

## 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
	准教授 谷内 恵介

### ■プロジェクト概要

#### (概要)

- ・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質Aとタンパク質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、タンパク質Aとタンパク質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。
- ・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臨床試験を実施している(UMIN000032835)。術前の段階でタンパク質Aとタンパク質Bの組み合わせが術後予後を予測できるかを解析している。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、タンパク質Aとタンパク質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、タンパク質Aとタンパク質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。

#### 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
ARHGFE4	2.5240	1.2750-4.9960	7.866e-03
ARHGFE4 + タンパク質B	0.2171	0.0803-0.5865	2.593e-03
タンパク質A + タンパク質B	6.2670	2.5820-15.2100	4.964e-05
タンパク質C + タンパク質B	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。

#### 今後の予定

- 産学連携共同研究によりモノクローナル抗体を作製する。
- 膵癌予後予測マーカーとして免疫組織染色用のキットの実用化を進める。

#### 目標

- 膵癌の予後を正確に予測できるキットを認可申請する。
- キットを実用化することにより、膵癌症例の予後を術前に正確に予測することが可能となり、術前化学療法の実施を決定する際に有用な情報となる。
- 手術適応の膵癌患者の治療方針決定のために臨床の現場で使われることを目指す。
- 膵癌の治療体系を変えるインパクトのある成果を目指す。

## Unfavorable prognosis markers in pancreatic cancer patients

Principal Investigator	Kochi University
	Keisuke TANIUCHI

### Project Outline

#### Abstract :

- We recently investigated the use of the combination of Protein-A with Protein-B as useful markers for the prognosis of postoperative pancreatic cancer patients in immunohistochemistry in comparison with the tumor node metastasis (TNM) staging system.
- A retrospective clinical study for immunohistochemical analysis of pancreatic cancer specimens obtained by fine-needle aspiration biopsy prior to surgery is presently ongoing to investigate whether the combination of Protein-A with Protein-B is the most highly correlated with worse postoperative survival. One-year survival analysis of surgically resected patients showed that the combination of Protein-A with Protein-B accurately predicted the postoperative outcomes before surgery.

#### Correlation between high expression of prognostic factors and poor outcomes in pancreatic cancer patients.

Multivariate analysis using the Cox proportional hazards regression model

	HR (95% CI)	P
<b>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
ARHGEF4 expression	2.52 (1.28-5.00)	0.007
ARHGEF4 expression and intrapancreatic nerve invasion	2.97 (1.36-6.49)	0.006
ARHGEF4 and Protein-B expression	0.22 (0.08-0.59)	0.003
Protein-A and Protein-B expression	6.27 (2.58-15.2)	< 0.001
Protein-C and Protein-B expression	3.93(1.74-8.91)	0.001

\*, Classified according to the classification of International Union against Cancer.

#### Conclusion :

Patients with pancreatic cancer tumors that overexpress both Protein-A and Protein-B should be considered for suitable neoadjuvant treatment. When neoadjuvant therapeutic approaches that are more beneficial than gemcitabine plus nab-paclitaxel are available, pancreatic cancer patients, especially those at stage I-IIB who are predicted to have worse prognosis before surgery, should be treated with more beneficial neoadjuvant therapies to increase the survival rate.

We are planning to generate antibodies against Protein-A and Protein-B for clinical application.