

血中循環癌細胞のシングルセル解析による 口腔癌次世代統合精密治療法の開発

生活資材開発課 高田耕児

鹿児島大学 杉浦剛

1. 緒言

がん患者の血液中を流れる循環癌細胞 (CTC) は転移の原因の一つとされており、また、がんによる死亡の 9 割は転移が原因といわれる。そのため、CTC を簡便に分離・解析することができれば、転移を抑えることのできる革新的な癌治療につながる可能性がある。本研究では、原発癌と CTC の遺伝子変異を比較することにより CTC の機能と生物学的意義を明らかにして、それを基に、CTC の分離・解析による次世代精密治療法を開発することを目的とする。これまで産技研では、Deterministic Lateral Displacement (DLD) 法¹⁾を利用したマイクロ流路チップを開発し、血液から培養がん細胞を分離できることを示してきており、本研究の中で、そのチップの応用と改良、さらに送液システムの検討等を行った。

2. 実験

これまで開発してきたチップの構造²⁾を図 1 に示す。Inlet 1 から培養がん細胞を含む血液を、Inlet 2 からバッファを流すと、血液は Outlet 1 から廃棄されるが、培養がん細胞はバッファ側へ移動して、Outlet 2 から回収される。以下に、このチップを基として二つのチップを新たに設計したので、それについて示す。

一つ目の新しいチップは、白血球との分離性能を改善したチップである。白血球は赤血球よりサイズが大きいので標的細胞を回収する分画 (Outlet 2) に混入しやすいが、この混入には不可避なもの、回避可能なものがある。不可避なものは、DLD の原理に基づいたものである。CTC にはさまざまなサイズのものが存在する。白血球が混入しないように、チップのしきい値を大きくすると、サイズの小さい CTC が回収できなくなるため、しきい値をあまり大きくすることはできず、その結果ある程度の白血球の混入は避けられない。それに対し、回避可能な

混入は、拡散の影響と、流れの乱れの影響による混入である。私たちの分離法は血液とバッファを並列に流すが、その際に拡散の影響により、バッファ側に血液中の白血球が混ざり合う。また、実際には流れの乱れが発生することもあり、血液とバッファの境界が動くことがある。この拡散と乱れの影響を低減するためには、血液を回収する分画 (Outlet 1) と、標的細胞を回収する分画 (Outlet 2) を分ける位置を変更すれば良い。すなわち図 1 において、Outlet 1 に回収する分画をより多くし、Outlet 2 に回収する分画をより少なくすれば、拡散や乱れが生じて Outlet 2 に白血球が混入しにくくなる。ここで DLD の原理により標的細胞はほぼ一番下までシフトするので、回収率には問題が起きない。このようなチップを新たに設計した。

二つ目の新しいチップは、分離性能を改善した上で、処理速度を従来の約 2 倍とすることのできるチップである。上述の分離性能を改善した流路をひとつのチップに二つ並べた構造とし、入口と出口はそれぞれまとめることで、これまでと同様の使い勝手を維持したチップである。このチップを新たに設計した。今後チップを作製して、その評価を行う。これにより、これまでより分離性能がよく、かつ処理速度が速くなるため、分離実験を効率的に行うことができる。

3. 結言

CTC の機能と生物学的意義を明らかにして、CTC の分離・解析による次世代精密治療法を開発することを目的として、新しいチップの設計等を行った。これにより来年度から動物モデルや臨床検体の CTC を分離する実験を効率的に行うことができるようになった。

参考文献

- 1)Huang *et al.* Science **304**, 987 (2004)
- 2)富山県工業技術センター研究報告 **30**, 89 (2016)

謝辞

本研究は JSPS 科研費 JP18H03006 の助成を受けたものです。



図 1 チップの構造