

平成25年度 島根大学「萌芽研究部門」研究プロジェクト 計画書

1. プロジェクト名称	島根県に多い膵がんに対する抗体医薬開発					
	(英訳名)	Antibody drug preparation against pancreatic cancer				
2. プロジェクトリーダー	所属	医学部・病態生化学	職名	教授	氏名	浦野 健
	現在の専門	腫瘍病態生化学			学位	博士(医学)
3. プロジェクトの概要 ①本研究プロジェクトで何をどこまで明らかにするか、②国際的あるいは専門的な視野からプロジェクトの必要性・重要性・ユニークな点③島根大学で行う意義・大学の発展にとって期待される効果④若手研究者育成プランについて簡潔に記入してください。						
<p>① がんは死亡原因の30%以上(第一位)を占める。一年間に35万人以上が亡くなる国民病であり、さらに増加傾向にある。平成21・22年度「萌芽研究部門」研究プロジェクト「島根県に多い膵臓癌の撲滅をめざして」(プロジェクトリーダー本間良夫教授)の成果の一つとして、島根県のがん死亡率に関してがん全体では全国平均を下回るものの膵がんは全国平均より統計的有意差を持って高いこと、特に高齢者の膵がん患者が年齢補正後においても特徴的に多いことが明らかになった。膵がんは難治性がんの代表であり、画期的な新規治療法の開発が喫緊の課題である。本プロジェクトの最終年度には、申請者が島根大学で樹立したハイブリドーマ G196(アミノ酸配列 DLVPR を認識するモノクローナル抗体を産生)と今回のプロジェクトにより樹立する膵がん表面抗原を認識する抗体を産生するハイブリドーマとのハイブリッドハイブリドーマを作製し、治療薬を低濃度で効率良く(すなわち副作用の出現頻度を押さえることが可能である)がんへ標的化する画期的な治療システムを確立する。</p> <p>② 抗体医薬は低分子化合物と異なり、元来生体で産生されるため副作用が少ないことから、医薬品として臨床応用する際のハードルが低く、開発成功率が高い。当該抗体とエピトープペプチドとの親和性が非常に強いことが優位点で、またハイブリドーマを有する研究者でなければ、この研究を遂行するは不可能である。既存の優れた様々な治療薬ばかりでなく、イメージング指示薬にアミノ酸配列 DLVPR を付加するだけで、膵がんの特異的な治療薬や診断薬に変更できる。また、他のがん細胞表面抗原を認識するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマがあればすぐに他のがんに応用可能であり、その汎用性も魅力である。</p> <p>③ 大学憲章2(特色ある地域課題に立脚した国際的水準の研究推進)および3(地域問題の解決に向けた社会貢献活動の推進)に基づき、中期計画2(1)1-1, 1-2, 2-1および3(3)2-2に沿った研究プロジェクトである。また、島根大学から出願した特許を基にしたプロジェクトであり、研究が進み医薬品として開発した暁には莫大な特許収入源となる。</p> <p>④ 若手研究者育成としてのがん教育では、「がんプロフェッショナル養成」事業に引続き平成24年度から始動した文部科学省「がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン」事業で順天堂大学及び鳥取大学等と連携し、次代のがん研究・医療を担う優秀な研究者・医師の育成を推進する。また、本プロジェクトは、本学大学院医学系研究科に開設された腫瘍専門医育成コースに入学した大学院生に研究の場を提供し、がんの先進医療に対する腫瘍専門医としての意識を向上させることができる。</p>						
4. 平成24年度の主な成果 特に重要なものを箇条書きにしてください。						
<ul style="list-style-type: none"> <li>膵がん細胞株 MIA PaCa-2 の細胞表面を認識するモノクローナル抗体を4種類樹立した。</li> <li>膵がん患者標本の解析の結果、がん関連転写制御因子 NAC1 の低発現が、膵がんの悪性度と相関し、予後指標の一つとなる可能性が示唆された。また、NAC1 の下流遺伝子のうちがん細胞浸潤能を制御する遺伝子群が、膵がんの最適な治療標的となり得ることが判明した。</li> <li>本プロジェクトを基盤としてさらに発展・展開させた研究プロジェクト「がん撲滅に向けての集学的研究の推進」(平成25年度～29年度)が文部科学省により採択された。</li> </ul>						
5. 配分経費 (単位:千円)						
平成(年度)	25				合計	
配分予定額(千円)	2,000				2,000	

6. プロジェクト推進担当者 平成25年度に限って記入してください。			計 3 名
ローマ字 氏名	所属部局(専攻など)・職名	現在の専門 学位	役割分担
(プロジェクトリーダー) Urano, Takeshi 浦野 健	医学部 (病態生化学)・教授	腫瘍生物学・ 博士 (医学)	研究プロジェクト全般および総括、 研究計画 ①②: 膵がんに対する新規治療法の開発
Tajima, Yoshitsugu 田島 義証	医学部 (総合・消化器外科)・教授	消化器腫瘍外科・博士 (医学)	研究計画 ③: 膵がん患者に対する新しい治療戦略の開発
Takenaga, keizo 竹永 啓三	医学部 (腫瘍生物学)・准教授	がん細胞生物学・理学博士	研究計画 ④: 膵がん細胞の特性と治療標的の解明
<b>7. 研究計画および達成目標</b>			
<b>[平成25年度]</b>			
<b>【計画概要】</b>			
研究計画 ①: モノクローナル抗体を応用した膵がんに対する新規治療法の開発 1-ハイブリドーマ G196 と膵がん細胞表面を認識する H2 4 年度に作製した新規モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマとのハイブリッドハイブリドーマを作製する。			
研究計画 ②: モノクローナル抗体を応用した膵がんに対する新規治療法の開発 2-H2 5 年度研究項目 ④ で同定する新規表面抗原に対するモノクローナル抗体を作製する。			
研究計画 ③: H2 4 年度本プロジェクトにおいて作製した、膵がん細胞株 MIA PaCa-2 細胞表面を認識する新規モノクローナル抗体 4 種類の機能解析を行なう。			
研究計画 ④: 膵がんの治療標的となるがん関連転写制御因子 NAC-1 の下流遺伝子産物、特に細胞表面タンパク質を同定する。			
<b>【平成24年度評価を踏まえた本年度計画の重点事項】</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>・新規のバイオ医薬品候補となるモノクローナル抗体開発。</li> <li>・新規の特許出願。</li> </ul>			
<b>【研究項目】</b> 研究項目には①,②,③の様に番号をつけて箇条書きしてください。		<b>【達成目標】</b> 対応する研究項目に対して第三者が本年度に達成できたと判断できる具体的な目標を記入してください。	
研究項目 ①: ハイブリドーマ G196 と膵がん細胞表面を認識する H2 4 年度に作製した新規モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマとのハイブリッドハイブリドーマを作製する。		達成目標 ①: 研究項目 ③ において抗体を評価した上で、1 種類以上のハイブリッドハイブリドーマを作製する。	
研究項目 ②: 研究項目 ④で同定する新規表面抗原に対するモノクローナル抗体を作製する。		達成目標 ②-1: 研究項目 ④ において同定する新規表面抗原に対するモノクローナル抗体を 2 種類以上作製する。 達成目標 ②-2: 治療標的として有望なモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマについて 1 つ以上の特許を出願する。	

<p>研究項目 ③：H24年度本プロジェクトにおいて作製した、膵がん細胞株 MIA PaCa-2 細胞表面を認識する新規モノクローナル抗体4種類の機能解析を行なう。</p>	<p>達成目標 ③-1：モノクローナル抗体が認識する表面抗原を2種類以上同定する。          達成目標 ③-2：膵がん患者10例において、2種類以上のモノクローナル抗体を用いた組織免疫染色を行い、発現を確認する。          達成目標 ③-3：治療標的として有望なモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマについて1つ以上の特許を出願する。</p>
<p>研究項目 ④：膵がんの治療標的となるがん関連転写制御因子 NAC-1 の下流遺伝子産物、特に細胞表面タンパク質を同定する。</p>	<p>達成目標 ④-1：膵がん細胞株 MIA PaCa-2 を用いて、NAC-1 遺伝子の発現を siRNA で抑制した場合とコントロール siRNA を用いた場合の比較マイクロアレイ解析を行い、NAC-1 の下流遺伝子産物を10種類以上同定する。          達成目標 ④-2：がん細胞浸潤能試験と siRNA を用いて、治療標的として有望な NAC-1 の下流遺伝子産物、特に細胞表面タンパク質を2種類以上同定する。</p>

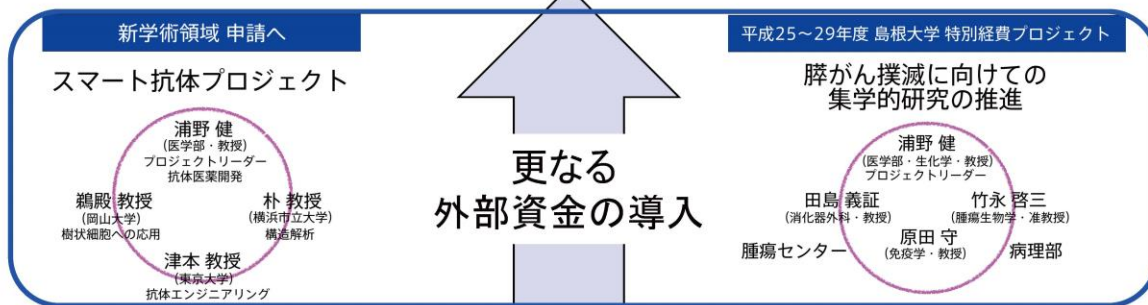
**8. 平成25年度経費明細** 研究項目と達成目標ごとに使用する経費を記入してください。(単位:千円)

- ・経費は本研究プロジェクトの遂行に必要な経費です。
- ・経費は政策的配分経費(a)(今回配分された金額)とそれ以外の資金(学内経費、外部資金)とし、それ以外の資金で充当させる場合は「配分経費以外(b)」の欄に金額を記入してください。
- ・研究計画の項目番号ごとに設備備品、旅費、人件費、消耗品費などに分けて、それぞれの明細を出来るだけ具体的に記入してください。
- ・単品の設備備品は配分経費(a)と配分経費以外(b)を合算して購入することはできませんのでご注意ください。

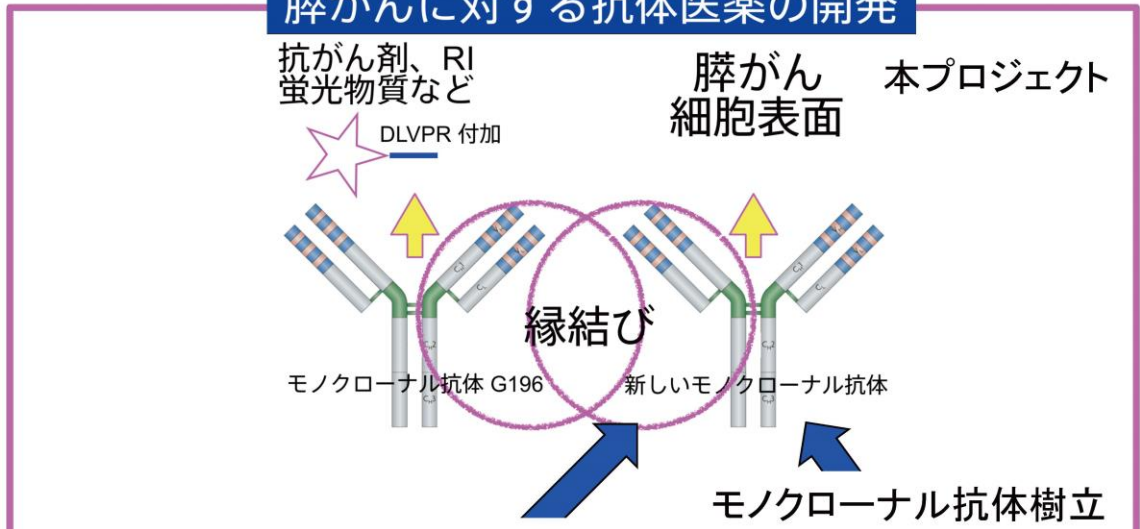
事項(品名)	(対応する研究項目番号)	配分経費(a)	配分経費以外(b)	合計(a+b)
<b>設備備品</b>		0	0	0
<b>消耗品費</b>	①、②、③、④			
細胞培養用試薬		600	200	800
タンパク質精製、解析用試薬		550	200	750
DNA 精製、解析用試薬		400	200	600
実験動物		150	200	350
<b>旅費</b>	①、②、③、④			
研究打合せ(横浜・名古屋・京都)		150	0	150
学会発表(3件、横浜・名古屋・京都)		150	0	150
<b>人件費(アルバイト)</b>		0	0	0
<b>合計</b>		2,000	800	2,800

9. 研究終了後の展開(科研費などへの申請等) 図などで解りやすく示してください。

島根大学発！  
抗体医薬を中心とした  
新しい膵がんの治療法の確立



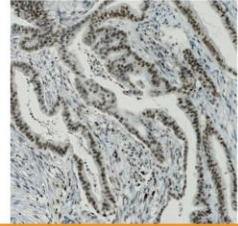
膵がんに対する抗体医薬の開発



昨年度 研究成果

- 1) 膵がん細胞株 MIA PaCa-2 の細胞表面を認識するモノクローナル抗体 4種類樹立！
- 2) がん細胞浸潤能を制御するがん関連転写制御因子 NAC1の下流遺伝子産物が膵がんの治療標的と判明！

膵がん患者標本における NAC1 発現解析



がん細胞浸潤能解析

