

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: 統合失調症と双極性障害の診断マーカー候補因子の有用性検証
プロジェクトリーダー	: アボットジャパン(株)
所属機関	
研究責任者	: 尾崎紀夫(名古屋大学)

### 1. 研究開発の目的

大学のシーズである統合失調症マーカー候補因子群、22 候補因子のプラスミド構築、リコンビナントタンパクの発現、可溶性タンパク質として精製、サンドイッチ系イムノアッセイの構築のためにエピトープの異なる 2 種類以上の抗体を確保、ウエスタン・ブロット法により、抗体の性能、特に特異性を評価する。また、検体中の候補因子タンパク質を MS により定量し、各因子の検討の優先順位を決定する。本研究開発では、優先順位を考慮し、全自動イムノアッセイ装置に搭載可能な合計 10 因子のアッセイ系を構築する。これらの系で、名古屋大学の臨床検体を測定し、候補因子の統合失調症や双極性障害の早期診断マーカーとしての有用性を検証する。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

疾患患者・健常者由来リンパ芽球様細胞株(LCL)を樹立し、全 22 候補因子すべての遺伝子獲得に成功した。全候補因子に対する抗体を入手し、全自動イムノアッセイ装置に搭載可能な抗体の修飾を実施した。Western blotting により培養細胞(LCL)中の各因子の発現確認を実施し、同時に抗体の性能評価を進めた。最終的に、目標の 10 種を大きく上回る全自動イムノアッセイ装置に搭載可能な試薬系、18 種を構築、内 15 種が臨床検体の評価に利用できる段階となった。IRB 完了後、大学が収集した検体(健常人 30 例、統合失調症 30 例)を用い、11 因子の測定を実施した。測定結果と名古屋大学の有する臨床データから、診断マーカーとしての有用性を評価した。

研究開発目標	達成度
①イムノアッセイ原理を用いた高感度化学発光測定装置でタンパク質マーカーを測定するための抗原と抗体の準備	①全 22 候補因子すべての遺伝子獲得に成功した。各因子に対し、3-6 種程度の抗体を準備した。
②各候補因子に対する抗体の評価	②培養細胞、血清、血漿を用い Western blotting、免疫沈降により発現を確認。リコンビナントタンパク質を用いたウエスタン・ブロットによる抗体評価完了。
③アッセイ系構築に必要な量のリコンビナントタンパクの作成	③17-20 種の因子で測定系構築に利用可能な抗原量を確保した。
④全自動イムノアッセイ装置に搭載可能な各候補因子の検出試薬の調製	④全自動イムノアッセイ装置に搭載可能な試薬系、18 種を構築し、内 15 種が臨床検体の評価に利用できる段階となった。
⑤実検体を測定、候補因子の統合失調症患者早	⑤IRB 承認が完了し、名古屋大学にて抽出した症

<p>期診断マーカーとしての有用性検証</p>	<p>例の血漿検体を連結可能匿名化処理後、全自動イムノアッセイ装置で 11 因子の測定・評価を行った。その結果、3 因子において統合失調症患者と健常者間で有意差が認められた (Student's t 検定, <math>p &lt; 0.05</math>)。</p>
-------------------------	--

## ②今後の展開

今回、独自の技術基盤上で各候補因子の評価系を構築できたことで、現状、神経症候学に基づき実施され、生化学的な診断方法は全く確立されていない様々な精神疾患群に対して、他に例を見ない診断システムとしての構築を目指す。候補因子の有用性の検討が全自動イムノアッセイ装置上で可能になったので、更に様々な精神疾患群の実検体を用いた診断薬としての有用性検証が短期間に効率よく進められる。今後検体数を増やすことで、今回有意差が認められた因子の有用性検証、疾患特異性の検討が必要である。

## 3. 総合所見

目標どおりの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

統合失調症と双極性障害、その他類似疾患の判別に診断マーカーは治療上、新薬開発上で有用である。今回、大学の確実な基礎研究と企業の出口を見据えた取り組みが功を奏して、早期診断マーカーとしての有用性の検討ができることが明らかとなったことは評価できる。