

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」（臨床検体の網羅的ライブ酵素活性解析による新がん診断技術の創製）
2. 研究開発代表者： 浦野 泰照（国立大学法人東京大学大学院薬学系研究科）
3. 研究開発の成果

がんの早期発見や適切な治療方針の選択には、患者個々のがん細胞が持つ特性を適確に知ることが極めて重要である。この意味において、がん細胞が活着している状態で持っているライブ特性を明らかにすることは極めて重要であるが、同じ部位のがん細胞であっても、その性質は患者間で大きなヘテロ性を有することが知られており、また同一患者体内のがん細胞であっても、置かれている環境によってその性質が大きく変化することも知られている。すなわち、特定のがん患者から樹立された培養細胞や、がんが疑われる部位のバイオプシー検体をホモジナイズしたサンプルから得られる情報は限られており、がんのヘテロ性を克服するのに十分なバイオマーカーが得られているとは言えないのが現状である。

そこで本研究課題では、培養細胞やホモジナイズサンプルではなく、外科手術で体外に取り出されたばかりの新鮮がん組織臨床検体をそのまま活用し、ライブイメージングに基づく全く新たな視点からのがんバイオマーカーの探索を行った。具体的には、代表者の持つ種々のペプチダーゼ活性を検出可能な蛍光プローブライブラリーを本研究課題でさらに 100 種類拡充し、新鮮臨床検体内に存在するがん細胞のライブ特性の網羅的スクリーニングを実施した。対象とするがんとしては、蛍光イメージングによる早期診断を想定可能な消化管がん（食道、胃、大腸、頭頸部、口腔がん）やイメージングガイドランスの確立が重要な脳腫瘍などを選択し、スクリーニングを行った。臨床検体及び検体から作製したライセートを用いてスクリーニングを行った結果、食道がんにおいてジペプチジルペプチダーゼ IV (DPPIV) 活性検出蛍光プローブがイメージングバイオマーカーとして有効であり、がん部位選択的な蛍光イメージングが達成可能であることが明らかとなった。がん部位の蛍光は、*in vivo* 蛍光イメージング装置だけでなく、適切なフィルターを装着した一般的な蛍光内視鏡でも、また裸眼でも鮮明に捉えることが可能であり、実用性が極めて高いイメージング技法であることも明らかとなった。さらに本課題や他の研究課題で構築された臨床蛍光イメージングネットワークを活用し、多くのバイオプシー検体で感度、特異度を検証したところ、感度 96.9%、特異度 85.7%、正診率 90.5%となり、ルゴール染色や NBI 法に比して遜色のない、十分に実用的な手法であることが明らかとなった。本課題ではより詳細ながん蛍光イメージング機構を検討するべく、臨床検体、及び培養食道がん細胞を対象とし、阻害剤や siRNA を用いた実験を行い、ここから DPPIV が主なイメージングターゲットであることを明らかにした。さらに本プログラムの研究支援基盤を有効に活用し、食道がん細胞の持つ酵素活性面の特徴とゲノムレベル解析から明らかとなるがん細胞の特徴の相関を検討した。

今後も、臨床検体のライブイメージングに基づくアプローチによって、包括的かつ実効性の高い新がん医療技術の創製に寄与していく予定である。