

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	タンパク質絶対発現量プロファイルを基盤とする次世代がん診断技術の創出
研究機関・部局・職名	熊本大学大学院・生命科学研究部・教授
氏名	大槻 純男

【研究目的】

本研究は、独自開発技術によって得られるタンパク質絶対発現量プロファイルを基盤として血中腫瘍マーカー及び分子標的薬の標的タンパク質の一斉高感度定量システムを研究開発し、従来の遺伝子診断に代わる次世代診断技術としてがん患者への負担の少ないがん診断と革新的な治療個別化診断の基盤を確立・実現することを目的とする。本研究では、大槻の最新独自技術を応用開発し、がん患者の負担の少ないがん診断と革新的な治療個別化診断の基盤を確立・実現するために研究期間内に下記の研究開発を達成する。

1. 分子標的薬標的タンパク質及び血中腫瘍マーカータンパク質の高感度定量系を構築する。
2. 上記定量系をもちいて腫瘍及び血液検体中における各タンパク質の発現分布を明らかにする。
3. 血中腫瘍マーカータンパク質定量を 50 検体/日で処理できる高速定量システムを開発する。

上記の技術及び知見を元に下記の新規診断法の開発および治療効果の実証を行う。

4. 新規マーカー候補分子も含め確度の高い診断が可能な血中腫瘍マーカータンパク質の組み合わせを明らかにする。
5. 分子標的薬標的タンパク質のタンパク質発現プロファイルを元に 5 例について薬剤選択を行い、治療効果の有効性を検証する。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題は、タンパク質絶対発現量プロファイルを基盤として血中腫瘍マーカー

および分子標的薬の標的タンパク質を一斉高感度に定量するシステムを開発し、がんの診断と治療個別化の基盤を確立することを目指したものである。蛋白質の高感度定量系に関しては、当初計画の分子標的薬標的分子(8分子)、腫瘍マーカー(7分子)及び一般診断マーカー(8分子)に加えて、分子標的薬標的分子(12分子)、新規腫瘍マーカー候補分子(25分子)、一般診断マーカー(8分子)の定量系を構築し、生体試料での定量を行った。また、本系を用いて計画を大きく上回る数の腫瘍および血液検体の発現分布の解析を行った。さらに、診断に向けたがん患者の血中腫瘍マーカータンパク質の組み合わせを見出し、一方では、分子標的薬標的タンパク質の発現プロファイリングを行って、分子標的薬の選択における有用性を確認した。

しかし、応用を急ぎすぎて基礎固めが十分ではないので、今後下記2点につき改善が必要である。

- 1) 臨床応用以前に、新しく開発した分析手法の分析性能パラメータ(真度、特異性、精度、併行精度、検出限界、定量限界、頑健性、再現性)によるバリデーションが必須である。
- 2) 臨床検体での評価は、実験計画法に基づくプロトコル、仮説設定、Quality Control が必要である。ただやみくもに症例を集めるだけや Case Report を数例経験するだけでは検証とは言えない。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

本研究課題は、タンパク質の絶対定量法を応用し、1) 標的タンパクの一斉高感度分析法の確立、2) がんの次世代診断技術、3) 革新的な治療個別化診断の基盤の確立と実現、を目的としている。1) の目的は達成されていると思われる。2) については、従来の膵臓がんマーカー分子 CA19-9 とほぼ同レベルの新規マーカーを3個発見していること、また、従来有用なマーカーがない胆道がんについてのマーカーを発見できたことは重要である。3) についても成果が上がりつつあり今後の成果を待ちたい。新規抗体の作成を待つ必要のない質量分析計を用いるタンパク質測定系の構築という所期の目的は達成したと評価できる。また、複数タンパク質の同時分析は応用価値が高いと考えられる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

質量分析による標的タンパクの絶対定量法をがんの診断に応用することによる高感度一斉分析法の確立は、先進性と従来の技術に対する優位性がある。また、新たに

見出した膵臓がんのマーカー分子も有用なマーカーになる可能性がある。更に、質量分析計を用いるタンパク質定量分析法の構築という点で技術的先進性がある。

④ 研究成果の効果

- ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)
- ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

定量性のあるタンパク質測定系の開発は、プロテオミクス領域の発展に寄与すると期待できる。補助事業期間終了後は、測定機器企業あるいは検査受託企業との共同研究などにより、現状の検査法より安価で簡便なタンパク質検査法を供給できれば、医療経済への貢献が期待できる。すでに医療機器開発のノウハウを持つ国立大学医学部、及び国内企業との共同研究開発体制の構築を計画中であり、それに基づく予算申請も計画している。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

- ・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究計画は適切に実施され、指摘事項も有効に研究計画に反映された。論文発表、知的財産権の出願・取得は基本的に十分実施された。高校生への出前授業、あるいは一般社会への情報発信などが積極的に行われた。