

## —特集「膵疾患診療のトピックス～基礎から臨床まで～(2)」—

膵がん早期発見のための  
血液バイオマーカーの探索から臨床実装まで

本田 一文

日本医科大学大学院医学研究科生体機能制御学

膵がんは難治かつ頻度が低い。膵がんの早期発見には非侵襲的に膵がんリスクを濃縮し精密画像で早期診断する方法の開発が望まれている。膵がん患者血漿のプロテオミクス解析から膵がん血液中で apolipoprotein A2 (apoA2) 2 量体の C 末端切断異常 (apoA2-isoforms : apoA2-i) が惹起されることを発見し、その状態を確認することで切除可能膵がんを診断できる可能性を報告してきた。ApoA2-i を測定する enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) 法を作製し臨床性能試験を実施したところ、CA19-9 と同等以上の臨床性能が確認できたため、膵がんの診断を補助する体外診断用医薬品の製造販売承認を受け、2024 年に保険適用された。本稿では、オミクス研究を用いた基礎研究による発見から、研究用試薬を用いた国内多施設研究や国際共同研究による臨床の有用性の概念実証、レギュラトリーサイエンスに従った臨床性能試験による体外診断用医薬品臨床実証まで、その過程を概説する。

## はじめに

膵がんの 2021 年の死亡者数は 38,000 名を超え、部位別死亡では第 4 位であり、全国がん登録を用いた 2019 年の膵がん罹患患者数が 43,865 人となる。膵がんの罹患割合は 10 万人中 34.8 人で、2021 年の死亡数が 1 位になった肺がんの死亡者数が 10 万人中 100.3 人ということを見ると、罹患頻度に比べて死亡者数が多い難治がんであるかは容易に想像できる。事実、2009 年から 2011 年の 5 年相対生存率は 8.5% と他の固形がんと比較してきわめて低率で、膵がんの最も信頼度の高い治療法が外科手術であることを鑑みると、膵がん死亡率の低減のためには、治療切除可能な膵がんを効率的に発見し、治療を開始することが望まれる。  
([https://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.htm](https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.htm))

膵がんを疑う場合には、(magnetic resonance cholangiopancreatography : MRCP)、超音波内視鏡 (endoscopic ultrasound : EUS)、内視鏡的逆行性胆管

膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography : ERCP) で行われるが、これらの検査を実施する段階では臨床症状が発現している可能性が高く、切除手術可能な時期を逸している可能性も否めない。また、EUS や ERCP は検査自体の侵襲度が高く、検査手技も高度であるため、日本全国で共通の精度管理のもと広く実施できる検査ではない。

## 膵がん検診に関する世界の動向

米国予防医学専門委員会 (United States Prevention Services Taskforce : USPSTF) は、無症状の集団に対する画像検査を利用した膵がん検診を推奨していない<sup>1</sup>。膵がんの年齢調整罹患率が 10 万人中 12.9 人程度だとすると、無症候集団にいかなる画像検査を用いても膵がん早期発見を目的とした膵がん検診を実施したとしても、陽性反応的中率は低く偽陽性率が高くなり、膵がん検診の有益性に関するエビデンスは見いだせなかったとした。加えて検診によって発見された膵がん治療について中等度以上の有害性が存在することから、無症候性集団に対する膵がん検診の潜在的有益性は、有害性を上回るものではないと結論づけた<sup>1</sup>。一方で本報告に対するパブリックコメントを募集したところ、膵がんリスクが高い家族性膵がんなどに関しては本推奨の範囲外であり、USPSTF は高リスク群に対して、本勧告を推奨するものではないとした。第一度近親者に膵がんの家族歴を有する場合は家族性膵がんと定義され、膵がん患者全体の 5~10% に存在する。近親者に膵がん患者が多ければ多いほど膵がんの発生リスクは高くなり、第一度近親者内に 2 人の場合は 6.4 倍、3 人以上では 32 倍と一般集団と比較して有意にリスクが高くなることが報告されている<sup>2</sup>。すなわち、家族性膵がん程度まで高リスク群を濃縮できれば、画像検査等を用いた膵がん検診実施の可能性も考えられるわけである。

画像検査前に膵がんリスクを絞り込む血液バイオマーカーは、上記背景を考えるとアンメッドメディカルニーズとして期待が高い。

### 膵がんリスク絞り込みによる早期発見の可能性

2021 年膵がん診療ガイドラインによると膵がんリスクファクターには以下のものが挙げられている。①家族歴（散発性膵がん、家族性膵がん家系）、②遺伝性（遺伝性膵がん症候群）、③嗜好（喫煙、飲酒）、④生活習慣病（糖尿病、肥満）、⑤膵疾患・膵画像所見（慢性膵炎、intraductal papillary mucinous neoplasm：IPMN、膵嚢胞、膵管拡張）⑥その他（胆石・胆嚢摘出術、血液型、感染症）、これらリスクファクターを有する膵がんリスク集団に対して、効率的に早期膵がんの発見につなげていくのが今後の課題といえよう。⑤の膵疾患・膵画像所見以外は問診等からある程度層別化できるが、⑤に関しては、画像検査後でなければ判断がつかないため、高解像度を有する画像検査実施の契機となる血液バイオマーカーの開発が望まれている。

### 臨床で利用される膵がん血液腫瘍マーカー

臨床で利用されている膵がんに対する腫瘍マーカーの代表的なものとして CA19-9、Dupan-2、Span-1 が挙げられる。ここに挙げたバイオマーカーは 1970 年代にモノクローナル抗体技術の確立とともに同定された膵がん糖鎖抗体である。CA19-9 の感度が一番高く、実臨床では膵がん診断を補助するバイオマーカーとして利用されている。一方で、Kim らによると韓国の無症候性集団 70,940 人に対して CA19-9 を利用して膵がん検診を実施したが、CA19-9 の上昇が認められた 1,063 人の被験者のうち 4 人の膵がんしか発見できなかったと報告された<sup>3</sup>。CA19-9 は I/II 期などの比較的早期な膵がんでの陽性率が低く、さらに人口の 5~10% は CA19-9 を合成するための酵素を持たないため、たとえ進行がんになったとしても、CA19-9 が発現しないことが知られている。そのため、米国臨床腫瘍学会（American Society for Clinical Oncology）の Provisional Clinical Opinion では、「CA19-9 は膵がんの早期発見バイオマーカーとして推奨されるものではない」としている。

### 膵がん患者および膵がん高リスク集団で認められる血液中の apolipoprotein-A2 2 量体の C 末端アミノ酸の特徴的な切断様式 (apolipoprotein-A2；isoforms) の発見

われわれは matrix associated laser desorption ionization mass spectrometry (MALDI MS) を用いて、膵がんと健常者の血漿検体中のタンパク質を網羅的にプロファイルしたところ<sup>4</sup>、健常者に比較して膵がん患者で 17,252 *m/z* のタンパク質が有意に減少することを発見した（図 1）<sup>4</sup>。17,252 *m/z* の質量を有するタン

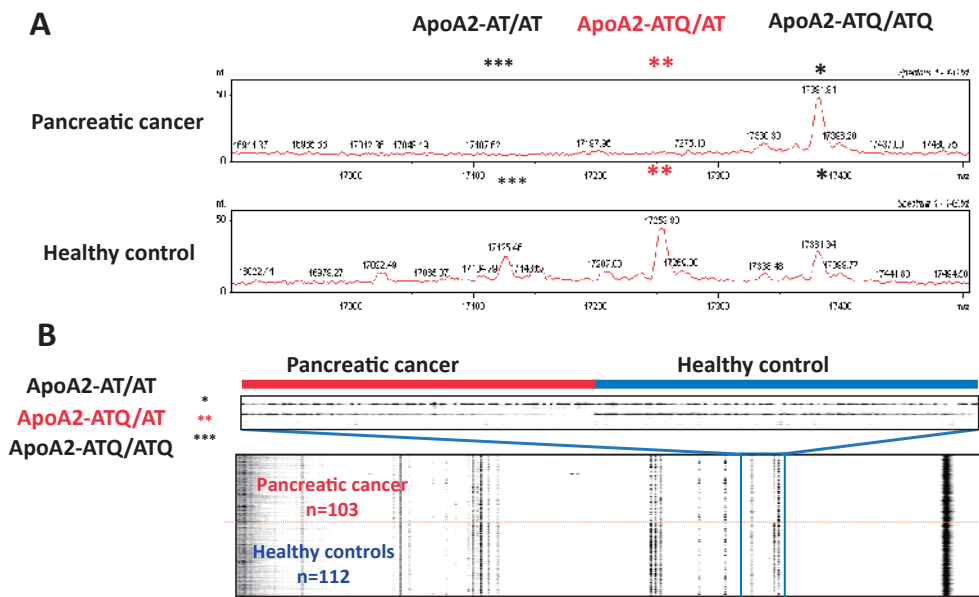
パク質をタンデム質量分析 (MS/MS) 分析でアミノ酸配列を決定したところ、血漿中を循環する high density lipoprotein (HDL) に属する apolipoprotein A2 (apoA2) の 2 量体であり、そのうちの片側鎖 C 末端からグルタミンが欠失した構造であることを明らかにした。さらに、MALDI MS プロファイル結果では、17,252 *m/z* のピークの近傍に、17,380 *m/z*、17,124 *m/z* のピークがそれぞれ確認でき、これらタンパク質は C 末端アミノ酸の切断状態が異なる apoA2 2 量体のアイソフォーム (ApoA2-isoforms；apoA2-i) であることが判明した。質量の大きい方から C 末端アミノ酸は配列に従い、apoA2-ATQ/ATQ (17,380 *m/z*、apoA2 重鎖)、apoA2-ATQ/AT (17,252 *m/z*、apoA2 中間鎖)、apoA2-AT/AT (17,124 *m/z*、apoA2 軽鎖) と命名した。さらに丹念に質量分析プロファイルを観察すると、ごく一部の症例に軽鎖よりさらに C 末端アミノ酸が欠失した apoA2-AT/A と apoA2-A/A の循環が確認できた<sup>5</sup>。

質量分析結果から、膵がん血漿中の apoA2 中間鎖である apoA2-ATQ/AT が健常者に比較して有意に減少することを発見した。

膵がん患者の血漿中の apoA2 プロファイルを確認すると、apoA2 2 量体の C 末端アミノ酸が切断過剰か切断抑制状態にあるようにみえる。切断過剰状態になれば、apoA2 軽鎖である apoA2-AT/AT が増加し、重鎖である apoA2-ATQ/ATQ が減少する。一方で、切断抑制状態になると apoA2-AT/AT が減少し、apoA2-ATQ/ATQ が増加する。ApoA2 2 量体が、過剰切断状態に傾こうが、切断抑制状態に傾こうが、中間鎖である apoA2-ATQ/AT が患者血漿中から減少するのは合理的な結果である（図 2）<sup>6</sup>。

### 研究用 apoA2-isoform ELISA 試薬による膵がん診断可能性の概念実証研究

質量分析を用いた臨床検査は多検体を測定する場合の煩雑性やデータ標準化、検査手技の精度管理の面で、困難が伴う。そこで東レ（株）と共同研究で apoA2 軽鎖と apoA2 重鎖に対する特異抗体を作製し、apoA2 重鎖と apoA2 軽鎖を測定する sandwich enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) 研究用試薬を開発した。検査原理の詳細は他稿に譲るが、ELISA で計測された apoA2 重鎖と apoA2 軽鎖濃度の相乗平均値が apoA2 中間鎖 (apoA2-ATQ/AT) の質量分析で導出された定性的濃度と高く相関したため、apoA2-ATQ/AT 濃度を推定する計算式を下記のように定義した（計算式 1）。



- A. MALDI質量分析ピークイメージ： 17kDa付近に膵がんと健常者の間で顕著に変化するapoA2-isoformsが血漿中に循環する。  
 B. MALDI質量分析結果をゲルイメージに変換。膵がん患者 (n=103)のapoA2-ATQ/ATが健常者(n=112) に比較して減弱が観察される。

Honda et al. PLoS One 2012 (文献5) より改変・転載

図1 MALDI 質量分析による膵がんと健常者血清タンパク質プロファイル

$$\begin{aligned} & \text{(計算式1)} \\ & \text{ApoA2 中間鎖 (}\mu\text{g/mL)} = \\ & \sqrt{\text{apoA2 重鎖} \times \text{apoA2 軽鎖}} \end{aligned}$$

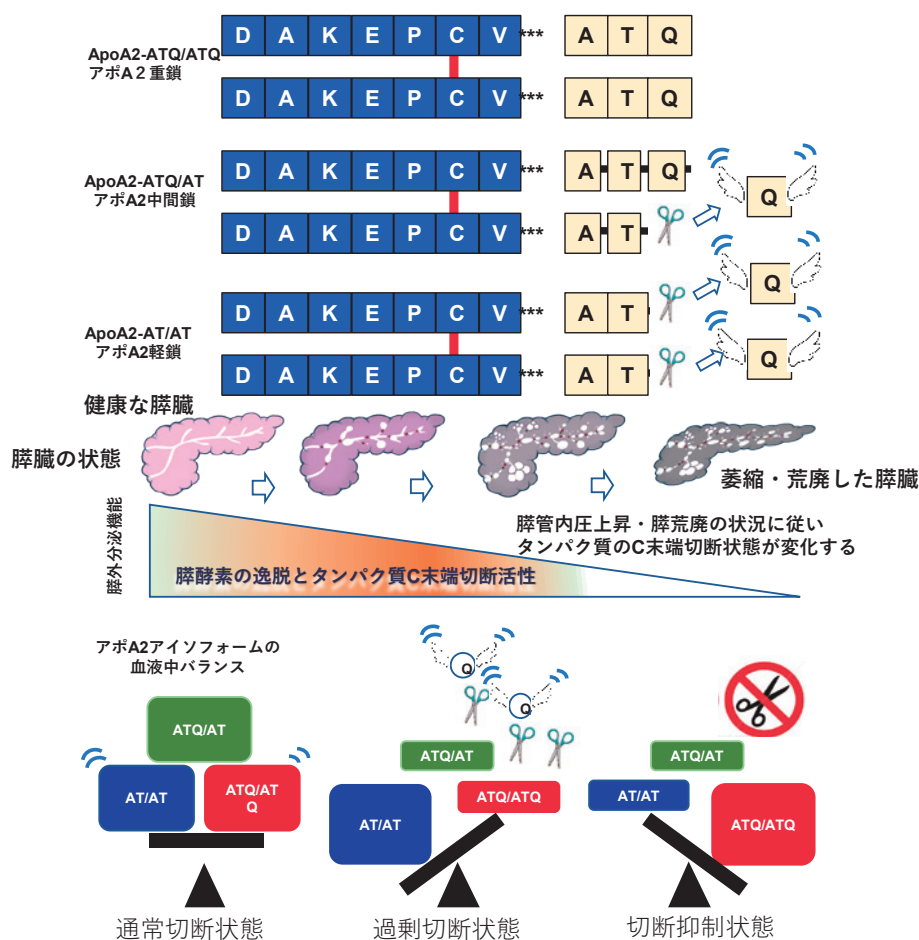
多施設共同研究で膵がんと健常者の血漿検体を国内7施設から収集し、膵がん155例、健常者87例、良性疾患57例を計測したところ、膵がんを健常者から判別するreceiver operating characteristic (ROC) 解析の曲線下面積 (area under the curve: AUC) の点推定値は0.944であり、CA19-9の0.899に比較して高かった。さらに膵がん関連良性疾患である慢性膵炎、IPMN、膵内分泌腫瘍、粘液性嚢胞腫瘍 (mucinous cystic neoplasm: MCN)、漿液性嚢胞腫瘍 (serous cystic neoplasm: SCN) を健常者から判別するAUCの点推定値はそれぞれ0.992 (慢性膵炎)、0.92 (IPMN)、0.84 (内分泌腫瘍)、0.816 (MCN)、0.983 (SCN) であり、本バイオマーカーは膵がん診断だけでなく膵がんリスク集団とされる疾患も診断できる可能性を示唆していた。

IPMNの悪性度評価はその後の治療戦略を決定する

うえで重要である。IPMN high grade dysplasia (HGD) は、以前使用されていたnon-invasive intraductal papillary mucinous carcinoma (non-invasive IPMC) と同義であり、病理学的には上皮内がんの状態と考えられる。世界的にも膵臓外科手術のハイボリュームセンターであるハイデルベルグ大学との共同研究でも、IPMN HGDを発見するapoA2-中間鎖の感度は70.6%とCA19-9の14.5%に比較して高かった。IPMN HGDを健常者から判別するapoA2-中間鎖、CA19-9のAUCはそれぞれ0.910 (apoA2-中間鎖)、0.686 (CA19-9) で、有意に高かった ( $p < 0.01$ , Bootstrap test)<sup>7</sup>。

#### 膵外分泌機能と apoA2-i の生理的意義

膵臓にはタンパク質のC末端アミノ酸を切断する消化酵素であるカルボキシペプチダーゼが多く存在する。微小がんの発症により膵管内圧が上昇し、C末端消化酵素が末梢循環血液中に漏出することで、apoA2-iのC末端の切断が亢進されapoA2軽鎖がapoA2重鎖に比較して優位になる切断過剰になると考えられる。一方で、膵外分泌機能障害や膵荒廃が進むと、C末端切断活性は低下することで、apoA2重鎖が優位になる



Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 より引用

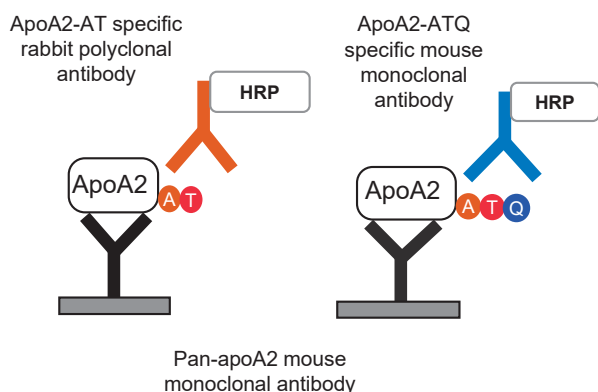
図2 膵外分泌機能を反映した apoA2-i の異常切断

切断抑制状態になると理解されてきた (図2)。事実 apoA2-i と膵外分泌機能との関係はいくつかの報告で示唆されてきた。Kobayashi らは、自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP) 患者には apoA2-i の切断抑制型が有意となることを報告している<sup>8</sup>。また、Hayasaki らは膵がんの術前放射線化学療法実施前後で、apoA2 軽鎖優位な切断過剰型から apoA2 重鎖が優位な切断抑制型にシフトすることを報告してきている<sup>9</sup>。これら変化は、膵外分泌機能の低下や荒廃により、apoA2 C 末端アミノ酸が切断されなくなったことにより惹起されたものと考えられる。事実、Futagami は、apoA2-i の血液中の濃度と膵外分泌機能を推定する pancreatic function diagnostic test (PFD 試験) の結果が関連することを報告した<sup>10</sup>。PFD 試験に使用される内服用合成基質の N-ベンゾイル-L-チロシル-p-アミノ安息香酸 (BT-PABA) の供給が現在停止されているため、日本では膵外分泌機能を推定する方法が存在しない。血液バイオマーカーにより膵外分泌機能が

推定できれば、その汎用性は非常に高い。今後の臨床開発に期待がかかる。

#### ApoA2-i ELISA 研究用試薬を用いた実験的膵がん検診研究

筆者らは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「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研究」の支援を受け、神戸大学と共同研究で 20 歳以上の無症候性集団を対象に血液バイオマーカーに研究用試薬である apoA2-i ELISA を用いて膵がんまたは膵リスク疾患を対象に実験的な前向き検診研究を行った。5,210 名が本研究で登録され、84 名 (1.6%) が陽性となった。84 名中 54 名が膵臓に関する精密検診を実施したところ、26 名に画像検査上の異常所見が発見された。その内訳、膵がん 1 名、IPMN 9 例、膵嚢胞 5 例、膵炎 3 例であった。画像上の膵異常所見を指摘する陽性反応的中率は 48.1% (26/54) となり、画像検査前診断確率を上昇さ



Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 (文献6) より改変・転載

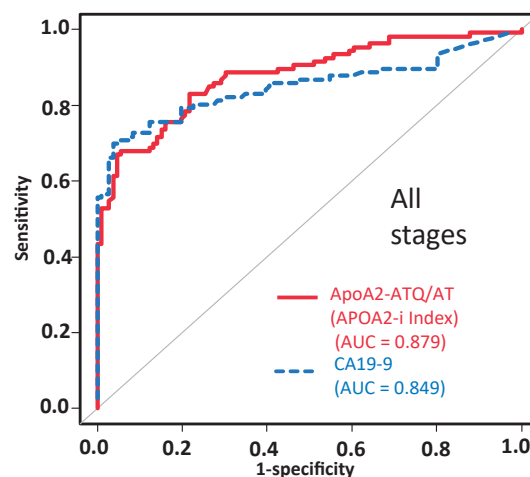
図3 体外診断用医薬品 APOA2iTQ ELISA キットの構造

せるためには、効率の良い血液バイオマーカーの可能性が示唆された。一方で本研究には limitation が存在する。対象とした無症候性集団が20歳以上と膵がん検診実施には年齢が若い集団であること、84例の陽性者に対して、精密画像検査を実施できたのが54例と精密検査率が64.3%と高くない<sup>11</sup>。そこで、日本対がん協会の鹿児島支部や北海道支部の協力を得て、50代以上の無症候性集団に対する apoA2-i 研究用試薬による前向き検診研究を行っている<sup>12</sup>。本研究では、すでに13,800例以上の参加者が登録され、現在、地域がん登録情報を用いてほぼ全例のがん発症状況を追跡中である。研究用試薬のため精度管理に問題があるが、膵がんの発見率、検診に対するおよその感度・特異度、バイオマーカー陰性集団からみた陽性集団の膵がん発症リスク比などが計算できると考えられる。今後の追跡結果に期待がかかる<sup>13</sup>。

### 膵がんの診断を補助する体外診断用医薬品「ApoA2-iTQ」の臨床開発

研究用試薬として、apoA2-i の臨床性能に関する概念は実証できたが、実際の臨床現場で体外診断医薬品として使用するためには、PMDA とプロトコル相談の上、臨床性能試験を実施する必要がある。ApoA2-i を測定するための体外診断用医薬品 APOA2-iTQ を QMS (Quality Management System) 省令下で作製し、臨床性能試験を実施した。体外診断用医薬品としてサンドウィッチ ELISA キットの構成は研究用試薬とは異なった構成として再設計した (図3)<sup>6</sup>。

APOA2-iTQ 体外診断用医薬品でも、apoA2 中間鎖濃度の推定は研究用試薬同様、apoA2 重鎖と軽鎖の相乗平均値と定義し (計算式1)、この結果を apoA2-i



赤実線:ApoA2-i Index ROC曲線、  
青破線:CA19-9 ROC曲線  
Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 (文献6)より改変・転載

図4 APOA2-iTQ 臨床性能試験 主要評価項目

Index とした。適切なカットオフ濃度を設定するために、同一な標準手順書 (standard operation procedure: SOP) を利用して集められた2,000検体の健常者血漿を APOA2-iTQ で計測し、apoA2-i Index の下側95%点である59.5 μg/mL をカットオフ値と定義した。主要評価項目は健常者106例から膵がん患者106例を判別する AUC 点推定値とし、達成目標は CA19-9 が実臨床で使用され診断に利用されていることを考慮し、APOA2-iTQ の AUC 点推定値が CA19-9 の AUC 点推定値を-0.05 下回らないこととした (計算式2)<sup>6</sup>。

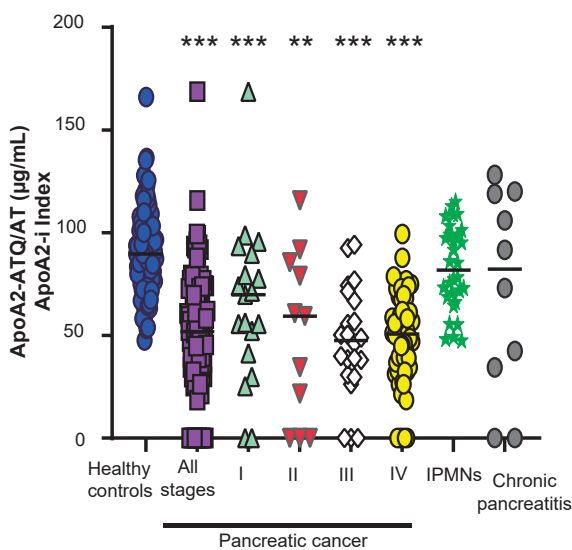
|                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|
| <p>主要評価項目</p> <p>計算式2: (APOA2-iTQ AUC 点推定値) - (CA19-9 AUC 点推定値) &lt; -0.05</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------|

APOA2-iTQ の AUC 点推定値は0.879 と CA19-9 の0.849 に比較して+0.03 となり、主要評価項目は達成した (図4)<sup>6</sup>。

健常者に比較した膵がん患者の血漿中の apoA2-i Index 値は、stage-I から-IV のいずれにおいても有意に減少した (図5)。

先に定義したカットオフ値の適切性を判定する目的で、カットオフ値設定に利用されていない健常者血漿400例を用いて、カットオフ値の再現性を確認したところ、59.5 μg/mL のカットオフ値で定義された点は下側4.2%と、その再現性が確認できた (図6)<sup>6</sup>。主要評価項目を評価する臨床性能試験で利用された膵がん106例を健常者106例から検出する APOA2-iTQ の感度は63.2%となった。Stage-I 膵がんを検出する感度の

点推定値は APOA2-iTQ, CA19-9 がそれぞれ 47.4% (APOA2-iTQ), 36.8% (CA19-9) となった. 特異度は両者ともに 95.3% であった. Stage-I/II 膵がんを検出する感度は, CA19-9 単独では 46.7% であったが, APOA2-iTQ と組み合わせることで, 70% まで押し上げることができた<sup>6</sup>. APOA2-iTQ と CA19-9 の組み合わせと CA19-9 と DUPAN2 の組み合わせによる診断性能, ならびに各バイオマーカーそれぞれの膵がんを検出する感度ならびに健常者に対する特異度を表 1 に示した.



\*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001; 健常者に対する有意性  
Wilcoxon rank sum test. 臨床病期 (UICC 8版) Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 (文献6) より改変・転載

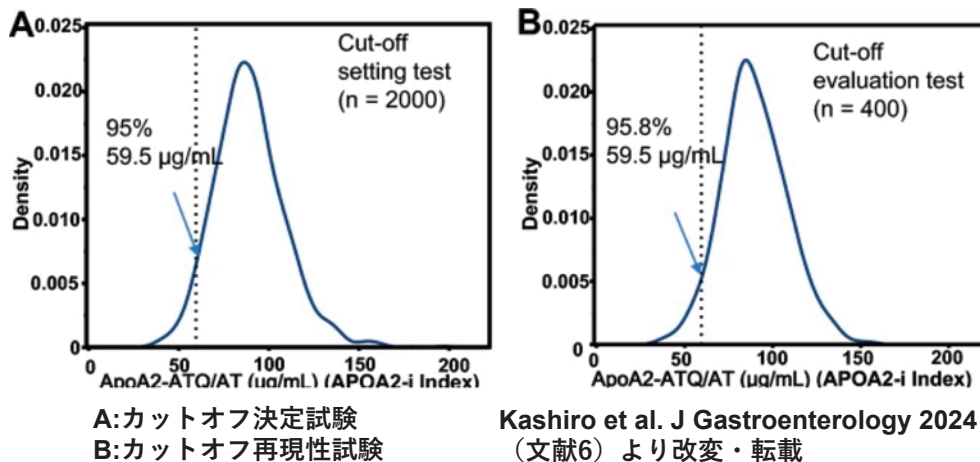
図5 ApoA2-I Index の健常者, 膵がん, 膵良性疾患血漿中の濃度分布

## 米国国立がん研究所早期診断ネットワークによる APOA2-i TQ の臨床性能のブラインド検証

臨床性能試験で使用された stage-I/II 期の膵がんは 30 例と多くはなかった. 米国国立がん研究所 (National Cancer Institute) には, がん早期診断バイオマーカーを迅速かつ公正に検証し, 社会実装するため Early Detection Research Network (EDRN) という仕組みがあり, 基礎研究で同定されたバイオマーカーをブラインドで測定するための各種がんに対応したリファレンスサンプルセットが用意されている<sup>14</sup>. 日本の QMS 省令下で作製された apoA2-isofoms 測定用 ELISA の臨床性能を stage-I/II 膵がん (n=98) で構成される NCI EDRN Pancreatic Cancer Reference Set を用いて, 米国の施設 (Toray Molecular Oncology Laboratory, CA, US) でブラインド計測を行った. Stage-I/II を健常者から判別する AUC の点推定値は, apoA2-i Index, CA19-9 それぞれ, 0.836 (apoA2-i Index), 0.783 (CA19-9) と, apoA2-i Index の方が高く, 日本で行われた臨床性能試験の再現性が, 米国で実施されたブラインド検証でも確認できた. Stage-I/II を検出感度は, apoA2-i Index, CA19-9 それぞれ, 60.2%, 54.1% となり, 健常者に対する特異度は apoA2-i Index, CA19-9 ともに 95.1% であった (表 2)<sup>6</sup>.

## 次世代のリキッドバイオプシー開発に向けて

昨今, 腫瘍から漏れ出した全身を循環する微量の腫瘍細胞, 核酸, タンパク質, 糖鎖, 代謝物などの情報からするリキッドバイオプシーが注目を集めている. 特にリキッドバイオプシー情報をパネル化して複数種類 (十数種から数十種類) のがんをプロファイル診断する multi cancer early detection (MCED) パネルの



Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 (文献6) より改変・転載

図6 APOA2 アイソフォームカットオフ値決定試験とその再現性試験

表1 ApoA2-i, CA19-9, DUPAN2の陽性率・感度・特異度, 各バイオマーカー組み合わせによる陽性率・感度・特異度

|                                   | Cases<br>(number) | ApoA2-i<br>Index | CA19-9     | DUPAN2     | DUPAN2+<br>CA19-9 | CA19-9+<br>ApoA2-i Index |
|-----------------------------------|-------------------|------------------|------------|------------|-------------------|--------------------------|
| Healthy controls<br>(Specificity) | 106               | 4.7 (95.3)       | 4.7 (95.3) | 4.7 (95.3) | 9.4 (90.6)        | 8.5 (91.5)               |
| Pancreatic cancer<br>Stages*      | 106               | 63.2             | 69.8       | 57.5       | 84                | 87.7                     |
| IA                                | 8                 | 37.5             | 37.5       | 25         | 50                | 62.5                     |
| IB                                | 11                | 54.5             | 36.4       | 18.2       | 45.5              | 63.6                     |
| IIB                               | 11                | 54.5             | 63.6       | 54.5       | 72.7              | 81.8                     |
| III                               | 22                | 72.7             | 77.3       | 40.9       | 86.4              | 90.9                     |
| IV                                | 54                | 66.7             | 79.6       | 77.8       | 98.1              | 96.3                     |
| I                                 | 19                | 47.4             | 36.8       | 21.1       | 47.4              | 63.2                     |
| I+II                              | 30                | 50               | 46.7       | 33.3       | 56.7              | 70                       |

(%)

Union for International Cancer Control (UICC) classification 8th edition, cut-off : DUPAN2 (150 U/mL), CA19-9 (37 U/mL), and apoA2-ATQ/AT (59.5 µg/mL). The concentrations of each biomarker were calculated to one decimal place by rounding.

Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 (文献6) より改変

表2 NCI EDN リファレンスセットのブラインド試験による I/II 期膵がん患者の APOA2-iTQ

| PDAC                                               | Stage* | N  | Sensitivity (%)                   |                           |
|----------------------------------------------------|--------|----|-----------------------------------|---------------------------|
|                                                    |        |    | ApoA2-i Index<br>(<54.47 µg/mL**) | CA19-9<br>(>37 U/mL**)    |
|                                                    | All    | 98 | 60.2                              | 54.1                      |
|                                                    | IA     | 7  | 57.1                              | 28.6                      |
|                                                    | IB     | 40 | 55.0                              | 55.0                      |
|                                                    | IIA    | 8  | 37.5                              | 50.0                      |
|                                                    | IIB    | 42 | 69.0                              | 57.1                      |
|                                                    | II***  | 1  | 100                               | 100                       |
| Acute Benign Biliary Obstruction                   |        | 31 | 38.7                              | 48.4                      |
| Chronic Pancreatitis                               |        | 62 | 50.0                              | 12.9                      |
| Healthy individuals positive rates (Specificities) |        | 61 | 4.9<br>(Specificity 95.1)         | 4.9<br>(Specificity 95.1) |

PDAC : pancreatic ductal adenocarcinoma,

\*American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual 7th edition,

\*\*cut-off value, \*\*\* unknown of stage-IIA or IIB.

Kashiro et al. J Gastroenterology 2024 (文献6) より引用

開発が米国を中心に進んでいる<sup>15</sup>。一方で、早期膵がんでは遺伝子変異の蓄積は少なく、MCEDで早期発見に寄与できるかどうかは、十分に議論されていない。ApoA2-iは従来のリキッドバイオプシー概念とは異なり、膵外分泌機能の変化を鋭敏にとらえ膵がん発生母地となる膵臓の状態を検出する可能性が高い。ApoA2-iの臨床的意義は、胃粘膜萎縮が胃がんの発生母地である胃粘膜萎縮の程度を判定する血清ペプシノゲンや<sup>16</sup>、肝線維化血清マーカーであるM2BPGI<sup>17,18</sup>に近いのかもしれない。がんから漏出する微量生体分子

だけにとらわれず、発がん臓器環境を総合的に評価する次世代のリキッドバイオマーカーの開発が望まれる。

今回 apoA2-i が膵がん診断を補助するバイオマーカーとして、薬事承認と保険適用を受けたわけだが、CA19-9と同等以上の性能として膵がんバイオマーカーの薬事承認は40年ぶりとなる。今後はバイオマーカーを利用した膵がん検診の可能性についてさらなる研究を継続したい。

## 研究助成

本総説で紹介された研究の一部は、日本医療研究開発法人 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業、次世代がん医療創生研究事業、高松宮妃がん研究助成金、東レ (株) から提供を受けた共同研究費などによって実施された研究である。

Conflict of Interest : 著者は、本バイオマーカーの発明者であり、本発明の特許を有し、東レ (株) のアドバイザーを兼務する。

## 文 献

1. Force USPST, Owens DK, Davidson KW, et al.: Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. JAMA 2019; 322: 438-444.
2. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al.: Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. Cancer Res 2004; 64: 2634-2638.
3. Kim JY, Hong SM: Precursor Lesions of Pancreatic Cancer. Oncol Res Treat 2018; 41: 603-610.
4. Honda K, Hayashida Y, Umaki T, et al.: Possible detection of pancreatic cancer by plasma protein profiling. Cancer Res 2005; 65: 10613-10622.
5. Honda K, Okusaka T, Felix K, et al.: Altered plasma apolipoprotein modifications in patients with pancreatic cancer: protein characterization and multi-institutional validation. PLoS One 2012; 7: e46908.
6. Kashiro A, Kobayashi M, Oh T, et al.: Clinical development of a blood biomarker using apolipoprotein-A2 isoforms for early detection of pancreatic cancer. J Gastroenterol 2024; 59: 263-278.
7. Felix K, Honda K, Nagashima K, et al.: Noninvasive risk stratification of intraductal papillary mucinous neoplasia with malignant potential by serum apolipoprotein-A2-isoforms. Int J Cancer 2022; 150: 881-894.
8. Kobayashi T, Sato Y, Nishiumi S, et al.: Serum apolipoprotein A2 isoforms in autoimmune pancreatitis. Biochem Biophys Res Commun 2018; 497: 903-907.
9. Hayasaki A, Murata Y, Usui M, et al.: Clinical Significance of Plasma Apolipoprotein-AII Isoforms as a Marker of Pancreatic Exocrine Disorder for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma Undergoing Chemoradiotherapy, Paying Attention to Pancreatic Morphological Changes. Biomed Res Int 2019; 2019: 5738614.
10. Futagami S, Agawa S, Nakamura K, et al.: Apolipoprotein A2 isoforms associated with exocrine pancreatic insufficiency in early chronic pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2023; 38: 1949-1957.
11. Sato Y, Kobayashi T, Nishiumi S, et al.: Prospective Study Using Plasma Apolipoprotein A2-Isoforms to Screen for High-Risk Status of Pancreatic Cancer. Cancers (Basel) 2020; 12: 2625.
12. Kato S, Honda K: Use of Biomarkers and Imaging for Early Detection of Pancreatic Cancer. Cancers (Basel) 2020; 12: 1965.
13. Honda K: Risk stratification of pancreatic cancer by a blood test for apolipoprotein A2-isoforms. Cancer Biomark 2022; 33: 503-512.
14. Honda K, Srivastava S: Potential usefulness of apolipoprotein A2 isoforms for screening and risk stratification of pancreatic cancer. Biomark Med 2016; 10: 1197-1207.
15. Schrag D, Beer TM, McDonnell CH, 3rd, et al.: Blood-based tests for multicancer early detection (PATHFINDER): a prospective cohort study. Lancet 2023; 402: 1251-1260.
16. Terasawa T, Nishida H, Kato K, et al.: Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and Helicobacter pylori seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 9: e109783.
17. Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, et al.: Elevated serum levels of Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. Hepatology 2014; 60: 1563-1570.
18. Nakagawa M, Nawa N, Takeichi E, et al.: Mac-2 binding protein glycosylation isomer as a novel predictive biomarker for patient survival after hepatitis C virus eradication by DAAs. J Gastroenterol 2020; 55: 990-999.

(受付 : 2024 年 3 月 14 日)

(受理 : 2024 年 3 月 15 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。