

Nano Bio *f*

ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション

特集

ナノ診断システムの 創成

VOL.5
JULY 2013

Contents

- 2 **FIRSTを語る**
一木隆範・小坂展慶・塩野博文
「がん細胞から出る特異的なエクソソームを検出し、早期発見につなげる」
- 6 **研究者に聞く**
落谷孝広
「miRNAやエクソソームの機能を解明し、新しい医薬品や医療機器を」
- 8 **研究トピックス**
サブテーマⅠ
細川和生
「自律駆動マイクロチップによる極微量 miRNA の高速検出」
合田達郎
「miRNA (マイクロRNA) のラベルフリー電氣的検出」
- 12 **ナノバイオ研究を社会へ**
松村保広
「がん治療に向けたナノ DDS の治験の状況」
パネルディスカッション
「臨床・市場ニーズを研究へ、そして研究を社会へ」
- 14 **若手研究者から**
上野太郎
「がんの血液診断に向けた DNA マイクロアレイ法の開発」
赤木貴則
「オンチップ免疫電気泳動法による 1 粒子エクソソーム分析」
- 15 **Information**
トピックス / 全体会議報告
- 16 **編集後記**

FIRSTを語る

がん細胞から出る
特異的なエクソソームを検出し、
早期発見につなげる

ナノバイオファーストのサブテーマI「ナノ診断システムの創成」では、がん細胞から分泌されるエクソソーム中のmiRNA（マイクロRNA）を検出するという、まさにナノテクノロジーを用いる、がんの超早期診断法を開発中だ。研究に取り組む東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻の一木隆範准教授、国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 小坂展慶研究員、株式会社ニコン 経営企画本部 MDプロジェクトの塩野博文氏が研究を通じて感じたこと、ナノバイオファーストへの思いなどを語り合った。

小坂展慶
Nobujoshi KOSAKA

一木隆範
Ikemori ICHIKI

塩野博文
Hirofumi SHIYONO

国立がん研究センター研究所
分子細胞治療研究分野 研究員

1980年シンガポール生まれ。2008年早稲田大学大学院理工学研究科生命工学専攻 博士後期課程修了。博士(理学)。07～08年日本学術振興会特別研究員(DC2)、08～09年日本学術振興会特別研究員(PD)、2009～2010年国立がんセンター研究所がん転移研究室 リサーチレジデント。11年から現職。11年に第3回日本RNAi研究会最優秀演題賞、12年に日本癌学会奨励賞を受賞。

東京大学大学院工学系研究科
バイオエンジニアリング専攻 准教授

1968年福岡生まれ。95年東京大学大学院工学系研究科金属工学科博士課程修了。博士(工学)取得後、日本学術振興会特別研究員。95年より東洋大学工学部電気電子工学科で助手、講師、助教授を務め、LSI微細加工プロセスならびにバイオエレクトロニクス分野の研究を重ねる。2004年東京大学大学院工学系研究科総合研究機構助教授。06年東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻助教授を経て現職。07年よりナノバイオセンシング社会連携講座特任准教授を兼任。専門はバイオデバイス、微細加工技術、プラズマ工学。

株式会社ニコン 経営企画本部 MDプロジェクト

1964年東京生まれ。1989年青山学院大学大学院理工学研究科博士前期課程修了(有機合成化学)、株式会社ニコン入社、90～2000年研究部門に所属し、94～00年分子バイオオプトニクス研究所へ出向、その間、眼鏡用プラスチックレンズに関する材料研究開発、バイオ分野で使用する光試薬(ケージド試薬、蛍光試薬)の創製研究に従事。00～03年バイオ分野での新規事業開発に携わり、04年には生物顕微鏡開発部門にて細胞培養観察装置BioStationCT(培養しながら複数のサンプルを客観的に観察する装置)の企画・開発を担当、新製品としての販売に漕ぎ着けた。10年からターゲットを医療分野に移し、新規事業開発を目指している。

がんの血中マーカーの 迅速・高感度計測デバイス技術の 開発を目標に研究

——まず現在のお仕事とナノバイオファーストでの役割を教えてください。

一木：バイオエンジニアリング専攻で、ナノテクノロジーとバイオテクノロジーを融合させたデバイスの研究を行っています。例えば、科学技術振興機構 (JST) の戦略的創造研究推進事業 CREST ではナノバイオチップ技術を利用して高速に大量に酵素分子の変異体を合成してスクリーニングする高速分子進化システムを作っています。ナノバイオファーストではサブテーマ I のグループリーダーを務めており、miRNA (マイクロ RNA) *¹ を用いる、がんの診断デバイスを研究中です。

小坂：国立がん研究センター研究所の分子細胞治療研究分野で、がんの研究を行っています。その中でもがんやその他の疾患に関わるエクソソーム *² と miRNA に関するプロジェクトに参加し、それらの生物学的な役割の解明と診断や治療への応用を模索しているところです。2010年に母乳に miRNA が含まれていることを発見して以来、企業との共同研究でエクソソームや miRNA の利用を考えてきました。ナノバイオファーストでは、エクソソームと miRNA を検出するための材料の提供やアドバイスをしています。体液中のエクソソームに miRNA が含まれているのが明らかになったのは 2007 年とつい最近のことですが、これまでの生化学的な方法や分子生物学的な方法では、エクソソームの研究に限界があることがわかってきました。そこで、新しいデバイスの力を借りたいと考えたのが、この医工連携プログラムに参加した理由の一つなのです。

塩野：私は株式会社ニコンの経営企画本部で新規の技術、製品、事業の開発を担当しています。プロジェクト単位で動く、比較的自由的な部署です。ナノバイオファーストでは一木先生の研究室で社員の研究者数名が共同研究しており、東大の実験室で新しい装置を開発中です。

——サブテーマ I の研究テーマと進捗状況はどのようなものですか。

一木：サブテーマ I の研究テーマは「ナノ診断システムの創成」で、がん早期診断のための血中マーカーの迅速・高感度計測デバイス技術の確立が目標です。そして、そのデバイスを用いることで、薬効の予測や経過観察

を正確に簡単に効率よく行えるようにし、将来的にがん死亡率低下や通院コスト削減、地域格差解消を目指します。東大大学院薬学系研究科、国立がん研究センターや理化学研究所、東京医科歯科大学などの 5 つの研究グループがあり、エクソソームの検出や分析、それを行うマイクロデバイスの開発などを分担して、トータルに診断システムを作っています (図-1、p6、p8、p10、p14 も参照)。基礎的な研究開発は一通り終わり、検出や精製、測定、サンプルや試薬を出し入れするポンプなどの要素技術はそれぞれがいい成績を出しています。これからそれらの技術の一つのデバイスとして組み上げているところです。

体液中のエクソソームを検出、精製、分析するのが最終目標ですが、開発中には体液を使うわけにはいきません。それで実験のモデル系となる培養細胞を小坂先生ら落谷研究室にお願いしています。先ほど小坂先生がおっしゃったように、エクソソームの研究者たちも新しい方法があるのではないかと探しているところで、医学と工学と産業が一緒に研究することに意味があります。ニコンさんには大変な仕事をお願いしていますが。

塩野：ニコンはカメラと半導体に加え、バイオ・医療分野で新規事業を開拓したいと考えています。装置メーカーがバイオ・医療分野にエンジニアリングから入るのはなかなか難しい。そこで一木先生の研究室との共同研究で診断デバイスの開発から進めています。

ナノバイオファーストでは 他分野の研究者と話すことで 自分の研究が広がる

——ナノバイオファーストに参加して、どのような感想をお持ちでしょうか。

一木：がんを早期に低侵襲で低コストで誰でもどこでも測れるという目標は、すでに 20 年ほど前に研究代表者の片岡一則先生らが考えられたことです。がんがターゲットではありますが、このような診断デバイスは他の疾患にも使えるし、国を問わず、ニーズがあります。開発しながら、ターゲットは予想より広いなと思うようになりました。ただ、産業にならないと。一方で、ナノバイオファーストの強みは、さまざまな経験を持つ専門家がいることです。将来的には診断デバイスを研究者に使ってもらったり、厚生労働省に承認を申請したりする段階に来る予定ですが、その段階でも経験

者がいるのでアドバイスももらえそうです。

小坂：私が楽しいと思うのは、同じ年くらいの別の分野の専門家の人たちと話ながら、お互いの技術を理解し合えることです。一緒に研究することで、自分の研究を見つめ直し、さらに深めて、フィードバックする、そして生み出されるものを使って自分の研究分野を大きく発展させられます。研究者の中にはサンプルを出せば簡単に結果が出ると思っていて、マイクロアレイや

PCRなどの原理も知らないことが多い。しかし、原理を知らないと分析結果の解釈が変わります。そういったことを勉強できるのもメリットです。

塩野：いろんなものに接して、刺激を受けながら成長できる、いい場だと思います。ただ、会社を背負っていると責任が

あり、成果を出さないといけないので、簡単には踏み出しにくい。そこが産学連携を難しくしているのもし

れませんね。新しい環境で楽しむ人と苦しむ人がいるように思います。

一木：研究者はルーティンの仕事を処理する人と回答のないところに回答を出すのが好きで、その能力のある人に二分されているようです。

小坂：分子生物学や生化学の世界ではかつては職人的な人が検出や精製を行っていましたが、今は高校生でもできるようにになりました。研究者も個性を出さないと厳しい。その一方で、大規模プロジェクトが多いため、ルーティンの仕事で埋もれてしまう人も多い。

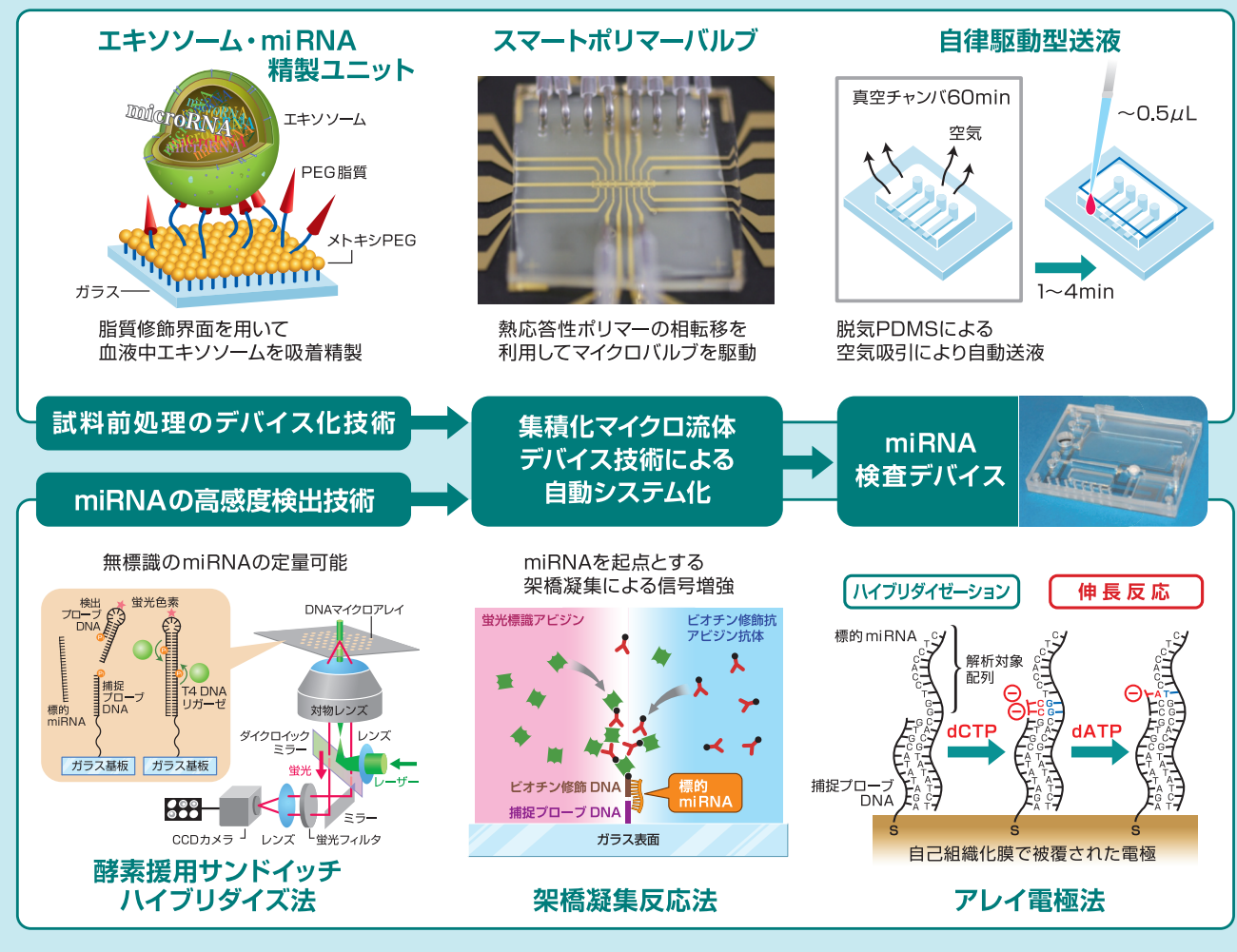
塩野：研究が組織化されて、企業のようにになっているのかもしれないですね。突拍子もないことをやると企業は成り立たない。研究所では一部の人間はとんがっていますけれど。技術は製品化するまでが大変で、さらに商品が売れるかどうかは売り出さないとわからない。私自身、苦勞して2007年に細胞を培養しながら観察できる装置を開発し、現在、販売しているのですが、ちょっと時期が早すぎたかもしれませんね。

小坂：それはおもしろい装置です。これから売れますよ。

一木：技術を製品化した経験のある人は日本では大企業の中



図-1 ナノ診断デバイス開発技術



にしかないといわれます。日本の大企業は自社開発が多く、外にリソースを採りに来るのが少ないですから。

塩野：そうですね。情報が漏れる可能性があるので慎重になるのです。



一木：そういう意味では、製品化や販売まで経験した企業の方がこのグループに来てくださっている意義は大きいですね。研究の段階ごとに成果の検討のしかたが細かいのはお手本になっています。このくらい細かくチェックされるんだなど。それを学生に適応して、

PDCAサイクルのような感じで研究がよく回るようになりました。

塩野：貢献できているならありがたいですね。東大の先生方や学生さんの真面目さにうちの若手も刺激を受けてほしいです。

小坂：共同研究をしてみると、工学系の研究者とは物事の見方は違うけれど、研究の進め方はそう変わらないことがわかりました。データの積み重ねで議論することが大切で、そういうところは我々と共通ですね。

塩野：ここまで来たこの診断システムの研究をぜひ弊社で製品にしたいですね。傍で見ていると道具立てがないところで研究していく大変さがわかります。エクソソームは電子顕微鏡でようやく見える大きさですから。

小坂：エクソソームは細胞からのゴミとして20年くらい無視されていた存在で、一部の研究者のみが研究しているものでした。これまで解明されて来なかったことが、現在、次々と明らかになっています。そのため、実験材料の仕様をたびたび変えなければならないことが出てくるので、ご迷惑をかけています。エクソソームは単離も分析も難しく、この仕事を始めた5年前は、一部の研究者がやっていたことをトレースするのが中心でした。そして、5年経ってみると、当時つじつまが合わないと感じたことが実は正解だったことがわかってきました。

一木：わからないことがある、そして、少しずつわかってきたこの状態がラッキーだと思います。エンジニアはわからないことやできないことを技術で解決するのが仕事です。私自身、診断デバイスは20年ほど前に考えていて、細胞の計測のような測りにくいものを研究したくて、時期を待っていましたから。

塩野：そういう基礎研究は企業の人間が手を出してはいけない世界ですね(笑)。すごくおもしろいです。

小坂：今、エクソソームのコミュニティは拡大しつつあり、2012年に国際学会が組織され、論文数も研究者人口も増えています。この診断システムが実現するとインパクトは大きいと思います。米国ではエクソソーム関連のベンチャー企業も次々と登場しています。その中には、すでにインドで、抗体が結合したフィルターで血中のエクソソームを取り除き、分子標的薬を効かせるがん治療を始めているところがあります。

塩野：このデバイスは自動化だけではなく、そこに新たな付加価値が加わるのが魅力です。見落とししたものが見えるというような。絵に描いた餅がほんとに食べられそうなところに来ています。自分の反省としては若い人たちをもっとナノバイオフィーストに関わらせていればよかったと思っています。

小坂：研究期間も残り少なくなってきましたね。私たちも、研究がさらに進むように、みなさんのご要望に素早く対応していきたいと思います。

一木：お二人の研究室には重要なポイントを担当していただいて、診断デバイスの試作機開発もいよいよ佳境に入っています。あと1年、よろしくお願いします。

———ありがとうございました。

(聞き手：サイエンライター 小島あゆみ)



用語解説

*1 miRNA(マイクロRNA)

タンパク質に翻訳されないncRNA(ノンコーディングRNA)の一種で、塩基の長さが18~25塩基程度と短いものをmiRNA(micro-RNA)と呼ぶ。他の遺伝子の発現を調節し、細胞の発生や分化・増殖、代謝、アポトーシス、がん化などに関係すると考えられている。

*2 エクソソーム

細胞内の代謝物を細胞外に排せつする小胞顆粒。近年、miRNAやタンパク質などさまざまな物質を内包していることがわかってきた。

研究者に聞く

miRNAやエクソソームの機能を解明し、新しい医薬品や医療機器を

がんのメカニズムの解明や治療法の開発のためにmiRNAや人工のsiRNA^{*1}を研究してきた独立行政法人 国立がん研究センター 分子標的研 究グループ 分子細胞治療研究分野の落谷孝広分野長は、研究対象をmiRNAを分泌するエクソソームにも広げ、さらにはヒトへの応用を目指す臨床研究にも乗り出す。ナノバイオファーストで新しい治療法を開発中の落谷分野長に研究の進展について聞く。



落谷 孝広
Takahiro OCHIYA

独立行政法人 国立がん研究センター
分子標的研 究グループ
分子細胞治療研究分野 分野長

患者さんの検体を用いて、 がんに関連する遺伝子を発見、 治療法を開発

落谷分野長は、学生時代から細胞分化について興味を持ち、大阪大学細胞工学センターでのB型肝炎の研究などを経て、博士号を取得した。その後、国立がんセンター研究所(当時)で、主にがんの発生や転移などについて研究を続けて来た。ノーベル生理学医学賞を受賞したRNAi^{*2}の基礎研究、そしてそれを用いた、がんの治療薬開発を日本でいち早く手がけ、現在、臨床研究にこぎつけている。

国立がんセンターが独立行政法人化され、国立がん研究センターとなり、さらに2011年に早期臨床試験を手がける早期・探索臨床研究センター(NCC-EPOC)が設立されてからは、研究所内にシーズの活用を臨床試験のフェーズ1に持っていくという目標が掲げられ、落谷分野長はより臨床に近い研究にも幅を広げた。

2008年には、抗がん剤が効きにくい乳がん(トリプルネガティブ乳がん^{*3})の患者さんの検体と臨床情報から、抗がん剤ドセタキセルの効きを悪くする膜タンパク質の遺伝子RPN2(Ribophorin II)を発見し(Nat Med., 2008)、siRNAを用いてRPN2遺伝子を抑える核酸医薬の開発に着手。この研究は厚生労働科学研究費補助金に採択され、基礎研究から臨床開発までオールジャパン体制を組めたこともあって開発が進み、2014年には治験に入る予定だ。「核酸医薬品は全般に開発が遅れ、画期的な新薬も出にくかったため、多くの製薬企業が撤退したり、

開発を縮小させたりしていたが、近年、また期待が高まり、盛り上がり始めた。その先鞭となる薬にしたい」と落谷分野長は話す。

他方、miRNAは2000種類以上が見つかり、その重要性が明らかになってきた。落谷分野長は「例えば、ゲノム全体で見るとヒトとマウスでは大きく変わらないが、miRNAの種類は大きく異なる。miRNAこそがヒトらしさ、例えば、認知や情動といった部分を担っているのではないかと説明する。意図した遺伝子配列にぴったりと相補して働かせる人工のsiRNAに比べ、miRNAは少し範囲がずれても作用するのも特徴で、その働きが特定しにくい。落谷分野長はそのこと自体が多様な疾患や症状を引き起こしていると推測している。多様な部分に作用するからこそ、原因として見つけづらいというわけだ。

一方で、ヒトと動物の共通の疾患では共通のmiRNAの異常も見られる。実際、落谷分野長らは、小児の骨肉腫において、いったん治癒したように見えても肺転移が起り、薬が効かなくなる患者さんには、あるmiRNAの働きが強くなっており、同様のことはマウスやイヌの骨肉腫でも起こっていることを見つけた。そして、このmiRNAを抑制する薬で、



図-1

▶細胞内から細胞外に分泌されるエクソソームは、従来、“細胞内のゴミ箱”として細胞外に不要なものを排せつする機能しかないと重要視されていなかったが、2007年にエクソソームにはmiRNAが含まれていることが明らかとなり、エクソソームやmiRNAが細胞内からの情報伝達物質として細胞間で機能していると考えられるようになった。そして、疾患に関係する細胞ではエクソソームの表面にその疾患に特異的な抗原が提示されている可能性が示されている。がんであれば、転移、抗がん剤の耐性獲得、血管新生などにエクソソームやmiRNAが関係すると推察されている。

イヌの骨肉腫の再発を抑える可能性を示唆するデータも出ており、現在は、ヒトでの治験開始を目標にさらに研究を重ねている。ほかに乳がんや肝臓がん、前立腺がんなどでも、がんの特異的なmiRNAを発見し、血液や唾液による簡易で鋭敏な診断に用いる可能性を模索中だ。最近では研究室で肝臓がんの転移に関するmiRNAを発見し、論文で報告した。

さらに、最近、食品中のmiRNAとヒトの健康との関連も調べ始めた。赤ワインなどに含まれるレスベラトロールがヒトのmiRNAを活性化し、心筋梗塞などの予防効果を発揮していることを報告。同様の物質が食用でないブルーベリーの一芽の新芽に含まれることも見出し、いずれサプリメントにすることも考えている。落谷分野長は「ドミノ倒しの先頭のように疾患や不調の引き金となるmiRNAの存在がわかってきた。このmiRNAを健康に保つ方法を探している」と語る。

細胞から分泌されるエクソソーム内のmiRNAが大きな研究テーマに

2007年に細胞から分泌されるエクソソームにmiRNAが含まれていることが報告され、これまで“細胞のゴミ箱”と認識されていたエクソソームが細胞間の情報伝達物質として働く可能性が示唆されて、落谷分野長らは大きな衝撃を受けたという(図-1, 2)。研究室でも前述(p3)のように母乳中のmiRNAの存在をすでに発見しており、細胞外タンパク質との結合などを推測して、研究を進めていたところだった。

エクソソームの存在は古くから知られていたが、実際は現在でもその呼び名が定まっておらず、分野や研究者によって、“マイクロベシクル”“プロスタソーム”などとも呼ばれている。そこで、2011年にInternational Society for Extracellular Vesicles (ISEV)が組織され、用語の統一や研究成果の共有などに向けての動きが加速しつつある。落谷分野長はこの学会が発行

する雑誌の編集委員を務めている。

ナノバイオフィーストでは、このエクソソームから分泌されるmiRNAを用いて診断するデバイスを構築している(図-2, p2~5, 8参照)。

現在、脂肪組織中の間葉系幹細胞によるアルツハイマー病の予防や乳がんの再発予防の研究にも取り組み、研究分野は広がるばかりで、多忙を極めるが、「研究は誰も知らないことをオリジナルの方法で知ることができ、それを公表できる。飽きることも尽きることもなく、ほんとうに楽しい」。美術が好きで10代のときには画家になるつもりだったという。「デッサンでもサイエンスでも対象をしっかりと見ることが基本。とはいえ、自分が5手くらい先を読んでいるつもりでも、3手くらいから予想とは違う展開を見せた研究の方が成功する。それを進めてくれる若手研究者たちは宝物」。2013年に入ってからもすでに多くの論文を発表し、新薬の治験も控える落谷研究室。これからが期待される。

(記:サイエンスライター 小島あゆみ)

用語解説

* 1 siRNA

siRNA (small interfering RNA) は短い低分子二本鎖RNA。RNA干渉 (RNAi) によって特異的にmRNAを抑え、遺伝子発現を抑制できるため、人工的にsiRNAを入れる医薬品などへの応用が期待されている。

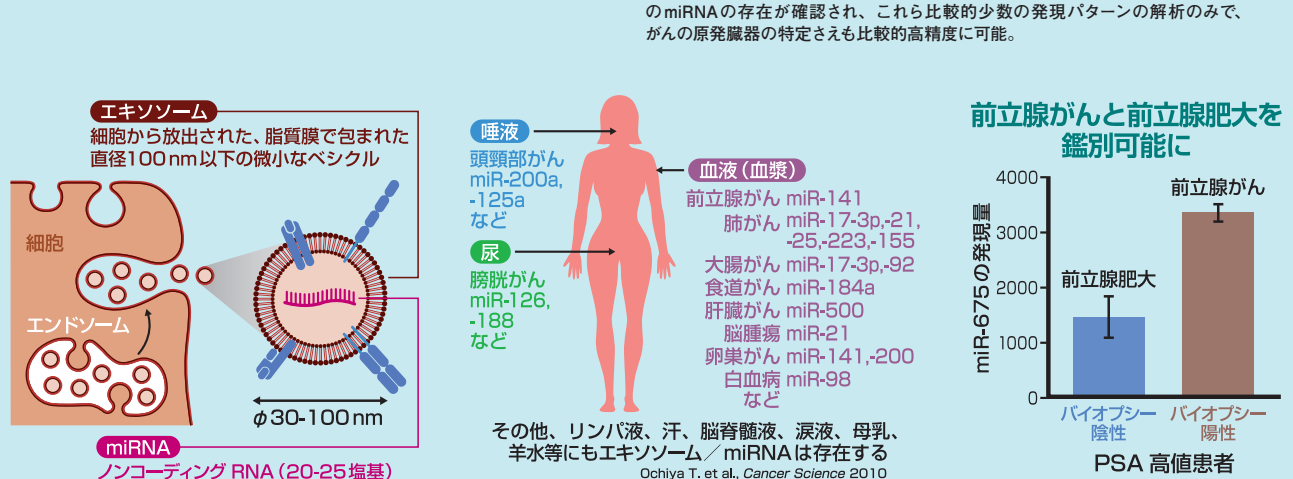
* 2 RNAi (RNA interference)

RNA干渉とも呼ぶ。ある塩基配列の二本鎖のRNAと相補的な塩基配列を持つmRNAが結合すると、そのmRNAが分解される現象を指す。抑制したいmRNAの塩基配列に相補的な配列を持つ合成RNAを導入することで、ある程度まで遺伝子発現を抑制できることが明らかになっている。この現象を発見した2人の科学者は2006年にノーベル生理学・医学賞を受賞。

* 3 トリプルネガティブ乳がん

乳がんの発症や増殖には、多くの場合、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2タンパク質の3つの因子が関与する。そのため、エストロゲン受容体やプロゲステロン受容体に作用するホルモン療法薬(タモキシフェン=商品名ノルバデックス®など)、HER2に作用する分子標的薬トラスツズマブ(商品名ハーセプチン®)が開発されている。しかし、これらの3つの因子に関連していない「トリプルネガティブ」の乳がんでは治療が難しく、予後も悪い。トリプルネガティブ乳がんは乳がん全体の15~20%程度で、現在、抗がん剤の組み合わせの工夫や新しい分子標的薬の開発が進んでいる。

図-2 新規がんマーカーとして注目されるmiRNA



自律駆動マイクロチップによる 極微量miRNAの高速検出

miRNA(マイクロRNA)はタンパク質に翻訳されない短いRNAであり、近年、新たながんマーカーの候補として注目されている。我々は、ポンプや電源などの外部駆動力が不要で、持ち運び可能な自律駆動型マイクロチップを開発し、アトモル(amol; 10^{-18} モル)未満の極微量miRNAを、0.5マイクロリットル(μ l; 10^{-6} リットル)のモデル試料からたった20分で検出することに成功した。



細川 和生

Kazuo HOSOKAWA
(独)理化学研究所 前田バイオ工学研究室
専任研究員

18~24塩基程度の長さを持つmiRNAの中には、がんの発症、進行に伴い、体液中で増減するものがあることが分かってきた。そのため、ある特定の配列を持ったmiRNAが、がんの超早期診断マーカーとして注目されており、これらマーカーの検出技術が医療機関や研究機関から期待されている。しかし、従来のPCRやシーケンサー、マイクロアレイを用いた検出法では、検出時間が数時間から数十時間かかるうえに、大がかりな装置を必要とする。このため、短時間で簡単に検出可能なシステムの開発が求められている。特に、持ち運び可能な自律駆動型が実現すると、在宅診断や発展途上国での診療など、「その場」診断医療が可能となる。我々は、ポンプや電源などの外部駆動力が不要で、極微量のサンプルでも短時間で検出し、あらゆる場所で使用できる持ち運び可能なmiRNA検出チップの開発に取り組んでいる(参考文献1, 2)。

我々は、マイクロ流体チップの素材として広く用いられているポリジメチルシロキサン(PDMS)が、空気を取り込む性質を持っていることに着目し、PDMSをあらかじめ脱気することで、ポンプとして利用できることを実証してきた。この実験では、検出したい標的miRNAに相補的なDNA断片をガラス基板上にあらかじめ固定化しておく。次に、サンプルの流入口を3つ、流出口を1つ、そして幅100 μ m、高さ25 μ mの断面をもつマイクロ流路を刻んだPDMSを載せる(図-1)。PDMSが空気を取り込む力を利用して、サンプルを流入口からマイクロ流路に供給すると、標的miRNAだけがDNAに結合(ハイブリダイゼーション)する。同時に、ビオチン^{*1}修飾したプローブDNAを別の流入口から供給することにより、標的miRNAに結合し、結果として間接的なビオチン標識がなされる。続いて、蛍光標識したアビジン^{*2}

と、ビオチン修飾した抗アビジン抗体を別々の流入口から滴下すると、合流部分で蛍光標識アビジンがビオチン修飾抗アビジン抗体により架橋されて凝集体をつくるため、蛍光シグナルが増幅される(図-2)。実際に、ターゲットとしてmiR-21^{*3}と呼ばれるmiRNAを0.5マイクロリットル(μ l)の溶液に0.25アトモル(amol)だけ溶かしたモデル試料で試したところ、わずか20分でmiR-21の検出に成功した。これらにより、開発した自律駆動マイクロチップが、極微量のmiRNAを検出できることが分かった(図-3)。

我々は、これまで長時間かかっていたmiRNAの検出を、短時間で、外部駆動力が不要なマイクロチップ上で実現した。この自律駆動型マイクロチップは、在宅診断や発展途上国でも利用可能である。今後、このマイクロチップのさらなる高精度化と測定手順の簡素化、再現性の確認、蛍光物質を観察する蛍光顕微鏡の小型化などが実現すると、さまざまな疾病を「その場」で、短時間で、超早期に診断できると期待される。

用語解説

*1 ビオチン

ビタミンの一種であり、アビジンというタンパク質と結合する。この結合は特異性が非常に高いため、アビジンと一組で研究用試薬として広く用いられている。

*2 アビジン

タンパク質の一種で4個のサブユニットからなり、各サブユニットはビオチン1分子と結合する。ビオチンと一組で研究用試薬として広く用いられている。

*3 miR-21

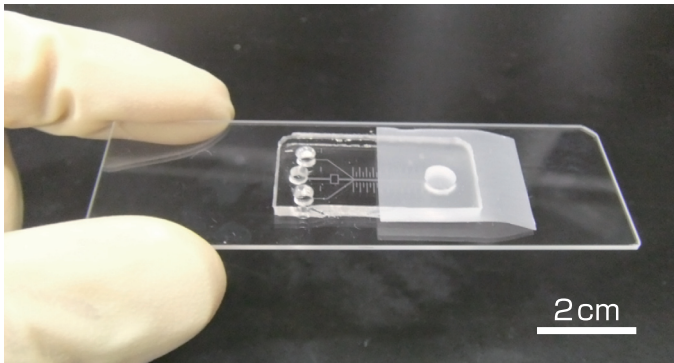
がんの診断マーカーとして最も研究が進んでいる22塩基(UAG CUU AUC AGA CUG AUG UUG A)のマイクロRNA。乳がん、肺がん、前立腺がんなど多種類のがんで発現レベルの上昇が報告されている。

参考文献

- [1] Hideyuki Arata, Hiroshi Komatsu, Aishan Han, Kazuo Hosokawa, Mizuo Maeda, Rapid microRNA detection using power-free microfluidic chip: coaxial stacking effect enhances the sandwich hybridization, Analyst, 137, 3234-3237 (2012)
- [2] Hideyuki Arata, Hiroshi Komatsu, Kazuo Hosokawa, Mizuo Maeda, Rapid and sensitive microRNA detection with laminar flow-assisted dendritic amplification on power-free microfluidic chip, PLOS ONE, 7, e48329 (2012)

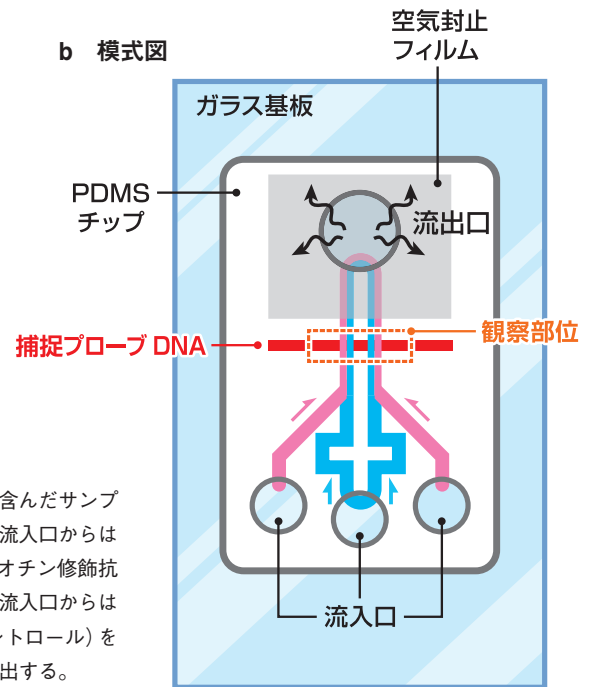
図-1 自律駆動マイクロチップ

a マイクロチップの写真



a. ガラス基板上にPDMSのチップを載せて、空気封止フィルムで固定するとともに、サンプル流出口を密閉することで、脱気したPDMSが空気を取り込む力を引き出している。

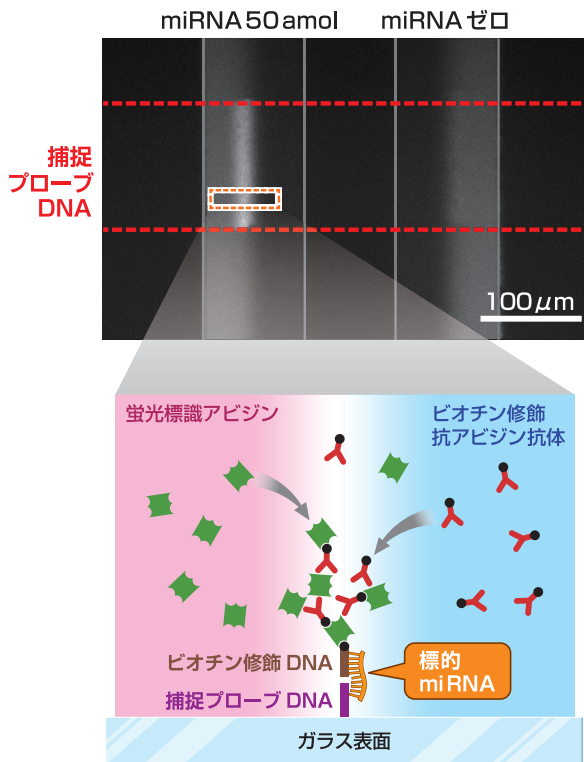
b 模式図



b. 左側の流入口からはmiRNAを含んだサンプルや蛍光標識アビジンを、中央の流入口からはビオチン修飾プローブDNAやビオチン修飾抗アビジン抗体を滴下する。右側の流入口からはmiRNAを含まない参照溶液（コントロール）を滴下して、バックグラウンドを検出する。

図-2 実験結果の写真と表面反応の模式図

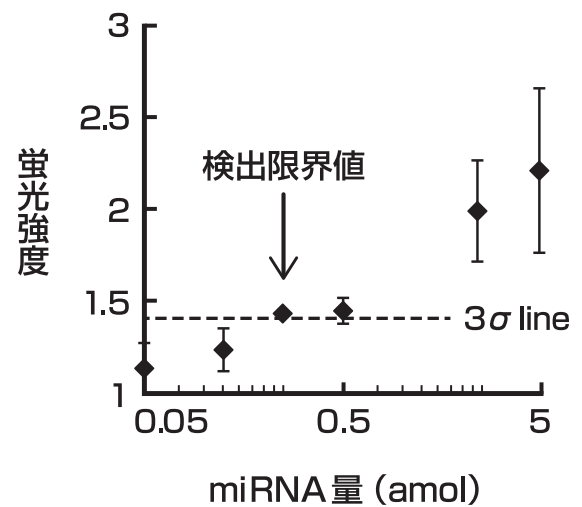
a 50 amolとゼロのときのmiRNAの蛍光シグナル



b 写真aにおける左側流路中央で想定される表面反応の模式図

a. サンプルを滴下後5分経過時の蛍光顕微鏡で観察した蛍光シグナル。50 amolのmiRNAが入ったサンプル(左)では、miRNAとDNA断片が特異的に結合し、さらに、この複合体に蛍光標識アビジンとビオチン修飾抗アビジン抗体が流路中央付近で効率良く反応、蛍光シグナル(画面では白色)を発した。

図-3 自律駆動型マイクロチップの検出限界値



検出限界値を求めるため、標的miRNA(ここではmiR-21)の注入量を変化させて、得られた蛍光強度をプロットした。ここでの蛍光強度は参照溶液(図-2a右側流路)と比較した相対値である。エラーバーは±標準偏差を表す。分析化学分野の慣例に従い、miRNA量がゼロにおける測定値の標準偏差の3倍(“3σline”で示した)を超える部分を検出可能範囲と見なすと、検出可能な最少のmiRNA量は0.25 amolであった(矢印)。

miRNA(マイクロRNA)のラベルフリー電気的検出

本研究では、電位変化を計測できるマイクロアレイ型金電極上にプローブDNAを配置し、ある特定のガンに発現するmiRNA(マイクロRNA)をRT-PCRという方法により増幅させた標的核酸分子と、このプローブDNAが結合した際の電位変化によってmiRNAの発現を計測する方式を開発した。従来の蛍光標識を利用した検出法とは異なり、検出装置の構成要素の中で小型化の難しい光学系を用いる必要がなく、より迅速、簡便な方法でmiRNAを計測する技術として期待される。



合田 達郎
Tatsuro GODA

東京医科歯科大学
生体材料工学研究所
バイオエレクトロニクス分野 助教

近年、体液中に存在するmiRNA発現プロファイルががん特異的に変化することが明らかになり(参考文献1)、miRNAをバイオマーカーとするがんの早期診断が期待されている。現在、miRNAは増幅した後、蛍光法やプロベティング法で解析されているが(参考文献2)、近年では、微細な流路を利用して多くの検体を同時に分析できる(マルチプレックス)解析や、特定のmiRNAと結合するバーコード粒子を微細流路内で読取る処理速度の高い解析法が開発されている(参考文献3, 4)。将来の需要を考えると、持ち運び可能な診断装置が好ましく、小型化・簡便化・コストダウンが可能で処理能力が高い検出法が望まれる。

本プロジェクトでは、小型化やチップの高集積化が容易である半導体加工技術を応用したmiRNAの電気的解析法を新たに開発した(参考文献5)。これまでに、電界効果トランジスタ(FET)^{*1}のゲート電極上において、生体分子を検出するバイオトランジスタが報告されている。これはFETのゲート電極上に捕捉された生体分子の電荷を直接検出する電気的な方法であり、従来のように検出対象に蛍光分子などの標識を行う必要がないラベルフリー検出法である。このバイオトランジスタの原理を用いて、目的のmiRNAの配列を特異的に認識した後、電気的に読み取る新しい方法を考案した。RT-PCR^{*2}で増幅したmiRNA産物は、相補的なDNA分子を固定化したマイクロアレイ型電極上で塩基対を形成する(図-1)。この際、核酸分子は負電荷を豊富に有することから、塩基対形成によって変化する界面電位を電気的に捉えることが可能である。実際、ヒトエキソソーム由来のmiRNA 143番(miR-143)とmiR-146aに対してそれぞれ特異的な負の電位変化を捉えることが可能であった(図-2a~2d)。センサーの感度は、PCR反応試薬が混入した夾雑物存在下においても、20 pMまで検出することが可能であった(図-2e)。これは電極上に非特異的吸着を抑制させるためのスルフォバタイン(SB)系の自己組織化単分子膜(SAM)^{*3}を導入すること

によって達成された(図-2f)。このように、ラベルフリー検出においては生体分子の非特異的吸着を抑制し、目的の分子のみを選択的に捕捉する機能をもった電極表面の分子設計が重要である。

今後は、より簡便に検出できる方法を目指して、増幅反応なしで検出できるようにセンサーの高感度化に取り組んでいる。また、miRNAのRT-PCR増幅過程そのものを電気的に検出できないか、現在検討中である。

用語解説

*1 電界効果トランジスタ(Field-Effect Transistor)

ドレイン・ソース・ゲートの三端子を有し、ゲート電圧を操作させてチャンネルとなるドレイン/ソース間の電流を制御するトランジスタ素子である。近年、ゲート電極上で様々な生体分子認識反応をおこなわせ、ドレイン/ソース電流あるいはゲート電圧変化を直接電気信号として捉える方式がバイオセンシングに応用されている。

*2 RT-PCR(Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)

逆転写ポリメラーゼ連鎖反応。RNAを一旦DNAに逆転写してから、PCR反応によってDNA配列を増幅させる方法。miRNAの場合、逆転写の精度と効率を高めるために、一般的にヘアピン型のプローブが用いられている。

*3 自己組織化単分子膜(Self-Assembled Monolayer: SAM)

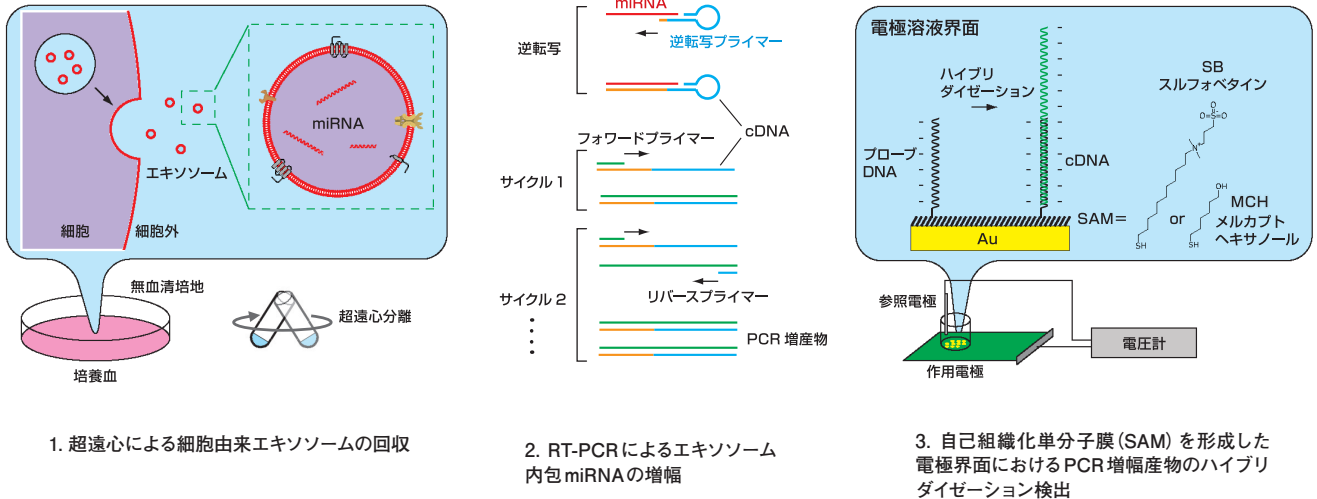
分子が物質表面に自発的に化学吸着(共有結合)し、形成する単分子層の膜である。膜となる前駆体分子は結合部と末端基が炭化水素鎖で結ばれた構造を有し、分子間力によって前駆体分子が吸着表面に二次元的な最密構造を自発的に形成する。末端基を分子設計することで物質表面に様々な機能や特性を持たせることができる。

参考文献

- [1] M. A. Cortez, C. Bueso-Ramos, J. Ferdin, G. Lopez-Berestein, A. K. Sood and G. A. Calin, Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8, 467-477.
- [2] C. F. Chen, D. A. Ridzon, A. J. Broomer, Z. H. Zhou, D. H. Lee, J. T. Nguyen, M. Barbisin, N. L. Xu, V. R. Mahuvakar, M. R. Andersen, K. Q. Lao, K. J. Livak and K. J. Guegler, Nucleic Acids Res, 2005, 33, e179.
- [3] S. Roy, J. H. Soh and Z. Q. Gao, Lab Chip, 2011, 11, 1886-1894.
- [4] S. C. Chapin, D. C. Appleyard, D. C. Pregibon and P. S. Doyle, Angew Chem Int Ed, 2011, 50, 2289-2293.
- [5] T. Goda, K. Masuno, J. Nishida, N. Kosaka, T. Ochiya, A. Matsumoto and Y. Miyahara, Chem Commun, 2012, 48, 11942-11944.

図-1 エキソソーム由来miRNAの電氣的検出法

a 検出スキーム



b 超並列解析を志向して作製したマイクロアレイ型金電極チップ

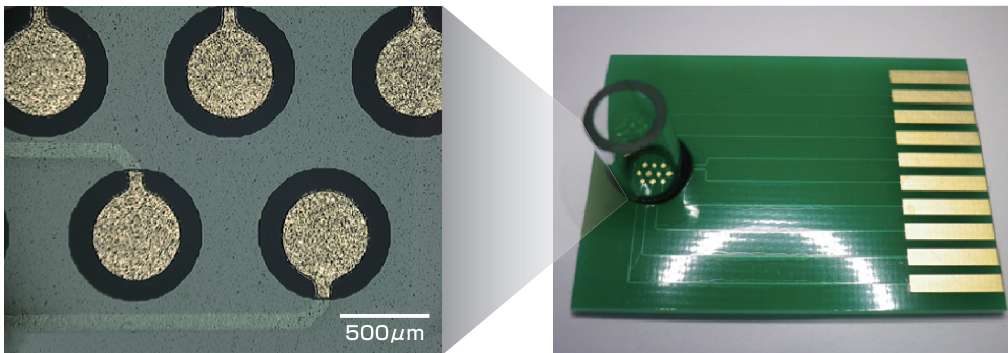
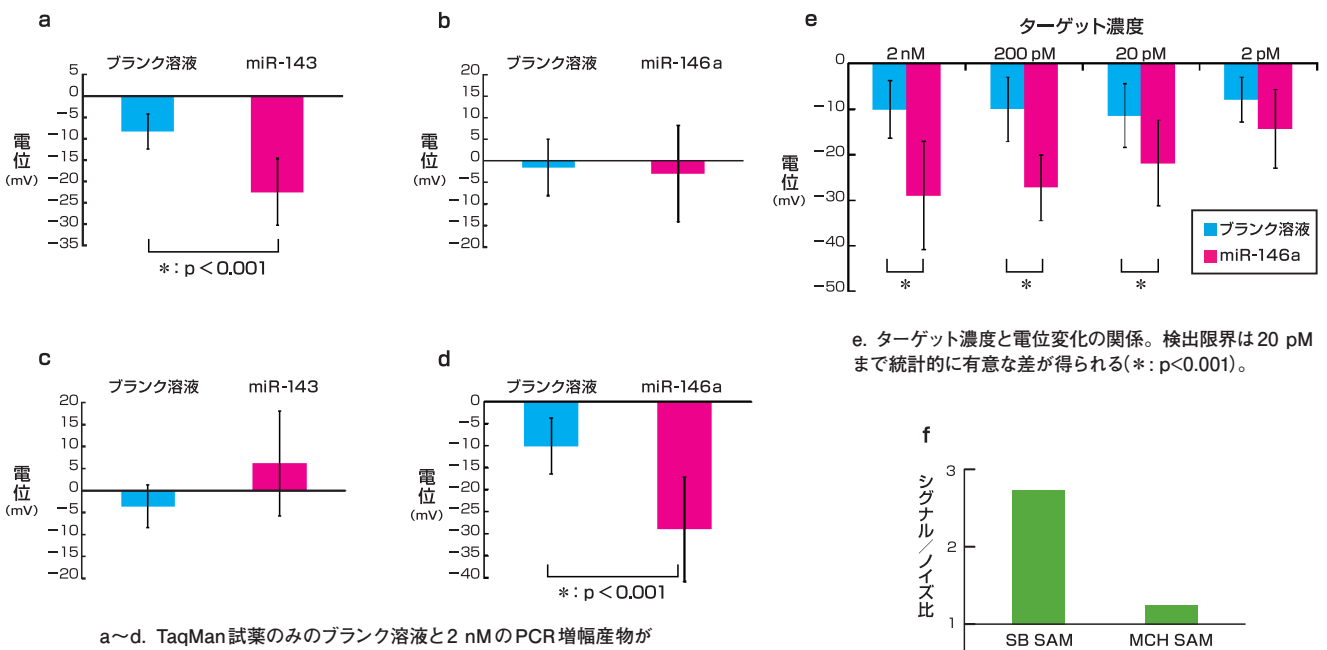


図-2 電極上でのハイブリダイゼーション反応にともなう特異的な電位応答



a~d. TaqMan 試薬のみのブランク溶液と2 nMのPCR増幅産物が入った溶液に対する各種プローブ固定化電極の電位変化。

プローブ/ターゲットの組合せ:

a. miR-143 / miR-143, b. miR-143 / miR-146a,

c. miR-146a / miR-143, d. miR-146a / miR-146a.

プローブとターゲットが相補的な組み合わせに限り特異的な信号が検出される。

e. ターゲット濃度と電位変化の関係。検出限界は20 pMまで統計的に有意な差が得られる(*: p<0.001)。

f. 電極に構築したSAMの種類に対するシグナル/ノイズ比の違い。スルフォベタイン(SB) SAMを選択することで、電極表面への非特異的な吸着が抑制され、特異的な検出が可能となる。

がん治療に向けたナノDDSの治験の状況

ナノバイオファーストでは、医薬品や医療機器（診断機器、治療機器）を融合したコンセプトの製品開発を重点的に行っていきます。社会還元部門では、4つのサブテーマそれぞれについて、今後の研究開発のポイントや薬事・臨床開発を含めた開発戦略を各研究者と議論しています。今回は、サブテーマⅡ（ナノ治療システムの創成）のメンバーの一人であり、ナノDDSの臨床開発の中心的存在である、国立がん研究センター東病院の松村保広医師に、現在開発中のナノDDSの治験^{*1}の状況と今後の課題について聞きました。



Yasuhiko MURAMATSU
松村保広

本プロジェクト
共同提案者
(独)国立がん研究センター東病院
臨床開発センター新薬開発分野
分野長



Ryoko HATANAKA
畑中綾子

本プロジェクト
社会還元部門特任研究員
東京大学政策ビジョン研究センター
特任研究員(兼任)

—現在のナノDDSの研究開発の状況について教えてください。

私たちは、抗がん剤を内包した高分子ミセル製剤によって、従来の抗がん剤より効果が高く、副作用の少ないがんの治療を目指しています。新しいタイプの医薬品が世の中に出る前には、医薬品を人に投与して、実際に医薬品の有効性、安全性を評価する治験を経なければなりません。この治験の段階で、一番進んでいるのが、転移性乳がんに対する治療で、パクリタキセル内包高分子ミセル製剤が第三相試験という段階に入っています。

また、シスプラチン内包高分子ミセル製剤は、すい臓がんでの第二相試験のほか、肺がん、胃がん、胆道がん、頭頸部がんなどの多くのがん種での第三相試験を目指します。

—現在の治験ではどんな結果を示していますか？

先にあげたシスプラチンというのは、数ある抗がん剤の中でも消化器毒性や腎毒性が強い、すなわち副作用の強いことで知られています。この腎毒性を和らげるために、抗がん剤投与前後に大量の点滴をすることが必須なのですが、このこと自体が患者さんの身体面での大きな負担であり、また入院治療となりますので経済的にも不都合です。

現在、台湾を中心として行われているシスプラチン内包高分子ミセル製剤のすい臓がんへの治験では、この大量輸液が必要ではない、つまり入院が不要で、吐き気、嘔吐などの消化器毒性も減少することが証明されています。

パクリタキセルは、可溶化するためにひまし油の一種のクレモフォアEL (CEL) に混ぜて体内に投与せざるをえないのですが、そのCELが強いアレルギー作用があるので、抗アレルギー剤の前投与をしたり、投与にかかる時間が長いことが問題とされてきました。高分子ミセルに内包することで、CELを使用する必要がなく、抗アレルギー剤の前処理も不要で、点滴時間も30分程度でできるようになりました。第二相の段階では1例の軽度の過敏症を経験したのみで、現在の第三相試験でも抗アレルギー剤の前投与は行っておりません。

高分子ミセル製剤のよいところは、同等以上の抗がん剤効果を、短い治療時間でかつ低い副作用で実現できることです。これにより、外来での抗がん剤治療が可能となれば、働きながらがん治療をすることもできるようになると期待されますし、経済効果の高い治療となると考えられます。

—治験を進める上で苦労している点はありますか？

治験の早期の段階、つまり初めて人に投与する治験被験者の選択がまず最初のハードルです。当然倫理的、科学的合理性が厳しく求められますので、治験が将来の医薬品の創出に向けて重要なプロセスであることを、もっと研究者はアピールし、国民レベルで意義を共有する必要があります。

医薬品は、計画した通りに開発が進むものではありません。実際に社会に出るのは千に一つ、万に一つの世界です。治験のフェーズが進む段階で、いい結果が出ずに撤退するものの方が多くいわけです。お金と時間と労力がかかりますし、そういう性

格のものだということは理解していただきたいですね。

—今後の社会への実用化に向けての課題はなんでしょうか。

治験を終えると、医薬品の審査承認に入ってきます。ナノDDSは体内動態の改善が主な利点ですが、その一方で従来の低分子医薬品とは異なる評価が必要となると考えられます。安全性、有効性を確保するために、ナノ医薬品にとって新たに考慮されるべき事項はなにか、という判断基準やその判定方法も同時に検討されなければなりません。規制当局と研究者、医師が一緒に検討し、共通の認識を形成することが必要です。

—実用化はいつごろになるのでしょうか？

一番進んでいるのは第三相の段階ですので、プロジェクト終了時から1年くらいで申請の目的がたつものと考えています。

—さらに将来のビジョンを教えてください。

より広くいろんながん種に応用していくことが次の課題です。また、ナノDDSはほかの難病にも利用されることが想定されます。たとえば、循環器系疾患、感染症、リウマチなどの炎症、そして神経系の疾患への応用など大きな可能性を持っています。

(記：畑中綾子)

*1 治験

人への投与を行う臨床試験のうち新薬承認をめざして行われるものを治験という。第一相～第三相まである。第一相は少数の健康人、第二相は少数の患者、第三相は大規模の患者に対して行われ、第三相をクリアして、審査承認の手続きに入ることができる。

ナノバイオファーストでは、各サブテーマで開発された技術や製品の迅速な社会還元に向けた活動を推進し、さらに開発された技術・製品が医療・社会システム全体に及ぼす影響を評価・研究しています。このページでは、社会還元推進研究の立場から、研究と社会との接点を深めていく情報を発信していきます。

パネルディスカッション 臨床・市場ニーズを研究へ、そして研究を社会へ

2013年3月5日、ナノバイオFIRST国際シンポジウムが東京大学伊藤国際学術研究センター大ホールで行われ、スウェーデンでのナノバイオ研究の紹介、さらに研究を実装していくための政策や社会の連携について議論がなされました。社会還元パネルディスカッションでの議論についてご紹介いたします。

【基調講演要旨】 レナート・ステインベリ氏、橋本せつ子氏

スウェーデンでは、ルンド、ヨーテボリ、ウメオ、ウプサラ・ストックホルムなどの各地域で国立大学を中心とした産学官連携のバイオクラスターを形成し、研究シーズから産業化まで地域の財政的支援を受けた協力的なバックアップ体制が整えられている。さらに国民総背番号制を核とする医療情報登録制度やバイオバンクの創設により、大規模で質の高い臨床試験の実施を可能にする国家体制が整備されている。

とくにアカデミア、病院、産業の3つの連携は、トリプルヘリックスと呼ばれ、研究の早期の段階での相談や、実用化にむけた具体的な協力体制が実現されており、物理的な距離の近さや人材交流も意識されている。

パネリスト：

倉持 隆雄

(内閣府政策統括官 科学技術・イノベーション担当)

大西 昭郎 (東京大学公共政策大学院特任教授 /

元医療イノベーション推進室次長)

ヘレナ・ティルボリ

(スウェーデン大使館科学技術部参事官)

橋本 せつ子 (スウェーデン大使館科学技術部)

レナート・ステインベリ

(スウェーデンVINNOVA:科学技術イノベーション庁)

モデレーター：

木村 廣道 (社会還元部門リーダー)

【パネルディスカッション】 (敬称略)

木村：スウェーデンはアカデミアと産業、病院の距離を狭めることに成功しているようです。日本では何ができるでしょう。

倉持：2011年に出された第4期科学技術基本計画においては、研究開発の成果をどう届けるかという課題解決型の研究開発が促進されています。現状では、日本の研究機関と産業の距離がまだまだ遠いと感じています。実用の前提となる基礎研究と臨床研究の橋渡しを整備することも政策としての課題です。

ティルボリ：スウェーデンでは、需要を理解した上で研究を進める、イノベーションは需要に対応した市場にあるということが意識されています。市場にある知識の層から多くのヒントを得ることが大切と考えています。トリプルヘリックスに加え、研究や産業を支えるファイナンスと、起業家精神に対して

も政策的手当てを行おうとしています。

ステインベリ：ファイナンスという点では、プロジェクトガバナンスの視点も重要ですね。

大西：スウェーデンでは、いわば社会全体がイノベーションに関与するという意識が強くなるのではないのでしょうか。規制や社会概念を技術の進歩に合わせて進めていくことの重要性を感じます。

木村：もう一つスウェーデンで印象的なインターディシプリナリな環境整備の点についてご発言をいただけますか。

橋本：新しいアイデアを製品化する時にはいろいろな専門分野の人たちが集まって作業をするインターディシプリナリな組織が非常に重要だと思います。ここでさらに新たなアイデアが生まれ出されることもあります。日本では、大学発の企業が製品開発のノウハウをもった人材にアクセスすることが非常

に難しいことがあります。人材の流動性を上げていくことが一つの解決策でしょう。ウプサラバイオの事例では、製品開発の経験のある人材をうまく利用している点は学ぶところがあるのではないのでしょうか。

ティルボリ：私たちが直面する課題、高齢化、温暖化、気候変動もひとつの分野にとどまる問題ではありません。サイエンスの別の側面でイノベーションを見つける、といった取り組みもひとつの方法ではないかと思います。

倉持：課題解決型の問題意識をいろいろなプレイヤーが気持ちを合わせて協働するというのは大事なプロセスであると思います。政策からの具体的なシナリオ作りは大変難しいですが、今後も重要な課題として取り組んでいきたいと思っています。



ヘレナ・ティルボリ氏



レナート・ステインベリ氏



倉持隆雄氏



大西昭郎氏



橋本せつ子氏

今回のパネル討論で見えてきたことは、スウェーデンの実用化に向けた強い信念でした。日本は産学官連携と言われることが多いですが、スウェーデンでは、アカデミア・病院・産業の3者の連携を指すようです。病院には、技術の受け手となる患者がいて、実際に技術を使う医療者がいます。病院を場として活用していくことは、実用にむけた必須のプロセスとなっ

ているといえるでしょう。また、大学の研究者が、ビジネスに関わっている機会が多く、今回招聘した大学の研究者も、これまで複数の会社の立ち上げを経験してきたようです。アカデミアがビジネスに関わることが社会貢献として評価される背景があることも、実用化を支える重要な要素であると感じます。
(文責：畑中綾子)

がんの血液診断に向けたDNAマイクロアレイ法の開発

上野 太郎

Taro UENO
東京大学大学院薬学系研究科
薬科学専攻 特任研究員



血液中を循環するmiRNA量を調べることで、がんの早期診断が可能になると期待されている。多種類のmiRNAを同時に定量できるDNAマイクロアレイ法は、非常に優れた手法であるが、煩雑な前処理が必要で反応時間も長い。これらを解決するためには、血液からmiRNAを精製・定量するための全工程をチップ上に集積させ、全自動化する“オンチップ化”が有望だが、miRNAの蛍光標識操作がオンチップ化の妨げとなっている。そこで本研究では、無標識のmiRNAを直接検出できるDNAマイクロアレイ法を開発した(図-1)。具体的には、標的miRNAに相補的なDNA断片を2つに分離して一方を基板の上に固定し(捕捉プローブDNA)、もう一方に蛍光色素を付加する(検出プローブDNA)。目的のmiRNAが存在する場合にのみ、捕捉プローブDNAの位置に検出プローブDNAが結合するため、miRNAを予め標識しておく必要がない。

図-1 リガーゼを用いた無標識 miRNA の定量法

捕捉プローブDNAには、固定位置を確認するための蛍光色素6-Carboxyfluorescein (6-FAM) および反応性を上昇させるポリエチレングリコール (PEG) が付加され、検出プローブDNAには蛍光色素Alexa647が付加されている。両プローブDNAとmiRNAの3者がT4 DNAリガーゼにより共有結合で繋がることで感度が上昇する。

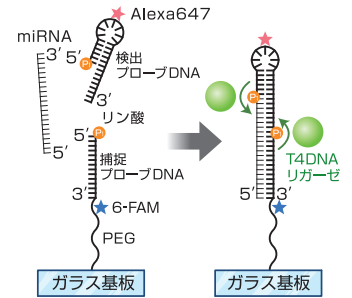
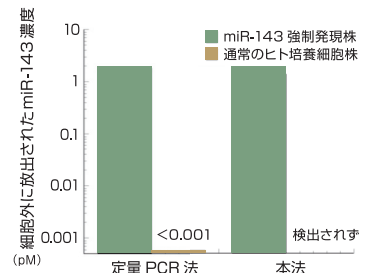
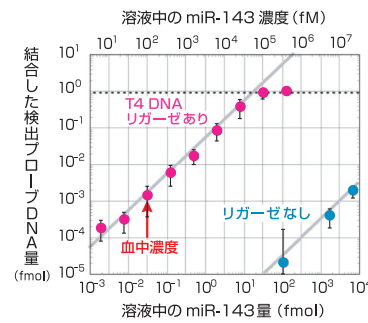


図-2 標的 miRNA の定量例

合成miR-143を用いた検量線を示す(a)。本法を用いて、miR-143を強制発現した細胞株から放出されたmiR-143の濃度を測定し、精度の高い定量PCRと同一の結果を得た(b)。



オンチップ免疫電気泳動法による1粒子エクソソーム分析

体液中に存在するエクソソームの表面には分泌元の細胞に由来するタンパク質が存在するため、このタンパク質の分析によりがんなど異常細胞の有無を検出できる可能性がある。これまで、直径数〜数十μmの細胞などの表面タンパク質の分析方法として、蛍光標識抗体を結合させる方法がしばしば利用される。しかし、エクソソームのような直径数十nmの粒子の表面にはごく僅かなタンパク質しか存在せず、微弱な蛍光強度しか得られないため、計測が容易ではない。そこで、粒子の表面電位(ゼータ電位)がスクリーニングの影響を受けないことに着目し、抗体結合によるゼータ電位変化を指標にした個々のエクソソームの分析法を開発した。

図-1に、チップ電気泳動法とレーザ暗視野顕微イメージング法を組み合わせ、エクソソームのゼータ電位計測システムを示す。ポリジメチルシロキサン(PDMS)ポリマー製のマイクロキャピラリー電気泳動チップの流路側方からレー

図-1 エクソソームのオンチップ免疫電気泳動システム

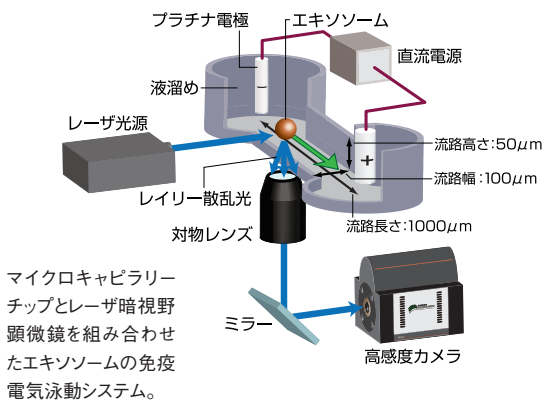
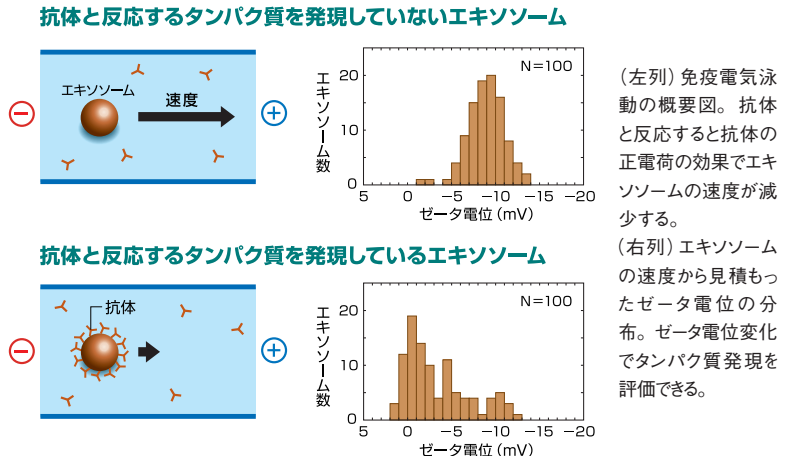


図-2 エクソソームのゼータ電位に及ぼす抗ヒト CD63 抗体の効果



トピックス

2012年9月～2013年3月

- 2012年9月27日：東京大学の宮田完二郎助教が IUMRS-ICEM 2012にて、Award for Encouragement of Research in Materials Science; The Materials Research Society of Japanを受賞しました。受賞タイトルは「Smart Multilayered Polymer/Silica Assemblies for Enhanced siRNA Delivery」(共著者：Tomoya Suma, Sumiyo Watanabe, Yasutaka Anraku, Noha Gouda, Hiroyasu Takemoto, Takehiko Ishii, Akihiro Kishimura, Nobuhiro Nishiyama, Kazunori Kataoka) です。
- 2012年10月1日：江崎玲於奈博士が中心研究者で東京大学の片岡一則教授を訪問されました。
- 2012年10月5日：スウェーデン・カロリンスカ研究所の総長が中心研究者の片岡一則教授を訪問されました。
- 2012年10月5日：ナノバイオファースト国際シンポジウムを開催しました。
- 2012年10月17日：中心研究者の片岡一則教授が、第9回江崎玲於奈賞を受賞しました。毎日新聞等で紹介されました。
- 2012年10月22日：中心研究者の片岡教授がドラッグデリバリー分野で代表的な国際学会である Controlled Release Society の会長に就任しました。
- 2012年10月24日：東京大学片岡研究室から発表した論文「A Phenylboronate-Functionalized Polyion Complex Micelle for ATP-Triggered Release of siRNA」が、Wiley発行 Angewandte Chemie誌(Volume 51, Issue 43, 10751-10755, 2012)のバックカバーを飾りました。
- 2012年11月27日：東京医科歯科大学の宮原裕二研究室と国立がん研究センター研究所の落谷研究室から発表した論文「A label-free electrical detection of exosomal microRNAs using microelectrode array」が「Chemical Communications」誌(Volume 48, Issue 98, 11942-11944, 2012)のインサイドフロントカバーを飾りました。
- 2012年11月27日：国立がん研究センター研究所の小坂展慶研究員が、2012年度(第31回)日本癌学会学術奨励賞を受賞しました。受賞タイトルは「分泌型マイクロRNAによるがん悪性化機構の解明と診断・治療への応用」です。
- 2012年12月5日：東京大学の内田智士さん(D4)が、日本バイオマテリアル学会より2012年度優秀ポスター発表賞を受賞しました。受賞タイトルは「In vivo mRNA デリバリーに向けた非ウイルス性キャリアの開発と機能解析」(共著者：位高啓史、片岡一則)です。
- 2012年12月5日：東京大学の宮田完二郎助教が、日本バイオマテリアル学会より2012年度バイオマテリアル科学奨励賞を受賞しました。受賞タイトルは「微小な化学構造の違いに基づいて低毒性 / 高効率核酸送達を実現する高分子ナノ材料設計」です。
- 2012年12月11日：中心研究者の片岡一則教授による高分子ミセルの研究が、Nature Outlook、「ナノテクノロジー：薬の運搬(Nanotechnology: Carrying drugs)」において紹介されました。特に、ナノメディスンのサイズ的重要性に関して、Nature Nanotechnologyに近年発表した論文「Accumulation of sub-100 nm polymeric micelles in poorly permeable tumours depends on size」が図と共に解説されています。
- 2012年12月14日：東京大学の堀真緒さん(B4)が、The 9th SPSJ International Polymer Conference (IPC2012)にてIPC2012 young scientist poster award を受賞しました。受賞タイトルは「Improved stability of PICsomes (polyion complex vesicles) against environmental changes by introducing guanidinium moieties in polycation segment」(共著者：Y. Anraku, A. Kishimura and K. Kataoka) です。
- 2012年12月14日：東京大学の茶谷洋行さん(M2)が、The 9th SPSJ International Polymer Conference (IPC 2012)にて Poster Award を受賞しました。受賞タイトルは「Design of PEGylated polyion complexes featuring single siRNA molecule -Effect of chain lengths of PEG-b-polycations on the complex structure and properties-」(共著者：S. Watanabe, H. Takemoto, S. Fukushima, K. Miyata, K. Osada, N. Nishiyama and K. Kataoka) です。
- 2013年1月1日：サブテームIIIのリーダー、東京大学の西山伸宏准教授が1月1日付で東京工業大学 資源化学研究所 高分子材料部門の教授に就任しました。
- 2013年1月8日：東京大学の長田健介准教授が、第22回インテリジェント材料 / システムシンポジウムにて高木賞を受賞しました。受賞タイトルは「環状DNAの折り畳みと遺伝子治療への応用」です。
- 2013年1月26日：東京大学の川村渉さん(D2)が、帝人21世紀フォーラムにて優秀賞を受賞しました。受賞タイトルは「PICsomesを用いた新規アクティブターゲティングプラットフォームの構築」(共著者：安楽泰孝、岸村顕広、片岡一則)です。
- 2013年2月4日：在日フランス大使館科学技術部主催の日仏セミナー「バイオインスパイアード手法とアプリケーション」に中心研究者の片岡一則教授が登壇しました。
- 2013年2月6日：東京大学のMi Pengさん(D3)が、The 16th International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery SystemsにてYoung Scientist Poster Awardを受賞しました。受賞タイトルは「Pegylated polyanion hybrid calcium phosphate micellar MRI probe for in vivo noninvasive solid tumor diagnosis」(共著者：D. Kokuryo, M. Kumagai, H. Cabral, I. Aoki, N. Nishiyama, K. Kataoka)です。
- 2013年2月14日：オンライン発行されたPLOS ONEに掲載された論文「In vivo messenger RNA introduction into the central nervous system using polyplex nanomicelle」について記者会見を行いました。本成果は時事ドットコム、excite ニュース、YAHOO! JAPAN ニュース、日刊工業新聞などで紹介されました。
- 2013年3月1日：東京大学の岸村顕広助教が3月1日付けで九州大学大学院 工学研究院 応用化学部門の准教授に就任しました。
- 2013年3月5日：東京大学伊藤国際学術研究センターにて、国際シンポジウム「ナノバイオで実現する医療イノベーション～ニーズを研究へ、そして社会へ～」を開催いたしました。
- 2013年3月22日：東京大学の内藤瑞(D1)さんが 2nd International Conference on Biomaterials Science in Tsukuba(ICBS2013)にてPoster Award(Biomaterials Science)を受賞しました。受賞タイトルは「Phenylboronate Functionalized Polyion Complex Micelles as ATP-sensitive Smart Delivery System of siRNA」(共著者：M. Naito, T. Ishii, A. Matsumoto, K. Miyata, Y. Miyahara, K. Kataoka)です。
- 2013年3月22日：東京大学のQuader Sabina 特任研究員が 2nd International Conference on Biomaterials Science in Tsukuba (ICBS2013)にてPoster Award (Journal Controlled Release) を受賞しました。受賞タイトルは「Intracellular delivery of proteasome inhibitor MG132 by using polymeric micelles for effective cancer therapy」(共著者：S. Quader, H. Cabral, Y. Mochida, T. Ishii, N. Nishiyama, K. Kataoka) です。

全体会議報告

第6回全体会議

2013年2月2日(土)、(独)国立がん研究センター(東京都中央区築地)内にある国際研究交流会館において、本プロジェクトの第6回目となる全体会議が開催されました。

会議は中心研究者である東京大学の片岡教授の挨拶の後、企業の研究者3名を含む16名から、研究の進捗状況及び今後の展開について発表がありました。土曜日の開催であったにもかかわらず、100名近い参加者が集まり、プロジェクト参加者の高い意識が伺えました。

報告の後にはアドバイザーボードの垣添忠生先生、竹中登一先生、内海英雄先生より講評をいただき、本プロジェクトが発足以来、臨床応用に向けて着実に成果を挙げていることを高く評価していただくとともに、産学の協力による製品化等への強い期待をいただきました。

本プロジェクトも残すところ1年となり、実用化に向けて進んでいくなど、今後のより一層の研究活動の加速が期待されます。



(左上)
垣添忠生先生(アドバイザー)
公益財団法人 日本対がん協会 会長



(左下)
竹中登一先生(アドバイザー)
財団法人 ヒューマンサイエンス
振興財団 会長

(右下)
内海英雄先生(アドバイザー)
独立行政法人
医薬品医療機器総合機構 理事



編集後記

本プロジェクトは4つのサブテーマで成り立っており、ニュースレター第2号～4号では「ナノDDSの創成」「ナノ再建システムの創成」「ナノ低侵襲治療システムの創成」の順に取り上げてまいりました。

ニュースレター第5号では最後のサブテーマ「ナノ診断システムの創成」をご紹介します。がん治療において非常に重要とされるのが早期診断で、これが「ナノ診断システム」によってどのように変わってゆくのか、本号でお分かりいただけるのではないのでしょうか。

巻頭記事「FIRSTを語る」の鼎談は、サブテマリーダーの一木准教授、(独)国立がん研究センターの小坂研究員、株式会社ニコンの塩野様をお願いいたしました。ニュースレターの紙面には掲載しきれないほど、ざっくばらんに幅広く語っていただきましたが、なかでも研究開発について、企業とアカデミアの良いところを選択しつつ進めていくという話が、おすすめの部分です。次の「研究者に聞く」をお願いしました国立がん研究センターの落谷分野長には、バイオマーカーの候補として注目されているエキソソームについて語っていただきました。エキソソームは、1983年に発見されたものの、当初はあまり活発な研究がされておりました。しかしながら、2012年に国際学会が発足するなど、近年注目を浴び始めています。

さて、社会還元のページでも取り上げております2013年3月5日開催の国際シンポジウムでは、定員を大きく超える参加申し込みがあり、立ち見のお客様がいらっしゃるほどの盛況となりました。ナノバイオファースト一同、お礼申し上げます。

次号は最終号となり、ナノバイオのこれからを取り上げます。どうぞご期待ください。

(ナノバイオファースト支援事務局 馬場恵子)

表紙図解説：

がん細胞から分泌されたmiRNAを検出するナノ診断システム(イメージ)

発行：ナノバイオテクノロジーが先導する
診断・治療イノベーション(ナノバイオファースト)
〒113-8656 東京都文京区弥生 2-11-16
東京大学 浅野キャンパス武田先端知ビル 205
TEL 03-5841-1818 FAX 03-5841-1510
<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/nanobio/>

編集：ナノバイオファーストニュースレター編集委員会
編集責任：鈴木真由子
インタビュー：小島あゆみ
カメラ：大坪一行
デザイン：(株)スタジオエル

本ニュースレターは、最先端研究開発支援プログラムの一環として発行しています。