

論文内容の要旨

Clinical development of a blood biomarker using apolipoprotein-

A2 isoforms for early detection of pancreatic cancer

血漿アポリポ蛋白A2アイソフォームを用いた膵がん早期検出法の臨床開発

日本医科大学大学院医学研究科生体機能制御学分野

研究生 加城 歩

Journal of Gastroenterol. 2024 Mar;59(3):263-278. 掲載

【背景と目的】

膵がんは、固形がんの中で最も予後が不良な悪性腫瘍である。膵がんの診断を補助する血液腫瘍マーカーとして CA19-9 が利用されているものの、腫瘍から漏出する異常な糖鎖を検出するため、早期膵がんを発見する感度は高くはない。CA19-9 に代わる血液バイオマーカーの開発は世界的な急務である。当教室では、膵がん患者の血漿プロテオミクス解析から膵がん患者とそのリスク集団の血漿中で、apolipoprotein-A2 二量体の C 末端アミノ酸が特殊な切断を受けることを明らかにし、apolipoprotein-A2 isoforms (apoA2-i) と名付け、apoA2-i 濃度を定量するための ELISA 検査キットの開発を進めてきた。ApoA2-i は健常血液の中では、C 末端の切断を受けない apoA2-ATQ/ATQ (重鎖)、片側鎖が glutamine (Q) が切断される apoA2-ATQ/AT (中間鎖)、両側鎖から (Q) が切断された apoA2-AT/AT (軽鎖) が一定のバランスをもって循環している。一方で、膵がん患者や同リスク集団では、背景膵臓の外分泌機能微小環境の変化により中間鎖である apoA2-ATQ/AT が減少することを見出してきた。本研究の目的は、同 ELISA 検査キットを利用して国内・海外で収集された血液検体を用いて大規模に解析し、その臨床性能を明らかにすることである。

【方法】

「早期診断バイオマーカー検証プラットフォーム (P-EBED)」および「米国国立がん研究所早期診断ネットワーク (NCI EDRN)」から収集された血液検体を使用した。

ApoA2-ATQ/AT のカットオフ値を設定するため、健常者 2,000 例の血漿検体を無作為に抽出し、その 95% 点推定値をカットオフ値とした。さらに、このカットオフ値の妥当性を確認するため、別の健常者 400 例を用いた再現性試験を実施した。

健常者 106 例、膵がん 106 例、慢性膵炎 10 例、IPMN (膵管内乳頭粘液性腫瘍) 30 例を用いて ROC 解析、感度・特異度を解析した。さらに NCI EDRN が保有するリファレンスサンプルセット (98 例) を盲検した。検査特異性評価のため、他がん種 (食道がん 30 例、大腸がん 30 例、肝がん 10 例、胃がん 10 例) との交差反応性についても検討した。測定バイアスを回避するため、バイオマーカー測定は別検査機関を利用しブラインドで測定した。

【結果】

膵がんと健常者の識別能を示す ROC-AUC の点推定値は、apoA2-ATQ/AT が 0.879、CA19-9 が 0.849 であり、apoA2-ATQ/AT が 0.029 上回った。カットオフ設定試験の結果、95% 特異度点は $59.5 \mu\text{g/mL}$ で、cut-off 値と定義した。ステージ I 期膵がん、TS1 (2cm 以下膵がん) の感度は、それぞれ apoA2-ATQ/AT が 47.4%、46.7% に対し CA19-9 は 36.8%、33.3% であり、apoA2-ATQ/AT が CA19-9 の点推定値で高かった。I-IV 期膵がんを発見する CA19-9 単独の感度は 69.8% であったが、apoA2-i を組み合わせることで

87.7%に有意に増加しただけでなく(McNemar test $p < 0.001$)、TS1 膵がんの発見感度も33.3%から 66.7%に有意に改善した($p < 0.05$)。カットオフ値確認試験における特異度は95.8%とその再現性が確認できた。NCI EDNRN による I/II 期膵がんを健常者から判別するAUC の点推定値は apoA2-ATQ/AT が 0.836 と CA19-9 の 0.783 に比較して高く、国際的にも再現性が確認できた。慢性膵炎および IPMN の陽性率はそれぞれ 40.0%、16.7%であった。他がん種（食道、大腸、肝、胃）に対する陽性率は20～30%に留まり、消化器がん全般の中でも特に膵がんに対して高い反応性を示すことを確認した。

【結論】

ApoA2-ATQ/AT の診断性能は CA19-9 と同等以上であり、特に切除可能なステージ I や TS1 の検出に有用である可能性が示唆された。ApoA2-i は、膵がん易罹患性を有する背景膵臓の外分泌機能微小環境を反映することにより膵がんを検出し得ることが明らかとなっている。一方で、CA19-9 などの腫瘍から漏出するリキッドバイオブシータイプのバイオマーカーは、腫瘍容積と連動してその量が増減するため、早期がん発見には十分な性能を発揮し得ない可能性が指摘されている。背景臓器微小環境を反映する apoA2-i と従来型バイオマーカーである CA19-9 を組み合わせることで、膵がん発見感度を有意に向上させ得ることから、膵がんの早期発見手法としての有用性が期待される。IPMN や新規発症糖尿病などの高リスク層を対象とした膵がんサーベイランスの確立に展開していきたい。