

2014年3月11日

「神経膠腫予後予測方法、およびそれに用いるキット」に関する特許を取得  
—バイオマーカーにて神経膠腫患者の術後予後を予測—

株式会社DNAチップ研究所（社長：的場 亮、本社：神奈川県横浜市）は、悪性神経膠腫の手術を受けた患者様の切除癌から取得したRNAを用いて、腫瘍細胞中の58個の遺伝子量を測定することにより、神経膠腫患者の術後の予後を予測（補助療法感受性予測）する方法および測定キットに関する国内特許を取得いたしましたのでお知らせします。

※特許第5461959号

3大成人病の一つである癌において、癌の一種である脳腫瘍は悪性になってしまう恐れが高い腫瘍の一つです。この脳腫瘍は、脳組織自体から発生する原発性脳腫瘍と、他の臓器の癌が脳に転移してきた転移性脳腫瘍との2種類に分類されます。この原発性脳腫瘍の中で最も発生し易い腫瘍が神経膠腫であり、悪性の神経膠腫は最も予後不良な悪性腫瘍の一つとされています。神経膠腫は、脳実質に浸潤する特徴があるため、腫瘍を完全に摘出することは非常に困難です。そのため、術後に放射線療法や化学療法を追加することが多くありますが、5年生存率は38.6%と原発性脳腫瘍全体の5年生存率（75.7%）の約半分となっており、中でも最も悪性型である膠芽腫（グレードIV）に限れば、その5年生存率は10%以下になってしまいます。従来、このような神経膠腫の術後予後を予測するために、予後関連分子を分類し、病的に予後を診断していますが、他の予後因子と比較して臨床的有効性を確認する手法は確立されていません。そこで神経膠腫患者の術後予後を特定のバイオマーカーを活用して予測する方法を開発し、提供することを目的に特許化に至りました。

本特許では、神経膠腫患者152症例の遺伝子発現データを取得し、その発現量の違いから、術後の予後を予測できる58遺伝子を選定し、これらの遺伝子の標準化された発現量からなる予測診断システムを構築し、術後予後予測スコアを算出して予後診断方法を確認することを見出しました。さらに各遺伝子の発現量を測定するキット開発を行いました。尚、本特許の発明者は加藤 菊也（大阪府立成人病センター）及び白畑 充章（埼玉医科大学国際医療センター）であります。

当社は本特許を活用し、診断事業分野（RNAチェック）の診断メニュー拡充の一環として、神経膠腫患者の術後予後予測サービスの提供に向け開発を加速し事業を進めてまいります。

表1 58 診断遺伝子

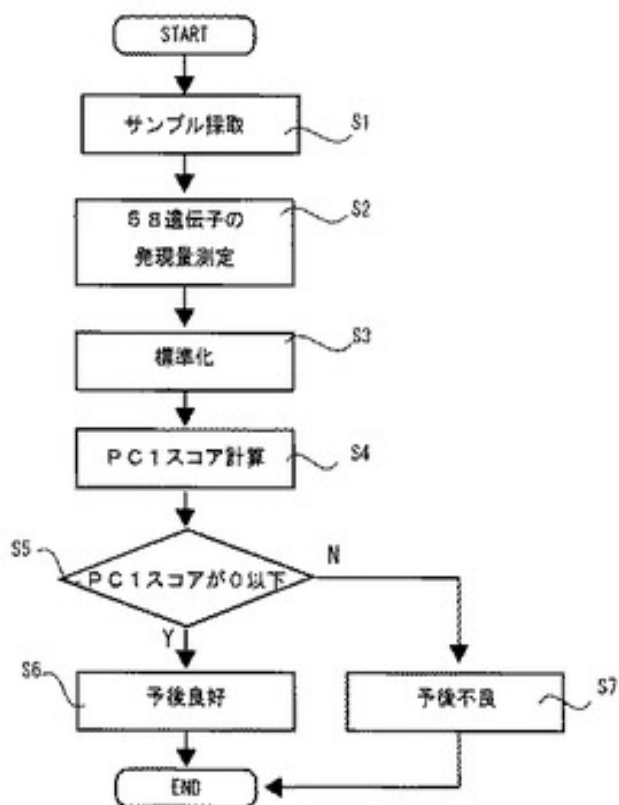
No	CoxBeta	CoxP	GS number	Gene Symbol	RefSeq ID	description
1	1.58897	5.99E-14	GS2482	IGFBP2	NM_000597	insulin-like growth factor binding protein 2
2	1.65957	6.14E-13	GS3909	VMP1	NM_030938	hypothetical protein DKFZp566i133
3	1.99214	7.54E-13	GS10556	MSN	NM_002444	moesin (MSN)
4	1.22527	9.07E-12	GS4923	TIMP1	NM_003254	tissue inhibitor of metalloproteinase 1
5	1.78505	1.33E-11	GS1890	LGALS1	NM_002305	lectin, galactoside-binding, soluble, 1 (galectin 1)
6	-1.39052	1.99E-11	GS12839	HMP19	NM_015980	HMP19 protein (HMP19)
7	-1.32313	9.28E-11	GS6687	CHGB	NM_001819	chromogranin B (secretogranin 1)
8	2.61673	1.24E-10	GS3240	CD63	NM_001780	CD63 antigen (melanoma 1 antigen)
9	2.15797	2.30E-10	GS13698	NES	NM_006617	nestin (NES)
10	1.62126	3.08E-10	GS2782	CLIC1	NM_001288	chloride intracellular channel 1
11	-0.953909	3.10E-10	GS14040	INA	NM_032727	Intermin neuronal intermediate filament protein
12	1.23347	5.97E-10	-	TNC	NM_002160	tenascin C (hexabrachion) (TNC)
13	1.48203	6.01E-10	GS4168	TAGLN2	NM_003564	transgelin 2 (TAGLN2)
14	-1.20506	7.09E-10	GS13019	HES6	NM_018545	hairly and enhancer of split 6 (Drosophila)
15	1.03772	1.64E-09	-	VEGF	BC065522	vascular endothelial growth factor
16	1.24957	1.86E-09	-	VIM	NM_003380	vimentin (VIM)
17	1.82864	2.30E-09	GS475	LDHA	NM_005566	lactate dehydrogenase A
18	1.13676	2.47E-09	GS4232	TNC	NM_002160	tenascin C (hexabrachion)
19	-1.18854	2.58E-09	GS13275	RPIP8	AB209802	RaP2 interacting protein 8 variant protein
20	-1.0301	4.30E-09	GS12811	SCG3	NM_013243	secretogranin III
21	-1.05624	4.58E-09	GS14085	GDAP1L1	NM_024034	ganglioside-induced differentiation-associated protein 1-like 1
22	1.48913	7.70E-09	GS1683	IFITM3	NM_021034	Interferon induced transmembrane protein 3 (1-8U)
23	2.98416	7.79E-09	GS1949	PPIB	NM_000942	peptidylprolyl isomerase B (cyclophilin B)
24	2.53115	8.59E-09	GS421	TMSB4X	NM_021109	thymosin, beta 4, X-linked
25	-1.09751	9.31E-09	GS10002	ALDOC	NM_005165	aldolase C, fructose-bisphosphate
26	2.36402	9.99E-09	GS3483	ZYX	NM_001010972	zyxin (ZYX), transcript variant 2
27	-1.00798	1.08E-08	GS13065	ATP1A3	NM_152296	ATPase, Na+/K+ transporting, alpha 3 polypeptide
28	-1.09385	1.15E-08	-	ABCC8	NM_000352	ATP-binding cassette, sub-family C
29	0.982952	1.17E-08	GS6094	IGFBP3	NM_000598	insulin-like growth factor binding protein 3, transcript variant 2
30	-1.33159	1.18E-08	GS13989	TUB	NM_003320	tubby homolog (mouse), transcript variant 1
31	1.2851	1.30E-08	GS208	IFI30	NM_006332	Interferon, gamma-inducible protein 30
32	1.5316	1.35E-08	-	FLNA	NM_001456	filamin A, alpha (actin binding protein 280)
33	1.02419	1.52E-08	-	UPAR	NM_001005376	plasminogen activator, urokinase receptor, transcript variant 2
34	1.50835	1.58E-08	GS13503	UPP1	NM_181597	uridine phosphorylase 1 (UPP1), transcript variant 2
35	1.71108	1.59E-08	GS12786	LAMB2	NM_002292	laminin, beta 2 (laminin 5)
36	-0.989343	1.67E-08	GS13762	KIAA0927	AB023144	KIAA0927 protein
37	1.3664	1.68E-08	GS3760	AEBP1	NM_001129	AE binding protein 1
38	1.74194	1.84E-08	GS2836	EST	AJ420423	full length insert cDNA clone EUROIMAGE 1287006.
39	-1.00213	2.00E-08	GS14024	RTN1	NM_206857	reticulon 1, transcript variant 2
40	1.1111	3.23E-08	GS11665	HMOX1	NM_002133	heme oxygenase (decycling) 1
41	1.18646	3.34E-08	-	FN14	NM_016639	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 12A
42	-1.10155	3.71E-08	GS7227	DKFZp434J212	BC078676	kinesin family member 21B
43	1.76858	4.94E-08	GS2958	GM2A	NM_000405	GM2 ganglioside activator
44	1.34778	5.34E-08	GS242	S100A10	NM_002966	S100 calcium binding protein A10
45	-0.824638	5.66E-08	-	PDE8B	AB085826	phosphodiesterase 8B3
46	-1.05329	5.78E-08	GS13887	BRSK2	NM_003957	BR serine/threonine kinase 2
47	-0.956703	7.13E-08	GS4155	SYN1	M58378	synapsin I (SYN1)
48	1.2386	7.13E-08	GS1071	EST	BX647603	cDNA DKFZp666L01105
49	-0.923475	7.67E-08	GS12884	CPLX2	NM_001008220	complexin 2, transcript variant 2
50	1.50109	8.98E-08	GS1458	MRCL3	NM_006471	myosin regulatory light chain MRCL3
51	1.92343	9.65E-08	GS2257	TMSB10	NM_021103	thymosin, beta 10
52	-0.930736	1.20E-07	GS13880	JPH4	NM_032452	junctophilin 4
53	-1.11747	1.26E-07	GS14607	FAIM2	NM_012306	Fas apoptotic inhibitory molecule 2
54	-0.909196	1.39E-07	GS11781	DKFZp761P2314	AL834342	cDNA DKFZp761P2314
55	1.23982	1.55E-07	GS6132	PLEKHA4	NM_020904	pleckstrin homology domain containing, family A member 4
56	2.37577	1.67E-07	GS4131	GPX1	NM_000581	glutathione peroxidase 1 transcript variant 1
57	1.15188	1.68E-07	GS2223	SOD2	NM_001024466	superoxide dismutase 2, mitochondrial, transcript variant 3
58	1.93896	1.80E-07	GS7306	RHOC	NM_175444	Homo sapiens ras homolog gene family, member C

CoxBeta: 回帰係数

CoxP: p 値 (単変量解析)

PC1スコア = E(CoxBeta)x(標準化された遺伝子発現量)

【表1 術後予後予測遺伝子リスト (58 遺伝子)】



【図1 本発明の実施形態の予測システム構成を示す概略図】

<本件に関する問い合わせ先>

神奈川県横浜市鶴見区末広町一丁目1番地43

株式会社DNAチップ研究所

電話番号：045-500-5211

以上