

平成 22 年 4 月 20 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19591741

研究課題名（和文）ヒト骨転移特異的タンパク質の逆翻訳によるゲノム解析

研究課題名（英文）Discovery of a specific target protein of genes involved in a human bone metastasis tumor and establishment of a new preventive treatment strategy.

研究代表者

津留 美智代 (TSURU MICHIYO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：90368887

研究代表者の専門分野：オーミックス

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科

キーワード：がん、骨転移、タンパク質、機能性 RNA、予防

1. 研究計画の概要

我々は、8年間の追跡調査から、ヒト骨転移特異的血液中タンパク質を発見した。現在の医療では転移性骨腫瘍（骨転移）は、がんの進行期あるいは終末期に近い状態であることを意味している。しかし、骨転移の早期診断、初期の重粒子線治療が可能となれば、がんの骨転移は、非侵襲性治療が可能となり、克服することができる。我々が発見した骨転移特異的タンパク質は、骨シンチグラフィより早期に血液中に存在し、治療開始と同時に低値を示す。このタンパク質の特徴は、健常者にはなく、律速段階にあるタンパク質の不安定性が高いことから、安定した遺伝子を確定することを目的としている。骨転移特異的タンパク質の翻訳が開始されるがん遺伝子を確定することで、がんの転移の治療につながる次世代の展開への研究になる。

2. 研究の進捗状況

2010年、血液中の骨転移特異的タンパク質を大量に精製する方法を発見した。がん骨転移というタンパク質の律速段階である不安定性を克服することで、大量のアミノ酸精製ができるようになり、アミノ酸構造でのがん骨転移の不安定性を立証することができ、同時に、がん骨転移原発タンパク質の構造、発現遺伝子の特定ができる。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)

骨転移の特異的血液タンパク質は、採血・血清分離後、不安定性を示し、分子エネ

ルギーレベルでの影響が、構造変化を起こし、生体内に存在していることがわかった。また、NMR 構造解析にターゲットタンパク質の結晶化までの精製過程を克服するために、骨転移誘発前立腺がんからの精製方法を開発した。これまでの血清からの精製より、数万倍の精製が可能となった。

4. 今後の研究の推進方策

ヒト骨転移特異的タンパク質の全アミノ酸配列と発現遺伝子のがん骨転移メカニズム解明を行う。この研究成果は、抗原解明、抗体作製に繋がる医薬品開発への研究展開となる。必ず、がん骨転移を克服し、国民のがん転移の不安をなくしたい。

【医薬品開発】

◇ 骨転移診断抗体薬

◇ 骨転移予防製剤

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

臨床試験：ヒト骨転移バイオマーカー臨床試験の実施

我々は、研究対象者の個人の尊厳と人権を守るために、ヒト骨転移バイオマーカー臨床試験の医学研究において、ヘルシンキ宣言の趣旨に沿って、且つ、「疫学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省）」または「臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）」を遵守し、然るべき倫理的配慮を行い、2006年1月 IRB (Institutional Review Board) の承認を得た。

【研究機関の整備】

2002年、FDAバリデーションを有する「フリーザワークス」の導入を久留米大学個人識別情報管理室に整備した。理由は、①患者情報をバーコード化により、匿名化する、②久留米大学個人識別情報管理室のデータ管理者は2名で、部屋とデータ管理パソコンには、鍵と暗証番号化され、管理者以外には一切立ち入りができないため、患者の個人情報 は完全に守られている。

【研究代表者としての整備】

関係医療従事者は、医療現場でインフォームド・コンセントの法理を遵守し、研究対象者となることを求められた者が、研究者等から事前に十分な説明を受け、その研究の意義、目的、方法、予測される結果や不利益などを理解し、自由意志に基づいて選ばれ、研究対象者となること及び資料の取り扱いに関する紙面による同意をとる。

【臨床研究開発者としての整備】

研究代表者は、実験動物の薬物動態試験においては、既存する in vivo 蛍光イメージングシステム explore Optix (GE)、3D-CTにより、動物を生きのまま画像化するため、実験動物数を大幅に減らすこと積極的に実践し、動物愛護にも貢献している。

【不利益・危険性の排除】

ヒト骨転移バイオマーカー臨床試験においては、末梢血の採血のみであり、骨転移予防製剤に関する薬剤試験は、その末梢血との結合反応から最適投与量の設定試験を行うため、研究対象者には不利益・危険性は発生しない。

[雑誌論文] (計 件)

特許取得後、発表予定

[学会発表] (計 2 件)

「骨疾患特異的タンパク質の発見と臨床への橋渡し研究」2010年5月15日、厚生労働省特定疾患調査研究班会議
第45回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会、2012年講演

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

名称：新規骨転移マーカーペプチドおよびそれを用いた骨転移の診断方法
発明者：津留美智代、永田見生、佐田通夫
権利者：学校法人久留米大学
種類：日本特許
番号：特願 2006-537855
出願年月日：2007年3月27日 (移行)
国内外の別：国内

名称：NOVEL BONE METASTASIS MARKER PEPTIDE AND METHOD OF DIAGNOSING BONE METASTASIS BY USING THE SAME.

発明者：M.TSURU.K.NAGATA.M.SATA.

権利者：KURUME UNIVERSITY

種類：米国特許

番号：11/664,001

出願年月日：2007年3月26日 (移行)

国内外の別：国外

名称：NOVEL BONE METASTASIS MARKER PEPTIDE AND METHOD OF DIAGNOSING BONE METASTASIS BY USING THE SAME.

発明者：M.TSURU.K.NAGATA.M.SATA.

権利者：KURUME UNIVERSITY

種類：欧州特許

番号：05790182.9

取得年月日：2007年3月30日 (移行)

国内外の別：国外

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

受賞数：3 (国外：2 国内：1)

①Second European Conference on BMP 学会賞

「早老症 Klotho マウスにおける、ヒト BMP-2 遺伝子治療効果」

②Lilly Felloeship and Research Grant Program for Bone & Mineral Research.受賞

「閉経後骨粗鬆症の治療に関する臨床研究」

③アストラゼネカ・リサーチ・グラント受賞
「骨転移特異的タンパク質の発見とその臨床的有用性」

ホームページ

<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/sentanca/molecular/>