

社会にインパクトある研究

B. 健康長寿社会の実現

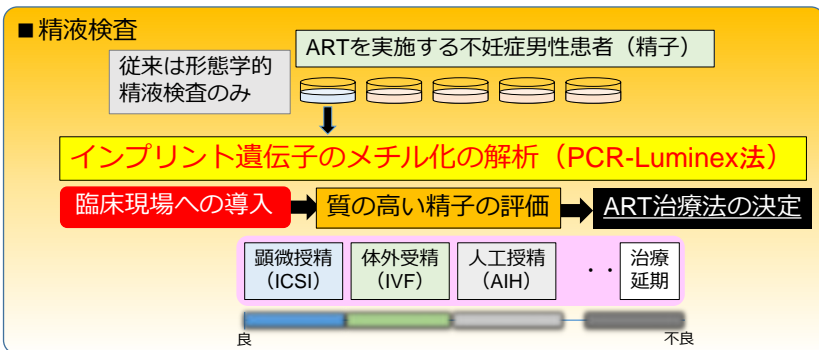
B-2 人に優しい個別化医療の開発・普及による
次世代医療構築と医療格差是正

研究・実践集



TOHOKU
UNIVERSITY

ヒト精子の質的機能評価に応用する ハイスループットDNAメチル化解析システムの開発

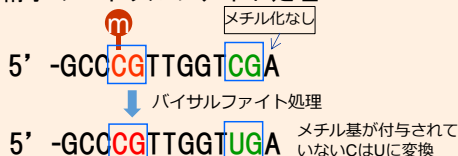


- 精子メチル化異常の検査法開発
- 迅速、安価で、正確な評価が可能
- 臨床の現場で実践的な世界初の画期的な診断法

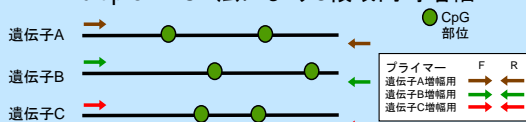
PCR-Luminexシステム

フローサイトメトリーを利用したマイクロビーズアレイ技術

1 精子のバイサルファイト処理

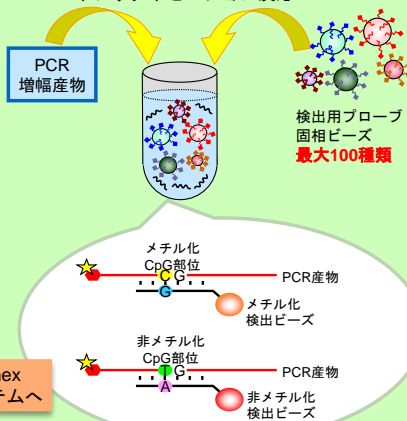


2 バイサルファイト処理後のDNAを Multiplex-PCR法により8領域同時増幅



3 Luminexによるメチル化部位の検出

ハイブリダイゼーション反応



質の高い精子の評価、より安全で、
効率の良いARTの実施

- ・ インプリンティング異常症の予防
- ・ 不妊治療時期の見極め
- ・ 受診者の経済的、精神的負担の軽減に貢献
- ・ 不妊治療時期の見極め

開発・推進

東北大学大学院医学系研究科 情報遺伝学分野

参考資料等

特許取得「インプリント異常症の発症リスク評価方法」（PCT出願：PCT/JP2012/003196）

論文発表「Sato A et al. Assessing loss of imprint methylation in sperm from subfertile men using novel methylation polymerase chain reaction Luminex analysis. *Fertil and Steril.* 95, 129-134, 2011.」他

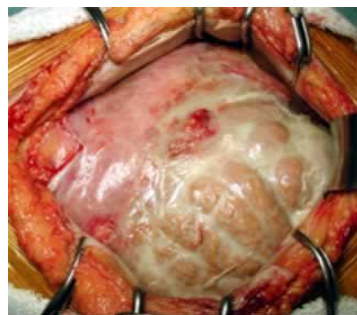
腹膜透析患者用の非侵襲腹腔内視鏡の開発



TOHOKU
UNIVERSITY



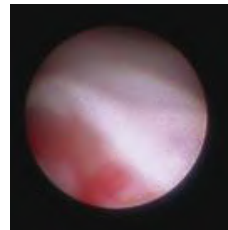
腹膜透析 (PD) は、留置したカテーテルを介して透析液の交換を患者自身で行う。



被嚢性腹膜硬化症 (EPS) 腸管表面が劣化し、強固な皮膜に覆われ、死に至ることがある。開腹以外に視認できず、5年程で自動的にPDからHDに移行することや最初からHDを行う原因になっている。



直径1mmの内視鏡を留置カテーテルに通して腹腔内に挿入観察する



非臨床試験でのシミュレーションブタを用いた試験で、腹膜血管や腹腔内組織が観察され、有効性が示された

■ 腹腔内を見れないことがQOLや社会的医療的ニーズの高い腹膜透析の普及を妨げている

腹膜透析 (PD) は、血液透析 (HD) に比して、

- 通院は月に一回程度 (HDは週に2~3回)
- 食事制限が緩い
- 連続的に透析が行われるので、体調変動が少ない
- 費用は1/8~1/10 (世界的な標準費用)
- 腹膜劣化や被嚢性腹膜硬化症の恐れがある



■ 留置カテーテルを通る非侵襲腹腔内視鏡 (ディスプレイザブル) を開発する

- PMDAの助言に基づいた内視鏡開発
- 非臨床試験での有効性および安全性の確認 (H28年度)
- 治験による有効性および安全性の確認 (H29年度予定)
- 医療機器承認申請の予定 (H29年度内)



■ 腹腔内観察により、患者の病態を正確に把握し、適切な時期まで腹膜透析が継続できる

開発・推進

東北大学大学院医学系研究科分子病態治療学分野

参考資料等

大腸がんの薬剤感受性・予後予測に関わる分子診断法の開発

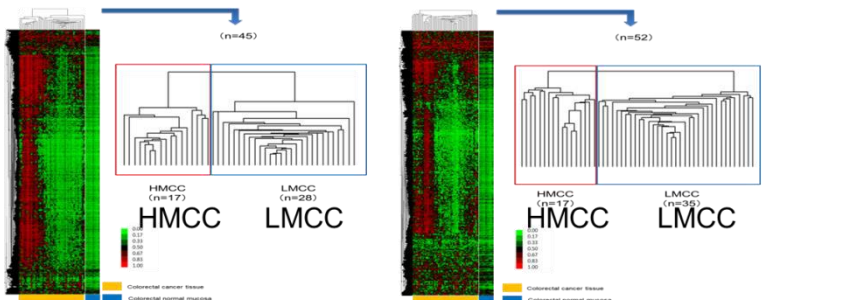


TOHOKU UNIVERSITY

- ◆ Infinium 450Kを用いたゲノムワイドDNAメチル化（メチローム）解析によりKRAS野生型大腸癌は2群に分かれる（HMCC群とLMCC群）

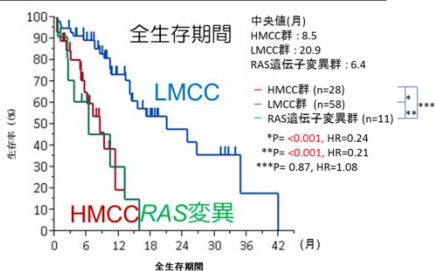
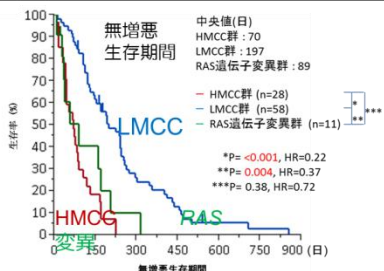
第1コホート45例

第2コホート52例



HMCC: highly methylated colorectal cancer, LMCC: low methylated colorectal cancer

- ◆ HMCC群はRAS変異陽性群と同様に無増悪生存期間および全生存期間が短い



- 進行再発大腸癌のKRAS遺伝子エクソン2野生型の症例について網羅的なメチル化解析を行い、これらの症例を高メチル化群（HMCC群：全体の約1/3の症例）、低メチル化群（LMCC群：全体の約2/3の症例）の2群に分類することで、抗EGFR抗体薬の治療感受性が異なることを明らかにした。
- 高メチル化群と比較して低メチル化群では抗EGFR抗体薬の治療効果が有意に良好であった。また、RAS遺伝子野生型大腸癌（KRAS遺伝子およびNRAS遺伝子に変異を認めない）においても、同様の結果を得た。
- このメチル化状態による分類によって、従来抗EGFR抗体薬感受性と診断されていた症例の中から、真の治療感受性群、あるいは治療抵抗性群を抽出することが可能である。

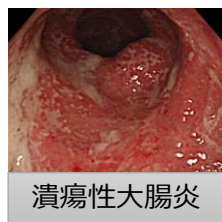
開発・推進

東北大学加齢医学研究所（臨床腫瘍学分野）

参考資料等

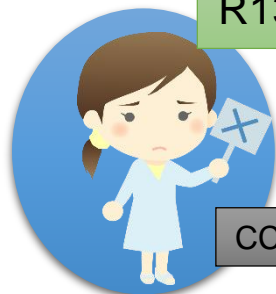
- Ouchi K, et al. DNA methylation status as a biomarker of anti-epidermal growth factor receptor treatment for metastatic colorectal cancer. *Cancer Sci.* 106: 1722-29, 2015
- 特許出願：大腸癌に対する薬物療法の感受性を予測する方法（特願2014-212503号）

チオプリンの副作用をほぼ確実に予測する遺伝子検査



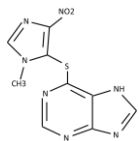
一生に一度の
遺伝子検査で判定

NUDT15遺伝子
R139C多型検査



CC

服用不可！



RR,RC

安心して服用可能

- チオプリン製剤は炎症性腸疾患など様々な疾患の治療で有用である
- しかし、服用開始後の早期に全脱毛や高度の白血球減少を起こす人がいる

この遺伝子検査をすることで

- 100人に1人の脱毛・高度白血球減少を引き起こす人を事前に発見
- 残りの99%の人が、安心してチオプリン製剤を服用することができる

開発・推進

東北大学病院消化器内科 角田グループ

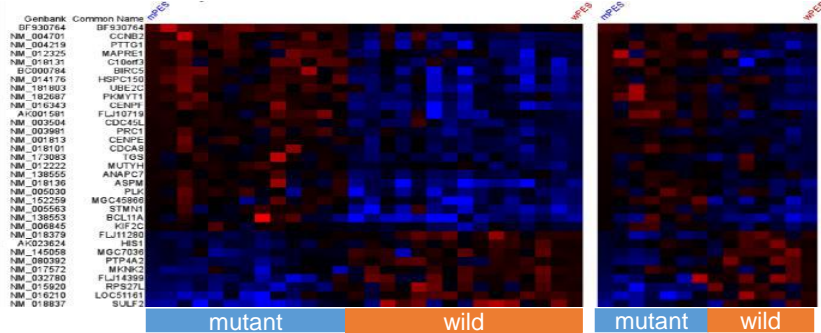
参考資料等

角田ら「チオプリン製剤による副作用の危険性の判定方法」(特願2015-91401)

Kakuta Y, Naito T, Onodera M, Kuroha M, Kimura T, Shiga H, Endo K, Negoro K, Kinouchi Y, Shimosegawa T. NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD. Pharmacogenomics J. 2015 Jun 16.

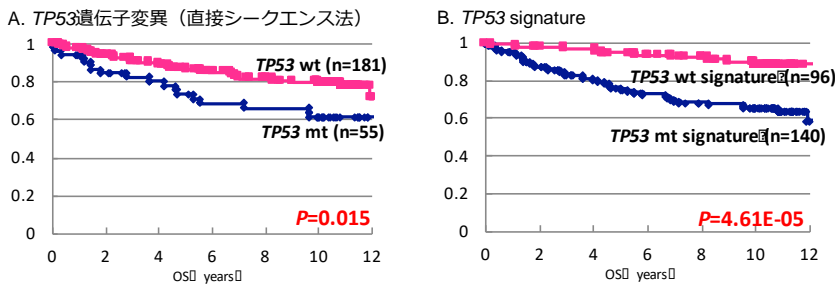
TP53ステータス遺伝子発現プロファイル (TP53 signature) による乳がんの予後予測および治療効果予測法の開発

図1. TP53 signature



- がん抑制遺伝子TP53の遺伝子変異は乳がんの予後不良因子であることが知られているが、簡便な診断方法がなく、臨床応用されていない。
- 我々はTP53遺伝子変異の有無を診断する遺伝子発現プロファイル(TP53 signature)を開発した(図1)。
- TP53 signatureは、TP53遺伝子の直接シーケンス法よりも予後の予測性が高く(図2)、他の予後と関連する臨床病理学的因子とは独立した予後因子であった(表1)。

図2. TP53遺伝子変異とTP53 signatureの予後予測性(生存期間)



- TP53 signatureは抗がん剤感受性の予測も可能である。
- 上記は大規模なメタ解析の結果からも検証されている。
- 現在TP53 signatureを診断可能な体外診断薬を開発中である。
- 本診断キットの開発により、乳がんの予後や抗がん剤感受性の正確な予測が可能となり、乳がん治療の最適化に寄与すると期待される。

表1. 予後との関連性に関する多変量解析

Variable	251 Swedish dataset			295 Dutch dataset					
	Overall survival			Recurrence free survival			Overall survival		
	HR [†]	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
ER [†]	1.79	0.73-4.37	0.20	1.17	0.84-1.63	0.36	1.13	0.77-1.67	0.54
HER2 [†]	1.32	0.99-1.76	0.06	1.35	0.96-1.89	0.08	1.83	1.24-2.73	0.00264
Lymphnode (versus negative node)	3.49	2.01-6.06	8.56E-06	0.87	0.61-1.25	0.45	0.89	0.57-1.40	0.62
TP53 status (versus wild type) [‡]	3.08	1.52-6.24	1.79E-03	2.63	1.58-4.35	0.000179	4.11	1.89-8.95	0.000368

開発・推進

東北大学加齢医学研究所 臨床腫瘍学分野

参考資料等

- Takahashi S. et al. Prediction of breast cancer prognosis by gene expression profile of TP53 status. Cancer Sci 99: 324-32 (2008)
- 特許第4370409 「がんの予後予測法」 特許権者：国立大学法人東北大学 発明者：石岡千加史、高橋信

腸管不全関連肝障害に対する魚油由来 ω 3系脂肪製剤 Omegaven®の有用性と安全性の検討 薬事承認を目的とした臨床治験の推進

- 腸管不全（静脈栄養）関連肝障害は致命的な合併症
- 魚油由来 ω 3系静脈注射用脂肪製剤（Omegaven®）
腸管不全関連肝障害に非常に有効
- 欧州では ω 3系脂肪の補給に対し適応あり
- 腸管不全関連肝障害に対する適応はない
- 日本国内で承認、販売されている静脈注射用脂肪製剤は肝機能障害をきたすリスクの高い大豆由来製剤のみ
- 医療上の必要性、緊急性は極めて高いが開発は難航
- 医師主導治験を！！



開発・推進

東北大学小児外科、東北大学大学院医学系研究科 発生・発達医学講座小児外科学分野

平成23年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服 研究事業）

小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究

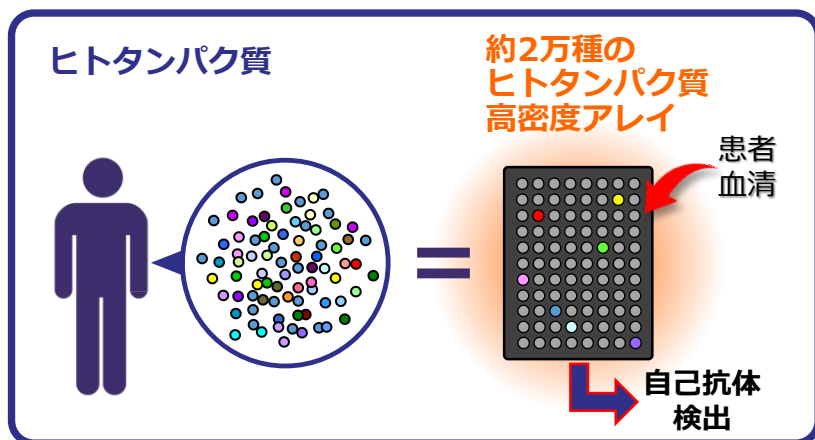
平成24～25年度厚生労働省科学研究費補助金（希少性疾患に対する移植医療の技術確立に関する研究）

腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究

参考資料等

緑内障患者における自己抗体の網羅的探索

産業技術総合研究所 機能プロテオミクス
チームとの共同研究(五島直樹先生、福田
枝里子先生、山口圭先生)



世界初の網羅的自己抗体スクリーニング技術
による、緑内障診断に有用な自己抗体の検出

- 緑内障は回復しない視野障害であり、早期発見、早期治療が重要
- 自己抗体の網羅的解析により緑内障を判別する血液中バイオマーカーの同定
- 緑内障に特徴的な自己抗体を検出する診断キットの開発

→ 本研究により

- ・ 簡便かつ低侵襲に緑内障を早期発見
- ・ 患者の視野、視力維持によるQOLの向上
- ・ 医療費の削減

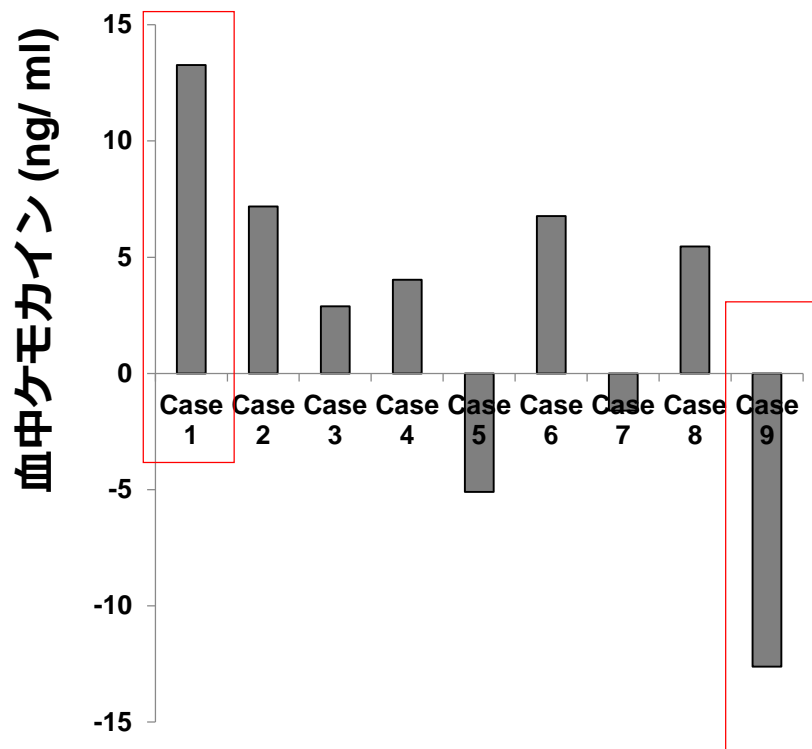
開発・推進

東北大学医学系研究科 眼科学分野

参考資料等

Goshima et al. Nature methods, 2008, Maekawa et al. Nature, 2011

免疫チェックポイント阻害薬使用における免疫関連副作用の予測方法



- 免疫チェックポイント阻害薬を使用する患者における副作用の早期予測システムを開発
- 治療開始6週目で免疫関連副作用の出現とその種類を予測する
- 癌治療を不必要に止めず、副作用が重症化した時にかかる高額コストを回避することを可能にする

開発・推進

東北大学医学系研究科皮膚科学研究室（藤村研究班）

参考資料等

Fujimura et al. Isolated ACTH deficiency possibly caused by nivolumab in a metastatic melanoma patient. J Dermatol 2016, in press.
特願2016-131913: 免疫チェックポイント阻害薬使用における免疫関連副作用の予測方法