

労災疾病等医学研究・開発、普及事業
「労働者の健康支援」領域
メタボローム 研究成果報告書（公表用）

令和6年3月18日現在

【研究開発テーマ】

メタボローム

【サブテーマ】

早期慢性膵炎の疾患概念の研究と新規診断法の開発：メタボローム解析を主軸とした挑戦的研究

【研究開発期間】

平成31年4月1日～令和5年3月31日

【研究代表者】

柴田 正行 独立行政法人労働者健康安全機構 関東労災病院 循環器科第二部長

【研究分担者】

関野 雄典	独立行政法人労働者健康安全機構横浜労災病院	消化器内科部長
内山 詩織	独立行政法人労働者健康安全機構横浜労災病院	内視鏡部部長
金沢 憲由	独立行政法人労働者健康安全機構横浜労災病院	内視鏡部副部長
池原 孝	独立行政法人労働者健康安全機構関東労災病院	消化器内科部長
鎌田健太郎	独立行政法人労働者健康安全機構関東労災病院	消化器内科副部長
眞嶋 浩聡	自治医科大学附属さいたま医療センター	消化器内科教授
関根 匡成	自治医科大学附属さいたま医療センター	消化器内科助教
藤原 純一	自治医科大学附属さいたま医療センター	消化器内科助教
三浦 孝也	自治医科大学附属さいたま医療センター	消化器内科シニアレジデント
平松 直樹	独立行政法人労働者健康安全機構大阪労災病院	消化器内科部長
法水 淳	独立行政法人労働者健康安全機構大阪労災病院	消化器内科部長
平尾 元宏	独立行政法人労働者健康安全機構大阪労災病院	消化器内科副部長
大西 幸作	独立行政法人労働者健康安全機構大阪労災病院	消化器内科医師
佐々木雅人	独立行政法人労働者健康安全機構熊本労災病院	消化器内科部長
志村 謙次	国保旭中央病院	副院長・消化器内科主任部長

【研究協力者】

杉本 昌弘 東京医科大学 医学総合研究所 低侵襲医療開発センター教授

早期慢性膵炎の疾患概念の研究と新規診断法の開発：メタボローム解析を主軸とした挑戦的研究

1 はじめに

アルコール性慢性膵炎はアルコール多飲による非可逆的膵組織の変化が進行した状態であり、患者のQOLの著明な低下を惹起し、労働生産性の著しい低下を招くことが産業保健においても、大きな問題となる。一方で慢性膵炎臨床診断基準が2009年に改訂され、可逆的に修復可能な状況であろうと推察される、“早期慢性膵炎 (early chronic pancreatitis:ECP)” の概念と診断基準が世界に先駆けて同改訂版にて初めて提唱されたが、その疾患概念は未だ確立されておらず、さらには診断には超音波内視鏡 (Endoscopic Ultrasonography:EUS) などの専門性の高い膵画像所見が必要とされている。

2 研究概要

【目的】

血漿メタボローム解析を用いて、アルコール性 ECP の疾患概念の確立と診断バイオマーカーの探索を行った。

【対象と方法】

研究機関に横浜労災病院、関東労災病院、大阪労災病院、熊本労災病院、国保旭中央病院、自治医科大学附属さいたま医療センターを受診した症例を非飲酒対照群、飲酒対照群、早期慢性膵炎群、慢性膵炎群の4群に分け、症例収集を実施した。凍結血漿を研究協力者、杉本昌弘博士所属のサリバテック社（山形県鶴岡市）に輸送し、同社にて血漿試料をメタボローム解析用に準備し、解析は同社ならびに東京医科大学にてLC-TOFMSを用いて、収集した血漿試料ならびに物質の標品を同時に測定し、メタボロームの同定と濃度測定を実施した。

【結果】

アルコール性 ECP 症例のメタボロミクスプロファイルは、飲酒対照群と慢性膵炎群の間に分類され、飲酒正常膵や慢性膵炎とは異なるカテゴリーに分類されることが示唆された。飲酒対照群とアルコール性 ECP 群を鑑別する候補代謝物質の抽出・同定を行った。飲酒対照群とアルコール性 ECP 群の Pathway Enrichment 解析を行い2群を鑑別する候補代謝物の妥当性を評価した。同様に、アルコール性 ECP 群と慢性膵炎群を鑑別する物質の抽出・同定を行った。

3 研究成果の社会的意義

血漿メタボローム解析にて、アルコール性 ECP の疾患概念を明らかにし、ECP が対照群と慢性膵炎群の間に位置する別の病態であることを示した。また、その鑑別のためのバイオマーカー候補となりえる代謝物の抽出・同定を行い、現状で診断に必須とされている EUS などの内視鏡検査なしで ECP を診断する可能性を示した。

4 主な参考文献

1. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、日本膵臓学会、日本消化器病学会. 慢性膵炎臨床診断基準 2009. 膵臓. 2009;24:645-646.
2. Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, et al. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. J Gastroenterol. 2010;45:584-591.
3. Escobar J, Pereda J, López-Rodas G, et al. Redox signaling and histone acetylation in acute pancreatitis. Free Radical Biology & Medicine. 2012; 52:819-837.
4. Whitcomb D, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. Pancreatology. 2016;16:218-224.
5. Bence M, Sahin-Tóth M. Asparagine-linked glycosylation of human chymotrypsin C is required for folding and secretion but not for enzyme activity. FEBS J. 2011;278:4338-4350.
6. 日本膵臓学会. 慢性膵炎臨床診断基準 2019. 膵臓. 2019;34:279-281.
7. Masamune A, Kikuta K, Nabeshima T, et al. Nationwide epidemiological survey of early chronic pancreatitis in Japan. J Gastroenterol. 2017;52:992-1000.

5 研究成果の主な普及状況

学会発表

1. 関野雄典、鎌田健太郎、関根匡成、平尾元宏、砂村真琴、眞嶋浩聡、大西洋英. メタボローム解析を用いた早期慢性膵炎疾患概念確立とバイオマーカー探索：第一報. 第 51 回日本膵臓学会大会、2021 年.
2. 関野雄典、平尾元宏、関根匡成. メタボローム解析を用いた早期慢性膵炎疾患概念確立とバイオマーカー探索：第二報. 第 107 回日本消化器病学会総会、2021 年.
3. 関野雄典、鎌田健太郎、関根匡成、平尾元宏、眞嶋浩聡. メタボローム解析を用いた早期慢性膵炎の疾患概念確立と診断バイオマーカー探索：中間解析. 第 69 回日本職業・災害医学会学術大会、2021 年.
4. 関野雄典、鎌田健太郎、平尾元宏、関根匡成. Exploring Diagnostic Biomarkers of Alcoholic Early Phase Chronic Pancreatitis Utilizing Plasma Metabolome Analysis. (3rd report). 第 53 回日本膵臓学会大会・第 26 回国際膵臓学会合同大会、2022 年.
5. 関野雄典、平尾元宏、鎌田健太郎. 尿メタボローム解析による早期慢性膵炎疾

患概念確立と診断バイオマーカー探索：第 4 報．第 109 回日本消化器病学会
総会、2023 年．

6. 関根匡成、関野雄典、鎌田健太郎、平尾元宏、砂村真琴、眞嶋浩聡、大西洋英．
メタボローム解析によるアルコール性早期慢性膵炎診断バイオマーカー同定
～第 5 報～．第 54 回日本膵臓学会大会、2023 年．