

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 27 年度成果報告書 (公開)

プロジェクトリーダー (企業責任者)	アボットジャパン株式会社 総合研究所 吉村 徹
研究責任者	地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター 臨床研究所 越川直彦
参加機関	アボットジャパン株式会社 地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター 国立大学法人高知大学
研究開発課題	血中のラミニン γ 2 単鎖をバイオマーカーとする膀胱癌の早期診断法の開発

1. 研究開発の目的

早期診断に有効な手段のない膀胱癌、消化器癌の検出マーカーとして、ラミニン γ 2 単鎖の有用性を確認する。癌化した細胞のみが産生するというラミニン γ 2 単鎖の特徴を生かした測定系を構築し、早期癌の診断薬、特に将来、検診への展開を念頭に開発を行う。

2. 研究開発の概要

(1) 測定キットの多検体への対応

プロトタイプ測定系は、ポリクローナル抗体を用いており、試薬の大量調製に向いていなかった。そこで、モノクローナル抗体を作製し、大量調製に対応可能なラミニン γ 2 単鎖の検出系を確立する。

(2) 測定条件の最適化

1. 高感度化、2. 測定値の信頼性確保を目標に挙げた。マーカー測定では、非特異的反応を最小限に抑えることが重要である。そこで、実検体、血清や尿を用い、測定系への影響を検討する。

(3) 腫瘍マーカーとしての臨床的有用性の確認

泌尿器、消化器疾病患者検体を用い、特異度、検出率等を検証する。臨床的な有用性確認のため、健常人、良性疾患、早期、進行がん患者検体中のラミニン γ 2 単鎖の測定を実施する。

(4) 臨床性能試験のための準備

ラミニン γ 2 単鎖測定系の臨床性能試験の準備を、PMDA 相談も含め実施する。

3. 研究開発の成果 (平成 27 年度)

(1) アーキテクト測定試薬の改良【アボットジャパン株式会社】

モノクローナル抗体を選定し、標識数、濃度の最適化を行った。また、磁性粒子の選定および捕捉抗体の固相化法も併せて検討し、測定試薬の最適化を実施中である。

(2) 標準抗原 (ラミニン γ 2 単鎖) の調整【神奈川県立がんセンター】

標準抗原、ラミニン γ 2 単鎖発現ベクターを導入した安定発現細胞を作製し、培養上清より同

蛋白質を単離・精製した。

- (3) 大量調製のための標準抗原の最適化（抗原部位の決定）【神奈川県立がんセンター】
本測定に用いる抗体のエピトープマッピングを行った。エピトープ情報から、大腸菌で発現可能なリコンビナント蛋白をデザインし、大量調製に対応可能な代替標準抗原を調製した。
- (4) 試作測定キットの性能検討用検体の採取、保存【高知大学、神奈川県立がんセンター、アボットジャパン株式会社】
50例、早期、進行膀胱癌を含む泌尿器系疾患患者70例の検体を採取し、試作測定キットを用いてラミニン γ 2単鎖の測定を実施した。その結果、膀胱癌患者の血清、尿でラミニン γ 2単鎖の濃度が良性疾患、健常人より高いことが分かった。
- (5) PMDA 相談へ向けた準備と実施【高知大学、神奈川県立がんセンター、アボットジャパン株式会社】
平成27年6月26日にPMDAにて対面助言（全般相談）を実施し、薬事申請に向けたアドバイスを受けた。