研究・事業名

プロテオーム解析による神経芽腫の治療開発

研究・事業実施期間

2023年(令和5年) 4月1日～ 2024年(令和6年) 3月31日

交付決定額

2,500,000円

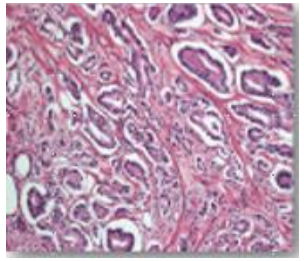
神戸大学医学部附属病院　小児科　西村　明紘

1．研究・事業の概要（イメージ図）

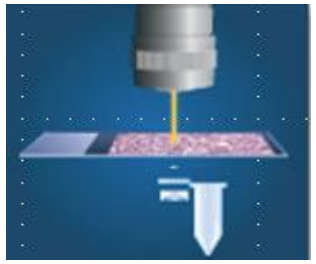
神経芽腫FFPE標本からのプロテオーム解析

レーザーマイクロダイセクション
で腫瘍部位を精密に分離して回収

FFPE Tissue

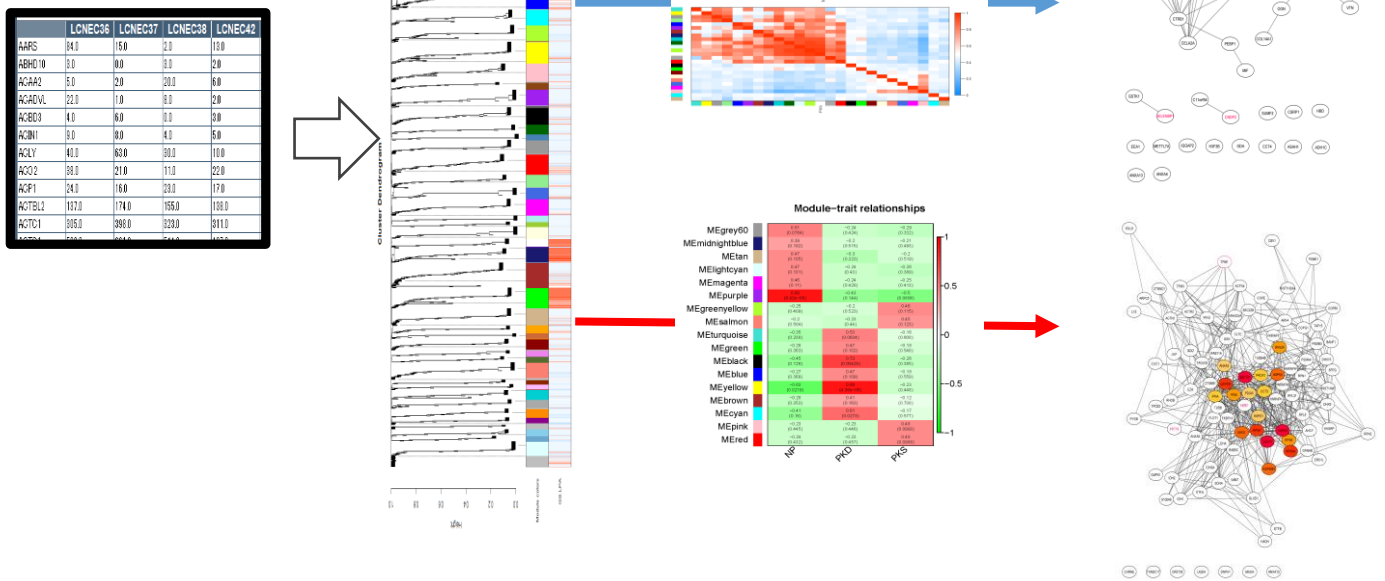


DIRECTOR® Tissue Microdissection



超高感度液体クロマトグラフィー質
量分析法(LC/MS)

Network-based Discovery Bioinformatics Analysis



得られたタンパク質定量データを独自のバイオインフォマティクス解析技術を駆使して解析、神経芽腫を新たなサブグループに分類する。

各サブグループで活性化する経路や中心的調整因子となるタンパク質を同定。

さらに、臨床情報と統合的に解析することによって、神経芽腫の病態解明ならびに新規治療標的分子の同定を行う。

2. 研究・事業の内容

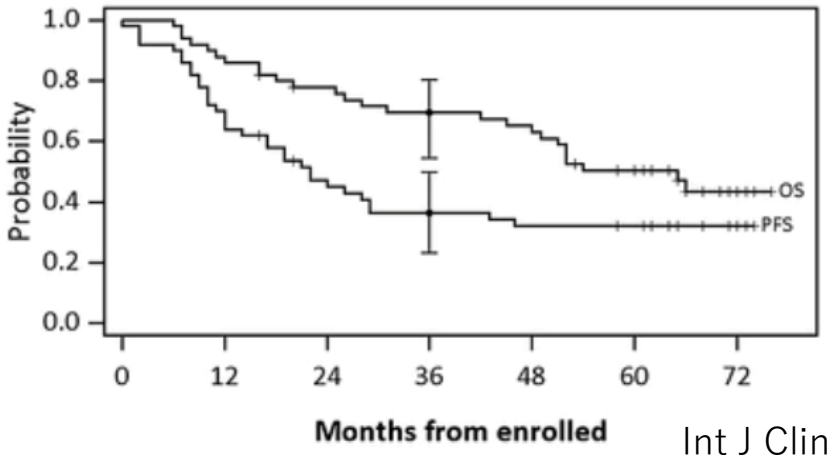
本研究の目的・意義：

・神経芽腫は最も頻度の高い小児悪性固形腫瘍であり、生命予後は未だ不良である

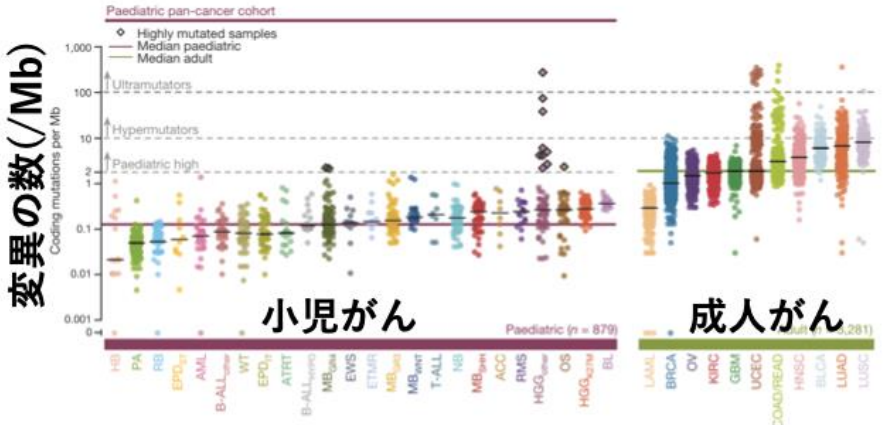
・予後改善が急務であるが網羅的遺伝子解析で再現性のある遺伝子異常が少ない

・翻訳後修飾などさまざまなメカニズムが関与しているため、遺伝子発現とタンパク質発現は必ずしも一致しない.

→正確な病態解明と治療標的分子の発見のためにはプロテオーム解析が必須である



Int J Clin Oncol. 2018.



Nature. 2018.

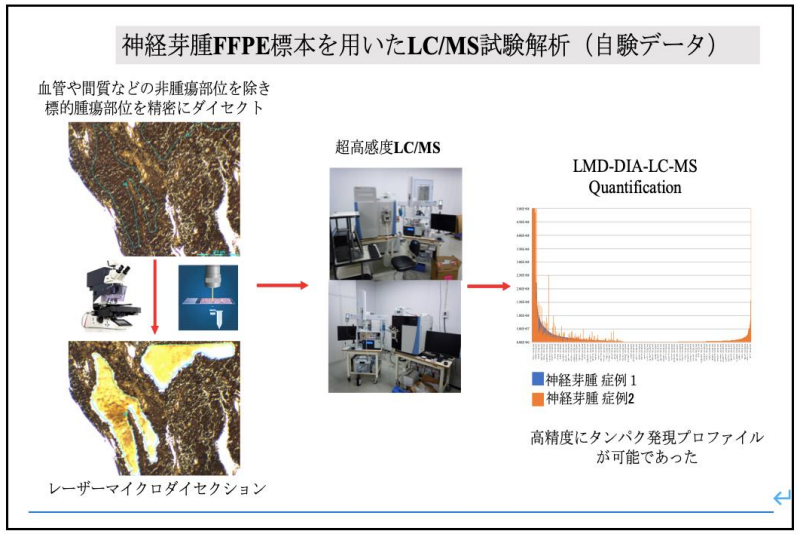
2. 研究・事業の内容

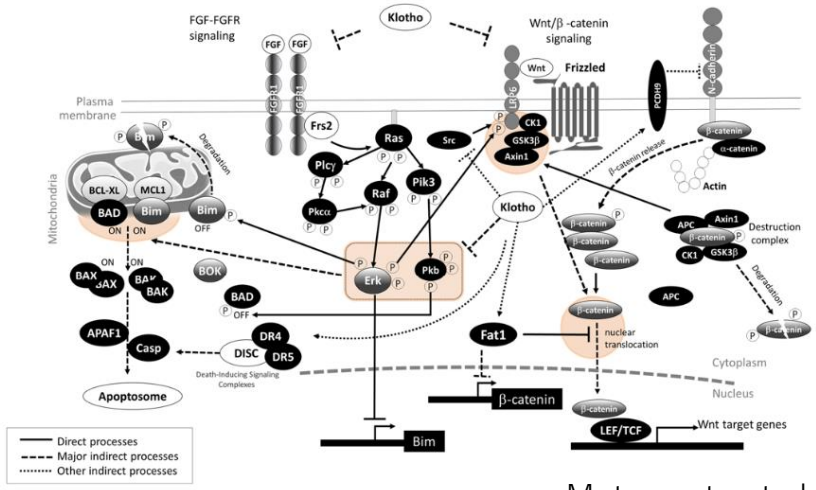
本研究の方法・手段：

・FFPE (ホルマリン固定パラフィン包埋) 標本から
レーザーマイクロダイセクション (LMD) で腫瘍細胞のみを回収する

・独自前処理技術で検体を処理後、超高感度LC/MSで腫瘍細胞の
タンパク質プロファイルを入手

・タンパク質プロファイルにネットワーク解析を行い、ハブタンパク質や治療標的
分子を特定する



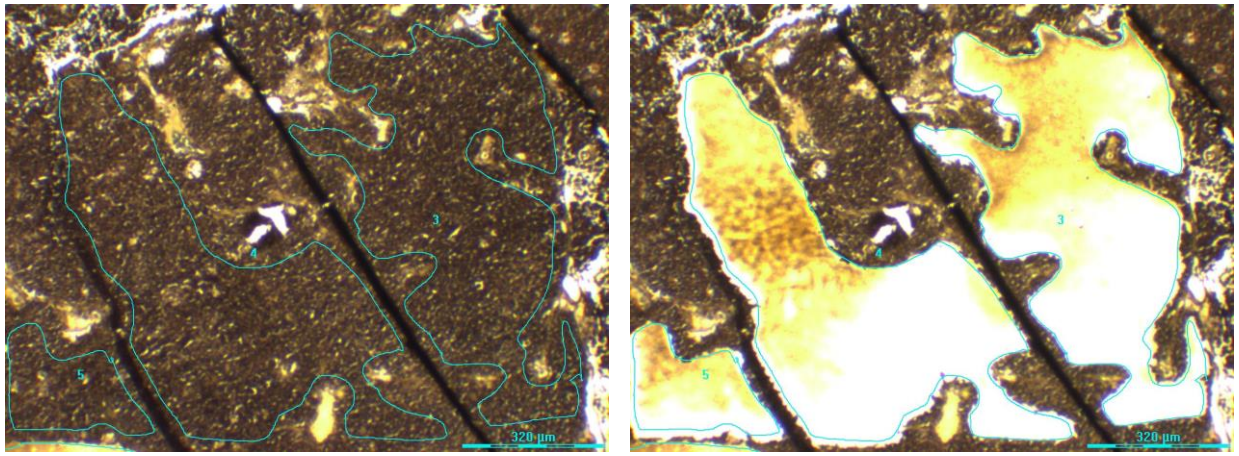


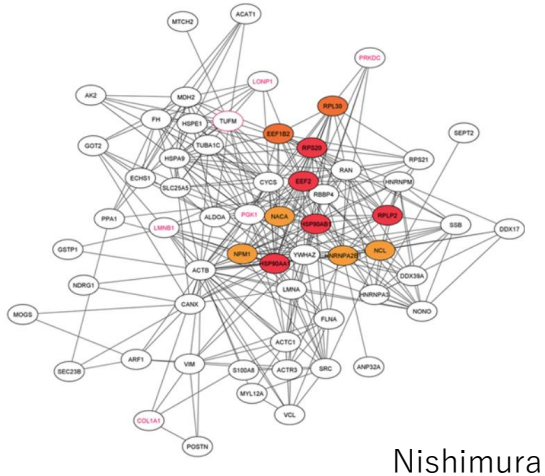
Matsumoto et al. Sci rep. 2022.

2. 研究・事業の内容

本研究の特徴・独自性：

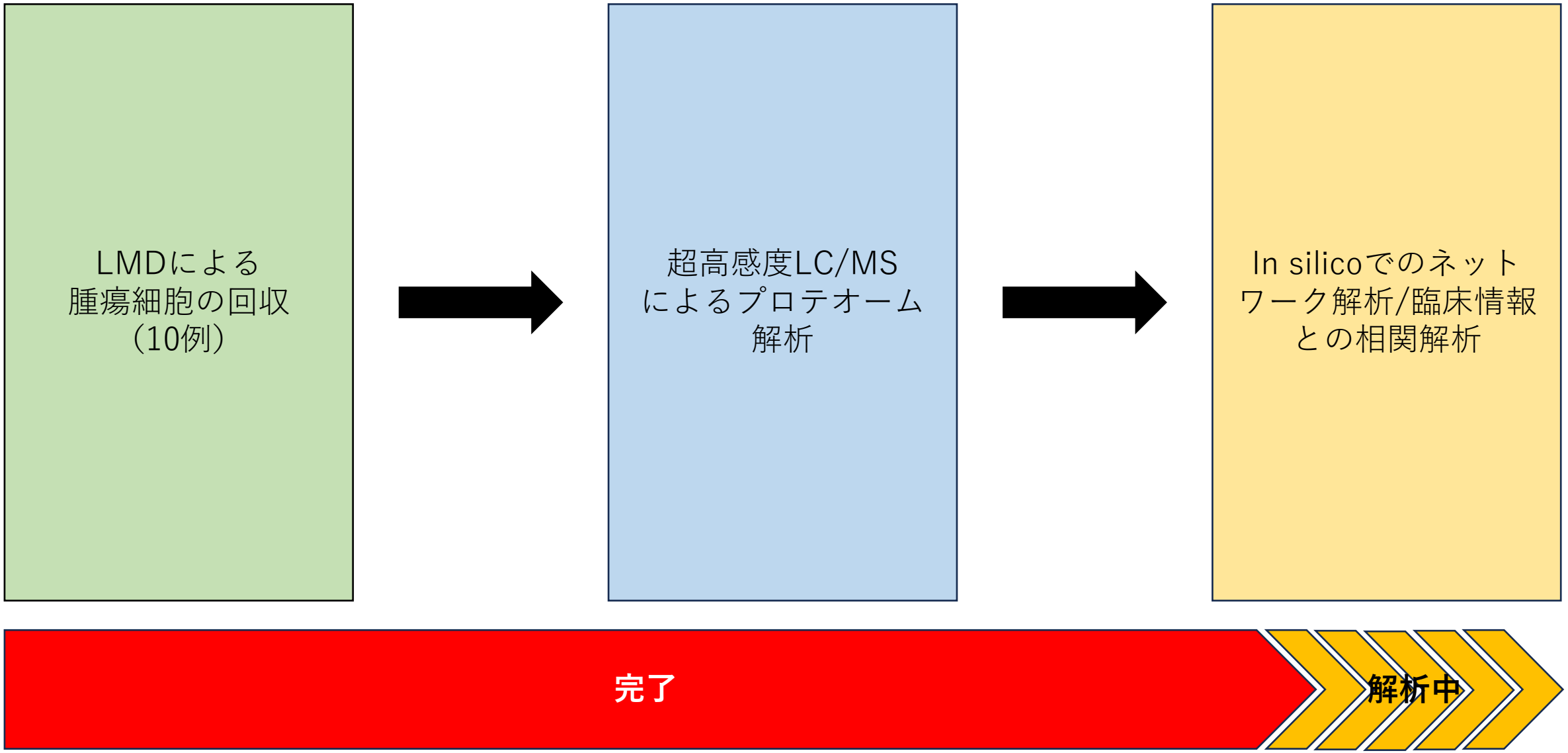
- 臨床情報と連結したFFPE標本を用いるため、**予後との相関解析が可能**となった
- FFPE標本を用いることで希少がんである神経芽腫でも複数検体を解析できる
- LMDを用いることで、**極めて高精度な腫瘍細胞特異的タンパク質プロファイルの入手が可能**
- ディスカバリーバイオインフォマティクスを用いることで、従来のプロテオーム解析では不可能であった**タンパク質発現の因果関係の解析が可能**である





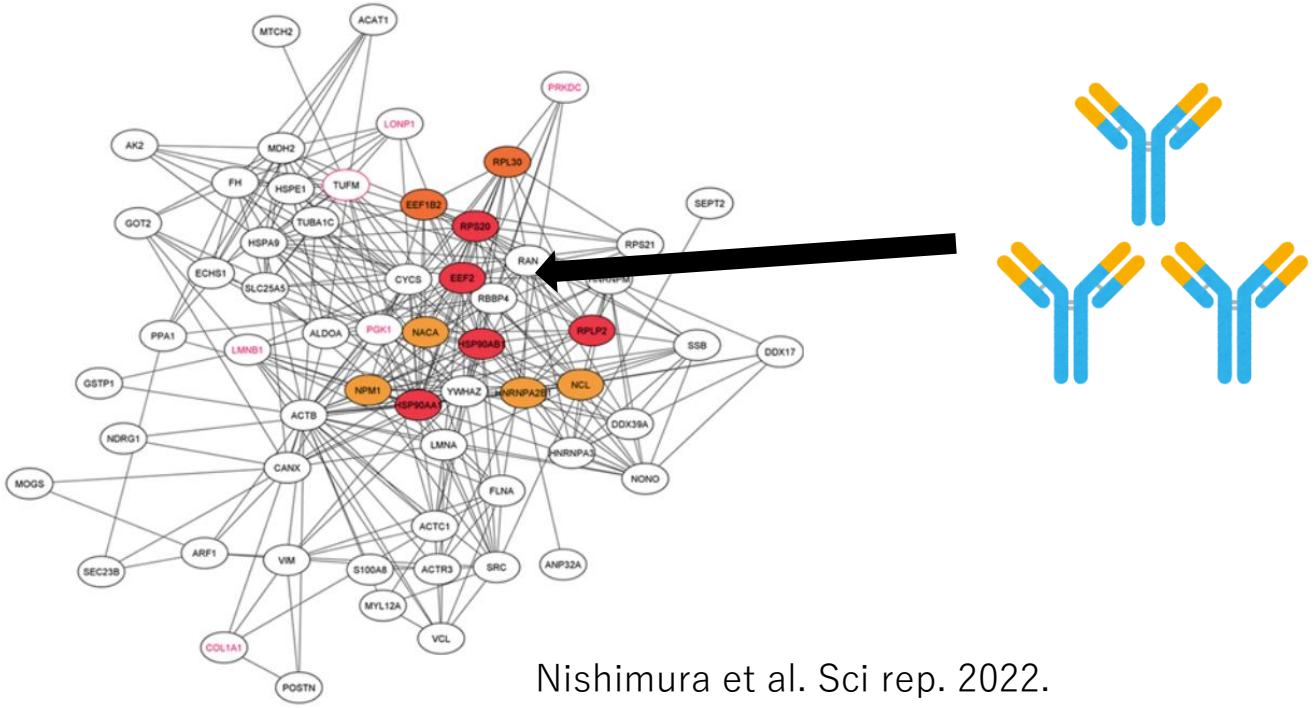
Nishimura et al. Sci rep. 2022.

3．目的達成状況


LMDによる
腫瘍細胞の回収
（10例）
超高感度LC/MS
によるプロテオーム
解析
In silicoでのネット
ワーク解析/臨床情報
との相関解析
完了
解析中

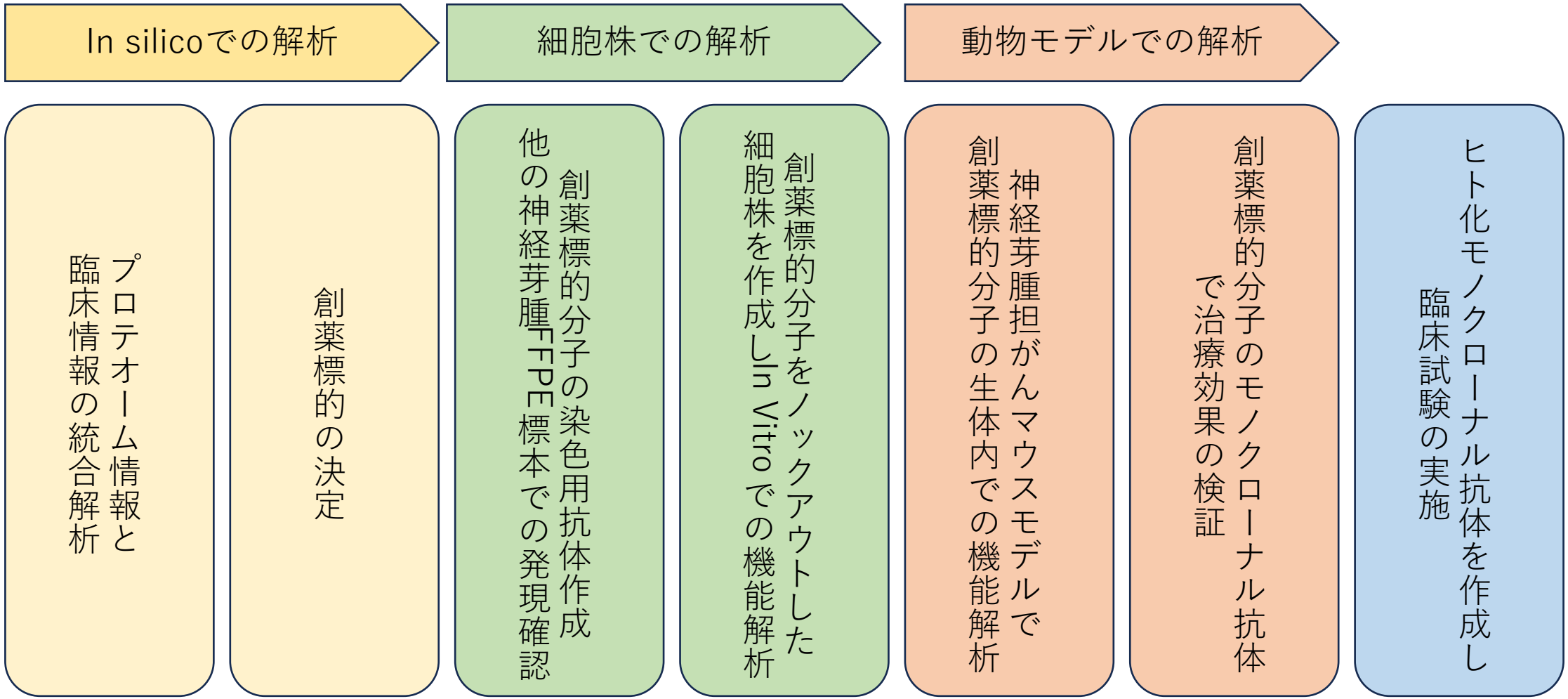
4. 研究・事業により期待される効果／神戸医療産業都市の発展に与える効果

- 神経芽腫の病態解明や予後不良因子の同定が可能となる
- 疾患特異的治療薬の候補分子の同定が可能となる
  →神戸市内に拠点を置く製薬会社と共同で抗体医薬の開発を行い、
  神戸発の新規治療薬を世界に発信する



Nishimura et al. Sci rep. 2022.

3．今後の展開


In silicoでの解析
細胞株での解析
動物モデルでの解析
プロテオーム情報と臨床情報の統合解析
創薬標的の決定
創薬標的分子の染色用抗体作成他の神経芽腫FFPE標本での発現確認
創薬標的分子をノックアウトした細胞株を作成しIn Vitroでの機能解析
神経芽腫担がんマウスモデルで創薬標的分子の生体内での機能解析
創薬標的分子のモノクローナル抗体で治療効果の検証
ヒト化モノクローナル抗体を作成し臨床試験の実施