



厚生労働科学研究費補助金：医療機器開発推進研究事業（ナノメディシン研究）

低侵襲医療機器の実現化を目指した領域横断的な知的基盤の創出と運用に関する研究

## 第2回低侵襲医療技術探索研究会 実施結果

タイトル：低侵襲医療技術としての診断・治療バイオチップの最前線

講演者：理化学研究所 基幹研究所 伊藤ナノ医工学研究室 主任研究員 伊藤嘉浩

日 時：平成21年3月17日（火）16時～18時40分

場 所：財団法人医療機器センター会議室

参加者：14名

### 【プログラム】

16:00～16:05	開会挨拶	医療機器センター専務理事 小泉和夫
	座長：（財）神奈川科学技術アカデミー プロジェクトリーダー 横山昌幸 （低侵襲医療機器実現化DB開発委員会委員）	
16:05～17:05	低侵襲医療技術としての診断・治療バイオチップの最前線	理化学研究所 基幹研究所 伊藤ナノ医工学研究室 主任研究員 伊藤嘉浩
17:05～17:30	ディスカッション	
17:30～	意見交換会	

### 【概要】

- ・ 本研究会の趣旨説明を小泉専務が行った。
- ・ 座長の横山先生が伊藤先生のテーマのポイント説明を行った。
- ・ 伊藤先生による講演が行われた。3編の論文を解説し、個々に質疑が行われた。
- ・ Isolation of rare circulating tumor cells in cancer patients by microchip technology, Nature (2007)
  - 循環性腫瘍細胞の検出・分離を可能にするマイクロチップに関する論文であり、腫瘍マーカーを用いる診断法と同程度の能力しかないものの、何種類ものマーカー（標識）を使用することがないことから、がん患者の予後リアルタイムモニタリング

としては期待できる。

- まだ診断レベルには到達していない技術であるが、技術が発展することで、透析のような使用法（腫瘍細胞の検出と除去）ができれば、治療技術としても期待がもてる。ただし、どの程度の腫瘍細胞が集まれば、腫瘍形成に繋がるかのはっきりしたエビデンスはまだない。
- 臨床医による続編論文が発表されている（NEJM、2008.6）。
- ・ Chronic, programmed polypeptide delivery from an implanted, multireservoir microchip device, Nature Biotechnology (2006)
  - ドラッグデリバリー用のマイクロチップを開発し、ビーグル犬の皮下に6ヶ月という長期間埋め込み、採血・評価した論文。マイクロチップのサイズは $15 \times 15 \times 1 \text{mm}^3$ 。
  - 通常、異物埋込を行うと組織に覆われてしまいドラッグデリバリー機能が低下するが、本開発では、繊維状カプセル化が形成されているものの、埋植直後と変わらぬ薬物放出挙動が確認され、薬剤開放部に工夫されていることがわかる。
  - 本来の使用法は皮下埋込以外ではないかと考えられ、医療機器としての別なターゲットを狙う前の中間解的意味合いが強いのではないか。
- ・ Mussel-Inspired Surface Chemistry for Multifunctional Coatings, Science (2007)
  - ドーパミンを用いて様々な材料表面を有機化できる方法に関する論文。Nature 2008に基本論文がある。
  - 金属を含む無機材料表面の化学修飾が容易に行われるようになると、この後の機能化のための修飾は、これまで有機材料の表面化学で培われてきた方法を適用できるため、高機能化バイオマテリアル開発への大きなパラダイム・シフトとなると期待できる。ヒアルロン酸により細胞接着促進が可能。
  - 接着効果はあまりないが、アイデアそのものが重要で今後の発展に期待が持てる。
- ・ 意見交換会を行った（18時40分終了）。



講演中の伊藤先生



座長からの質問と答える伊藤先生

解説の中心となる論文概要

論文タイトル(英文)	Chronic, programmed polypeptide delivery from an implanted, multireservoir microchip device
論文タイトル(和文)	慢性疾患治療用ポリペプチドのプログラム・デリバリーのためのインプラント型マルチ貯蔵マイクロチップデバイス
著者・所属論文	James H. Prescott, Sara Lipka, Samuel Baldwin, Norman F. Sheppard, Jr, John M. Maloney, Jonathan Coppeta, Barry Yomtov, Mark A Staples, and John T. Santini, Jr. MicroCHIPS Inc., 6-B Preston Court, Bedford, Massachusetts 01730
雑誌名・Noなど	Nature Biotechnology, 24, 437-438, 2006
Abstract	Implanted drug delivery systems are being increasingly used to realize the therapeutic potential of peptides and proteins. Here we describe the controlled pulsatile release of the polypeptide leuprolide from microchip implants over 6 months in dogs. Each microchip contains an array of discrete reservoirs from which dose delivery can be controlled by telemetry.
注目理由・コメント	著者らのグループはマサチューセッツ工科大学からのベンチャー企業で、以前からドラッグデリバリー用のマイクロチップを研究してきており、MEMSの医療応用の一つとして注目されている。本研究は、開発したマイクロチップをイヌ内に埋植し、6か月にわたって観察した初めての報告である。薬物投与は生体外からの遠隔操作で行われた。薬物貯蔵のための100個の300ナノリットルのリザーバーを15x15x1mm <sup>3</sup> のマイクロチップ内に作成し、その中にリュープロイド(前立腺癌や子宮内膜症の治療に使われる黄体形成ホルモン放出ホルモンのアナログ・ペプチド)を、固体状態のポリエチレングリコールのマトリックスとともに入れた。このマイクロチップはインプラント用デバイス内に組み込まれ、ビーグル犬の皮下に埋植された。リリース開始後の1時間おきに血液中の薬物濃度を測定したところ、6か月後にデバイス周囲には繊維状カプセル化が形成されているものの、埋植直後と変わらぬ薬物放出挙動が確認された。
今後の展望	今回は1種類の薬物の放出確認であったが、複数の薬物を異なるリザーバーに入れ、放出することも可能で、マイクロチップにバイオセンサー機能を付与することにより自己制御型にすることも可能であり、将来性の高い技術と考えられる。

解説の中心となる論文概要

論文タイトル(英文)	Isolation of rare circulating tumor cells in cancer patients by microchip technology
論文タイトル(和文)	希少な循環性腫瘍細胞のマイクロチップによる癌患者からの分離
著者・所属論文	Sunitha Nagrath, <sup>1</sup> Lecia V. Sequist, <sup>2</sup> Shyamala Maheswaran, <sup>2</sup> Daphne W. Bell, <sup>2</sup> Daniel Irimia, <sup>1</sup> Lindsey Ulkus, <sup>2</sup> Matthew R. Smith, <sup>2</sup> Eunice L. Kwak, <sup>2</sup> Subba Digumarthy, <sup>2</sup> Alona Muzikansky, <sup>2</sup> Paula Ryan, <sup>2</sup> Ulysses J. Balis, <sup>1</sup> Ronald G. Tompkins, <sup>1</sup> Daniel A. Haber, <sup>2</sup> and Mehmet Toner <sup>1</sup> <sup>1</sup> Surgical Services and BioMEMS Resource Center, Massachusetts General Hospital, <sup>2</sup> Massachusetts General Hospital Cancer Center, Harvard Medical School, and Shriners Hospital for Children, Boston, MA 02114
雑誌名・No など	Nature, 450, 1235–1239, 2007
Abstract	
注目理由・ コメント	癌患者の末梢血中を循環する腫瘍細胞があることがわかり、これが難治性転移疾患に関与すると考えられている。しかし、この循環性腫瘍細胞は非常にまれである。そこで、本論文では、この検出・分離を可能にするマイクロチップの開発について報告している。このチップは、腫瘍細胞で過剰発現される上皮細胞接着分子に対する抗体を被覆したマイクロスポットから作られた。ここに、層流条件下で非標識の転移性の肺、前立腺、膵臓、乳、結腸癌の患者の血液を流すことで99%の確率で腫瘍細胞を検出できた。特に初期の前立腺癌の患者からは7人中7人から細胞の分離もできた。循環性腫瘍細胞は109分の1の確率で存在すると考えられ、その分離はかなり困難と考えられる。しかし、今回、著者らは、マイクロチップ内の流速とずり応力の最適条件を検討することにより、これを可能にした。
今後の展望	これまでに細胞分離の方法としては、セルソーター法や磁気ビーズ法などが用いられているが、その場合細胞の標識が必要になる。しかし、この方法では標識が不要である。検出・分離の条件検討には労力を要するが、一度これらの条件が決定されれば、一定条件で簡便に、希少な細胞をリアルタイム測定することが可能となり、がん研究だけでなく、診断分野にも大きな貢献をする方法であると考えられる。

解説の中心となる論文概要

論文タイトル(英文)	Mussel-Inspired Surface Chemistry for Multifunctional Coatings
論文タイトル(和文)	多機能化コーティングのためにムール貝の接着機構に学ぶ界面化学
著者・所属論文	Haeshin Lee, <sup>1</sup> Shara M. Dellatore, <sup>2</sup> William M. Miller, <sup>2,3</sup> and Phillip B. Messersmith, <sup>1,3,4</sup> <sup>1</sup> Biomedical Engineering, <sup>2</sup> Chemical and Biological Engineering, <sup>3</sup> Institute for BioNanotechnology in Medicine, <sup>4</sup> Materials Science and Engineering, Northwestern University, 2145 Sheridan Road, Evanston, IL 60208
雑誌名・Noなど	Science, 318, 426-430, 2007
Abstract	We report a method to form multifunctional polymer coatings through simple dip-coating of objects in an aqueous solution of dopamine. Inspired by the composition of adhesive proteins in mussels, we used dopamine self-polymerization to form thin, surface-adherent polydopamine films onto a wide range of inorganic and organic materials, including noble metals, oxides, polymers, semiconductors, and ceramics. Secondary reactions can be used to create a variety of ad-layers, including self-assembled monolayers through deposition of long-chain molecular building blocks, metal films by electroless metallization, and bioinert and bioactive surfaces via grafting of macromolecules.
注目理由・コメント	生体と接触する医療材料として金属材料や無機材料は広く用いられているが、これら有機材料でない材料と生体との接着を改良するための方策は非常に限られていた。本論文では様々な材料表面を有機化できる方法としてドーパミンが有効であることを見出した。Messersmithのグループではこれまでに生物が異物に接着する機構(貝が岩や船底についたり、ヤモリがガラスや壁に張り付いたりする)に関するタンパク質の研究を参考にして、その中の活性に関するペプチド配列を用いて材料を調製することを行ってきた。そして今回その研究を展開し、そのペプチド中のDOPA(3, 4-ジヒドロキシ-L-フェニルアラニン)、さらにはドーパミンだけでも十分であることにまで到達した。貴金属、金属酸化物、高分子、半導体、セラミックスなどの材料をドーパミン水溶液に浸漬するだけで、それら材料表面に高分子皮膜を形成させることができ、その上に様々な化学修飾をくわえることができるというものである。
今後の展望	今回開発された方法は非常に簡便で、様々な材料に適用可能である。これにより、金属を含む無機材料表面の化学修飾が容易に行われるようになると、この後の機能化のための修飾は、これまで有機材料の表面化学で培われてきた方法を適用できるため、高機能化バイオマテリアル開発への大きなパラダイム・シフトとなると期待できる。