

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17644

研究課題名(和文)膵癌リスク患者での膵癌早期発見におけるアポリポタンAIIの有用性

研究課題名(英文)Utility of Apolipoprotein AII in the early detection of pancreatic cancer in patients at risk for pancreatic cancer

研究代表者

早崎 碧泉 (Hayasaki, Aoi)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50772430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)ガイドラインに沿って手術適応あり膵切除を施行されたIPMN43例を対象とし、最終病理診断により、膵管内乳頭粘液性腺腫(IPMA)/非浸潤型膵管内乳頭粘液性腺癌(IPMC)群と浸潤型IPMC群の2群に分類した。患者背景やapolipoprotein AII isoformを2群間で比較すると、Hb値、ApoAII-ATQ、-AT、ApoAII-ATQ/ApoAII-AT、嚢胞内結節径、膵体積に有意差を認めた。浸潤型IPMCの予測因子を求める多変量解析において、apoAII-ATQ/apoAII AT ratioが有意な因子として同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2019年の膵癌罹患数は43,865人と、大腸癌、肺癌、胃癌に次いで第4位であり年々増加傾向である。2021年の部位別死亡数でも、肺癌、大腸癌、胃癌に次いで、膵癌が第4位である。予防・診断・治療の向上によって、多くの癌種において死亡数が低下する中で、膵癌の死亡者数増加は著しく、いまだに罹患数と死亡数に大差なく極めて予後不良である。膵癌5年相対生存率は、1993～1996年で6.5%、2009～2011年で8.5%と20年間でわずか2%改善したのみであり、スクリーニング・診断・治療の早急な改善が望まれている。本研究で膵癌リスク患者における膵癌早期発見につながる研究成果が得られた意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Forty-three intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) patients who underwent pancreatectomy with surgical indication according to the IPMN Guidelines were included, and were classified into two groups according to the final pathological diagnosis: intraductal papillary mucinous adenoma (IPMA)/non-invasive intraductal papillary mucinous carcinoma (IPMC) group and invasive IPMC group. Comparison of patient background and apolipoprotein AII isoform between the two groups showed significant differences in Hb level, ApoAII-ATQ, -AT, ApoAII-ATQ/ApoAII-AT, intracystic nodule diameter and pancreatic volume. In a multivariate analysis for predictive factors of invasive IPMC, apoAII-ATQ/apoAII-AT ratio was identified as a significant factor for invasive IPMC. ApoAII isoform may be useful in determining the presence of invasive cancer in IPMN.

研究分野：膵癌

キーワード：apolipoprotein AII

1. 研究開始当初の背景

膵癌は早期発見が困難で予後不良の難治性癌である。2019年の罹患数は43,865人と、大腸癌(155,625人)肺癌(126,548人)胃癌(124,319人)に次いで第4位であり年々増加傾向である。2021年の部位別死亡数でも、肺癌(76,212人)大腸癌(52,418人)胃癌(41,624人)に次いで、膵癌(38,579人)が第4位である。予防・診断・治療の向上によって、多くの癌種において死亡数が低下する中で、膵癌の死亡者数増加は著しく、いまだに罹患数と死亡数に大差なく極めて予後不良である。膵癌5年相対生存率は、1993~1996年で6.5%、2009~2011年で8.5%と20年間でわずか2%改善したのみであり、スクリーニング・診断・治療の早急な改善が望まれている。

現在、膵癌の診断は、臨床症状・血液検査(膵酵素、CEA・CA19-9などの腫瘍マーカー)・リスクファクター・腹部エコー検査などより精査が必要と判断された場合に、造影CTや超音波内視鏡(EUS)・EUS下針生検などが施行されて得られる。しかし、膵癌の約80%は、根治手術が不可能な状態で診断される。また、全国のがん診療連携拠点病院における5年生存率はわずか8.6%と、化学療法・放射線療法・外科的治療など各々の分野の進歩にも関わらず、その予後は極めて不良である。2019年6月にはゲノム医療の遺伝子検査システムが公的医療保険の適用となり、2019年9月には当施設も全国34医療機関のがんゲノム医療拠点病院の一つに指定され、ゲノム医療も脚光を浴び今後の発展が期待される。しかし、現状では、遺伝子パネル検査などによっても実際に国内承認薬や治験につながるのは10%未満であり、根治切除不可能な状態で発見された膵癌の予後はやはり不良である。一方、谷内田らは、膵癌が膵臓で初回変異を起こしてから転移能を獲得するまでに約20年の歳月を要することを報告した(Yachida S, et al. Nature. 2010 Oct 28;467(7319):1114-7)。このことは、我々に約20年という早期発見の可能性を秘めた期間、そして根治切除の可能性が広く残されていることを示した。現在、膵癌において唯一根治を目指す治療は根治的外科切除のみであり、根治切除可能な状態で膵癌を早期発見をすることは、膵癌診療における大きな課題である。

このような背景の中、2015年、国立研究開発法人国立がん研究センター 本田らは、血漿リポタンパクの一つであるapolipoproteinAII (apoAII)-ATQ/ATが健常者と比較して膵癌患者で有意に低値を示し、膵癌の早期発見に有用であると報告した(Honda K, et al. Sci Rep. 2015 Nov 9;5:15921)。ApoAII-isoformsには5種類:ApoAII-ATQ/ATQ, -ATQ/AT, -AT/AT, -AT/A, -A/Aあり、膵で合成されて血液中を循環するカルボキシペプチダーゼAなどによりこの順にタンパク消化されるとされ、ELISAで測定するapoAII-ATQ($\mu\text{g/ml}$)と-AT($\mu\text{g/ml}$)、およびそれらから算出するapoAII-ATQ/AT(= $\text{ATQ} \times \text{AT}$)($\mu\text{g/ml}$)は血中膵酵素の働きを鋭敏に示す指標と考えられている。我々は、apoAII-isoformsの変動は、膵癌の病勢ではなく、膵癌の発生した膵の形態学的変化および膵外分泌機能の変化を鋭敏に表す指標であろうという結論に達し、これを報告した(Hayasaki A, et al. Biomed Res Int. 2019 Apr 4;2019:5738614)。

ApoAII-ATQ/ATが膵癌の早期発見に有用であること、またその数値の本質は膵外分泌機能を反映するであろうことは理解されたが、実臨床における使用方法・用途は確立されていない。ApoAII-ATQ/ATを、検診における膵癌リスク患者の拾い上げ、また膵癌リスク患者において膵癌の早期発見のバイオマーカーとして活用することで、根治手術症例が増加し、全体として膵癌の予後改善を目指したい、というのが研究開始当初の背景である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、膵癌リスク患者を対象として、低侵襲なapoAII-isoforms測定を行うことにより、膵癌の早期発見さらには根治的外科切除を目指すことである。

3. 研究の方法

膵癌リスク患者(膵管内乳頭粘液性腫瘍:IPMN、膵嚢胞、慢性膵炎、家族性膵癌など)または膵癌患者を対象とし、治療開始前に血液を採取し、血漿として分離して、-80度冷凍保存し、APOA2 C-terminal ELISA kitによりapoAII-isoformsの測定を行った。対象症例において、初診時・手術時・経過観察時に、血液検査(血算、生化学、腫瘍マーカーなど)・画像所見(腫瘍有無、腫瘍径、血管浸潤有無、リンパ節腫大、IPMNの場合はIPMN国際ガイドラインで記載されているhigh risk stigmataやwossiroome featuresに相当する所見)・臨床病期(膵癌症例)・病理診断(手術症例)・臨床経過(膵癌リスク患者の悪性化、膵癌患者の再発・転移出現の有無や出現した日、生死、最終生存日)などの臨床データを収集した。

IPMNガイドラインに基づいて手術適応ありと判断され膵切除を施行されたIPMN 43症例を対象として、最終病理診断によって、浸潤型IPMC群(IC群)と、膵管内乳頭粘液性腺腫IPMAもしくは非浸潤型膵管内乳頭粘液性腺腫IPMC群(others群)の2群に分類して検討を行った。患者背景因子およびapoAII isoformsを2群間で比較検討した。また、浸潤型IPMCの有無を予測する因子を求めるために、IPMNガイドラインのアルゴリズムに使用されている悪性化を示唆する所見(嚢胞径、主膵管径、嚢胞内結節径、CA19-9値、リンパ節腫大、嚢胞増大速度など)と

apoAII-isoform を含めた多変量解析を行った。解析には SPSS を用いて、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

4. 研究成果

IPMN の術前診断で膵切除術を施行した 43 例を対象とし、最終病理診断により浸潤型 IPMC 群 (IC 群) 11 例と膵管内乳頭粘液性腺腫 IPMA もしくは非浸潤型膵管内乳頭粘液性腺癌 IPMC 群 (others 群) 32 例の 2 群に分類した。術前採血を用いて apoAII-ATQ, -AT を測定した。2 群において、患者背景および apoAII-ATQ, -AT, -ATQ/AT を比較検討した。

IC 群 (n=11) では Others 群 (n=32) と比較して、有意に嚢胞内結節径が大きく ($P=0.019$)、膵体積が小さかった ($P=0.004$)。また、IC 群では Others 群と比較して、有意に apoAII-ATQ/AT が低く、apoAII-ATQ が高く、apoAII-AT が低いという結果であった (図 1)。このことは、IPMN が悪性化した IPMC invasive 群では膵外分泌機能が低下し、apoAII-isoforms のタンパク消化が滞ることを反映し、さらに、膵癌リスク患者である IPMN 症例における悪性化のモニタリングマーカーとしての apoAII-isoforms の有用性を示唆している。

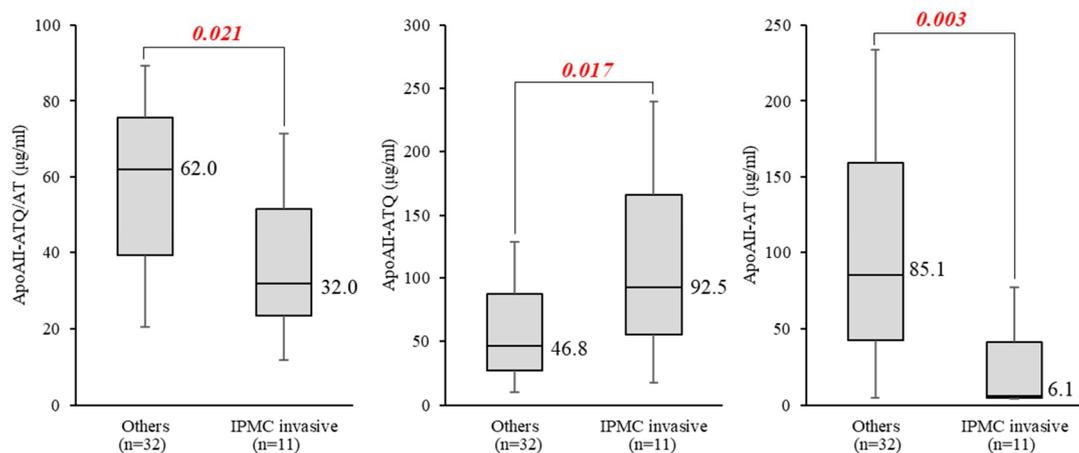


図 1

次に、浸潤型 IPMC の有無を予測する因子を求めるために、単変量で有意差を認めた因子、IPMN ガイドラインのアルゴリズムに使用されている悪性化を示唆する所見 (主膵管径の突然の変化、嚢胞内結節径、膵実質体積) apoAII-AT, -ATQ, -ATQ/AT ratio を含めて多変量解析を行った。その結果、apoAII-ATQ/apoAII-AT ratio が有意な因子として同定された (表 1)。

表 1 浸潤型 IPMC の予測因子の検討 (多変量解析)

Variable	OR	95% CI	P-value
Hemoglobin (g/dl)	-	-	-
Abrupt change in caliber of pancreatic duct	-	-	-
Size of mural nodule (mm)	1.061	0.997-1.130	0.062
Pancreatic parenchymal volume (ml)	-	-	-
ApoA2-ATQ (µg/ml)	-	-	-
ApoA2-AT (µg/ml)	-	-	-
ApoA2-ATQ/AT (µg/ml)	-	-	-
ApoA2-ATQ / apoA2-AT ratio	1.102	1.018-1.193	0.016

IC: IPMN with associated invasive carcinoma, ApoA2: apolipoprotein A2, OR: odds ratio, CI: confidence interval

さらに、浸潤型 IPMC 予測のための apo AII-ATQ/apoAII-AT ratio のカットオフ値は、0.46 (感度 92%、特異度 57%) であった (図 2)。

以上より、ApoAII-ATQ/apoAII-AT ratio は、IPMN において浸潤癌有無の判断に有用である可能性があると考えられた。

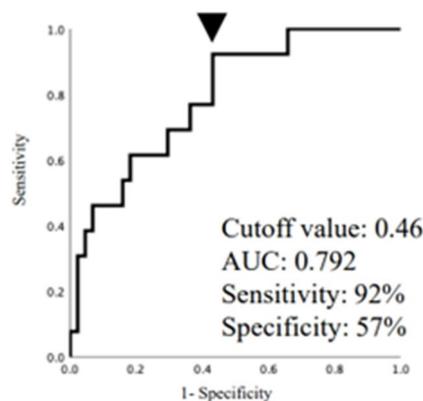


図 2

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------