

当研究所では、「産学連携」シリーズとして北陸3県の大学の先生方から研究成果を寄稿いただき、産学連携の橋渡し役を担っています。今回、富山県の試験研究機関である富山県産業技術研究開発センターから研究成果を寄稿いただくことになりました。これを機に「産学連携」についても積極的に取り組んでまいります。

がんのオーダーメイド治療を可能に！ 血中循環癌細胞を捕捉・解析できるシステムの開発

■研究者のプロフィール

富山県産業技術研究開発センター 機能素材加工課
産業医科大学医学部 第2外科学

おおなが たかし
大永 崇

TEL : 0766-21-2121

E-MAIL : ohnaga@itc.pref.toyama.jp

URL : <http://www.kitakyusyu-gan.jp/>

解説動画は
こちらから



がんゲノム医療と“Circulating Tumor Cell”

近年、「癌はなぜ手強い病気なのか？」について急速に理解が進んでいます。癌はヒトが持つ2万種類以上の遺伝子において、複数種の遺伝子で起きた異常が蓄積することで発生します。さらに、たとえ同じ臓器の癌であっても異常のある遺伝子の種類は患者ごとに異なり、治療や病気の進行によっても変化します。すなわち癌は極めて複雑・多様であり、患者一人ひとりにその時々で最適な治療を判断・実施することが困難であることが「手強い病気」と言われる大きな理由です。

このような認識のもと、近年の飛躍的な遺伝子解析技術の進歩や治療薬の開発（個々の遺伝子異常に効果が高い分子標的治療薬が主体）が相まって、現在癌医療は、腫瘍の遺伝子情報を網羅的に把握し、“常に患者に最適となるオーダーメイド治療”を提供する方向に進んでいます。近年、国が強力に推進する「がんゲノム医療」は、まさにこのような治療を目指しています。

しかし、理想的ながんゲノム医療を達成するためにはいくつかの課題が残されており、その一つに“患者の癌の遺伝子を如何に入手するか”があります。現状では、生検や手術により得た組織片から遺伝子を取り出す方法が標準ですが、身体的負担が大きく、必要時に繰り返すことが困難なため、新たな手法が求められています。

近年、このような課題において“Liquid Biopsy”（LB）が期待されています。LBは、体内情報を比較的採取が容易な血液などの体液から得ようとするものであり、血液中の腫瘍由来成分である微量な癌細胞（Circulating Tumor Cell; CTC）、DNA、エクソソーム（細胞外小胞）などの解析技術が世界中で開発されています。

これらの成分の中で最も多様な遺伝情報が得られ

るCTC（Nature Reviews Genetics 20, 71-88（2019））について、筆者らは10年以上前から癌医療での重要性を認識し、その単離技術を確立してきました（Scientific Reports 8, 12005（2018）など）。以下では本技術の特徴や臨床検討について解説します。

CTCを単離できる“ポリマーCTCチップ”

筆者らが開発したCTCを単離できるチップ状デバイス“ポリマーCTCチップ”を図1に示します。このデバイスでは、スライドガラス（75×25mm）上に樹脂でマイクロな流路構造（深さ100μm、幅20mm）を形成してあり、流路には約3万個のマイクロポスト（ポスト径・高さ：100μm）などが並んでいます。ポリマーCTCチップは図2のようにホルダーにセットすることにより、この微細な構造の

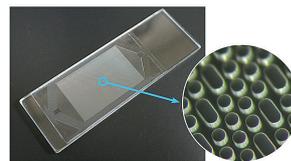


図1 ポリマーCTCチップ
外観

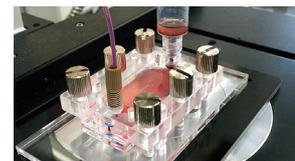


図2 ホルダーにセットした
チップへの血液送液

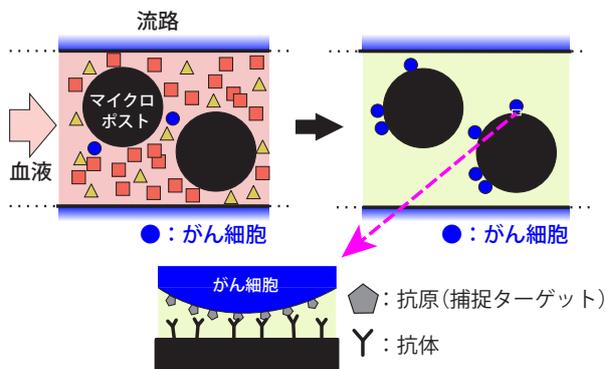


図3 癌細胞捕捉原理



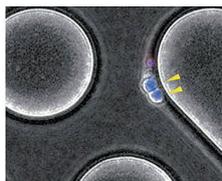
流路へ血液サンプルを流すことができます。

図3にはチップが癌細胞を捕捉する原理を示しました。癌細胞は血液中の他の細胞にない分子を持っているので(図中の抗原)、それに選択的に結合する分子(図中の抗体)を流路・ポスト表面に固定しておくことにより、血液中の癌細胞だけをチップ表面に捕捉します。

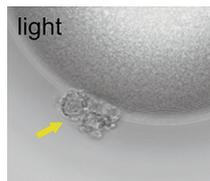
このチップの性能試験として、種々の癌細胞(大腸がん、前立腺がん、乳がん、肺がん、食道がん、膵臓がん、悪性中皮腫など)をチップに流し捕捉割合を評価しました。その結果、チップに流れ込んだ癌細胞のうち平均93%(細胞数)を捕捉できることが示され、本チップがCTC捕捉に十分使用できることを確認しています。

次に全国各地の大学病院の協力のもと、患者の血液検体で本チップによるCTC捕捉試験を行いました。その結果、さまざまな臓器の癌で感度良くCTCが捕捉・検出され、ポリマーCTCチップにより患者からの採血で癌細胞を採取できることを示しました(図4に捕捉したCTCを例示)。

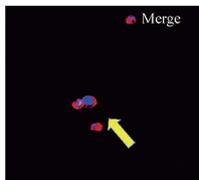
ポリマーCTCチップは、このようながんゲノム医療での有用性を確認していますが、その製造には以下の工学技術が使用されており、まさに医工融合が生み出した製品と言えます。



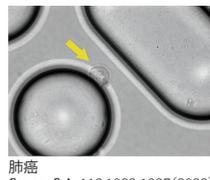
大腸癌
Oncol Lett. 19,2286-2294(2020)
(順天堂大学 下部消化管外科)



乳癌
癌と化学療法, 42巻, 1240(2015)
(富山大学 第2外科)



前立腺癌
Prostate International 7,131-138(2019)
(日本医科大学 泌尿器科)



肺癌
Cancer Sci. 113,1028-1037(2022)
(産業医科大学 第2外科)

図4 患者の血液から捕捉したCTC

- チップの微細構造を形成する樹脂は、筆者らが考案したもので(特許第5799395号ほか)、微細成形性と共に表面に抗体(癌細胞を捕捉する分子)を共有結合により固定できる機能を有します。
- チップは上記樹脂を用い光硬化成形で製造するため、生産性、コストに優れ十分な実用性を有します。
- 成形に使用する鋳型は、シリコンウエハをMEMS加工することにより製造し、高い寸法精度を確保しています。
- 流路の微細構造は、流体力学的な検討のもと細胞とチップの接触頻度を高め、より良い細胞捕捉性能が得られるよう設計しています。

ポリマーCTCチップを利用した“自動CTC捕捉装置”

ポリマーCTCチップによるCTC捕捉・解析を臨床現場で実現するため、現在、自動化装置の開発を進めています。すでに図5の研究機関向けの装置を開発しており、1号機が産業医科大学医学部第2外科に導入され継続的な臨床テストに使用されています。本機では、図の「容器ラック」部にサンプル管に入れた患者の血液、細胞処理液、癌細胞検出試薬などを配置したのち、「分注機ヘッド(自動分注機)」と「シリンジポンプ」をプログラム制御して駆動し、「チップホルダー」にセットしたポリマーCTCチップに各サンプルを供給・送液します。最終的には標識されたCTCの載ったチップが得られるので、細胞を回収して遺伝子解析などに供することができます。



図5 自動CTC捕捉装置

適用領域(研究キーワード)

- ◎ 微細構造形成用樹脂
- ◎ 光硬化成形
- ◎ シリコンMEMS加工
- ◎ 精密機械・ロボット

利用が見込まれる分野

- ◎ 癌の治療・診断
- ◎ 癌検診
- ◎ 癌治療薬開発
- ◎ 癌の基礎・臨床研究

産業界へのメッセージ

ここで紹介した成果を「がんゲノム医療」に適用していくためには、今後さらに産業界から広く技術を導入し、チップや自動化装置を洗練化していくことが重要です。「ポリマーCTCチップ」については、生産技術を高度化し、さらなる品質安定化、大量生産、低コスト化などを実現することが不可欠であり、また用途に合わせたチップのカスタマイズも必要になると考えています。「自動化装置」については、CTCの画像認識、自動回収などの課題を解決し、医療現場の要求に足る高い信頼性を有する全自動装置の開発を目指します。この記事をご覧になられた皆様には、「がんゲノム医療」の一端を担うこのような取り組みに参加いただくと大変に有難く思います。紙面に掲載しきれなかった内容についても詳しく説明いたしますので、まずはご連絡いただけますと幸いです。

産官連携をお考えの方は当研究所までお問い合わせください。

◎北陸経済研究所 米屋 TEL: 076-433-1134