

## 固形腫瘍内部の低酸素状態をモニタリングできる血中バイオマーカー

ライセンス契約を受けていただき 本発明の実用化を目指していただける企業様を求めます。

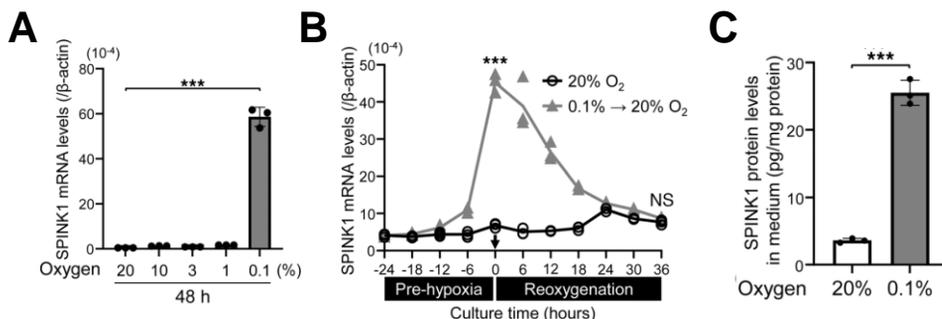
**病態やその治療有効性等を把握・予測するにあたり、腫瘍組織内の低酸素領域の量や低酸素の程度を測定することができる新規バイオマーカー及びその測定方法を提供します。**

### ◆背景

固形腫瘍内部には低酸素状態となっている領域（酸素分圧が低下した領域）が存在し、低酸素状態は放射線治療や抗がん剤治療に対するがん細胞の抵抗性を誘導する重要な環境要因であることが知られています。また、酸素濃度が低いほど病態が悪化した状態にあるともいわれています。病態やその治療有効性等を把握、予測するにあたり、また、がん患者毎に最適な治療を提供する個別化医療を実現するにあたり、腫瘍内の低酸素領域の量や低酸素の程度等を知ることは重要であるといえます。しかし、腫瘍内部の低酸素領域の検出には、放射性プローブを使ったPETイメージングや、生検サンプルの抗体染色など、侵襲性の高いものしかありませんでした。

### ◆発明概要と利点

発明者らは、低酸素刺激依存的にSPINK1の発現・分泌量が増加することを見出しました（**図1**）。また、SPINK1の血中濃度が腫瘍内低酸素領域の量に相関することを確認しました（**図2**）。さらにSPINK1は、がん細胞の放射線抵抗性を高める機能も持っていることを確認しました（**図3**）。これらの結果から、SPINK1が“腫瘍内低酸素”や“腫瘍の増悪性”を予測する『侵襲性の低い血中バイオマーカー』として有用なことが確認されました。



**図1.** 低酸素刺激を受けたがん細胞は、SPINK1を発現・分泌する

ヒト子宮頸がん由来HeLa細胞は、低酸素刺激に鋭敏に反応してSPINK1の発現を誘導し（A, B）、細胞外にSPINK1を分泌した（C）。

### ◆研究段階

- in vitro*/*in vivo*での各種評価
- ・低酸素刺激によりがん細胞がSPINK1を発現し、血中に分泌すること
  - ・血漿中のSPINK1濃度を指標に、腫瘍内の低酸素分画をモニターできること
  - ・すい臓がん患者の血中SPINK1濃度と予後が相関すること

Suwa et al (2021)

<https://doi.org/10.1172/jci.insight.148135>

### ◆適応分野

- ・ 体外診断薬
- ・ 試薬

### ◆希望の連携形態

- ・ 実施許諾契約
  - ・ オプション契約
- (技術検討のためのF/S)

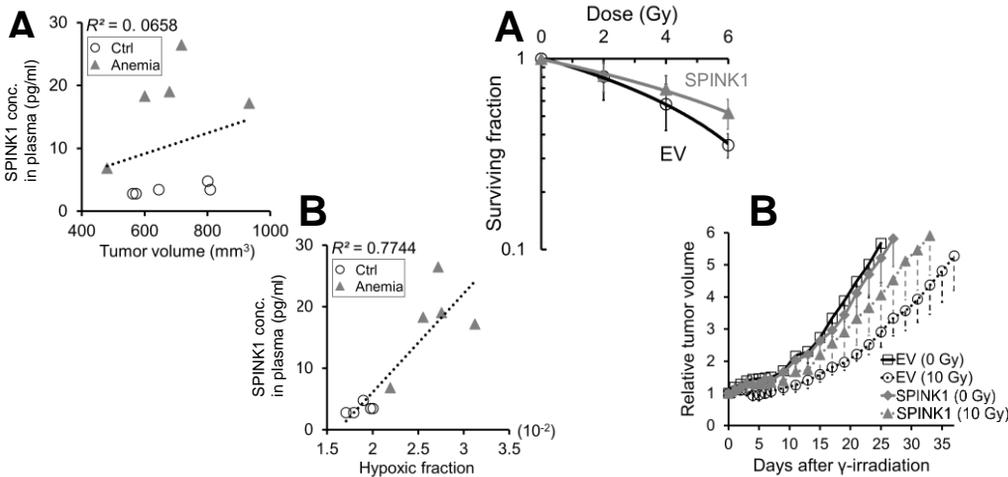
※本発明は京都大学から特許出願中です。

### ◆お問い合わせ先

株式会社TLO京都

E-mail: [event@tlo-kyoto.co.jp](mailto:event@tlo-kyoto.co.jp)

TEL:(075)753-9150



**図2.** “悪性固形腫瘍内の低酸素領域の量”と“血中のSPINK1の濃度”は相関する

HeLa細胞を移植して準備した担がんマウスに溶血剤（フェニルヒドラジン）を投与して、低酸素領域の量が異なる移植腫瘍を人為的に準備した。血中のSPINK1の濃度は腫瘍体積には相関せず（A:  $R^2 = 0.0658$ ）、腫瘍内の低酸素領域の量（内在性の低酸素マーカーCA9の発現量）と相関した（B:  $R^2 = 0.7744$ ）。

**図3.** SPINK1はがんの放射線抵抗性を亢進する

コロニー形成試験により、SPINK1の過剰発現ベクター（SPINK1）を導入したHeLa細胞が、空ベクター（EV）を導入した細胞と比較して、放射線抵抗性を獲得することが確認された（A）。これらの細胞を移植した担癌マウスに対してガンマ線の局所治療を実施し、その後の腫瘍増殖を測定した。SPINK1の過剰発現により放射線治療後の腫瘍再増殖が早まることが確認された（B）。

