



平成 30 年 2 月 13 日
国立大学法人東京大学
医科学研究所

がん診断法に関する特許のライセンス契約を
アボットラボラトリーズと締結

1. 発表者

村上 善則（東京大学医科学研究所 所長）

2. 発表のポイント

東京大学医科学研究所（村上善則所長）は診断薬開発企業であるアボットラボラトリーズ（本社：米国・シカゴ；以下、同社とする）との包括的戦略共同研究に基づき、膀胱がんおよび肝臓がんの早期診断を可能とする新たな検査法を確立した。本法を早期に実用化するため、東京大学の産学連携業務を担う株式会社東京大学 TLO を通じ、同社に対して関連特許及び特異抗体の独占的使用権のライセンス契約（特許実施許諾契約）を締結しました。

3. 発表概要

特許およびライセンスの概要

特許番号： 特許第 5754844 号

発明の名称：泌尿器科がんの検査方法及び検査用キット

権利者：国立大学法人東京大学 国立大学法人高知大学

登録日：2015 年 6 月 5 日

公告番号：WO2017057778 (A3)、US2017089905、

発明の名称：METHODS OF DIAGNOSING HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND PANCREATIC CANCER

出願人：国立大学法人東京大学 アボットジャパン（株）

出願日：2017 年 4 月 6 日

公告番号：WO2014027701 (A1)、JP2015527562、US20144045196 (A1)、CN104755935

発明の名称：METHODS OF PROGNOSIS AND DIAGNOSIS OF CANCER

出願人：国立大学法人東京大学 アボットジャパン（株）

出願日：2016 年 5 月 20 日

3. 発表概要

ライセンスした技術・方法・特異抗体の具体的な内容

東京大学医科学研究所腫瘍細胞社会学分野に於いて清木元治（せいき もとはる）教授（現：東京大学名誉教授、金沢大学特任教授）、越川直彦（こしかわ なおひこ）准教

授（現：人癌病因遺伝子分野・客員教授、神奈川県立がんセンター臨床研究所・部長）の研究グループは、がん細胞で特異的に産生される単鎖型ラミニン $\gamma 2$ （注1 以下、ラミニン $\gamma 2$ 単鎖）だけに反応する特異抗体（注2）の作製に成功した。同社との包括的戦略共同研究（注3）の課題として本抗体を用いた診断薬開発研究を開始した。以後、日本医療研究開発機構（AMED）最適展開支援プログラム（A-STEP）からの支援を受け、本抗体を全自動化学発光免疫測定法（注4）で測定する装置に用いた測定キット（プロトタイプ診断薬）を開発した。本測定キットを用いて*他医療機関と共同で臨床検体を解析することにより、ラミニン $\gamma 2$ 単鎖が膀胱がん（注5）患者尿や肝細胞がん（注6）患者血清で健常人に比べ有意に高値を示し、早期診断に有用なバイオマーカーであることを確認した。本研究には AMED 橋渡し研究加速ネットワークプログラム、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムの支援を受けた。

*高知大学、聖マリアンナ医科大学、金沢大学、神奈川県立がんセンター

4. 参考文献

1. Koshikawa N, Minegishi T, Nabeshim A & Seiki M: Development of a New Tracking Tool for the Human Monomeric Laminin-gamma 2 Chain In Vitro and In Vivo (vol 68, pg 530, 2008). *Cancer Research* 2016, 76(3):762-762.
2. Koshikawa N, Minegishi T, Nabeshima K & Seiki M: Development of a new tracking tool for the human monomeric laminin- $\gamma 2$ chain in vitro and in vivo. *Cancer Research* 2008, 68(2):530-536.
3. Kiyokawa H, Yasuda H, Oikawa R, Okuse C, Matsumoto N, Ikeda H, Watanabe T, Yamamoto H, Itoh F, Otsubo T, Yoshimura T, Yoshida E, Nakagawa M, Koshikawa N & Seiki M: Serum monomeric laminin-gamma2 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2017;108:1432-1439.
4. Nakagawa M, Karashima T, Kamada M, Yoshida E, Yoshimura T, Nojima M, Inoue K, Shuin T, Seiki M & Koshikawa N. Development of a fully automated-chemiluminescence immunoassay for urine monomeric laminin- $\gamma 2$ as a promising diagnostic tool of non-muscle invasive bladder cancer. *BMC Biomarker Research* in press.
5. Koshikawa N, Moriyama K, Takamura H, Mizushima H, Nagashima Y, Yanoma S & Miyazaki K: Overexpression of laminin $\gamma 2$ chain monomer in invading gastric carcinoma cells. *Cancer Research* 1999, 59(21):5596-5601.
6. Koshikawa N, Minegishi T, Sharabi A, Quaranta V & Seiki M: Membrane-type matrix metalloproteinase-1 (MT1-MMP) is a processing enzyme for human laminin $\gamma 2$ chain. *Journal of Biological Chemistry* 2005, 280(1):88-93.

5. 問い合わせ先：

本情報公開に関する問い合わせ

東京大学医科学研究所

国際学術連携室

E-mail : koho@ims.u-tokyo.ac.jp

TEL : 03-6409-2027

研究に関する問い合わせ

越川直彦 (こしかわ なおひこ)

E-mail : nkoshi@ims.u-tokyo.ac.jp

TEL : 045-520-2222 (4039)

清木元治 (せいき もとはる)

E-mail : mseiki@ims.u-tokyo.ac.jp

TEL : 076-265-2730

6. 用語解説

注1) ラミニン γ 2単鎖

ラミニンは α 、 β 、 γ の異なるポリペプチド鎖が3量体を形成したタンパク質であり基底膜に存在する。ラミニン γ 2鎖はラミニン332の構成鎖の一つ。越川らは、悪性のがん細胞ではラミニン γ 2鎖が3量体としてではなく単鎖のまま産生されることを見出し、腫瘍マーカーとして報告している(5)。

注2) ラミニン γ 2単鎖特異抗体

ラミニン γ 2単鎖とラミニン332 γ 2鎖は同じ遺伝子による翻訳産物であるため、汎用的な抗体は両者を区別することができない。越川・清木らは、ラミニン γ 2単鎖を抗原とするハイブリドーマから、ラミニン γ 2単鎖のみに反応する抗体を樹立した。このような単鎖特異的抗体の取得は困難であり、他に報告はない。

注3) 東京大学医科学研究所-アボットラボラトリーズの包括的戦略共同研究

東京大学医科学研究所とアボットラボラトリーズの間でがん、感染症の新たな診断薬開発を目的とした共同開発を進めるために締結された共同研究。

注4) 全自動化学発光免疫測定法

体液中のバイオマーカーの検出を高感度、ハイスループットに行うことができる全自動臨床検査法である。本検査に用いるアボットラボラトリーズのARCHITECTはすでに世界の主要な病院で汎用的に使われている。

注5) 膀胱がん

超高齢化が進む我が国では膀胱がんの罹患数は確実に増加の一途を辿っているが、有効な腫瘍マーカーはない。血尿などの自覚症状が出てから受診をするため、多くは進行した状態で診断される、根治が困難ながんの1つである。診断には尿道から膀胱鏡を入れるため、患者は大変な苦痛を伴う侵襲的検査を受ける必要があり、非侵襲的な高感度検査法が求められている。

注6) 肝細胞がん

肝炎ウイルスの持続感染による肝臓の炎症が主要な原因となる。日本では、肝細胞がんの約60%がC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染、約15%がB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因すると試算されている。また、残りの25%の肝がんはアルコール性や脂肪肝由来の慢性肝炎が原因となっている。すでに、AFPやPIVKA-IIが肝細胞がんの血液腫瘍マーカーとして使われているが、早期発見のためにはまだ不十分であり新たな腫瘍マーカーが求められている。