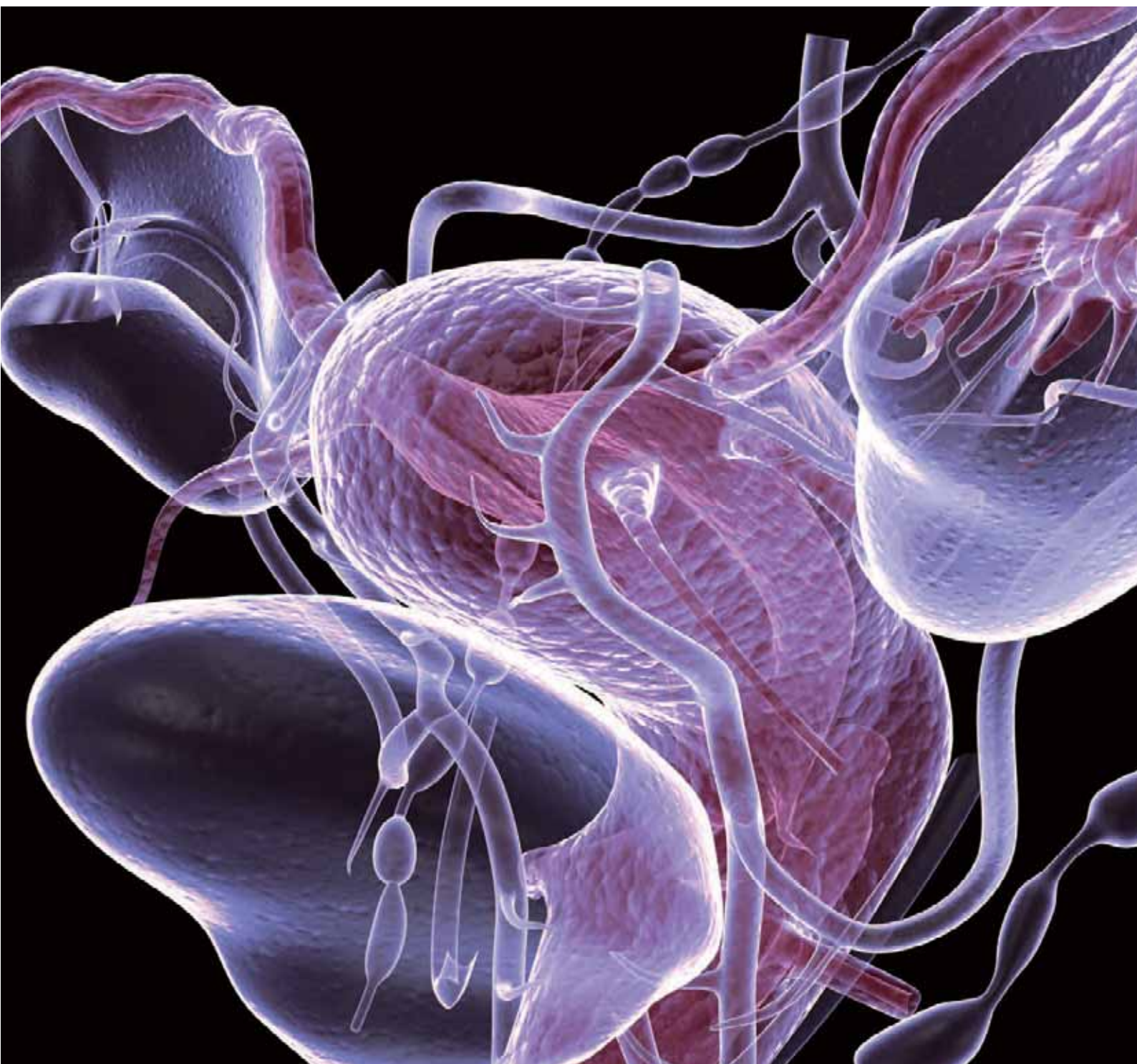


Innovation

vol.05

Establishment of Research Center for Clinical Proteomics of Post-translational Modifications

文部科学省 イノベーションシステム整備事業 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム
「翻訳後修飾プロテオミクス医療研究拠点の形成」



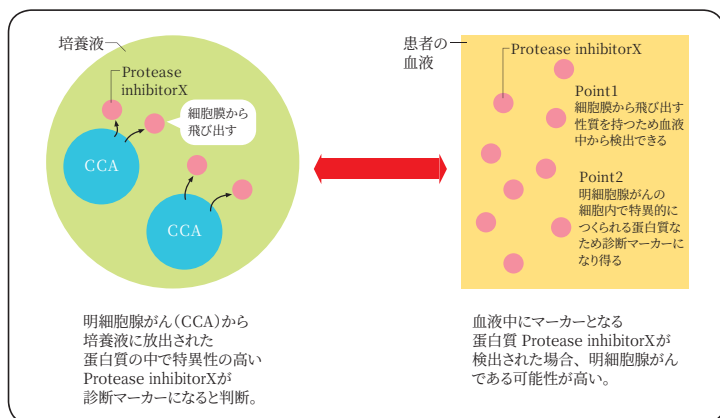
特集：診断方法の開発に挑む

Innovation in diagnosis



公立大学法人 横浜市立大学
YOKOHAMA CITY UNIVERSITY

卵巣がんの一種 明細胞腺がんの診断マーカーのしくみ



▶ Innovation Interview

診断マーカーの開発に挑む

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

荒川憲昭
ARAKAWA Noriaki

「がん検診の方法」を開発する

「がんの研究」というとがん治療の新薬開発を思い浮かべる人が多いだろう。しかし、先端医学科学研究センター・荒川憲昭助教のがん治療へのアプローチは少し違う。「がん検診の方法」を開発しているのだ。

「診断マーカー」という言葉をご存じでしょうか？ マーカーとは目印のこと。つまり、病気の目印となる因子をつきとめて、診断に役立てることを診断マーカーの開発といえます。私は卵巣明細胞腺がんの診断マーカーとなる蛋白質を研究しています」

卵巣明細胞腺がんは卵巣がんの一種。再発率が高く、化学療法への抵抗性も強い、危険度の高いがんである。さらに、CA125と呼ばれる既存の代表的な

卵巣がんの診断マーカーでは診断しにくく、早期発見が難しいという課題を臨床の医師が抱えていた。そこで、荒川助教は、卵巣明細胞腺がんを高い精度で診断できる新たなマーカーを開発しようと考えた。

プロテオーム解析技術で マーカーとなる蛋白質を同定

まず、マーカーとなる因子を卵巣明細胞腺がんから分泌される蛋白質に定めた。しかし、がん患者の血液の中から蛋白質を特定するのは、月から東京の雑踏の中の1人を見つけ出す作業に等しいほど困難だ。そこで、荒川助教は独自の方法でマーカー候補の蛋白質を絞り込んでいく。まず、卵巣明細胞腺がん由来の細胞をシヤールで培養し、分泌される1000を

超える蛋白質を同定した。ここで活躍したのが、先端医学科学研究センターが世界に誇るプロテオーム解析の技術である。

「細胞が作り出す蛋白質を網羅的に解析するこの技術は、私の研究に不可欠のものでした。旧来の方法ではきつと1000程度の蛋白質しか検出できなかったでしょう。DNA解析でわからなかったことが蛋白質の研究で続々明らかになっていきます。プロテオーム解析技術を基盤とした蛋白質研究は今、世界的にも精力的に進められているんですよ」

次に、1000種の蛋白質をさらに絞り込んでいく。ポイントは血液中で検出できる診断マーカーであること。血液検査で気軽に診断できなければ意味がないからだ。候補となるのは、がん細胞の膜

から飛び出し、血液中に流れ出す可能性のある蛋白質。そこで蛋白質の構造分析のデータベースをもとにマーカーになり

得る細胞外分泌蛋白質や膜蛋白質をリスト化。さらに、他の組織から発現しない、卵巣明細胞腺がんの組織特異性が高いものを選び、新たな診断マーカー Protease Inhibitor Xをつきとめた。

「実際の患者さんの検体を使った実験でも既存のマーカーCA125よりずっと高い精度で、卵巣明細胞腺がんを診断できる可能性を示すことができました。企業との検査薬の共同開発も進んでおり、実用化の道も見えてきました。これからプロテオーム解析技術を用いて、臨床に役に立つ蛋白質を探していきたいと思っています」



▼コメント

基礎研究の現場から

横浜市立大学 生体超分子相関科学 教授

本プロジェクト拠点長／先端医学科学研究センター長

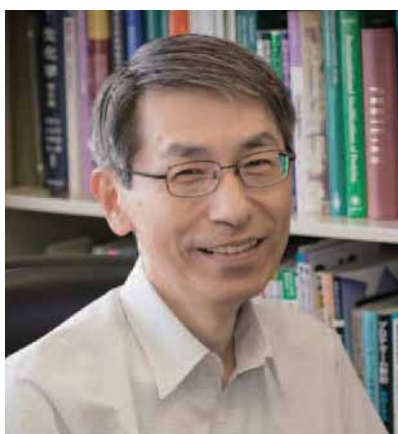
平野 久

HIRANO Hisashi

血液中のバイオマーカーは病気の診断には欠かせません。しかし、新しいバイオマーカーを血液の分析から直接見いだすことはそれほど簡単ではありません。がん組織などから血液や尿に分泌される、あるいは放出される蛋白質の量は、大抵少ない上、血液に入った蛋白質は多量の血液で希釈されてしまいます。

荒川助教は最初、卵巣明細胞腺がん組織や培養細胞で発現が大きく変動する蛋白質を発見し、がん細胞での蛋白質の発現制御機構などを明らかにしました。しかし、これらの蛋白質の発現変動を血液中で見いだすことができませんでした。

そこで、荒川助教は培養細胞から培地に分泌される蛋白質の中から、質量分析装置



などを用いて病気に関係するものを探す研究を行いました。培地に分泌される蛋白質は、膜蛋白質や細胞外蛋白質が多く、体内のがん組織から血液に分泌される可能性が高い。従って、高い確率でバイオマーカーになる蛋白質を血液中で捉えることができると考えたからです。結局、その考えの通り、効率的にバイオマーカー候補になる蛋白質を培地に分泌された蛋白質の中から発見できました。

100年がかりの研究を数年で

かつてバイオマーカーの発見は、研究者の勘や運に頼っていました。また、蛋白質の発見からバイオマーカーとして承認されるまでには多くの年月がかかっていました。例えば、前立腺がんの診断マーカー蛋白質として使われているPSAは150年以上がかかったといわれています。荒川助教は、勘や運ではなく、質量分析など最新の技術を使って、マーカー候補蛋白質を探索し、その有用性を検証しました。この間、数年を要したに過ぎません。その技術は革新的で、成果は画期的なものだと思います。

荒川助教は、同じ研究室のメンバーだけでなく、平原史樹教授や宮城悦子准教授をはじめとする産婦人科学の先生方と共同でこの研究を進めました。臨床検体やがん培養細胞の確保、解析結果の検討などで臨床の研究者の役割がきわめて大きかったと思います。また、バイオマーカー候補蛋白質の有用性の検証は、企業と共同で行いました。これも研究の加速に大きな効果があったと思います。

▼コメント

臨床の現場から

横浜市立大学附属病院 化学療法センター 准教授

宮城悦子

MIYAGI Etsuko

日本人に多い 明細胞腺がん

卵巣がんは自覚症状が少ないので、早期の発見が難しい病気です。卵巣がんにはいくつかの組織型が存在し、組織型によって化学療法感受性、進展形式、予後などが異なります。代表的な組織型のひとつ、明細胞腺がんは、欧米人に比べて日本人に多く、再発や転移する症例も多いことから、早急に診断法や治療法を開発する必要があります。

卵巣がんの診断にはエコー検査やMRI、CTなどが用いられますが、検査が大掛かりで費用がかかるわりに、診断精度は必ずしも高くはありません。卵巣腫瘍マーカーCA125は卵巣がんの検査によく使われていますが、明細胞腺がんに対しては正診率が約65%と高い上、良性の婦人科疾患、特に明細胞腺がんの発生母地として着目されている子宮内膜症性嚢胞でも陽性に出ることがあり、悪性腫瘍マーカーとしての機能は十分なものではありませんでした。この度、見つかった明細胞腺がんが特徴的につくりに出している蛋白質をマーカーとして利用すれば、手術前に明細胞腺がんかどうか



かを高い精度で判別できる可能性があり、この病気に適した治療法を選ぶことができるようになるかと期待しています。

臨床と基礎の研究者が 密接な関係を組める環境

荒川助教らは、医学部研究棟内の先端医学科学研究センターで研究を行っていますので、臨床医が採取した検体を即時分析することができます。このような臨床と基礎の研究者が密接な関係を組める環境は、早期に臨床応用できる診断マーカーや創薬標的分子を開発する上でとても重要だと思っています。