

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09253

研究課題名（和文）がん患者終末期における予後予測分子マーカーの検索

研究課題名（英文）Search for prognostic molecular markers in terminal stage of cancer patients

研究代表者

篠原 直弘（Shinohara, Naohiro）

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教

研究者番号：60869163

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：がん骨転移患者に適切な治療を提供するために分子標的療法などの治療内容に左右されず、終末期の患者において普遍的に変化する定量化可能な分子マーカーがあれば、客観的な予後予測ツールとして非常に有用であると考え研究を開始した。当院骨転移外来患者を受診する転移性骨腫瘍患者において血液サンプルを採取し、プロテオーム解析に提出した。解析結果より、予後3ヶ月以内 vs 予後6ヶ月以上を比較し有意に発現が変化し、かつ非担癌者のサンプルと比較し、大きく発現が変化する分子が5個同定された（t検定 $p < 0.01$ ）。今後これらの分子に関し解析を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨転移癌患者において、予後不良を予測しうる可能性のある分子を5つ確認することができた。5つの分子ともに癌の進行度に関連するとの報告があり、さらなる追試にて予後予測マーカーとして実臨床でも使用できる可能性が示唆される。特に1つの分子は骨代謝においても関連が報告されており、今まで報告のない骨転移に普遍的に使用できるマーカーの可能性がある

研究成果の概要（英文）：We initiated this study based on the idea that a quantifiable molecular marker that changes universally in terminally ill patients would be a very useful objective prognostic tool for providing appropriate treatment to patients with bone metastases from cancer, regardless of the nature of the treatment, such as molecular targeted therapy. Blood samples were collected from patients with metastatic bone tumors visiting our bone metastasis outpatient clinic and submitted to proteomic analysis. The analysis identified five molecules whose expression changed significantly in patients with a prognosis of 3 months or less compared to those with a prognosis of 6 months or more, and whose expression changed significantly compared to samples from non-cancer patients (t-test $p < 0.01$). Further analysis of these molecules is planned.

研究分野：orthopaedic surgery

キーワード：terminal stage of cancer bone metastasis prognostic prediction

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん骨転移患者に適切な治療を提供するためには正確な予後評価が必須であるが、終末期患者の予後予測は 20%と低い合致率である。患者の予後を予測する指標として、New 片桐スコア、徳橋スコア、revised 徳橋スコアが使用される。ただしこれらのスコアリングの信頼性については議論の余地がある。仮に、今後より信頼度の高いスコアリングが開発されたとしても分子標的治療の進歩に伴う生命予後改善が予想され、常に再検討が必要となろう。したがって、これらの分子標的療法などの治療内容に左右されず、終末期の患者において普遍的に変化する定量化可能な分子マーカーがあれば、診療科によらず客観的な予後予測ツールとして非常に有用であると考え研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、骨転移を有するがん終末期患者における普遍的な血中分子マーカーの同定である

3. 研究の方法

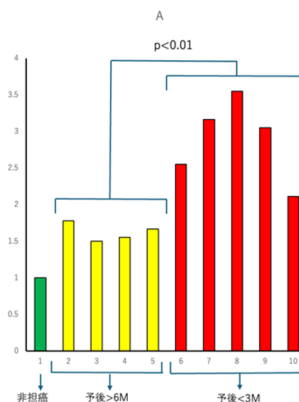
当院骨転移外来患者を受診する転移性骨腫瘍患者において、手術を検討する症例の血液サンプルを採取した。採取した血液は遠心分離し、血漿をカラム処理しクライオチューブに入れて液体窒素に保存した。症例数が集積したところで、予後 3 ヶ月以内 5 例 予後 6 ヶ月以上 4 例をプロテオーム解析に提出した。

解析結果より、予後 3 ヶ月以内 5 例 vs 予後 6 ヶ月以上 4 例を比較し有意に発現が変化する分子が 7 個同定された (t 検定 $p < 0.01$)。このうち、予後 3 ヶ月以内 5 例のサンプル全てで非担癌者のサンプルと比較し、1.5 倍以上発現が上昇、あるいは 2/3 以下に発現が低下する分子を確認したところ 5 個が同定された。(以下 仮に分子 A 分子 B 分子 C 分子 D 分子 E と表記)

4. 研究成果

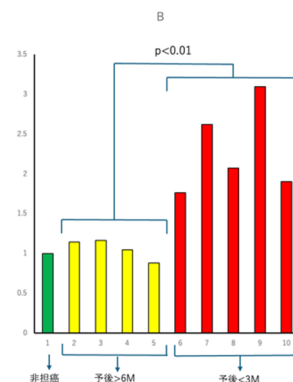
(1)分子 A

分子 A レベルの上昇は、癌の進行、転移、予後不良と関連することを示唆する研究がある一方で、分子 A は血管新生やアポトーシスを調節することによって抗腫瘍効果も有する可能性を示す研究もある。



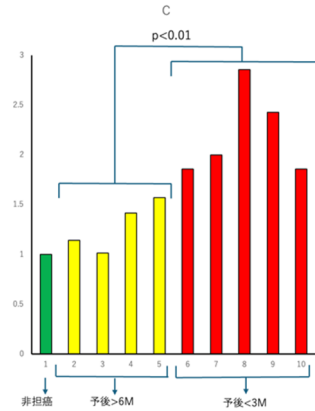
(2)分子 B

分子 B は細胞の移動能、浸潤能に影響を与え、癌の進行に関連する可能性が示唆されている。また骨芽細胞や骨形成因子のシグナル伝達に影響を与えることが報告される。癌の骨転移を示唆する全く新規のマーカーとなりうる可能性がある



(3)分子 C

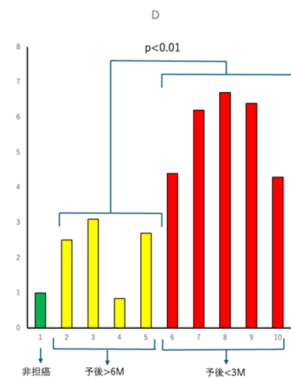
分子 C は腫瘍細胞の運動性の亢進、浸潤、転移などのメカニズムを通して、癌の進行に関係していることが報告されている。



(4)分子 D

血管内皮で細胞増殖、運動性、走化性を刺激し、細胞周期と間質液の恒常性を調節していることが報告される。

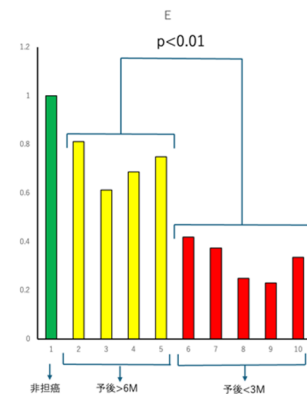
分子 D が様々な癌に関連し、腫瘍細胞においても腫瘍の成長、浸潤、転移、血管新生に影響を及ぼしていることが報告される。



(5)分子 E

成長、代謝、さまざまな生理学的プロセスを制御していることが示唆されている分子である。

分子 E が癌の進行に関係していることを示唆することが報告されている。また関連する経路や受容体の変異や過剰発現も癌の進行に重要な関連が報告される。



今後の展望

まずは、中間報告として前述の5つの分子に関し論文を作成する。またプロテオーム解析は網羅的な解析のため、1検体あたり20-30万円の費用が必要でありサンプル数を揃えるのが費用の面で困難であったが5つに限定した場合、コストがかなり抑えられサンプル数を増やした追試や機能解析が現実的なものとなると思う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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	前田 真吾 (Maeda Shingo) (60353463)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・特任教授 (17701)	
研究分担者	佐々木 裕美 (Shasaki Hiromi) (60773380)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師 (17701)	

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