

# ナノ多孔質ガラスデバイスの開発と 早期がん診断への応用

名古屋大学 未来社会創造機構 ナノライフシステム研究所  
量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子生命科学研究所

湯川 博

## Development of Nanoporous Glass Devices and Application to Early Cancer Diagnosis

Hiroshi Yukawa

*Institute of Nano-Life-Systems, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University  
Institute of Quantum Life Science, Quantum Life and Medical Science Directorate,  
National Institutes for Quantum Science and Technology (QST)*

### 1. 背景

がんの罹患，再発，転移などに対する早期診断・発見は，がんの奏効率の上昇に極めて大きな役割を果たしているの言うまでもない。しかし，がんの早期診断・発見を広く一般的に実現していくためには，被験者（患者）の生体から検体（組織切片など）を採取して行う病理組織学的検査法である生検（バイオプシー）に代わり，痛みをほとんど伴わない非侵襲な方法である液体生検技術の発展・進展が重要になる。そして，近年，リキッドバイオプシーの検査対象としてあらゆる体液中に含まれる細胞外小胞に注目が集まっている。

細胞外小胞（EVs: Extracellular Vesicles）は個々の細胞情報をマイクロ RNA，タンパク質，

糖鎖などの物質として蓄えており，これらを分離・回収して解析することで数多の疾患について，低侵襲に早期に診断できると期待されている。特に，がん細胞は多くの細胞外小胞（EVs）を血清，尿などのあらゆる体液中に放出していることが知られており，細胞外小胞（EVs）を利用した，がんの超早期診断法の確立が期待されている。ただし，細胞外小胞（EVs）の大きさは 100 nm 程度であり，細胞と比較しても 100 分の 1 以下と極めて小さく，細胞を分離・回収するのに一般的に利用する遠心機では，分離・回収することができない。従って，医師が現状の臨床現場において，日常的に細胞外小胞を分離・回収することは非常にハードルが高く，細胞外小胞（EVs）による超早期がん診断の発展・進展の障害となっていた。<sup>1~4)</sup>

本概論では，早期のがん診断・発見の実現に貢献するため，新たに開発に成功した，あらゆる体液中から細胞外小胞（EVs）を簡便，迅速，高効率に分離・捕捉可能なナノ多孔質ガラスデバイスについて紹介する（図 1）。

〒464-8603

愛知県名古屋市中種区不老町 理学部共用館 2 階 207 号室

TEL 052-789-5654

FAX 052-789-5117

E-mail: h.yukawa@nanobio.nagoya-u.ac.jp

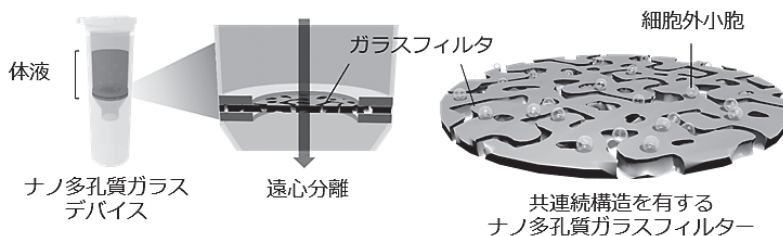


図1 ナノ多孔質ガラスデバイスの概要

## 2. ナノ多孔質ガラスデバイス創製

SiO<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>O のスピノーダル分相を酸・アルカリ処理することで得られた SiO<sub>2</sub> から成る厚さ 0.3 ~ 1.0 mm, 孔径 150 ~ 600 nm に制御された共連続構造を有するナノ多孔質ガラスフィルタを作成し, これを遠心分離カラムに組み込んだナノ多孔質ガラスデバイスの開発に成功した (図 2a, b)。実際に, 図 2b に示すデバイス上部 (upper part) に, 細胞外小胞 (EVs) を含む体液 (血清, 尿など) を 500 μL/1 回を入れ, 6,000 × g の条件下で遠心することで, 細胞外小胞 (EVs) を 5 分以内で高効率にナノ多孔質ガラスフィルタ中に分離・捕捉できることを明らかにした (図 3)。一方, 液体成分やそれ以外に含まれる細胞外小胞 (EVs) サイズ以下のタンパク質などの成分は下部 (lower

part) に回収された。<sup>5)</sup>

## 3. ナノ多孔質ガラスデバイスによる細胞外小胞 (EVs) の分離・捕捉とマイクロ RNA 抽出

ナノ多孔質ガラスフィルタ中に分離・捕捉された細胞外小胞 (EVs) に含まれるマイクロ RNA を抽出したところ, 従来の超遠心法や超遠心分離法, 凝集試薬法, ビーズ抗体法などと比較して, 多くの種類のマイクロ RNA を抽出することが可能であり, 且つ, 高い再現性を示すことを明らかにした。また, 1 回のサンプル注入 (500 μL) において, 細胞培養上清, 体液である血清や尿からマイクロアレイ解析に十分な量の細胞外小胞 (EVs) を分離・捕捉し, マイクロ RNA を抽出できることを実証した (図 4a-e)。<sup>5)</sup>

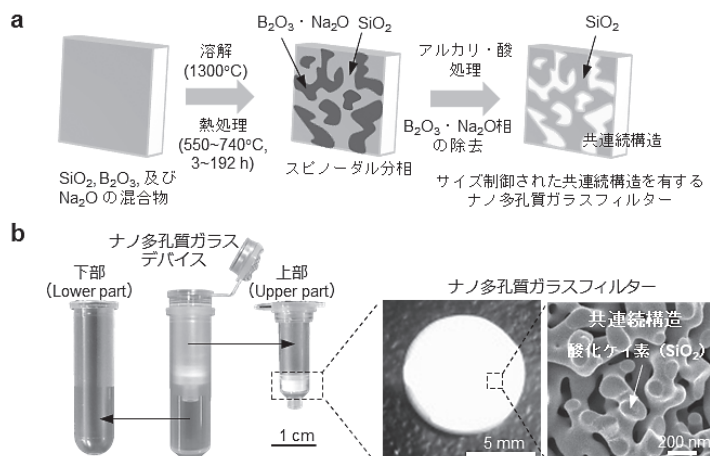


図2 ナノ多孔質ガラスデバイスの構造

- a. 共連続構造を有するナノ多孔質ガラスフィルタの作成方法
- b. ナノ多孔質ガラスデバイスの構造と形状

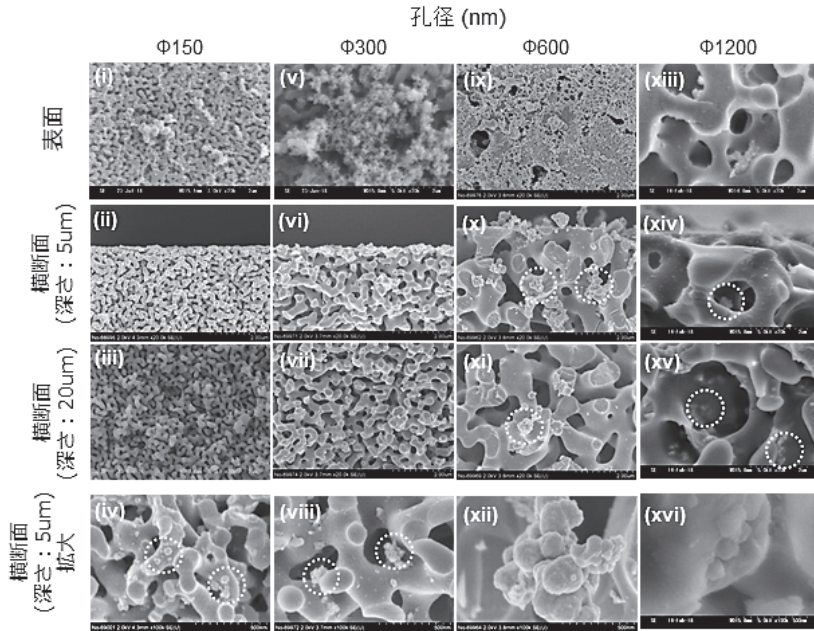


図3 ナノ多孔質ガラスデバイスによる細胞外小胞の分離・捕捉

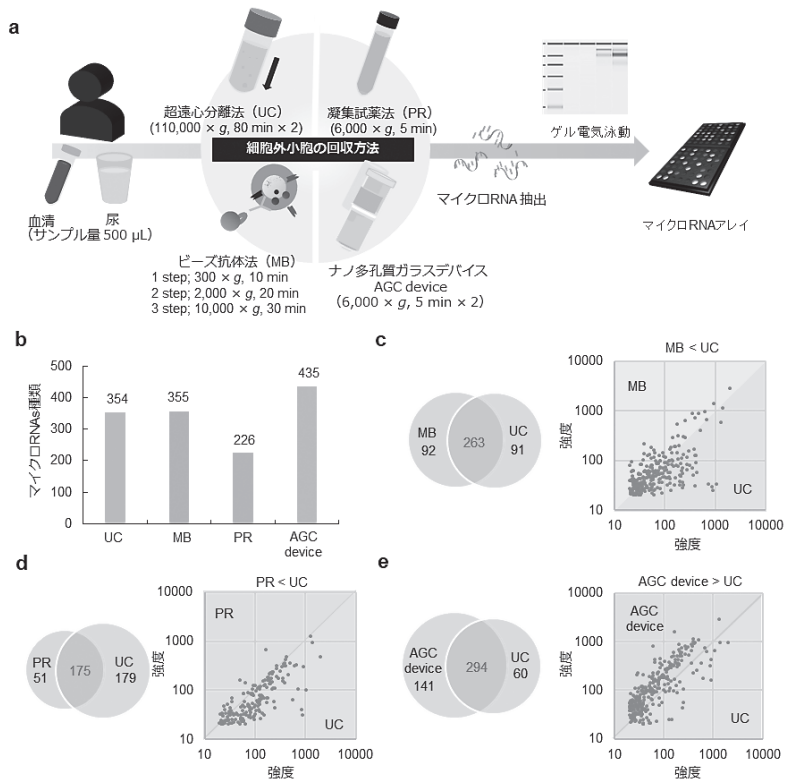


図4 ナノ多孔質ガラスデバイスにより捕捉された細胞外小胞からのマイクロRNA種類比較  
 a. 代表的な細胞外小胞の分離・回収方法からのマイクロRNA評価のスキーム  
 b. 各方法から分離・回収された細胞外小胞から抽出されたマイクロRNA種類  
 c-e. 各種方法とマイクロRNA種類の比較

更に、本デバイスは孔径、膜厚等に加え、遠心分離条件も容易に調整することが可能である。これらを最適化することで、これまでに血液や尿以外の数多の体液サンプルである胆汁にも応用可能であり、胆道がんの潜在的なバイオマーカーの特定に成功している。<sup>6)</sup>

以上、本デバイスは、通常の遠心機を利用することで、少量のサンプルから細胞外小胞 (EVs) を簡便に、短時間に、高効率に分離・捕捉が可能であり、ナノ多孔質ガラスデバイスを最適化することで数多の種類 of 体液中からの細胞外小胞 (EVs) も分離・捕捉が可能なることから、多くの研究機関、臨床現場において利用されることが強く期待されたため、AGC 株式会社との共同開発により商品化に取り組んだ。

#### 4. ナノ多孔質ガラスデバイスの商品化 ～「EVAGLAX™」の開発～

ナノ多孔質ガラスデバイスの商品化に向けては、COI プロジェクトにおける AGC 株式会社との共同研究において、「EVAGLAX™」の開発に成功した。名称の起源は以下のように EVs (Extracellular vesicles) + Advance + Glass + X であり、2022 年 5 月に発売を開始している。今後は、本デバイスは少量の体液サンプルから効率的に細胞外小胞を分離・捕捉することが可能なことから、他の数多の体液診断への応用展開を目指したいと考えている。また、AGC 株式会社との共同開発により、高精度なナノ多孔質ガラスデバイスの安定供給を実現することで、多くの研究機関、臨床現場において利活用頂くとともに、その解析データを共有することでより精度の高い診断方法の確立に取り組む。



図 5 EVAGLAX™ の写真

## 5. 最後に

がん治療においては超早期診断・治療の実現が、日本を含む世界中の全人類に対して有効であることは言うまでもない。我々は、既存の技術では極めて困難であった、夾雑環境下で数多の生物活性機能を有するがん細胞由来エクソソームの迅速で高効率抽出、及び、エクソソームに含まれる miRNA 解析に対して極めて有効なナノバイオデバイスを開発することに成功した。今後は、ナノバイオ夾雑環境デバイスの更なる改良・実用化を進めることで、エクソソームや含まれるマイクロ RNA を診断マーカーとした、がんを含む様々な疾患に対する超早期診断・治療の実現に貢献していきたい。

### 参考文献

- 1) 落合孝広, 実験医学, 2011, 29, 14.
- 2) H. Peinado, M. Aleckovic, S. Lavotshkin, et al. Nat. Med. 2012, 18, 883.
- 3) N. Kosaka, H. Iguchi, T. Ochiya, Cancer Sci. 2010, 101, 2087.
- 4) 湯川博, 馬場嘉信, 化学と工業, 2019, 72, 410.
- 5) H. Yukawa, S. Yamazaki, K. Aoki, et al. Sci Rep. 2021. 11, 8672.
- 6) M. Yoshida, H. Yukawa, K. Hayashi, et al. Cancer Sci. 2022, in press.