

### Question

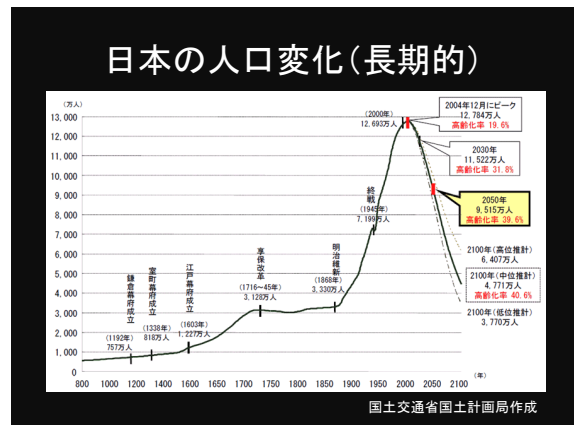
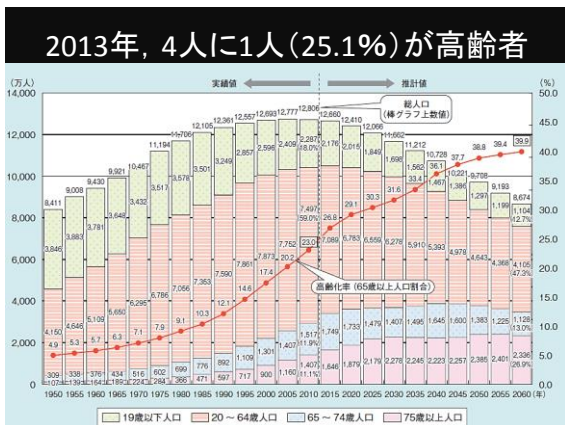
現在、日本は世界で一番高齢化が進んだ国である？ **Yes**

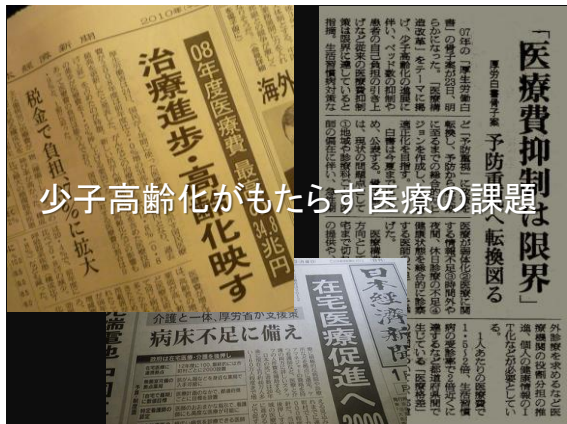
現在、日本の総人口の25%以上を65歳以上の高齢者が占める？ **Yes**

### 高齢化とは？

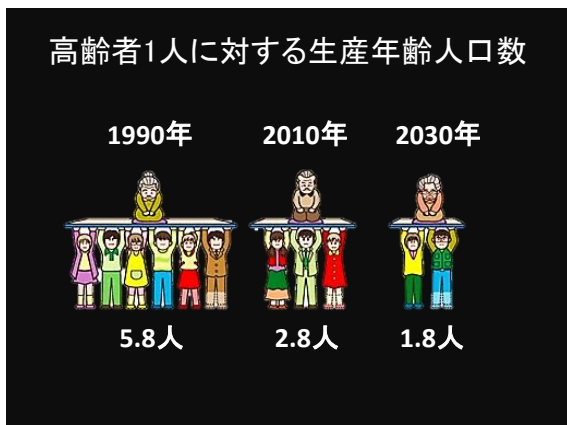
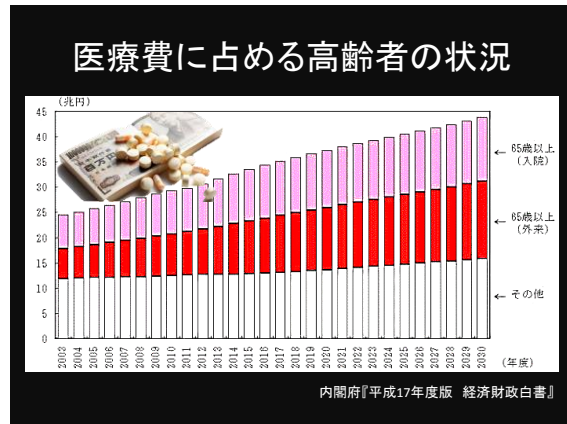
高齢化率 65歳以上の人口が総人口に占める割合

高齢化社会 (aging society)	17% ~
高齢社会 (aged society)	14% ~
超高齢社会 (super aged society)	21% ~

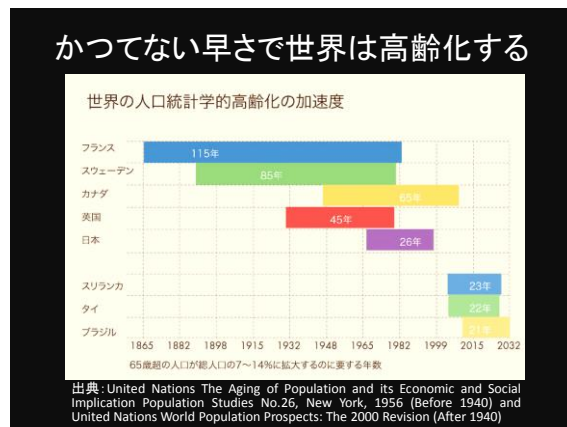
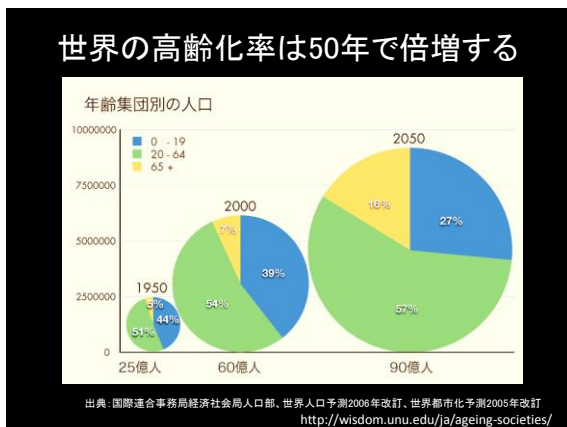




少子高齢化がもたらす医療の課題



質の高い医療サービスを持続させるには、何らかの革新的イノベーションが必要



少子高齢化で先行する日本。  
そこでの課題解決の成功が、  
世界への貢献に繋がる

質の高い医療サービスを持続  
させるには、何らかの革新的  
なイノベーションが必要

### 予防は治療に勝る

*Prohibere melius quam corrigere.*  
(Prevention is better than cure.)

デジデリウス・エラスムス(オランダ, 1467~1536)  
『痴愚神礼讃』

An ounce of prevention is worth a pound of cure.  
— 1オンスの予防は1ポンドの治療に値する—  
ベンジャミン・フランクリン(アメリカ, 1706-1790)

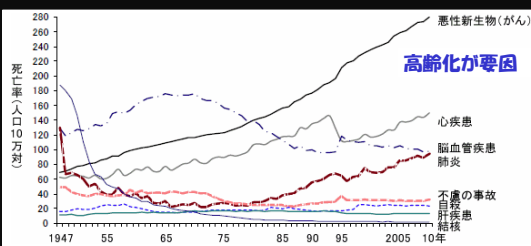
腹八分目に医者いらず  
貝原益軒(江戸, 1630~1714)『養生訓』

### 健康意識の高い人ばかりでもない・・・



### 日本人の主要死因別死亡率

日本人の2人に1人はがんになり、3人に1人はがんで死亡する  
2015年: 3人に2人                      2人に1人



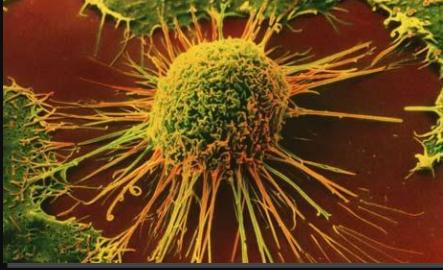
### がんとは？

がん(悪性腫瘍、悪性新生物)は以下の3つに大別できる

1. 上皮細胞でできる「癌(英語ではcancer, carcinoma)」  
肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、子宮がん、  
卵巣がん、喉頭がん、咽頭がん、舌がん等
2. 非上皮性細胞(間質細胞: 支持組織を構成する細胞)  
からなる「肉腫(英語ではsarcoma)」  
平滑筋肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、血管肉腫等
3. 造血器でできる: 白血病、悪性リンパ腫、骨髄腫等

## がんとは細胞の異常による病気

人間は60兆個の細胞から成る。がん細胞は無限に増殖する能力を持つ、不死化した細胞である



## がんの特徴

- 自律性増殖:** がん細胞はヒトの正常な新陳代謝の都合を考えず、自律的に勝手に増殖を続け、止まることがない。
- 悪液質:** がん組織は、他の正常組織が摂取しようとする栄養をどんどん取ってしまい、体が衰弱する。
- 浸潤と転移:** 周囲にしみ出るように広がる(浸潤)とともに、体のあちこちに飛び火(転移)し、次から次へと新しいがん組織をつくってしまう。

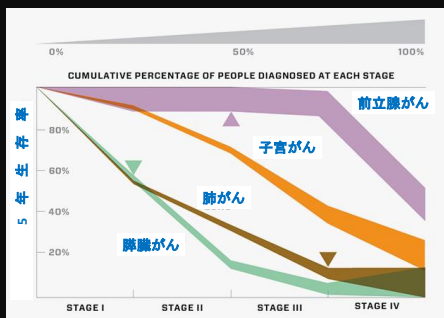
20

Although in rare cases one mutation is enough, it is usually an accumulation of mutations that irreversibly transforms a normal cell into a cancerous one. As we age, we accumulate more and more mutations; this explains why cancer incidence increases with age.



がんによる死亡者数を減らすためには、食事や運動などの習慣を管理してがんの発生を未然に防ぐ＝1次予防と早期発見・早期治療＝2次予防が大切

## 早期発見の必要性



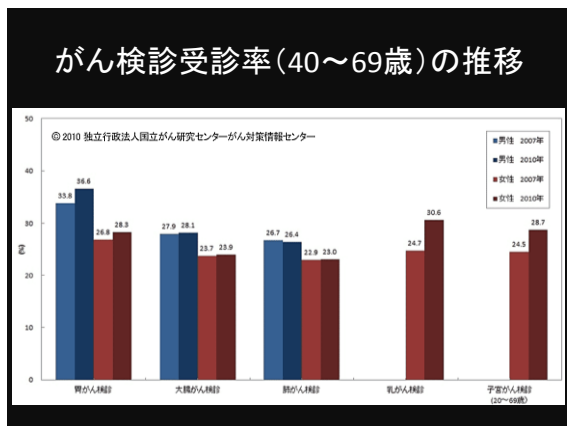
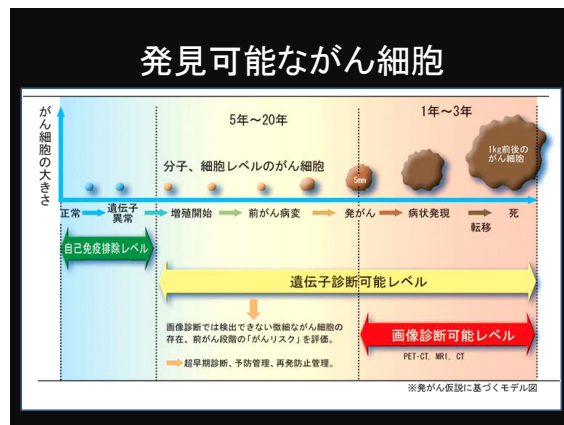
## がん検診(集団検診)

目的: がんを早期発見し、適切な治療を行うことでがんによる死亡を減少させる。

対象臓器	効果のある検診方法
胃	胃X線
子宮頸部	細胞診
乳房	視触診とマンモグラフィ(乳房X線)の併用
肺	胸部X線と喀痰(喫煙者のみ)の併用
大腸	便潜血検査、大腸内視鏡
肝臓	肝炎ウイルス・キャリア検査

検診の対象は症状のない人





### がん検診の課題

- リスク・ベネフィットのバランス

がん検診の「利益」

早期がん発見

がん検診の「不利益」

偽陽性・偽陰性  
過剰診断  
身体的負担  
経済的負担

- 技術面の難しさ: 早期がんを見つけようと検出感度を上げると、偽陽性が上がる

30

## 血液検査によるがん診断(任意型検診)

がんを特徴づける指標で、測定可能なものをがんバイオマーカーと呼ぶ。早期診断に使えるという意味で確立されたものは、残念ながらまだない。進行したがんの動態把握に使われているのが現状。

癌種	腫瘍マーカー	癌種	腫瘍マーカー
食道がん	SCC	神経芽細胞腫	NSE
肺がん	CA-125, CEA, SLX	甲状腺腫瘍がん	NSE
扁平上皮がん 小細胞がん	CYFRA, SCC NSE, PivGRP	乳がん	CA-125, CA15-3 CEA NCC-ST-439
肝臓がん	AFP, PIVKA-II	胃がん	CEA, STN
結腸がん	CA19-9, CEA	卵がん	CA-125, CA19-9 CEA, Elastase I NCC-ST-439 SLX, STN
前立腺がん	PSA	大腸がん	CEA NCC-ST-439 STN
		子宮頸部がん	βHCG, SCC STN
		子宮体部がん	βHCG, SCC
		胆嚢がん	βHCG, CA125 STN, SLX

## 臨床検査室

生化学検査、血清検査は、数多くの検査装置・機器を備える検査室、検査センターで行なわれている



生化学検査

血清検査

国立がん研究センター東病院HPより

## 体外診断機器の挑戦

### 体外診断機器

検査室・センター → POCT検査 → 在宅検査

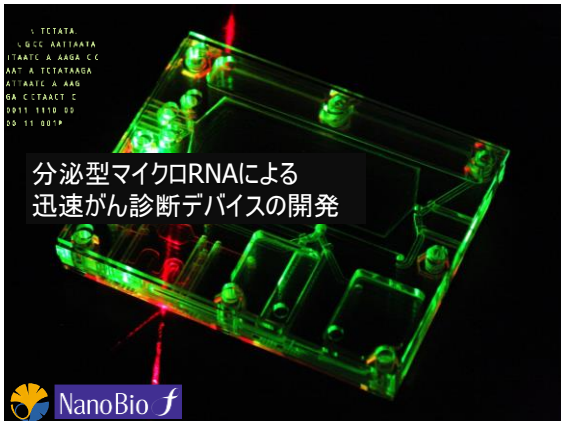
 大型分析装置・臨床検査技師 迅速化	 小型化・簡便化 機動性	 全自動・ポータブル化 低侵襲化
---	---	---

スマートヘルスケア時代の予防医療技術の実現に向け  
精度の高い診断をどこでも誰でも

ナノバイオセンシング & デバイス技術に基づき、微量体液中の分泌型miRNAをバイオマーカーとする“Sample-to-Answer”型の迅速がん診断デバイスを開発



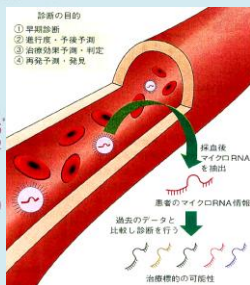
分泌型マイクロRNAによる  
迅速がん診断デバイスの開発



## マイクロRNAは有望ながんバイオマーカー

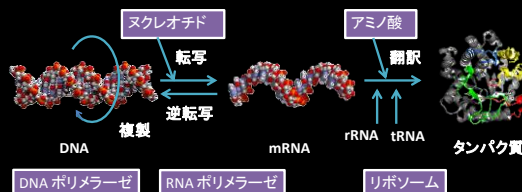
miRNAはエキソソームに内包され、血液中でも長時間安定に存在する。700種余のmiRNAの存在が確認され、これら比較的少数の発現パターンの解析のみで、がんの原発臓器の特定さえも比較的高精度に可能。

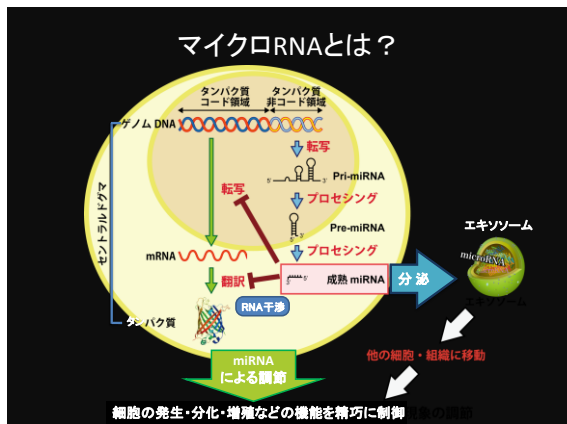
- 唾液**
  - 頭頸部がん miR-200a, -125a など
- 尿**
  - 膀胱がん miR-126, -188 など
- 血液(血漿)**
  - 前立腺がん miR-141
  - 肺がん miR-17-3p, -21, -25, -223, -155
  - 大腸がん miR-17-3p, -92
  - 食道がん miR-184a
  - 肝臓がん miR-500
  - 脳腫瘍 miR-21
  - 卵巣がん miR-141, -200
  - 白血病 miR-98 など



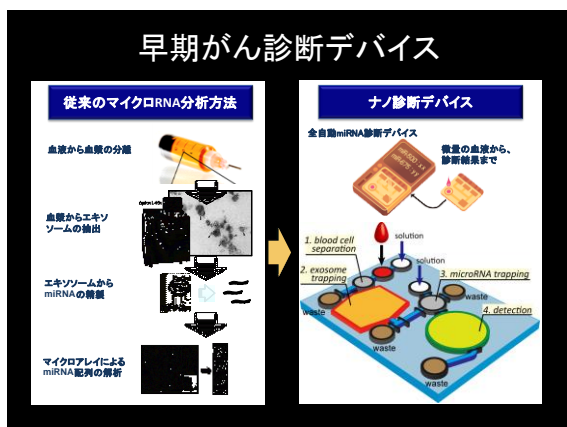
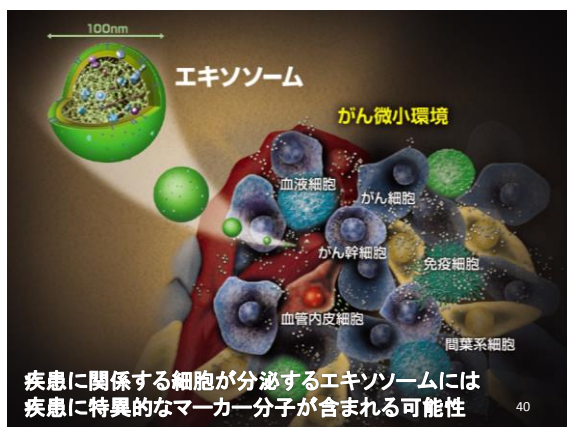
その他、リンパ液、汗、脳脊髄液、涙液、母乳、羊水等にもエキソソーム / miRNA は存在する  
Dichiya T, et al. Cancer Science 2010

## セントラルドグマ





- 1983年 エクソソームの発見  
R. M. Johnstonen, Cell, 33, 967-977, (1983)
- 1987年 エクソソームの名称を提案
- 1993年 マイクロRNA(miRNA)の発見 2008年にラスカー賞  
Lee R. C. et al., Cell, 75, 843-54 (1993)
- 1998年 RNA干渉(RNAi)の報告 2006年にノーベル生理学賞  
Fire A. et al., Nature, 391, 806-11 (1998)
- 2007年 エクソソーム中にmRNAとmiRNAが存在し、細胞間で伝達する  
Valadi H. et al., Nat Cell Biol, 9 654-9, (2007)  
血中にmiRNAが安定して存在する  
Chim S.S. et al., Clin Chem, 54, 482-90, (2008)
- 2008年 血清中のエクソソーム由来miRNAとがんとの関連を報告  
D. D. Taylor, Gynecologic Oncology, (2008)
- 2012年 Int. Soc. Extracellular Vesicles 創設

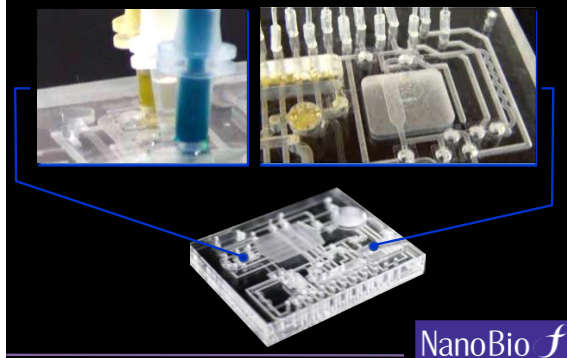


### miRNA診断デバイスの要素機能ユニット

Exosome Purification Unit	Disruption of Captured Exosomes									
<p>Exosome Purification Unit</p> <p>Speed: <math>10^3 - 10^4 \mu\text{L}/\text{min}</math></p> <p>Capture efficiency: 63-84%</p>	<p>After disruption (-) Sarkosyl</p> <p>次工製 (RNA発酵) と重合性の高い破砕プロセス</p>									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>This unit</th> <th>Precedent (MGH grp.)</th> <th>1mLの検体を1minで迅速処理 (従来の100倍)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Speed</td> <td><math>10^3 - 10^4 \mu\text{L}/\text{min}</math></td> <td>4-16 <math>\mu\text{L}/\text{min}</math></td> </tr> <tr> <td>Capture efficiency</td> <td>63-84%</td> <td>42-94%</td> </tr> </tbody> </table>	This unit	Precedent (MGH grp.)	1mLの検体を1minで迅速処理 (従来の100倍)	Speed	$10^3 - 10^4 \mu\text{L}/\text{min}$	4-16 $\mu\text{L}/\text{min}$	Capture efficiency	63-84%	42-94%	<p>Sensitive miRNA Detection Unit</p> <p>Ligase-Assisted Sandwich Hybridization</p> <p>fmolレベルで無細胞検出・定量が可能</p>
This unit	Precedent (MGH grp.)	1mLの検体を1minで迅速処理 (従来の100倍)								
Speed	$10^3 - 10^4 \mu\text{L}/\text{min}$	4-16 $\mu\text{L}/\text{min}$								
Capture efficiency	63-84%	42-94%								
<p>miRNA Purification Unit</p> <p>微量サンプルからの効率的RNA回収</p>	<p>NanoBio</p>									

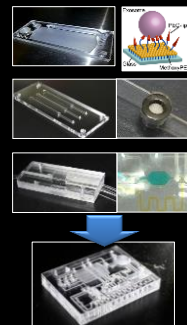


デバイス上の検体・試薬を全自動操作



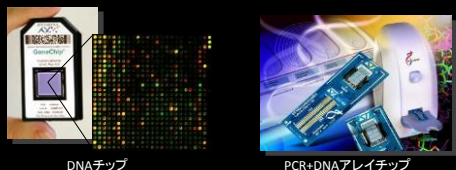
高性能ユニットの集積による診断の迅速化

主要工程	所要時間
エクソソーム精製	磁選心: 4-7 h エクソソーム精製ユニット: 1 min
エクソソーム破砕 & マイクロRNA精製	スピノカラム (QIAGEN社): 30 min mRNA精製ユニット: 9 min
マイクロRNA検出 (マイクロアレイ)	mIRCURY (Exiqon社): 20 h 検出ユニット: 20 min
トータル	従来作業: 25-28 h ナノ診断デバイス: 30 min



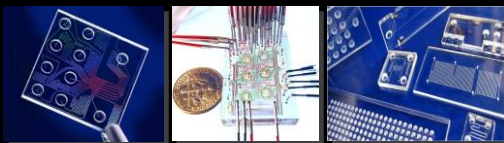
サンプル量: 1 ml の場合

マイクロチップで核酸の配列を解析



DNAチップ

PCR+DNAアレイチップ



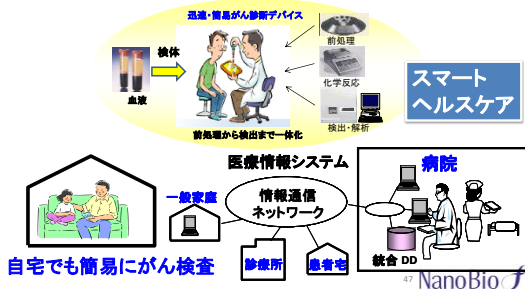
Lab-on-chip

ナノバイオテクノロジー

バイオテクノロジーとナノテクノロジー (微細加工技術) を融合させた新たなものづくり技術。生命現象の理解に基づき、医療、健康等に役立つ革新的な機能を実現する材料やデバイス (装置) を創出する

将来の医療を変える診断デバイス

微量血液による簡易がん検査を可能にし、早期がん発見率、治癒率を大幅に向上させる



謝辞

NanoBio この講義で紹介した研究成果は、総合科学技術会議により制度設計された最先端研究開発支援プログラムにより助成されたものです。

ナノ診断デバイス開発チーム

