

## &lt;特集「医薬品開発の最前線」&gt;

## 卵巣がんの新しい血液診断バイオマーカーの開発

荒川 憲 昭\*<sup>1,2</sup><sup>1</sup>国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部<sup>2</sup>横浜市立大学先端医科学研究センター

## Development of New Diagnostic Blood Biomarkers for Ovarian Cancer

Noriaki Arakawa<sup>1,2</sup><sup>1</sup>*Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences.*<sup>2</sup>*Advanced Medical Research Center, Yokohama City University.*

## 抄 録

日本における卵巣がん罹患数は年間13,000人以上となっている。そのうち、予後不良例が多い卵巣明細胞がんの患者は全体の約27%を占めており、欧米人よりも日本人で特に多い。CA125をはじめとする既存の卵巣がんマーカーは、明細胞がんの診断には不向きであり、新しいバイオマーカーの開発が望まれていた。著者らの研究グループは、細胞株培養上清を対象にしたプロテオーム解析を実施し、組織因子経路インヒビター2 (TFPI2) が明細胞がん細胞から特異的に分泌されることを見だし、これが術前の明細胞がん診断予測にも役立つ新しい卵巣がんバイオマーカーとして有用であること発見した。TFPI2測定試薬は体外診断用医薬品として承認を受け、2021年に保険収載されたことにより臨床利用の機会が高まった。本稿では、この新規バイオマーカーの開発経緯について概説する。

キーワード：バイオマーカー、卵巣がん、明細胞がん、TFPI2、プロテオミクス。

## Abstract

More than 13,000 people are diagnosed with ovarian cancer each year in Japan. Of these, ovarian clear cell carcinoma, which often has a poor prognosis, accounts for about 27%, and is common in Japan. Known ovarian cancer biomarkers such as CA125 are not suitable for the diagnosis of clear cell-type ovarian cancer. Therefore, the new biomarker development has been needed. By a proteomic analysis of conditioned media from ovarian cancer-derived cell lines, we found that tissue factor pathway inhibitor 2 (TFPI2) is specifically secreted from the clear cell-type ovarian cancer, and useful for preoperative prediction of the disease. The TFPI2 assay reagent has been approved as an in vitro diagnostic reagent and is now covered by insurance in 2021, resulting in increasing opportunities to utilize the TFPI2 testing in clinical settings. This paper outlines the new biomarker development.

令和5年5月3日受付 令和5年5月4日受理

\*連絡先 荒川憲昭 〒210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26

arakawa@nihs.go.jp

doi:10.32206/jkpum.132.06.403

**Key Words:** Biomarker, Ovarian cancer, Clear cell carcinoma, TFPI2, Proteomics.

## はじめに

日本人の卵巣がんの罹患数は年間13,100人、死亡者数は年間4700人であり、婦人科領域の悪性腫瘍の中で最も死亡者数が多く、年々増加傾向にある(2021年データ)<sup>1)</sup>。卵巣がんには様々な組織型があり、主として、漿液性がん、類内膜がん、明細胞がん、粘液性がんの4つに分類される。中でも、明細胞がんは日本人に多い組織型であり、卵巣がん全体のうち明細胞がんが占める割合は、欧米では5-10%程度であるのに対し、日本では約27%と明らかに高い<sup>2)</sup>。さらに、明細胞がんは、他の組織型の卵巣がんと比べて抗がん剤感受性が低く、予後不良例が多い。そのため、明細胞がんは他の卵巣がんとは異なる疾患として取り扱われることも多く、他の卵巣がんとは異なる分子プロファイルを有することも明らかになっている<sup>3,4)</sup>。

卵巣がんは全般的に自覚症状に乏しく、骨盤内奥深くで進展するため、その診断は容易ではない。生検を行うことができないため、卵巣がんを疑う際には、画像検査とバイオマーカー検査が重要な役割を担う。代表的な卵巣がんマーカーCA125は、卵巣がん全般を検出するためのバイオマーカーであるが、感度と特異度の点で問題もあり、患者の良性/悪性、そして、明細胞がんか否かの組織型を確定するには、術後の摘出標本の病理組織検査を必要とする。このような理由から、卵巣がんに対する新しいバイオマーカーの開発が強く求められている。

## CA125

CA125 (cancer antigen/carbohydrate antigen 125) は、古くから最も汎用されている卵巣がんの代表的なバイオマーカーである。これは、1981年にBastらが、ヒト卵巣がん細胞株(OVCA433)を免疫原として作製したモノクローナル抗体(OC125)によって認識される高

分子糖蛋白質として発見されたが<sup>5)</sup>、コア蛋白質がmucin 16 (MUC16)であることがわかったのは比較的新しいことである。CA125は正常卵巣上皮では発現していない<sup>6)</sup>。CA125の血中濃度が最も高値になるのは卵巣がん患者であり、1983年にCA125測定の実用性が報告されたのを機に<sup>7)</sup>、卵巣がんの術前検査や治療後の経過観察などに有効な腫瘍マーカーとして幅広く用いられるようになった。

CA125の主な欠点は、早期卵巣がんの診断に対する感度と特異度の低さである<sup>8)</sup>。CA125は漿液性がんの進行例では80%以上の血清で上昇するが、早期の卵巣がんにおいては偽陰性が頻発する<sup>9)</sup>。また、明細胞がんにおいても低値になりやすい<sup>10)</sup>。さらに、CA125値は月経周期の影響を受けたり、良性の子宮内膜症性嚢胞でも上昇したりする<sup>11)</sup>。明細胞がんは子宮内膜症性嚢胞を発生母地とするため、子宮内膜症患者のフォローアップは臨床的に重要であるが、CA125検査は患者のがん化を見落とししてしまうリスクがあり、臨床上でしばしば問題となっている。CA125の欠点を補完する目的で、他のタンパク質マーカーと組み合わせた検査も開発されている(表1)。

## H E 4

HE4 (human epididymis protein 4) は、1991年にKirchhoffらによって精巣上体遠位上皮細胞から発見された25-kDa分泌型糖蛋白質である。その後の研究により、正常卵巣上皮にはHE4の発現が認められないのに対し、卵巣がん組織、特に漿液性がんと類内膜性がんの組織で強く発現することが示され、卵巣がんマーカーとしての有用性も認められるようになった<sup>12)</sup>。卵巣がんの診断予測のための血清HE4測定は、2008年に米国食品医薬品局(FDA)に承認され、日本でも卵巣腫瘍患者に対する診断の補助利用として、2017年4月に保険収載された。血清HE4値

は閉経前後で変動するため、基準値が2つ設定されている（閉経前 70 pmol/L, 閉経後 140 pmol/L）。

HE4はCA125よりも特異度が高く、月経や妊娠により変動することはない。さらに、子宮内膜症を含め、良性婦人科疾患で上昇することも少ない。また、HE4とCA125の2つの値を用いて計算されるROMA（Risk of Ovarian Malignancy Algorithm）が2009年に米国Mooreらによって提唱され<sup>13)</sup>、2011年よりFDAに承認を受けたことにより、海外で普及している<sup>14)</sup>。HE4の弱点は、明細胞がんや低悪性度漿液性がん、粘液性がんでは上昇しにくいことであり、これらの組織型に対しては有用性が低いと指摘されている<sup>15)</sup>。

### 新しい卵巣がんマーカー TFPI2

卵巣明細胞がんは予後不良例が多いため、術前に明細胞がんか否かを診断予測することは、治療方針を決定するためにも重要である。した

がって、明細胞がん診断マーカーの開発は臨床的に大きな意義がある。新しく開発されたHE4やROMAテスト、OVA1テストは（表1）、いずれも卵巣がん全般の検出精度向上やリスク判定を目的としたもので、明細胞がんの診断を目的とした方法ではない<sup>16)17)</sup>。著者らの研究グループは、プロテオミクス手法を用いて、クニッツ型セリンプロテアーゼの一種である組織因子経路インヒビター2（tissue factor pathway inhibitor 2, TFPI2）が新しい卵巣がんマーカーとして有用であることを見だし、約11年間の開発を経て保険収載されたことにより、臨床利用の機会が高まった。以下、TFPI2の開発経緯を紹介する。

### 1. 質量分析ベースの血清・血漿プロテオミクスの実際

これまで、質量分析技術の発展に伴ってプロテオーム解析技術が脚光を浴びることとなり、血漿や血清などの血液試料を用いたバイオマーカー探索が世界中で行われてきた。しかし、臨

表1 代表的な卵巣がんバイオマーカー検査とTFPI2

検査名	特徴
CA125	最も使用されている卵巣がんマーカー。 月経や炎症、良性腫瘍で上昇することがある。 明細胞がんでは低値になりやすい。
HE4	CA125の弱点を補完し、良性/悪性の判別に有用。 漿液性がん、類内膜がんでは上昇は顕著であるが、明細胞がんでは低値。 2008年に米国FDAにて承認、2017年に日本で保険収載。
OVA1	CA125、アポリポタンパクA1、トランスフェリン、β2ミクログロブリン、トランスサイレチンの5つのバイオマーカーパネル。算出されるOVA1スコアで、画像検査が難しい骨盤瘤のリスクを評価。 2009年にFDAにて承認。 OVA1の次世代版であるOVERAは2016年にFDA承認。
ROMA	閉経情報も踏まえ、CA125とHE4の値から卵巣がん予測値を算出。 高リスクと低リスクの卵巣がん患者の識別に利用。 2011年にFDAにて承認。
TFPI2	日本人に多い明細胞がんの特異検出を目的に開発された。 健康人や良性腫瘍では上昇しない。 良性/悪性の判別、さらに明細胞がんの推定に有効。 2021年に日本で保険収載。

床応用に至ったバイオマーカーは少ない。その原因の一つは血液試料の複雑性にある。肝臓から産生される蛋白質が豊富に存在する血液試料の中から、がん細胞が産生する微量蛋白質を直接検出することは、質量分析技術が飛躍的に向上した現在においても容易ではない。血液には少なくとも5千種類以上の蛋白質が含まれていると考えられ、各蛋白質が幅広い濃度で存在する。1ミリリットルあたり、数十ミリグラムの高い濃度域で存在する肝臓由来のアルブミンやグロブリンから、ピコグラムの濃度域で存在するインターロイキンやケモカイン等まで、10桁(10億倍)以上の濃度差が存在する。このダイナミックレンジの広さが血漿や血清のプロテオーム解析を困難にしている。例えば、血清中のインターロイキン量は、京都市1日あたりの焼却ゴミ約10トン(=10億グラム)(京都市の一人あたりのゴミの量<sup>18)</sup>と人口から推算)の中に埋もれる数個の指輪に相当する。血清試料を質量分析装置で解析すると、肝臓由来の高濃度蛋白質ばかりが検出され、インターロイキン類は

おろか、臨床で使われている腫瘍マーカーの多くが存在するng/mLの濃度域の蛋白質を検出することさえも難しい。著者らは、当初、質量分析装置を用いて明細胞がん患者で変動する血清蛋白質の検出を試みたが、血清試料の複雑さと臨床検体の個人差も加わり、炎症応答性の蛋白質は見つかるものの、真の卵巣がんマーカーとしての有用性を示す蛋白質の同定には至らなかった。

## 2. セクレトーム解析によるTFPI2の発見と臨床評価

### 1) 細胞培養上清のプロテオーム解析

がん細胞の培養上清は、セクレトーム (secretome) と呼ばれる、がん細胞が分泌・放出する蛋白質や膜蛋白質の切断片などを豊富に含んでおり、血液サンプルとは異なり、他の組織からの分泌物が混在しないことから、時として新規バイオマーカー探索に有効である。筆者らは、「がん細胞が培養液中に分泌する蛋白質は生体内でも血中に放出される」という仮説のもと、卵

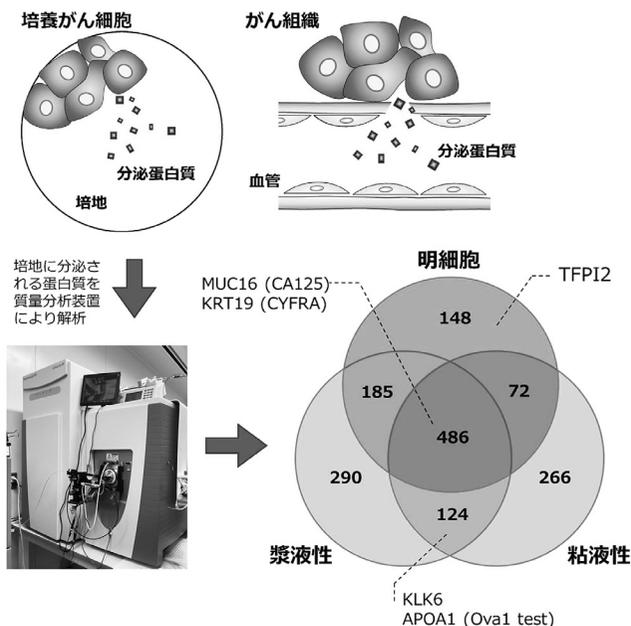


図1 セクレトーム解析による新規卵巣がんバイオマーカー探索。

細胞培養上清中に分泌される蛋白質は血液中にも分泌される可能性があると期待した。

巣がん細胞株の培養上清のプロテオーム解析を試みた (図1)。明細胞がん由来細胞株とその他の組織型卵巣がん細胞株を無血清培地にて培養し、培養上清に含まれる蛋白質をLC-MS/MSにより比較解析した。既存マーカーCA125をはじめ、卵巣がんマーカーとしてこれまで提案されたことのあるCYFRAやカリクレイン6 (KLK6) は他の組織型の卵巣がん細胞株でも検出されるが、148種類の蛋白質は明細胞がん細胞株にだけ検出されることがわかった (図1)。この148種類の中には、既存マーカーに取って代わる新しいバイオマーカーが存在することが期待され、

結果として、TFPI2が見つかった<sup>19)</sup>。

2) バイオマーカー候補の選別

バイオマーカー開発において、多数ある候補の中から有力な候補を選定し、優先度を決定することは重要である。臨床的有用性の高いバイオマーカーの条件は、疾患群では強いシグナルを発出し、対照群ではシグナルが弱い (ノイズが少ない) ことである。これは分析化学のS/N比 (signal to noise) の考え方と同じであり、健康人においてはバイオマーカーの値 (ノイズ) はできるだけ低い方が望ましい。表2は、臨床

表2 臨床利用されている代表的なバイオマーカーとTFPI2の基準値濃度と組織、血漿中の発現プロファイル。

対象疾患	バイオマーカー	遺伝子	基準値、カットオフ値		正常組織中の遺伝子発現 <sup>*1</sup>		血中発現 <sup>*2</sup> #, ユニークペプチド
			ng/mL	pM	肝臓	他の臓器	
心疾患	Troponin T	TNNT2	0.014	0.4	なし	心筋	0
小細胞肺がん	Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP)	GRP	0.046	2.8	なし	中脳、胃、肺	0
絨毛がんほか	Human chorionic gonadotropin beta (hCG, beta)	CGB1	0.1	4.9	なし	なし	0
心疾患	B-type natriuretic peptide (BNP)	NPPB	0.02	5.7	なし	心筋	0
心疾患	N-terminal proBNP (NT-proBNP)	NPPB	0.1	12	なし	心筋	0
甲状腺がん	Human thyroglobulin (hTG)	TG	33.7	51	なし	甲状腺	0
前立腺がん	Prostatic acid phosphatase (PAP)	ACPP	3	62	なし	前立腺	0
消化器がん	Carcinoembryonic antigen (CEA)	CEACAM5	5	65	なし	腸	0
アトピー性皮膚炎	Thymus and activation-regulated chemokine (TARC)	CCL17	0.7	67	低発現	胸腺	0
卵巣がん	Human epididymis protein-4 (HE4)	WFDC2	-	閉経前 70, 閉経後 140	なし	子宮頸部	4
前立腺がん	Prostate specific antigen (PSA)	KLK3	4	139	なし	前立腺	1
肝臓がん	Alpha fetoprotein (AFP)	AFP	10	146	強く発現	肝臓	1
卵巣がん	Cancer antigen 125 (CA125)	MUC16	不明 (35 U/mL)	-	なし	子宮頸部	0
肝臓がん	Protein induced by vitamin K absence or antagonist-2 (PIVKA-II)	F2	不明 (40 mU/mL)	-	強く発現	肝臓	118
卵巣がん	Tissue factor pathway inhibitor 2 (TFPI2)	TFPI2	0.27	10	なし	胎盤	0

\*1: Human Protein AtlasおよびGene Cardsデータベースにおいて発現が明瞭な組織を記載した。

\*2: Peptide Atlasデータベース上の「Human Plasma FDR 5% 2010-05」に登録されている情報を記載している。最新データは「Human Plasma 2023-04」に掲載されている。

利用されている代表的な蛋白質マーカーの基準値（もしくはカットオフ値）を比較したものである。これらの基準値を各蛋白質の推定分子量からモル濃度で表すと、ほとんどが「数pMから100 pM程度」に収まることがわかる。これは臨床で役立つバイオマーカーの条件の一つだと考えられる。しかし、過去の研究例が少ない蛋白質については、血中濃度が未知であることが多い。その場合は、公共データベースの情報から血中濃度の類推に役立つ<sup>20)</sup>。GeneCards (<http://www.genecards.org>) や The Human Protein Atlas (<http://www.proteinatlas.org>) データベースでは、トランスクリプトーム解析や免疫組織学的解析に基づく各蛋白質の発現プロファイルを知ることができる。既存マーカーの発現プロファイルは、肝臓がんマーカーAFPやPIVKA-IIを除けば、ほとんどが肝臓での発現量が低く、発現している組織があっても限定的であり、組織特異性が非常に高い蛋白質であることが伺える(表2)。加えて、プロテオーム解析のデータベースPeptideAtlas (<http://www.peptideatlas.org>) に登録されている血漿蛋白質の情報においては、血中濃度が低い蛋白質ほど、質量分析計で検出されるペプチドの種類（トリプシン消化により得られるユニークペプチドの数）が少ないことがわかる。

筆者らは、前記148種類の蛋白質の中から、既存マーカーに類似した特徴（組織特異性や質量分析による血中の同定情報）を有する蛋白質を探索することで、TFPI2に注目した。TFPI2は、かつては胎盤特異的蛋白質5 (placental protein 5) として呼ばれた時期もあり、妊婦胎盤で強く発現する。TFPI2の血中濃度は不明だったが、胎盤以外の組織中のTFPI2発現はきわめて弱く、既存マーカーと比べても遜色ない組織特異性を示していたことから(表2)、妊婦を除けば、健康成人中の血中濃度は低いことが予想された。そこで、種々の卵巣がんの細胞株や患者組織検体を用いて、TFPI2発現をリアルタイムPCR法やウエスタンブロット法により調べたところ、TFPI2の明細胞がん特異的な発現が認められた<sup>19)</sup>。これらの結果により、有力なバイ

オマーカー候補としてTFPI2に焦点を当てることになった。なお、のちに判明したことであるが、一連の臨床検証から最終的に設定された明細胞がんとその他の卵巣がんを識別するための血清TFPI2のカットオフ値270 pg/mL (10 pM) は、上記の「数pMから100 pM程度」の範囲に収まっている(表2)。このバイオマーカー候補の選別方法は、あながち間違っていないと思われる。

### 3) 血清TFPI2測定系の開発と評価

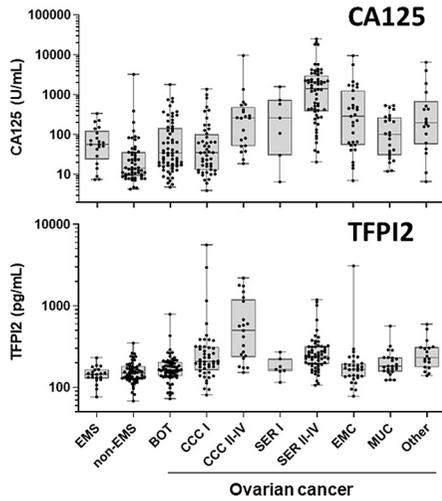
血清中のTFPI2測定に有効なELISAキットは市販されていなかったため、東ソー株式会社と共同で、抗TFPI2抗体を作製し、測定試薬の開発を行った。TFPI2は分子内に9つのジスルフィド結合を持つ。この複雑なTFPI2の高次構造を認識・結合する2種類のモノクローナル抗体をDNAワクチンの手法を用いて作製し、サンドイッチ酵素免疫測定法(EIA)を原理とする全自動測定試薬が試作された。本測定系を用いて、欧米人バイオバンク検体を対象に血清TFPI2濃度を評価した結果、健常群(n=30)および子宮内膜症群(n=30)と比べて明細胞腺がん群(n=50)では有意に高い値が示された。適切なカットオフ値を設定すれば、CA125低値(カットオフ35 U/mL未満)の卵巣明細胞がん症例においても高頻度に陽性判定できる可能性が示された<sup>19)</sup>。

### 4) 日本人患者血清によるTFPI2の臨床評価

TFPI2の有用性をより詳細に検証するため、測定試薬の臨床現場での使用に適した改良を加え、横浜市立大学および奈良県立医科大学にて集められた婦人科腫瘍患者血清(保管検体 n=268, 前向き収集検体 n=156)を用いて、TFPI2とCA125の測定評価を行った<sup>21)</sup>。明細胞がん患者組織にきわめて特異的であるTFPI2遺伝子発現パターンを反映する形で、血清TFPI2値は、子宮内膜症を含めた良性卵巣疾患、子宮頸がんや子宮体がんなどの他の婦人科がんでは上昇を認めず、他の組織型の卵巣がんと比べて卵巣明細胞がんの患者群で有意に高値となるこ

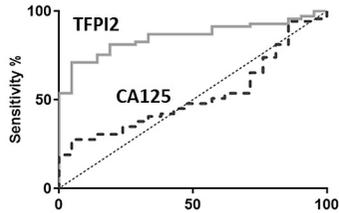
とを確認した。CA125とは異なり、TFPI2は高い明細胞がん診断性能を有しており、月経周期や年齢での影響は見られなかった<sup>21)</sup>。保管検体

の解析で設定したTFPI2のカットオフ値270 pg/mLの有用性は、別群の前向き収集検体においても認められた。これらの結果は、TFPI2の



EMS : 子宮内膜性嚢胞      EMC : 類内膜がん  
 BOT : 境界悪性            MUC : 粘液性がん  
 CCC : 明細胞がん        I, II-IV : ステージI, ステージII-IV  
 SER : 漿液性がん

明細胞がんと子宮内膜性嚢胞の識別



明細胞がん (II-IV) と他の卵巣がんや境界悪性との識別

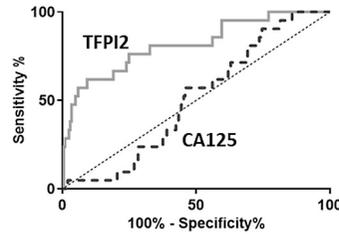


図2 TFPI2の卵巣明細胞がん識別性能。国内5施設の臨床性能試験の結果を示す。

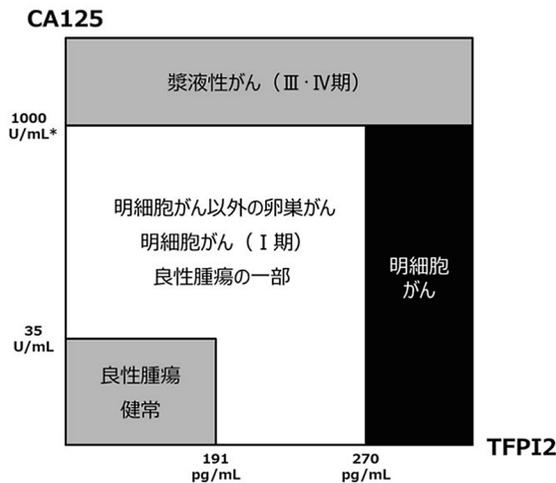


図3 血清中のCA125とTFPI2の測定結果による卵巣腫瘍の分類。  
 TFPI2キットEテスト「TOSOH」II (TFPI2) の添付文書より引用。  
 \* 漿液性がん (III~IV) の判別値1000 U/ml : 試験結果から仮に設定した値。

新しい卵巣がんマーカーとしての有用性を示唆するものであった。

#### 5) TFPI2の臨床性能試験と薬事承認

以上の成果をもとに、TFPI2測定試薬の薬事承認に向けた臨床性能試験が開始された。医師、企業、病院検査室、基礎研究者、臨床統計家、薬事専門家からなる研究チームが編成され、医薬品医療機器総合機構（PMDA）とのプロトコル相談を経て、国内5カ所の医療施設参加の臨床性能試験が行われた。外科的治療を必要とする卵巣腫瘍患者を対象に登録された351例に対して、術前の血清TFPI2測定結果と術後の病理診断結果を評価した結果、TFPI2測定が明細胞がんを含む卵巣がんの診断予測に寄与することが立証された（図2）<sup>2)</sup>。本研究結果をもとに、TFPI2測定試薬（Eテスト「TOSOH」® II（TFPI2）免疫反応試薬）は2020年6月に体外診断用医薬品として承認され、2021年4月に保険収載された。本試薬は2つの基準値を設定しており、血清TFPI2値が191 pg/mL未満は良性（陰性）、191 pg/mL以上の場合には悪性が疑われ（陽性）、270 pg/mL以上で明細胞がんを強く疑うことができる（図3）。また、CA125とTFPI2を組み合わせることで、早期卵巣がんの検出効率が、それぞれ単独で使用するよりも大きく向上する（添付文書：[https://www.info.pmda.go.jp/tgo/pack/30200EZ00040000\\_A\\_01\\_01/](https://www.info.pmda.go.jp/tgo/pack/30200EZ00040000_A_01_01/)）。今後、TFPI2が臨床現場において広く利用され、卵巣がんの診断や治療法の選択に役立つことが期待される。

## 文 献

- 1) 公益財団法人がん研究振興財団. がんの統計 2022, 図表編.
- 2) Machida H, Matsuo K, Yamagami W, Ebina Y, Kobayashi Y, Tabata T, Kanauchi M, Nagase S, Enomoto T, Mikami M. Trends and characteristics of epithelial ovarian cancer in Japan between 2002 and 2015: A JSGO-JSOG joint study. *Gynecol Oncol*, 153: 589-596, 2019.
- 3) Okamoto A, Glasspool RM, Mabuchi S, Matsumura

## お わ り に

卵巣がんの検査に用いられているCA125やHE4、そして新しく登場したTFPI2について紹介した。医薬品開発には「創薬」と「育薬」と呼ばれるプロセスがある。基礎研究から治験を経て候補医薬品が世に出るまでが「創薬」、臨床で使用される中で開発時（治験時）には知りえなかった作用や注意点が明らかになり、医薬品の改良や使用法改善などに繋げることが「育薬」である。体外診断薬も同様だと考えられる。TFPI2は、2021年4月に保険収載され、主要な臨床検査センターでの外注測定も可能な「育薬」の段階に入ったところである。今後、TFPI2測定が普及し、臨床現場におけるTFPI2測定の有用性に関するデータの積極的な蓄積と継続的な評価が行われることを期待する。

## 謝 辞

TFPI2開発研究において、基礎研究から臨床評価、そして保険適用に至るまで、多くのご助言をいただいた横浜市立大学・平野久名誉教授、産婦人科学・宮城悦子教授、東ソー株式会社・大竹則久氏、明庭昇平氏をはじめ、ご協力いただいた多くの共同研究者の方々に厚く御礼申し上げます。

TFPI2開発研究の一部は、東ソー株式会社から横浜市立大学への共同研究費を受領し実施された。また、著者の荒川は、TFPI2に関するバイオマーカー特許の発明者の一人である。

- N, Nomura H, Itamochi H, Takano M, Takano T, Susumu N, Aoki D, Konishi I, Covens A, Ledermann J, Mezzanzanica D, Steer C, Millan D, McNeish IA, Pfisterer J, Kang S, Gladieff L, Bryce J, Oza A. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*, 24: S20-25, 2014.
- 4) Murakami R, Matsumura N, Brown JB, Higasa K, Tsutsumi T, Kamada M, Abou-Taleb H, Hosoe Y,

- Kitamura S, Yamaguchi K, Abiko K, Hamanishi J, Baba T, Koshiyama M, Okuno Y, Yamada R, Matsuda F, Konishi I, Mandai M. Exome Sequencing Landscape Analysis in Ovarian Clear Cell Carcinoma Shed Light on Key Chromosomal Regions and Mutation Gene Networks. *Am J Pathol*, 187: 2246-2258, 2017.
- 5) Bast RC, Jr., Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest*, 68: 1331-1337, 1981.
- 6) Jacobs I, Bast RC, Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod*, 4: 1-12, 1989.
- 7) Bast RC, Jr., Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR, Jr., Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*, 309: 883-887, 1983.
- 8) Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol Cell Proteomics*, 3: 355-366, 2004.
- 9) Bast RC, Jr., Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers*, 13: 179-187, 1998.
- 10) Kobayashi H, Sugimoto H, Onishi S, Nakano K. Novel biomarker candidates for the diagnosis of ovarian clear cell carcinoma. *Oncol Lett*, 10: 612-618, 2015.
- 11) Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*, 82: 1535-1538, 2000.
- 12) Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, Hecht JL. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*, 65: 2162-2169, 2005.
- 13) Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, Gajewski W, Kurman R, Bast RC, Jr., Skates SJ. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*, 112: 40-46, 2009.
- 14) Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*, 12: 28, 2019.
- 15) Fujiwara H, Suzuki M, Takeshima N, Takizawa K, Kimura E, Nakanishi T, Yamada K, Takano H, Sasaki H, Koyama K, Ochiai K. Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women. *Tumour Biol*, 36: 1045-1053, 2015.
- 16) Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, Miller RA, Goodrich S, Podzielinski I, Sokoll L, Smith A, van Nagell JR, Jr., Zhang Z. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol*, 117: 1289-1297, 2011.
- 17) Zhang Z, Chan DW. The road from discovery to clinical diagnostics: lessons learned from the first FDA-cleared in vitro diagnostic multivariate index assay of proteomic biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19: 2995-2999, 2010.
- 18) 京都市食品ロスゼロプロジェクト  
<http://sukkirikyoto.com/data>
- 19) Arakawa N, Miyagi E, Nomura A, Morita E, Ino Y, Ohtake N, Miyagi Y, Hirahara F, Hirano H. Secretome-based identification of TFPI2, a novel serum biomarker for detection of ovarian clear cell adenocarcinoma. *J Proteome Res*, 12: 4340-4350, 2013.
- 20) 荒川 憲昭, 平野 久. 培養細胞を起点としたバイオマーカー探索と診断応用. *日本プロテオーム学会誌*, 1: 81-87, 2016.
- 21) Arakawa N, Kobayashi H, Yonemoto N, Masuishi Y, Ino Y, Shigetomi H, Furukawa N, Ohtake N, Miyagi Y, Hirahara F, Hirano H, Miyagi E. Clinical Significance of Tissue Factor Pathway Inhibitor 2, a Serum Biomarker Candidate for Ovarian Clear Cell Carcinoma. *PLoS One*, 11: e0165609, 2016.
- 22) Miyagi E, Arakawa N, Sakamaki K, Yokota NR, Yamanaka T, Yamada Y, Yamaguchi S, Nagao S, Hirashima Y, Kasamatsu Y, Kato H, Mogami T, Miyagi Y, Kobayashi H. Validation of tissue factor pathway inhibitor 2 as a specific biomarker for preoperative prediction of clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Clin Oncol*, 26: 1336-1344, 2021.

## 著者プロフィール



## 荒川 憲昭 Noriaki Arakawa

所属・職：国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長

略歴：2003年3月 関西大学大学院 工学研究科生物工学専攻 博士後期課程修了  
博士（工学）

2003年4月 京都府立医科大学大学院 医学研究科 病態分子薬理学教室  
プロジェクト研究員

2005年10月 横浜市立大学大学院 国際総合科学研究科 生体超分子科学専攻  
助手

2007年4月 横浜市立大学大学院 生命ナノシステム科学研究科 生体超分子  
システム科学専攻 助教

2013年4月 横浜市立大学 大学院生命医科学研究科 生命医科学専攻へ改組  
助教

2016年11月 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 主任研究官  
2023年4月～現職

専門分野：プロテオミクス, バイオマーカー開発, 医薬安全科学

主要な業績：

1. Arakawa N, Ushiki A, Abe M, Matsuyama S, Saito Y, Kashiwada T, Horimasu Y, Gemma A, Tatsumi K, Hattori N, Tsushima K, Miyashita K, Saito K, Nakamura R, Toyoda T, Ogawa K, Sato M, Takamatsu K, Mori K, Nishiya T, Izumi T, Ohno Y, Saito Y, Hanaoka M. Stratifin as a novel diagnostic biomarker in serum for diffuse alveolar damage. *Nat Commun*, **13**: 5854, 2022.
2. Nakamura R\*, Arakawa N\*, Tanaka Y\*, Uchiyama N, Sekine A, Mashimo Y, Tsuji K, Kagawa T, Sato K, Watanabe M, Aiso M, Hiasa Y, Takei Y, Ohira H, Ayada M, Tsukagoshi E, Maekawa K, Tohkin M, Saito Y, Takikawa H. Significant association between HLA-B\*35:01 and onset of drug-induced liver injury caused by Kampo medicines in Japanese patients. *Hepatol Res*, **53**: 440-449, 2023. (\*; equally contributed)
3. Arakawa N, Matsuyama S, Matsuoka M, Kitamura I, Miyashita K, Kitagawa Y, Imai K, Ogawa K, Maeda T, Saito Y, Hasegawa C. Serum stratifin and presepsin as candidate biomarkers for early detection of COVID-19 disease progression. *J Pharmacol Sci*, **150**: 21-30, 2022.
4. Miyagi E, Arakawa N, Sakamaki K, Yokota NR, Yamanaka T, Yamada Y, Yamaguchi S, Nagao S, Hirashima Y, Kasamatsu Y, Kato H, Mogami T, Miyagi Y, Kobayashi H. Validation of tissue factor pathway inhibitor 2 as a specific biomarker for preoperative prediction of clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Clin Oncol*, **26**: 1336-1344, 2021.
5. Kimura A, Arakawa N, Kagawa H, Kimura Y, Hirano H. Phosphorylation of Ser1452 on BRG1 inhibits the function of the SWI/SNF complex in chromatin activation. *J Proteomics*, **247**: 104319, 2021.
6. Yokoyama U, Arakawa N, Yasuda S, Minami T, Goda M, Uchida K, Suzuki S, Matsumoto M, Koizumi N, Taguri M, Hirano H, Yoshimura K, Ogino H, Masuda M, Ishikawa Y. Proteomic analysis of aortic smooth muscle cell secretions reveals an association of myosin heavy chain 11 with abdominal aortic aneurysm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **315**(4): H1012-H1018, 2018.
7. Arakawa N, Kobayashi H, Yonemoto N, Masuishi Y, Ino Y, Shigetomi H, Furukawa N, Ohtake N, Miyagi Y, Hirahara F, Hirano H, Miyagi E. Clinical Significance of Tissue Factor Pathway Inhibitor 2, a Serum Biomarker Candidate for Ovarian Clear Cell Carcinoma. *PLoS One*, **11**: e0165609, 2016.
8. Arakawa N, Miyagi E, Nomura A, Morita E, Ino Y, Ohtake N, Miyagi Y, Hirahara F, Hirano H. Secretome-based identification of TFPI2, a novel serum biomarker for detection of ovarian clear cell adenocarcinoma. *J Proteome Res*, **12**: 4340-4350, 2013.