



Title	Metabolic profiling により同定された膵癌特異的代謝産物の膵液解析による膵癌術前診断への応用
Author(s)	大内田, 研宙
Citation	癌と人. 2010, 37, p. 39-40
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23569
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Metabolic profiling により同定された膵癌特異的代謝産物の 膵液解析による膵癌術前診断への応用

大内田 研 宙*

膵癌は、日本で癌死上位の主要な悪性疾患でありながら、その5年生存率が3%とここ30年間でほとんど改善していない。現在、根治切除だけが唯一治癒の可能性のある治療法であるが、80%以上が診断時に進行しており手術の適応にならない。そのため、早期診断法や新規治療法の確立が強く望まれている。これまでに診断マーカーや治療効果予測マーカーを検索する

ため、mRNA の発現など microarray を用いた網羅的な解析や mass spectrometry による蛋白発現の報告がなされてきたが、依然として確立した新規のマーカーや治療標的はない。

代謝産物はゲノム情報の最終的表現である形質発現であり、細胞の働きを包括的に理解する時、代謝産物の網羅的解析であるメタボロミクスはきわめて重要である。最近、九州大学農学

部の研究グループにより標品非依存性でハイスルーブットに数百から数千の化合物を網羅的に解析する手法が確立された。この手法は感度・精度とも向上しており、きわめて信頼性の高いメタボローム解析が微量サンプルから可能となった。これまでのMS解析は、おもに細胞や組織から抽出した蛋白を標的としており、膀胱のような間質成分に富む癌組織においては、その解析が容易ではなく、マイクロダイセクションにより切り出した細胞から蛋白を抽出して解析するという非常に大きな労力を必要とした。しかしながら、上記の手法では、細胞を直接MS解析する手法を用いるため、感度が上昇するだけでなく、細胞特異性が高まり、真に癌細胞で発現異常を来す分子の同定が可能となっている。

本研究では膀胱細胞、膀胱組織など人由来のサンプルを対象として、低分子化合物である代謝産物の網羅的な解析を行い、膀胱特異的な代謝物を同定し、その診断マーカーあるいは治療効果予測マーカーとしての意義を検討する。癌と正常細胞との比較により同定された代謝物に関しては、膀胱組織だけでなく、膀胱の前癌病変も対象に含め、発癌過程のどの時期にその異常が生じるかを詳細に検討する。その結果得られた膀胱特異的代謝産物の膀胱液中での定量解析を行い、術前膀胱液診断への臨床応用を検討していく。

最初に、代謝産物による治療効果予測マーカーの同定に取り組んだ。これまで切除以外に治療法の選択肢がなかった膀胱においてもゲムシタビンが登場し、その後TS1など他の薬剤の有効性も示唆されている。今後膀胱においても個別化治療の導入が進むと考えられる。現在までDNA mutationやメチレーション、mRNA、蛋白レベルにおける解析により膀胱

の治療予測因子の同定が進められてきたが、確定的なマーカーは見つかっていない。今回、膀胱における治療抵抗性に関わる代謝産物を同定するため、複数のゲムシタビン抵抗性株 (Suit-2, Capan-1) を樹立した。LCMS-IT-TOFを用いて、樹立した各種抵抗性株および親株の細胞内代謝物を測定した。得られた各種MSスペクトルデータは、SIMCA-P+ (Umetrics) を用いた多変量統計解析に供した (直行型部分最小二乗法判別分析)。各種治療抵抗性株において、親株と比較して発現変動を示す複数のMSピークが認められた。さらに発現変動を示すMSピークの中から、両者の違いに対する寄与度の高いMSピークのアサインメントをデータベース照合ならびにMS/MS解析により行った。その結果、膀胱の治療抵抗性に関連する複数の代謝物が同定され、メタボリック・プロファイリング法により治療抵抗性に関連する代謝物が複数同定され、これらの代謝産物が個別化治療のための指標になる可能性が示唆された。現在、手術切除組織を用いた解析を進めており、予後や術後の補助化学療法の効果などの臨床情報との付き合わせが可能な凍結サンプルを用いることにより、新たな抗癌剤の感受性予測マーカーとなりうる代謝物を同定し、さらに尿中や血中においてマーカーとして有用があるか検討していく予定である。

最後になりましたが、大阪癌研究会より一般学術研究助成金を賜り、このように研究を進めてくることができました。深く感謝いたしますとともに、貴財団の今後の益々のご発展を祈念いたします。

*九州大学大学院医学研究院 臨床・腫瘍外科
平成20年度一般学術研究助成金交付者