

自由討論：実用化開発の問題点

マーカーのクオリティーについて

1. 役に立つマーカーであるか？（臨床現場のニーズを反映しているか？）
2. 既出例よりも優れているか？
3. 明確なエビデンスがあるか？
4. 安定で誤差の少ない測定系であるか？（物質の安定性、バックグラウンドが低く、ばらつきの少ない測定系）

研究開発体制について

5. 候補マーカー同定後、いかに validation（検証）するかを計画しておく。
6. 候補マーカーの多数の検体を用いる検証。（共同研究が必須。疾患特異性の確認も必要。）
7. 検証のためのコホート研究（大規模調査研究が必要。自治体の協力も必要。）
8. 国を挙げてのバイオバンクやデータベースの構築に対する支援体制。
9. 医療経済学的評価のための専門家との共同研究体制

人材について

10. 論文と特許のどちらを優先するか？（特許出願しても実用化できるわけではない。TLO の力が試される。）
11. 担当者の移動、転勤（大学院生は学位論文を作成して終わり。実用化に向けたデータ収集は論文にならない。継続者は新規のマーカーを探索しがち。）

研究費について

12. 実用化開発に対する評価が低く、研究費の継続が困難。（大学独自の実用化開発では研究費が取得できない。JST は実用化開発を支援しているが、それは企業が主体となるもの。）

開発担当企業との連携について

13. 製品化する企業と研究初期段階から綿密に話し合う。
14. PMDA 申請に必要なデータ取得に関する役割分担の明確化。

第 87 回日本生化学会大会 フォーラム

2F07 疾患マーカーの探索と利用

日 時：10月16日（木）14:00 ～16:00

会 場：第7会場（Room E）

オーガナイザー：日和佐 隆樹（千葉大学）

松尾 洋孝（防衛医科大学校）

近年、ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスと網羅的解析が益々盛んになっており、それらの方法を用いた疾患マーカーも数多く同定されている。新時代を迎え、これらの手法にもさらなる技術革新や適用範囲の拡大が見込まれている。しかしながら、それらの解析の多くは論文発表に留まり、マーカーレベルを測定する診断キットの開発やマーカー分子を標的とした治療薬の開発には結びついていない。国民の税金を使った研究は国民に還元してこそ意味がある。そこで本フォーラムではマーカー開発の現状について話題を提供し、実用化に向けた道筋について討論し、疾患マーカー研究の一助にしたい。

14:00 ～ 14:15 動脈硬化関連疾患の血清抗体マーカーの開発

日和佐 隆樹（千葉大学大学院医学研究院）

14:15 ～ 14:30 がん特異的アミノ酸トランスポーターを標的とする診断と治療

永森 收志（大阪大学大学院医学系研究科）

14:30 ～ 14:45 痛風・高尿酸血症のリスク評価のための遺伝子マーカー

松尾 洋孝（防衛医科大学校）

14:45 ～ 15:00 脳梗塞及び無症候性脳梗塞の血漿中バイオマーカーの開発

五十嵐 一衛（アミンファーマ研究所）

15:00 ～ 15:15 95-Gene Classifier(95GC)による乳癌再発予後予測

直居 靖人（大阪大学大学院医学系研究科）

15:15 ～ 15:30 PMDAが行う薬事戦略相談の紹介

小池 恒（医薬品医療機器総合機構）

15:30 ～ 16:00 自由討論

動脈硬化関連疾患の血清抗体マーカーの開発

日和佐 隆樹（千葉大学大学院医学研究院）

動脈硬化患者血清中に存在する自己抗体を同定するために、発現クローニング法、及びプロテインアレイ法を用いて約650種類の抗原を選別した。そのうち、約200種類について抗原タンパク質を発現、精製し、それを抗原とする血清抗体レベルをELISA法、及びA1phaLISA法により比較した。その結果、60種類以上の抗原について、脳梗塞、心血管障害、あるいは糖尿病の患者血清の抗体レベルは、健常者血清に比べて高いことが判明した。これらを実用化すれば、動脈硬化関連疾患の病態把握のみならず、脳梗塞や心筋梗塞の発症を予測することも可能になると期待される。

がん特異的アミノ酸トランスポーターを標的とする診断と治療

永森 収志（大阪大学大学院医学系研究科）

がん細胞は、急速な細胞増殖や亢進した細胞内代謝を維持するため正常な細胞以上に外部から栄養を取り入れる必要があり、糖やアミノ酸などの栄養素のトランスポーターの発現が高まっている。糖トランスポーターでは正常細胞と同じ分子の発現が上昇するが、アミノ酸トランスポーターにはがん細胞特異的に発現するLAT1がある。基礎研究及び臨床研究より、がん特異的アミノ酸トランスポーターLAT1は、がん診断マーカー及び治療の分子標的として確立されつつある。講演ではLAT1を標的とした診断と治療に向けた最新の研究を紹介する。

痛風・高尿酸血症のリスク評価のための遺伝子マーカー

松尾 洋孝（防衛医科大学校）

痛風・高尿酸血症の主要な病因遺伝子 ABCG2/BCRP が、臨床遺伝学的解析と機能解析により同定された。ABCG2 は高容量性尿酸排泄輸送体をコードし、頻度の高い機能低下型変異である Q126X と Q141K の存在が痛風・高尿酸血症の遺伝的要因となる。これらの変異は痛風患者の約8割に認められ、痛風の発症リスクを3倍以上上昇させた。また、早期発症（発症年齢30歳以下）の痛風患者においては、これらの変異は患者の88%に認められた。健診集団5005人においては、高尿酸血症に対するABCG2変異の人口寄与危険度割合(PAR%)は29.2%と、肥満や多量飲酒、加齢よりも高かった。これらの所見は、ABCG2が痛風・高尿酸血症のリスク評価のための有用な遺伝子マーカーであることを示唆しており、既に全国の医療機関にて検査のオーダーが可能となっている。



脳梗塞及び無症候性脳梗塞の血漿中バイオマーカーの開発

五十嵐 一衛（アミンファーマ研究所）

高齢時の三大生活習慣病である“がん”“心筋梗塞”“脳梗塞”のうち、有効なバイオマーカーが存在しなかったのは脳梗塞のみであった。これまで脳梗塞時の細胞障害は活性酸素によると考えられていたが、私共はアクロレイン（ $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$ ）が活性酸素に比べ細胞障害能が強く、血漿中のアクロレイン抱合蛋白質（PC-Acro）が脳梗塞の感度良いマーカーとなることを見出した。次いで、PC-Acroに加えIL-6、CRPを測定することにより、無症候性の小さい脳梗塞を85%の精度で見出すことに成功した。脳梗塞を小さいうちに見つけ、重症化を防ぐというのが私共の願いで、受診者の皆様には好評である。

95-Gene Classifier (95GC) による乳癌再発予後予測

直居 靖人（大阪大学大学院医学系研究科）

我々は549例の乳癌原発巣に対する網羅的遺伝子発現解析を行い、2011年に乳癌再発に関係する95個遺伝子群を同定した。またその発現値を用いて癌再発リスクを予測する多重遺伝子診断による乳癌再発予後予測法「Curebest 95GC Breast」を開発した。2013年には独立した459例のvalidation setにて乳癌再発予後を有意に2群に分け得ることを示し、昨年末にシスメックス社より実用化し、解析受託サービスを開始した。

この「Curebest 95GC Breast」を用いることで、従来の臨床病理学的因子に比してより正確な再発予後予測が可能になり、臨床現場において抗癌剤治療の適用患者を決める際の一助になると考えている。

PMDAが行う薬事戦略相談の紹介

小池 恒（医薬品医療機器総合機構）

医薬品医療機器総合機構（PMDA：Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）では、医薬品等の承認審査や開発計画への助言等を、これまでも行ってきました。平成23年7月より、革新的で将来有望なシーズについて、アカデミアや研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、より開発早期の段階からPMDAと開発の方向性等を相談し、効果的な実用化への道筋を見いだすために、「薬事戦略相談」を開始しております。今回は、主にアカデミアの研究者の方々に、薬事戦略相談とは何か、また、我々PMDAとの相談にあたって気をつけて頂きたい点を、経験に基づいてご紹介したいと考えております。

