発現・機能解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
木下　賢吾（東北大学情報科学研究科・教授）

FTP

血漿・腫瘍組織マルチオミックス統合解析を基盤とした卵巣がん精緻化医療基盤の構築

若手枠代表者（所属・職名）
菱沼　英史（東北大学未来型医療創成センター・助教）

補助事業分担者（所属・職名）
木下　賢吾（東北大学情報科学研究科・教授）、島田　宗昭（東北大学医学系研究科・教授）、
坂本　泉（東北大学医学系研究科・助教、株式会社糖鎖工学研究所）

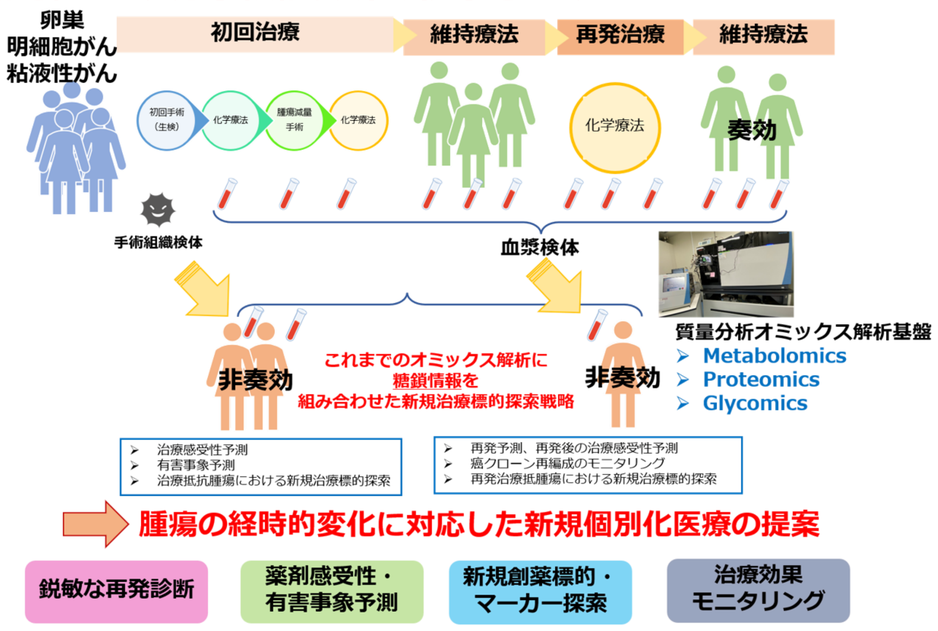
Fast Track Project　背景・目的

婦人科卵巣がんに対する個別化医療の実現

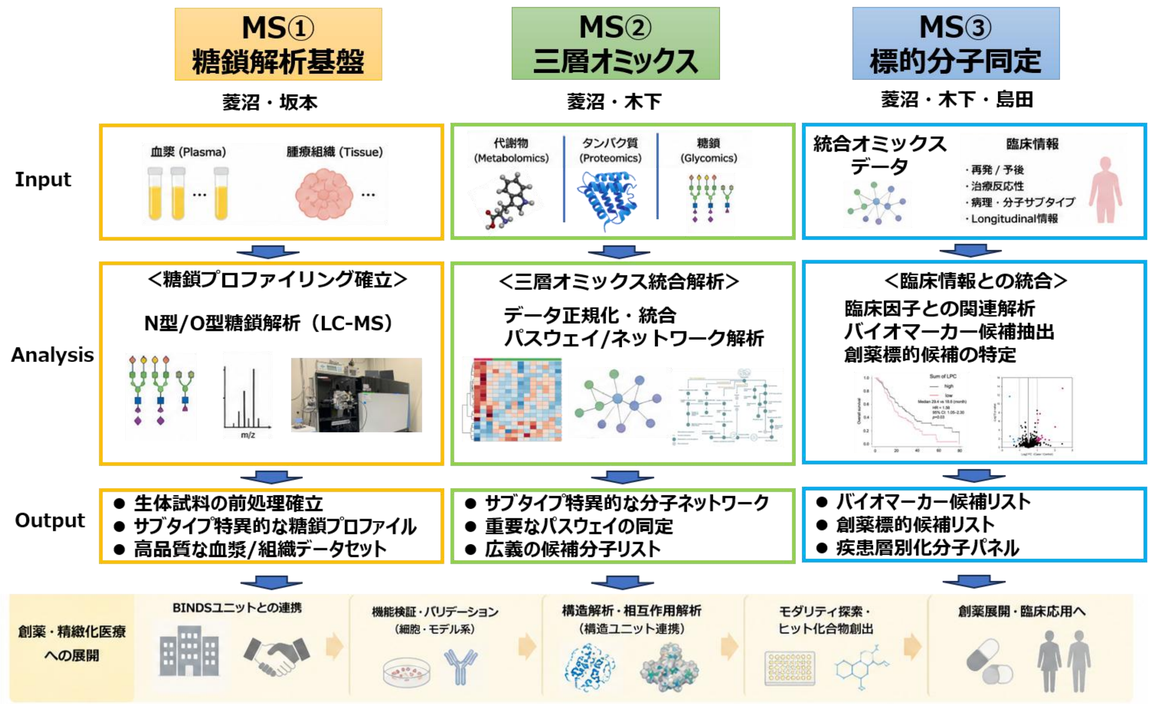
- 進行・再発卵巣明細胞がん・粘液性がんは治療抵抗性・予後不良例が多い
- 既存の遺伝子・タンパク質のみでは病態理解が不十分
- 糖鎖修飾は免疫回避・浸潤・薬剤応答に関与➡**臨床検体での統合解析は未開拓**

目的：三層オミックス統合による層別化関連分子の同定抽出

➢**臨床情報と紐づいた分子候補リストの提示をゴール**



Fast Track Project　連携体制

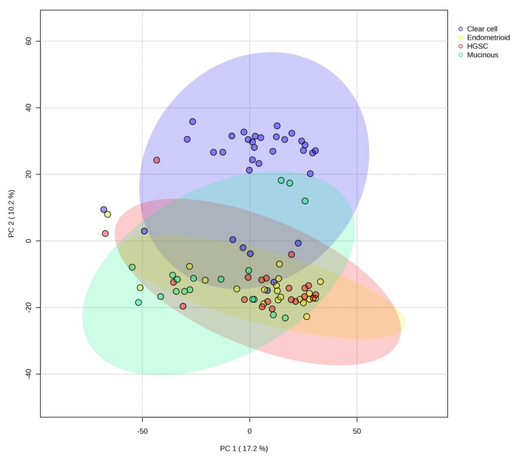


【次段階（創薬への展開）】
- 学内におけるヒット化合物創出ユニット、モダリティ探索ユニット、構造解析ユニット
- **候補分子取得後にスムーズに連携可能**
- **➢婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）や海外との連携も視野**

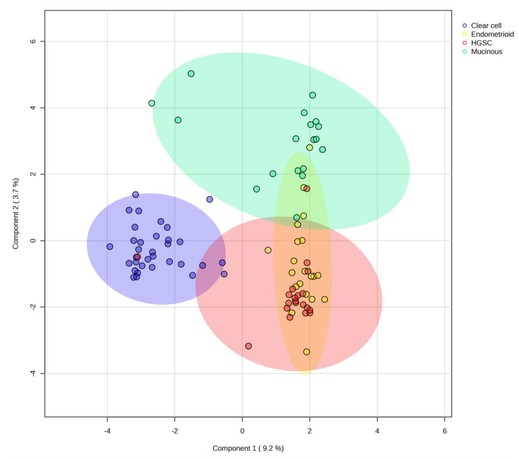
Fast Track Projectの成果

1. 卵巣がん組織プロテオミクスによる亜型分類

主成分分析（PCA）



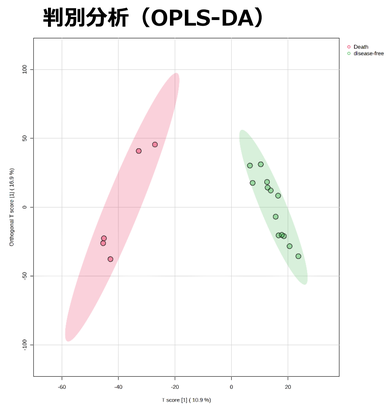
判別分析（sPLS-DA）



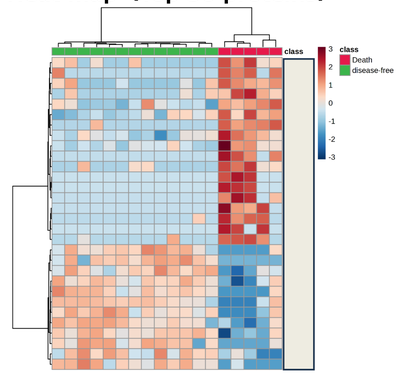
➢ **他の組織亜系型と比べ、明細胞癌・粘液性癌は大きく性質が異なる**

2. 粘液性がんの予後に影響する分子の探索

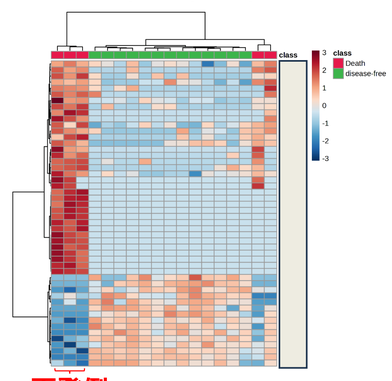
判別分析（OPLS-DA）



Heat map（Top 30 proteins）



Heat map（Top 50 proteins）

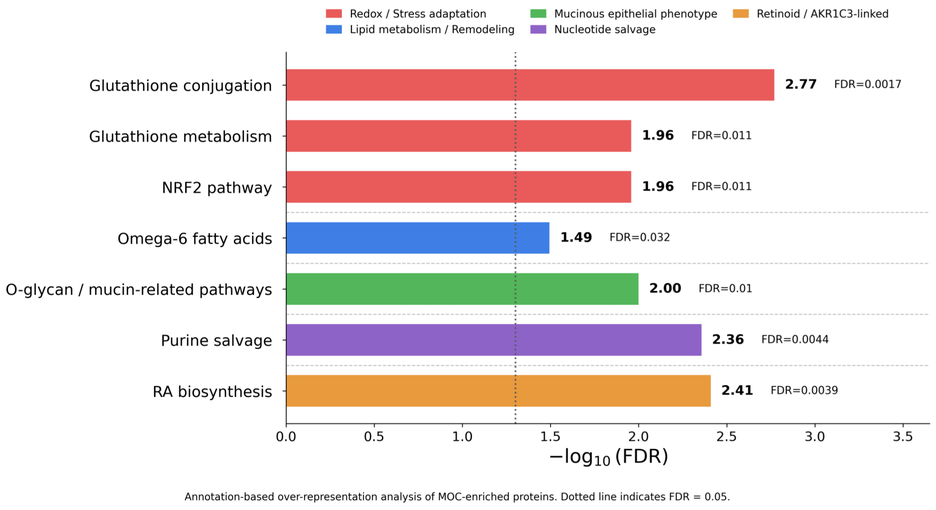


再発例

➢ **粘液性がんの予後に関連するタンパク性因子を複数特定**

機能	原病死群での変化	生物学的意義
上皮構築	ECM・糖鎖代謝の低下	組織構築崩壊、浸潤性獲得
ストレス応答	NRF2/FOXO/TP53低下、SUMO化・DNA修復上昇	DNA損傷・酸化ストレス耐性
転写・翻訳	RNAスプライシング・クロマチン修飾上昇	遺伝子発現の可塑性増大
シグナル伝達	ERBB2/MET/ESR活性化	増殖・運動能・耐薬性上昇
代謝	ミトコンドリア・ヘム・マイトファジー上昇	エネルギーリプログラミング
免疫	IFN・MHC経路の上昇	炎症的かつ免疫抑制的環境

3.粘液性がんのプロテオーム・メタボローム二層統合解析

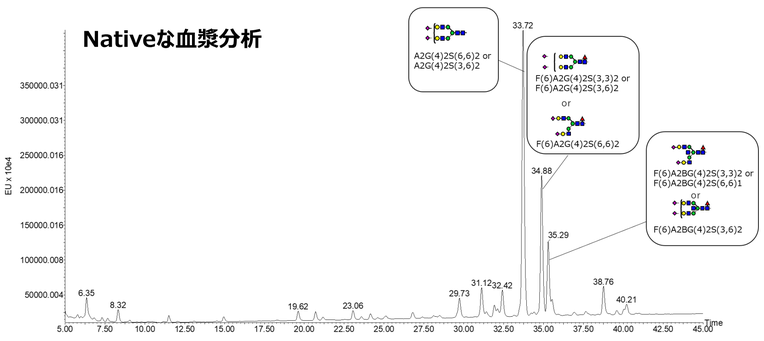


Annotation-based over-representation analysis of MOC-enriched proteins. Dotted line indicates FDR = 0.05.

➢ **二層オミックス統合解析から、粘液性がんの病態形成に関与する特徴的な分子・代謝ネットワークを抽出**

4. 三層統合に向けたグライコーム解析基盤

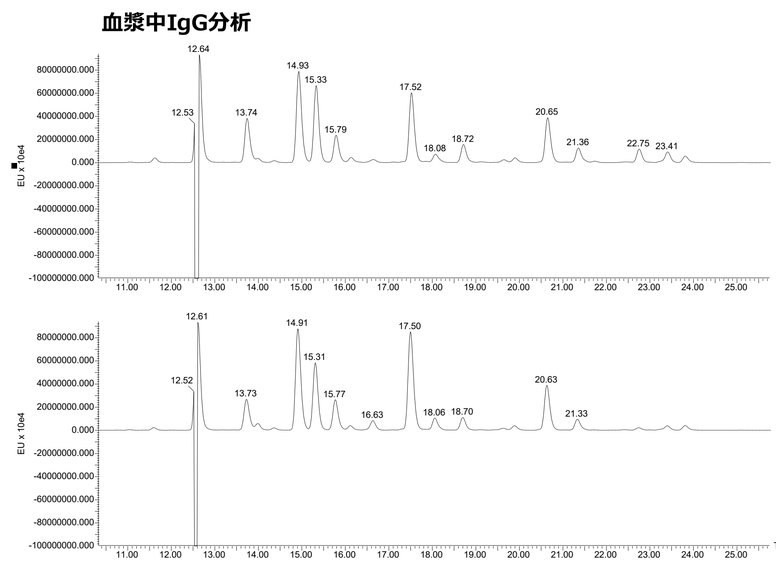
Nativeな血漿分析



血漿10 μLで主要な血漿タンパク由来N型糖鎖のプロファイリングが可能

➢**糖ペプチド解析や患者組織検体への測定へ展開**

血漿中IgG分析



IgG由来N型糖鎖は2名のドナー間で異なるプロファイルを示した

今後の課題

今後、卵巣粘液性癌および明細胞癌を対象としてグライコーム解析を臨床検体へ展開し、既取得のプロテオーム・メタボロームデータおよび臨床情報との三層統合解析を進める。粘液性癌では、今回の二層オミックス解析から示唆された分子ネットワークを検証・精緻化するとともに、明細胞癌についても同様の統合解析を展開し、組織型に特徴的な分子機序や治療抵抗性・予後との関連を明らかにする。最終的に、両組織型の患者層別化に資するバイオマーカーおよび創薬標的候補の抽出を目指す。

本研究に関して開示すべきCOIはありません