

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

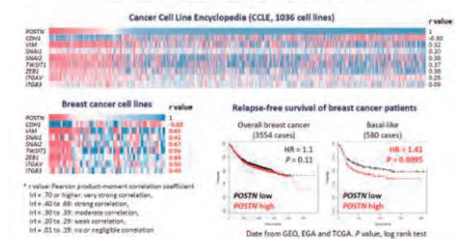
プロジェクト概要

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。

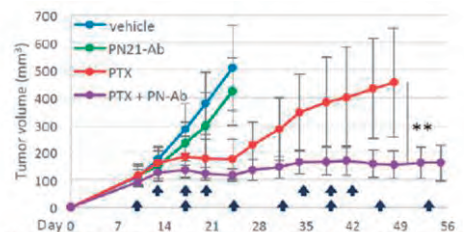
さらに乳癌以外の悪性腫瘍に加えて、ステロイド抵抗性アトピー性皮膚炎、ステロイド抵抗性喘息、糖尿病性網膜症、肺線維症など様々な慢性炎症性疾患に病的ペリオスチンは分泌されており診断薬としての可能性を秘めている。



化学療法抵抗性（早期再発）獲得メカニズム

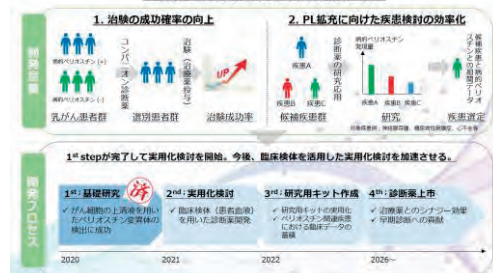


抗がん剤治療後に残存する治療抵抗性乳がん（間葉系転換した癌）ではペリオスチンの発現が亢進しており、予後と逆相関する。



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発現に向けた疾患検出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。

Development of pathological periostin measurement device

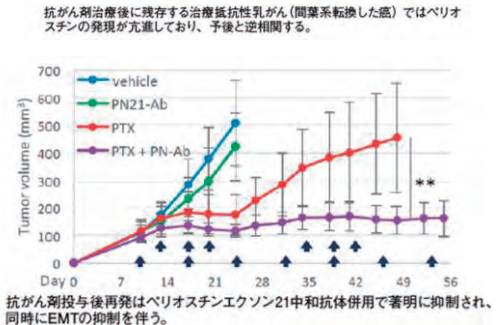
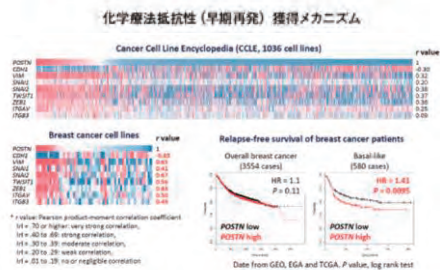
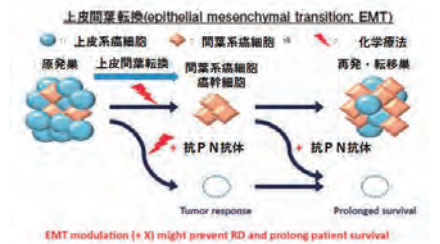
Principal Investigator

Department of Advanced Molecular Therapy,
Graduate School of Medicine, The University of Osaka

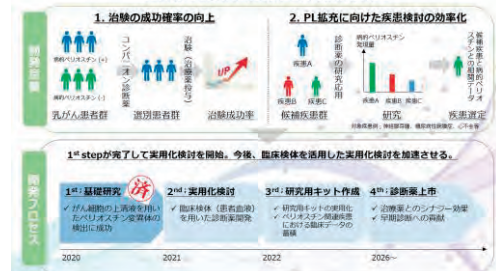
Professor Yoshiaki TANIYAMA

Project Outline

Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) is currently considered to be a major mechanism responsible for chemoresistance. It is thought that mesenchymal cancer cells that are resistant to anticancer drugs later undergo mesenchymal-epithelial transition and become stagnant (figure on the right). Next, in order to search for specific targets, we conducted a joint research with UCSD in US, using tissue samples from more than 1,000 cases of malignant tumors to comprehensively identify the gene of eight mesenchymal markers that have the strongest correlation. As a result, we discovered the periostin gene. In particular, in breast cancer, there was a clearer relationship between periostin gene expression and EMT. Furthermore, it was found that there is a strong correlation with the prognosis of basal type (mainly TNBC). The periostin gene has a splicing variant in which an exon is dropped, so when we investigated which exon's expression was strongly altered in a chemotherapy-resistant model, we found that it was periostin exon 21 (see figure on the right). Therefore, we administered a pathological periostin-neutralizing antibody that uses exon 21 as an antigen to a chemotherapy-resistant model of TNBC, and confirmed that it significantly suppressed recurrence. (Patent already obtained) Furthermore, we have developed a diagnostic agent to measure blood pathological periostin (patent applied for), and plan to study its potential as a companion diagnostic agent. Furthermore, in addition to malignant tumors other than breast cancer, pathological periostin is secreted for various chronic inflammatory diseases such as steroid-resistant atopic dermatitis, steroid-resistant asthma, diabetic retinopathy, and pulmonary fibrosis, and has the potential as a diagnostic agent.



“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、
PL拡充に向けた疾患検出の効率化が期待できる。”



Target disease: Chronic inflammatory disease

Patent Information: Domestic Application

Features of the technique: Measure only pathological periostin

Marketability, development challenges: It needs to be measured in a variety of clinical diseases.

Desired corporate collaboration: We are looking for a corporate collaboration to license out