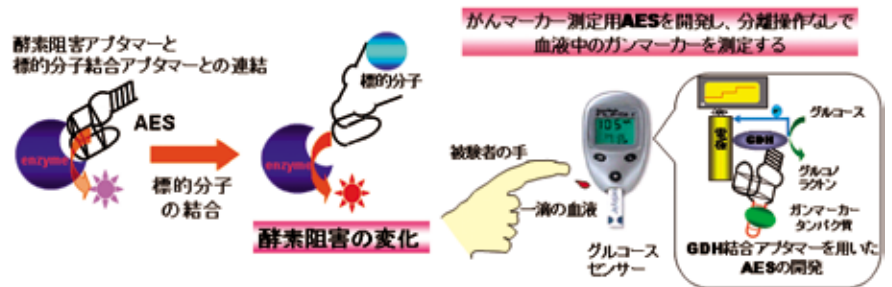


糖尿病の自己診断に利用されているグルコースを測定する血糖値センサーで ガンをはじめとする様々な疾病の一次スクリーニングが 自宅で10数分で可能となる腫瘍マーカー(アダプター酵素サブユニット: AES^(注1))を開発

グルコースセンサーで利用されている使い捨てのチップに、開発したAESを組み込むことで、一回当たりわずか150円程度でガンの検診を受けることができます。日本人の約三分の一が生涯に一度は罹患するといわれる、ガンの早期発見・早期治療の可能性が飛躍的にアップします。

- 既に日常生活で広く利用されているグルコースセンサーを、ガンだけでなく測定したい標的分子検出用センサーに変えることができます。
- グルコースセンサーは、個人による血液成分比や濃度の違いや、病気による血液の状態なども研究しつくして商品化されているので、優れた安全性・信頼性を有しています。



▲アダプター酵素サブユニットの概念図(左)と研究成果のイメージ図(右)

競合技術への強み

	検査の簡便性	診断にかかる時間	診断に必要な血液量	測定感度	コスト
病院での血液検査 <実用段階>	△ (病院に向く)	△ (約2週間)	△ (5~10ml)	○ (pMレベル)	△ (約10,000円)
A社診断キット <実用段階>	○ (自宅で行い宅配便を利用)	○ (2~3日間)	○ (50μl)	○ (pMレベル)	△ (約5,000円)
本研究の技術 <研究段階>	◎ (すべて自宅でできる)	◎ (約10分)	◎ (約10μl)	△ (今のところnMレベルまで)	◎ (約150円)

▲疾病を発見するための血液検査技術に関する従来技術と本技術との比較表

①**迅速に結果が判明**：従来の方法では結果が判明するに数日間以上が必要でしたが、本研究では十数分と格段に時間が短縮されました。

②**自宅で簡単に検査**：本研究の最大のポイントは、自宅で自分で検査を行い、その場で結果が得られるという点です。自分で採血して宅配便を利用して検査機関へ送る。従来法のA社診断キットも簡単に行えていましたが、本研究ではさらに進んだ自己完結型の検査が行えるようになりました。

③**圧倒的なコスト低減**：既に広く一般に利用されている血糖値を測定するためのグルコースセンサー(約1~3万円)を改良するだけで測定機は作製できます。一枚数百円のガン専用のチップを使って測定するので、一度測定機を購入すれば安価で行えます。

ここがポイント

血糖値センサーのメカニズムは、グルコースをグルコノラクトンへと変化させる、グルコースデヒドロゲナーゼ(GDH)という酵素が使われており、これによりグルコースが血液中にある場合はグルコノラクトンへと変化する化学反応が起き、その際に電子の移動が起こるため、これを計測することで血糖値の数値化を行っています。

このメカニズムを応用した本研究ですが、まず初期条件として、測定する血液中に多量のグルコースが含まれるようにしておきます。本研究で開発したAESは、ガンマーカー^(注2)に結合する物質と、GDHの活性を阻害する物質をつなげた構造をとっているため、もしも血液中に標的分子のガンマーカーが存在すれば、これがガンマーカー結合部分に結合しその部分の構造が変わり、それがGDHの活性を阻害する物質の構造の変化も引き起こします。こうしてAESの構造が変わるとGDHの活性阻害がなくなるのでそれまで活性が押さえられていたGDHが活性化し始め(図)、グルコース→グルコノラクトンへの変化が起こる。それを測定することによって、血液中にガンマーカーが存在していることを検知します。

ブレイクスルーへの道のり

2003年：学生とのディスカッションから、酵素阻害アダプターにDNAプローブを連結すれば、アダプターの構造が壊れて酵素阻害能が変化すると考察し、その変化を検出すればDNAセンサーができるのではと発想する。テザイン的には困難かと思われたが半年でDNA検出に成功、特許出願する。

2004年：DNAプローブではなく、標的分子結合アダプターを酵素阻害アダプターに連結すれば、測定対象である標的分子を検出するアダプター酵素サブユニットを作製できると考え、アテノシンの検出に成功、PCT特許として出願。平成16年度産技助成へ提案したが、予備データ不足で落選。

2005年：前年の産技助成の不採択コメントを踏まえ、平成17年度第2回産技助成へ提案したが、従来技術との優位性が不明として再び落選。そこで応用可能性を大きく広げる「アダプターの分割」に基づくアダプター酵素サブユニットの設計方法を発想し、この設計法に基づき小分子が検出できることを確認し、特許出願。このころから積極的に研究成果を国内外の会議で発表し、第三者からの評価を検討しながら研究を進める。

2006年：不採択コメントを踏まえ、本技術の汎用性を実証するデータを加え、平成18年度第1回産技助成へ提案し見事採択。助成研究を開始。

2007年：標的分子に対するアダプターがなかなか取れなかったが、DNAの増幅過程に問題があると考え、従来のSELEX(試験管内進化法)でなく、通常試験管内で行われる塩基配列の組換えを文字列として置き換えて、コンピューターで計算する「コンピューター内進化」という独自の方法を開発。その結果様々な疾病マーカータンパク質に対するアダプターの取得に成功。また、酵素阻害アダプターも獲得し、数件の特許出願を行う。

2008年：5月に助成研究を終了。上海で開かれたBiosensor2008にこの助成課題の研究結果でKeynote presentation 1件(1000件中15件程度)、Oral presentation 1件(1000件中100件程度)を発表し、The Elsevier Biosensors & Bioelectronics Award 2nd prize(1000件中2位)を受賞。知財権を整理しつつ更なる実用化戦略を構想している。

■サクセス・キー

研究の初期段階から産技助成に提案し、第三者からの産業技術としての厳正な評価コメントを得られたこと。2回落選していますが、その都度大幅な方

針変更と改良方法の発案・検討を行い、そのプロセスが本技術開発の骨格となりました。

ベンチャー起業に関連する実績をすでに持つ早出広司教授と共同して研究を進め、産業化戦略と検討事項の立案・整理が効率良くできたこと。

■ネクスト・ストーリー

すでに先進国で巨大市場を構築していて、その問題点・改良点に関する膨大な知見がある血糖値測定用グルコースセンサー。それを用いて極微量の血液で疾病診断ができれば、予防医療や早期治療には極めて有効であり、その社会的・産業的波及効果は計りしれません。実用化のためには、現状のナノモラー(1リットル中あたり10億分の1モルの濃度)の1000分の1にあたる、ピコモラーレベルでの疾病マーカータンパク質を数分間以内に測定することが必要で、さらにアダプターの分子認識機能と、AESの分子認識に伴う信号発信能力を更に向上させる必要があります。研究代表者が有する独創技術の「コンピューター内進化」等を用いて、実用化に向けた改良を行っていきます。

(注1) 酵素の機能を制御する役割を持つ。酵素と特異的かつ強固に結合し、標的分子が結合すると、このアダプターの構造が変化することで、酵素活性を変化させることができる(標的分子の存在有無により、酵素を機能制御できる)。

(注2) ガンマーカーとしては一般に特定のタンパク質が使われている。特定のガン疾患を有する場合、血液中に存在する。



プロジェクトID・研究テーマ名・年度

06A02009a「酵素活性制御アダプターを用いた疾病マーカー迅速検出システムの開発」(平成18年度第1回公募)

代表研究者・所属機関・所属部署名・役職名

池袋 一典 東京農工大学 大学院工学府 生命工学専攻 准教授