

平成28年9月21日

報道機関 各位

国立大学法人 熊本大学
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

早期膵臓がんの血中バイオマーカー発見 ～既存マーカーとの組み合わせで診断の性能向上が可能に～

【概要】

膵臓がんは極めて予後が悪いがんの一つであり、予後の改善のためには早期発見を可能にするバイオマーカー（血液検査などで診断の指標となる体内物質）の同定が重要な課題となります。今回、熊本大学大学院生命科学研究部微生物薬学分野 大槻純男教授、東北大学大学院薬学研究科薬物送達学分野 寺崎哲也教授、国立がん研究センター創薬臨床研究分野 本田一文ユニット長らの研究グループは、全国の多施設共同研究で集積した血液検体を用いて（図1）、早期膵臓がん患者の血中タンパク質のうち **insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP)2** および **IGFBP3** の量に変化しており、従来の膵臓がんバイオマーカーである **Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)** と組み合わせることで、これまで難しかった早期膵臓がん患者の診断が可能であることを明らかにしました。本成果により、これまでよりも早期の膵臓がん発見が可能となり、膵臓がん患者の治療成績の向上が期待されます。

本研究の成果は、平成28年8月31日に「PLOS ONE」に掲載されました。

【研究の背景】

膵臓がんは早期では自覚症状が少なく、進行してから発見されることが多いこともあり、他のがんに比べて極めて予後不良ながんの一つです。膵臓がんの予後を改善するためには、血液検査によって早期膵臓がんや膵臓がんのリスク疾患（膵管内乳頭粘液性腫瘍など）を診断する方法の開発が重要となります。そこで、膵臓がん組織中で正常膵管に比べて活性が高いと報告がある遺伝子に対応するタンパク質を膵臓がん診断マーカー候補とし、2種類の最新プロテオミクス技術（タンパク質の大規模な解析技術）を用いて、膵臓がん患者の血中で健常者に比べてそれら候補タンパク質の量に変化しているかを多数の臨床検体を用いて解析を行いました。

【研究の内容】

まず、膵臓がん組織で活性化していると報告されている260個の遺伝子の内、生物学的機能が明らかであり、かつ抗体が手に入る130個のタンパク質について、抗体プロテオミクスの一種である「逆相タンパク質アレイ^{*1}」を

用いて健常者および膵臓がん患者の血液を用いて比較を行いました。その結果、23 個のタンパク質が健常者に比べて膵臓がん患者の血中で顕著に変化していることを見出しました。

さらに、これらの膵臓がんバイオマーカー候補を精度よく評価するために、質量分析装置を用いたプロテオミクスによる解析を行いました。この際、数多くの臨床検体の効率的な解析を可能とするため、自動前処理ロボット、高耐圧液体クロマトグラフィーおよび自動解析ソフトを用いた技術を独自開発しました。従来のシステムでは 1 週間に 80 サンプル程度の解析しかできませんでしたが、開発したシステムでは 1 週間におよそ 1000 サンプルを精度よく解析することができます (図 2)。

本技術を用いて健常者および早期膵臓がん患者の血中のタンパク質を比較した結果、IGFBP2 およびそのファミリーである IGFBP3 の量が、膵臓がん患者で変化していることを明らかにしました (図 3)。また、既存のマーカーである CA19-9 に陰性を示す早期膵臓がん患者 15 例中、IGFBP2、IGFBP3 では 12 例 (80%) を診断することができ、CA19-9 で検出できなかった早期の患者さんのスクリーニングによるがんの検出が実現すると期待できます。さらに、IGFBP2 は、CA19-9 では陽性を示さない膵管内乳頭粘液性腫瘍といった膵臓がんのリスク疾患にも陽性を示していました。

本解析では他のがん種も含め 600 例近い検体の解析を行い、胃がん、胆道がん、肝細胞がん、大腸がん、十二指腸がんなどのスクリーニングにも IGFBP2 と IGFBP3 が有効である可能性を明らかにしました。

本研究の成果は、難治性のがんである膵臓がんの早期発見を実現することで、予後の改善に貢献することが期待できます。また、早期膵臓がんのスクリーニングには IGFBP2、IGFBP3 と CA19-9 の組み合わせによる診断が必要ですが、IGFBP2、IGFBP3 のみの検査であれば 1 滴の血液から診断することが可能であり、被験者の検査による負担を軽減できる可能性があります。さらには、研究過程において今回開発した新たな質量分析システムも、今後臨床現場などにおいて多量の検体の計測診断を可能なものに発展することが期待されます。



図 1 血液検体収集のための多施設共同研究に参加した医療施設

1週間に1000サンプルの解析を実現

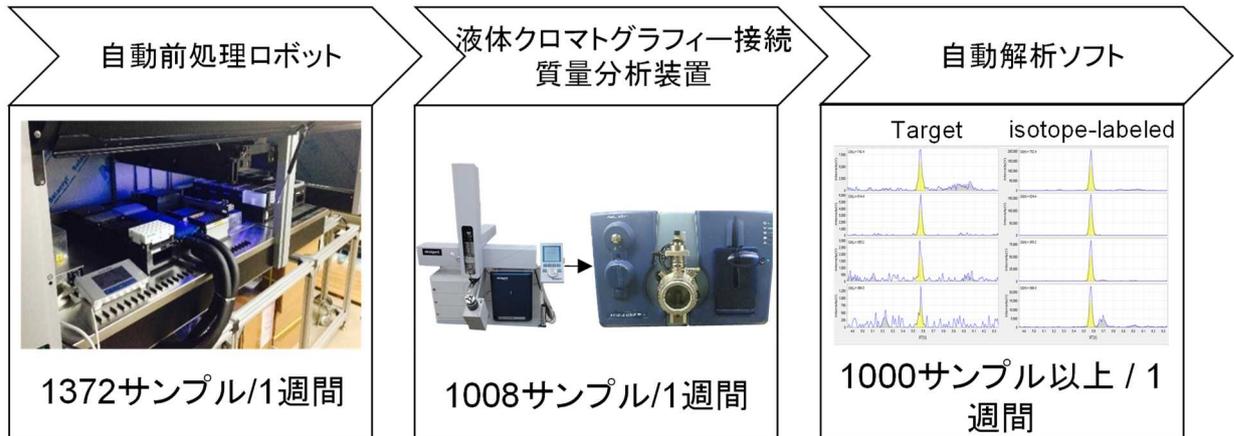


図2 質量分析装置を用いた処理能力の高い定量プロテオミクス技術

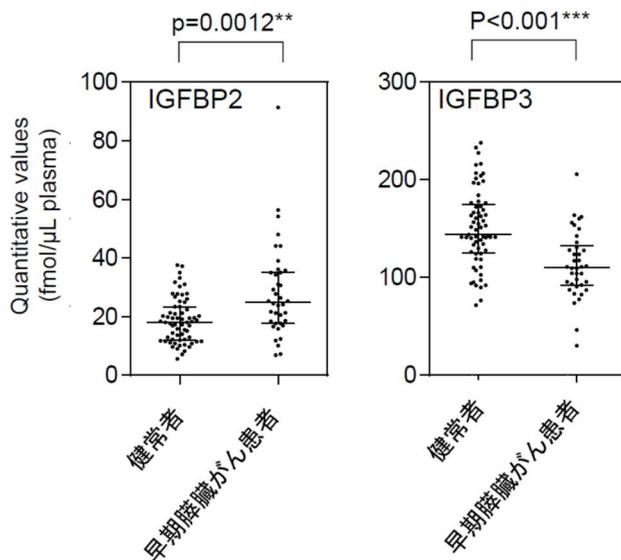


図3 健常者と早期膵臓がん患者のIGFBP2とIGFBP3の比較

IGFBP2は早期膵臓がん患者の血中で増加し、IGFBP3は減少する。

健常：65例、早期膵臓がん：38例

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム」、「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」の支援を受けて行われました。

【用語解説】

*1 逆相タンパク質アレイ: スライド上に血液を滴下し、特異的抗体で血液中のタンパク質を定量的に比較できる技術。

【論文名】

Identification of IGFBP2 and IGFBP3 as Compensatory Biomarkers for CA19-9 in Early-Stage Pancreatic Cancer Using a Combination of Antibody-based and LC-MS/MS-based Proteomics

DOI : 10.1371/journal.pone.0161009

URL : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0161009>

【著者名・所属】

Toshihiro Yoneyama¹, Sumio Ohtsuki^{2, 4}, Kazufumi Honda^{3, 4}, Makoto Kobayashi³, Motoki Iwasaki⁵, Yasuo Uchida¹, Takuji Okusaka⁶, Shoji Nakamori⁷, Masashi Shimahara⁸, Takaaki Ueno⁸, Akihiko Tsuchida⁹, Naohiro Sata¹⁰, Tatsuya Ioka¹¹, Yohichi Yasunami¹², Tomoo Kosuge¹³, Takashi Kaneda¹⁴, Takao Kato¹⁵, Kazuhiro Yagihara¹⁶, Shigeyuki Fujita¹⁷, Wilber Huang¹⁸, Tesshi Yamada³, Masanori Tachikawa¹ and Tetsuya Terasaki¹

¹Division of Membrane Transport and Drug Targeting, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan

²Department of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

³Division of Chemotherapy and Clinical Research, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan

⁴Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) CREST, Tokyo, Japan

⁵Division of Epidemiology, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan

⁶Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

⁷Departments of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka National Hospital, National Hospital Organization, Osaka, Japan

⁸Department of Oral Surgery, Osaka Medical College, Osaka, Japan

⁹Department of Gastrointestinal and Pediatric Surgery, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

¹⁰Department of Surgery, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

¹¹Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan

¹²Islet Institute, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

¹³Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

¹⁴Department of Radiology, Nihon University School of Dentistry at Matsudo, Chiba, Japan

¹⁵Department of Oral Implant, Nihon University School of Dentistry at Matsudo, Chiba, Japan

¹⁶Department of Oral Surgery, Saitama Cancer Center, Saitama, Japan

¹⁷Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

¹⁸Abnova, Taipei City, Taiwan

【掲載雑誌】
PLOS ONE

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部

担当：大槻純男

電話：096-371-4323

e-mail：sohtsuki@kumamoto-u.ac.jp

【事業に関するお問い合わせ先】

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