



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	十二指腸液中のメタボローム解析に基づいた膵胆道疾患の診断に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	岸, 法磨
Description	配架番号 : 2824
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15890号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92030
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	KISHI_Kazuma_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 岸 法磨

学 位 論 文 題 名

十二指腸液中のメタボローム解析に基づいた膵胆道疾患の診断に関する研究
(Metabolomics of duodenal juice for diagnosis of pancreaticobiliary diseases)

【背景と目的】

膵臓癌・胆道癌は5年生存率がそれぞれ10%以下、30%以下と極めて予後不良な疾患である。これは、早期の診断法が確立されておらず、患者の多くが進行した状態で診断されるためであり、新たな補助診断ツールが求められる。診断法には、内視鏡的逆行性胆管膵管造影法（ERCP）を用いた膵管や胆道狭窄部の鉗子生検、ブラシ擦過細胞診、膵液・胆汁の細胞診があるが、いずれも感度や正診率は高くはないのが現状である。また、ERCPには膵炎などの有害事象のリスクがあるが、胆汁や膵液を含む十二指腸液は安全に採取可能である。近年、血液や胆汁などを用いてゲノム、プロテオーム、メタボロームを解析し、バイオマーカーを探るマルチオミックスの研究が進められている。その中でメタボロームは遺伝子産物の最も下流に位置し、メタボロームの変化が疾患によって生じた体内の変化を鋭敏に反映している可能性があり、解析対象数もマルチオミックスの中では少なく比較的解析しやすいとされる。そこで本研究では、安全に採取可能な十二指腸液中のメタボロームを解析し、膵胆道疾患の新たな診断法開発に向けて、良悪性疾患間の違いを明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

2021年10月から2023年1月までの間、当院において膵胆道病変が疑われ、上部消化管内視鏡検査・超音波内視鏡検査（EUS）・ERCP・EUSガイド下穿刺検査（EUS-FNA）のいずれかによる診療を受けた163例を対象とした。サンプルである十二指腸液は、上記検査の際に側孔を有するカテーテル（PR-130Q）を用いて Vater 乳頭部近傍の十二指腸管腔より採取した。その後800MHzの核磁気共鳴装置にて測定を行った。本研究では外科的切除標本（非切除例ではERCP時の病理学的診断、もしくは6ヶ月以上の臨床経過）による悪性診断を基準とした。得られたスペクトルを解析してメタボロームの同定を行い、良悪性疾患間にて比較を行った。

【結果】

163例の内、胆道疾患群は67例、膵臓疾患群は102例であった（6例が両疾患群間で重複）。その全てで十二指腸液中のメタボローム解析が可能であった。

胆道疾患群：全67例の内、悪性疾患群が33例、良性疾患群が34例であった。悪性疾

患群の年齢中央値は 73 歳，性別は男性 21 例，女性 12 例であった．悪性疾患の内訳は胆管癌 26 例，胆嚢癌 5 例，Vater 乳頭部癌が 2 例であった．腫瘍マーカーである血清 CA19-9 の中央値は 101.3 U/mL であった．良性疾患群の年齢中央値は 64.5 歳，性別は男性 13 例，女性 21 例であった．良性疾患の内訳は胆道結石 16 例，胆嚢ポリープ 7 例，画像検査上で異常なし 6 例，胆嚢腺筋腫症 3 例，IgG4 関連疾患 1 例，慢性胆嚢炎が 1 例であった．腫瘍マーカーである血清 CA19-9 の中央値は 17.5 U/mL であった．

膵臓疾患群：全 102 例の内，悪性疾患群が 49 例，良性疾患群が 53 例であった．悪性疾患群の年齢中央値は 72 歳，性別は男性 29 例，女性 20 例であった．悪性疾患の内訳は膵管癌 46 例，IPMC 2 例，転移性膵腫瘍が 1 例であった．腫瘍マーカーである血清 CA19-9 の中央値は 128 U/mL であった．良性疾患群の年齢中央値は 66 歳，性別は男性 23 例，女性 30 例であった．良性疾患の内訳は IPMN 20 例，膵嚢胞 10 例，急性/慢性膵炎 7 例，神経内分泌腫瘍 (NET G1) 7 例，画像検査上で異常なし 6 例，IgG4 関連疾患が 3 例であった．腫瘍マーカーである血清 CA19-9 の中央値は 13.45 U/mL であった．

検出されたメタボロームの数は全体で平均 23 種類であった．その内，胆道疾患，膵臓疾患ともに悪性群で有意に acetone 濃度が高かった {平均濃度(膵臓疾患群)：悪性 0.038mM vs 良性 0.016mM, $P < 0.05$; 平均濃度(胆道疾患群)：悪性 0.0347mM vs 良性 0.0166mM, $P < 0.05$ }．膵癌診断の ROC 曲線解析においては，十二指腸液 acetone 濃度(感度：0.851，特異度：0.776)は血清 CA19-9 値(感度：0.709，特異度：0.722)と同等以上の成績であった (AUC：0.847 vs 0.733, $P = 0.0757$)．また，胆道癌診断の ROC 曲線解析においては，十二指腸液 acetone 濃度(感度：0.697，特異度：0.733)は血清 CA19-9 値(感度：0.941，特異度：0.485)と同等の成績であった (AUC：0.733 vs 0.691, $P = 0.697$)．

【考察】

十二指腸液中のメタボローム解析は施行可能，かつ有用であった．主要評価項目である膵胆道疾患における十二指腸液中メタボロームの違いに関しては，acetone 濃度において，優位に悪性群で高い結果であり，膵胆道疾患の悪性診断における補助的診断ツールになり得ることが実証された．ケトン体 (acetone や 3-hydroxybutyrate など) は，生物学的防御反応として腫瘍増殖を抑制し，癌悪液質を改善することが報告されているが，その役割は明確ではなく，いまだ議論されている段階である．血清メタボロミクスに関する他の報告では，膵臓癌や前立腺癌患者の血清中には，健常者よりも acetone が多く含まれていることが示されている．一般的に，正常細胞はグルコース飢餓時にケトン体を代謝燃料として利用するが，多くの腫瘍細胞はミトコンドリア機能障害やケトン体分解酵素の欠乏によりケトン体を非効率的に利用することが示されている．以上により，悪性疾患患者ではケトン体がより豊富に存在すると推測され，今回の結果とも矛盾はしないと考えられた．

【結論】

十二指腸液のメタボロミクスは，膵胆道疾患における悪性・良性の鑑別診断法として実施可能であり，かつ有用である．