

公開原稿

固形がんにおける血液凝固系蛋白の発現と臨床病理学的検討

研究対象：

国立がん研究センター中央病院、東病院外科において2005年4月から2025年12月の期間で、膵がん、大腸がん、胃がん、脳腫瘍、乳がんなどの手術を受けられた患者さんの手術検体のホルマリン固定切片を対象といたします。

研究の概要：

現行の PET では、がん細胞のブドウ糖取り込みをみる FDG がプローブとして用いられていますが、間質が多く細胞成分の少ない脳腫瘍、膵臓がん、胃がん（硬がん）、乳がん（硬がん）といった難治性がんでの偽陰性の多さと、炎症や良性腫瘍での偽陽性が問題となっています。私たちは、がん間質の病態生理、特にがんによる血液凝固亢進機構に着目し検討した結果、これら難治性がんの間質に組織因子(TF)、フィブリン、コラーゲンが豊富に存在することを明らかにしてきました。さらに、それら間質成分に対するモノクローナル抗体を作製しており、中でも抗フィブリン抗体は、ヒトとマウスの両方を認識しているためマウスを使った非臨床試験の結果をヒトに外挿可能です。また、臨床応用に向けて抗体のヒトキメラ化も終了しています。さらに、ヒト腫瘍に類似した間質形成をもつマウスの皮膚化学発がんモデルで、抗フィブリン抗体の腫瘍特異的集積性の検証実験にも成功しています。さらに、脳腫瘍や膵臓がんなど間質の豊富ながん腫での特異性が高いことを、ヒト病理検体・動物モデルでも実証しています。我々の抗フィブリン抗体は、不溶性フィブリン塊のみ認識して可溶性のフィブリノーゲンやフィブリン分解産物(FDP)は認識しないことが確認されました。急性炎症や出血・梗塞性疾患では急性期のみ不溶性フィブリンを析出しますが、2-3週間以内に全て可溶性フィブリンやFDPに分解され、不溶性フィブリンは体内から消失します。良性腫瘍や慢性炎症では不溶性フィブリンは析出しません。一方、がんでは早期から転移再発まで無症候性にフィブリンの析出が永続的に起きます、つまり、無症候性の不溶性フィブリンの生体内同定は新しいがん局在診断法へと発展する可能性が高いということが考えられます。

研究の意義：

本研究は局在診断だけではなく、がんの悪性度診断にもつながる可能性があります。また、TF の場合には、がん細胞とがん間質の両方に発現しているため、間質の豊富な難治性がん

に加えて、間質の少ないがんの両方の診断、治療への応用可能性があります。

目的：

本研究では、フィブリンと TF のがん早期診断、悪性度評価や合併症予測などに関するバイオマーカーとしての有用性を臨床医・病理医とのトランスレーショナル研究を通じて明らかにすることです。

方法：

先端医療開発センター新薬開発分野で開発された、血液凝固関連の抗不溶性フィブリン抗体と抗 TF 抗体を用いて、免疫染色を行います。染色度合いを、(－) まったく染まらない、(＋) 弱いが確実に陽性、(++) 強く不均質あるいは広汎に染まる、と定義します。染色度合いと臨床病理学的関係を明らかにします。また、病理医が血栓が含まれると判断した病理標本を、本研究課題で用いる抗体の特異性を担保するための陽性コントロールとします。尚、2019 年度から上記抗体の産生および精製は共同研究機関である株式会社凜研究所で行なわれ、先端医療開発センター新薬開発分野に提供されます。試料・情報は、国立がん研究センターにおいて匿名化された後に株式会社凜研究所に提供されるため、凜研究所において試料・情報の提供者が特定されることはありません。本研究は株式会社凜研究所から研究資金を受領して行います。

研究実施期間：

2013 年 09 月 24 日から 2026 年 03 月 31 日まで

(当社は、2020 年 2 月 21 日付改定の研究計画(ver.7.0)から本研究に参画)

研究に用いる試料・情報の種類

試料：手術で摘出した組織

情報：年齢、性別、診断病期、病理診断所見、血液・生化学検査データ、臨床経過および予後など

研究組織：

・国立がん研究センター先端医療開発センター 新薬開発分野 高島大輝 (研究代表者・研究責任者)

・株式会社凜研究所 西條信史 (凜研究所責任者)

試料・情報の公表：

解析結果について論文・学会発表を行う。情報：年齢、性別、診断病期、病理診断所見、血液・生化学検査データ、臨床経過および予後

お問い合わせ先：

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

紹介先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

〒104-0045 東京都中央区築地 4-12-2 シグネットビル 701 号室

株式会社凜研究所

西條 信史

電話：03-6280-5663/ファックス：03-6280-5664

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

国立がん研究センター 先端医療開発センター 新薬開発分野

高島大輝（研究代表者・研究責任者）

電話：04-7134-6866/ファックス：04-7134-6866