

FFPE組織を用いたレトロスペクティブプロテオミクスによる 膵癌新規予後予測マーカーの探索

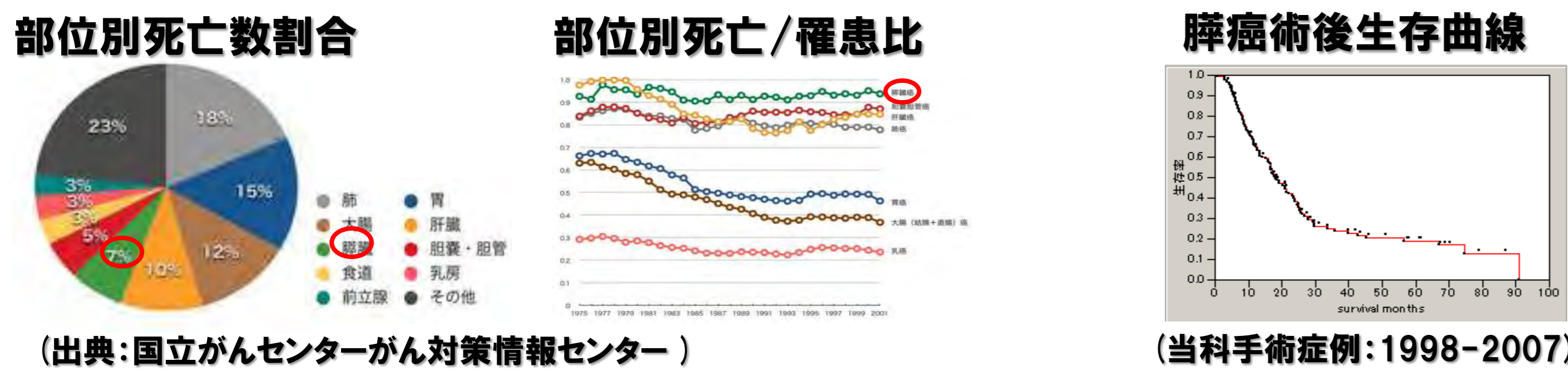


- 1) 東北大学病院 肝胆膵外科, 2) 東北大学大学院医学系研究科 附属創生応用医学研究センター,
3) 北海道大学 薬学研究院 構造生物学分野, 4) 独立行政法人 物質・材料研究機構 ナノテクノロジー融合センター,
5) 株式会社 バイオシス・テクノロジーズ, 6) ライカマイクロシステムズ株式会社, 7) エーエムアール株式会社,
8) 東北大学大学院医学系研究科 統合がん治療外科学分野, 9) 東京医科大学 第一外科学講座

高舘達之¹⁾, 小野川徹¹⁾²⁾, 藤井清永³⁾, 元井冬彦¹⁾, 前田晋平¹⁾, 森川孝則¹⁾, 竹村太郎⁴⁾, 箕輪貴司⁴⁾, 三上紗弥香⁵⁾, 前田めぐみ⁶⁾, 山田誠子⁶⁾, 福田哲也⁵⁾, 坂東泰彦⁵⁾, 碓井史彦⁷⁾, 力山敏樹¹⁾, 片寄友¹⁾⁸⁾, 江川新一¹⁾, 花方信孝⁴⁾, 西村俊秀⁹⁾, 海野倫明¹⁾²⁾

【背景】

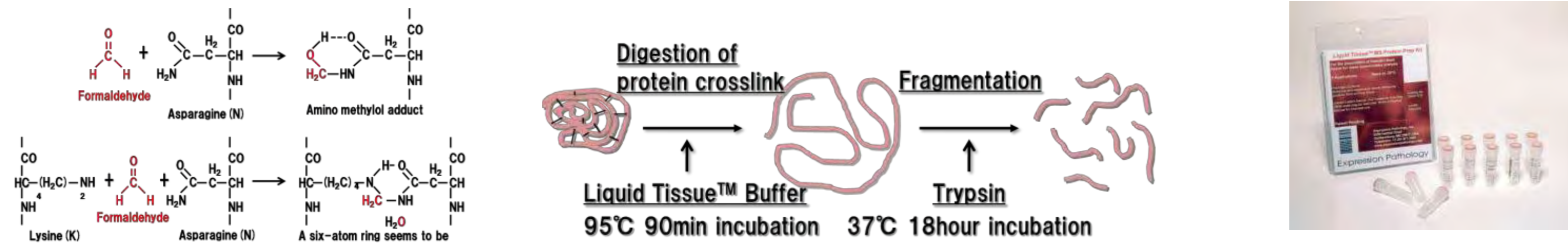
膵癌は診断、治療ともに困難で、極めて予後不良な癌である。長期生存を得るための唯一の治療法は根治的外科切除であるが、切除後の再発率も極めて高い。予後改善のため、早期診断、治療方針の確立、治療効果予測などに寄与するバイオマーカーの探索が近年活発に行われている。



ホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin-fixed paraffin-embedded; FFPE) 組織は、

- ① ごく一般的な手術標本の保存方法である。
 - ② 過去の症例が大量に保管されている。
 - ③ 臨床情報が付加している。
 - ④ 病理診断を目的として作成されているため、病変部を十分に利用できる。
- などの理由から、バイオマーカー探索には非常に優位性の高い臨床材料である。

近年になり、FFPE組織中のホルマリンによるアミノ酸同士のクロスリンクを解除し、タンパク質を抽出する方法が模索・開発され、プロテオーム解析が可能となった。



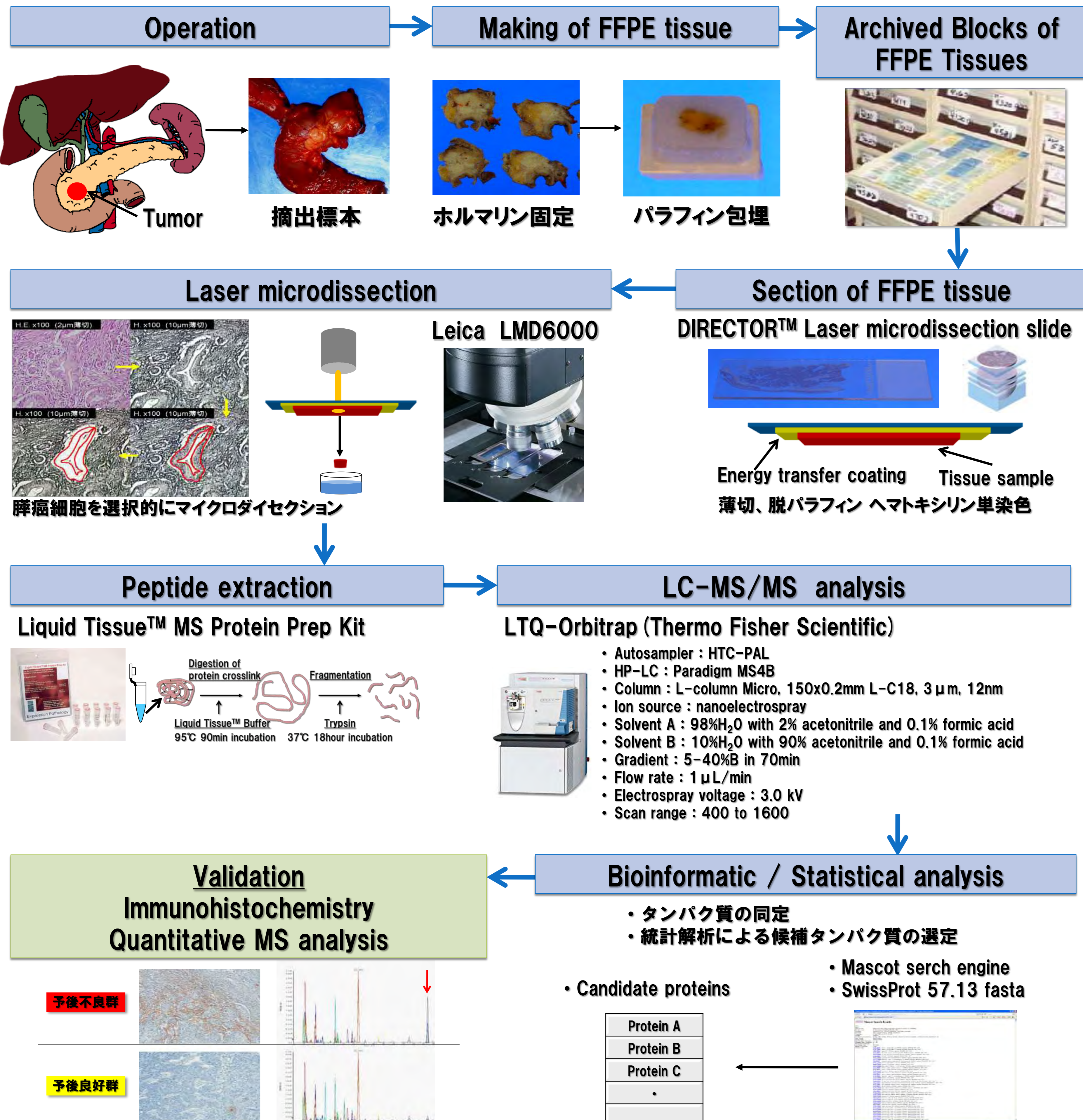
本研究は、当科のFFPE組織を用いた網羅的プロテオーム解析により、治療効果・予後を予測する新規バイオマーカーを探索し、膵癌の予後改善に貢献しうる成果創出を目的とする。



術前血液、微量生検組織、手術標本でバイオマーカー測定し、治療方針を検討。

【方法】

(手術標本の取り扱いについては、2006年6月19日～東北大学倫理委員会承認済)



【対象】

過去10年間(1998年1月～2007年12月)に当科で膵切除を行い、組織学的に浸潤性膵管癌と診断された156症例。



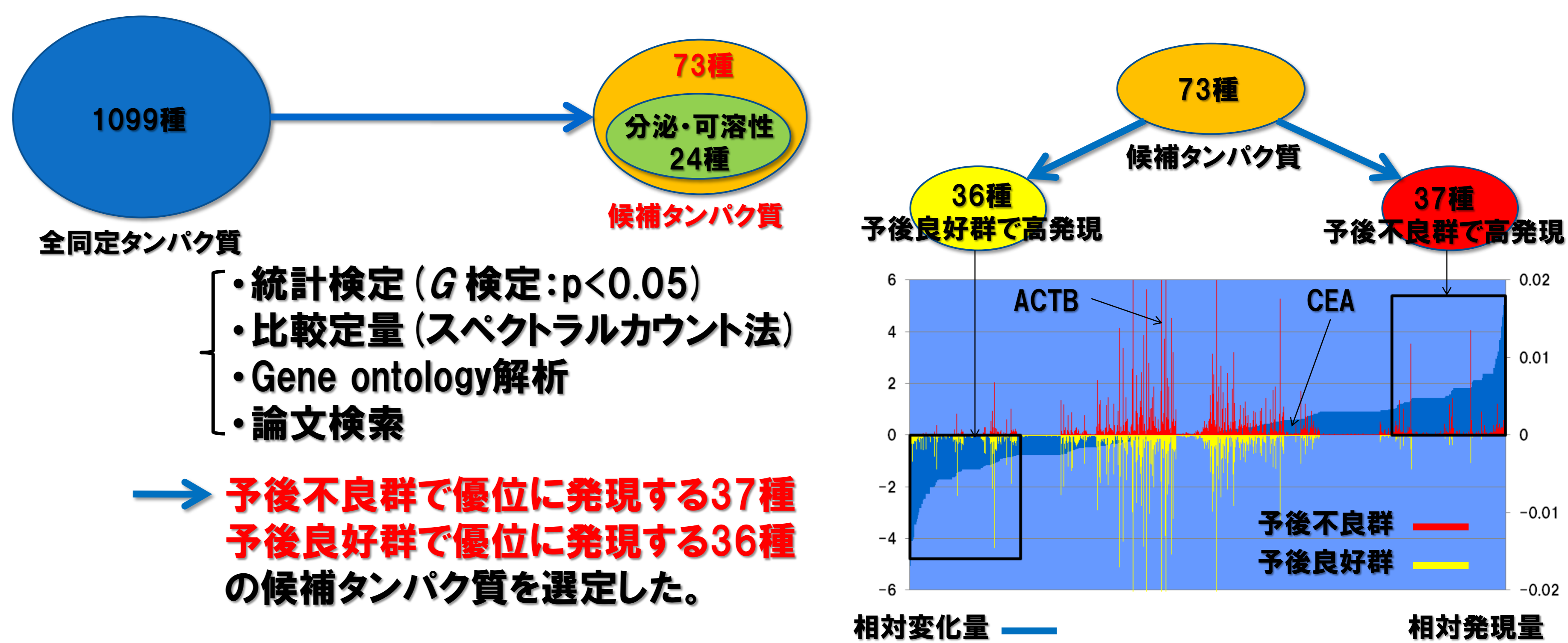
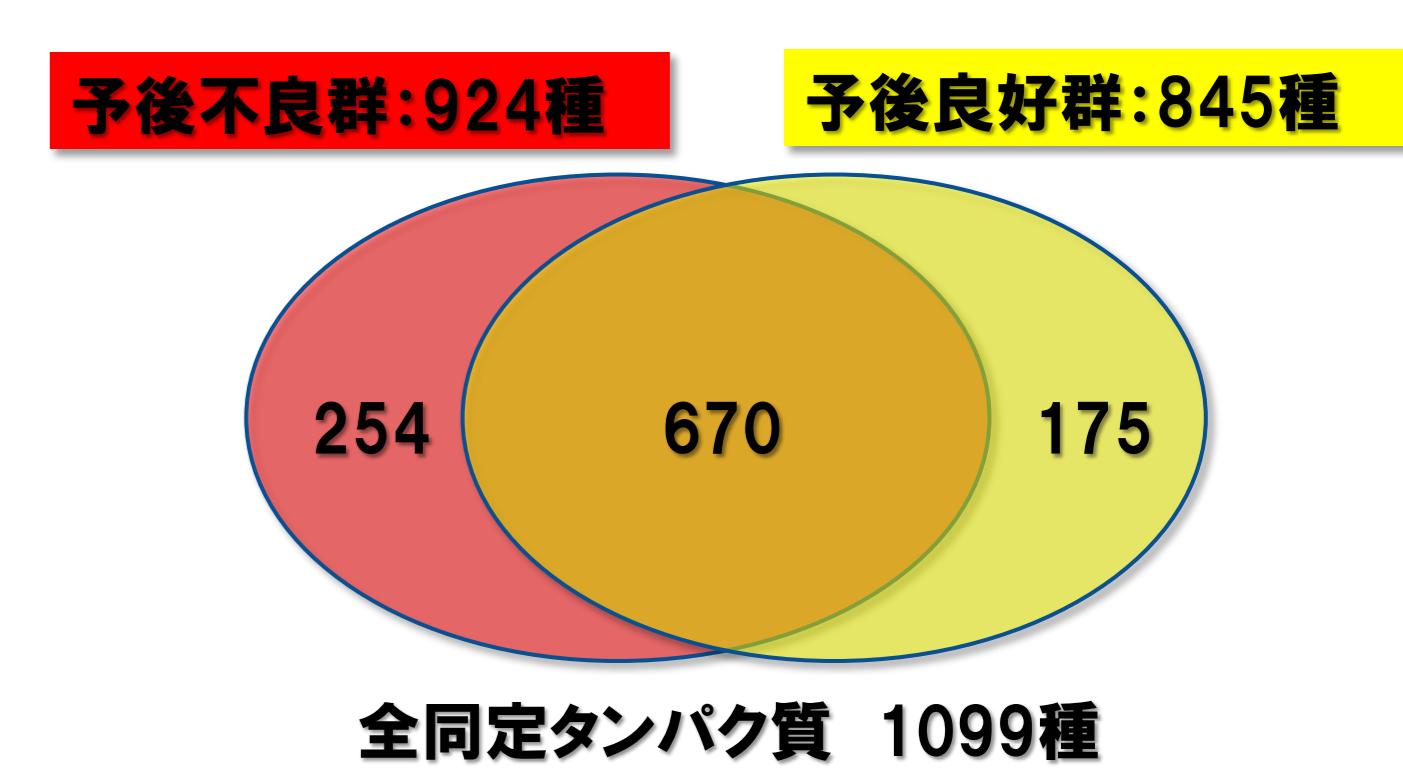
	予後不良群	予後良好群	p=0.6909
年齢	66.75±10.66	63.25±12.95	
性別	男性 3 (7%)	3 (7%)	
	女性 1 (2%)	1 (2%)	
部位	膵頭部 4 (10%)	4 (10%)	
術式	PD 3 (7%)	3 (7%)	
	PPD 0 (0%)	1 (2%)	
	PPTP 1 (2%)	0 (0%)	p=0.3679
T	T3 4 (10%)	4 (10%)	
N	N1 4 (10%)	4 (10%)	
M	M0 4 (10%)	4 (10%)	
Stage (UICC)	IIB 4 (10%)	4 (10%)	
分化度	中分化型 4 (10%)	4 (10%)	
組織学的根治度	R0 4 (10%)	4 (10%)	
術後腫瘍マーカー	正常 4 (10%)	4 (10%)	
補助化学療法	GEM 4 (10%)	4 (10%)	

術前化学療法を行わずに根治切除が行われた予後が明らかな50例から、既知の予後因子 (Stage、分化度、術後腫瘍マーカー値、補助化学療法) が同一であるにも関わらず、予後に差のある2群 (各4例) を抽出し、タンパク質の発現を比較することで、新規の予後予測因子を探索する。

【結果】

予後不良群
検出ペプチド: 16301個 → 同定タンパク質: 924種

予後良好群
検出ペプチド: 16932個 → 同定タンパク質: 845種

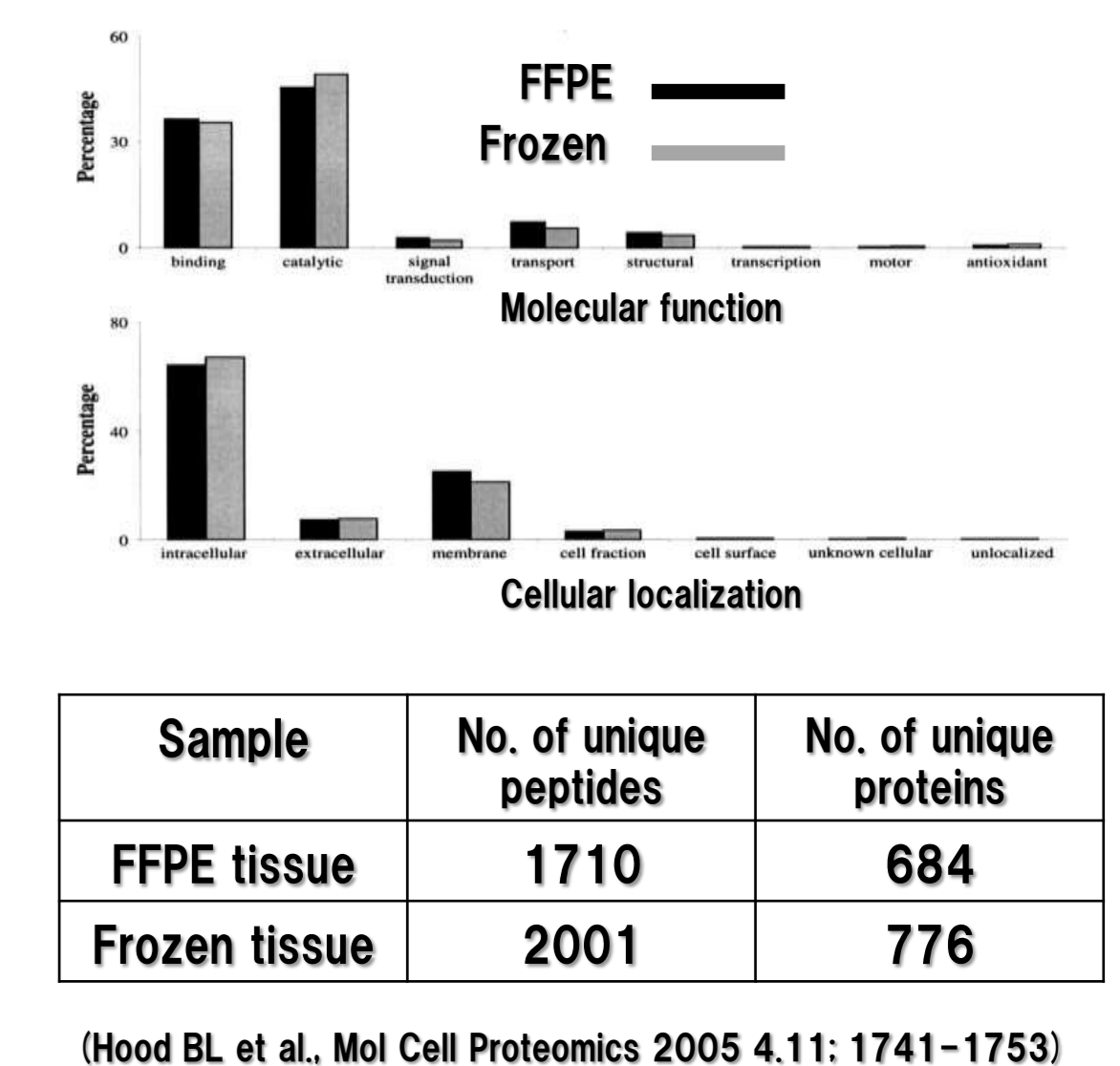


現在免疫組織化学により、その発現の特異性や細胞内局在を検証中である。

【考察】

これまで病理診断確定後は、あまり使用されずに保存されていたFFPE組織からのプロテオーム解析が可能となった。凍結標本とほぼ同等のタンパク質同定が可能との報告もある。

臨床情報が付加した、膨大なアーカイブ症例から、レトロスペクティブな解析が容易に行えるという利点があり、バイオマーカー探索には優れた手法であると考えられる。



(Hood BL et al. Mol Cell Proteomics 2005 4.11: 1741-1753)