

母体免疫活性化の影響を診断する方法の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学

教授 島田 昌一

プロジェクト概要

妊娠中の母体が感染症に罹患したり、強い精神的なストレスを受けると、図のように生まれる子の自閉スペクトラム症の罹患率が上昇したり、成人した後も統合失調症、うつ病、依存症などの精神疾患の罹患率が上昇することが知られている。これらの原因として、妊娠中の母体での強い免疫活性化が子の脳にも波及し、小児期から成人期までの神経回路やシナプスの発達に影響を与えると考えられている。母体免疫活性化が一因となる発達障害や精神疾患に対して早期介入による様々な治療法が提唱されている。しかし、母体免疫活性化の影響をどの程度子供が受けているかを的確に診断する方法が見つかっていない。我々は動物実験でマウス血清の微量成分を測定し多変量解析の技術を駆使して、母体免疫活性化の影響を受けた仔マウスを高い診断率で区別することができる新しい方法を開発した。また、ヒトの自閉スペクトラム症の

血漿検体を用いた解析でも有望な結果を得た。

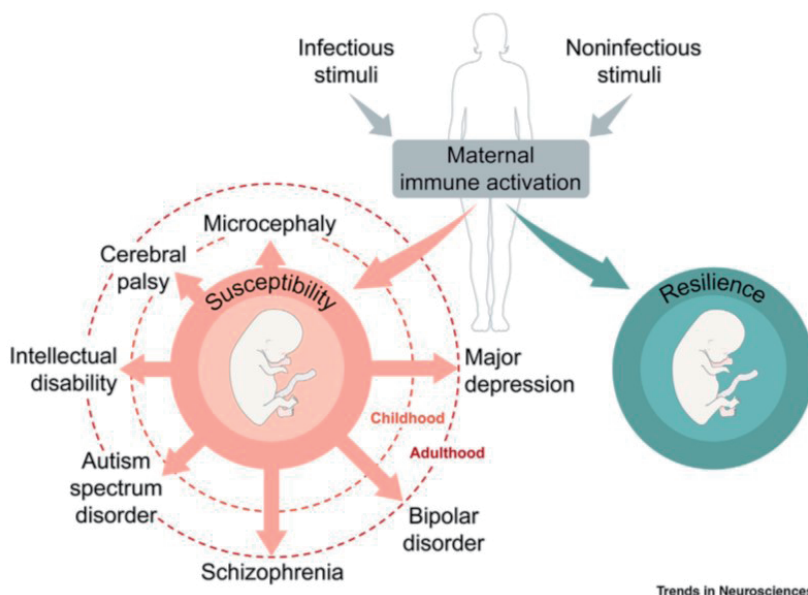
対象疾患：自閉スペクトラム症、薬物依存症

特許情報：出願日：2020年4月10日、特願2020-070882
「発達障害、依存症、及び精神疾患を検査する方法」

出願人：大阪大学

技術の特徴：

- ・自閉スペクトラム症の乳児期における早期診断への応用の可能性
- ・診断の客観的指標（数値データ）となりうる可能性
- ・自閉スペクトラム症のサブタイプの分類や診断への可能性



Meyer U, Trends in Neurosci 42:793-, 2019 より引用

リアルタイムコアゲノム解析による 非結核性抗酸菌症の迅速・高精度同定法の確立および臨床応用

プロジェクト
責任者

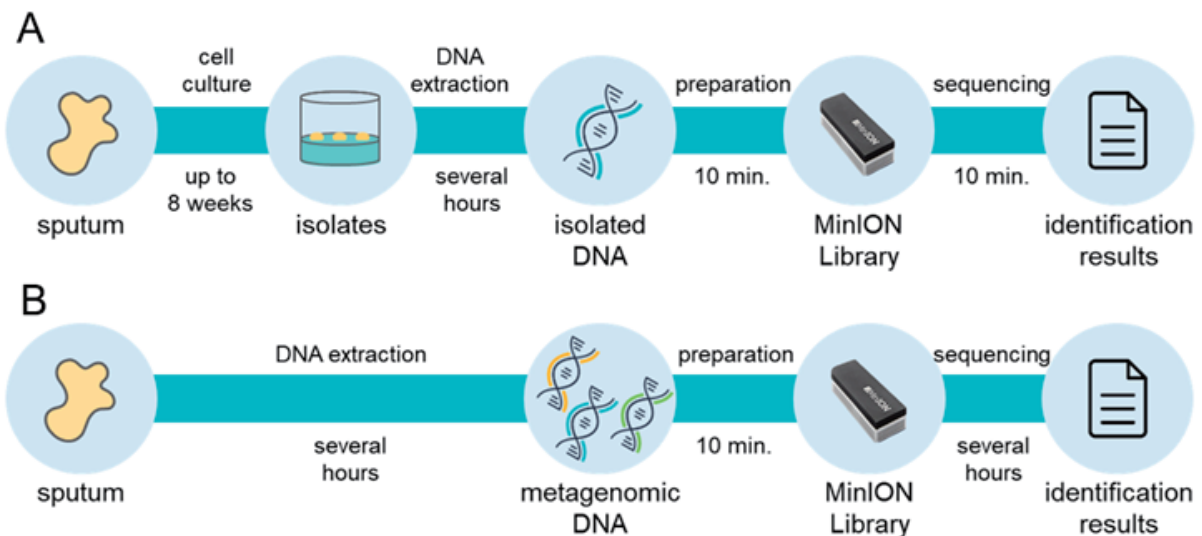
大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

特任助教 福島 清春

プロジェクト概要

非結核性抗酸菌症 (NTM症)は近年増加しており、迅速な診断手法の開発が求められているが、培養検査を用いた従来の検査手法では原因菌同定のために何週間もの日数を要する。申請者らはナノポアシーケンス手法と独自のNTMデータベース及びソフトウェアによるコアゲノム解析により培養検体において約10分程度で亜種同定まで可能な手法を確立した。すでに抗酸菌症患者検体を用いて、喀痰検体からの直接同定への応用も可能であることを確認している。このため、実地臨床における診断から治療までのタイムスケジュールを大幅に短縮することが出来る。

ダイレクトシーケンス技術によるNTM症の迅速その場同定



非結核性抗酸菌症は近年増加しているが、培養検査を用いた従来の検査手法では原因菌同定のために何週間もの日数を要し同定可能な菌種も限られている。迅速かつ網羅的菌種同定および薬剤耐性の有無も正確に同定可能な手法を確立し、前向き臨床試験においてリアルタイム解析の有効性を検証する。

病的ペリオスチン測定装置の開発

プロジェクト
責任者

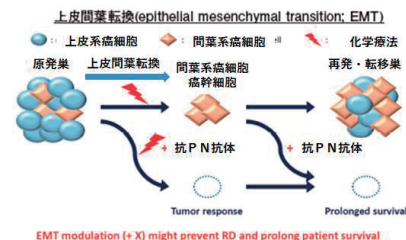
大阪大学大学院医学系研究科 先端分子治療学

特任教授 谷山 義明

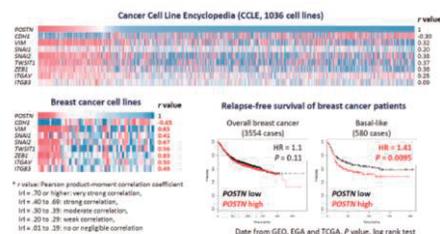
プロジェクト概要

現在、化学療法抵抗性の原因として上皮間葉転換が有力な機序と考えられている。抗がん剤抵抗性の間葉系癌細胞が後に間葉上皮転換を起こし蔵相すると考えられている（右図）。次に、具体的な標的を探索するため、米国UCSD校との共同研究から1000人以上の悪性腫瘍の症例の組織検体を用いて8つの間葉系マーカー最も強い相関のある因子を網羅的に探索した。その結果、ペリオスチン遺伝子を見出した。特に、乳癌においてはペリオスチン遺伝子の発現と上皮間葉転換の関係がより鮮明な関係を持っていた。さらには、Basal type（主にトリプルネガティブ乳癌：TNBC）においてはその予後とも強い相関があることが判明した。ペリオスチン遺伝子にはエクソンの脱落するスプライシングバリエーションがあるため化学療法抵抗性モデルでどのエクソンの発現が強く変化するか精査したところ、ペリオスチン・エクソン21であることが判明した（右図）。そこで、エクソン21を抗原とする病的ペリオスチン中和抗体を用いてTNBCを用いた化学療法抵抗性モデルに投与したとこと、再発を著明に抑制することを確認している。（特許獲得済み）さらには、血中病的ペリオスチンを測定する診断薬も開発（特許申請済み）し、コンパニオン診断薬としての可能性を検討している。

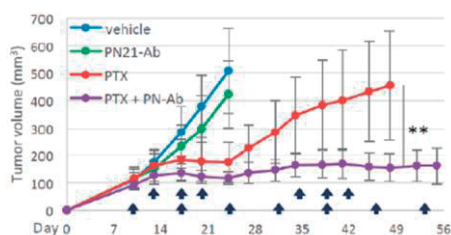
さらに乳癌以外の悪性腫瘍に加えて、ステロイド抵抗性アトピー性皮膚炎、ステロイド抵抗性喘息、糖尿病性網膜症、肺線維症など様々な慢性炎症性疾患に病的ペリオスチンは分泌されており診断薬としての可能性を秘めている。



化学療法抵抗性（早期再発）獲得メカニズム

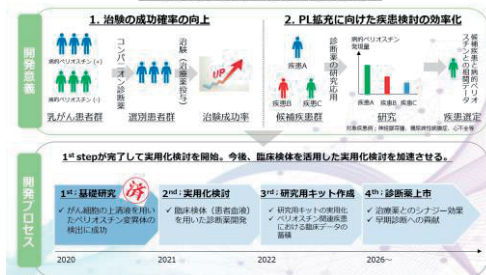


抗がん剤治療後に残存する治療抵抗性乳がん（間葉系転換した癌）ではペリオスチンの発現が亢進しており、予後と逆相関する。



抗がん剤投与後再発はペリオスチンエクソン21中和抗体併用で著明に抑制され、同時にEMTの抑制を伴う。

“コンパニオン診断薬を開発することにより、治療成功率の向上と、PI標薬に向けた疾患検討の効率化が期待できる。”



対象疾患：慢性炎症性疾患

特許情報：国内出願済み

技術の特徴：病的ペリオスチンのみを測定する

市場性、開発における課題：様々な臨床での疾患で測定する必要がある。

希望する企業連携の内容：ライセンスアウトする企業連携を求めている。

IgGの糖鎖解析による慢性炎症性疾患診断法の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 生体病態情報科学

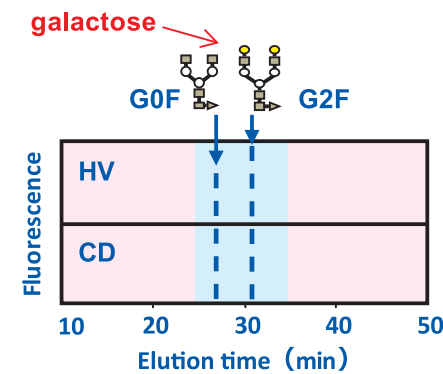
教授 三善 英知

プロジェクト概要

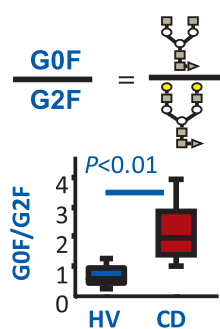
概要：近年IgGのもつ糖鎖機能が大変注目されている。これまで、私達は、HPLCを用いたIgGの糖鎖解析によって、炎症性腸疾患（IBD）を鑑別する方法を発見した。さらに、ABAとGSL-IIというレクチンがクローン病患者由来のIgGと親和性の高いことを見だし、IBDの鑑別診断に対する有用性を証明した。本プロジェクトでは、IBDを含む慢性炎症の診断およびその活動性評価に対するIgG糖鎖キットの有用性を検証する。

HPLCでIgGの糖鎖を解析したところ、クローン病患者においてガラクトース欠損IgGが増加していた

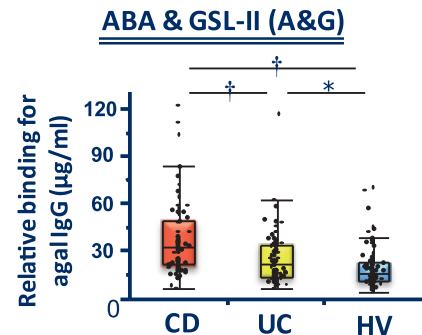
ABAとGSL-IIを使ったDual lectin ELISAを確立した



Am J. Gastroenterology 103(5) 1173-81, 2008



HV：健常者、
CD：クローン病
UC：潰瘍性大腸炎



IBD Journal 19(2) 321-31, 2013

対象疾患：炎症性腸疾患(IBD)を含む慢性炎症疾患

特許情報：IBDの鑑別診断で国内／国際特許成立 (LSIPファンド) 特願2006-140457, PCT/JP2007/060257；レクチンを用いた慢性炎症の評価で国内特許出願特願 2010-119099

技術の特徴：慢性炎症の活動性を示すガラクトース欠損IgGを定量できるキットを開発し、その有用性を検討する。

市場性：日本における炎症性腸疾患患者は、年々増加し、現在12万人を超える。欧米におけるその患者数は、約10倍は存在すると言われ、具体的な診断キットができれば200～300億円の市場規模が見込まれる。

開発における課題：HPLCを使えば、そのまま有用な診断マーカーになるが、時間がかかることや、多検体処理が難しい。またレクチン-抗体ELISAの場合も血清からIgGを精製するステップが煩雑である。そこで、自動IgG精製レクチン-抗体ELISA法の開発と、ガラクトース欠損IgGに対する特殊抗体の作成を行う。