

# グローバル検体を用いた胃癌診断尿中バイオマーカーの開発

名古屋市立大学大学院医学研究科

消化器・代謝内科学 講師

志村 貴也

## 1. 研究の背景・目的

胃癌は世界的にもがんの発病・死亡率の多くを占めるがん種である。これら、胃がんの予後改善のためには、胃癌の早期診断ならびに、最適な治療選択をするために胃癌の進行度を適格に推測するバイオマーカーの開発が望まれる。現在、日常臨床にて高頻度に使用されているCEAやCA19-9などの血清腫瘍マーカーは感度の低さから診断マーカーとしての使用は推奨されておらず、転移をきたすような進行がんに対してもその診断感度は5割をきる現状である。

尿検体は採集の際にいかなる侵襲も伴わない、無侵襲なヒトの体液試料であり、かつ全身の疾患状況を反映することからがん診断のバイオマーカー試料として期待される。しかしながら、尿試料を用いたがんの診断は多くは行なわれておらず未だ実用化されたものはない。本研究においては、多施設共同研究で登録される健常者・胃癌からの尿検体を使用し、多角的なアプローチを用いて、胃癌診断のための尿中バイオマーカーパネルの構築を目指す。

## 2. 研究の対象ならびに方法

本研究においては、多施設から集積された胃がん：111例、健常者：78例の尿検体を使用し、胃癌の早期診断ならびに、胃癌の再発ならびに進行度により上昇する、微量タンパク濃度の同定・解析を行った。網羅的解析には定量的質量分析計、ならびにプロテインアレイを用いた。

## 3. 研究結果

(1) 年齢・性別をマッチさせた非転移のステージ I-III の胃癌症例ならびに健常者からの尿検体を、相対的定量質量分析を用いて網羅的に解析し、胃癌症例で有意に増減するバイオマーカーの候補となる 104 の尿中タンパク質を同定した。現在、全例コホートを用

いた、各々のタンパクのバリデーションを施行中である。

(2) 早期胃がん・進行胃癌症例の尿検体を用いた比較により尿中kallikrein10 (KLK10) の濃度が胃癌進行度と有意な正の相関関係をみとめ、尿中KLK10高値群では、低値群に比べ有意なDisease free survivalの低下をみとめた (HR:2.53 (95%CI, 1.23-5.21), P=0.007)。尿中KLK10は、非治癒切除胃癌において有意な上昇をみとめその診断精度は、腫瘍サイズや局在との組み合わせにおいてAUC: 0.859であった。また各症例の腫瘍組織の免疫組織学的検討において、胃癌組織中のKLK10発現は進行度と有意に相関し、KLK10発現陽性症例では陰性症例に比べDFSの有意な低下をみとめた<sup>1</sup>。

#### 4. 考察

網羅的定量的質量分析により、早期胃がん診断を可能にしうる尿中タンパク候補物質を多数同定した。尿中KLK10は、胃癌再発・根治度を予測するバイオマーカーと考えられた。

#### 5. 文献

1. **Shimura T**, Ebi M, Yamada T, Yamada T, Katano T, Nojiri Y, Iwasaki H, Nomura S, Hayashi N, Mori Y, Kataoka H, Moses MA, Joh T. Urinary kallikrein 10 predicts the incurability of gastric cancer. *Oncotarget* 2017 in press.