

資料提供（平成 31 年 1 月 28 日）

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 クラスター推進センター

都市運営・広報課 須田・西田・藤田

TEL：078-306-2230



助成金を活用した新たながん検査法の開発が行われました

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構が平成30年度より新たに創設した「神戸医療産業都市研究開発助成金」の採択事業「がん診断用エクソソーム自動分析装置の開発」について、国立大学法人神戸大学より別紙のとおり発表されましたのでお知らせいたします。

《研究内容についての問い合わせ先》

■神戸大学大学院工学研究科応用化学専攻教授 竹内俊文

TEL：078-803-6158；E-mail：takeuchi@gold.kobe-u.ac.jp

■神戸大学総務部広報課

TEL：078-803-6696；E-mail：ppr-kouhoushitsu@office.kobe-u.ac.jp

（参考）

○助成金制度概要（対象部分抜粋）

名 称：神戸医療産業都市研究開発助成金（共同研究・共同事業枠）

対 象 者：神戸医療産業都市に拠点を有する大学、研究機関、医療機関または企業等の法人、

もしくは神戸市内に拠点を有する大学、研究機関または医療機関

対象事業：神戸医療産業都市の発展に資する新たな技術や製品・サービスの創出に繋がると認められ、

かつ他の企業や団体（神戸市外に立地するものでも可）と共同で行われる研究・事業

助成金額：限度額 500 万円、助成率 1/2 以内

助成対象期間：上限 2 年

がんの新たなバイオマーカーとして期待されるエクソソームの超高感度検出法の開発

工学研究科 応用化学専攻 竹内 俊文

神戸大学大学院工学研究科 竹内俊文教授、医学部附属病院 佐々木良平教授、システム・インスツルメンツ(株)濱田和幸氏らの研究グループは、がんの新たなバイオマーカーとして注目されているエクソソーム^{*1}の超高感度検出法の開発を行いました。今後、がんの早期発見など国民の健康に大きく貢献することが期待されます。

本研究は、神戸大学大学院工学研究科医療デバイス創製医工学研究センターの教員が中心になり行い、研究成果は、2019年1月3日にドイツ化学会国際誌 *Angewandte Chemie International Edition* 電子版に掲載され、その研究イメージは内表紙に採択されました。

ポイント

- ・最近、がん細胞から放出されるエクソソームが、がんの悪性化や転移に深く関わっていることが明らかとなり、このがん細胞由来エクソソームを追跡することで、がんの早期発見をする試みが、新たながん検出法としての期待感から注目を集めています。
- ・本研究では、抗体と人工高分子材料を巧みに融合し、煩雑な前処理をすることなしに、体液中のがん細胞由来のエクソソームを正常エクソソームと識別することに成功しました。
- ・エクソソームの高感度測定を自動化した「エクソソーム自動分析計」を開発し、迅速、簡単に体液検査を行うことで、エクソソームをバイオマーカーにしたがんの早期発見のための新しい方法論を実証しました。

研究の背景

細胞外小胞エクソソームは、さまざまな細胞から放出される脂質二重膜を有する100ナノメートル（ナノは 10^9 乗）程度の小胞です。最近、がん細胞から放出されるエクソソームが、がんの悪性化や転移に深く関わっていることが明らかとなり、このがん細胞由来エクソソームを追跡することで、がんの早期発見をする試みが、新たながん検出法としての期待感から注目を集めています。

現状のエクソソーム分析法は、超遠心やアフィニティー分離などを併用して行われるため、手順が煩雑で、簡便で迅速とは言えません。煩雑な前処理をすることなしに、体液中のがん細胞由来のエクソソームを正常エクソソームと識別することができれば、簡単な体液検査でがんの早期発見が可能となります。患者の大きな負担となる直接組織を採取する「組織生検」や、非侵襲ではありますが、正診率の低い「各種がん診断法」、例えばマンモグラフィー検査や血中がんマー

カータンパク質検査などに代わる新たながんの検査法として期待されます。

研究の内容

本研究では、鋳型重合法の一つである分子インプリンティング技術^{※2}を応用し、エクソソームを固定化したガラスチップ上に30ナノメートル程度の人工高分子薄膜を形成後、エクソソームを取り除くことにより、エクソソームのサイズに近い空間（エクソソーム補足空間）をガラス基板上に形成しました。さらに我々の開発したポストインプリンティング修飾技術^{※3}を用い、そのエクソソーム補足空間内のみ、エクソソーム表面の膜タンパク質を認識する抗体と、エクソソームの結合情報を蛍光変化で読み出すことのできる蛍光分子を選択的に導入し、エクソソームセンシングチップを得ました（図1）。このセンシングチップは、エクソソーム上の膜タンパク質を認識してエクソソームを捕捉し、その捕捉情報を蛍光変化で読み出す、抗体と人工材料を融合した従来にない画期的なエクソソームの高感度蛍光検出チップです。

さらに、この蛍光センシングチップによるエクソソームの測定を簡便に実行するため、すべての分析作業を自動化したエクソソーム自動分析計の製作をシステム・インストルメンツ(株)と共同で行いました（図2）。これは、3Dロボットアームを搭載した自動分注装置に高感度CMOSカメラ搭載蛍光顕微鏡ユニットを装着したもので、エクソソームセンシングチップを挿入した特注の扁平型ピペットチップを用いて、試料の吸引・吐出・基板の洗浄を自動的に行うものです。このエクソソーム自動分析計により、前処理なし10分以内で、1ミリリットルあたり6ピコグラム（ピコは 10^{-12} 乗）という従来にはない高い検出限界を達成しました。これは、10マイクロリットル中に約150個のエクソソームがあれば検出可能ということになり、従来報告されている測定法の感度を大幅に上回る超高感度なエクソソーム検出が可能となりました。

この装置作製は、公益法人神戸医療産業都市推進機構（理事長 本庶 佑）の助成により行われました。

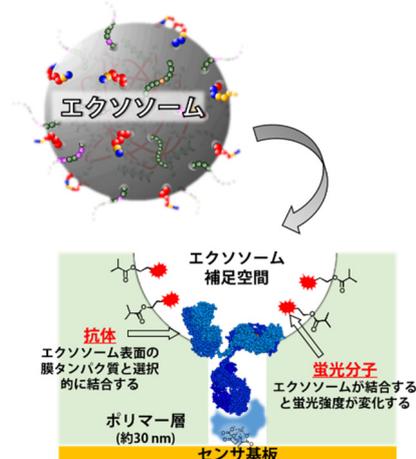


図1. エクソソームセンシングチップ

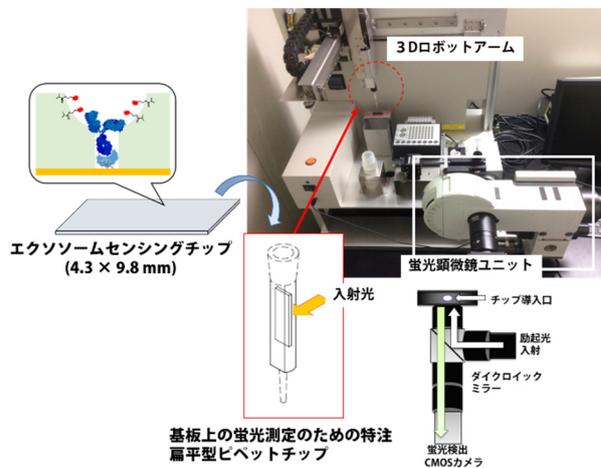


図2. エクソソーム自動分析計

今後の展開

がんの早期発見のためには、がんに罹患する前のがん検診が重要ですが、現状では検診の煩わしさから、その受診率が極めて低くなっています。本研究で開発したエクソソーム自動分析計を用いることで、体液中のエクソソームを容易に分析可能となり、今後、大規模に臨床試料を収集してエクソソーム分析を行い、がん由来エクソソームの分析が、がん診断に確かに有用であることが実証されれば、その簡便性からがん検診受診率の向上に貢献することはもちろん、がん診断、治療効果、がんの転移予測、治療後の予後管理などにも適用可能で、本法は、国民の健康に大きく貢献することが期待されます。

用語解説

※1 エクソソーム

細胞外小胞エクソソームは、さまざまな細胞から放出される脂質二重膜を有する 100 ナノメートル程度の小胞で、放出元細胞のタンパク質や核酸などのさまざまな物質を含有します。したがって、エクソソームを調べることで、放出元細胞の情報が得られると考えられています。

※2 分子インプリンティング技術

標的分子あるいはその誘導體（鋳型分子）と、それに対して相互作用可能な官能基をもつ重合可能なモノマー（機能性モノマー）の複合体を形成させ、そこへ架橋剤を加えて重合する。得られた架橋性高分子中から、重合前に加えた鋳型分子を除去することで、標的分子に相補的な結合部位をもつ分子インプリント空間を高分子内に形成する手法です(図 3)。

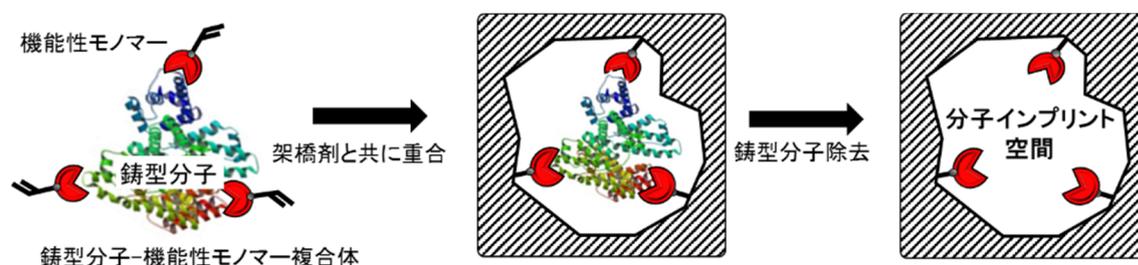


図 3. 分子インプリンティング技術の概念

※3 ポストインプリンティング修飾技術

分子インプリンティング技術で作成したポリマーから鋳型分子を除去した後に形成される鋳型分子のサイズに相補的な空間内の官能基を化学的に処理し、機能の付与や変換を行う手法です。今回は、抗体と蛍光分子を導入しました。

論文情報

・タイトル

A Pretreatment - Free, Polymer - Based Platform Prepared by Molecular Imprinting and Post-Imprinting Modifications for Sensing Intact Exosomes

別紙

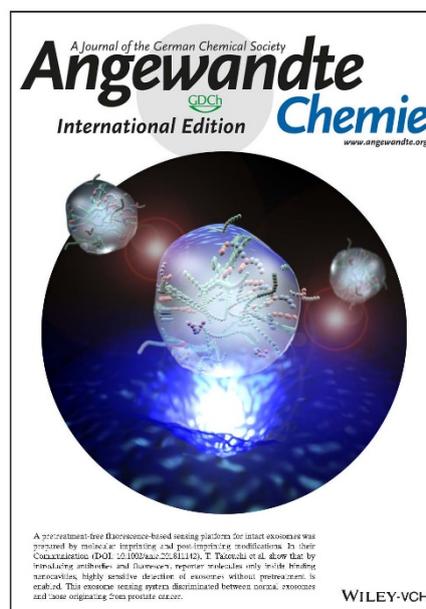
・ 著者

Kisho Mori, Mitsuhiro Hirase, Takahiro Morishige, Dr. Eri Takano, Dr. Hirobumi Sunayama, Dr. Yukiya Kitayama, Dr. Sachiko Inubushi, Prof. Dr. Ryohei Sasaki, Prof. Dr. Masakazu Yashiro, Prof. Dr. Toshifumi Takeuchi

・ 掲載誌

Angewandte Chemie International Edition

<https://doi.org/10.1002/anie.201811142>



Inner Cover に採択

問い合わせ先

■神戸大学大学院工学研究科応用化学専攻教授 竹内俊文

TEL: 078-803-6158; E-mail: takeuchi@gold.kobe-u.ac.jp

■神戸大学総務部広報課

TEL: 078-803-6696; E-mail : ppr-kouhoushitsu@office.kobe-u.ac.jp

参考

神戸医療産業都市研究開発助成金

【共同研究・共同事業枠】 交付決定8件(申請34件)

申請者法人名	共同先法人名	研究・事業名	研究・事業の概要	連絡先
株式会社 オーガンテクノロジーズ	国立研究開発法人理化学研究所	創薬支援に資する人工皮膚の評価機能高度化	本事業では、三次元人工皮膚AdvancedSkin™をベースとして、創薬における被験物質のヒト皮膚の透過性を予測するために用いる、高度化三次元皮膚モデルの開発を行う。	研究部 手塚 078-569-8843
株式会社 chromocenter	株式会社ファイセル	再生医療等製品用の臨床検体への染色体検査	臨床検体の取扱いに長けた(株)ファイセルと、再生医療用iPS細胞で安全性試験の染色体検査に長けた(株)chromocenterが、臨床検体からiPS細胞まで作製工程を一貫して染色体検査する新事業創造。	事業推進部 玉井 078-599-9383
タキゲン製造株式会社	ヤマトロジスティクス株式会社 株式会社スズケン JFEテクノリサーチ株式会社	輸送システムに対応した振動軽減装置の開発	振動に脆弱な細胞等を輸送するため、輸送方法に合わせた振動軽減装置を開発し、輸送システムの構築を行う。	神戸支店 駒田 078-303-9001
榎本薬品株式会社	神戸市立医療センター中央市民病院 兵庫県立こども病院 ほか	食物アレルギー用加熱鶏卵粉末の開発	鶏卵による食物アレルギー児やその予防をしたい乳児に対し、継続的な卵食品の負荷が必要になることがあります。その鶏卵負荷を容易にする食品を、医療機関・アレルギー専門医と連携して開発し、親の負担を軽減します。	総務部 団野 06-6385-1401
国立大学法人神戸大学	システムインストルメンツ株式会社	がん診断用エクソソーム自動分析装置の開発	本研究では新たながんマーカーとして期待される細胞外小胞エクソソームを前処理なしで計測可能な自動分析装置を開発し、がんの悪性化や転移・再発を予測・診断を可能にする新規キッドバイオプシー手法を確立する。	大学院工学研究科 応用化学専攻 竹内 078-803-6158
国立大学法人神戸大学	株式会社ナード研究所	ユニバーサル核酸医薬の合成原料開発	申請者が開発したユニバーサル核酸を利用した、アンチセンス型核酸医薬を開発するための原料モノマーの製造工程を確立する。	大学院科学技術 イノベーション研究科 片岡 078-945-7622
株式会社四国核酸化学	株式会社ワイエムシィ	機能性核酸医薬原料の製造技術開発	核酸医薬の投与量を大きく低減させる核酸医薬原料の製造技術を開発する。本原料の大量生産に向けて、製造短工程化を共同研究にて実現する。	神戸ラボ 兵藤 078-599-9495
一般社団法人 日本福祉用具評価センター	株式会社ひまわり	福祉用具流通事業者のメンテナンス事業評価	福祉用具貸与の流通におけるメンテナンス作業に関する指針を明確にし、評価事業とすることで、神戸発信の「安全な福祉用具の供給体制」を実現し、安全な福祉用具供給システムに寄与することを目的とする。	管理部 西山 078-306-0556

【若手研究者支援枠】 交付決定5件(申請12件)

申請者法人名	研究者役職・氏名	研究・事業名	研究・事業の概要	連絡先
兵庫県立こども病院	診療部血液・腫瘍内科 医長 岸本 健治	造血細胞移植の最適化に向けた薬理遺伝解析	造血細胞移植における移植前処置薬ブスルファンについて、代謝酵素の遺伝子多型解析と薬物動態解析を行い、移植患者ごとに最適化されたブスルファン投与方法の構築に向けて有用な因子を同定する。	血液・腫瘍内科 岸本 078-945-7300
国立大学法人神戸大学	大学院医学研究科 特命助教 榎野 義輝	抗がん剤設計のためのRasの動的構造解析	発がんに関わる蛋白質Rasは、薬剤結合可能ポケットの開閉運動でその機能を制御する。本研究では、NMR及びSACLAを用いてその活性制御機構を原子レベルで解明し、新たな創薬基盤技術構築に寄与する。	医学部 研究支援課 研究企画係 中野 078-382-5195
国立研究開発法人 理化学研究所	研究員 武尾 真	指・四肢再生技術開発に向けた概念実証研究	指・四肢再生医療の実現化に向け、マウスにおいて胎児性の細胞を用いて成体の指再生の誘導が可能であるか明らかにするとともに、再生に必要な細胞サイズの同定と基盤技術の開発を行う。	生命機能科学研究センター 器官誘導研究チーム 室伏 078-306-3448
国立大学法人神戸大学	助教 北山 雄己哉	生体内で機能化するステルス癌治療薬の開発	ナノ材料は革新的ナノメディシンのための基盤材料として期待され、近年急速な発展を遂げている。本研究は生体内分子を利用して機能を発現する新たなナノキャリアを創製し、新規ナノメディシン開発への道筋を立てる。	工学研究科 応用化学専攻 北山 078-803-6594
八十島プロシード 株式会社	エンジニア 濱地 晃平	超音波診断用ゲル開発による医療技術の開拓	従来の超音波診断では困難であった鼻骨や関節等、凹凸の大きい部位に対して、体表を圧迫せず凹凸部に追従する柔軟な超音波診断用ポリウレタンゲルを開発し、診断可能領域を拡げることで超音波診断の進展に貢献する。	本部テクノロジーセンター 濱地 078-306-6255