

メタボローム解析による膵癌タイプ別分類の集学的治療への応用

名古屋大学大学院医学系研究科

消化器外科学 講師 山田 豪

名古屋大学大学院医学系研究科

消化器外科学 病院助教 園原 史訓

名古屋大学大学院医学系研究科

消化器外科学 助教 林 真路

1. 研究の背景・目的

局所進行膵癌に対する切除後再発形式は、「**局所進展タイプ**」と「**遠隔転移タイプ**」に大きく二分される。治療として、化学療法は全身治療であり、化学放射線療法は局所治療に重点が置かれるため、腫瘍の性質、患者個々に適したテーラーメード治療が不可欠である。

「**メタボロミクス**」とは、生命活動によって生じる特異的な内因性代謝物を網羅的に検出・解析し、生体内のメカニズムを調べる研究分野であるが、代謝物が遺伝子・蛋白質と比較して表現型に直結することから脚光を浴びている。質量分析装置の進歩により、低分子化合物を検出するだけでなく、体液中に含まれる分子集団を解析・マッピングする「**メタボローム解析**」が可能となり、診断ツールなどの用途に活用され始めている。膵癌でも早期診断に血液中の ApoA2 アイソフォームが有用であると報告された (*Honda K. et. al Sci Rep. 2015*)。

本研究では膵癌細胞株を用い、液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS) により網羅的に代謝物を分析・同定し、EMT status をもとに上皮系腫瘍と間葉系腫瘍の群間比較を行い、変動代謝物を同定する。さらに、膵癌の術前血液サンプルを用いてターゲット代謝物を測定し、臨床病理学的因子、予後、再発形式との相関を解析するとともに、「**メタボローム解析**」を活用した新たな膵癌術前タイプ別分類法を確立する。

2. 研究の対象ならびに方法

これまでの研究成果から、膵癌細胞株の EMT に関する上皮系あるいは間葉系細胞のステータスが判明しているため (Yamada S, Fuchs BC. *Surgery* 2013)、この二群間の代謝物・代謝酵素を網羅的に解析することにより、ターゲットとなる代謝物をピックアップする。上皮系と間葉系それぞれの膵癌細胞株を Bligh-Dyer 法により処理を行い、水溶性代謝物を含む分画を抽出し、液

体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS) によるメタボローム解析を行う。液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS) として、当施設の分析機器部門で共有している高感度のトリプル四重極システムである QTRAP®6500+ (SCIEX 社) を利用する。

2011 年から 2016 年までに当教室にて切除を施行した、①膵癌患者 (150 人)、②IPMN 患者 (100 人)、③その他膵腫瘍患者 (50 人)、④健常者 (10 人) の術前血液サンプルを用い、先に同定した代謝物および代謝酵素を測定する。膵癌患者においては EMT status との相関、臨床病理学的因子、予後、再発形式 (局所再発、肝転移、腹膜播種、肺転移) との関連性を解析し、膵癌患者のタイプ別分類法を確立する。また、その他の膵腫瘍においては悪性化への関与を解析する。

3. 研究結果

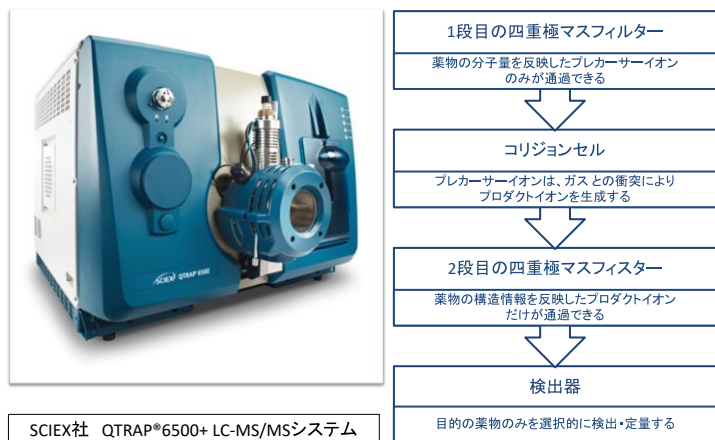
教室が保有している膵癌細胞株において、EMT status として上皮系と間葉系が判明しているそれぞれの膵癌細胞株をピックアップし、上記手法により処理を試みた。また、当施設の分析機器部門で共有している QTRAP®6500+ (SCIEX 社) を利用して測定を開始した。

4. 考察

本研究において、まずは上皮系と間葉系それぞれの膵癌細胞株による網羅的解析が必要である。そのため、Bligh-Dyer 法により処理を行い、水溶性代謝物を含む分画を抽出するステップが必要であるが、当初の予定から進行が遅れた。これらの分画を QTRAP®6500+ で測定しなければいけないが、初年度においてはパイロットスタディの段階である。

今後は本測定を終了させ、網羅的解析の完遂、さらにはピックアップされた代謝産物に

クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS)



関して膵癌臨床検体での測定が必要である。

5. 文献

1. Yamada S, Fuchs BC, Fujii T, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition predicts prognosis of pancreatic cancer. *Surgery*. 2013;154(5):946-954.
2. Yamada S, Okumura N, Wei L, et al. Epithelial to mesenchymal transition is associated with shorter disease-free survival in hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(12):3882-3890.
3. Yamada S, Fujii T, Shimoyama Y, et al. SMAD4 expression predicts local spread and treatment failure in resected pancreatic cancer. *Pancreas*. 2015;44(4):660-664.
4. Yamada S, Fujii T, Yokoyama Y, et al. Phase I study of chemoradiotherapy using gemcitabine plus nab-paclitaxel for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 [Epub ahead of print].

6. 論文発表

昨年後までにはなし。