

未来社会創造事業（探索加速型）

「共通基盤」領域

年次報告書（本格研究）

令和3年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名:飯田 琢也]

[大阪公立大学 大学院理学系研究科・教授／LAC-SYS 研究所・所長]

[研究開発課題名:低侵襲ハイスループット光濃縮システムの開発]

実施期間 : 令和5年4月1日～令和6年3月31日

§1. 研究開発実施体制

(1)「飯田」グループ(大阪公立大学)

- ①研究開発代表者:飯田琢也(大阪公立大学理学研究科・教授/LAC-SYS 研究所・所長)
- ②研究項目
 - ・光濃縮リキッドバイオプシーの原理解明とシステム開発、食品・環境応用、研究統括
- ①主たる共同研究者:床波志保(大阪公立大学工学研究科・准教授/LAC-SYS 研究所・副所長)
- ②研究項目
 - ・低ダメージ光濃縮基板作製と提供、バイオ分析応用の補助、テスト用細菌培養
- ①主たる共同研究者:中瀬生彦(大阪公立大学理学研究科・教授/LAC-SYS 研究所・所長補佐)
- ②研究項目
 - ・光集合試験用の生体系試料調製、分子細胞生物学的な機能評価

(2)「田口」グループ(愛知県がんセンター)

- ①主たる共同研究者:田口歩(愛知県がんセンター 分子診断トランスレーショナルサーチ分野・分野長)
- ②研究項目
 - ・血中がんバイオマーカーの超高感度測定法開発のための臨床試料提供と測定結果解析および新規バイオマーカー探索

(3)「伊都」グループ(大阪大学)

- ①主たる共同研究者:伊都将司(大阪大学 基礎工学研究科・准教授)
- ②研究項目
 - ・単一分子分光による光濃縮の素過程・細胞内拡散挙動解析

(4)「藤原」グループ(岡山大学)

- ①主たる共同研究者:藤原正澄(岡山大学 学術研究院環境生命自然科学学域・准教授/研究教授)
- ②研究項目
 - ・ファイバー型光濃縮システム開発補助、光濃縮した量子センサの評価

(5)「井村」グループ(早稲田大学)

- ①主たる共同研究者:井村考平(早稲田大学 理工学術院・教授)
- ②研究項目
 - ・ナノ顕微分光計測による光濃縮基板の局所物性評価

(6)「長島」グループ(浜松医科大学)

- ①主たる共同研究者:長島優(浜松医科大学 光先端医学教育研究センター・教授)
- ②研究項目
 - ・臨床研究の収集とバイオマーカー測定・分光技術による計測法の開発

§2. 研究開発成果の概要

本年度は第2次SG審査に向け、医療分野でのPOC達成に向けてがんマーカーの特異的(選択的)かつ高感度・迅速な検出法の確立と、社会実装の要となる試作機に集中した研究開発を推進した。まず、大阪公立大チーム(飯田 G、床波 G、中瀬 G)の主な成果を以下に述べる。

(1)エクソソームなどのナノスケールの細胞外小胞(EV)と抗体修飾ビーズの反応をマイクロ流路中でレーザー照射により生じる光誘起力により加速し、得られた集積体の立体構造を共焦点光学系で解析した[1]。その結果、わずか数百 nL の微量液体中の約 $10^3 \sim 10^4$ 個の EV を 5 分以内に計測できる可能性を解明した(比較例の従来法では 100 μ L の液量が必要、測定可能 EV 数は約 $10^7 \sim 10^8$ 個)。また、大腸がん由来 EV と肺がん由来 EV の表面状態の違いを識別できることも分かった。特に、従来は夾雑物を多く含む細胞上清中 EV の計測には 3 時間以上を要する超遠心分離が必要だが、これを省略して EV を検出できることを示す重要な知見も得た。

(2)マイクロフロー系を搭載できる小型光濃縮システムを構築し、抗体修飾ビーズと生体由来ナノ物質の選択的結合を光誘導加速できることを実証した。

(3)これまで開発してきた光濃縮がんマーカー検査キット[PCT/JP2023/018633]の試薬とマイクロフローの鍵となる流体駆動系の改善を行い、田口 G との共同研究で大腸がん患者血液試料中マーカータンパク質の経時変化を調べ、早期診断の基礎構築を行った。

また、田口 G では(3)に関連して高感度血漿プロテオーム解析から同定したバイオマーカーを多数の症例から成る初期検証セットで解析し、大腸腺腫について高い診断精度を有するバイオマーカーパネルや、肺腺癌のパネル[2]も構築した。また、新規参加した長島 G では認知症の臨床研究に向けた検体収集や認知症マーカータンパク質の分光測定にも着手し、大阪公立大チームと共同で認知症分野への光濃縮の実装に向けた研究開発をスタートした。さらに、伊都 G、藤原 G、井村 G の各グループでは、少数分子の反応の光誘導加速や、ファイバー型光濃縮システム開発、光濃縮基板の近接場分光などを推進し、光濃縮リキッドバイオプシーの社会実装に向けた最先端光学技術の「共通基盤」構築に貢献した。

【代表的な原著論文情報】

論文[1] Kana Fujiwara, Yumiko Takagi, Mamoru Tamura, Mika Omura, Kenta Morimoto, Ikuhiko Nakase*, Shiho Tokonami*, Takuya Iida*, “Ultrafast sensitivity-controlled and specific detection of extracellular vesicles using optical force with antibody-modified microparticles in a microflow system”, *Nanoscale Horizons*, **8**, 1034-1042 (2023).

◆同誌の **Outside Front Cover** および **Outstanding Paper Award 2023** に選抜。

論文 [2] Mei-Chee Tai, Ayumu Taguchi* et al., “Circulating microRNA Panel for Prediction of Recurrence and Survival in Early-Stage Lung Adenocarcinoma”, *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, 2331 (2024).