



Discovery of lipid biomarkers correlated with disease progression in clear cell renal cell carcinoma using desorption electrospray ionization imaging mass spectrometry

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 田村, 啓多 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003711

博士（医学） 田村 啓多

論文題目

Discovery of lipid biomarkers correlated with disease progression in clear cell renal cell carcinoma using desorption electrospray ionization imaging mass spectrometry
(脱離エレクトロスプレーイオン化イメージング質量分析法を用いた淡明細胞型腎細胞癌における病勢進行と相関する脂質バイオマーカーの発見)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

淡明細胞型腎細胞癌（clear cell renal cell carcinoma: ccRCC）は腎悪性腫瘍の中で、最も頻度が高い疾患である。基礎研究では、早期診断、病勢進行および予後予測につながるタンパク質のバイオマーカーが主に報告されているが、実臨床で使用可能なマーカーは未だない。近年、様々な癌種において細胞の増殖、生存に、脂質代謝が関係することが報告された。ccRCCにおいても脂質分子が、細胞増殖等の生化学的な特徴の一部を担っている事が報告されている。脂質の解析方法において、従来法である組織溶解質を用いた液体クロマトグラフィー質量分析法と比較して、組織特異的な脂質分布を可視化できる脱離エレクトロスプレーイオン化イメージング質量分析法（desorption electrospray ionization imaging mass spectrometry: DESI-IMS）が新しいツールとして発展した。本研究は、ccRCC 患者の手術検体から得た組織を DESI-IMS を用いて解析し、病勢進行と相関する脂質分子を明らかにすることを目的とする。

〔患者ならびに方法〕

浜松医科大学医学部附属病院で手術を施行した 47 人の ccRCC 患者を対象とした。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を得て実施した（臨床研究番号 16-203）。採取した組織（癌組織、正常腎皮質組織）の 10 μm 厚凍結切片スライドを作成し、Waters 社製の Xevo G2XS 四重極-飛行時間型質量分析計で DESI-IMS 解析を行った。本実験では、ネガティブイオンモード、質量電荷比 (m/z) が 50 - 1,000 の範囲の分子を対象とし、各々の組織特異的なマススペクトラムは最大信号強度を使用した。

脂質分子の癌/正常組織最大強度比(癌組織/正常腎組織における発現強度の比)と臨床パラメータ（悪性度と病理学的ステージ）、および無増悪生存期間との相関について統計学的に検討した。

〔結果〕

まず、1 症例から得た検体の DESI-IMS 解析で、癌組織における種々の遊離脂肪酸が、正常腎組織よりも強く発現する傾向を見出した。次に、この解析で得られた癌/正常組織最大強度比が 1.5 以上のうち、上位 100 分子を選択し、47 症

例全てにおいてその分子分布を解析した。なお、癌組織と正常腎組織の分布の違いを明瞭にイメージできた分子のみを ccRCC のバイオマーカー候補とした。

上記選定で、 m/z 187.1 (アゼライン酸)、253.2 (パルミトレイン酸)、279.2 (リノール酸)、281.2 (オレイン酸)、329.2 (ドコサペンタエン酸)、389.2 (未同定分子)、391.3 (未同定分子)、および 773.5 (グリセロホスホグリセロール 36:2) の 8 分子が候補分子となった。アゼライン酸、および m/z 391.3 における癌/正常組織最大強度比はそれぞれ悪性度、および病理学的ステージと一部正の相関が認められた。また、オレイン酸、 m/z 389.2、391.3 の 3 分子は病勢進行との相関が認められ、癌/正常組織最大強度比が低い群は高い群と比較して、無増悪生存期間が有意に短いことが示された ($P = 0.011$ 、 $P = 0.022$ 、 $P < 0.001$)。さらに、病勢進行と相関する上記 3 分子における癌/正常組織最大強度比の低値をリスク因子とした際に、因子数が多い患者群においてより短い無増悪生存期間を認めた。

[考察]

ccRCC 患者の腎組織に発現している脂質分子を DESI-IMS 解析により多数同定し、癌組織においては遊離脂肪酸が顕著に多かったことを明らかにした。脂質生合成は癌細胞の腫瘍増大時には亢進するが、病勢進行とともに減弱することが報告されている。腫瘍の進行とともにベータ酸化が亢進し、脂質含有量の低下によるものと考えられている。本研究では、高悪性度、または病理学的ステージが高い癌組織において、バイオマーカー候補の脂質分子の一部は低い発現傾向にあり、上述の腫瘍進展に伴う癌細胞の代謝変化を捉えていると考えた。

現在まで、DESI-IMS は癌と正常組織との区別、および癌における悪性度の評価として用いられることが一般的で、病勢進行との関連についての報告はほとんどなかった。今回、オレイン酸、 m/z 389.2、391.3 の 3 分子における癌/正常組織最大強度比の低値が病勢進行と相関するリスク因子であることを明らかにした。これは DESI-IMS が病勢進行の予測ツールとして役立つ可能性があることを示した。本研究で 2 つの分子を同定することができなかったため、今後の課題とする。

[結論]

ccRCC 組織に強発現している種々の脂質分子を DESI-IMS 解析により同定した。8 つの脂質分子に着目し、オレイン酸、 m/z 389.2、391.3 の 3 分子において、低発現の群でより短い無増悪生存期間を示した。ccRCC 組織において病勢進行と相関する脂質分子の発見は、予後予測に寄与するバイオマーカーとしての可能性が示唆された。