

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名：
(日本語) 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
(英語) Development of an efficient screening method for the early detection and risk stratification of pancreatic cancer

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 早期診断バイオマーカー
開発部門 ユニット長 本田 一文

所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Research Institute Division of Early Detection
Biomarker for Cancer, Laboratory Head Kazufumi Honda

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 膵がん血液バイオマーカーの生物学的意義
開発課題名： (英語) Biological significance of the biomarker for the early detection of
pancreatic cancer

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 早期診断バイオマーカー
開発部門 特任研究員 三浦奈美

所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Research Institute Division of Early Detection
Biomarker for Cancer, Project Researcher Nami Miura.

分担研究 (日本語) ApoAII-isoforms ELISA キット開発と SOP の作成
開発課題名： (英語) Development of an ELISA kit for the measurement of apoA2 isoforms

研究開発分担者 (日本語) 東レ株式会社先端融合研究所 主任研究員 小林道元
所属 役職 氏名： (英語) Toray Industries Inc. New Frontiers Research Laboratories,
Research Associate Michimoto Kobayashi

分担研究 (日本語) バイオマーカーシーズを用いた模擬膵がん検診に対する臨床統計学的支援
開発課題名: (英語) Statistical analysis of experimental screening using
plasma biomarkers

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学附属病院先端医療開発センター 教授 吉村健一
所属 役職 氏名: (英語) Kanazawa University Hospital, Professor Kenich Yoshimura.

分担研究 (日本語) PMDA臨床性能試験のデザイン支援・助言
開発課題名: (英語) Support for the approval of in vitro diagnostics
研究開発分担者 (日本語) 滋賀医科大学医学部附属病院臨床研究開発センター 教授 久津見 弘
所属 役職 氏名: (英語) Shiga University of Medical Science, Professor Hiromu Kutsumi

分担研究 (日本語) 膵疾患患者における apoA2 アイソフォームの計測・患者登録
開発課題名: (英語) Enrollment of patients with pancreatic disorders
研究開発分担者 (日本語) 埼玉医科大学国際医療センター消化器内科 教授 良沢昭銘
所属 役職 氏名: (英語) Department of Gastroenterology,
Saitama Medical University International Medical Center,
Professor Shomei Ryozaawa

分担研究 (日本語) バイオマーカーシーズを用いた模擬膵がん検診に対する臨床統計学的支援
開発課題名: (英語) Statistical analysis of experimental screening using
plasma biomarkers
研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院 特任助教 長島健吾
所属 役職 氏名: (英語) Chiba University Graduation School of Medicine,
Associate Professor Kengo Nagashima

分担研究 (日本語) 実験的膵がん検診事務局
開発課題名: (英語) Office of the experimental screening for pancreatic cancer
研究開発分担者 (日本語) 日本対がん協会 部長 小西 宏
所属 役職 氏名: (英語) Japan Cancer Society, Manager Hiroshi Konishi

分担研究 (日本語) バイオマーカーシーズを用いた模擬膵がん検診に対する臨床統計学的支援
開発課題名: (英語) Medical Adviser of experimental screening for cancer
研究開発分担者 (日本語) 横浜市立大学医学部肝胆膵消化器病学教室 助教 加藤真吾
所属 役職 氏名: (英語) Yokohama City University School of Medicine,
Associate Professor Shingo Kato

II. 成果の概要（総括研究報告）

【日本語要旨】

- ・ 1) 新規で開発された膵がん・膵がんリスク疾患を診断する血漿バイオマーカーapolipoprotein A2-isoforms (apoA2-i)の濃度を計測する ELISA キットを開発した。同バイオマーカーELISA キットを利用して、神戸地区、大阪地区の計 6 施設の検診センターで実験的膵がん検診を実施した。合計 5120 例が本実験的膵がんスクリーニングに参加し、バイオマーカー陽性者に造影 CT, MRCP, 超音波内視鏡のいずれかの方法で、精密 2 次検診を実施した。精密 2 次検診を実施された被験者から、膵がんを含む膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)や慢性膵炎などの、膵がんリスク疾患が発見された。
- ・ 2) 世界保健機関 (WHO) 国際がん研究機関 (IARC) が集積したコホート検体 (EPIC) から膵がんが発症した被験者と非発症被験者の診断前血清検体を、apoA2-i ELISA キットで計測した。現在、ドイツがん研究センター (dkfz.) 分子疫学研究チームとともに、結果を解析中である。
- ・ 3) ApoA2-i ELISA キットの販売が研究用試薬として販売が開始され、開発に携わっていない研究者からも、膵がん診断に対する有用性が報告された。検査の公知性が高まった。
- ・ 4) 早期膵がんを健常者から判別する血液中のメタボロミックプロファイルを明らかにし、論文発表した。

【英語要旨】

- ・ 1. We have developed a novel enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for measuring apolipoprotein A2-isoforms (ApoA2-i) and started experimental pancreatic cancer screening using an ELISA kit for apoA2-i. A total of 5120 subjects were enrolled from 6 screening hospitals for experimental pancreatic cancer screening. Plasma samples taken from those subjects were measured by apoA2-I ELISA. The concentration of apoA2-i was assessed in the first screening, then those subjects with positive results for the first ELISA screening for apoA2-i underwent a second screening using imaging examinations of contrast-enhanced computed tomography (CT), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), or endoscopic ultrasonography (EUS). Patients with pancreatic cancer or diseases increasing the risk of such cancer, such as intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN), were efficiently identified by this screening program.
- ・ 2. We have started collaboration with the German Cancer Center (DKFZ). We measured concentrations of serum samples prospectively collected from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC) cohort by the International Agency for Research on Cancer (IARC). We measured ApoA2-i and CA19-9 concentrations in serum samples from patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) diagnosed within 5 years after blood donation and matched control subjects.
- ・ 3. The ELISA kit for apoA2-I entered the general market in Japan, and the diagnostic accuracy was confirmed by other research groups. The public domain of biomarkers for the early detection of pancreatic cancer has been expanded.
- ・ 4. Metabolomic profiles that can efficiently distinguish patients with pancreatic cancer were identified. This accomplishment was published in a medical journal.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 6件）

1. Yoneyama T, Ohtsuki S, **Honda K**, Kobayashi M, Iwasaki M, Uchida Y, Okusaka T, Nakamori S, Shimahara M, Ueno T, Tsuchida A, Sata N, Ioka T, Yasunami Y, Kosuge T, Kaneda T, Kato T, Yagihara K, Fujita S, Huang W, Yamada T, Tachikawa M, Terasaki T. *PLoS One*. 2016 Aug 31;11(8):e0161009. doi: 10.1371/journal.pone.0161009.
2. **Honda K**, Srivastava S. Potential usefulness of apolipoprotein A2 isoforms for screening and risk stratification of pancreatic cancer. *Biomark Med*. 2016 Nov;10(11):1197-1207. Epub 2016 Sep 27.
3. Hirata Y, Kobayashi T, Nishiumi S, Yamanaka K, Nakagawa T, Fujigaki S, Iemoto T, Kobayashi M, Okusaka T, Nakamori S, Shimahara M, Ueno T, Tsuchida A, Sata N, Ioka T, Yasunami Y, Kosuge T, Kaneda T, Kato T, Yagihara K, Fujita S, Yamada T, **Honda K**, Azuma T, Yoshida M. Identification of highly sensitive biomarkers that can aid the early detection of pancreatic cancer using GC/MS/MS-based targeted metabolomics. *Clin Chim Acta*. 2017 Feb 16;468:98-104. doi: 10.1016/j.cca.2017.02.011.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. **Honda K**. A plasma biomarker for the detection of early-stage pancreatic cancer and risk diseases for pancreatic malignancy using antibodies for apolipoprotein-A2 isoforms. **Fourth Annual US Japan Workshop on Cancer Biomarkers in Collaboration with NCI Early Detection Research Network** Tempe Mission Palms Hotel and Conference Center Tempe, Arizona, U.S.A. 2016 (シンポジウム)
2. **Honda K**. Clinical application of plasma biomarkers for early detection of pancreatic cancer identified from proteomic profile. **The 8th Asia Oceania Human Proteome Organization (AOHUPO) Congress**, 2016 September, Sun Moon Lake Taiwan. Invited speaker. (シンポジウム)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 科学技術進行機構（JST）映像配信ニュース サイエンスチャンネル 2016年4月27日配信
「膵臓がんバイオマーカー 血液から正確に早期発見」
<https://sciencechannel.jst.go.jp/M160001/detail/M150001023.html>

(4) 特許出願
該当無し

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Development of efficient screening method for early detection and risk stratification of pancreatic cancer
- 研究開発担当者
所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野
教授 東 健
(英語) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine
Professor Takeshi Azuma
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究
開発課題名 : (日本語) 健診ネットワークの構築と各種バイオマーカー候補探索、有効性検証
(英語) Establishment of Medical Checkup Network and Discovery & Validation for Biomarker Candidates
- 研究開発分担者
所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野
教授 東 健
(英語) Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine
Professor Takeshi Azuma

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立研究開発法人国立がん研究センター研究所創薬臨床研究分野・ユニット長・本田一文 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 2 件）

1. 小林 隆、久津見 弘、八木 洋輔、酒井 新、吉中 勇人、西海 信、吉田 優、東 健。（いわゆる“早期の膵癌” —その発生機序と診断）最近の話題 (2) 生物学的マーカーによる早期の膵癌の診断. 臨牀消化器内科. 2016, Vol.31, No.13(5-2).
2. Hirata Y., Kobayashi T., Nishiumi S., Yamanaka K., Nakagawa T., Fujigaki S., Iemoto T., Kobayashi M., Okusaka T., Nakamori S., Shimahara M., Ueno T., Tsuchida A., Sata N., Ioka T., Yasunami Y., Kosuge T., Kaneda T., Kato T., Yagihara K., Fujita S., Yamada T., Honda K., Azuma T., Yoshida M. Identification of highly sensitive biomarkers that can aid the early detection of pancreatic cancer using GC/MS/MS-based targeted metabolomics. Clinica Chimica Acta. 2017, 468, 98-104.
3. Nishiumi S., Shima K., Azuma T., Yoshida M. Evaluation of a novel system for analyzing hydrophilic blood metabolites. Journal of Bioscience and Bioengineering. in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし