

総括研究報告書

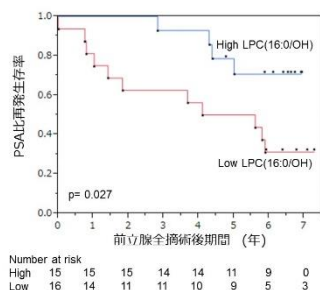
1. 研究開発課題名： 統合リポミクス・ゲノミクスを用いたホルモン感受性癌における革新的先制医療シーズの探索
2. 研究開発代表者： 氏名 小川 修 (京都大学大学院医学研究科 泌尿器科)
3. 研究開発の成果

前立腺癌

- 質量顕微鏡(IMS)を用いて positive mode での前立腺癌全摘標本 (31 例) 中の癌細胞と正常上皮とでの脂質発現解析を行った。前立腺癌細胞で発現を認めた 13 peak を選定し、癌部と正常部において前者で有意にシグナル低下差 5 peak を同定した (下表)。

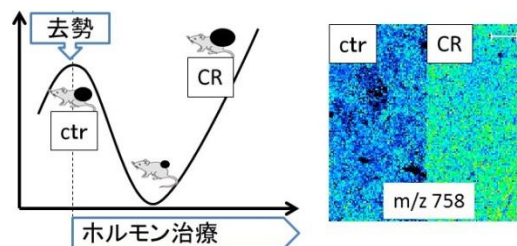
m/z	正常腺管, n=31		癌部, n=31		p	Class	脂肪酸組成	付加体
	Mean	SD	Mean	SD				
A m/z496.3	4979.2	2351.8	2394.8	1503.4	<0.001	LPC	16:0/OH	なし
B m/z518.3	1270.2	770.4	535.0	343.4	<0.001	LPC	16:0/OH	Na
C m/z534.3	1039.2	689.0	441.5	389.8	<0.001	LPC	16:0/OH	K
D m/z690.4	2611.6	1567.1	1354.9	954.5	<0.001	LPC	16:0/OH	matrix
E m/z703.5	918.8	463.2	656.7	268.0	0.025	SM	d18:1/16:0	なし

その結果、A~D の 4 つが LPC(16:0/OH) とその付加体であった。この LPC(16:0/OH) の発現強度を 2 群に分けて、術後生化学的再発の差を

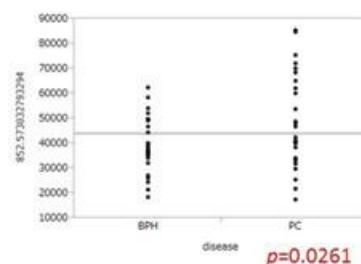


Kaplan-Meier 法で解析したところその発現強度が低下しているほど、予後が悪い傾向であった (左図)。

➤ 前立腺癌去勢抵抗性獲得モデル KUCaP2 の去勢感受性期(CTR)および去勢抵抗性期(CR)の組織を採取して質量顕微鏡(IMS)を用いて脂質の網羅的解析を行った。その結果、右図のように CR 期の組織で発現上昇しているピークを検出した。現在その分子の同定を試みている。



- 前立腺癌患者 30 例、非癌症例 30 例の血液を用いて前分離装置 UPLC H-class(Waters)、質量分析装置 Xevo G2-S Q-ToF システム(Waters)を使用し、複数の前分離条件を組み合わせた網羅的な Untargeted metabolomics 解析している。右図のように有意差のある (癌:PC> 非癌:BPH) マススペクトルを見いだしているが、単独では臨床応用できるものではないので、現在複数のマススペクトルを組み合わせた診断法の検討中で、それらのマススペクトルの化学種の同定も試みている。



乳癌

前年度に IMS で癌の進展に関連した Phosphatidylinositol (PI) の組成変化を観察した原発性乳癌症例のうち、核酸抽出が可能であった 39 症例を用いて mRNA microarray による網羅的遺伝子発現解析を行い、PI 組成変化と関連する遺伝子パスウェイを同定した。

同一患者の原発巣およびリンパ節転移巣組織からそれぞれ乳癌細胞由来の DNA を LMD にて選択的に抽出し、Whole genome sequence を行った。現在、リンパ節転移を規定する脂質代謝関連遺伝子変異の有無につき解析中である。

ホルモン感受性乳癌の患者由来ゼノグラフトを作成し、継代可能な新規ゼノグラフトモデル 2 系統の樹立に成功した。このモデルを用いてエストロゲン投与や複数の治療薬に対する腫瘍の反応を観察しており、今後は、ゼノグラフトの組織を用いて、IMS を用いた脂質組成解析と NGS を用いたゲノム解析の両方向から腫瘍の進展・治療抵抗性獲得に関与する因子について探索する予定である。