

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04761

研究課題名(和文) 難治がんの克服に向けた高感度病態診断法の開発と実用化

研究課題名(英文) Development of molecular pathological diagnostics for refractory cancer

研究代表者

醍醐 弥太郎 (Yataro, Daigo)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：30345029

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：難治性がんの予防・早期発見・治療に適用できる新しいがん診断法の開発に向けて、多数のがん組織および血液試料を用いて、がん細胞で特異的に産生される分子の網羅的・高感度の解析と探索に取り組んだ。この中から血液診断やがん組織診断に応用可能な診断マーカー候補を同定した。得られた研究成果は各種の学会で報告し、国際学術雑誌に論文発表した。以上、本研究において、悪性度の高いがんの個別化医療の開発に向けた基盤情報を得た。

研究成果の概要(英文)：To develop new cancer diagnosis tools that can be applicable to cancer prevention, early detection, and therapy, we performed comprehensive and highly sensitive molecule analysis of many cancer tissues and blood samples from the patients and searched for cancer specific molecules. Among them, we identified candidate diagnostic markers for liquid biopsy and/or cancer tissue diagnosis. We reported the data of this study at various conferences and published some manuscripts in international academic journals. In this study, we obtained fundamental information towards the development of new personalized medicine for highly malignant tumors.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：分子病態診断 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

予後不良な難治癌の克服に向けて、迅速かつ高感度な癌の病態診断が可能なバイオマーカーを開発し、癌の発生・進行に関わる診断・治療法選択に応用すれば、細胞の恒常性維持機構の破綻と癌発生機序の一部が明らかになるのみならず、この情報は広範な疾患研究・ゲノム創薬等の医薬品開発分野に応用可能となる。また癌の早期発見の推進、死亡率の激減、また全国の病院で利用可能な標準化された低侵襲・低コストの診断キットの開発は、がん医療水準の地域格差の是正等に貢献し、個別化医療の推進により、国民の生活の質(QOL)の向上等に貢献することが期待される。

2. 研究の目的

本研究では難治癌の組織・血液試料と各種オミックス解析および高感度微量分子解析を技術基盤として、先端的バイオマーカーとなりうる癌由来分子を同定し、発癌リスクおよび疾患発症・進展を精密に感知する分子病態診断法を実用化し、その迅速な癌予防・診断・治療への応用による癌克服に向けた基盤情報の取得をめざし、以下の3項目を研究目的とする。

- (1) 難治固形癌のリスクから早期診断を行う病態診断系の開発
- (2) 難治固形癌の精密医療の指標となる悪性度診断系の開発
- (3) 難治固形癌の包括的病態診断系の基盤確立と検証・実用化

3. 研究の方法

(1) 解析基盤(技術・試料)の確立とバイオマーカー候補分子の探索: 難治癌の臨床試料(組織、血液)を収集するとともに、各種のオミックス解析技術の確立と向上を図る。これらの技術を用いて難治固形癌組織・血清の蛋白解析と微量分子の迅速多検体解析や高感度解析を行う。

(2) 難治固形癌のゲノム・プロテオーム解析情報と臨床情報の拡充および発癌リスク診断モデルの検討に向けた取り組み: 難治癌試料の各種オミックス解析情報を入手し、癌特異的バイオマーカー選定の基盤整備を行う。また、発癌因子を用いた発癌リスク診断モデルを構築する。

(3) 難治固形癌の免疫組織学的バイオマーカー候補分子の同定と臨床病理学的評価: 選出された血清バイオマーカー候補および網羅的発現情報解析で癌組織における高レベルの遺伝子発現が確認されたバイオマーカー候補の抗体を入手して組織マイクロアレイを用いた免疫組織化学染色を行い、臨床情報と比較して組織染色バイオマーカー候補を抽出する。

(4) 癌悪性度診断システム及び早期血清診

断システムの構築: 難治固形癌の免疫組織学的バイオマーカー候補分子については、組織マイクロアレイ解析等で選択された複数の組織バイオマーカー候補を組み合わせた悪性度診断システムを構築する。また、血清診断バイオマーカー候補分子については、ELISA、Digital PCR及びBioplex解析等で選択された複数の血清バイオマーカー候補を組み合わせた早期血清診断システムを構築する。

4. 研究成果

(1) 解析基盤(技術・試料)の確立とバイオマーカー候補分子の探索: 難治固形癌組織・血清の蛋白解析と微量分子の迅速多検体解析においては、各種の早期~進行癌のサンプルセットを収集した。これを用いた血清蛋白解析と網羅的遺伝子発現解析等で独自に同定したバイオマーカー候補(組織・血清蛋白およびExosome中のDNA, mRNA等)やその関連分子経路について、組織染色、ELISA、Digital PCRおよびBioplex解析技術の確立と検証を行い、バイオマーカー候補分子を探索した。

(2) 難治固形癌のゲノム・プロテオーム解析情報と臨床情報の拡充および発癌リスク診断モデルの検討に向けた取り組み: 難治癌試料の各種オミックス解析情報(蛋白、遺伝子発現、変異等)を入手し、癌特異的バイオマーカー選定の基盤整備を行った。また、発癌リスク診断モデルの検討を行った。

(3) 難治固形癌の免疫組織学的バイオマーカー候補分子の同定と臨床病理学的評価: 選出された血清バイオマーカー候補および網羅的発現情報解析で癌組織における高レベルの遺伝子発現が確認されたバイオマーカー候補の抗体を入手して、複数の難治固形癌患者群での発現分布(組織型、分化度、病期、予後との相関)を組織マイクロアレイで検討し、蛋白発現レベルが各癌種の患者の生命予後の短縮やリンパ節・遠隔転移等の臨床的な癌の悪性度に相関する組織染色バイオマーカー候補を複数抽出した。

(4) 癌悪性度診断システム及び早期血清診断システムの構築: 難治固形癌の免疫組織学的バイオマーカー候補分子の組み合わせについて、多数の癌患者群での発現分布(組織型、分化度、病期、予後との相関)と臨床病理学的評価を組織マイクロアレイ解析等で行い、悪性度診断システムの構築を実施した。一方、血清診断バイオマーカー候補分子について、ELISA、Digital PCR及びBioplex解析等を行い、選択された複数の血清バイオマーカー候補を組み合わせた早期血清診断システムの構築を実施した。

以上、本研究では癌の迅速高感度分子病態診断システムの実用化に関わる試料収集とアッセイ系構築の基盤整備を行い、国内外において成果の一部を論文および学会発表した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 10 件)

Baghdadi M, Endo H, Takano A, Ishikawa K, Kameda Y, Wada H, Miyagi Y, Yokose T, Ito H, Nakayama H, Daigo Y, Suzuki N, Seino K. High co-expression of IL-34 and M-CSF correlates with tumor progression and poor survival in lung cancers. *Sci Rep* 8: 418, 2018. 査読有

DOI: 10.1038/s41598-017-18796-8.

Daigo K, Takano A, Thang PM, Yoshitake Y, Shinohara M, Tohnai I, Murakami Y, Maegawa J, Daigo Y. Characterization of KIF11 as a novel prognostic biomarker and therapeutic target for oral cancer. *Int J Oncol* 52: 155-165, 2018. 査読有

DOI: 10.3892/ijo.2017.4181.

Igarashi T, Teramoto K, Ishida M, Hanaoka J, Daigo Y. The mechanism of de novo expression of programmed cell death-ligand 1 in squamous cell carcinoma of the lung. *Oncol Rep* 38: 2189-2196, 2017. 査読有

DOI: 10.3892/or.2017.5876.

Teramoto K, Ozaki Y, Hanaoka J, Sawai S, Tezuka N, Fujino S, Daigo Y, Kontani K. Predictive biomarkers and effectiveness of MUC1-targeted dendritic-cell-based vaccine in patients with refractory non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 9:147-157, 2017. 査読有

DOI: 10.1177/1758834016678375.

Sumimoto H, Takano A, Teramoto K, Daigo Y. RAS-Mitogen-Activated Protein Kinase Signal Is Required for Enhanced PD-L1 Expression in Human Lung Cancers. *PLoS One* 11: e0166626, 2016. 査読有

DOI: 10.1371/journal.pone.0166626. eCollection 2016.

Igarashi T, Teramoto K, Ishida M, Hanaoka J, Daigo Y. Scoring of PD-L1 expression intensity on pulmonary adenocarcinomas and the correlations with clinicopathological factors. *ESMO Open* 1: e000083, 2016. 査読有

DOI: -

Baghdadi M, Wada H, Nakanishi S, Abe H, Han N, Putra WE, Endo D, Watari H, Sakuragi N, Hida Y, Kaga K, Miyagi Y, Yokose T, Takano A, Daigo Y, Seino KI. Chemotherapy-Induced IL34 Enhances

Immunosuppression by Tumor-Associated Macrophages and Mediates Survival of Chemoresistant Lung Cancer Cells. *Cancer Res* 76: 6030-6042, 2016. 査読有
DOI: -

Thang PM, Takano A, Yoshitake Y, Shinohara M, Murakami Y, Daigo Y. Cell division cycle associated 1 as a novel prognostic biomarker and therapeutic target for oral cancer. *Int J Oncol* 49: 1385-1393, 2016. 査読有
DOI: 10.3892/ijo.2016.3649.

Funauchi Y, Tanikawa C, Lo PHY, Mori J, Daigo Y, Takano A, Miyagi Y, Okawa A, Nakamura Y, Matsuda K. Regulation of iron homeostasis by the p53-ISCU pathway. *Sci Rep* 5:16497, 2015. 査読有

DOI: 10.1038/srep16497.

Kusakabe KI, Ide N, Daigo Y, Itoh T, Yamamoto T, Kojima E, Mitsuoka Y, Tadano G, Tagashira S, Higashino K, Okano Y, Sato Y, Inoue M, Iguchi M, Kanazawa T, Ishioka Y, Dohi K, Kido Y, Sakamoto S, Ando S, Maeda M, Higaki M, Yoshizawa H, Murai H, Nakamura Y. A unique hinge binder of extremely selective aminopyridine-based Mps1 (TTK) kinase inhibitors with cellular activity. *Bioorg Med Chem* 23: 2247-2260, 2015. 査読有

DOI: 10.1016/j.bmc.2015.02.042.

〔学会発表〕(計 4 件)

醍醐弥太郎. がんの分子病態に基づいたトランスレーショナルリサーチと創薬開発. 第 32 回札幌冬季がんセミナー(招待講演), 2018, 札幌

Thang PM, Takano A, Yoshitake Y, Shinohara M, Murakami Y, Daigo Y. Characterization of CDCA1 protein as a novel prognostic biomarker and therapeutic target for oral cancer. 2017 AACR Annual Meeting, 2017, USA
Daigo Y, Takano A, Nakamura Y. Identification and characterization of oncogenic methyltransferase ESOC1 as a diagnostic and therapeutic target for esophageal cancer. 2016 AACR Annual Meeting, 2016, USA

醍醐弥太郎. Integrated genomics-based discovery of new biomarkers for lung cancer. 第 74 回日本癌学会総会コアシンプोजウム(招待講演), 2015, 名古屋

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

醍醐 弥太郎 (DAIGO, Yataro)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号： 30345029

研究者番号：

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()