

体液中キラルアミノ酸による尿路性器癌鑑別を目的とした新規診断法の確立

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座 (泌尿器科学)

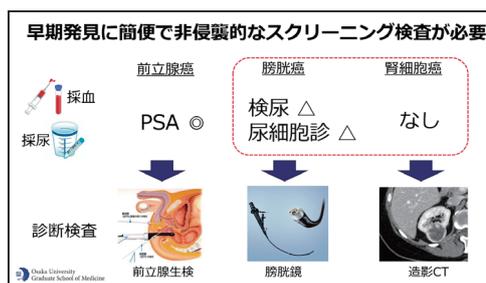
講師 河嶋 厚成

プロジェクト概要

●尿路上皮癌を含む尿路性器癌患者の鑑別診断の重要性

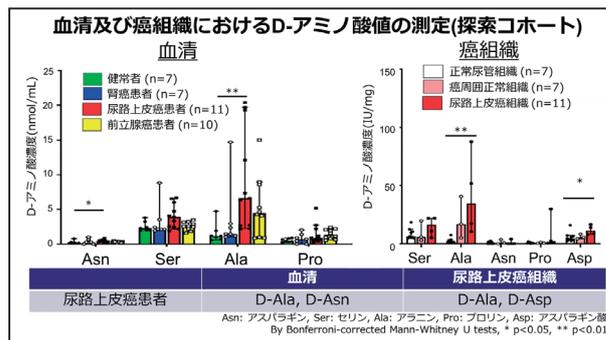
近年、高齢者社会により増加傾向にある尿路性器癌（前立腺癌・尿路上皮癌・腎細胞癌）患者さんの予後改善のために、早期発見・早期治療が重要なカギとなります。

しかし、尿路上皮癌や腎細胞癌では、前立腺癌での特異的腫瘍マーカーであるPSAのような簡便で、診断能の高い血液診断マーカーは現存せず、その開発が重要です。我々は、これまでにL-アミノ酸の鏡像体であり、ヒト生体内では生理活性を有しないと考えられてきたD-アミノ酸が、尿路性器癌の新規診断マーカーとなりうるか検討を行ってきました。



【癌組織・血液に共通して高発現するD-アミノ酸】

探索コホートとして、健常者、尿路上皮癌患者、腎細胞癌患者、前立腺癌患者からの癌組織、血清内D-アミノ酸濃度を比較検討したところ、右図に示すように尿路上皮癌患者の血清ではD-アラニン、D-アスパラギンが、癌組織内では、D-アラニン、D-アスパラギン酸がそれぞれ高発現していることを見出しました。癌組織内で高発現するD-アラニンならびにD-アスパラギン酸は癌細胞株に対して増殖能、浸潤能、遊走能を上昇させ、癌細胞に対してプラスの働きを有することが示されました。



【腫瘍診断薬としてのD-アミノ酸の可能性】

次に、血液内に高発現するD-アラニン、D-アスパラギンを用いて、尿路上皮癌の血液診断薬としての可能性を評価しました。その結果独立した計357サンプルからなる3コホートにおいて共通して高い診断能を示すことができました（左図）。また尿とのサンプル間比較や腎細胞癌との鑑別診断が可能となるかの検討も行った上で、血液D-アミノ酸を用いた尿路性器癌鑑別診断薬の開発に成功し、特許出願するに至り、臨床応用に取り組んでいます。

| | 探索コホート (n=35) | 評価コホート1 (n=254) | 評価コホート2 (n=69) |
|----------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| 尿路上皮癌患者数 | n=11 | n=92 | n=21 |
| 対照患者数 | 健常者 n=7 腎細胞癌 n=7 前立腺癌 n=10 | 健常者 n=60 腎細胞癌 n=98 腎良性腫瘍 n=4 | 健常者 n=16 腎細胞癌 n=32 |
| 尿路上皮癌診断能 (AUC) | 0.784 | 0.851 | 0.853 |
| 尿路上皮癌診断 | | | |
| 感度 | 90.9% | 78.4% | 89.5% |
| 特異度 | 66.7% | 79.3% | 68.0% |
| Youden's index | 0.5758 | 0.5774 | 0.5747 |
| 自然尿細胞診 | | | |
| 感度 | データなし | データなし | 50% |
| 特異度 | データなし | データなし | 100% |

対象疾患：尿路上皮癌、腎細胞癌
 特許情報：特願2023-036041
 技術の特徴：現存しない血液を用いた尿路性器癌鑑別診断薬
 市場性、開発における課題：多施設共同研究による市場開発
 希望する企業連携の内容：ライセンスアウト

Novel diagnostic marker to differentiate urogenital carcinoma by chiral amino acids in body fluids

Principal Investigator

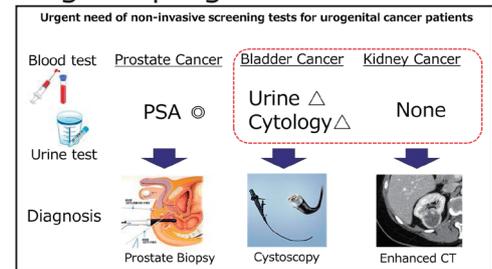
Department of Urology Graduate School of Medicine, The University of Osaka

Associate Professor (Lecturer) Atsunari KAWASHIMA

Project Outline

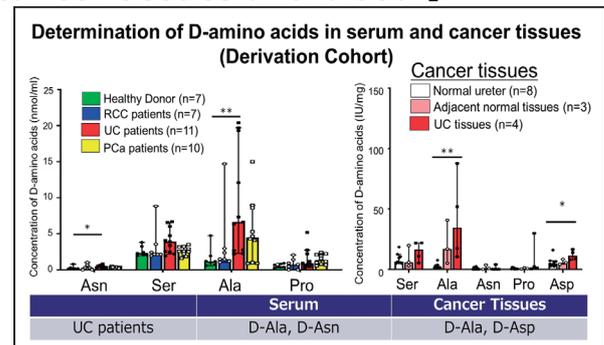
● Importance of differential diagnosis for patients with urogenital cancers including urothelial carcinoma

Early detection and early treatment are key to improving the prognosis of patients with urogenital cancers which have been on the rise in recent years due to the aging society. However, for urothelial carcinoma and renal cell carcinoma, there is no simple and highly diagnostic blood. We have been investigating whether D-amino acids, which are mirror images of L-amino acids and have been thought to have no bioactivity in vivo in humans, could be a novel diagnostic marker for urogenital carcinoma.



【D-amino acids are highly expressed in cancer tissues and blood.】

D-alanine and D-asparagine were highly expressed in the serum of urothelial carcinoma patients, while D-alanine and D-aspartic acid were highly expressed in cancer tissues, respectively. D-alanine and D-aspartic acid were shown to have positive effects on cancer cells by increasing their proliferative, invasive, and migratory capacities against cancer cell lines.



【D-Amino Acids as Potential Tumor Diagnostic Agents】

The results showed that the three independent cohorts of 357 samples had high diagnostic performance in common (left figure). In addition, after comparing the results with urine samples and examining the possibility of differential diagnosis with renal cell carcinoma, we have succeeded in developing a diagnostic agent using blood D-amino acids to differentiate urogenital cancer, and have applied for a patent for this development. (Patent Application No. 2023-036041).

| Diagnostic ability of urothelial carcinoma patients using serum D-Asparagine | | | |
|--|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | Derivation Cohort (n=35) | Validation Cohort 1 (n=254) | Validation Cohort 2 (n=69) |
| Urothelial carcinoma | n=11 | n=92 | n=21 |
| Diagnostic Ability (AUC) | 0.784 | 0.851 | 0.853 |
| Sensitivity | 90.9% | 78.4% | 89.5% |
| Specificity | 66.7% | 79.3% | 68.0% |
| Youden's index | 0.5758 | 0.5774 | 0.5747 |
| Urine Cytology | | | |
| Sensitivity | ----- | ----- | 50% |
| Specificity | ----- | ----- | 100% |

Target disease: Urothelial carcinoma, renal cell carcinoma

Patent information: Patent application 2023-036041

Characteristics of the technology: Novel blood-based urogenital carcinoma differential diagnostic agent

Marketability, challenges in development: Market development through multicenter collaborative research

Desired corporate collaboration: Licensing out