

報道関係各位

## 膵がん早期診断の血液バイオマーカーを発見 検査キットの開発にも成功、膵がん検診への実用化を目指す

2015年11月9日

国立研究開発法人 国立がん研究センター  
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

### 本研究成果のポイント

- 膵がん患者や膵がんのリスクが高い疾患の患者でアポリポプロテイン A2(apoA2)アイソフォームが低下することを発見
- 国内多施設共同研究および米国国立がん研究所との共同研究において、apoA2 アイソフォームが既存のバイオマーカーと比較して、早期膵がんの検出に高い有用性が期待できることを確認
- ApoA2 アイソフォーム測定の実用化に向け、検査キットの開発に成功

国立研究開発法人 国立がん研究センター(理事長:堀田知光、所在地:東京都中央区、略称:国がん)は、血液中のアポリポプロテイン A2(apoA2)というタンパク質のアイソフォーム<sup>\*1</sup>が早期膵がんや膵がんリスク疾患で低下することを発見し、米国国立がん研究所(National Cancer Institute:NCI)との共同研究においても、既存のバイオマーカーに比べて高い精度で早期膵がんを検出できることを確認しました。本研究成果は、同研究所(所長:中釜齊)創薬臨床研究分野 本田一文ユニット長の研究グループが厚生労働省ならびに2015年度からは日本医療研究開発機構(AMED)の「革新的がん医療実用化研究事業」などの支援を受けて行ったもので、英科学誌ネイチャー(Nature)系オンライン科学誌「サイエンティフィック・リポーツ(Scientific Reports)」に11月9日午後7時(英国時間同日午前10時)付けて掲載されました。

膵がんは早期発見が困難であり、他のがん種と比べ、非常に予後不良ながんです。膵がんの治療成績の向上には、血液検査などによって早期膵がんや膵がんのリスクが高い疾患(膵管内乳頭粘液性腫瘍、慢性膵炎など)をスクリーニングし、画像検査などによる精密検査で病変を捉える早期診断法の開発が必要とされています。本田ユニット長の研究グループは、既にapoA2アイソフォーム検査のキット化にも成功しており、今後、模擬検診を含めた更なる研究により臨床での有用性の検討を行い、膵がん検診における血液バイオマーカーの実用化を目指します。

### 【研究成果の概要】

1. 米国国立がん研究所との共同研究においても apoA2 アイソフォームが早期膵がんの検出に既存のバイオマーカーよりも高い有用性が期待できることを確認

ApoA2 アイソフォームは善玉コレステロール(HDL)を形成するタンパク質で、健常人には血液中に一定量存在します。本田ユニット長らの研究グループはこれまでに質量分析<sup>\*2</sup>の結果から、

apoA2 アイソフォームが膵がんや膵がんリスク疾患の患者で低下することを見出し、報告しました (Cancer Res. 65:10613-22, 2005、PLoS One. 7(10):e46908, 2012)。

一方、NCI においては米国政府の支援を受けて早期診断バイオマーカー開発を加速させるための研究プログラムである早期診断リサーチネットワーク (Early Detection Research Network: EDRN) (チーフ: Dr. Sudhir Srivastava) が進行中です。今回、NCI との共同研究で、米国の早期膵がん患者 (I 期、II 期膵がん 98 例) を含む 252 例の血液を用いて apoA2 アイソフォームを測定し、盲検下での確認試験を行ったところ、健常者に比べ早期膵がん患者で apoA2 アイソフォームが低下していることが確認されました。また、既存の膵がんバイオマーカーである CA19-9 と比べて高い精度で I 期、II 期膵がんを検出できることも確認されました。この結果から、NCI は apoA2 アイソフォームを膵がんにおける信頼性の高い血液バイオマーカーなりうる可能性があるとして評価しています。

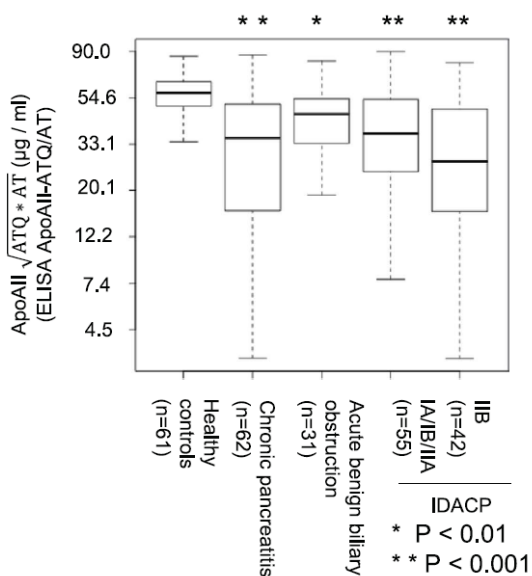


図 1: ApoA2 アイソフォームの血清内濃度 (NCIEDRN の検体を用いた盲検の結果) ステージ I/II 期の膵がん患者で apoA2 アイソフォームが、健常者 (healthy controls) に比較して統計学的に有意に減少している。

## 2. ApoA2 アイソフォーム検査キットの開発に成功

これまでは血液中の apoA2 アイソフォーム濃度を計測するためには質量分析を用いた測定法しかありませんでした。質量分析を用いた方法は高価な機器を必要とし、一般の臨床検査としてはなじまない方法でした。そこで、ApoA2 アイソフォーム検査を実用化するために簡便な検査法の開発に取り組み、検査キットの作製 (Human APOA2 C-terminal ELISA kit、研究用試薬) に成功しました。

国内多施設共同研究で集められた膵がんを含む消化器疾患患者と健常者の血液検体 (膵がん 286 例を含む合計 904 例分) を、本検査キットで測定し、その判別性能を検討しました。その結果、既存の膵がんバイオマーカーである CA19-9 に比較してより高精度に早期膵がんを検出できました。また、CA19-9 が反応しない膵管内乳頭粘液性腫瘍や慢性膵炎などの膵がんリスク疾患も高い精度で検出可能でした。さらに apoA2 アイソフォームと CA19-9 との組み合わせにより、早期膵がんの検出率はさらに向上しました。

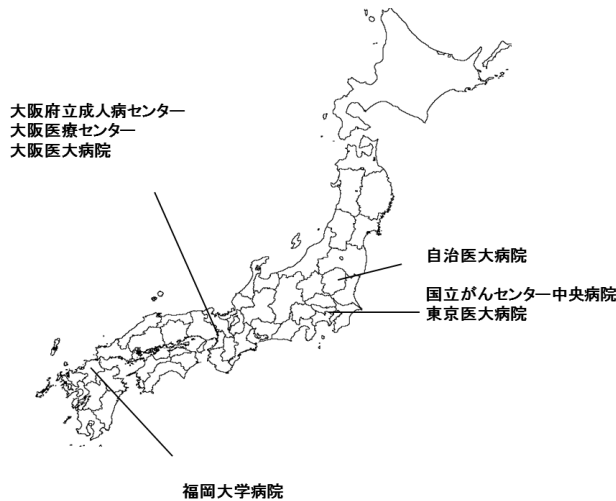


図 2: 国内多施設共同研究参加施設

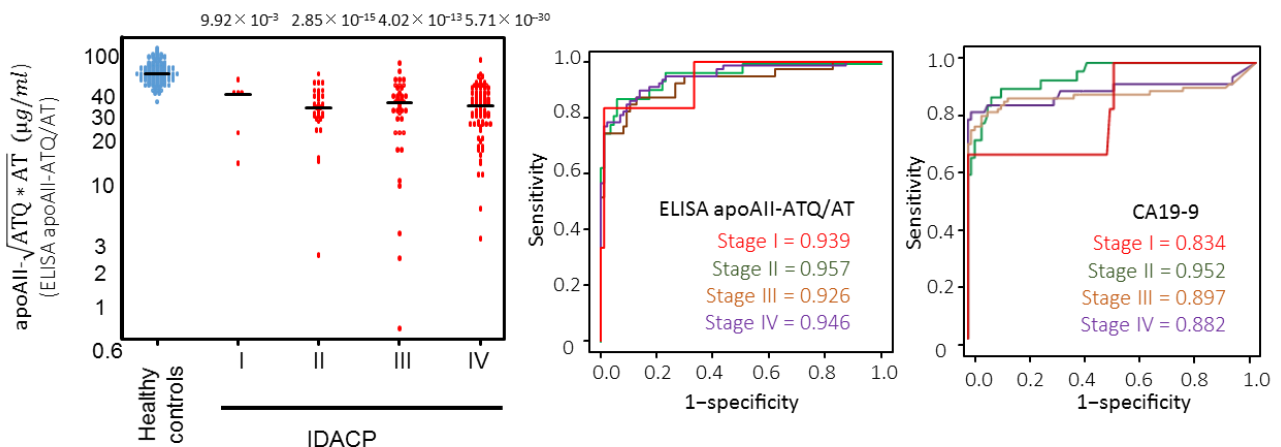


図 3 : 血漿内の apoA2 アイソフォームの濃度(国内多施設共同研究による結果)

ApoA2 アイソフォームの血漿内濃度は、早期膵がん(I期・II期)から低下がみられる(左図)。また、判別性能を判定する値(中央図)は全てのステージで apoA2 アイソフォームが CA19-9(右図)に比較して高値である。

【今後の展望】

これまで有効とされる膵がん検診はなく、早期に膵がんを発見することは困難でした。膵がんの補助診断に利用されているバイオマーカーである CA19-9 は早期膵がんへの感度が低いため、現在のところ、検診としての使用は奨励されていません。ApoA2 アイソフォームを単独または CA19-9 と組み合わせて検診として用いることで早期膵がんや膵がんリスク疾患の危険率が高い集団をスクリーニングし、その後の精密な画像検査等でそれらの疾患を診断することができれば、膵がんによる死亡率減少への貢献が期待されます。



現在、膵がん検診の効率化を目指した血液バイオマーカーの実用化を目的にAMEDの支援を受け、国立がん研究センター研究所と神戸大学などが協力し、「apoA2 アイソフォームを用いた膵がん模擬検診」が開始予定です。この模擬検診を含めた更なる研究により、apoA2 アイソフォームの検査が本当に早期膵がんや膵がんリスク疾患を適切にスクリーニングでき、検診に実用化できるかどうかを確認していくことにしています。また、本検査キットは研究用試薬であり、今後、体外診断薬としての承認を得ることも目指しています。

### 【発表雑誌】

雑誌名: Scientific Reports

論文タイトル: Plasma biomarker for detection of early stage pancreatic cancer and risk factors for pancreatic malignancy using antibodies for apolipoprotein-All isoforms

著者: (\*責任者)Kazufumi Honda\*, Michimoto Kobayashi, Takuji Okusaka, Jo Ann Rinaudo, Ying Huang, Tracey Marsh, Mitsuaki Sanada, Yoshiyuki Sasajima, Shoji Nakamori, Masashi Shimahara, Takaaki Ueno, Akihiko Tsuchida, Naohiro Sata, Tatsuya Ioka, Yohichi Yasunami, Tomoo Kosuge, Nami Miura, Masahiro Kamita, Takako Sakamoto, Hirokazu Shoji, Gimán Jung, Sudhir Srivastava & Tesshi Yamada

URL: <http://www.nature.com/articles/srep15921>

### 【本研究への支援】

- ・ 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)「革新的がん医療実用化研究事業」
- ・ 厚生労働科学研究事業「革新的がん医療実用化研究事業」
- ・ 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)「革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ(AMED-CREST)「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域」
- ・ 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」

### 【用語解説】

\*1 アイソフォーム:

タンパク質の構造や機能が似通った分子の総称。ApoA2 アイソフォームの場合、apoA2 タンパク質が2量体を形成して、血液中を循環しており、C末端のアミノ酸構造がそれぞれ異なる5種類のタンパク質を指す。

\*2 質量分析:

化合物、代謝物、タンパク質などの精密な質量を計測する技術。「タンパク質などの生体高分子の同定や構造分析手法の開発」により、田中耕一氏らが2002年にノーベル化学賞を受賞した。

<報道関係のお問い合わせ先>

国立研究開発法人 国立がん研究センター 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

企画戦略局 広報企画室

TEL:03-3542-2511(代表) FAX:03-3542-2545 E-mail:ncc-admin@ncc.go.jp

<革新的がん医療実用化研究事業に関するお問い合わせ>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED) 戦略推進部 がん研究課  
〒100-0004 東京都千代田区大手町一丁目7番1号  
TEL:03-6870-2221 E-mail:cancer@amed.go.jp

<革新的先端研究開発支援事業に関するお問い合わせ>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED) 戦略推進部 研究企画課  
〒100-0004 東京都千代田区大手町一丁目7番1号  
TEL:03-6870-2224 E-mail:kenkyuk-ask@amed.go.jp