

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03559

研究課題名(和文) 難治癌の迅速病態診断リキッドバイオプシーの開発とプレジジョン医療への応用

研究課題名(英文) Development of liquid biopsy for rapid molecular pathological diagnosis of highly malignant tumors and its application to precision medicine

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では極めて悪性度の高い胸部難治癌の臨床試料と多数の遺伝子・蛋白質の解析技術や微量分子の検出技術を基盤として、実用的な臨床診断に応用可能な癌由来分子(バイオマーカー)の探索に取り組んだ。この中から発癌リスクや癌を検出する診断法、さらには体質や癌の個性に対応した個別化医療(プレジジョン医療)に応用可能なバイオマーカーを同定した。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、新たな癌の個別化医療の開発に向けた基盤情報を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治癌はその予防と超早期での発見、診断後は治療後の再発予防に向けた精密なフォローアップが重要であり、新たな高精度の診断法の開発が求められている。癌の病態を反映した生体試料を用いて最新の分子分析技術で遺伝子や蛋白質の解析を行い、実用化を念頭に置いた研究デザインで新しい診断方法の基盤情報を取得することで癌の予防に向けたリスク診断や早期診断に加え、癌の悪性度に基づいた治療選択とフォローによる個別化医療の開発に繋がり、癌の予後改善による健康寿命の延長やQOLの向上が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we screened cancer specific molecules (biomarkers) that can be applicable to practical cancer diagnosis through comprehensive and highly sensitive gene and protein analysis of clinical biomaterials from the patients with highly malignant thoracic cancer. Among them, we identified candidate diagnostic biomarkers for cancer risk diagnosis, early cancer detection, and personalized medicine (precision medicine). We reported the results 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 cancers.

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

難治癌は、早期診断や最適な治療選択が未だ困難であり、低侵襲検査による早期発見と分子病態診断に基づいたプレジジョン医療（精密医療）による克服に期待が集まっている。癌臨床試料を網羅的・超高感度ゲノム・プロテオーム解析技術で解析し、その成果を複数の有用バイオマーカーによる発癌リスクや未病・早期癌を検出する診断系、さらにはプレジジョン医療に応用可能な診断系の統合開発に展開し、難治癌の低侵襲迅速病態診断系による臨床検査の実装化モデルの構築を行うことは、癌年齢層の健康寿命の延長とQOLの向上等に資する医療開発の基盤情報となることが期待される。

## 2. 研究の目的

本研究では胸部難治癌の組織・血液試料等とゲノム・プロテオーム解析技術や高精度分子検出技術を基盤として、実用的バイオマーカーとなりうる癌由来分子を同定・検証し、発癌リスクから未病状態及び疾患発症・増悪を早期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・治療への展開による癌年齢層の健康寿命の延長をめざす。ゆえに本研究の目的は以下の3項目よりなる。

- (1)胸部難治癌の発症リスク、未病状態及び早期癌を検出する診断系の開発
- (2)胸部難治癌のプレジジョン医療に応用可能な診断系の開発
- (3)胸部難治癌の低侵襲迅速病態診断系の確立とがん拠点病院での実装化モデルの構築

## 3. 研究の方法

(1) 難治癌試料の核酸・プロテミクス検出技術による解析：胸部難治癌のバイオマーカーを同定することを目的に、各種オミックス解析で独自に同定した「胸部悪性腫瘍で特異的に産生されsiRNAでの発現阻害実験で癌細胞の増殖・遊走・浸潤能に関わることが確認されている」バイオマーカー候補につき、その検出頻度、機能等を踏まえて有望な解析対象を選定し、胸部悪性腫瘍の臨床試料で高感度微量分子解析等を行う。

(2) バイオマーカー候補分子の臨床病理学的解析：上記で得られたバイオマーカー候補につき、検証解析や生命予後等の臨床病理学的因子との相関を解析し、診断時に予後予測し早期の集学的治療と密度の濃い経過観察の必要な患者を選別可能なマーカーを探索する。

(3) 組織マイクロアレイによる臨床病理学的検証：上記のバイオマーカー候補のより大規模なヒト癌組織試料における臨床病理学的意義を検証する目的で、各特異的抗体を入手・作製して、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）を検討する。そこで組織マイクロアレイシステムを使用し免疫組織染色を行い、蛋白発現レベルや変異抗原の有無が各癌種の患者の生命予後の短縮や臨床的な癌の悪性度に相関するバイオマーカーを探索する。

(4) 複数マーカーによる癌の迅速診断系と病態診断系の構築：リキッドバイオプシーマーカーや組織バイオマーカーによる検出法の検証と統合化を目的として、各種分子アッセイ系による癌の統合的診断システムの構築を行う。

(5) 診断システムの標準化と検証：上記の選定されたバイオマーカーを各臨床診断段階で使い分ける分子病態診断キットの実用化に向けた複数施設検体での検証を進める。以上の研究を通じて血液・組織検体を用いた難治癌の発症・増悪を早期に感知するプレジジョン医療の開発モデルを構築する。

## 4. 研究成果

(1) 難治癌試料の核酸・プロテミクス検出技術による解析：癌臨床試料のゲノム・プロテオーム解析技術で独自に同定した胸部悪性腫瘍で特異的に産生され、細胞の増殖・遊走・浸潤能等に関わることが確認されているバイオマーカー候補につき、その検出頻度、機能等を踏まえて有望な解析対象を選定し、その発現分布、分子経路の検討をデータベース解析と臨床試料の解析で行い、引き続き高精度分子解析の検討を行った。

(2) バイオマーカー候補分子の臨床病理学的解析：上記で得られたバイオマーカー候補分子につき、臨床病理学的因子との相関を解析し、早期の集学的治療と密度の濃い経過観察の必要な患者を選別可能な複数のマーカーを探索した。

(3) 組織マイクロアレイによる臨床病理学的検証：上記で得られたバイオマーカー候補の大規模なヒト癌組織試料における臨床病理学的意義を検証する目的で、組織マイクロアレイシステムを使用し免疫組織染色を行い、蛋白発現レベルや変異抗原の有無が各癌種の患者の生命予後の短縮や臨床的な癌の悪性度に相関するバイオマーカーを探索した。

(4) 複数マーカーによる胸部難治癌の迅速診断系と病態診断系の構築：上記で得られた複数マーカーによる癌のリスク診断、早期診断、悪性度癌の統合的診断の可能性を検討した。

(5) 診断システムの標準化と検証：上記で得られたバイオマーカー候補を各臨床診断段階で使い分ける分子病態診断キットの実用化に向けた複数施設検体での検証を進めた。以上の研究を通じて難治癌のプレジジョン医療の開発モデルを検討した。

以上、本研究では胸部難治癌の実用的バイオマーカーとなりうる癌由来分子を同定・検証し、発癌リスクから疾患発症・増悪を早期に感知する分子病態診断法の実用化に関わる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

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ishigaki K, Akiyama M, Kanai M, Takahashi A, et al.	4. 巻 52
2. 論文標題 Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 669-679
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41588-020-0640-3. Epub 2020 Jun 8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Endo H, Hama N, Baghdadi M, Ishikawa K, Otsuka R, Wada H, Asano H, Endo D, Konno Y, Kato T, Watari H, Tozawa A, Suzuki N, Yokose T, Takano A, Kato H, Miyagi Y, Daigo Y, Seino KI	4. 巻 32
2. 論文標題 Interleukin-34 expression in ovarian cancer: a possible correlation with disease progression.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int Immunol	6. 最初と最後の頁 175-186
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxz074.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kobayashi T, Baghdadi M, Han N, Murata T, Hama N, Otsuka R, Wada H, Shiozawa M, Yokose T, Miyagi Y, Takano A, Daigo Y, Seino KI	4. 巻 42
2. 論文標題 Prognostic value of IL-34 in colorectal cancer patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunol Med	6. 最初と最後の頁 169-175
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/25785826.2019.1691429.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sumimoto H, Takano A, Teramoto K, Daigo Y	4. 巻 476
2. 論文標題 Detection of neoantigen-reactive T cell clones based on the clonal expansion using next-generation sequencing of T cell receptor complementarity-determining region 3.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Immunol Methods	6. 最初と最後の頁 112679
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jim.2019.112679.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Teramoto K, Igarashi T, Kataoka Y, Ishida M, Hanaoka J, Sumimoto H, Daigo Y	4. 巻 137
2. 論文標題 Clinical significance of PD-L1-positive cancer-associated fibroblasts in pNOMO non-small cell lung cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 56-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lungcan.2019.09.013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumura Y, Ito Y, Mezawa Y, Sulidan K, Daigo Y, Hiraga T, Mogushi K, Wali N, Suzuki H, Itoh T, Miyagi Y, Yokose T, Shimizu S, Takano A, Terao Y, Saeki H, Ozawa M, Abe M, Takeda S, Okumura K, Habu S, Hino O, Takeda K, Hamada M, Orimo A	4. 巻 2
2. 論文標題 Stromal fibroblasts induce metastatic tumor cell clusters via epithelial-mesenchymal plasticity.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Sci Alliance	6. 最初と最後の頁 e201900425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.201900425.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wong JYY, Zhang H, Hsiung CA, Shiraishi K, Yu K, Matsuo K, Wong MP, Hong YC, Wang J, Seow WJ, Wang Z, Song M, Kim HN, Chang IS, Chatterjee N, Hu W, Wu C, Mitsudomi T, Zheng W, Kim JH, Seow A, Caporaso NE, Shin MH, Chung LP, An SJ, et al.	4. 巻 112
2. 論文標題 Tuberculosis infection and lung adenocarcinoma: Mendelian randomization and pathway analysis of genome-wide association study data from never-smoking Asian women.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genomics	6. 最初と最後の頁 1223-1232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygeno.2019.07.008.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mezawa Y, Daigo Y, Takano A, Miyagi Y, Yokose T, Yamashita T, Morimoto C, Hino O, Orimo A	4. 巻 8
2. 論文標題 CD26 expression is attenuated by TGF- and SDF-1 autocrine signaling on stromal myofibroblasts in human breast cancers.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Med	6. 最初と最後の頁 3936-3948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2249.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mochizuki M, Nakamura M, Sibuya R, Okazaki T, Abe J, Nakagawa T, Takahashi S, Yamazaki T, Imai T, Takano A, Ito H, Yokose T, Miyagi Y, Daigo Y, Sato I, Satoh K, Sugamura K, Yamaguchi K, Tamai K	4. 巻 99
2. 論文標題 CD271 is a negative prognostic factor and essential for cell proliferation in lung squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lab Invest	6. 最初と最後の頁 1349-1362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-019-0246-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Teramoto K, Igarashi T, Kataoka Y, Ishida M, Hanaoka J, Sumimoto H, Daigo Y	4. 巻 70
2. 論文標題 Biphasic prognostic significance of PD-L1 expression status in patients with early- and locally advanced-stage non-small cell lung cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother	6. 最初と最後の頁 1063-1074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-020-02755-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Y, Yamashita T, Ye J, Yasukawa M, Yamakawa K, Mukai Y, Machitani M, Daigo Y, Miyagi Y, et al.	4. 巻 257
2. 論文標題 Phosphorylation of hTERT at threonine 249 is a novel tumor biomarker of aggressive cancer with poor prognosis in multiple organs.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Pathol	6. 最初と最後の頁 172-185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5876.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsevegjav B, Takano A, Zhu M, Yoshitake Y, Shinohara M, Daigo Y	4. 巻 60
2. 論文標題 Holliday junction recognition protein as a prognostic biomarker and therapeutic target for oral Cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Oncol	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2022.5316.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhu M, Takano A, Tsevegjav B, Yoshitake Y, Shinohara M, Daigo Y	4. 巻 60
2. 論文標題 Characterization of Opa interacting protein 5 as a new biomarker and therapeutic target for oral cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Oncol	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2022.5317.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hishida A, Yamada H, Ando Y, Okugawa Y, Shiozawa M, Miyagi Y, Daigo Y, Toiyama Y, Shirai Y, Tanaka K, Kubo Y, Okada R, Nagayoshi M, Tamura T, Mori A, Kondo T, Hamajima N, Takeuchi K, Wakai K	4. 巻 23
2. 論文標題 Investigation of miRNA expression profiles using cohort samples reveals potential early detectability of colorectal cancers by serum miR-26a-5p before clinical diagnosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2022.13207.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 醍醐 弥太郎
2. 発表標題 生体試料による支援活動
3. 学会等名 CoBiA令和2年度若手支援研究成果発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 醍醐 弥太郎
2. 発表標題 がんの分子病態に基づいたトランスレショナルリサーチ
3. 学会等名 第17回日本臨床腫瘍学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 醍醐弥太郎
2. 発表標題 がんゲノム医療
3. 学会等名 第3回薬理ゲノミクスセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 醍醐 弥太郎
2. 発表標題 生体試料による支援活動
3. 学会等名 CoBiA令和3年度若手支援研究成果発表会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 牛島俊和、醍醐弥太郎 他	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカル ドゥ	5. 総ページ数 168
3. 書名 遺伝子医学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関