

神経変性疾患、がんなどの炎症 性疾患評価用バイオマーカー

神戸大学 バイオシグナル総合研究センター
シグナル分子応答研究部門
環境物質応答研究分野

教授 今石 浩正

2021年10月14日



バイオマーカーとは？

バイオマーカーとは、客観的に測定され評価される**特性**で、バイオマーカーの量や質を評価することで、病気の**存在**や**進行度**、**治療の効果**の指標の1つとすることができる。



バイオマーカーの開発の歴史

初期：**血圧**や**心拍数**、**体温**など生理学的指標

近年：（**分子バイオマーカー**）

例1：**前立腺特異抗原**、肝機能測定のための**酵素測定**など

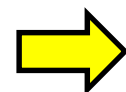
例2：大腸癌EGFR（上皮成長因子受容体）シグナル伝達経路の**特異的タンパク**を見て、**抗がん剤の療法効果を判断**

疾患と経済損失

(がん患者を例として)

がんによる国内の経済損失

1. 日本人の国民医療費は総額40兆円を突破
→現在も年率2%程度の割合で増加
2. 医療費比較（傷病分類別）
→がん関連の医療費は3兆8850億円。
65歳未満の傷病全体では1位
3. 疾患別死亡者数
→国内では年間37万人ががんで死亡



極めて大きな経済損失

アルツハイマー病とパーキンソン病とは

アルツハイマー病 (AD)

✓ 症状

認知機能障害



情動調節障害



認知症患者の世界における患者数は、
2030年に7500万人に達する

認知症の最も一般的な原因はアルツハイマー病である (50~60%)

パーキンソン病 (PD)

✓ 症状

振戦

動作緩慢

姿勢の不安定化

筋固縮



2番目に一般的な神経変性疾患

60歳以上の人口の1~2%に影響を及ぼす

ADとPDは致命的な病気ではないが、QOLが著しく低下する。
よって、ADとPDは解決すべき地球規模の問題の一つである

神経変性疾患の臨床検査法

脳脊髄液（CSF）分析 ：腰椎穿刺

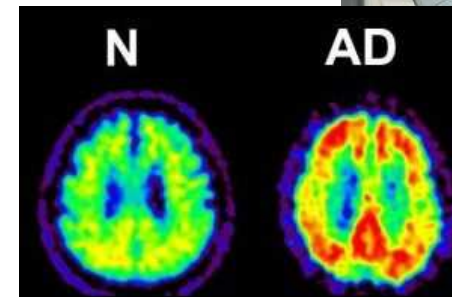
脳脊髄液中のアミロイド β および
タウタンパク質の測定



アミロイドPET

放射性アミロイド β プローブを使用した
アミロイド β 線維のイメージング

高コスト：
¥200,000 ~ ¥500,000/1回テスト



➡ 初期のスクリーニングテストには適さない

リキッドバイオプシー

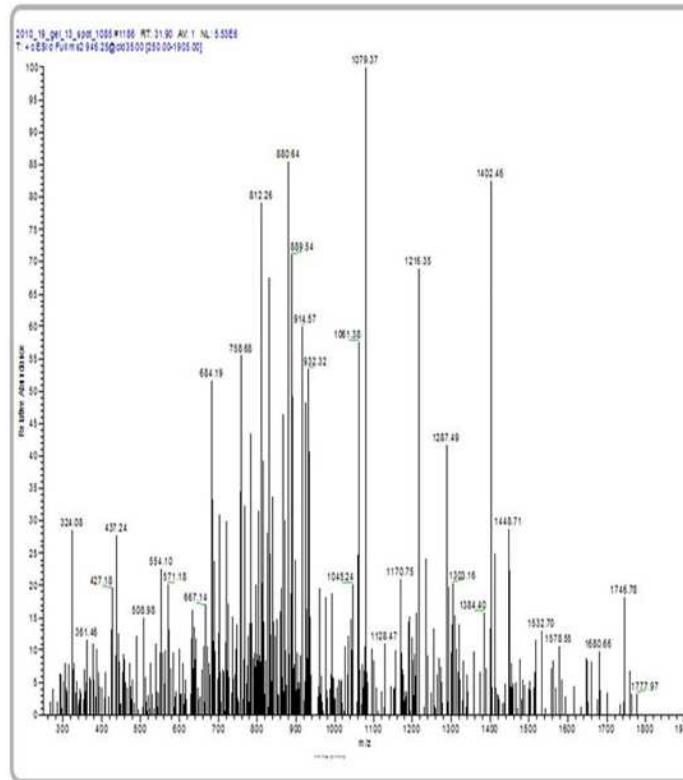
(血液、尿、唾液等…を対象に)



低侵襲性で被験者への負担が少く低コスト

➡ これからの主流になると期待される

バイオマーカー開発の主流 —オミックス解析—



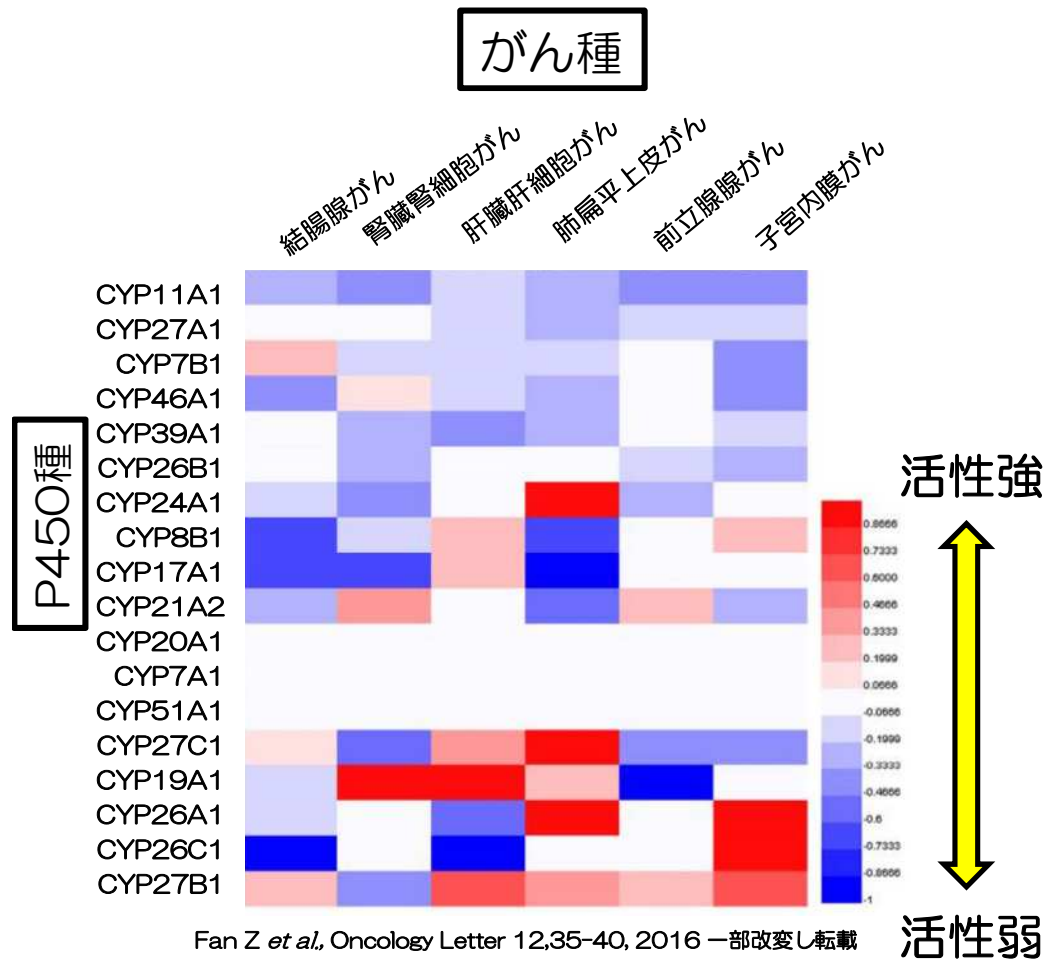
しかし、．．． オミックス解析のみでは、
バイオマーカーを特定するのは**非常に困難**

課題

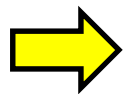
バイオマーカーは、社会的なニーズも高く、それらの開発が望まれている。

一方、既存のバイオマーカー開発では、バイオマーカー開発の手法が限定されており、**良質なバイオマーカー開発の手法とその利用**が必要である。

ヒト体内の“P450酵素”の活性はがん化で変化



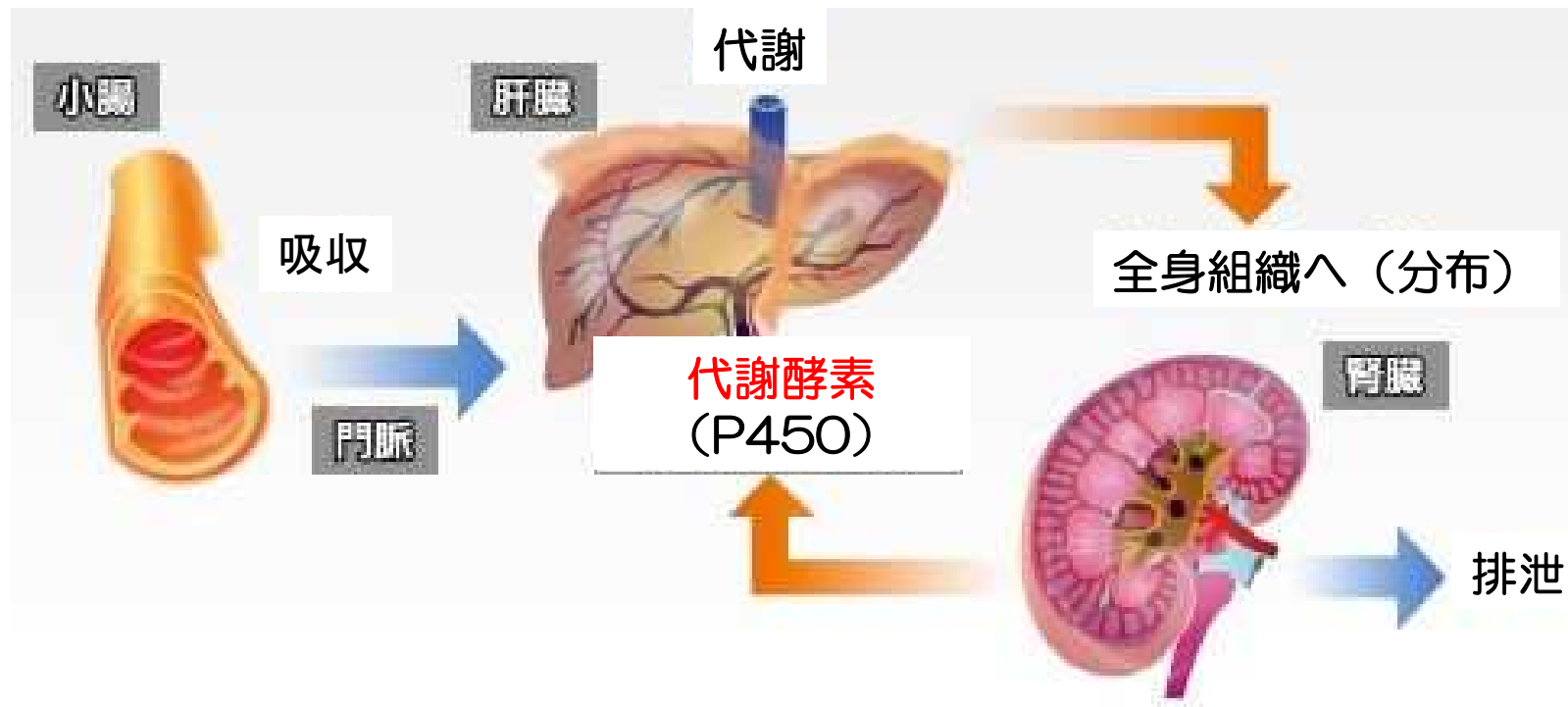
血中化合物濃度
と種類が変動する



微小ながんも検出が可能？

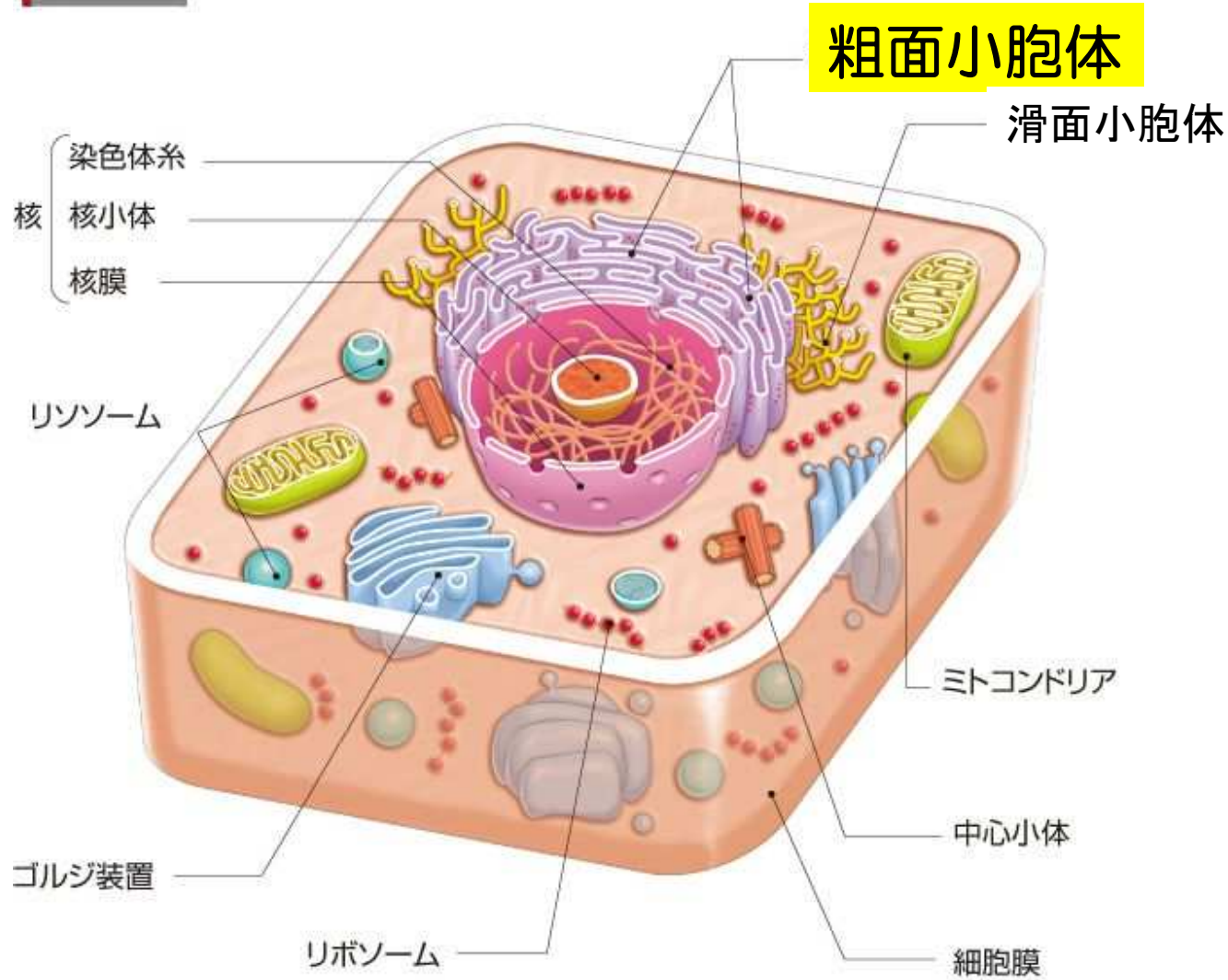
生体内代謝とP450酵素

吸収 (Absorption) 分布 (Distribution)
代謝 (Metabolism) 排泄 (Excretion)

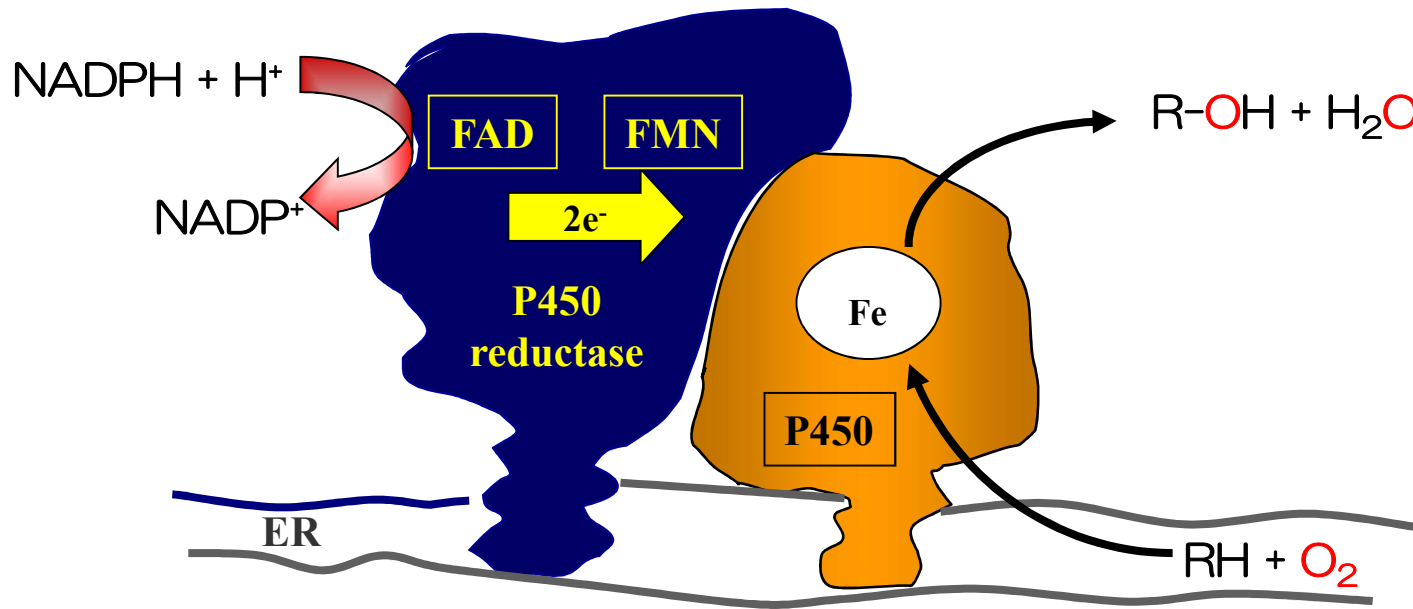


P450酵素の細胞内局在

細胞の構造



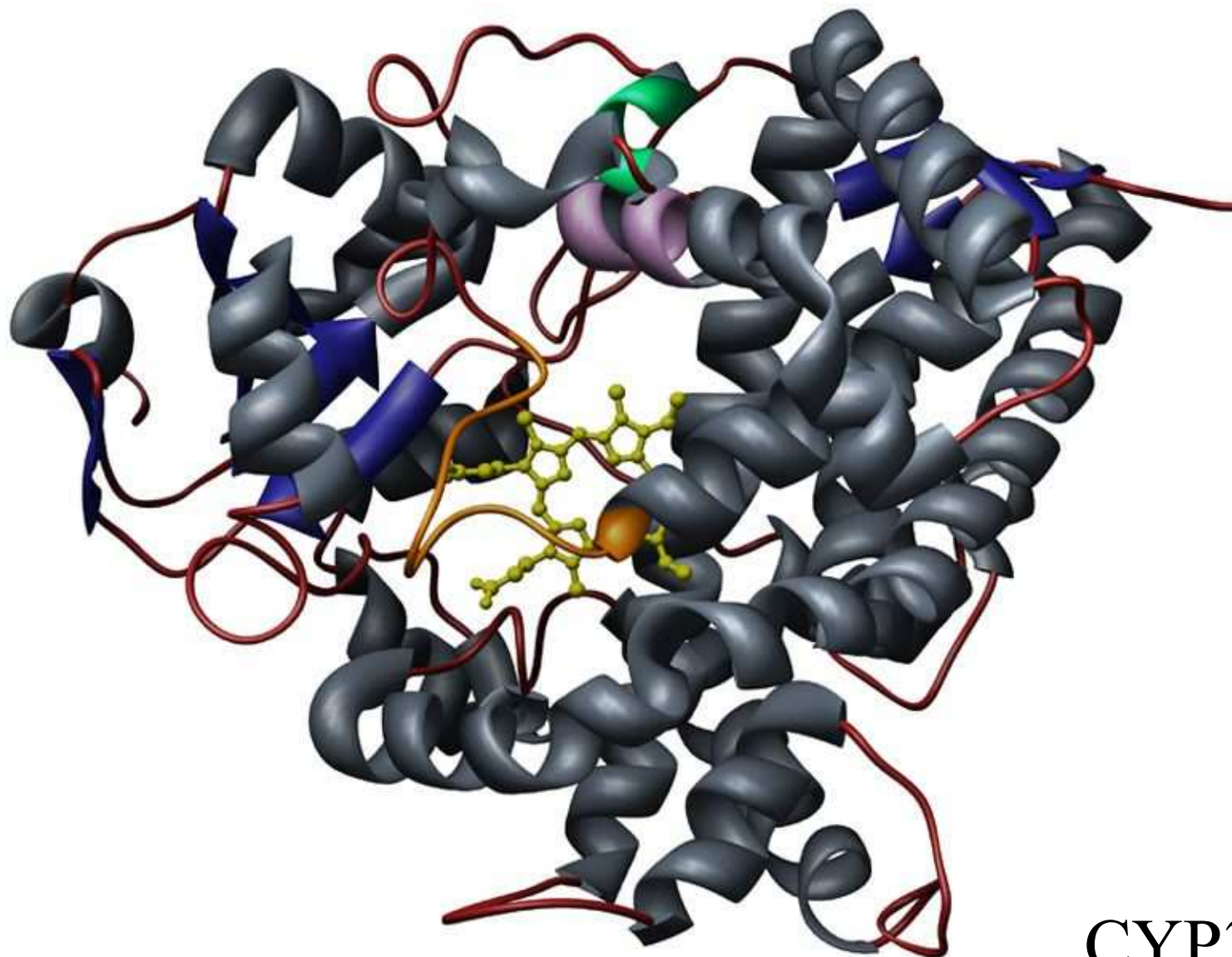
P450酵素の酵素反応



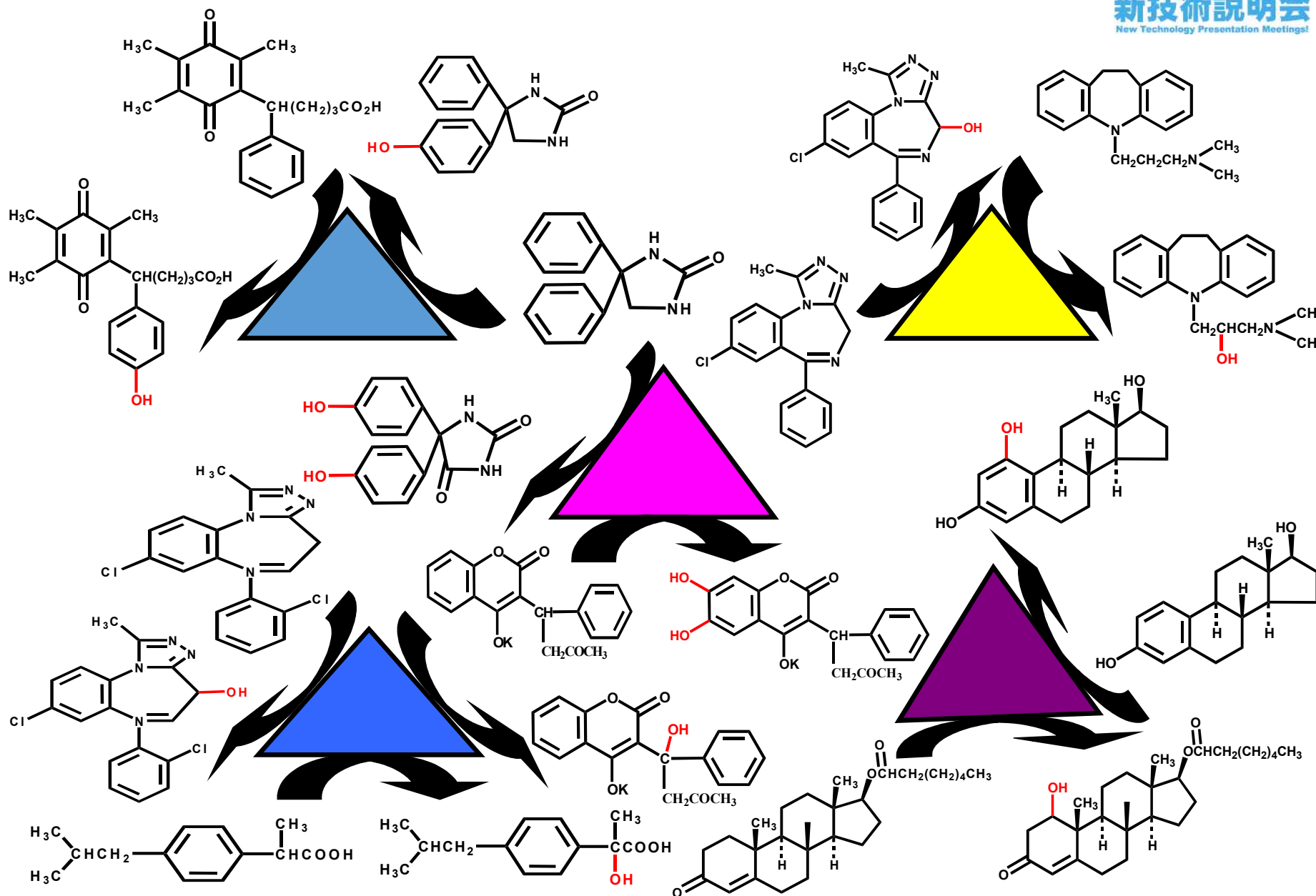
ER, 小胞体膜 R-H, 基質

R-OH, 代謝物

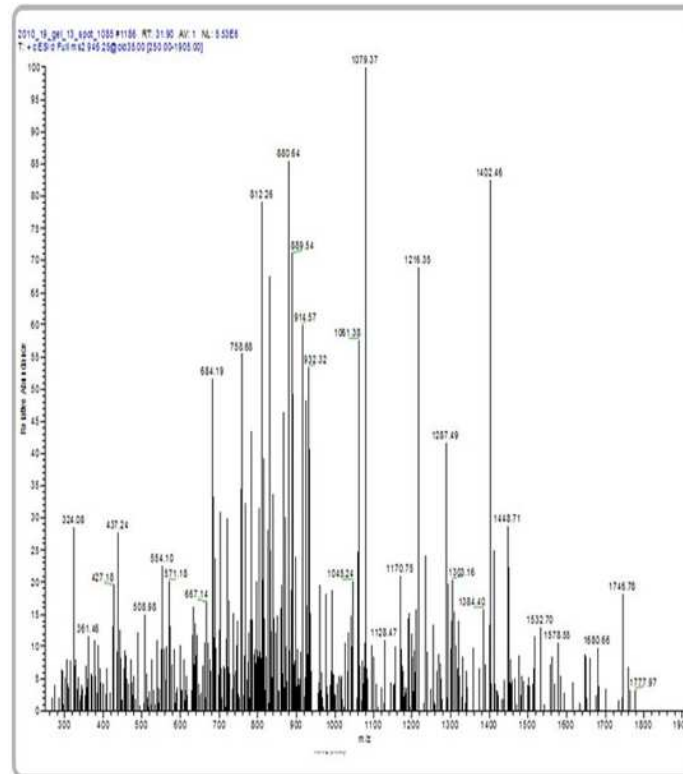
P450の立体構造



CYP3A4



従来法のメタボローム解析のみでは……………



針の山からP450酵素の基質や、その代謝物を見つける



新たな測定技術が必要になる

本発明の概略

P450蛍光阻害アッセイ法

本研究での評価方法の概略（1）

P450蛍光競合アッセイ法

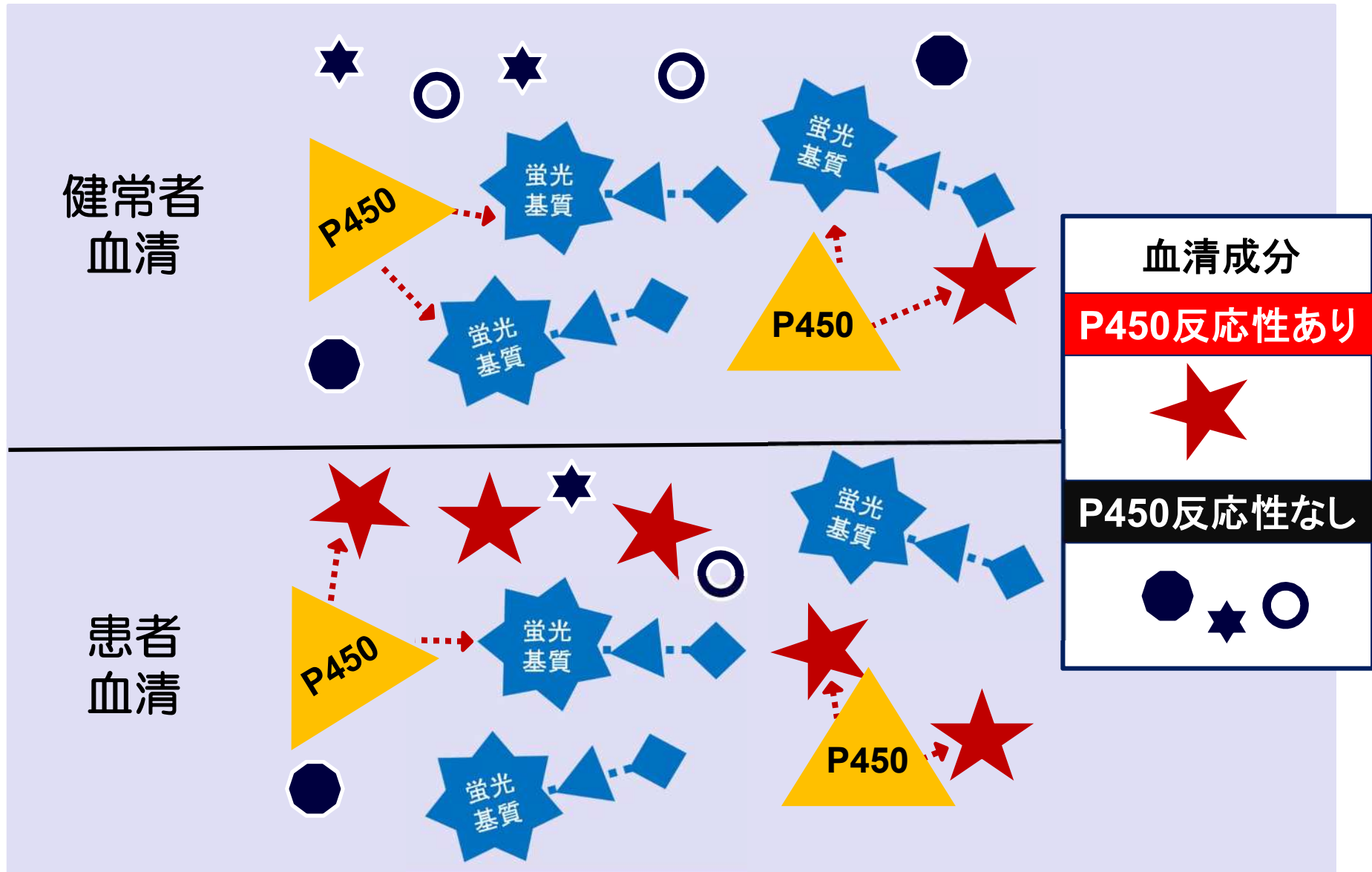


本研究での評価方法の概略（2）

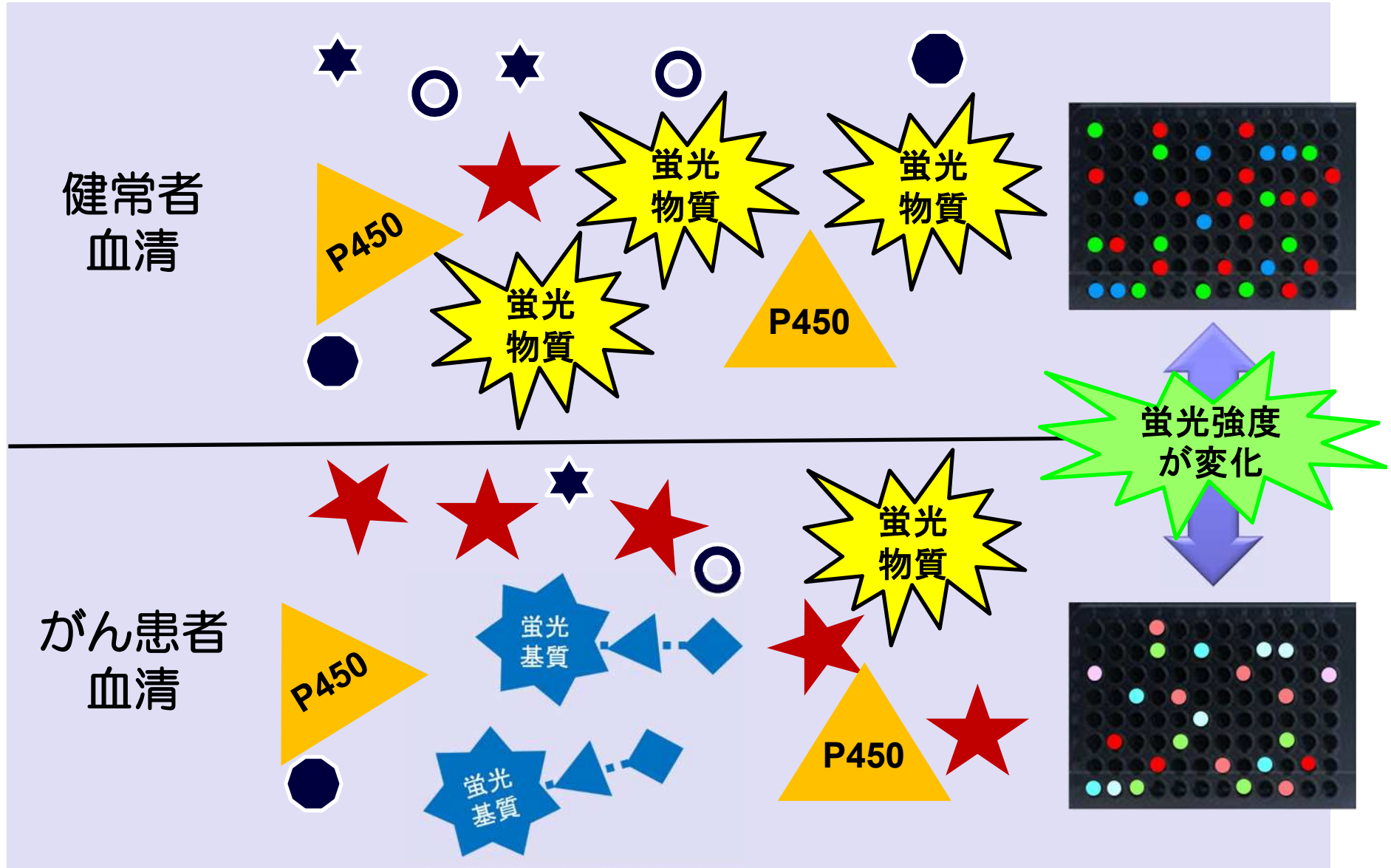
P450蛍光競合アッセイ法



患者血清の評価方法の概略（1）

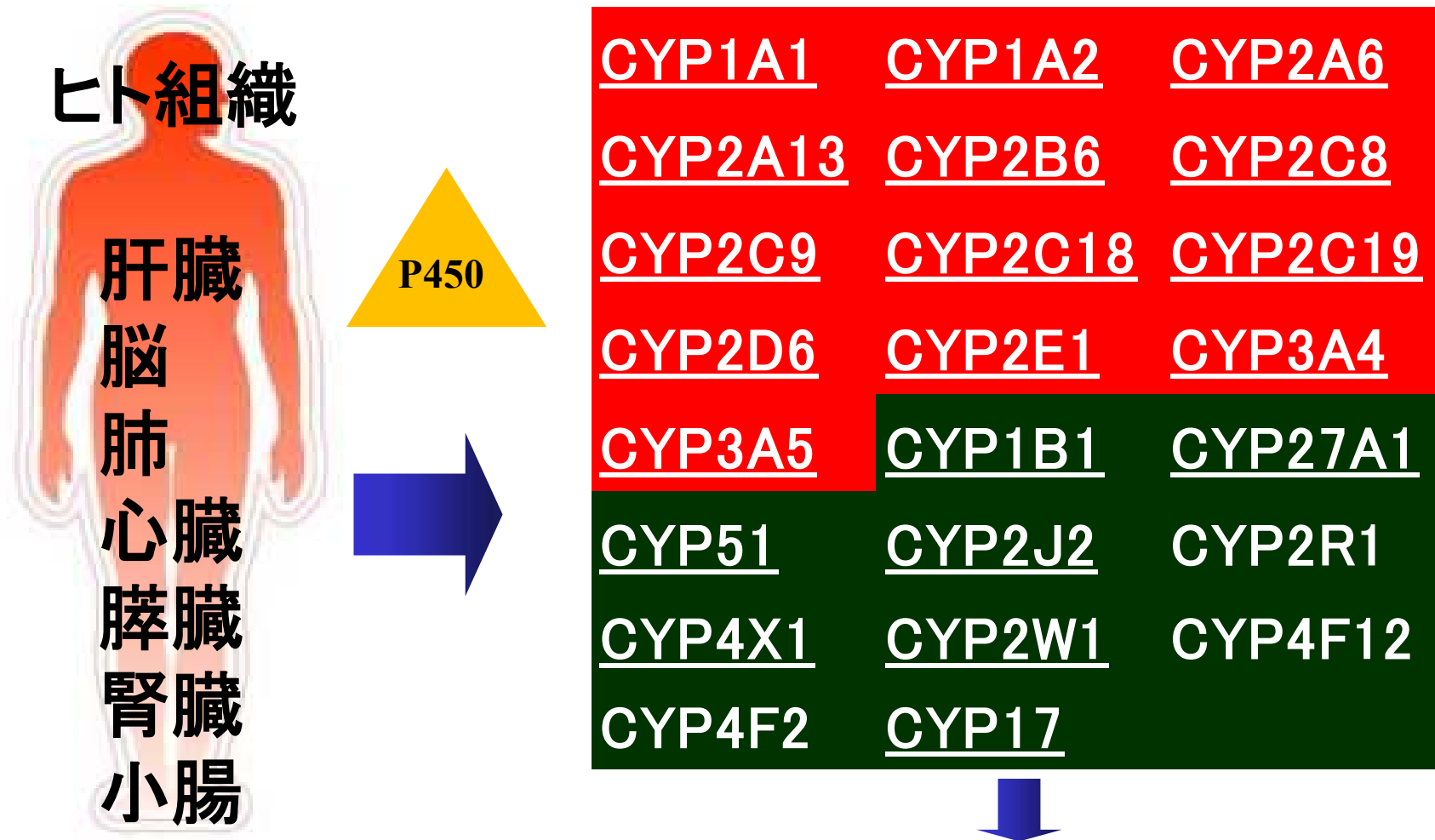


患者血清の評価方法の概略（2）



本研究グループの強み

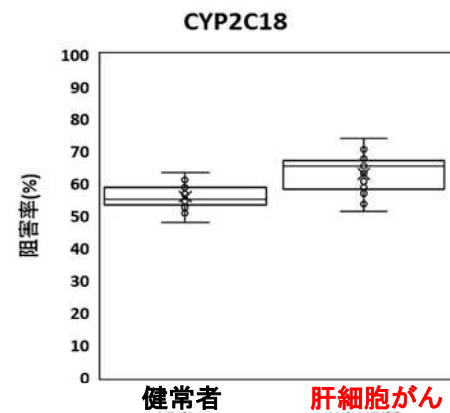
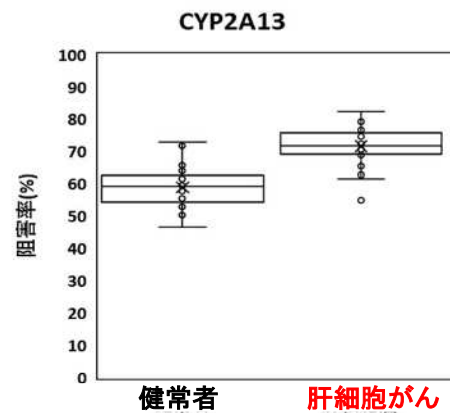
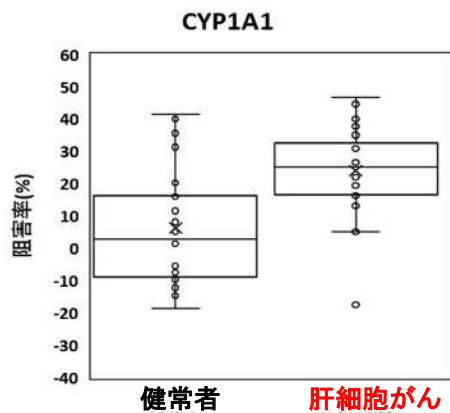
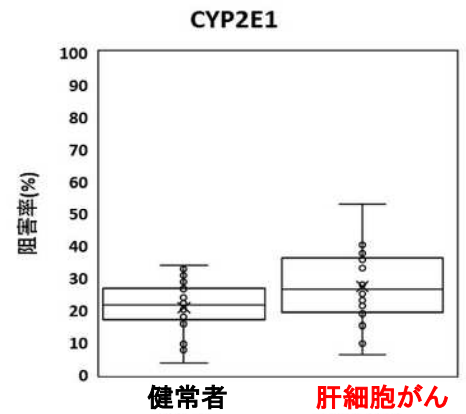
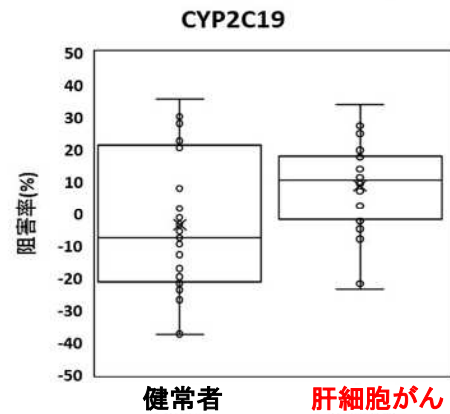
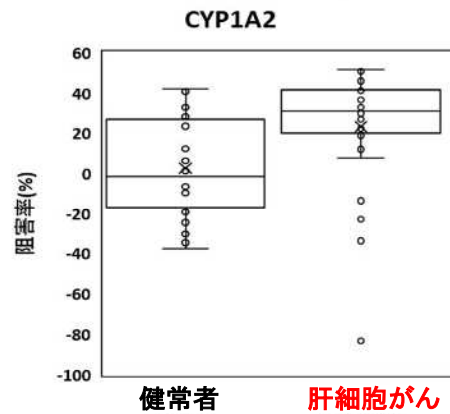
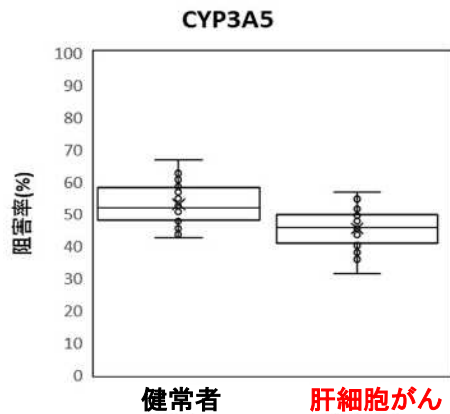
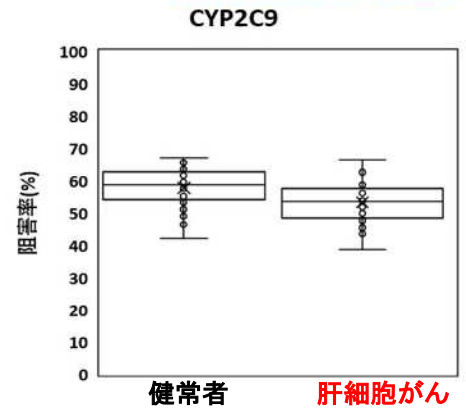
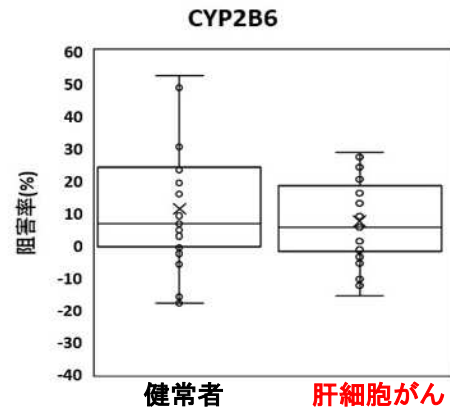
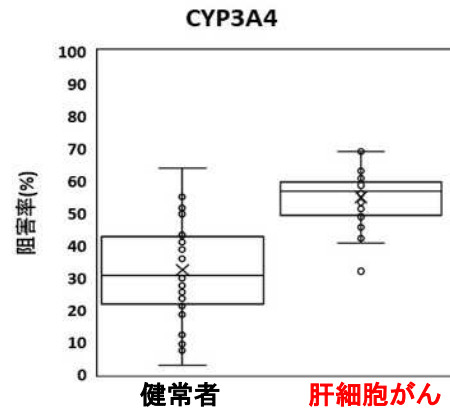
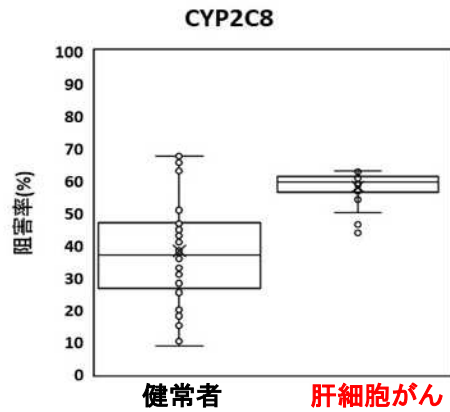
ヒトP450酵素（23種）を保有



赤白抜きは薬物代謝型P450（13種）→ヒト薬物代謝の95%をカバー

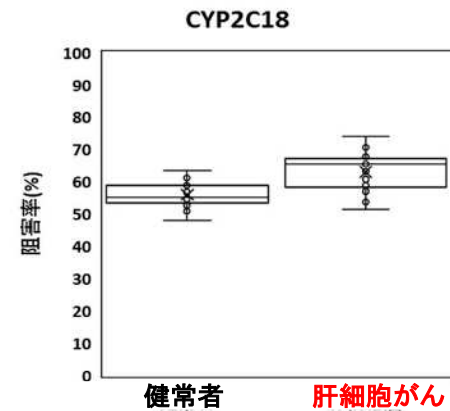
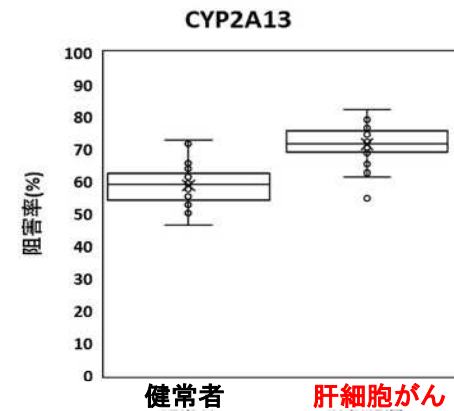
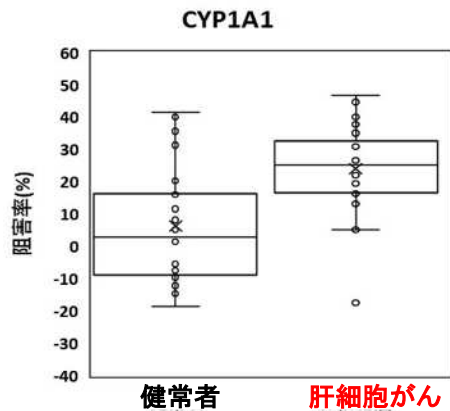
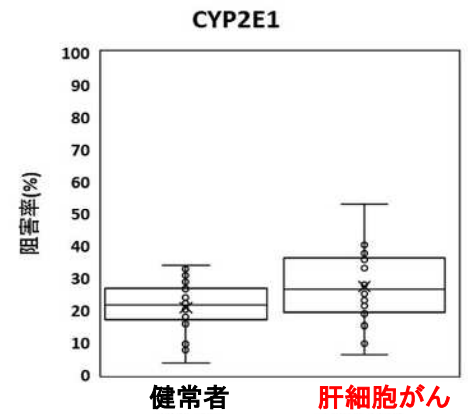
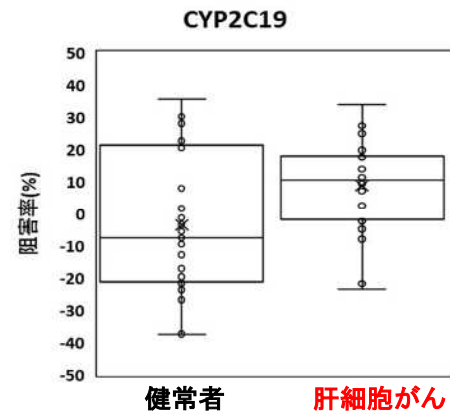
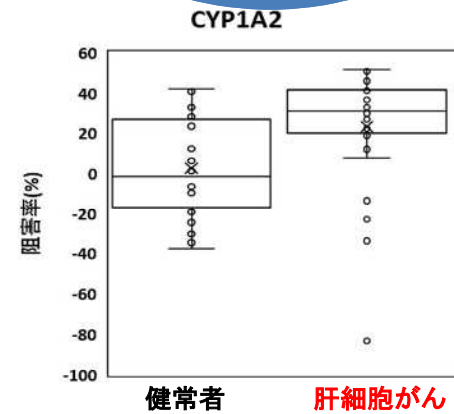
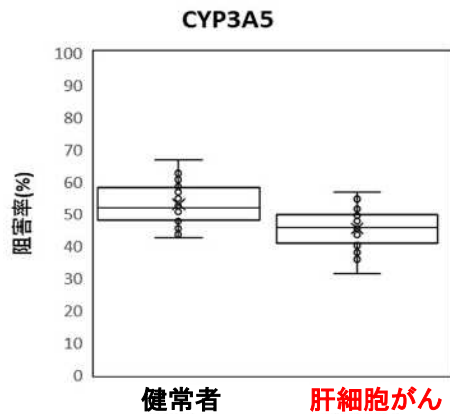
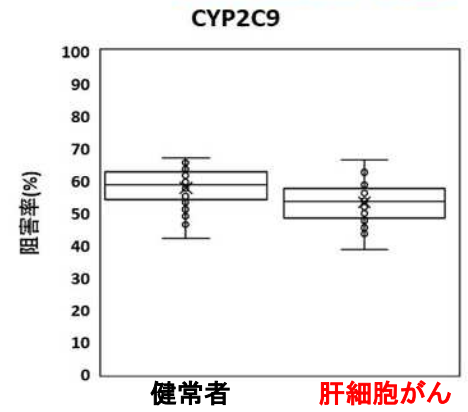
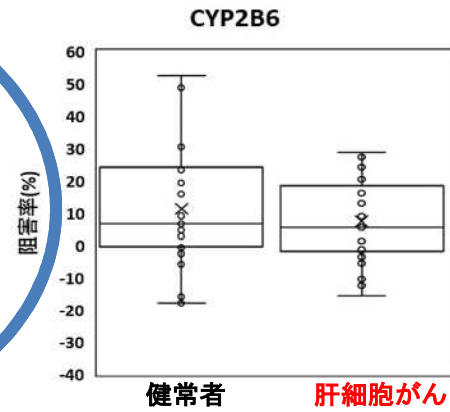
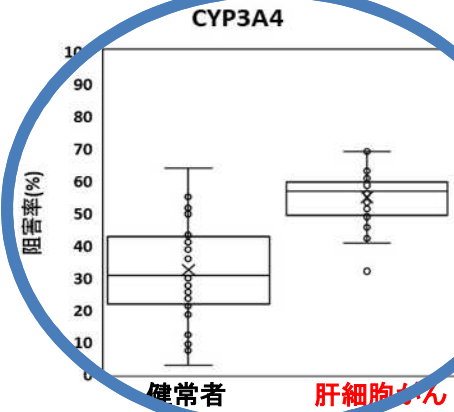
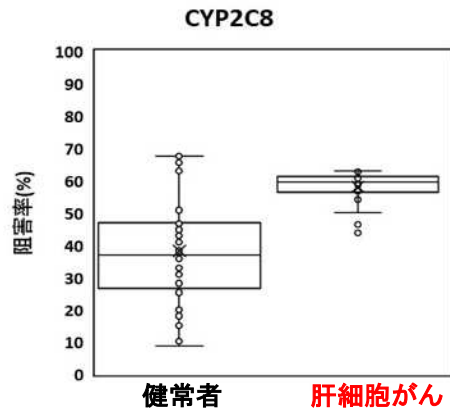
ヒト疾患への応用

肝細胞がん



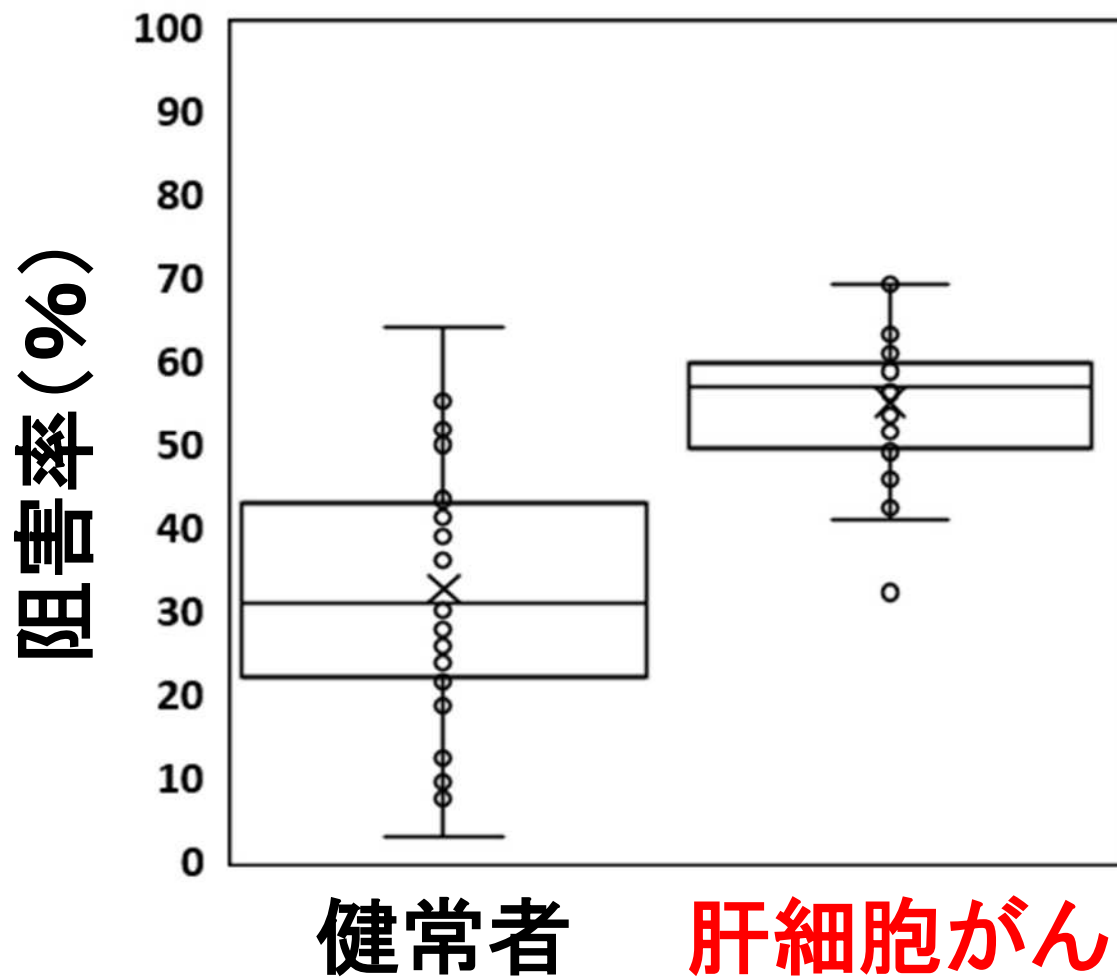
健常者: n = 32
肝細胞癌: n = 36

肝細胞がん

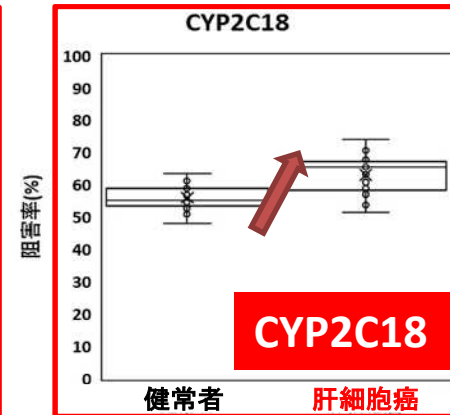
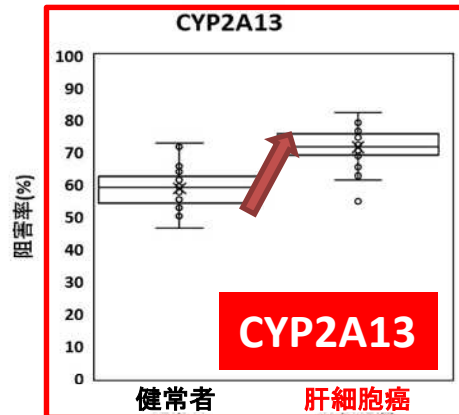
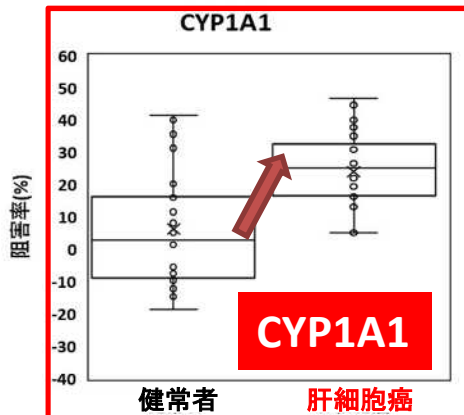
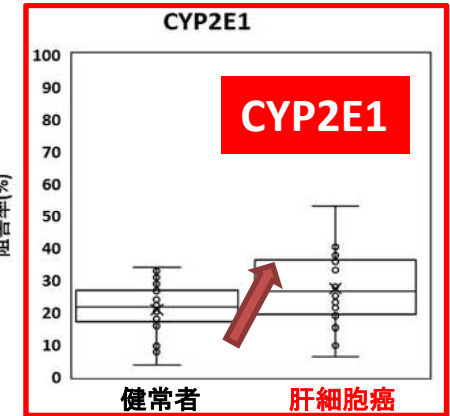
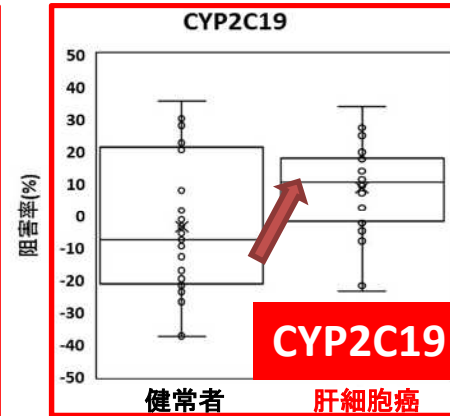
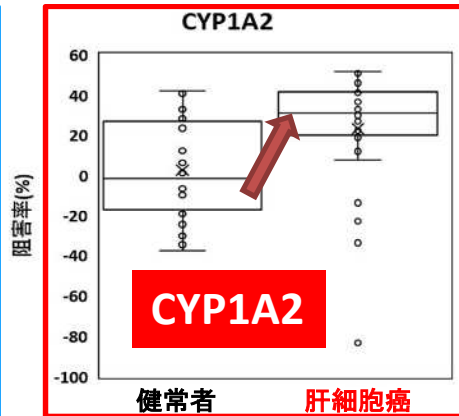
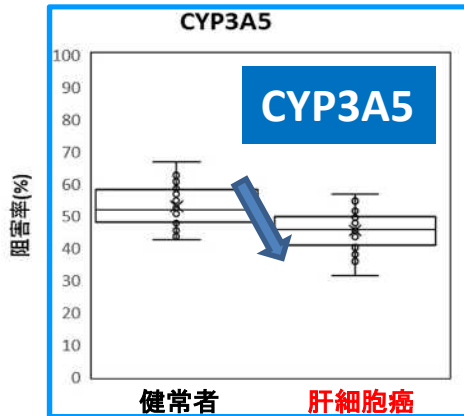
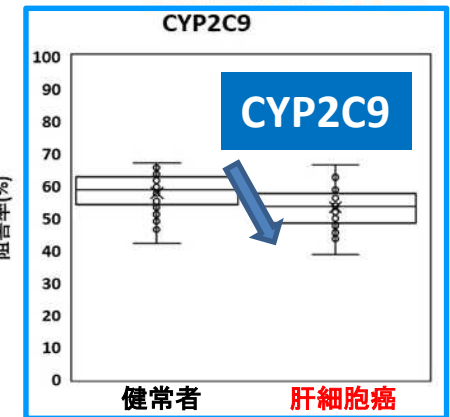
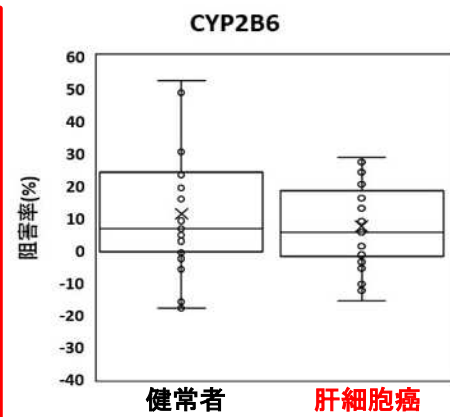
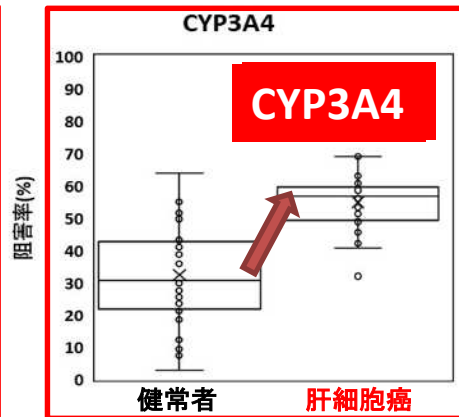
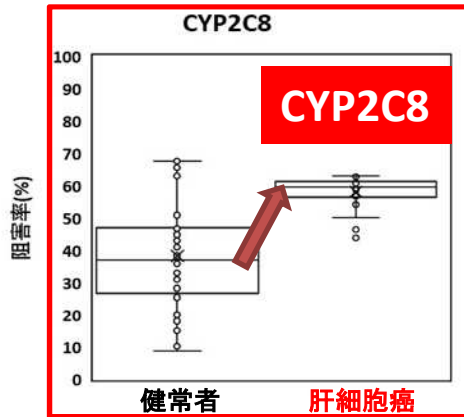


健常者: n = 32
肝細胞癌: n = 36

CYP3A4



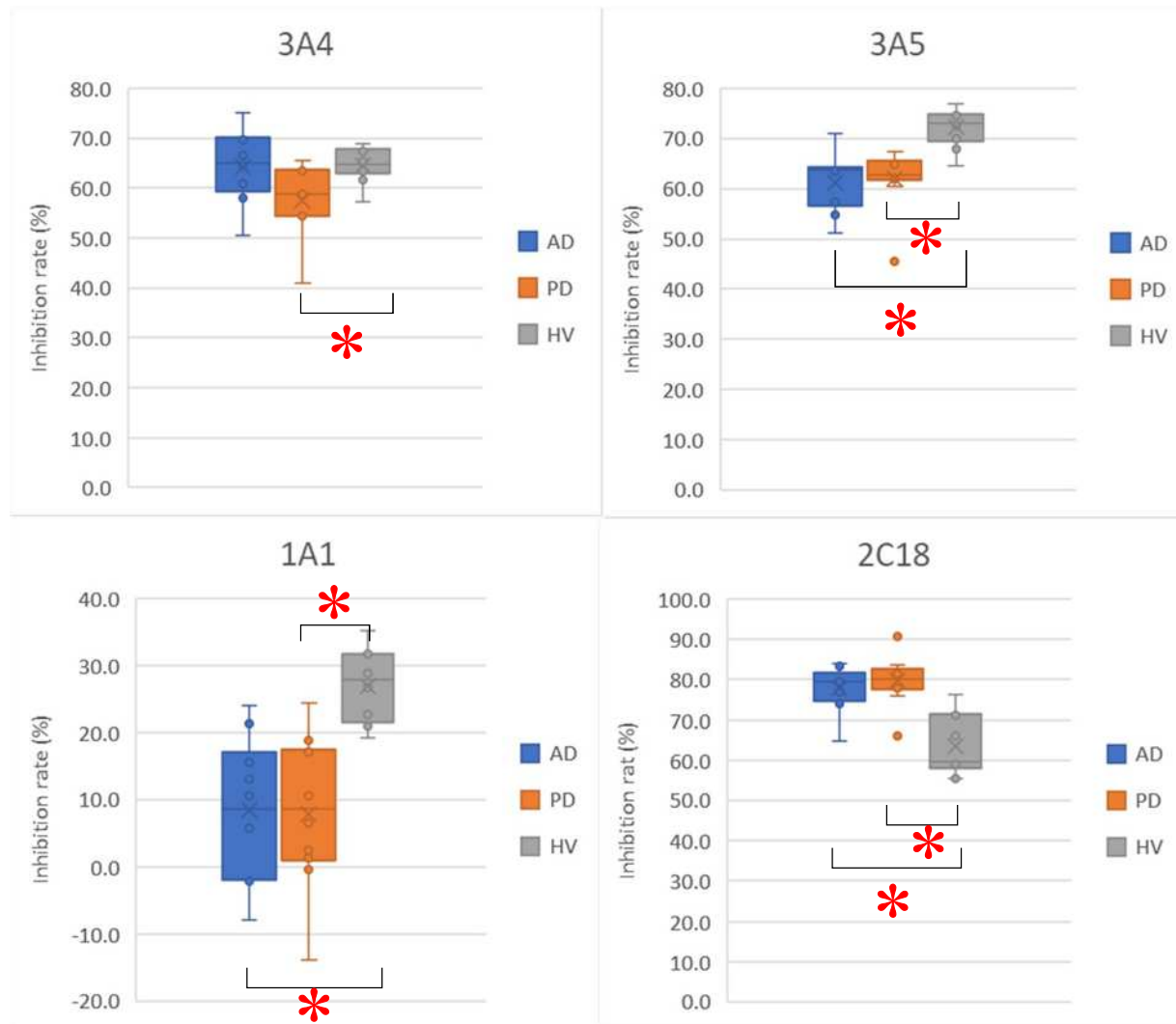
肝細胞がん



健常者 : n = 32
肝細胞癌 : n = 36

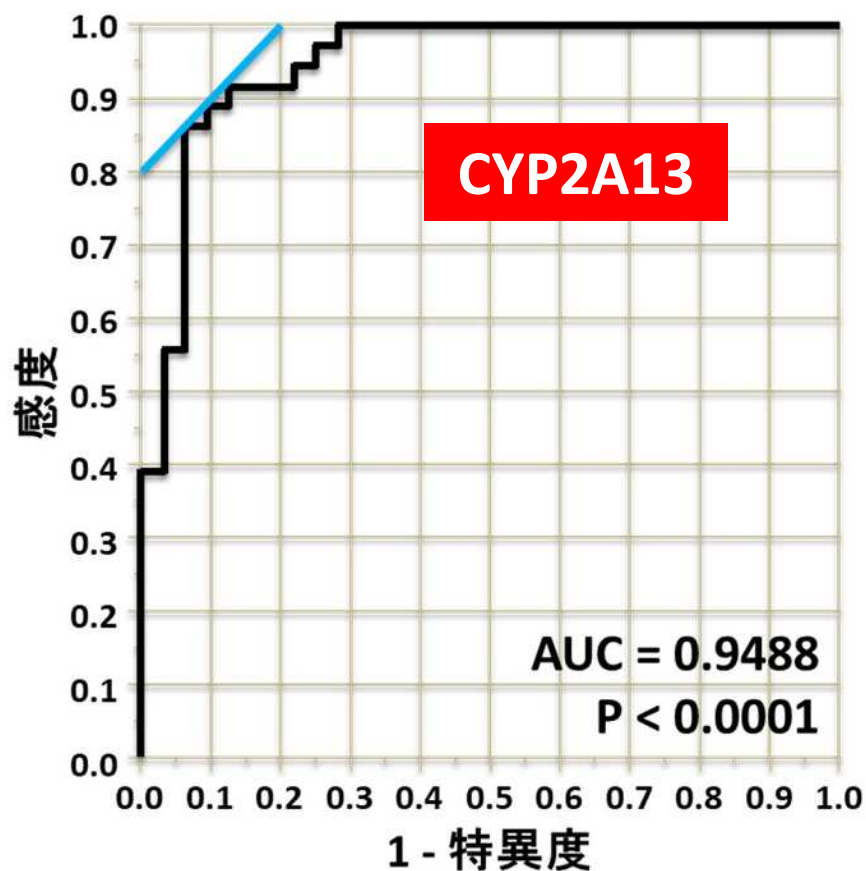
■ : 阻害率増加
■ : 阻害率減少

アルツハイマー病と パーキンソン病

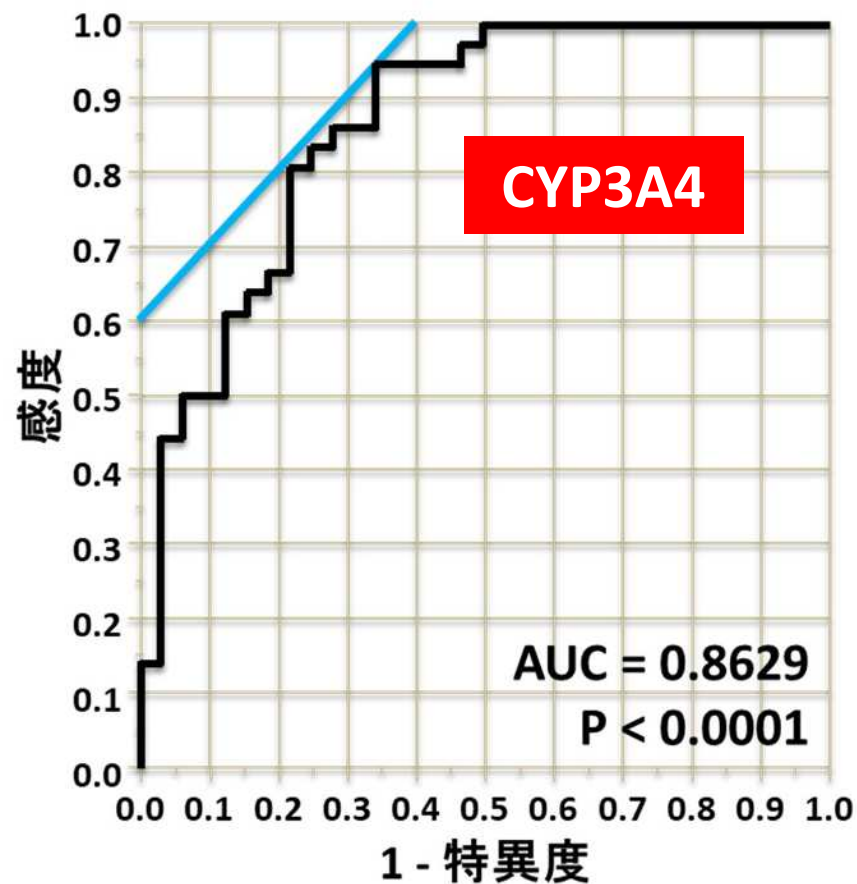


* p < 0.01

本研究で得られたAUC値 (旧来の解析手法：統計)



0.9488



0.8629

実際の利用法は？

機械学習の応用

人工知能 (AI)

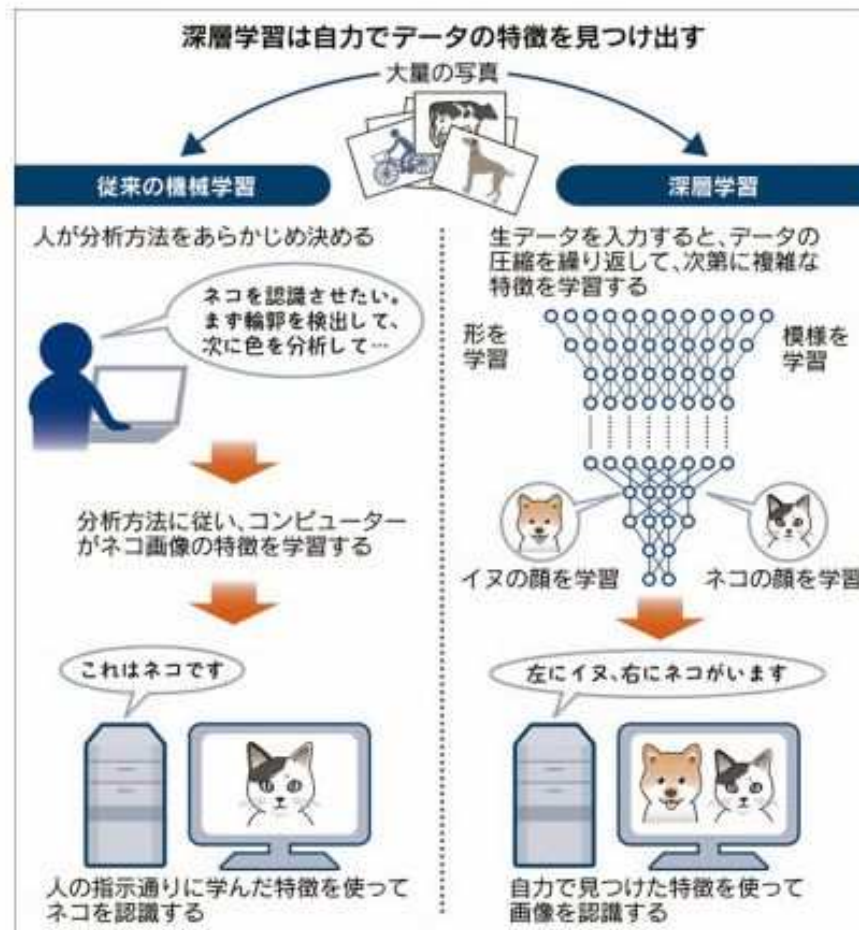


膨大な数のデータ
が必要となる

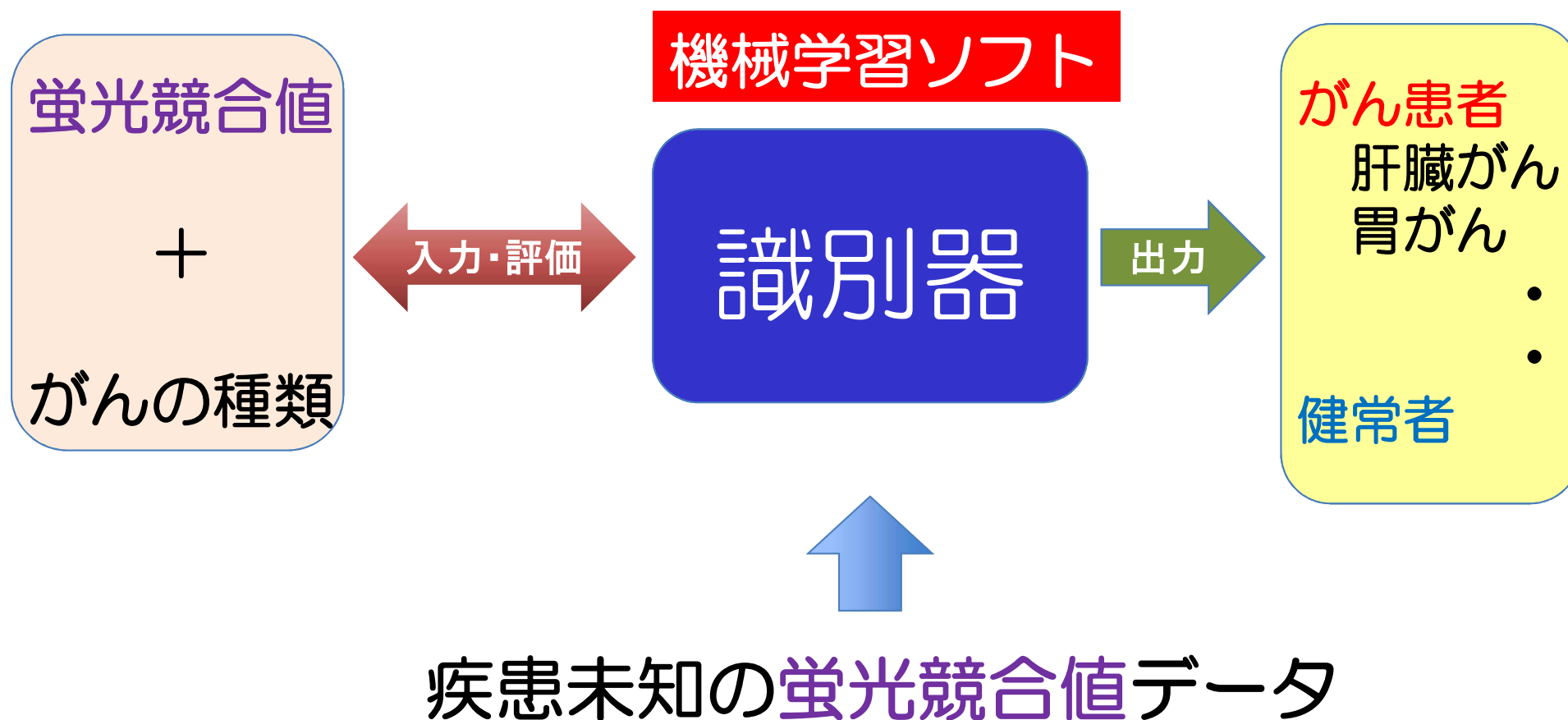
機械学習



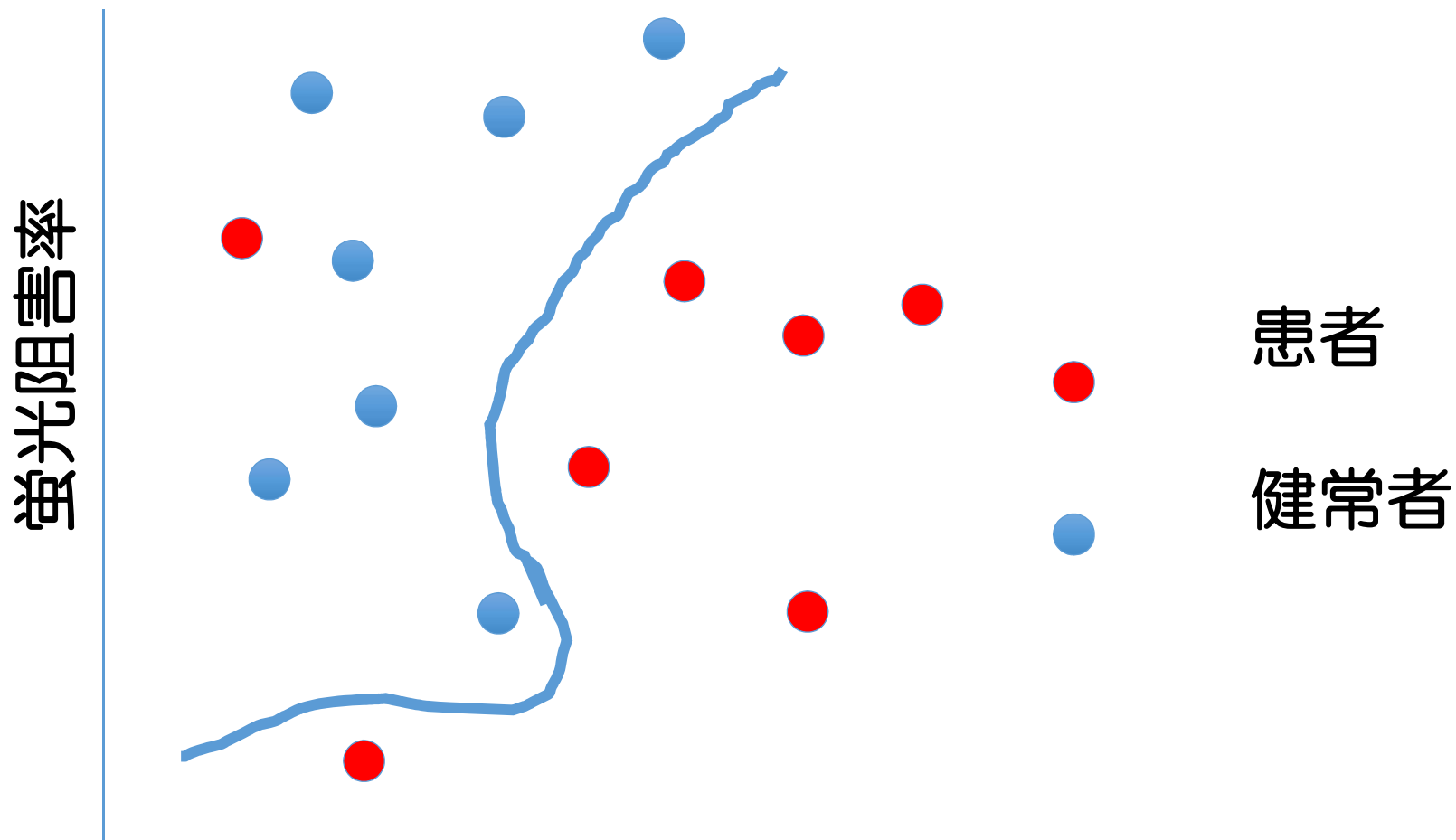
小規模なデータ
でも解析可能



機械学習 (Waka) とは何か



識別器



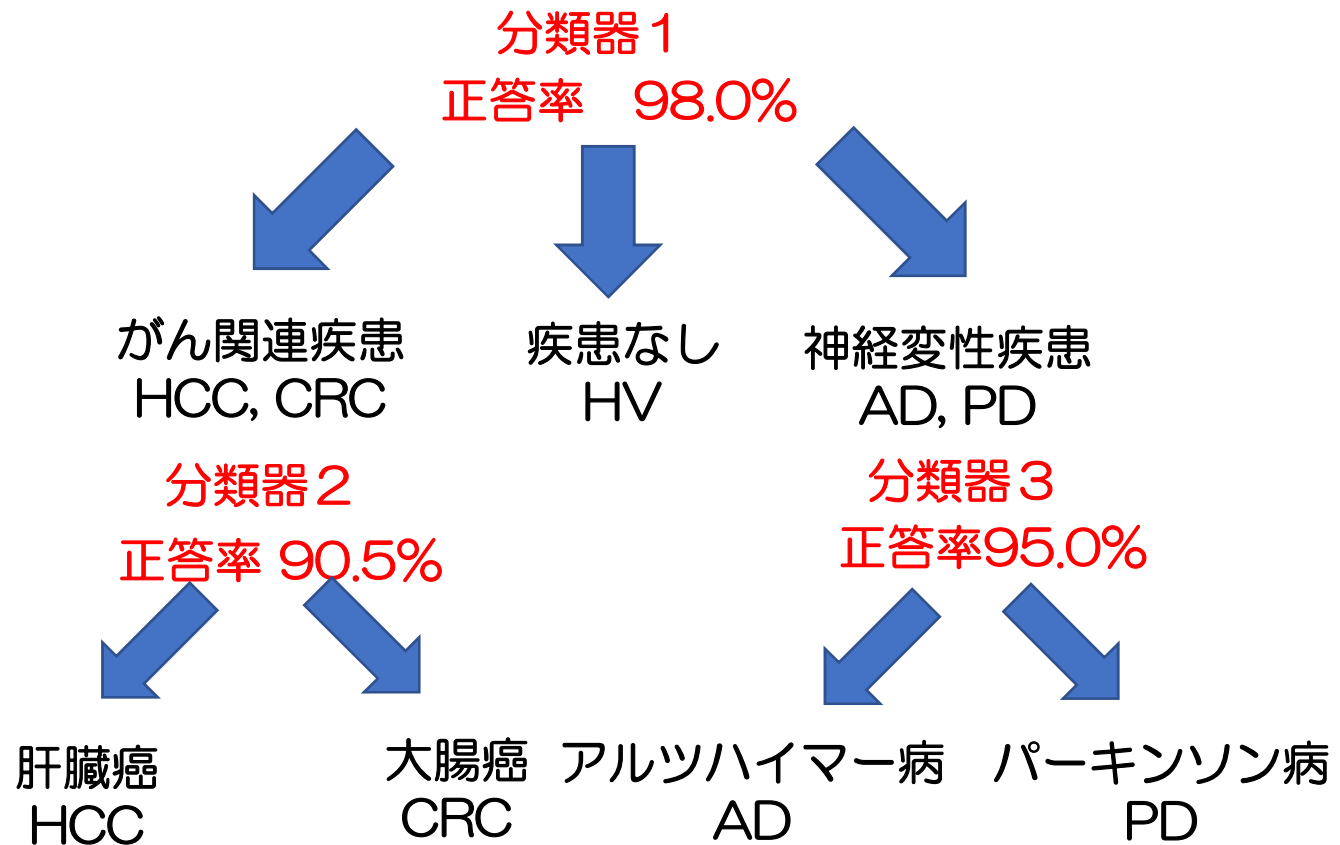
患者（疾患種のカテゴリを含む）

→ 学習により“境界線”を学ぶ

AD, PD, 肝臓がん, 大腸がんの診断

2段階の分類方法による
機械学習モデル作製

AD, PD, HCC,
CRC, HV
合計51検体



分類を2段階に分けることで高い精度での診断が可能

現時点で適用可能な疾患

- アルツハイマー病、パーキンソン病
 - がん
(肝臓がん、大腸がん、肺がん、膀胱がん)
 - 潰瘍性大腸炎
 - 糖尿病
- ．．．． など

従来技術とその問題点

既に、がん診断では、実用化されているリキッドバイオプシーは存在するが、複雑な前処理が必要であると共に、感度と特異性について更なる性能向上が望まれている。

また、神経変性疾患者に対するリキッドバイオプシーは、その多くが研究レベルに留まっているのが現状である。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、血清サンプルを用いた新たな疾患診断用のバイオマーカーを開発できた。
- 本技術では、特殊な測定機器を必要としないことから、小さな診療所等でも利用可能であると考えられる。
- 本技術の適用により、生検等の高侵襲性の検査が不要となり、診断に要するコストが1/10~1/20程度まで削減されることが期待される。

想定される用途

- 第一に、医療現場における疾患診断用のバイオマーカーとしての利用が期待される。
- 臨床試薬開発企業と共同し、がんや神経変性疾患以外の多様な疾患に対する、新たなバイオマーカーの開発が期待出来る。
- また、機器開発企業との共同研究により、簡易な卓上型測定装置の開発なども期待出来る。

企業への期待

- 本研究では、現在まで小規模な患者数にてバイオマーカーの性能評価を行ってきた。共同研究先の企業には、よりスケールアップするための患者検体の供与を希望する。
- 臨床検査試薬の開発実績を持つ企業との共同研究を希望する。
- また、現在、医療用検査機器の開発中の企業、または将来同分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

実用化に向けた課題

- 現在、各疾患について、患者と健常者を区別可能なところまで開発済みである。しかし、大規模な患者に対する実証実験については、まだ未解決である。
- 今後、～500程度の患者血清に対して本手法を適用することでより詳細な実験データを取得し、実診断へと適用していく場合の性能評価を行っていく。
- 実用化に向けて、常温で保存するための酵素活性の安定化技術を開発したい。本技術が完成すれば、飛躍的に取り扱いが容易になると期待される。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 疾患のバイオマーカーの検出方法、検出装置
および疾患検査装置
 - 出願番号 : 特願2020-65362
 - 出願人 : 神戸大学
 - 発明者 : 今石浩正、伊原航平
-
- 発明の名称 : 炎症性疾患のバイオマーカー
 - 出願番号 : 特願2015-101694
 - 特許番号 : 6501607
 - 出願人 : 神戸大学
 - 発明者 : 今石浩正

産学連携の経歴

- 2007年-2011年: メルシャン(株)と共同研究実施
- 2010年 : JST A-STEP事業に採択
- 2012年 : JST A-STEP事業に採択

お問い合わせ先

神戸大学

産官学連携本部 産学連携・知財部門

TEL 078-803-5945

FAX 078-803-5389

e-mail : oacis-sodan@office.kobe-u.ac.jp