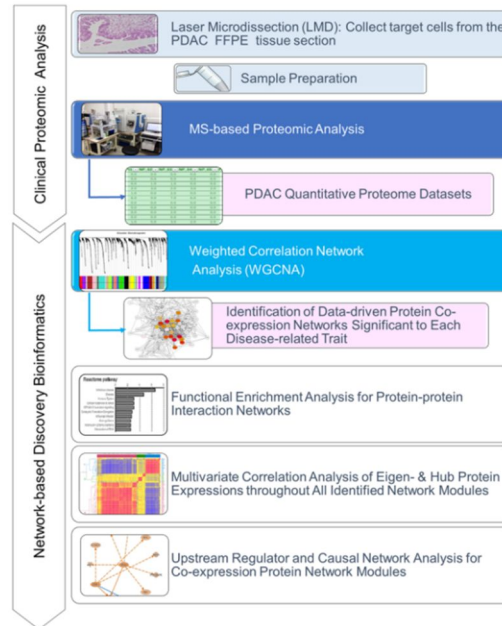
解剖学的進行度のみに基づいた従来の治療アルゴリズムに生物学的悪性度の概念を加えることで、新たな治療アルゴリズムの提案が可能となる。

これまでに、膵癌の FDG 集積に着目してプロテオーム解析を行った研究報告はない。膵癌における糖代謝の重要性を示唆する報告は散見されるが、その多くは過去の知見に基づいた knowledge-based な研究である。膵癌のメタボローム解析では、癌組織における糖代謝、特に解糖系の亢進が示されているが、これは非癌部膵組織との比較によるものである。

本研究により、FDG 高集積膵癌が予後不良となる機序が俯瞰的な視点から明らかとなり、新規治療標的の同定やコンパニオン診断につながることを期待される。また、現在の標準的膵癌治療アルゴリズムの起点となる古典的な「進行度」に加えて、「生物学的悪性度」を考慮した新たな治療アルゴリズムの提案につながる。具体例を挙げると、近年世界的に普及している術前化学療法あるいは術前化学放射線療法は解剖学的進行度(膵臓周囲血管との接触の有無など)に基づいて行われているが、生物学的悪性度を考慮することで治療方針の選択(化学療法、化学放射線療法、手術療法のいずれを行うか)が最適化する可能性がある。

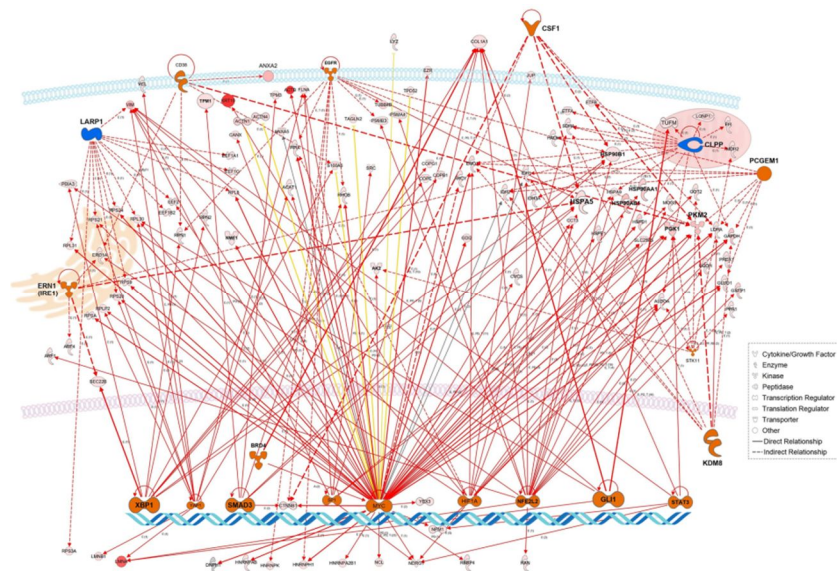
3. 研究の方法

- 質量分析による膵癌組織の網羅的プロテオーム解析
- FDG 高集積膵癌と FDG 低集積膵癌のタンパク質プロファイル比較
- Gene Ontology 解析・パスウェイ解析
- 免疫組織化学的検証
- 細胞株を用いた機能解析
- マウス Xenograft モデルを用いた解析
- 生検組織，血液における検出実現可能性の検証



4. 研究成果

質量分析から得られたプロテオームデータをもとにタンパク質共発現解析を行い、重要な分子プロファイル，予後に結び付いた共発現ネットワークの同定、上流制御因子を解析することに成功した。好気性解糖の他、GLI1 に制御される non-canonical Hedgehog pathway、IRES によるキャップ非依存的翻訳、IRE1a/XBP1 経路、UPR 経路の不活性化、SOX2 の活性化、PALB2 の変異が、膵癌の生物学的悪性度に関与していることが明らかになった。新規のタンパク質共発現解析により、膵癌に対する新たな治療戦略開発の第 1 歩となると思われた。



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 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nishimura Toshihide, Takadate Tatsuyuki, Maeda Shimpei, Suzuki Takashi, Minowa Takashi, Fukuda Tetsuya, Bando Yasuhiko, Unno Michiaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Disease-related protein co-expression networks are associated with the prognosis of resectable node-positive pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-19182-9	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 Maeda Shimpei, Mederos Michael A., Chawla Akhil, et al.	4. 巻 171
2. 論文標題 Pathological treatment response has different prognostic implications for pancreatic cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgery	6. 最初と最後の頁 1379 ~ 1387
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.surg.2021.10.015	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 該当する

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------