

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「早期診断マルチバイオマーカー開発」（プロテオーム・マイクロ RNA 解析によるがん血中バイオマーカーの開発）
2. 研究開発代表者：高橋隆（国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科）
3. 研究開発の成果

我が国における死亡原因一位のがんについて、外科切除可能な早期にがんを発見したり、術後再発や治療応答性を予測したりできるような、革新的ながんのマルチバイオマーカー診断法を開発し、臨床の場に還元する道を拓くことを目指した研究開発を、生命倫理審査委員会の承認のもとにインフォームドコンセントを得て採取された試料を用いて行った。

マイクロ RNA を対象とした研究開発においては、肺がん患者（143 例）或いは健常者（49 例）から採取した血液試料を用いて、内因性コントロールと肺がん診断用に至適なマイクロ RNA 群を探索・同定し、20 個のマイクロ RNA にもとづく診断法を樹立した。さらに、独立した 110 例の肺がん患者と 52 例の健常者の血液試料を用いて、90%を超える判別精度を確認した。また、一定のプロトコールによる肺がんの抗癌剤治療において、完全奏効（CR）或いは部分奏効（PR）の良好な治療応答性或いは治療抵抗性で病勢の進行（PD）をみた各々 32 例と 17 例の血液試料と臨床情報をもとに、1 つの血中マイクロ RNA の発現量にもとづく治療応答性の予測診断法を構築した。

一方、タンパクを対象とした研究開発においては、肺がん腫瘍組織を対象に、115 症例の非小細胞肺がん症例から取得した網羅的タンパク発現情報をもとに、11 種類のタンパクの発現シグネチャーに基づく術後再発予測診断法を構築し、病期 I 期であっても 5 年以内の再発が 80%以上の症例にみられるハイリスク群を同定可能なことを、独立した 58 症例で確認した。また、150 例の肺がん症例と 50 例の健常人由来の血液試料のプロテオミクス解析とそのバイオインフォマティクス解析を遂行して、75 個の血中タンパクの発現プロファイルにもとづく診断法を樹立した。さらに、独立した 100 例の肺がん症例と 50 例の健常人由来の血液試料を用いて、90%を超える高い感度と特異度を持つことを確認した。また、肺がんに対する抗がん剤治療感受性予測診断法の開発については、一定のプロトコールのもとに抗がん剤治療を受けた 127 例の肺がん症例の血液試料と臨床情報の集積を完了した。CR 或いは PR の良好な治療応答性を示した 34 例と、治療不応性で病勢が進行をみた PD 症例の 15 例を選び、プロテオミクス解析とバイオインフォマティクス解析を遂行して、3 個の血中タンパクの発現プロファイルにもとづく抗がん剤治療応答性の予測診断法を樹立した。CR 或いは PR の症例の 68.8%と PD 症例の 78.6%において、予測結果と実際に観察された治療応答性の一致が観察された。一方、膵がんについては、膵がん患者 100 例と健常者 50 例に由来する血液試料についてプロテオミクス解析を完了し、得られたデータにバイオインフォマティクス解析を加えて、膵がんの血液分子診断法を構築した。

マルチバイオマーカーチームのチームリーダーとしては、プロジェクトの円滑かつ効率的な推進のために、野田プロジェクトリーダー及び間野グループリーダーのもとに開催された次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム・運営委員会や研究代表者会議、及び、個別ヒアリングや、随時開催したマルチバイオマーカーチーム独自のチーム会議等を通じて、チームメンバーとの間で研究開発の方向性や進捗の確認と助言を随時行った。