



Lipidomics-based tissue heterogeneity in specimens of luminal breast cancer revealed by clustering analysis of mass spectrometry imaging: A preliminary study

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 荒牧, 修平 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000398

博士（医学）荒牧 修平

論文題目

Lipidomics-based tissue heterogeneity in specimens of luminal breast cancer revealed by clustering analysis of mass spectrometry imaging: A preliminary study

（質量分析イメージングのクラスタリング解析により明らかにされたルミナル乳がん検体における脂質プロファイルに基づく組織の不均一性：探索的研究）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

がん組織は、がん細胞とそれを取り巻く間質との複合体である。遺伝子発現パターンの解析により、がん細胞の特性解明は進んでいるが、実際の組織内では、がん細胞の代謝活性は周囲の環境との相互作用により規定される。例えば、血管からの距離による酸素・栄養の勾配や、間質細胞との相互作用により、同じ遺伝子発現パターンを持つがん細胞でも、その代謝状態は組織内の位置によって異なる可能性がある。このような空間的な特性を分子レベルで評価することは、がん組織の理解に重要である。

質量分析イメージング（MSI）は、組織切片上の分子を空間的位置情報を保持したまま同定・可視化できる技術である。特に脂質分子の検出に優れており、細胞膜の主要構成成分であるホスファチジルコリン（PC）や、エネルギー源として重要なトリグリセリド（TG）などの分布を評価できる。本研究では、従来の MSI 研究が特定の分子種の発現差異に着目していたのに対し、複数の脂質分子の分布パターンを統合的に解析することで、がん組織における代謝状態の空間的特性の解明を試みた。この手法は、新たながん組織評価系として、将来的な治療方針決定への応用が期待されている。

〔材料ならびに方法〕

浜松医科大学で 2013 年 2 月から 2017 年 5 月の間に手術を施行した浸潤性乳がん症例を対象とした。全例が日本人女性（42-69 歳、平均 54 歳）で、TNM 分類はステージ 1-2A、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陽性、HER2 陰性のルミナルタイプ乳がんであった。Ki-67 値 14%を基準にルミナルタイプ A と B に分類し、病理学的評価により 9 検体を最終的な解析対象とした。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認のもと実施され（承認番号:14-114）、全患者から書面での同意を取得した。

質量分析イメージング測定は脱離エレクトロスプレーイオン化質量分析イメージング装置を用い、質量電荷比（ m/z ）範囲 100-1100 のポジティブイオンモードで実施した。得られたデータは総イオン電流による規格化後、非線形次元削減法による前処理と K-means 法によるクラスター解析を行い、各クラスターの特徴的分子種を部分最小二乗法により同定した。

〔結果〕

ルミナルタイプ乳がん組織の MSI データに対するクラスター解析により、13 の特徴的なクラスターを同定した。これらのクラスターは、通常の HE 染色像では識別できない組織の不均一性を反映しており、形態学的に類似した領域であっても、脂質組成に基づいて異なるクラスターとして分類された。各クラスターに特徴的な脂質分子を同定した結果、主要な構成脂質として細胞膜の主成分である PC と、エネルギー源となる TG が検出された。特に、がん組織優位な領域では PC が、間質優位な領域では TG が主要な構成脂質となっており、この関係は組織形態と一致していた。さらに、各クラスターで検出された脂質分子は炭素数や二重結合数において特徴的なパターンを示した。がん組織優位領域の PC は炭素数 36 以上、二重結合数 3 以上と特に大きな分子種が優位である一方、他のクラスターでは炭素数が小さい傾向が認められた。また、ホスファチジルエタノールアミン、スフィンゴミエリン、セラミドも特徴的な分布を示した。

[考察]

本研究において、腫瘍組織における脂質分子の空間分布パターンが、がんの生物学的特性を反映する新たな指標となることが明らかとなった。特に PC/TG 比の空間分布は、がん細胞の増殖活性と代謝状態を直接的に反映していた。がん細胞集密領域での PC 優位性は活発な細胞増殖を、間質領域での TG 優位性は代謝基質の備蓄を示唆しており、これらは従来の形態学的評価では捉えられない腫瘍の機能的状態を評価する指標となる。

脂質分子の構造的特徴、特に炭素鎖長と不飽和度の分布パターンは、腫瘍の代謝活性と悪性度を反映していることが示唆された。がん細胞優位領域で観察された長鎖・高度不飽和 PC の蓄積は、エロンガーゼ・デサチュラーゼ経路の活性化を示しており、これは腫瘍の増殖能や浸潤能と関連する可能性がある。

本研究で確立した脂質プロファイリングは、治療方針決定において重要な診断的価値を持つ。脂質代謝パターンは薬剤感受性の予測や免疫療法の適応判定における指標となり得るとともに、既存の予後因子と組み合わせることで、より精密な予後予測を可能にすると考えられる。今後、測定・解析の標準化や多施設での検証研究を進めることで、本手法は腫瘍の代謝特性に基づく新たな診断体系の確立に貢献すると期待される。

[結論]

質量分析イメージング法による脂質分子の空間分布解析により、がん組織における新たな代謝的不均一性の存在を明らかにした。本研究で確立した手法は、がん組織の生物学的特性をより深く理解するための新たな評価系として、将来的な診断・治療戦略の確立に貢献することが期待される。