

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 医療分野研究成果展開事業
(英語) Medical research and development programs focused on technology transfers
- 研究開発課題名： (日本語) QOL向上と医療費削減に貢献する前立腺癌自動血液検査システムの開発
(英語) Development of the automated blood test system for prostate cancer diagnosis contributing to QOL improvement and medical expenses reduction
- 研究開発担当者 (日本語) コニカミノルタ株式会社 開発統括本部 要素技術開発センター
マテリアル開発室・室長・須田美彦
- 所属 役職 氏名： (英語) Yoshihiko Suda
Senior Manager
Material Business Development Division, Advanced Technology Center,
Corporate R&D Headquarters, Konica Minolta, Inc.
- 実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) バイオマーカー価値検証
開発課題名： (英語) Evaluation of the novel biomarkers for detecting prostate cancer and predicting its malignancy
- 研究開発分担者 (日本語) 弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座・教授・大山 力
所属 役職 氏名： (英語) Chikara Ohyama
Professor
Department of Urology, Hirosaki University Graduate School of
Medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

研究開発担当者である須田美彦（コニカミノルタ株式会社）、研究開発分担者である大山 力（弘前大学大学院医学研究科）らは、QOL 向上と医療費削減に貢献する前立腺癌自動血液検査システムの開発課題に対して、平成 28 年度の活動により以下の成果を得た。

【システム開発/試薬・デバイス・機器】

PSA-Gi 抗原は、製造ロットの影響や保存安定性の簡易試験を実施し、試薬として十分使用可能であることが示唆された。また管理血清を用いて希釈条件を検討することにより、PSA-Gi 測定プロトコルの基本条件を仮設定した。この条件で現行マイクロ流路チップを使用し、弘前大学にて 2007 年～2016 年に収集された臨床血清検体（383 症例）を用いてデータを蓄積することにより、PSA-Gi の臨床的価値を確認した。これと並行して、高感度ハイスループット免疫測定システムを実現するため、新規ウェル型 SPFS チップの射出成型、および攪拌給排液ユニットの製作を行い、これらを用いた測定で、従来以上の高感度性能を得た。さらに温調搬送ユニットを試作し、精細な温度制御を搭載した全自動化システムの仕様の導出や、PSA-Gi による前立腺癌悪性度評価を行う環境を整備した。

【バイオマーカー価値検証】

前立腺生検施行前の計 383 例（前立腺癌患者 189 例および非癌患者（前立腺肥大症を含む）180 例、および再生検陽性症例の初回生検時血清 14 例）を対象とした PSA-Gi 測定を実施した結果、マイクロ流路方式かつ現行試薬の条件において癌症例で有意に高値を示し、total PSA 20 ng/mL 以下の症例における ROC 解析から、PSA-Gi (AUC 0.8077) の癌診断精度は既存マーカーである total PSA の診断精度 (AUC 0.6371) を凌駕した。さらに、血清 PSA-Gi 測定値と前立腺組織病理学的悪性度（針生検、全摘組織）との解析から有意な相関性を確認した。今後、他のマーカー候補 (Core2GnT など) 含めて臨床価値拡大化を検討する。また、上記成果の社会実装活動として、論文化およびシンポジウムを開催した。

英文

Yoshihiko Suda (Konica Minolta, Inc.) who is in charge of the R&D, Chikara Ohyama (Hirosaki University Graduate School of Medicine) who is in charge of a part of the R&D, and their co-researchers have carried out the development of a prostate cancer automatic blood test system that contributes to the improvement of QOL and reduction of medical expenses. In FY 2016, the following results were obtained.

[Prostate cancer automatic blood test system development]

The PSA-Glycosylation isomer (PSA-Gi) antigen was suggested to be available as a diagnostic reagent by examining both manufacturing reproducibility and simple storage stability. We also examined the dilution condition for PSA-Gi by using the control serum, and fixed a tentative measurement protocol. PSA-Gi measurements were conducted for the serum of 383 patients which were treated at Hirosaki university hospital between June 2007 and August 2016 by using the conventional type of SPFS micro-channel chip to confirm its clinical value. In parallel, in order to develop a novel immunoassay system possessing both high sensitivity and high throughput, we fabricated a new type of SPFS well chip by injection molding and confirmed the highly sensitive performance by using prototype machines. Additionally, we prepared a temperature controlling mechanical unit for examining temperature specification of reagents as well as for achieving new performance

of PSA-Gi test.

[Evaluation of the novel biomarkers]

Serum PSA-Gi levels before prostate biopsy (Pbx) were measured in 180 biopsy-proven benign prostatic hyperplasia patients, 189 PCa patients and 14 patient who did not found prostate cancer at first biopsy, using an automated SPFS microfluidic based lectin-antibody immunoassay and currently established reagent condition. The diagnostic performance of serum PSA-Gi (AUC 0.8077) was much superior to conventional total PSA test (AUC 0.6371). Furthermore, we confirmed that serum PSA-Gi level was significantly correlated with pathological evaluation of prostate tumor malignancy. We will consider the expansion of the clinical utility of PSA-Gi as well as other promising biomarker including Core2GnT1. These results were published to *International Journal of Molecular Science* and presented in official symposium that was held under the aegis of AMED.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Hagiwara K, Tobisawa Y, Kaya T, Kaneko T, Hatakeyama S, Mori K, Hashimoto Y, Koie T, Suda Y, Ohyama C, Yoneyama T. Wisteria floribunda Agglutinin and Its Reactive-Glycan-Carrying Prostate-Specific Antigen as a Novel Diagnostic and Prognostic Marker of Prostate Cancer. International Journal of Molecular Science. 2017 Jan 26;18(2). pii: E261. doi: 10.3390/ijms18020261. PMID:28134773

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 表面プラズモン励起増強蛍光分光 (SPFS) 免疫測定システムによる新規前立腺癌診断マーカー LacdiNAc-PSA の精度評価, ポスター発表, 米山 徹、飛澤悠葵、畠山真吾、橋本安弘、古家琢也、大山 力, 第 104 回日本泌尿器科学会 (仙台国際会議場), 2016/04/23, 国内
2. Serum LacdiNAc-PSA determined by Surface Plasmon Field-enhanced Fluorescence Spectroscopy (SPFS)-based assay system has improved diagnostic accuracy than PSA. ポスター+ショートプレゼン, Yuki Tobisawa, Tohru Yoneyama, Shingo Hatakeyama, Takahiro Yoneyama, Yasuhiro Hashimoto, Takuya Koie, Chikara Ohyama. 米国泌尿器科学会 (San Diego), 2016/05/06-05/10, 国外
3. 表面プラズモン励起増強蛍光分光を用いた体外診断システムの開発, 彼谷高敏, プラズモニクス化学研究会 (首都大学東京 秋葉原サテライトキャンパス) / 招待講演
4. 糖鎖マーカーを利用した前立腺癌術後の予後予測, 米山 徹、飛澤悠葵、金子智典、彼谷高敏、畠山真吾、橋本安弘、古家琢也、須田美彦、大山 力, 口頭 (AMED 後援シンポジウム、前立腺癌バイオマーカーのパラダイムシフト) 第 81 回日本泌尿器科学会東部総会 (青森市), 2016/10/08, 国内
5. 前立腺がん検診の問題点と新規バイオマーカーの開発, 口頭, (招待講演) 米山 徹, 日比科学技術振興財団公開講演会 (中部大学), 2016/11/30, 国内
6. PSA glycoisoform (PSA-Gi)による前立腺癌の診断と悪性度評価, 口頭, 米山 徹、飛澤悠葵、金子智典、彼谷高敏、畠山真吾、橋本安弘、古家琢也、須田美彦、大山 力, 第 32 回前立腺シンポジウム (品川) 2016/12/11, 国内
7. WFA レクチンによる前立腺癌の診断、悪性度評価と予後予測, ポスター+ショートプレゼン, 萩原和久、米山 徹、飛澤悠葵、金子智典、彼谷高敏、畠山真吾、橋本安弘、古家琢也、須田美彦、大山 力, 第 26 回泌尿器科分子・細胞研究会, 2017/03/11, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

出願番号の公開を希望しない