

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462027

研究課題名(和文) 唾液メタボローム解析による大腸腫瘍の診断法確立

研究課題名(英文) examination of the colorectal cancer marker using metabolomics from saliva

研究代表者

勝又 健次 (Katsumata, kenji)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：10214347

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：唾液のメタボロームの分析の結果、健常者と大腸癌患者では15種類、ポリープ患者では18種類に有意差を認めた。一方で、ポリープと癌の患者では1種類のみの有意差が確認された。N1-Acetylspermidinに着目すると、大腸癌患者、ポリープの患者においても感度と特異度において非常に優れていた。癌のスクリーニングを目的とした研究であり、健常者に対し、大腸癌とポリープをもつ疾患群として解析を行ったところ、AUC=0.848で癌単独と比べ、より優れた検出力が得られた。この結果より現状での便潜血検査では検出できない可能性のある早期癌や、前癌病変であるポリープの存在を検出できる可能性が高いと考えられる

研究成果の概要(英文)：As for the analytical results of the salivary metabolome, the patients with colorectal cancer showed a significant difference to 15 kinds with a healthy subject. the polypous patients showed a significant difference to 18 kinds. Whereas a significant difference only for one kind was confirmed in the patients with polyps and cancer. We were very superior in sensitivity and specificity in patients with colorectal cancer, the patients with polyps, all when we paid our attention to N1-Acetylspermidin. After being a study for the purpose of the screening of the colon cancer and polyp and analyzing it for a healthy subject, as compared with former cancer alone more excellent detection power was obtained in AUC = 0.848. As a result, it is thought to be more likely to detect the presence of the early cancer and polyp which it may not detect by the fecal occult-blood testing under the present conditions to be guessed more

研究分野：大腸癌

キーワード：大腸腺腫 大腸癌 診断 唾液 尿 メタボローム

1. 研究開始当初の背景

本国においての進行大腸癌の治療成績は臨床試験などを参考にすると欧米より優れた成績を示しているが、死亡率の高さは欧米に比べて高い。これは本邦においては進行がんで診断される患者の率の高さが推測される。さらに日本における癌の部位別年齢調整死亡率では大腸癌は男性・女性ともに非常に高い傾向にある。これらの多くの症例はポリープから癌になり、大腸ポリープで診断した時には内視鏡的切除で根治でき、早期癌であれば 95%程度の根治が望める。従って、早期発見・早期治療が極めて重要であるが、本邦における大腸癌検診率は欧米と比べてもはるかに低いのは事実であり、現在広く行われている便潜血検査より簡便かつ感度の優れた新たなスクリーニング検査が必要である。

2. 研究の目的

現在行われている便潜血検査は、陽性の場合でも大腸癌の頻度は比較的少なく、実に 100 人陽性患者がいても 6 人程度にしか大腸癌は発見されない。腺腫の患者を含めても 4 割に満たないのが現状であり、半数以上の患者が侵襲的な大腸内視鏡検査を受けていることになる。また進行癌でも 10%、早期癌であれば 50%の患者が見逃されているといった統計学上の数値もけして見過ごすことはできない事実である。

そこで、近年に急速に発展した分子生物学的手法やオミクス解析などの網羅的な測定法によって、癌細胞が示すその特徴的な代謝の機序が徐々に明らかになり、癌細胞がグルコースを活発に取り込み解糖系を亢進させることは Warburg 効果として広く知られ、PET に見るような画像診断にもその特異的な代謝経路が応用されている。癌細胞がなぜエネルギー効率の悪い解糖系を積極的に亢進させるのか疑問視されていたが、最近では癌細胞が活発に増殖するためにはエネルギー源となる ATP だけでなく核酸やタンパク質、脂質などの生体高分子の存在が不可欠であり、それらの原料であるアミノ酸、ヌクレオチド、脂肪酸といった低分子化合物を、代謝によって大量に生合成する必要があるからだとされている。今回我々が着目したのは、これら癌の増勢に関わる代謝物で、これらを網羅的に測定する方法をメタボロミクス(メタボローム解析)と呼ぶ。現在様々な癌種でメタボローム解析が行われているが、最近では大腸癌においても、特異的な代謝産物が報告されており、スクリーニング検査において有用であると示唆されてきている。そこで今回、

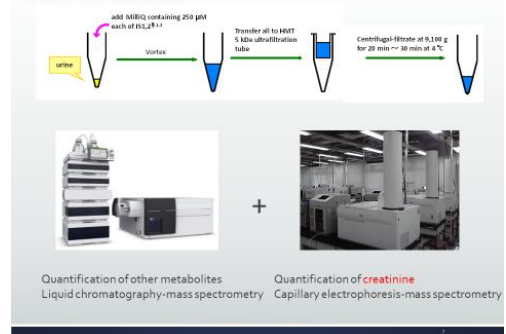
採血などよりもさらに非侵襲的、かつ簡便に収集可能な唾液を用いて、そのバイオマーカーの探索を行なった。

3. 研究の方法

メタボロームは、アミノ酸、アミン、ヌクレオチド、糖、脂質などを含む低分子量代謝物の総体であり、一般に DNA、RNA およびタンパク質は含めず、それらの分解物が解析対象となる。代謝物の物理化学的性質は、特定溶媒への溶解性、イオンの電荷、揮発性および分子量などの多様な要素を含んでいる。現段階では、単一の機器ですべての代謝物質を一斉に分析する手法はない。そのため、主に 3 種類のモダリティによって各々の分離装置の得意とする物質を分離し、質量を測定する分析装置にかけ、相補的に組み合わせることが要求される。現在われわれのサンプルもこれらすべてのモダリティを用いて解析中であり、液体クロマトグラフィーを用いた結果が判明している。

(測定方法) 唾液サンプルの処理は、検査直前に素磨きを行い、患者に唾液を採取してもらう。検体料としては、400 µl 以上が必要となり、遠心管にメタノールとともに内包し、遠心をかけながら余計なタンパク質や脂質、核酸などを排除したのちに、分離定量装置にかけて定量を行う。他の癌種において過去の論文などその特異性が報告されているものを中心に、25 種類の代謝物の解析を行った。

Material & Methods

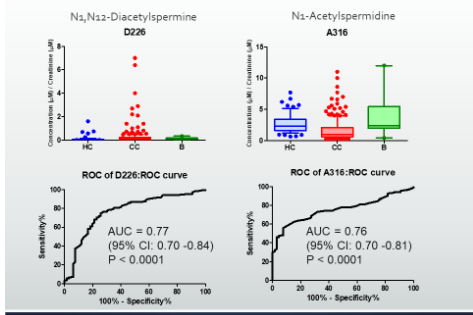


4. 研究成果

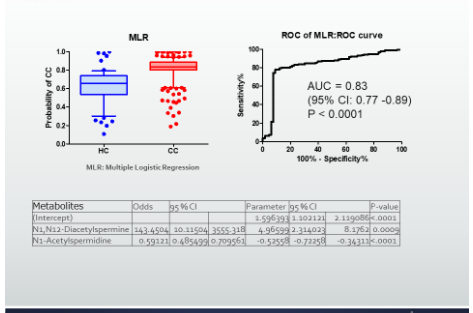
健常者と大腸癌患者では 15 種類、健常者とポリープ患者では 18 種類に有意差を認めた。従って、健常者に対してポリープや癌を持った疾患群では今回測定した 25 の代謝物中 19 種類に有意差を認めた。一方で、ポリープと癌の患者では一種類のみの有意差が確認されるにとどまった。いくつか有意差の認められたものうちとりわけ強い有意差を認めた、この N1-Acetylspermidin に

着目すると、大腸癌患者、ポリープの患者、いずれにおいても感度と特異度において非常に優れていた。
癌のスクリーニングを目的とした研究であることより、健常者とポリープ群を一括りにして解析を行ったところ、ROCカーブは0.728となり、一方でこれを健常者に対し、大腸癌とポリープをもつ疾患群として一括りにして解析を行ったところ、AUC = 0.848 で先の癌単独と比べ、より優れた検出力が得られた。

Results



Results



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

Uryinary Polyamine Biomarker Panels with Machine-Learning Differentiated Colorectal Cancers, Benign Disease, and Healthy Controls Tetsushi Nakajima, Kenji Katsumata, Hiroshi Kuwabara, Masanobu Enomoto, Tetsuo Ishizaki, Akihiko Tuchida Masahiro Sugimoto International Journal of Molecular science 2018 19 756 doi.10.3390 査読あり

〔学会発表〕(計4件)

International association of surgeons, gastroenterologists and oncologist
Salivary biomarker discovery for colon cancer using metabolomics
Hiroshi Kuwabara, Masahiro Sugimoto, Masanobu Enomoto, Tetsuo Ishizaki, Kenji Katsumata, Akihiko Tuchida
2018年

第118回日本外科学会総会

唾液メタボロームを用いた大腸腫瘍の臨床的診断技術の確立

乗原寛 杉本昌弘 榎本正統 石崎哲央
永川裕一 勝又健次 土田明彦 2018年

第87回大腸癌研究会

唾液メタボロームを用いた大腸腫瘍の臨床診断技術の確立

乗原寛 杉本昌弘 榎本正統 石崎哲央
永川裕一 勝又健次 土田明彦 2017年

第63回国際外科学会日本支部会

Examination of the colorectal cancer marker using metabolomics from urine analysis Tetsushi Nakajima, Kenji Katsumata, Hiroshi Kuwahara, Masanobu Enomoto, Tetsuo Ishizaki, Masahiro Sugimoto, Akihiko Tuchida
2017年

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

勝又 健次 (Katsumata Kenji)
東京医科大学・医学部 教授
研究者番号：10214347

(2) 研究分担者

砂村 眞琴 (Sunamura Makoto)
東京医科大学・医学部 教授
研究者番号：10201584

(2) 研究分担者

杉本 昌弘 (Sugimoto Masahiro)
東京医科大学・医学部 教授
研究者番号：30458963

(2) 研究分担者

土田 明彦 (Tsuchida Akihiko)
東京医科大学・医学部 教授
研究者番号：50207396

(2) 研究分担者

粕谷 和彦 (Kasuya Kazuhiko)
東京医科大学・医学部 兼任教授
研究者番号：80307313

(2) 研究分担者

久田 将之 (Hisada Masayuki)
東京医科大学・医学部 助教
研究者番号：50385100
(平成 26 年度分担者より削除)

(2) 研究分担者

石崎 哲央 (Ishizaki Tetsuo)
東京医科大学・医学部 講師
研究者番号：00424531

(3) 連携研修者

()

(4) 研究協力者

()