

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Clinical development of a blood biomarker using apolipoprotein-A2 isoforms for early detection of pancreatic cancer

血漿アポリポ蛋白 A 2 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 Gastroenterology. 2024 Mar;59(3):263-278.掲載

DOI: 10.1007/s00535-023-02072-w

膵がんの5年生存率は13.5%（2018年全国がん登録報告、厚生労働省）と依然として低く、予後改善のためには早期診断が不可欠である。申請者は、膵がんの早期診断に資する血液バイオマーカーの開発を目的として、血漿アポリポ蛋白 A2 アイソフォーム（apolipoprotein A2 isoforms : apoA2-i）の診断性能を検討した。ApoA2-i は高比重リポ蛋白（HDL）の構成成分であり、二量体を形成して血液中を循環している。そのC末端構造により、ATQ/ATQを有する重鎖（apoA2-ATQ/ATQ）、片側鎖からグルタミン（Q）が欠失した中間鎖（apoA2-ATQ/AT）、および両側鎖からグルタミンが欠失した軽鎖（apoA2-AT/AT）の3種類のアイソフォームが存在する。健常者ではこれら3種のアイソフォームが一定のバランスを保って循環しているが、膵がんや膵がん高リスク疾患では膵外分泌機能の変化に伴いそのバランスが崩れ、中間鎖である apoA2-ATQ/AT が減少することが明らかとなっている。

申請者は、apoA2-i の量比を測定するために新たに開発された apoA2-i ELISA キットを用いて、その臨床性能を検証した。血液試料は、「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研究ネットワーク（NCI EDRN）」から収集された検体を使用した。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抽出し、その95パーセンタイル値である $59.5 \mu\text{g/mL}$ 以下をカットオフ値とした。さらに、別の健常者400例を用いた再現性試験により、特異度95.8%を確認した。次に、P-EBEDから無作為抽出された膵がん患者106例および健常者106例からなる検体群を用いて診断性能を評価した。その結果、健常者と膵がん患者を判別する apoA2-ATQ/AT の ROC-AUC は0.879であり、既存腫瘍マーカーである CA19-9 の ROC-AUC (0.849) を上回った。また、ステージI膵がんおよびTS1（腫瘍径2 cm以下）膵がんに対する感度は、それぞれ47.4%、46.7%であり、CA19-9の36.8%、33.3%を上回った。さらに、CA19-9単独の感度69.8%はapoA2-iとの併用により87.7%へ有意に向上し（McNemar検定、 $p < 0.001$ ）、TS1膵がんの検出感度も33.3%から66.7%へ改善した（ $p < 0.05$ ）。これらの結果は、apoA2-i が CA19-9 と同等あるいはそれ以上の診断性能を有することを示している。NCI EDRN による盲検でも apoA2-ATQ/AT の ROC-AUC 点推定値 (0.836) が CA19-9 (0.783) に比較して高く、その再現性が確認できた。

第二次審査では、他がん種および良性疾患との交差反応性、グルタミン切断機序と責任酵素の同定および活性状態、遺伝子変異に伴う代謝変化の関与、さらには CA19-9 陰性膵がんに対する検出能の詳細などについて質疑が行われた。これに対し申請者は膵外分泌機能を主体とした背景膵微小環境の変化、責任酵素の多様性、ルイス陰性膵がんやステージI膵がんに対する既存リキッドバイオプシーの限界などについて多角的な観点から回答した。

本研究は、apoA2-i 検査の臨床導入により膵がんの早期診断機会の増加や、膵がん高危険群に対する適切なサーベイランス法の開発につながる可能性を示したものである。以上より、本論文は学術的独創性と臨床的応用性を備えた優れた研究成果であり、研究の立案から解析、考察まで主体的に遂行した申請者は、自立した研究者として十分な資質を有するものと判断される。よって本論文は学位論文として十分な価値を有するものと認定した。