



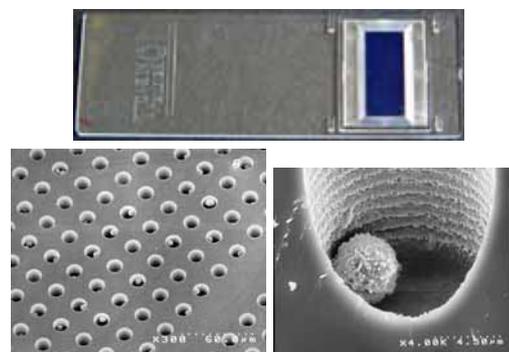
細胞チップの診断・治療への応用の可能性

富山大学医学薬学研究部 医学域 免疫学 岸 裕幸

ヒトの全ゲノム情報が解読された現在、ゲノム情報を基に薬の効きやすい人、効きにくい人をあらかじめ識別することで薬を使い分けるテーラーメイド医療も行なわれようとしている。この個人差を識別する方法としてゲノム DNA の塩基配列の違い(SNP)を解析する手法が一般的であるが、最近そのような SNP の違いを検出する DNA チップが販売されるようになってきた。ゲノム情報は人を形作る設計図であり人の変わることのない基本的な情報を提供するが、その人のその時々情報を提供するものではない。その時々人の状態を示す指標としては、その設計図から作られるタンパク質、そのタンパク質やゲノムなどの集合体である細胞、細胞の集合体である組織の状態である。現在、タンパク質の状態を網羅的に解析するためのタンパク質チップが作製され販売されるようになってきたが、細胞の状態を網羅的に解析するための細胞チップはまだ開発の段階である。我々は富山県工業技術センター、富山大学工学部、北陸先端科学技術大学院大学、県内、県外の企業と共同で細胞を1個1個納めることができる微小な孔を約23万個規則正しく並べたチップ(マイクロウェルアレイチップ)を作製し、その利用法を開発してきた。

【マイクロウェルアレイチップを利用した細胞チップ】

マイクロウェルアレイチップは写真のように微小な孔を規則正しく配置したチップであり、その孔の大きさ・形状を変えることにより様々な細胞をその孔に保持することができる。一旦孔に入った細胞は孔から出にくいいため、チップ上で細胞に刺激を加えたり、試薬を作用させたり、様々な操作を加えることができ、操作を加えた後の細胞の状態をスキャナーで観察することができる。



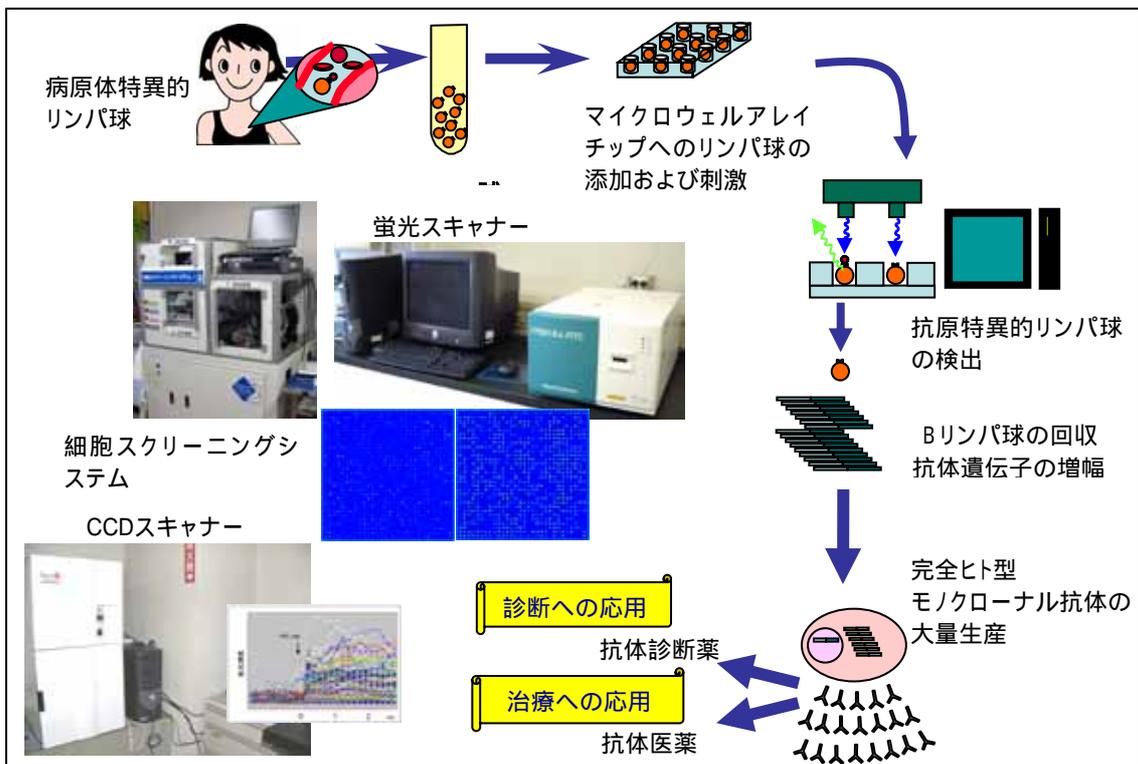
細胞のチップ上での位置が決まっているため、複数回操作した場合、各操作ごとの細胞の反応や状態を時間を追って解析していくことが可能である。さらに、特定のウェルの細胞を回収

することも可能である。

【抗体医薬の開発と細胞チップ】

人の血液中を流れているBリンパ球はウイルスなどがからだに侵入してきた場合、ウイルスに特異的に結合する抗体を分泌することで体内からウイルスを排除することに寄与する。この抗体を人のからだの中ではなく、工場で大きなタンクを使って生産し、それを薬として人に投与しようというのが抗体医薬である。抗体医薬はウイルスなどの標的に特異的に作用し、開発が比較的容易であり、また、副作用も少なく、からだにやさしい次世代の薬として注目されており、2015年の市場は国内で2000億円、海外で2.4兆円とも推測されている。

Bリンパ球はこの抗体を細胞の表面にアンテナのように出して、ウイルスが侵入してきたことを感知する。ウイルスのように抗体に結合するものを抗原という。Bリンパ球はその表面に特定の抗原に特異的に結合する1種類の抗体を出しており、1個1個のBリンパ球はそれぞれ異なる種類の抗体を出している。Bリンパ球をマイクロウェルアレイチップの各ウェルに格納し、チップ上で抗原刺激すると、抗原がBリンパ球の表面の抗体に結合し細胞内にシグナルが伝達される。このシグナルをスキャナーで読み取ることにより抗原に特異的に反応するBリンパ球を検出することができる。たとえば、インフルエンザウイルスに特異的に反応するBリンパ球を検出することができる。このBリンパ球はインフルエンザウイルスに結合する抗体を持っており、このBリンパ球から抗体の設計図である遺伝子を回収することができる。この抗体遺伝子を手に入



れることができれば試験管の中で抗体を作ることが可能になる。このような細胞チップを用いて、我々は、B型肝炎ウイルス(HBV)のワクチン接種をした人の血液中のBリンパ球からHBVに特異的に抗体を持つBリンパ球を見つけ出し、抗体遺伝子を取得し、抗体を試験管内で作らせることに成功した。現在、この技術をもとにベンチャー企業「エスシーワールド(株)」を立ち上げた。

【細胞チップを用いた診断】

細胞チップ技術を用いた診断法は現在開発しつつある段階だが、まず、細胞チップ技術を用いて開発した抗体を用いた診断薬の開発が考えられる。抗体の高い特異性を利用してインフルエンザの診断等が行われており、細胞チップ技術を用いた新たな抗体診断薬の開発が期待される。次に、細胞チップを用いて、例えば血液中のリンパ球の反応性を1個1個の細胞レベルで解析することによる新たな診断法の開発が考えられる。従来は細胞集団としての平均的な反応を解析していたが、1個1個の細胞の動きを観察することにより、頻度の低い細胞の反応を解析したり、細胞の反応のパターンを解析したり、従来法にない新たなパラメータを導入することにより新たな診断法が開発される可能性がある。現在、この手法を実現するためにCCDカメラを応用したスキャナーの開発を行っている。さらに、細胞チップ法を用いて簡単な装置を用いてマルチパラメータの解析ができる手法の開発も行っている。

【エスシーワールド(株)】

平成17年に細胞チップの技術を中心に立ち上げられたベンチャー企業。抗体医薬品事業として「リンパ球細胞スクリーニングシステムの開発・販売」、「抗体開発・販売」、「組織アレイ受託サービス」を、治験事業として「治験実施医療機関のサポート業務」、「治験コーディネーター(CRC)業務」を行っていく予定である。

【略歴】

岸 裕幸 富山大学大学院医学薬学研究部 助教授

昭和 55 年 大阪大学基礎工学部生物工学科卒、昭和 57 年 大阪大学大学院修士課程医科学終了、昭和 61 年 大阪大学大学院博士課程医学研究科終了、昭和 61 年～63 年 九州大学生体防御医学研究所助手、昭和 63 年～平成 2 年 スイス パーゼル免疫学研究所研究員、平成 2 年～6 年 九州大学生体防御医学研究所助手、平成 6 年～富山医科薬科大学医学部助教授