

## 膵癌予後予測因子の実用化研究

プロジェクト  
責任者

高知大学医学部 消化器内科学講座

准教授 谷内 恵介

## プロジェクト概要

## (概要)

- 膵癌は予後不良であり、予後改善のためには多方面からの知見を集約して取り組む必要がある。
- 一つの考え方として、臨床病期に加えて、より膵癌の予後を正確に予測することができれば、適切な治療計画を立てることが可能となり、予後改善に有用な情報と成り得る。
- 独自の基礎研究により膵癌細胞の浸潤・転移に関わるタンパク-Aとタンパク-Bを同定した。
- 手術摘出した膵癌組織の免疫組織染色を用いた発現解析により、タンパク-Aとタンパク-Bの組み合わせは、臨床ステージ分類よりも正確に手術後の予後を予測することができた。結果を下図に示す。
- 術前に超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）により採取した膵癌生検組織を用いて後ろ向き臨床試験を終了した（UMIN000032835）。1年生存率の解析の結果、臨床病期を調整した多変量cox比例ハザードモデルを用いた解析では、タンパク-Aとタンパク-Bの両方が組織染色にて高発現の症例の予後は統計的に有意に不良であった（ $P=0.04$ ）。
- EUS-FNAにより採取した膵癌組織を用いた場合、タンパク-Aとタンパク-Bの組み合わせは手術を受けたにもかかわらず予後不良であった症例を1年生存率という極めて早い段階で正確に予測できていた。

## (今後の予定)

- 産学連携共同研究により抗体を作製する。
- 免疫組織染色キットを実用化する。
- 組織染色の染色スコアを自動で行うシステムを開発する。
- 膵癌術前治療が必要な膵癌患者を絞り込むバイオマーカーとして実用化するための前向き臨床試験を開始した（UMIN000034022）。
- PMDA相談により認可申請に向けた研究を進めていく。

## 手術検体の予後解析

COX比例ハザードモデルを用いた変数減少法による多変量解析を行い、効率的な組み合わせを求めた。

	ハザード比	95% CI	P
UICCステージ			
0 + IA + IB	0.2484	0.0877-0.7027	8.665e-03
IIA + IIB	Reference		
III + IV	3.0460	1.2510-7.4190	1.418e-02
ARHGEF4	2.5240	1.2750-4.9960	7.866e-03
ARHGEF4 + タンパク質B	0.2171	0.0803-0.5865	2.593e-03
タンパク-A+ タンパク-B	6.2670	2.5820-15.2100	4.964e-05
タンパク-A+ タンパク-C	3.9320	1.7360-8.9060	1.031e-03

タンパク質Aとタンパク質Bとの組み合わせは、臨床病期に比較して優れた感度と特異性で、膵癌患者の術後予後を予測できる。

## Prognosis biomarkers that can discriminate early-stage pancreatic cancer patients with worse prognosis prior to surgery

### Principal Investigator

Department of Gastroenterology and Hepatology,  
Kochi Medical School, Kochi University

**Associate Professor Keisuke TANIUCHI**

### Project Outline

#### (Abstract)

- Pancreatic cancer is one of the most aggressive tumors, and the prognosis is poor, with 1- and 5-year survival rates of only 20% and 6%, respectively.
- The UICC TNM staging system for pancreatic cancer is a useful predictor of postoperative prognosis.
- More reliable prognostic predictors that can discriminate pancreatic cancer patients into two prognosis groups (longer disease-free survival and/or better pancreatic cancer-related survival vs. shorter disease-free survival and/or poor pancreatic cancer-related survival) are necessary for clinical decision-making.
- The combination of Protein-A with Protein-B accurately predicted the postoperative outcomes of pancreatic cancer patients, and they were superior compared to the TNM staging system (Figure described below).
- There are no reliable biomarkers to gauge the response to neoadjuvant therapy prior to the initiation of the therapy. A retrospective clinical study (UMIN000032835) showed that overexpression of Protein-A and Protein-B in 25 preoperative biopsy pancreatic cancer tissue samples was correlated with postoperative survival (P=0.04).

#### (On going)

- Antibodies against Protein-A and Protein-B have been generated in July 2021.
- We are trying to commercialize an immunohistochemical staining kit.
- We are trying to develop an artificial intelligence system that can automatically evaluate the immunostaining scores of Protein-A and Protein-B.
- A prospective clinical study (UMIN000034022) has been conducted to determine if immunohistochemical scores of Protein-A and Protein-B can be used as reliable biomarker of the response to neoadjuvant therapies prior to their initiation.

Multivariate analysis using the Cox proportional hazards regression model

	HR (95% CI)	P
<b>UICC Stage</b>		
0, IA, IB	0.25 (0.09-0.70)	0.009
IIA, IIB	Reference	
III, IV	3.05 (1.25-7.42)	0.014
<b>ARHGEF4 expression</b>	2.52 (1.28-5.00)	0.007
<b>ARHGEF4 expression and intrapancreatic nerve invasion</b>	2.97 (1.36-6.49)	0.006
<b>ARHGEF4 and ITGB1 expression</b>	0.22 (0.08-0.59)	0.003
<b>Protein-A and Protein-B expression</b>	6.27 (2.58-15.2)	< 0.001
<b>Protein-A and Protein-C expression</b>	3.93 (1.74-8.91)	0.001