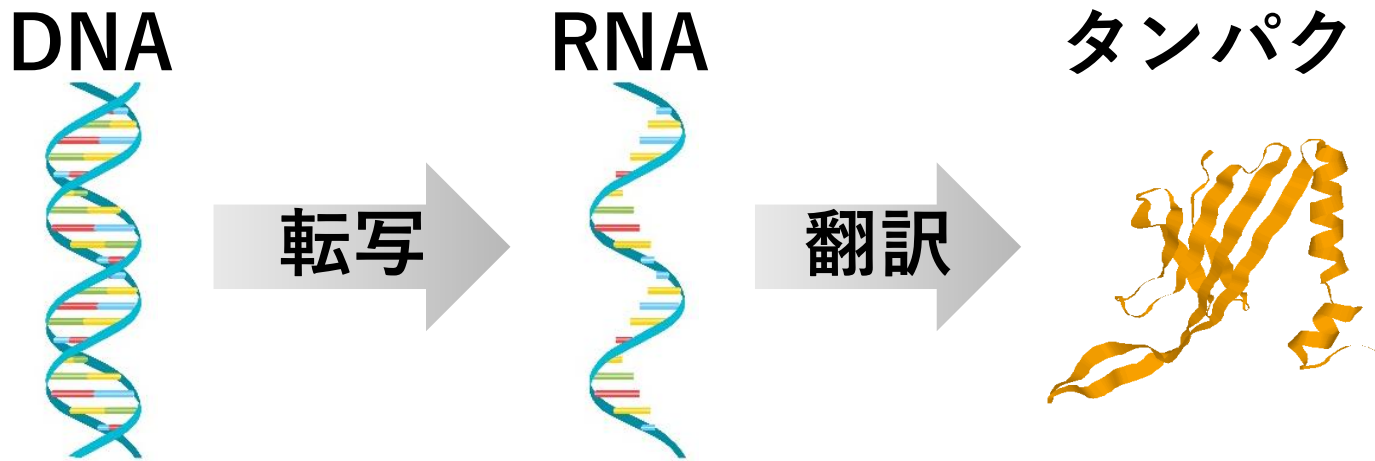


プロテオミクスで がんに迫る

分子診断トランスレーショナルリサーチ分野

プロテオミクスとは？



DNAにふくまれる遺伝子はタンパクの設計図です。DNAから遺伝子情報がRNAに写し取られ（転写）、RNAの配列情報に基づいて、タンパクが合成されます（翻訳）。

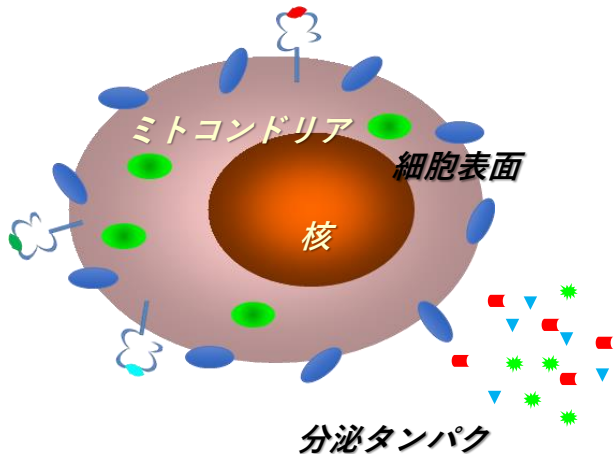
プロテオミクスとは、タンパク（プロテイン）の大規模なデータ（プロテオーム）を研究することです。

プロテオミクスで何がわかるの？

ヒトの体には、約10万種類のタンパクがあるといわれています。タンパクは、私たちの体の構造をつくったり、体のさまざまな機能を果たしたりと、重要な役割を担っており、下のように、DNAやRNAを調べるだけではわからないことがたくさんあります。

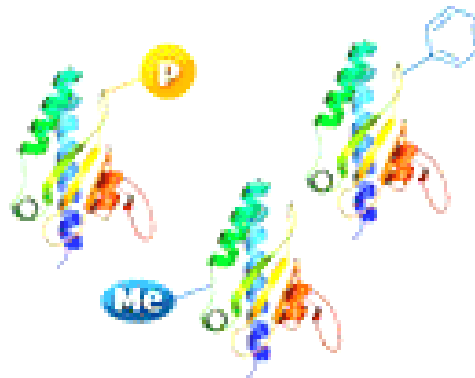
局在

同じタンパクでも場所によって機能が違う！



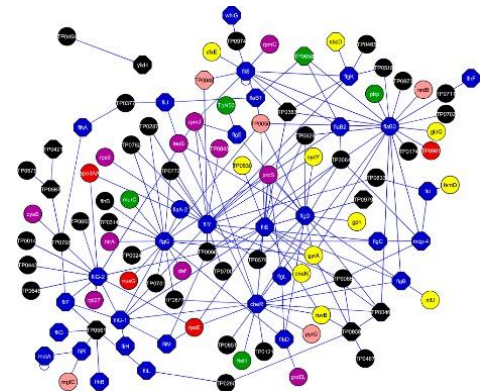
翻訳後修飾

色々な分子がくっついて機能が変わる！



相互作用

他のタンパクと協同して様々な機能を持つ！



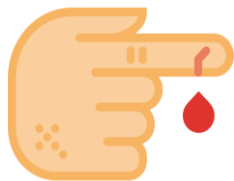
がん研究へのプロテオミクスの応用

私たちは、プロテオミクスを武器に、がんの本質を理解し、がんを克服することを目指しています。

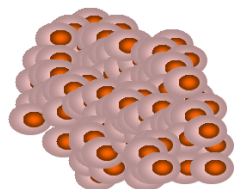
様々な生体試料



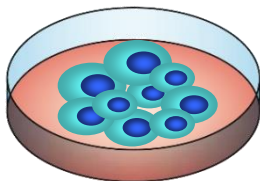
血液



手術検体



がん細胞



プロテオミクス



革新的がん診断・
治療法の開発

分子診断トランスレーショナルリサーチ分野の主な研究プロジェクト

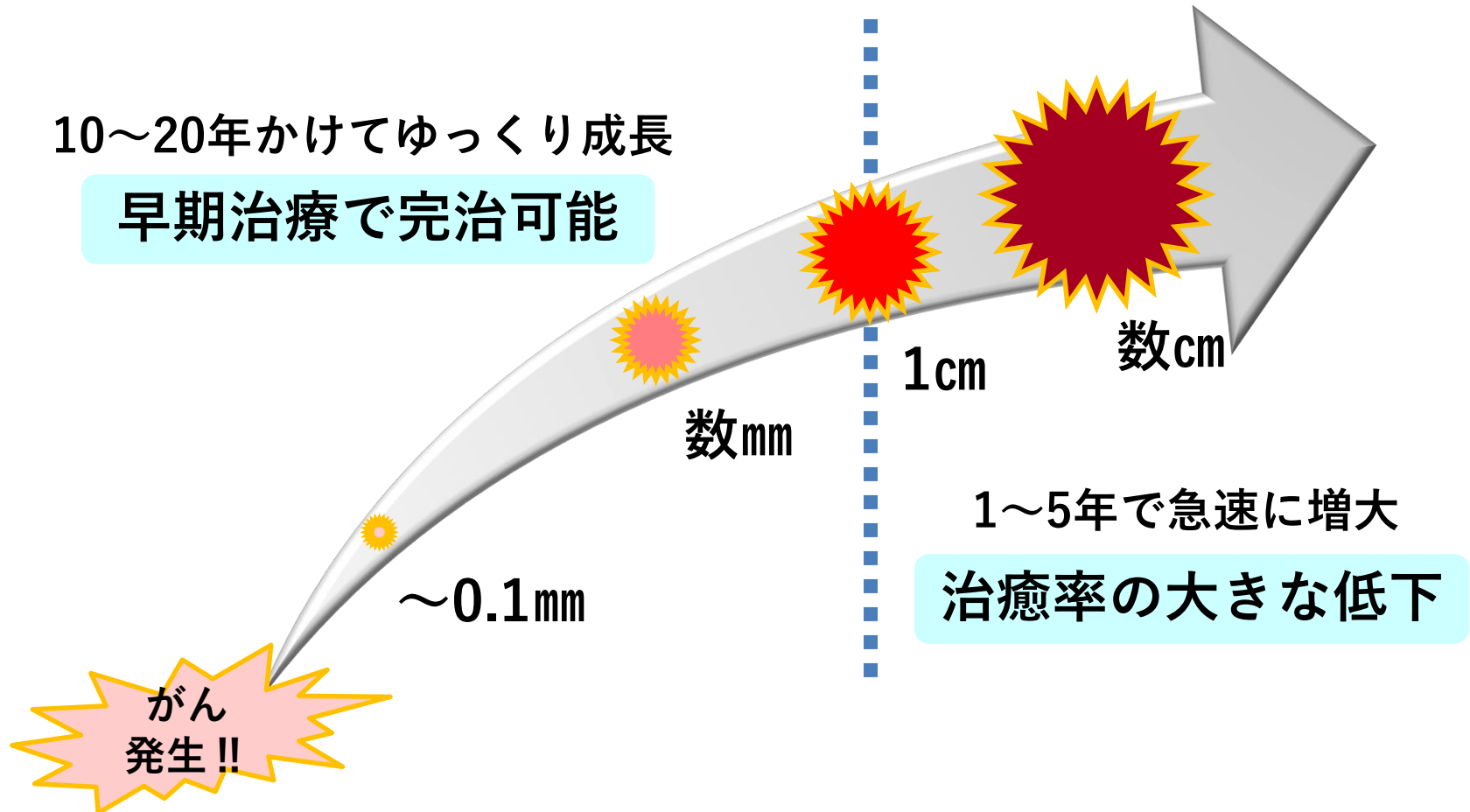
1. 血液を使った、がんの早期診断や、治療の効果・副作用の予測、再発の予測
2. がん細胞やがん組織の網羅的なプロテオミクス解析に基づくがん個別化治療法の開発

研究紹介 1

1. がんの早期診断における 血液プロテオミクスの可能性

がんの早期診断

検診などにより、がんになるリスクの高い病変や、早期のがんを見つけることで、より負担が少ない治療で、完全に治ることが期待できます。



がん検診

胃、大腸、肺、乳、子宮頸がんの5つのがんでは、検診によって、死亡率が低下することが証明されています。しかし、検診には、下のような問題点があります。

検診の問題点

偽陰性

- ・がんが見つかりにくい場所にあたり、わかりにくい形をしていたりする場合に見逃してしまうこと

偽陽性

- ・がんの疑いと判定されて精密検査を行っても、多くの場合はがんではないこと

過剰診断

- ・進行がんにならない低悪性度のがんも、通常のがんと同じように検査や治療が行われること

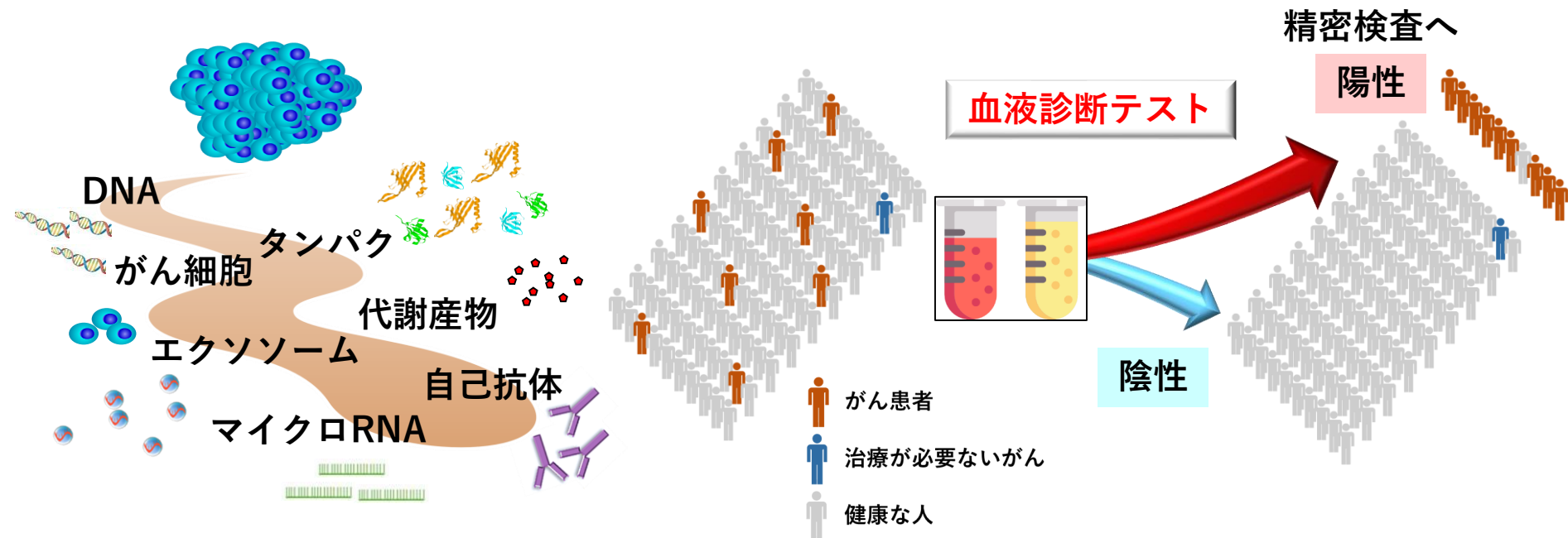
例えば**10,000**人が検診を受けたとすると…

がん種	要精密検査	がんと診断された人
乳がん	838 (8.4%)	34 (4.1%)
大腸がん	665 (6.7%)	19 (2.9%)
胃がん	754 (7.5%)	10 (1.3%)
子宮頸がん	229 (2.3%)	4 (1.9%)
肺がん	196 (2.0%)	4 (1.9%)

もっと精度の高い検査が必要！

血液を調べると何がわかるの？

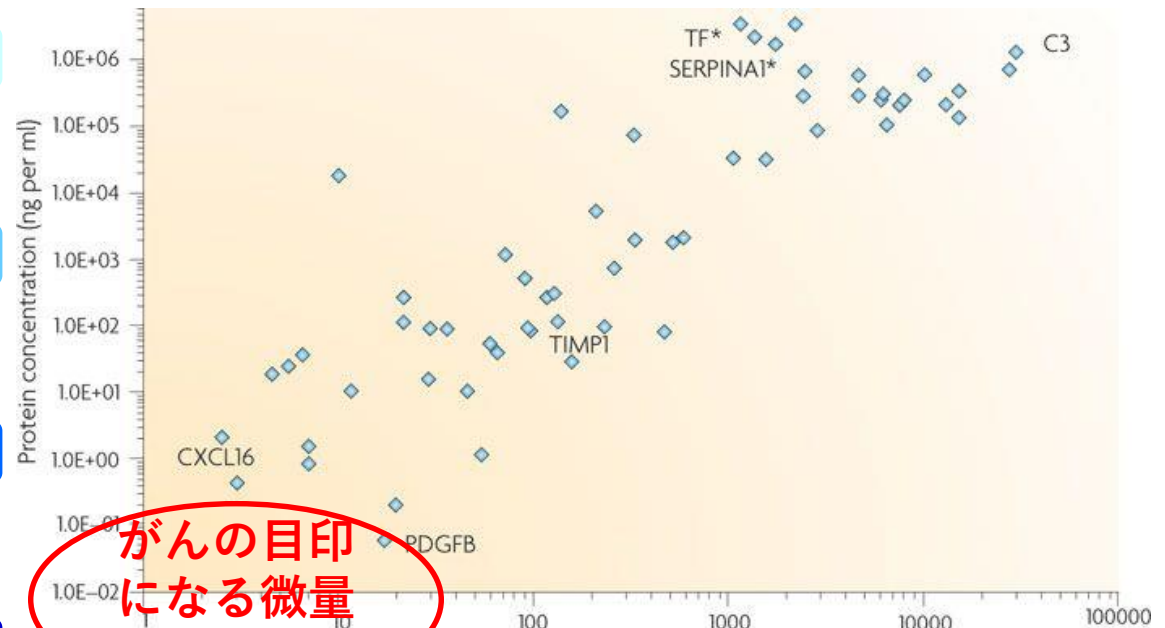
血液中には、がん細胞から分泌されるタンパクや、がん細胞に反応して産生される抗体など、様々な分子が含まれています。これらを調べることで、従来の検診では見逃されていたがんを発見したり、がんではない人を正しく判定したりなど、検診の精度を高めるような血液診断テストの開発が期待できます。



血液の高深度プロテオミクス

血液に含まれるタンパクの濃度は、最も多いものと最も少ないものを比べると、10億倍もの違いがあります。テクノロジーの進歩で、小さながんから出てくる極めて微量のタンパクを見つけられるようになりました。

血液中の濃度	
ミリグラム/ml	1 とすると…
マイクログラム/ml	1000分の1
ナノグラム/ml	100万分の1
ピコグラム/ml	10億分の1

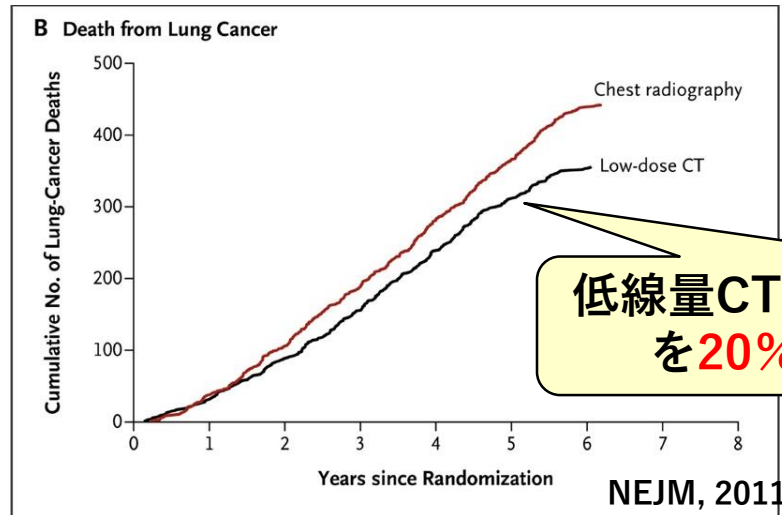


研究紹介 1

2. 血液タンパクによる 肺がんの早期診断

低線量CTによる肺がんの早期診断

低線量CTによる肺がんのスクリーニングによって、肺がんの死亡率が**20%低下する**ことが明らかになりました。米国では、以下の基準にあてはまる人は、年1回、低線量CTを使った肺がん検診を受診することを勧められています。



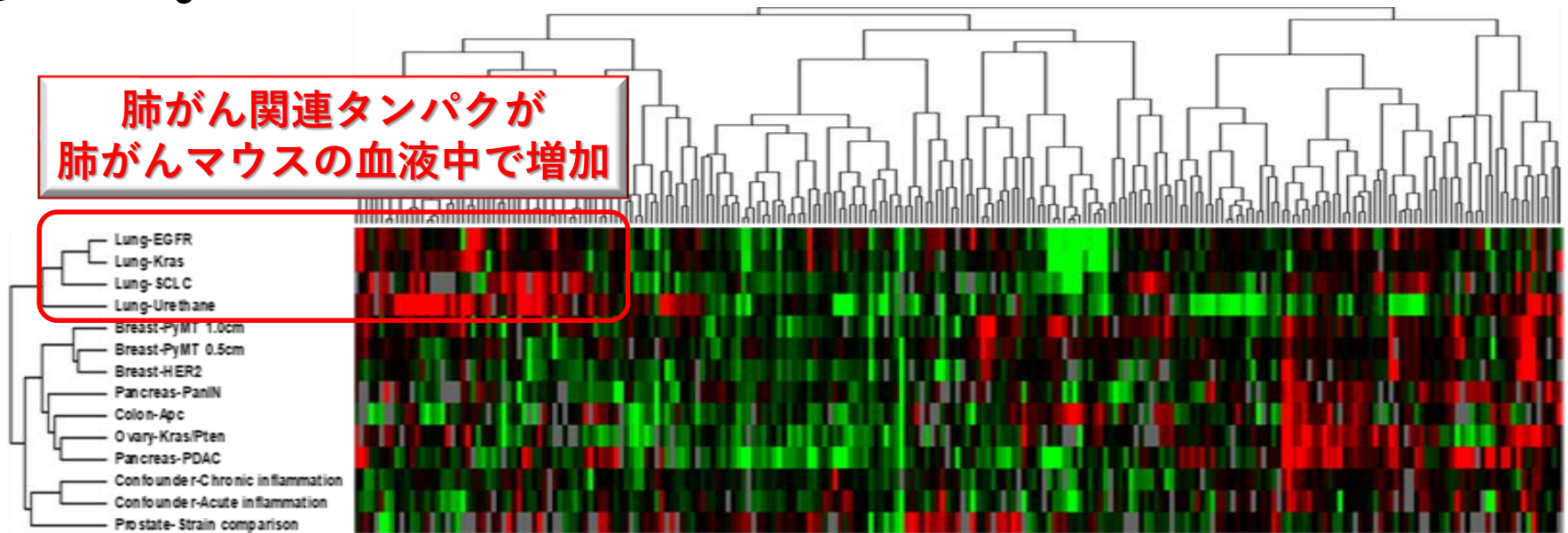
低線量CTによって肺がんによる死亡を**20%減らす**ことができました！

低線量CT検査推奨基準：

55-80歳で、30pack-years(1日一箱のタバコを30年以上吸う)以上の喫煙歴を有する現在喫煙者あるいは15年以内の禁煙歴を有する者

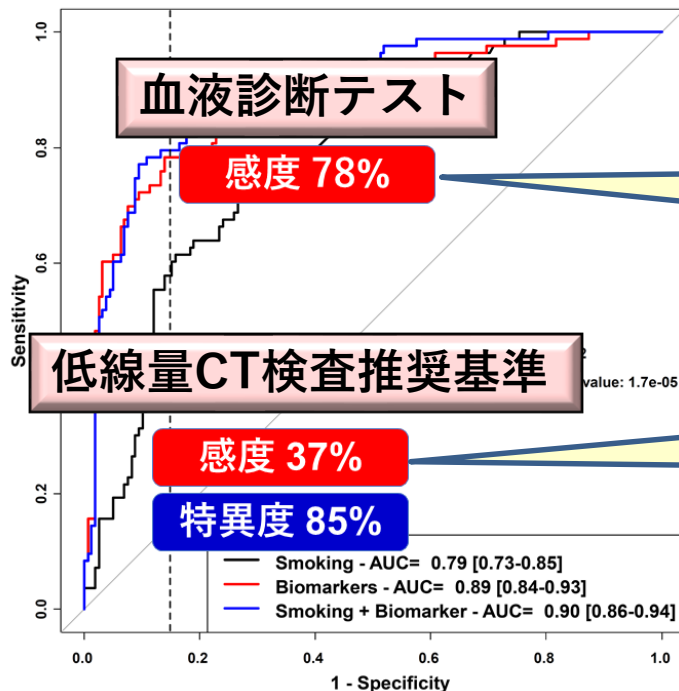
がんマウスモデルの 血液プロテオミクス

私たちは、様々ながんマウスモデルから得られた血液のプロテオミクス解析を行い、肺がんマウスの血液で、プロサーファクタントプロテインB (pro-SFTPb) という血液タンパクが特徴的に増加していることを発見しました。



肺がん早期診断血液テストの開発

pro-SFTPBを含む血液診断テストは、現行の低線量CT検査推奨基準の**約2倍の感度**で、2年以内に肺がんを診断された人を拾い上げることができました。この血液診断テストは、現在FDA（アメリカ食品医薬品局）承認を目指した臨床試験を行っています。



2年以内に肺がんを診断される人の**約80%に**低線量CT検査を勧めることができる！

2年以内に肺がんを診断される人の**半分以上は引っかけからない！**

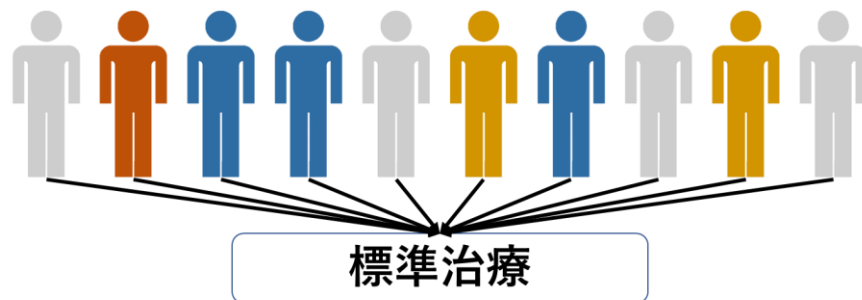
研究紹介 2

がん組織の網羅的な
プロテオミクス解析に基づく
難治がん個別化治療法の開発

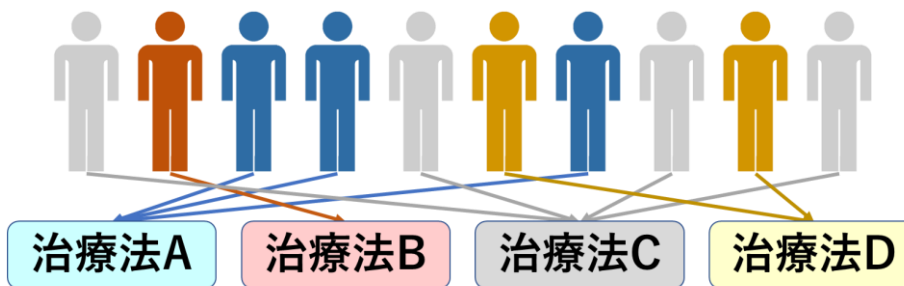
標準治療と個別化治療

標準治療は、科学的根拠に基づいた、現在受けられる最も効果的な治療法です。これに対して、個別化治療とは、患者さん一人ひとりに合わせて最適になるように計画された治療法です。個別化治療によって、副作用をできるだけ抑えて、かつ高い治療効果が得られることが期待されます。

標準治療



個別化治療



網羅的プロテオミクス解析 に基づくがんのプロファイリング

同じがんの種類でも、治療の効果や再発のしやすさなどは、それぞれの患者さんで大きく異なります。個別化治療を実現するために、網羅的プロテオミクス解析に基づいて、それぞれのがんの特徴を解明（プロファイリング）して、最適な治療法を見つけることを目指しています。



同じがんでも中身は一人一人違う！

プロファイリング
してみよう！

おじいさん、赤い帽子、赤い服、白く長いひげ、大きな袋を持っている、そりに乗っている…

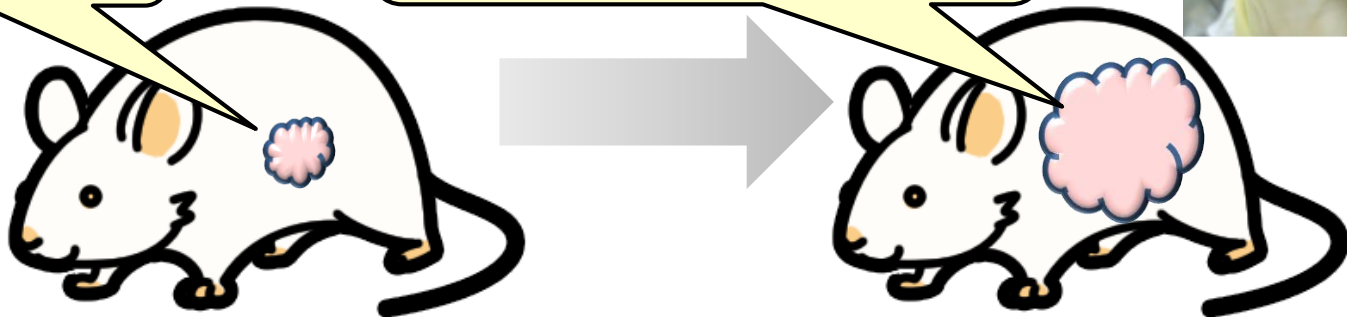


PDXモデルの樹立

難治がんとは、膵がんや肺がんなど、早期発見が難しく、治りにくいまたは再発しやすいがんをさします。難治がんの患者さんからいただいた小さな検体を、マウスに移植（**患者腫瘍組織移植（PDX）モデル**）することで、最新の技術を応用した、様々な解析が可能になり、各患者さんに最適な、新しい治療法の発見が期待できます。

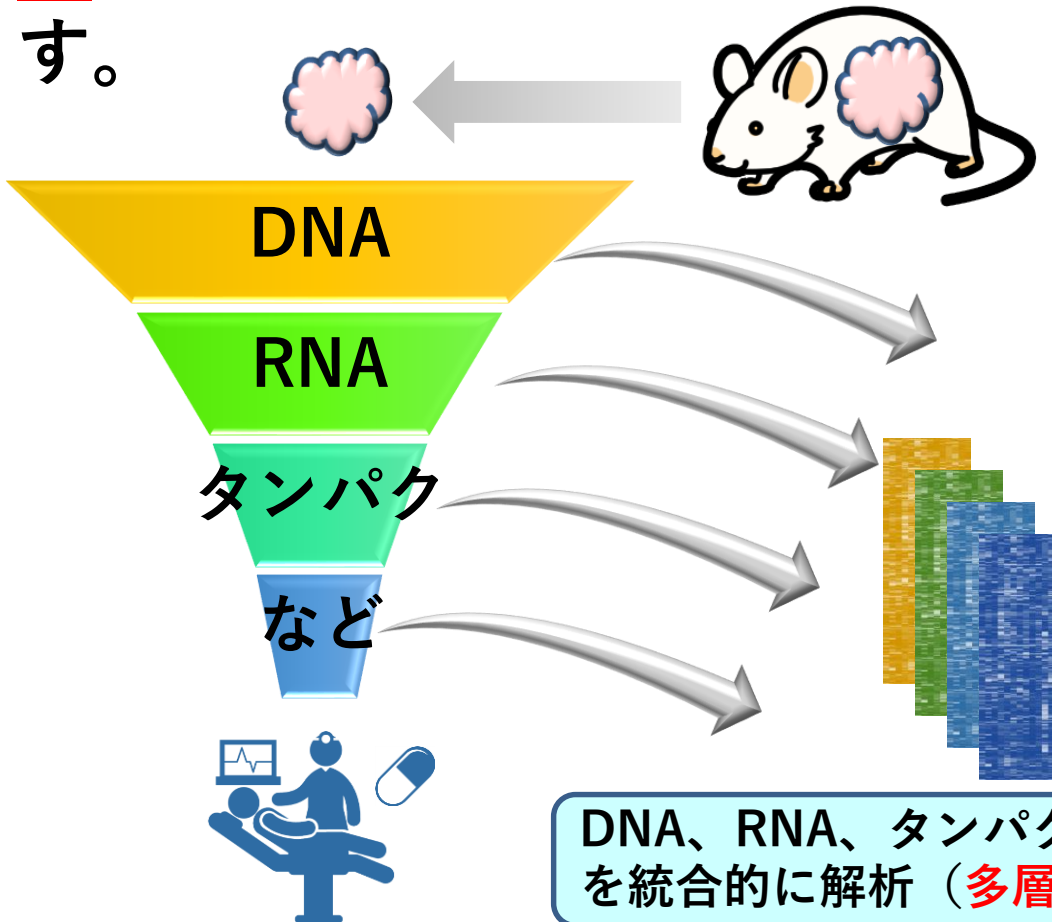
手術検体や生検検体をマウスに移植

マウスの体内で大きくすることで、最新の網羅的な解析ができるようになります。



PDXモデルのプロテオミクス解析

樹立したPDXモデルを使って、プロテオミクスに加えて、DNA、RNAなどを網羅的に解析（**多層オミクス解析**）し、それぞれのがんに最適な治療標的を見つけます。



このような成果が期待できます

- がん特異的な細胞表面タンパクを標的とする**抗体医薬の開発**
- がん抗原を標的とする**個別化がんワクチン療法の開発**
- がん特異的な活性化を示すシグナル経路を標的にする**低分子化合物による分子標的治療の開発**

DNA、RNA、タンパクなどの網羅的なデータを統合的に解析（**多層オミクス解析**）