

学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	20D713	氏名	長尾 美奈
論文題目	Serum CA19-9 and metabolite hypotaurine are predictive markers for early recurrence of pancreatic ductal adenocarcinoma		

(論文要旨)

【目的】浸潤性膵管癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma; 以下PDAC) は外科的切除を施行できたとしても、非常に予後の悪い疾患である。その理由として、外科的切除後約80%の患者が再発しており、その半数は術後1年以内の早期に再発していることが挙げられる。これまでに、PDACの早期再発因子として、腫瘍径やリンパ節転移の有無、腫瘍マーカーであるCA19-9値などが報告されてきた。このような臨床病理組織学的な側面からは多数の報告があるが、メタボローム解析に焦点をあてた報告はほとんどない。本研究では、臨床病理組織学およびメタボローム解析を行い、PDACの早期再発に関連する因子を探索した。

【方法】2011年から2020年の間に香川大学医学部附属病院でPDACに対する膵切除術を受けた患者を対象とした。1年以内に再発した患者をER (Early Recurrence群)、1年以上経過して再発または観察期間で再発がみられなかった患者をNER群 (Not Early Recurrence群) と定義した。臨床病理組織学的因子およびメタボローム解析の結果により比較検討した。メタボローム解析には、PDAC組織および正常膵組織のサンプルを採取し切除直後に-80℃下で凍結保存したものをを用い、CE-MS (capillary electrophoresis-mass spectrometry) により解析を行った。

【結果】79人の患者が対象となり、ER群30例、NER群49例であった。臨床病理組織学的には、11の予測因子 (術前CA19-9値、FDG-PETのSUV値、手術時間、出血量、術後CA19-9値、術後補助化学療法の有無、腫瘍径、リンパ節転移の有無、前方浸潤の有無、後方浸潤の有無、門脈浸潤の有無) が早期再発因子として同定された ($P=0.009, 0.026, 0.028, 0.017, <0.001, 0.004, 0.002, 0.009, 0.008, 0.041$)。メタボローム解析では、ヒポタウリン値のみが早期再発の有意な危険因子であった。臨床病理組織学的因子とメタボローム因子を含む多変量解析では、術前CA19-9値 (≥ 262) とヒポタウリン値 ($\geq 61.12 \text{ nmol/mg}$) が早期再発因子であった ($P=0.045, 0.049$, Table 3. 参照)。

Table 3. Multivariate analysis of the clinical and metabolic factors affecting recurrence within 1 year after pancreatectomy for PDAC

		ER (n=30) ^b	NER (n=49) ^c	OR	95%CI	Pvalue ^{**}
CA19-9 (U/ml) ^a	≥ 262	17 (57%)	13 (27%)	3.16	1.03-9.74	0.045
SUV in FDG-PET ^a	≥ 5.40	16 (55%)	12 (21%)	2.18	0.72-6.61	0.169
Tumor size (cm) ^a	≥ 3.0	18 (60%)	14 (31%)	2.58	0.87-7.65	0.087
Hypotaurine (nmol/mg) ^a	≥ 61.12	21 (70%)	21 (43%)	3.11	1.01-9.63	0.049

^{**}Logistic regression analysis

^aThe cutoff value of CA19-9, SUV in FDG-PET, tumor size, and hypotaurine were determined by the ROC curves

^bRecurrence within 1 year after surgery

^cRecurrence at more than 1 year after surgery or no recurrence

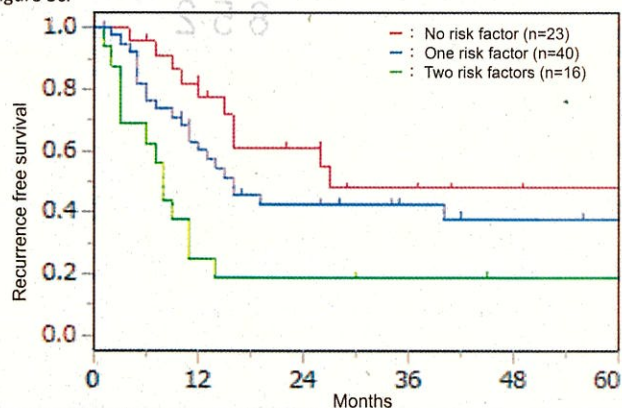
術前CA19-9値(≥262)またはヒポタウリン値(≥61.12nmol/mg)のいずれも当てはまらない場合は、術後1年時点での無再発生存率が77.4%で、いずれか一方を満たす場合は60.1%であった。特筆すべきは、両因子を満たす場合はわずか25%と有意に術後1年での無再発生存率が低かったことである (Figure 3c. 参照)。

【考察】術前CA19-9値についてはこれまでもPDAC術後早期再発因子として報告されていたが、今回の検討でも同様の結果となった。さらに、これまでほとんど報告のなかったメタボローム解析を用いた検討を行ったことで、新たに早期再発因子としてヒポタウリンが関連していることが示唆された。ヒポタウリンは、タウリン-ヒポタウリン経路の中間産物であり、酸化

ストレスや膜損傷について癌と関係している。タウリンも同様のはたらきを有し癌と関係しているが、ヒポタウリンはタウリンよりもPDACの早期再発の指標として優れていると考えられる点を以下に挙げる。まず、ヒポタウリンはタウリンよりもはるかに反応性が高く、タウリンの100-10,000倍の速度定数で迅速かつ効率的に酸化物質と反応する。次に、ヒポタウリンは細胞質や細胞外に豊富に存在しており、カタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼなどと共に抗酸化物質として働くと考えられる。最後に、ヒポタウリンはタウリンよりも検出法の誤差を受けにくい。ペルオキシタウリン(タウリンと過酸化水素からなる)はタウリンと同様に溶出するため区別ができないことや、タウリンは魚介類などの食事の影響を受ける可能性があるが、ヒポタウリンにはそのような誤差は生じない。以上より、ヒポタウリンはタウリンよりもPDACの術後再発の良い指標となると考えられる。Limitationとして、今回は手術検体から採取した組織サンプルを用いたので、術前組織を用いても同じ結果が得られるとは言えないことが挙げられる。超音波内視鏡-細針吸引(EUS-FNA)組織を使用できれば理想的であるが、組織量が少ないため現状では困難である。PDACにおけるヒポタウリンの発現を評価できる方法として、EUS-FNA組織の免疫染色またはポリメラーゼ連鎖反応、リキッドバイオプシー、PET評価が可能性のあるアプローチであり、取り組むべき次の課題であると考えている。

【結論】今回の結果は、ヒポタウリンがPDAC術後早期再発に関連する代謝産物である可能性を示唆した。術前CA19-9値とヒポタウリンの両者を用いることでPDAC術後早期再発の予測に非常に有用であると考えられた。

Figure 3c.



Number of risk factors	12 months RFS rate	No (n=23)	One (n=40)	Two (n=16)
No	77.4%		0.144	< 0.001
One	60.1%			0.010
Two	25.0%			

掲載誌名

Pancreas

第 卷, 第 号

(公表予定)

採用年月

令和5年 12月

出版社(等)名

Lippincott Williams & Wilkins

Peer Review

有

無

(備考) 論文要旨は、日本語で1,500字以内にまとめてください。