

細胞外小胞を捕捉回収するためのナノファイバーフィルターの開発

生活資材開発課 寺田堂彦

1. 緒言

医療技術の目覚ましい発展により、がんが早期(ステージ I)に発見された場合には、治療できるといっても過言ではない(5 年生存率 80~90%)。一方で、自覚症状の乏しい卵巣がんや膵臓がんは、ステージが進んでから発見されることも多く、5 年生存率は低下するため、がんの“有無”を早期に検知することは重要である。日本で新たにがんを発症する人の数は、100 万人以上/年であり、約 37 万人/年が亡くなっている現状に鑑みるに、原発巣と比べて治療が圧倒的に難しい転移・再発を如何に検知し、追跡モニタリングをしながら、完全治癒を目的とした抗がん剤の選択や効果的な治療法を実施することは、早期診断と並んで非常に重要である。

がんの検査では、病変組織を直接採取する組織検査が標準法であるが、患者への負担が大きく、疾患部位によっては採取できない場合もある。一方、血液等の体液を対象とするリキッドバイオプシーは、低侵襲性や繰り返し採取の容易性等から、非常に有益な検査法となり得る。細胞外小胞(EV)とは、細胞から分泌される脂質二重膜小胞(粒径: 数十~数百 nm)の総称であり、血液、尿、唾液や涙液等のあらゆる体液中に存在する¹⁾。EV に miRNA 等の機能性分子が内包されていることが報告されて以降、基礎生物学分野での研究の進展は目覚ましく、がん細胞由来の EV が転移先臓器の前転移ニッチの形成に寄与すること²⁾や、悪性度の低いがんの悪性度を上げる作用等が報告されている³⁾。リキッドバイオプシーから EV を単離して分析することで、がんの早期診断・進行度把握・治療法決定・コンパニオン診断・予後予測のあらゆる段階で重要な情報が得られると期待できる。

他方、EV 採取には様々な方法が存在する。標準的方法である超遠心法は、高額な大型装置が必要であるうえ、単離効率や再現性を確保するには熟練した技術が必要となる。曖昧な部分も多い EV の分類や定義については、国際細胞外小胞学会が主導して議論が進んでいる一方で⁴⁾、採取法の技術的課題、人的操作に起因するロスやエラーを含め、EV 研究・応用には、あらゆる階層に解決すべき課題が残されている。

これら様々な課題を解決して EV を有効活用するために、本研究は、微小な EV を簡便な操作で単離して、容易に分析に供するための操作技術の開発を目的としている。研究初年度である本年度は、EV を捕捉した後の操作技術

の開発を目的として、生理的条件下において制御可能な外部刺激の入力により、任意表面への吸着固定と、そこからの脱離とを可逆的に可能とする技術の開発を行った。

2. 実験方法

生理的条件下の水溶液中で相転移する刺激応答性高分子を作製し、透過率変化($\lambda=520$ nm)によりその応答性を評価した。また、生理的条件下において、任意の表面への吸着可能性を確認するために、吸着した高分子へ蛍光物質を結合させ、蛍光顕微鏡により吸着の有無を評価した。

3. 実験結果

作製した刺激応答性高分子は、リン酸緩衝生理食塩水(ナトリウム 0.155 M、pH=7.4)中で、外部刺激により可逆的に相転移することを確認した(Fig. 1a)。また、作製した高分子と相互作用する個体表面へ、生理的条件下で可逆的に吸着・脱離することを確認した(Fig. 1b)。

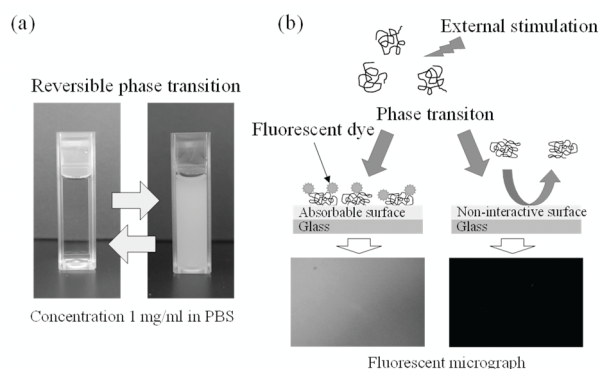


Fig. 1 (a) Appearance changes due to phase transition; (b) Fluorescence micrographs of interactive and non-interactive surfaces with the polymer

4. 結言

捕捉した EV を分析工程へ移動するための操作技術の開発に繋がる成果を得た。

参考文献

- 1) R. Kalluri et al.: *Science*, **367** (2020) eaau6977
- 2) A. Hoshino, et al.: *Nature*, **527** (2015) 329-335
- 3) A. Zomer, et al.: *Cell*, **161** (2015) 1046-1057
- 4) J.A. Welsh et al.: *J. Extracell. Vesicles*, **13** (2024) e12404

謝 辞

本研究は科研費 JP24K15784 の助成を受けたものです。