

プレスリリース

2022年1月5日

報道関係者各位



日本医科大学
NIPPON MEDICAL SCHOOL

日本医科大学

膵がんの前がん病変の膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）のうち、病理学的に高度異形を有する IPMN（非浸潤がん）を高い感度で検出する血液バイオマーカーの発見

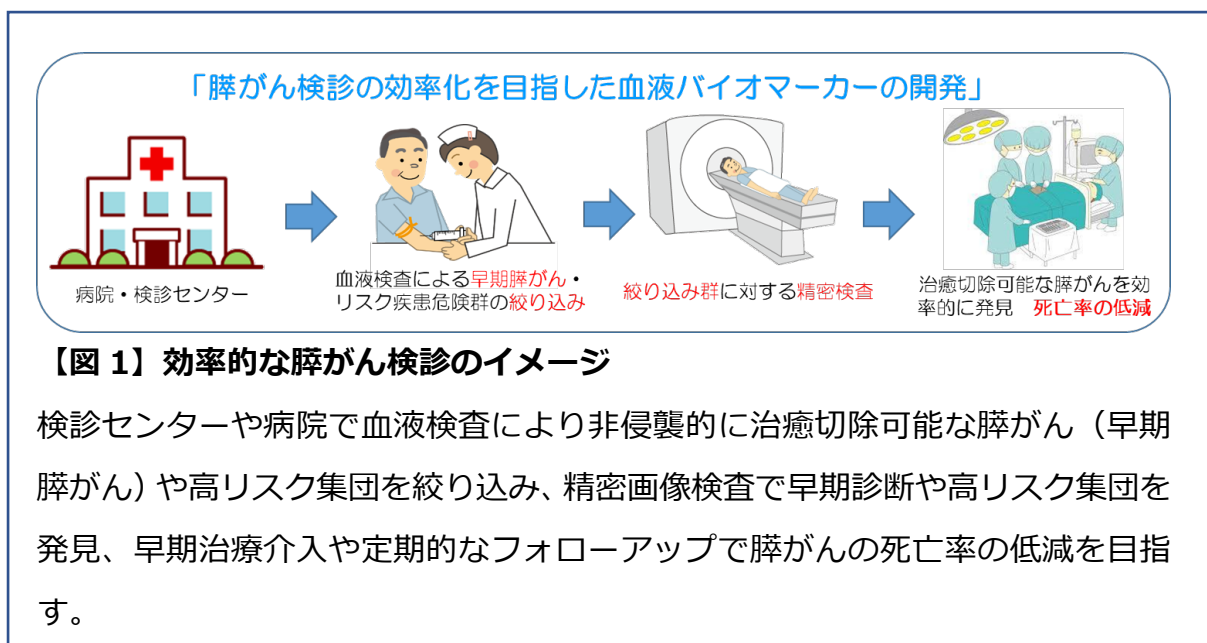
-ドイツハイデルベルグ大学と日本医科大学の共同研究-

日本医科大学大学院医学研究科 本田一文大学院教授（前国立がん研究センター研究所早期診断バイオマーカー開発部門長）、長島健悟非常勤講師、加城歩エキスパートサポートスタッフ（前国立がん研究センター特任研究員）、武内恵子アシスタントサポートスタッフは、ハイデルベルグ大学外科学病院 Büchler 教授、Felix 博士、ウィーン大学 Strobel 教授らとの共同研究で、膵がんの前がん病変の一つである膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）（注1）のうち、悪性所見があるが間質への浸潤のない高度異形（high grade dysplasia）IPMN（IPMN HGD）（非浸潤がん ステージ0相当）（注2）を高い感度で検出する血液バイオマーカー（アポリポプロテイン A2 アイソフォーム: apoA2-i）（注3）を発見しました。IPMN HGD を健常者から発見する感度は70%で、現在臨床で利用されている膵がんバイオマーカーのCA19-9の感度15%に比較して圧倒的に高いことを見出しました。

IPMN HGD は病理学的に悪性所見を持つ非浸潤がん（ステージ0相当）と考えられます。非浸潤状態で手術できれば膵がんの予後の向上が期待できます。

1. 研究の背景

膵がんは非常に予後が不良な難治がんです。膵がんの治療で最も効果の高いものは手術で膵がんを完全切除することですが、早期の膵がんに特徴的な症状がないため、治癒切除不可能な進行した膵がんが発見されること多いのが実状です。検診による膵がんを発見する方法に期待が寄せられますが、年齢調整罹患率で考えると10万人に13人程度しか発見されないため、無症状の人にはいかなる画像検査による検診も、現状では推奨されてはおりません。簡単な方法で膵がんになりやすい集団を画像検査前に濃縮し、CT検査、MRI検査や超音波内視鏡などを使って精密検査を実施できれば、早期膵がんや膵がんリスク疾患を効率的に発見できると考えられています（図1）。特に一般集団に比較して膵がんになりやすい集団（ハイリスク集団）を特定し、それら集団に対して頻回の精密検査でフォローアップすることで治癒切除可能な早期膵がんを発見する検診手法の開発が望まれます。



本田教授らの研究グループは、国立がん研究センター時代より膵がんや膵がんリスク疾患で血液中の高比重コレステロール成分の一つであるアポリポプロテイン A2 二量体が、特殊な切断を受けることを発見し(apolipoprotein A2-

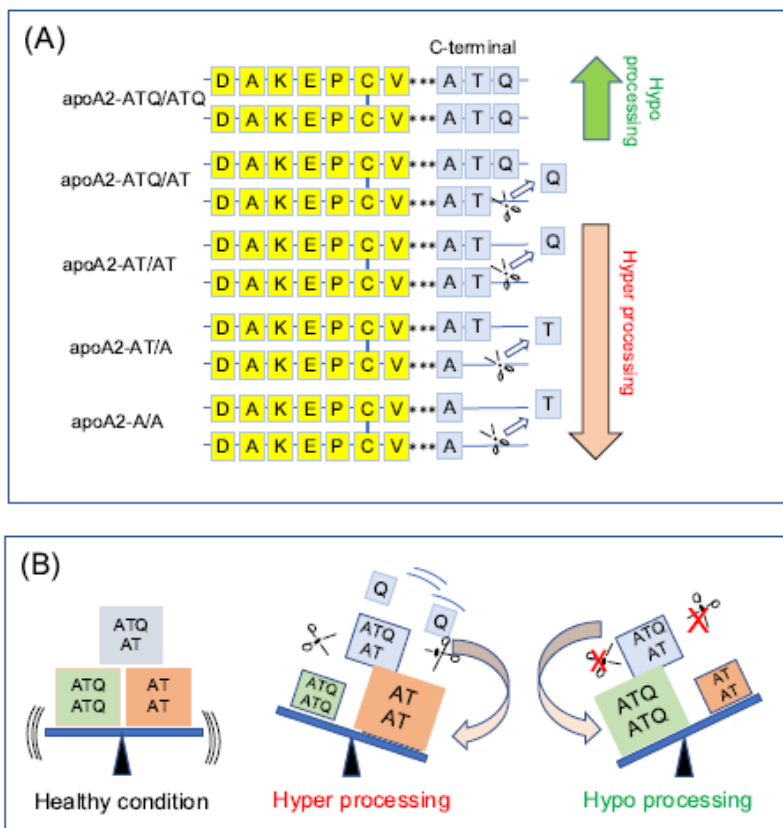
isoforms; apoA2-i)、膵がん診断のための血液バイオマーカーとしての有用性を、日本の多施設共同研究や米国国立がん研究所、ドイツがん研究センター、ハイデルベルグ大学などとも検証してきました。

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2015/1109/index.html

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/0325/index.html

特に IPMN や膵嚢胞性疾患からの 1 年間の膵がん発生割合は 1.1%と一般集団に比較して極端に高いとされています。

【図 2】膵がんや膵がんリスク疾患の病態を反映し、血液中を循環する apoA2-i 二量体の C 末端アミノ酸切断変化



(A) apoA2-i には、5 個のアイソフォームが存在する。(B) 膵がんやリスク疾患になると、apoA2-i 二量体の C 末端アミノ酸の切断に変化が生じて（過剰切断、または切断抑制）、その結果として中間体である apoA2-ATQ/AT が健常者比べて減少する。

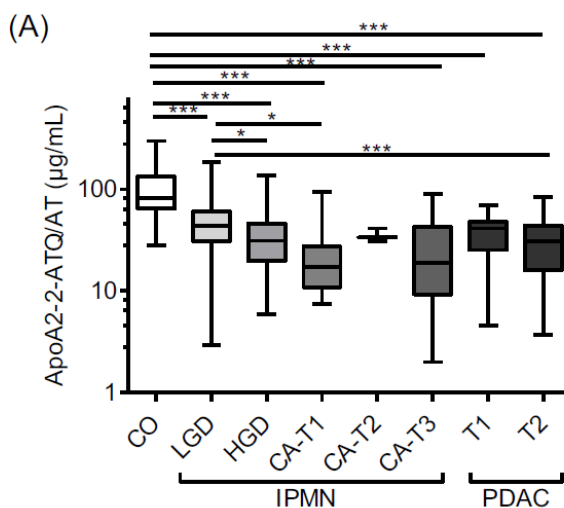
IPMN には、病理学的に悪性所見の少ない低異形度 (low grade dysplasia) IPMN (IPMN LGD) と、悪性所見として矛盾しない高度異形を伴うが間質には浸潤のな

い高異形度 (high grade dysplasia) IPMN (IPMN HG, 非浸潤がん：ステージ 0 相当)の 2 種類に分類されます。IPMN HGD の段階で発見して手術ができれば治癒が望めますし、IPMN LGD で発見し定期的な精密検査を行うことで治癒切除可能な膵がんを早期に発見することができるかもしれません。

2. 研究の内容

ドイツにあるハイデルベルグ大学の Büchler 教授らの研究グループは、多くの膵がんや IPMN の外科切除をてがける世界でも有数なハイボリュームセンターです。ハイデルベルグ大学で外科切除された IPMN LGD, IPMN HGD (非浸潤がん), IPMN 関連がん (IPMN T1, IPMN T2, IPMN T3), 通常型膵管がん (PDAC T1, T2) から採取された 523 例の患者さんの血清検体について、apoA2-i の血液濃度を調べました。ApoA2-i のうち、C 末端アミノ酸は配列が ATQ/AT となる apoA2-ATQ/AT (図 2) が、IPMN LGD, HGD, IPMN 関連がん, PDAC ともに健常者に比較して有意に減少していました (図 3)。

【図 3】 ApoA2-i の血液濃度の疾患毎分布

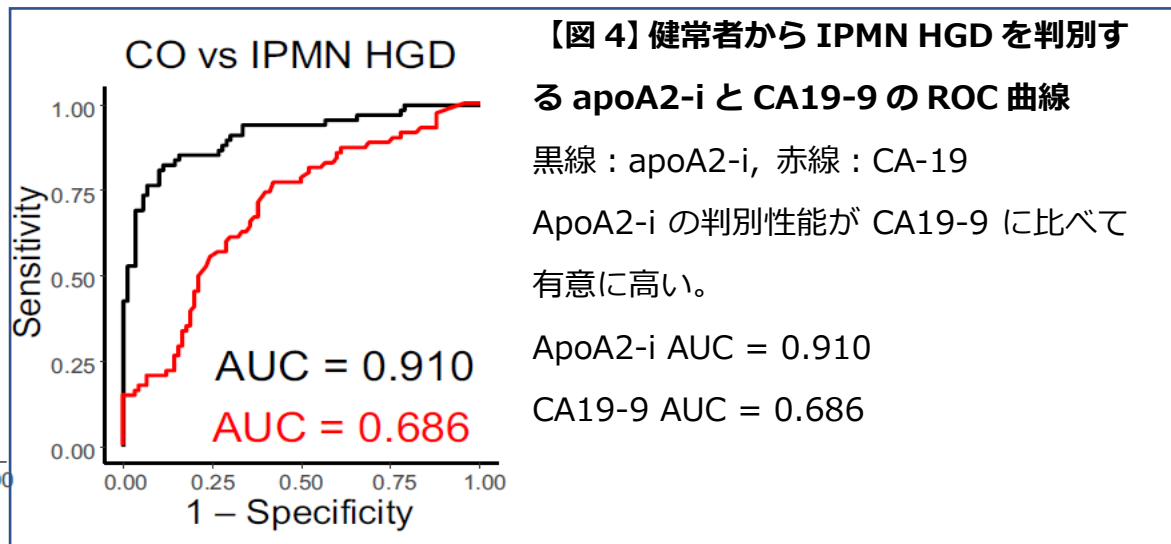


健常者に比較して膵がんや IPMN では統計学的有意に apoA2-ATQ/AT の濃度が低い。

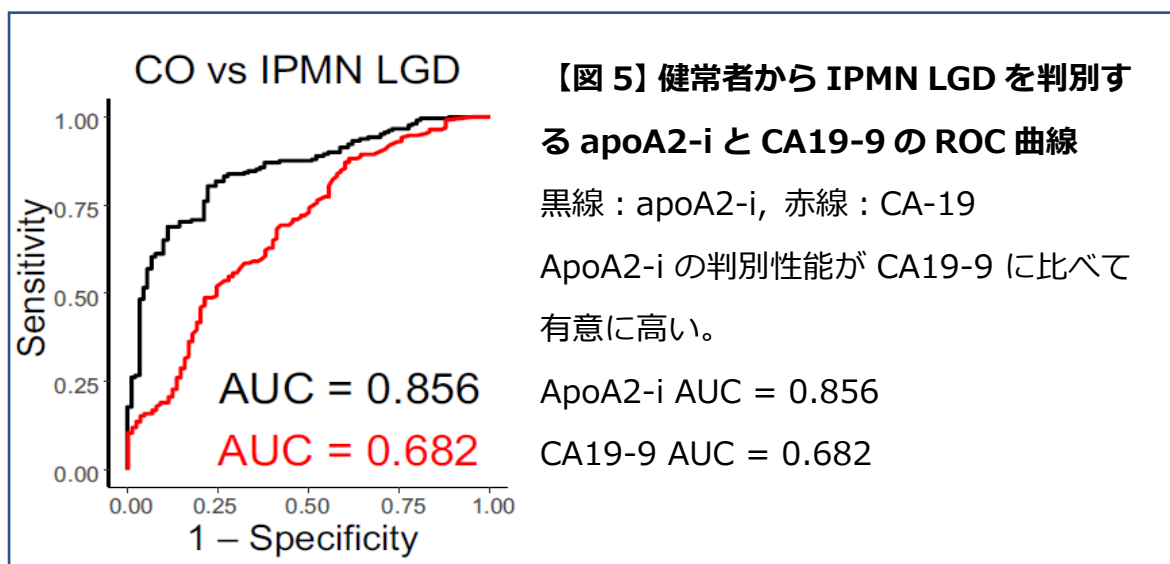
CO: 健常者, LGD: IPMN LGD (膵がん前がん病変良性腫瘍), HGD: IPMN HGD (非浸潤がん), CA-T1 (IPMN 関連がん T1)、CA-T2 (IPMN 関連がん T2)、CA-T3 (IPMN 関連がん T3), PDAC (通常型膵管がん)。

特に、非浸潤がん (ステージ 0 相当) であり、治癒切除が望める IPMN HGD を

健常者から判別する性能（AUC : area of under curve 注4）は、0.91 と高い判別性能を示しました。膵がんバイオマーカーとして、現在臨床で利用されている CA19-9 の AUC は 0.686 で apoA2-i のほうが統計学的に有意に高いことを示しました（図4）。

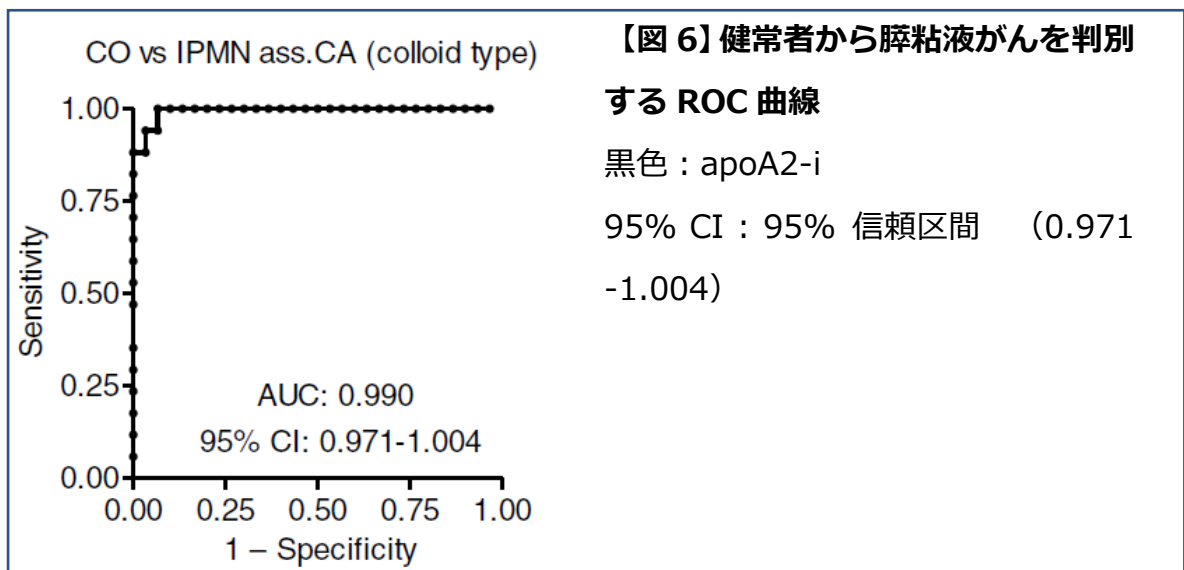


ApoA2-i が、IPMN HGD を健常者から発見する感度は 70%以上となり、現在臨床で使用されている CA19-9 のカットオフ値である 37U/ML で判定した時の感度の 15%に比べても圧倒的に高いことを示しました（図5）。



IPMN HGD だけでなく、IPMN LGD（膵がん前がん病変：膵臓良性腫瘍）を持つ患者さんも膵がんを発症するリスクは、一般の集団に比較して有意に高いこ

とが知られています。IPMN LGD を健常者から判別する apoA2-i の AUC も 0.856 と CA19-9 の AUC0.682 に比べて有意に高く、IPMN LGD を発見する apoA2-i, CA19-9 の感度はそれぞれ、55%と 11%であり、apoA2-i の感度が CA19-9 の感度を圧倒しました。IPMN から発生する膵がんの中に、膵粘液がんという特殊ながんが知られています。ApoA2-i が膵粘液がんを判別する AUC は 0.99 と非常に高い値となりました。



3. 研究の意義・今後の展開

本研究の結果から、膵がんの前がん病変である IPMN を持つ患者さんを血液検査で発見できる可能性が示唆されました。特に IPMN HGD は悪性所見を持つ非浸潤がんですが、放置しておくと浸潤や転移が起こり、切除手術が不可能になります。IPMN HGD の状態の患者さんを血液検査で発見できれば、膵がんの予後の向上に貢献できる可能性が高いです。さらに非侵襲的な血液検査を用いて、患者さんに負担のかかる精密画像検査前に、膵がんや膵がんリスク疾患を濃縮できればその検査前診断確率を上昇でき、効率的な膵がん検診プログラムを構築できるかもしれません。

現在、apoA2-i 検査を IPMN 発見のためのバイオマーカーとして、社会実装するための臨床研究が展開中です（注 5）。今後の結果が期待されます。

4. 論文

英文タイトル : **Noninvasive risk stratification of intraductal papillary mucinous neoplasia with malignant potential by serum apolipoprotein-A2-isoforms**

日本語タイトル: 血清アポリポプロテイン A2 アイソフォームを用いた悪性の可能性を持つ膵管内乳頭粘液性腫瘍の非侵襲的リスク層別化

著者名 : Klaus Felix, 本田一文, 長島健悟, 加城 歩, 武内恵子, 小林隆, Sascha Hinterkopf, Matthias M Gaida, Hien Dang, Niall Brindl, Jörg Kaiser, Markus W Büchler, Oliver Strobel (K. Felix と本田一文は共同第 1 著者)

掲載誌 : Int J Cancer. 2021 Nov 14. doi: 10.1002/ijc.33875. Online ahead of print.

特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）次世代がん医療創生研究事業（P-CREATE）研究領域 D（診断/バイオマーカー）「タンパク質・ペプチド修飾解析による早期がん・リスク疾患診断のための血液バイオマーカーの開発（研究代表 本田一文）」に支援を受けて行われた研究です。

【用語解説】

（注 1）IPMN : Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm の略。膵がんの前がん病変と考えられています。IPMC: Intraductal Papillary Mucinous Carcinoma の略。日本語名 : 膵管内乳頭粘液性がん。IPMN high grade dysplasia は IPMC 非浸潤がん (stage 0 相当) と同義。IPMN や膵嚢胞性疾患からの 1 年間の膵がん発生割合は 1.1%と一般集団に比較して極端に高い。膵がん診療ガイドラインには、「IPMN を発見し、緊密にフォローアップすることが早期膵がん発見につながる」と記載されています。

(注2) IPMN HGR は、病理学的に高度に異形を持つ悪性度の高い腫瘍です。IPMN 国際診療ガイドライン (2017 年) では、間質への浸潤を伴わないことから WHO との整合性を踏襲して IPMN HGR として分類されています。日本では、非浸潤がん (ステージ 0 相当) として取り扱っても、矛盾はありません。本リリースでは、IPMN HGR は非浸潤がんとして扱います。

(注3) ApoA2-i: apolipoprotein A2 isoform の略号。Apolipoprotein A2 は血液中では 2 量体を形成して血液中を循環しています。膵がんやそのリスク疾患になると膵臓から分泌される C 末端切断酵素の外分泌機能の影響を受けて、切断活性が亢進または抑制を受けます。その結果として、膵がんや膵がんリスク疾患では ApoA2-i 構成成分中の中間鎖である apoA2-ATQ/AT が減少します。企業と共同開発した ELISA キットで apoA2-i のプロファイルをみることで、膵がんやリスク疾患の診断の可能性を検討中です。

(注4) ROC 解析曲線下面積 : ROC analysis area of under curve。ROC 曲線は縦軸を感度、横軸は偽陽性率 (1 - 特異度) として描かれた曲線をいいます。感度・特異度ともに優れていると AUC は 1.0 に近づくため、検査の有用性を評価する指標になります。複数のバイオマーカーを比較する場合、1.0 に近いほど、判別性能が高いバイオマーカーと考えられています。

(注5) 革新的がん医療実用化研究事業「膵外分泌機能を評価する血液バイオマーカーを用いた膵がんリスク疾患・早期膵がんの診断法の臨床開発 (研究代表 本田一文)」で、開発研究が進行中です。

研究の問い合わせ先

日本医科大学大学院医学研究科

生体機能制御学分野

大学院教授

本田一文

東京都文京区千駄木 1-1-5

bioregulation.group@nms.ac.jp