

マイクロバイオームを活用した 革新的遺伝子診断技術の開発

静岡県立大学 薬学部 薬学科
生薬学分野 教授 渡辺賢二

2018年10月23日

I. 開発技術に関する情報

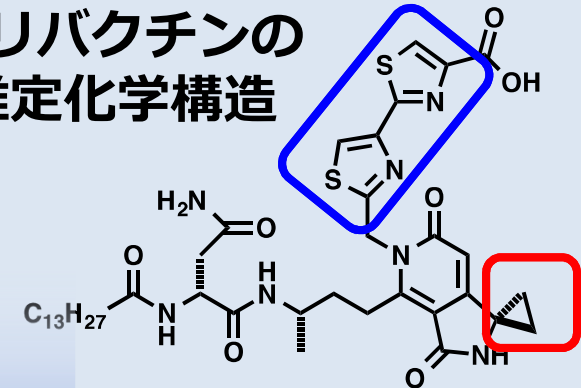
(1) 開発技術の概要 (要旨)

【用途】

大腸がん診断マーカー

- ❖ **コリバクチン**大腸がんリスク要因
- ❖ 一部の**大腸菌**が生産する**低分子有機化合物**、**毒素**
- ❖ 「この大腸菌」は「**胃がん**」における「**ピロリ菌**」と類似

コリバクチンの 推定化学構造



【背景】

- ✓ がんの部位別罹患率で大腸がんは**1位**患者数26万人
- ✓ 多くの大腸がん患者が遺伝毒性物質コリバクチン生合成遺伝子の保有菌が**陽性**
- ✓ 検便初期検査陽性から内視鏡検査への移行の間にもう一つ精度の高い検診が必要
- ✓ 大腸がん患者の治療費は年間5,577億円

【課題】

- コリバクチンの**化学構造は未定**
- *Helicobacter pylori*のように胃粘膜への定着を確認して、駆除できれば胃がんのリスクを減少させることができた。しかし、腸内細菌叢は2,400種の微生物から構成されている。

コリバクチン生産菌を見つけ出せない

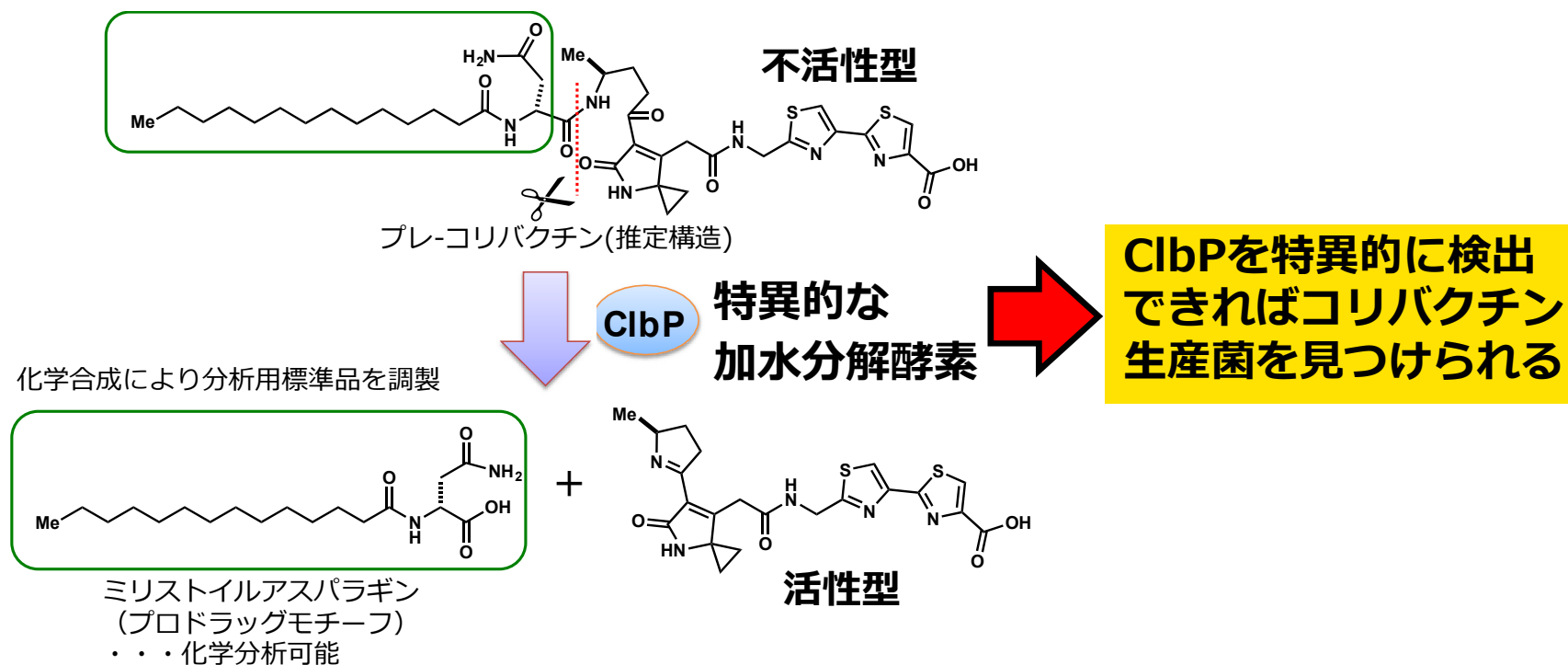
(2) 技術課題と解決手段

【問Q.】

コリバクチン生産菌をどうやって見つけ出すのか？

コリバクチンは見つかっていないが中間体は見つかっている

推定生合成経路の活用-プロドラッグストラテジーの活用



(2) 技術課題と解決手段

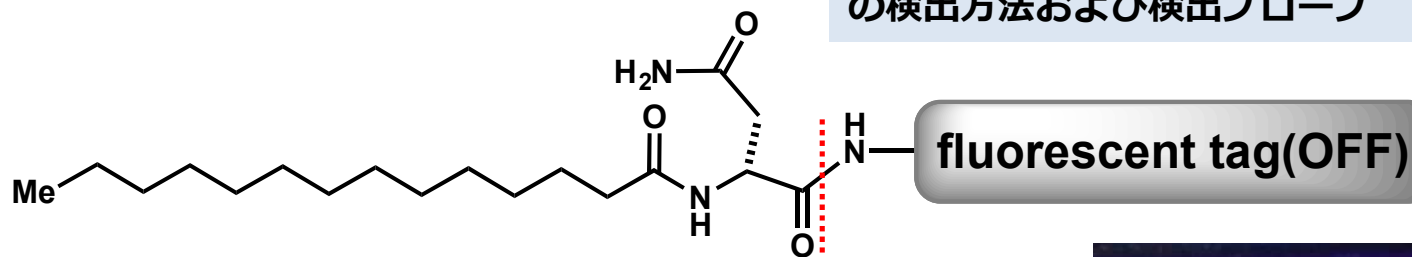
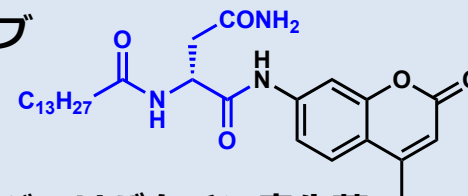
【新規性、革新性、独創性】

本実験蛍光プローブ

特願2017-163079

2017年8月28日

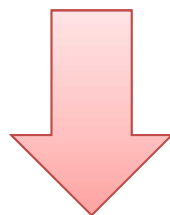
コリバクチンおよびコリバクチン産生菌
の検出方法および検出プローブ



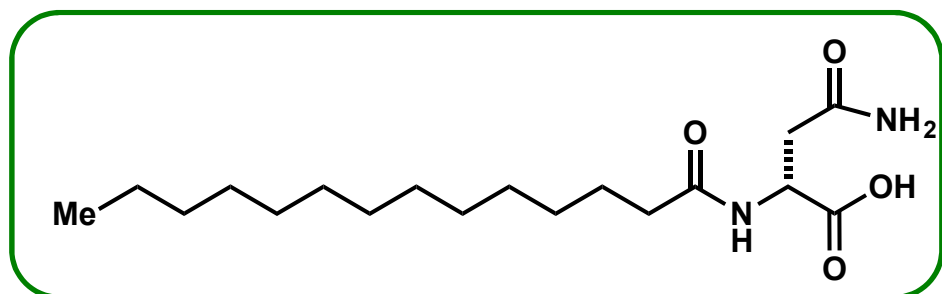
clbP プローブ

特異的な
加水分解酵素

ClbP



OFF ON



+

H₂N- fluorescent tag(ON)

“蛍光による検出”

(2) 技術課題と解決手段

【従来技術】

① 現行法、ヘモグロビン試験



コリバクチン生産菌の確認は不可能

② **J|A|C|S**
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

Communication
pubs.acs.org/JACS

A Prodrug Resistance Mechanism Is Involved in Colibactin Biosynthesis and Cytotoxicity

Carolyn A. Brotherton and Emily P. Balskus*

Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University, Cambridge, Massachusetts 02138, United States

ハーバード大学のエメリー・バラスカス教授はCibPの阻害剤を合成して用いることができれば大腸がんの発生を防げると唱えた。(2013年2月13日)

問題点



マイクロバイオームのデータがなければ(生産菌を持っているかわからない)誰に対して投与するのか?

【従来技術と比較した優位性】

方法論として、大腸がんの診断マーカー(予知マーカー)であり、健康診断において安価かつ簡便に実施可能、極めて有効。

(3) 開発技術の実用化までの全体構想

【実用化までのシナリオ・構想】

③ 反応時間、蛍光検出とするか、発光検出とするか

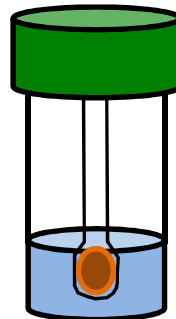


CibP
プローブ

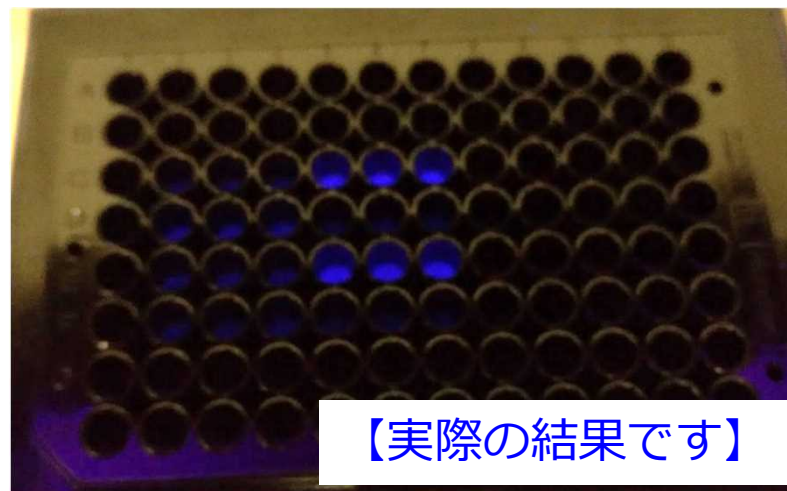
① 合成プローブの最適化



② 検便はこれまでの方法で良いか。再検査用とするか／一次検査用とするか



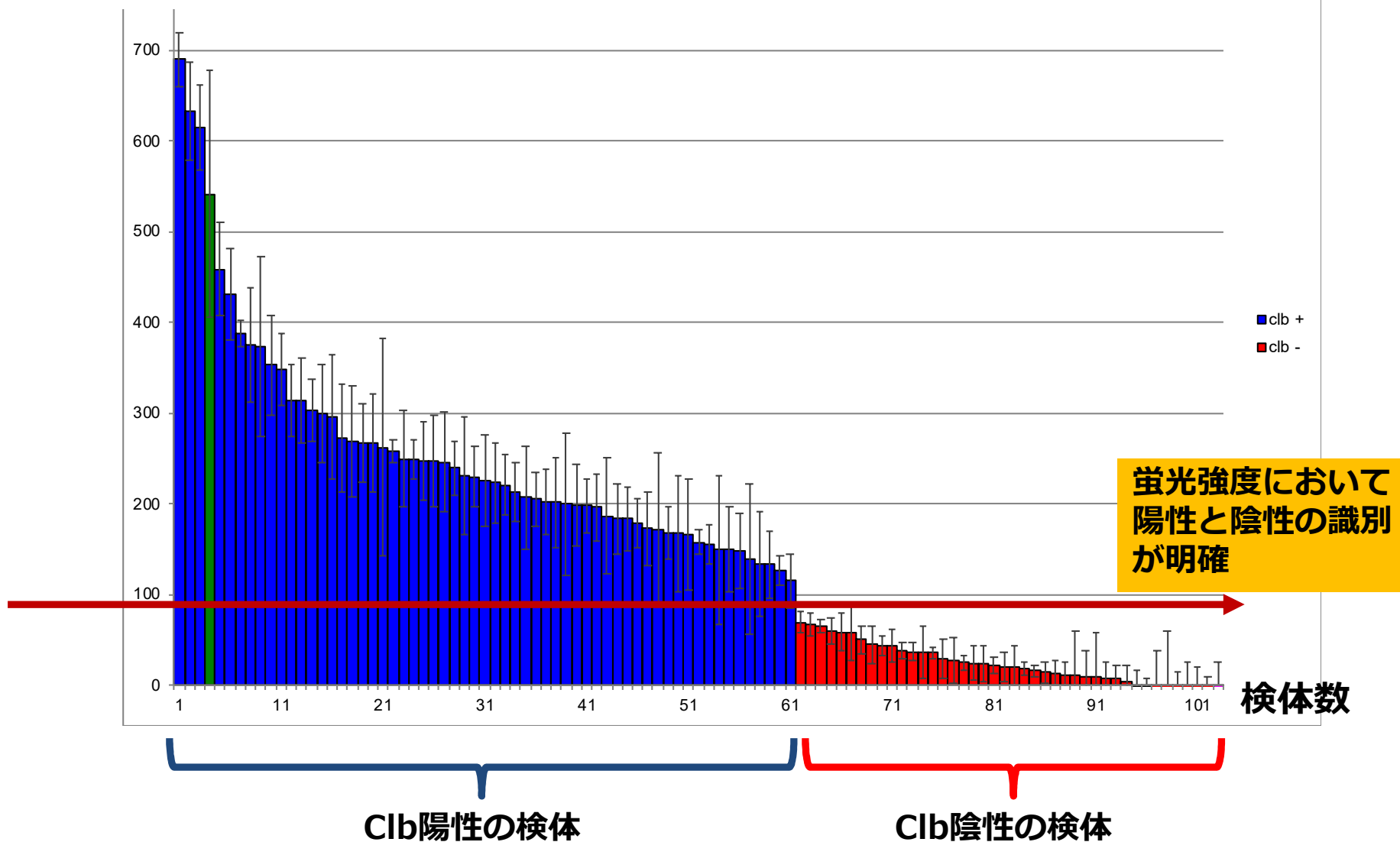
④ 【多検体実践】
ハイスループット・
スクリーニングでの実戦



【実際の結果です】

(3) 蛍光プローブの信頼性

【実用化までのシナリオ・構想】



(3) 全体構想及び実用化のインパクト

【インパクト・波及効果】

日本人
40~64歳 2112 万人



診断マーカー

60 円/1検体
原料費10円 & 人件費 50円

実際の供給では1,000検体分を5日間で合成

1,000円で販売した場合
50%受診率として
 $1,000(\text{円}) \times 1,056(\text{万人}) = \mathbf{106\text{億円}}$
売上高

米国人
人口は3億人以上いるが……



健康と考えられる人が病院に行くという考え方は無い



健康診断の受診率は極めて低い

(3) 全体構想及び実用化のインパクト

【インパクト・波及効果】

中国人
総人口13億790万人
40~60歳 3億6千万人
26%
中国全土の就業者数：
7億7480万人



中国では**大腸がん**が肺がん、胃がんを抜いて部
位別で一番多い

会社員と公務員は一年に一回健康診断を受診

公務員数：5,000万人
第二次産業就業者数：2億1109万人（27.2%）
第三次産業就業者数：2億5717万人（33.2%）
都市部の就業者数：3億210万人（39.0%）



健康診断の受診者5,000万人~1億人と仮定

$1,000(\text{円}) \times 1 (\text{億人}) = 1,000 \text{億円}$

売上高

500億円~1,000億円

(4) 政策・長期ビジョンへの有効性

【産業政策】

日本の食い扶持



売れるものである

日本国内ではもちろんのこと
、中国で売れる製品である

予防関連製品

早期発見早期治療の産業基盤
予防製品の品質は次世代の
日本産業を支える

【政策的インパクト】

- ✓ 大腸がんの患者数
26万1000人
- ✓ 医療費5,577億円

この製品の普及は、がん予防法の一つとなる

「がんバイオマーカー」はがんであることを示す。一方で、本診断マーカーはがんになる可能性を示すことができ、医療費の大きな圧縮を期待できる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 :
コリバクチンおよびコリバクチン産生菌の検出方法
および検出プローブ
- 出願番号 : 特願2017-163079
PCT/JP2018/031489
- 出願人 : 静岡県公立大学法人
- 発明者 : 渡辺賢二、恒松雄太、佐藤道大

謝辞

本研究は、AMEDの課題番号JP17ck0106243の支援を受けた。

お問い合わせ先

静岡県立大学

産学連携コーディネーター

鈴木 美帆子

[E-mail: renkei2@u-shizuoka-ken.ac.jp](mailto:renkei2@u-shizuoka-ken.ac.jp)

産学連携室 主幹

徳田 大輔

[E-mail: renkei8@u-shizuoka-ken.ac.jp](mailto:renkei8@u-shizuoka-ken.ac.jp)

TEL:054-264-5124 FAX:054-264-5099