

平成 30 年 3 月 7 日



株式会社プロトセラ

京都府立医科大学  
株式会社プロトセラ

### 早期大腸がんの新規血清スクリーニングマーカーを発見

～新規解析手法で同定した早期大腸癌血清マーカーの検証研究に関する研究論文の掲載～

#### 【研究の概要】

京都府公立大学法人京都府立医科大学（所在地：京都市、学長 竹中 洋、以下 京都府立医大）大学院医学研究科消化器内科学の内藤裕二准教授、内山和彦講師らの研究グループとウシオ電機株式会社（本社：東京都、代表取締役社長 浜島健爾）の連結子会社である株式会社プロトセラ（本社：兵庫県尼崎市、代表取締役社長 田中憲次、以下 プロトセラ）のグループは共同で、プロトセラが特許を保有する新しい質量分析法（BLOTCHIP®-MS 法）によって発見された 5 種類のペプチドが、早期大腸がんの血清スクリーニング検査に有用であることを明らかにしました。5 種類のペプチドの組み合わせをリスクインデックスとして算出し、大腸がんの各ステージの患者で比較したところ、ステージ 1、2 といった手術で根治可能な段階の大腸がん患者でも血清中のリスクインデックスは健常者と比べて上昇していることがわかりました。本研究手法を用いたスクリーニング検査をおこなうことで、大腸がんを根治可能な早い段階で診断することが可能となり、大腸がんによる死亡率が今後大幅に減少する可能性があると考えられます。本研究成果は、日本時間 2018 年 3 月 1 日 *Journal Gastroenterology* 誌のオンライン版で発表されました。

#### 【論文名】

Selected reaction monitoring for colorectal cancer diagnosis using a set of five-serum peptides identified by BLOTCHIP®-MS analysis.

[日本語：5 種類の血清ペプチドを用いた選択反応モニタリングによる大腸がん診断]

#### 【掲載雑誌】

*J Gastroenterol* [2018 年 3 月 4 日（日）オンライン掲載]

参考 URL：[https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-018-1448-0?wt\\_mc=Internal.Event.1.SEM.ArticleAuthorOnlineFirst](https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-018-1448-0?wt_mc=Internal.Event.1.SEM.ArticleAuthorOnlineFirst)

#### 【論文著者】

Uchiyama K, Naito Y, Yagi N, Mizushima K, Higashimura Y, Hirai Y, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Handa O, Ishikawa T, Takagi T, Konishi H, Nonaka D, Asada K, Lyang-Ja Lee, Tanaka K, Kuriu Y, Nakanishi M, Otsuji E and Itoh Y

#### 【研究の背景】

日本における大腸がん患者および大腸がんによる死亡率は近年増加していますが、大腸がんは早期発見により根治が可能な疾患であり、死亡率減少のためにはスクリーニング検査が重要です。しかし、現在スクリーニングに使用される便潜血や腫瘍マーカーの測定は早期大腸がんの発見には不十分であり、また大腸内視鏡検査は患者への侵襲や、施行できる施設・医師が不足しているなどの理由から、健診用スクリーニング検査法としては適していません。

プロトセラは早期大腸がんを非侵襲的に診断する方法として、大腸がん患者の血清で特異的に

変化するペプチド群を **BLOTCHIP®-MS** 法で発見・同定し、その中から 5 種類のペプチドの組合せが大腸がんの検出に有用であることをこれまでに報告しました。今回は別コホートの患者群に対して、各ペプチドの濃度を測定し、既報のスクリーニング成績と比較することでその有用性を検証しています。

### 【研究の方法】

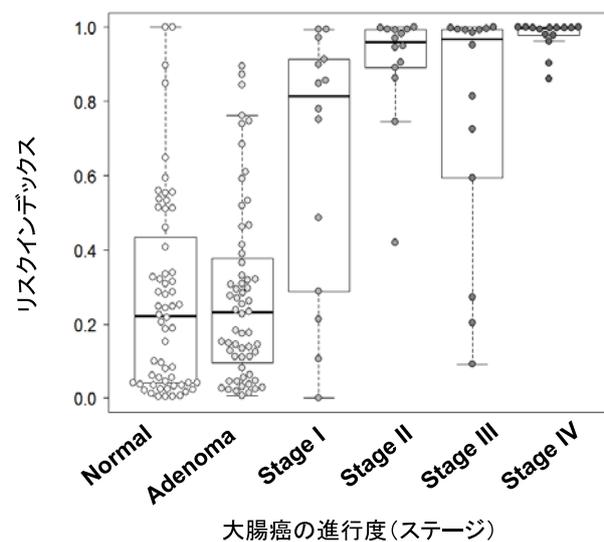
対象は京都府立医大病院外来受診者で、それぞれの群で性別と年齢を一致させた 56 人の大腸がん患者（それぞれの病期（ステージ 1~4）につき 14 症例）と、60 人の健常および 60 人の大腸腺腫患者としました。採取した血清は『ProtoKey®大腸がんリスク検査キット（以下「キット」）』（プロトセラ）で処理後、液体クロマトグラフィー質量分析法で 5 種類のペプチドを測定し、0~1 のリスクインデックス値を算出しました。

### 【結果】

リスクインデックス値は健常者に比べ、大腸がん各ステージで有意に高い値を示し、ステージに従って上昇しました（図 1）。

結果の中で注目すべきは、手術で根治が望めるステージ 2 までの段階でも有意に上昇し、大腸がんを早い段階で非侵襲的に診断できることが分かった点です。これらの結果から「キット」を使用した液体クロマトグラフィー質量分析法が大腸がんのスクリーニング検査法として期待できると考えられます。この検査でリスクインデックス値が高く出た受診者は医師による内視鏡検査を経て、最終的な診断結果が下されま

(図1) 5つの血清ペプチドの組み合わせ値(リスクインデックス)による大腸癌の血清診断



Uchiyama K, Naito Y, et al. J Gastroenterol 2018 in press

### 【今後の展望】

今後さらに症例数を重ねることにより、本法を用いたスクリーニング検査が早期大腸がん発見率の上昇や、死亡率の低下をもたらすのか、また大腸がんのスクリーニングのみならず、手術や抗がん剤による化学療法の治療効果判定における有用性についても検証が必要であると考えています。

本研究は文部科学省平成 23 年度「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」（研究代表者：八木信明（現朝日大学村上記念病院 教授）、研究課題：大腸がんの早期・精密化診断を実現するペプチドバイオマーカーの開発）による支援、科学研究費補助金基盤研究（B）平成 28-30 年度「高速高精度な選択反応モニタリング定量的質量分析法による大腸癌先制医療の確立」を受けておこなわれました。

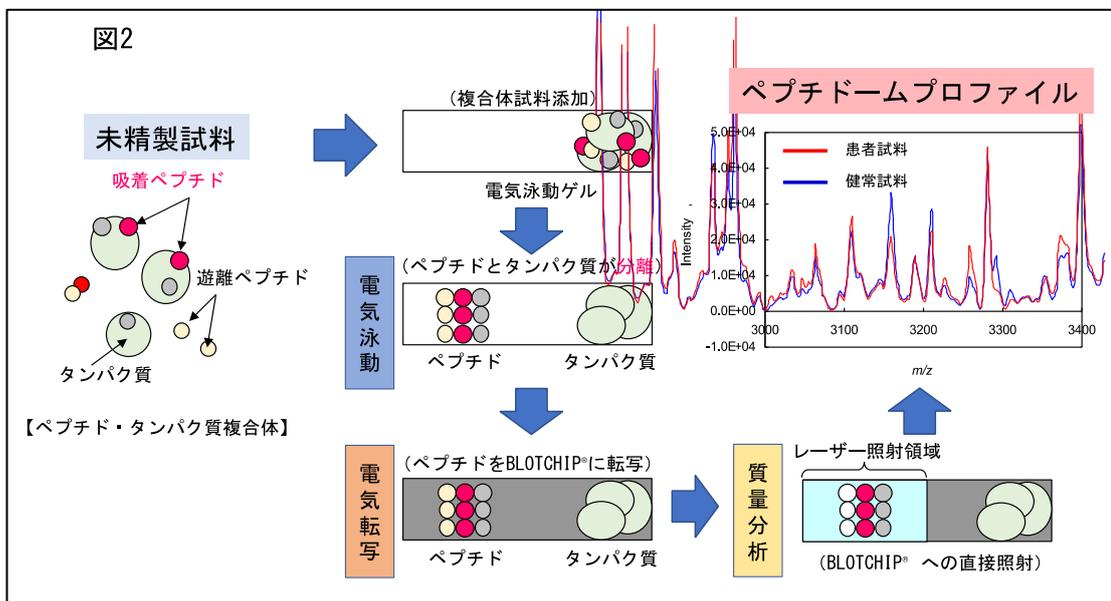
## 【用語解説】

### [1] BLOTCHIP<sup>®</sup>-MS 法

従来法は、ペプチドがタンパク質に結合するために、血清等の生体試料に含まれるペプチドの全量を測定できませんでした。BLOTCHIP<sup>®</sup>-MS 法によって初めてペプチドの全量を正確に定量できるようになりました。また、BLOTCHIP<sup>®</sup>は煩雑で長時間かかる操作を不要にした結果、多量の試料を短時間で測定できるようになり、従来のペプチドーム解析技術を変えました（図2）。

### [2] ProtoKey<sup>®</sup>大腸がんリスク検査キット

大腸がんリスクを反映する5種類のペプチド（タンパク質の断片）を質量分析計で測定する時に使用するキット製品です。測定には選択反応モニタリング（Selected Reaction Monitoring；SRM）法を使用します。血清に被検ペプチドの内部標準品を加えた後にSRM法で測定します。SRM法は、これまでの免疫化学法と違い、抗体を使わずに一回の操作で5種類のペプチドを高精度で測定できます（<http://www.protosera.co.jp/technology/blotchip/>）。



### ■京都府公立大学法人 京都府立医科大学

日本でも有数の歴史を誇る医科大学のひとつであり、全国でも珍しい病院発祥の医科大学です。長い歴史に培われた地域との繋がりを活かした臨床医療を中心に、行政機関や近隣大学との連携事業や、がん診療連携拠点病院として最先端のがん医療の提供や研究を進めており、本研究でも日本ではオピニオンリーダー的存在です。

<http://www.kpu-m.ac.jp/>

### ■株式会社プロトセラ（本社：兵庫県尼崎市）

ウシオ電機株式会社の連結子会社。独自開発のBLOTCHIP<sup>®</sup>-MS法で探索された新規ペプチドバイオマーカーを『ProtoKey<sup>®</sup>疾患リスク検査キット』として提供し、疾患の予防と早期発見に貢献します。またMPL法とBLOTCHIP<sup>®</sup>-MS法を組合わせたペプチドリガンド/受容体結合解析法で探索された新規ペプチドリガンドと新規受容体を『受容体関連医薬品』として提供し、安全性と効力の双方に優れる治療に貢献します。

<http://www.protosera.co.jp/>

■ウシオ電機株式会社（本社：東京都、東証 6925）

1964年設立。紫外から可視、赤外域にわたるランプやレーザー、LEDなどの各種光源および、それらを組み込んだ光学・映像装置を製造販売しています。半導体、フラットパネルディスプレイ、電子部品製造などのエレクトロニクス分野や、デジタルプロジェクターや照明などのビジュアルイメージング分野で高シェア製品を数多く有しており、近年は医療や環境などのライフサイエンス分野にも事業展開しています。

<http://www.ushio.co.jp>

本件に関するお問合せは、下記までお問い合わせください。

**【研究内容、技術に関するお問合せ】**

京都府公立大学法人  
京都府立医科大学大学院医学研究科  
消化器内科学教室 内藤裕二、内山和彦  
TEL.075-251-5519／FAX.075-251-0710

株式会社プロトセラ  
膜タンパク質&リガンド解析センター  
TEL.06-6415-9620／FAX.06-6415-9621／E-mail. [info@protosera.co.jp](mailto:info@protosera.co.jp)

**【リリースに関するお問合せ】**

ウシオ電機株式会社 コーポレートコミュニケーション課  
TEL. 03-5657-1007／FAX. 03-5657-1020／E-mail: [contact@ushio.co.jp](mailto:contact@ushio.co.jp)

以上