

氏名（年齢） 北野 詳太郎（37 歳）

所属・職名 三重大学医学部附属病院 脳神経外科 助教

### 受賞の感想と今後の抱負

この度は若手研究者賞という名誉ある賞を頂き、大変光栄に存じます。本学脳神経外科学教授の鈴木秀謙先生をはじめ研究にあたってご指導頂いた多くの先生方に深く御礼申し上げます。今回の受賞を励みに今後もより一層研究に精進したいと考えておりますので、引き続き御指導御鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。

### 受賞テーマ

「ナノワイヤ装置を使用した尿による脳腫瘍スクリーニング方法の開発」

### 研究の概要と将来展望

がんの早期発見は、近年のがんの生存率の上昇の一つの要因とされている。しかし、脳腫瘍の生存率はここ 20 年でほぼ変化がなく、これは他のがん比べ、脳腫瘍が発見される時期が遅いことが原因のひとつと考えられる。一般的に、手足が動かない、言葉が話せないといった神経症状が出現して初めて CT や MRI 検査を受け、脳腫瘍が発見される患者さんが多く、その場合はすでにかかなりの大きさに進行しているため、手術で完全に切り除くことがしばしば困難である。腫瘍が小さいうちに発見し、治療を開始することが重要と考えられる。我々は、生体の機能を調整する核酸である microRNA を脳腫瘍診断のバイオマーカーの候補と考えた。microRNA は細胞外小胞体の中に含まれており、多くの細胞外小胞体は血液だけでなく尿中でも壊れずに安定して存在している。尿は誰でもいつでも簡単に採取ができる利点がある一方で、超遠心法等の従来の方法では尿から多くの種類の microRNA を集めることができない。そこで、尿中の細胞外小胞体が効率良く集められるナノサイズの酸化亜鉛ナノワイヤ装置を開発し、尿による早期の脳腫瘍診断方法の確立が目的である。

#### 1) スクリーニング装置の開発

脳腫瘍の年間発症率は 10 万に対して 3.5 人とされ、希少腫瘍である。つまりスクリーニングで脳腫瘍患者を検出するには多くの人数に検査を行う必要があり、大量生産が可能な装置が必要と考えた。まず酸化亜鉛のナノワイヤを約 1 億本搭載した大量生産可能な装置の開発をおこなう。大量生産を達成するために、このナノワイヤ装置は組み立て式での開発をおこなうこととした。また将来医療用機器として使用することを見据えて、各々の部品は滅菌する事が可能なものから作成する。この装置で尿中の細胞外小胞体を捕捉し、内部の microRNA を抽出し、脳腫瘍のバイオマーカーを探索する。

## 2) 脳腫瘍由来の microRNA が尿中に存在するか否かの検討

脳腫瘍患者から摘出した腫瘍組織から、臓器の機能を有している初代組織に由来する *in vitro* の 3D 細胞集合体であるオルガノイドを作成し、それより分泌される細胞外小胞体中の microRNA を抽出する。同患者の尿から microRNA を抽出し、各々マイクロアレイ解析をおこない、microRNA の発現パターンを調査する。またヒトの正常脳アストロサイトを培養し、そのアストロサイトから分泌される microRNA を同様に抽出する。また健常者の尿から microRNA を抽出し、正常脳アストロサイト由来の microRNA と健常者の尿由来の microRNA をマイクロアレイ解析し、発現パターンの差異を調査する。これらふたつの解析から、脳腫瘍患者の尿に含まれている特徴的な microRNA に着目し、バイオマーカー候補とする。またそのバイオマーカーの機能解析もおこない、どのような性質をもつ microRNA であるか明らかにする。

## 3) 複数個のバイオマーカーを組み合わせ、脳腫瘍患者と健常者をもっとも正確に判別できる方法を検索する

microRNA は 2000 種類以上存在し、発現値の程度なども考慮すると、ほぼ無限と思われる組み合わせが存在する。そのため機械学習の手法の一つである、L1 正則化を使用し、2) で絞り込んだバイオマーカーをさらに絞りこみ、もっとも高精度に判別できる発現パターンを明らかにする。その発現パターンを多くの健常人と脳腫瘍患者の尿中 microRNA の発現パターンに当てはめ、どの程度正確に判別が可能か validation を行う。

## 関連分野における本研究の特筆すべき点

本研究の特筆すべき点として尿を利用するというリキッドバイオプシーであるという点にある。近年脳腫瘍におけるリキッドバイオプシーは血液や髄液を利用したものは多く認めるが、尿でのリキッドバイオプシーを達成できたという報告がない。これは従来から体液中の microRNA 収集法のゴールドスタンダードとされている超遠心法では、約 2 日かけ、20mL の尿からわずか 300 種類程度の microRNA を収集できるにすぎなかった。しかし本研究を開始するうえで基盤となるナノワイヤ技術は、わずか 40 分で、1ml の尿から 1300 種類をこえる microRNA を収集できることがわかった (Yasui T, et al. *Science Adv.* 2017.)。この技術を応用させ装置化することによって、微量尿から多くの microRNA を収集でき、脳腫瘍のスクリーニングを正確に行なえる可能性を秘めている。

## 本研究の将来期待される点

同様の方法を用いて、肺がん等の他のがんも尿で高精度に診断できる可能性が高いと考える。それを達成することで、わずかな尿を使用し、脳腫瘍だけではなく、多種類のがんを同時に発見できる可能性があると考えられる。また尿は無侵襲に自分自身で採取が可能であ

り、繰り返し採取することもできるため、例えば自宅における検査キットの開発や、腫瘍のスクリーニングのみならず、治療効果判定や再発予測にも応用できる可能性がある。

### 本研究に関連する代表的な原書学術論文（1編）

1. Kitano Y, Aoki K, Ohka F, Yamazaki S, Motomura K, Tanahashi K, Hirano M, Naganawa T, Iida M, Shiraki Y, Nishikawa T, Shimizu H, Yamaguchi J, Maeda S, Suzuki H, Wakabayashi T, Baba Y, Yasui T, Natsume A. Urinary MicroRNA-Based Diagnostic Model for Central Nervous System Tumors Using Nanowire Scaffolds. *ACS Appl Mater Interfaces*. 13(15):17316-17329, 2021.

### 略歴

2010年 鈴鹿回生病院で研修  
2012年 鈴鹿回生病院脳神経外科医員 勤務  
2014年 伊勢赤十字病院脳神経外科医員 勤務  
2016年 三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 入学  
2018年 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学特別研究学生 国内留学  
2020年 三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 単位取得満期退学  
2021年 伊勢赤十字病院脳神経外科医員 勤務  
2022年 三重大学医学部附属病院脳神経外科助教 勤務

### 専門分野

脳神経外科学

### 医学博士、専門医資格など

三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 医学博士  
日本脳神経外科学専門医・指導医、がん治療認定医、日本脳卒中学会専門医・指導医  
日本血管内治療学会脳血栓回収療法実施医