

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： ポリマー製フォトニック結晶を用いたアルツハイマー病高感度診断用
センサーの開発

2. 研究開発代表者： 遠藤 達郎（公立大学法人 大阪府立大学大学院）

3. 研究開発の成果

高齢化社会が本格化するなか、日本の認知症患者は 400 万人を超えるといわれる。認知症は介護負担が大きく、社会に対する負の経済的インパクトも大きいことから、認知症疾患の中でも最も頻度の高いアルツハイマー病(AD)の治療法開発は急務である。既にいくつかの新しい治療薬が開発され、欧米では臨床治験も開始されているが、治療薬の効果判定に不可欠な正しい診断と進行度評価の標準化を実現するための AD の客観的指標は現在のところ存在しない。そのため、AD 進行および予備軍である軽度認知障害(MCI)から AD への変化を反映する代理バイオマーカー確立を目指し、米国および日本で正常者・患者群の大規模観察研究が進行している。代理バイオマーカーとして有望視されているのは、脳イメージングと体液生化学マーカー或いはその組み合わせである。生化学マーカーには髄液中のアミロイド β (A β)やタウといったタンパク質濃度が調べられているが、これらの測定には ELISA 法や Western blot 法、質量分析法が用いられることが多かった。しかしこれら測定法は①操作が煩雑②専門技師が必要③専門機関への検査委託が必要④高コストといった課題があり、特に市中病院での検査は困難であった。上記課題を解決することは、将来 AD 大規模観察研究の成果として代理バイオマーカーが確立され、市中病院における AD の日常的な保険診療において、体液生化学マーカーを大量に測定する必要が出てくることを見据えた際に、重要かつ必要不可欠な施策である。

上記背景から本研究開発は、ナノインプリントリソグラフィ(NIL)を用いてポリマーフィルム上へ作製した光学デバイス「フォトニック結晶(PhC)」が、抗原抗体反応に起因する屈折率変化によって光学特性が変化することを利用し、簡便に AD の体液生化学バイオマーカー定量が可能なバイオセンサー開発を行った。本研究開発の成果は以下の通りである。

① ポリマー製フォトニック結晶の光学特性評価用簡易測定系の開発

市販の光学部品（ファイバー型分光光度計・白色光源・光ファイバー）を用いて光学特性評価が可能な測定系を構築した。また、構築した測定系を用いて①A β の凝集挙動の非染色検出、②抗原抗体反応を用いた A β の検出・定量を行った。その結果作製したフォトニック結晶は、①A β 凝集塊が大きくなることでフォトニック結晶周囲の屈折率が変化し、併せて光学特性の変化も観察された。さらに、走査型電子顕微鏡観察を行ったところ、凝集開始 12 時間で凝集塊直径が約 1 μ m となることが観察された。また、滴下した A β 溶液の濃度に依存して光学特性変化が観察され、100 fg/ml の A β に対しても光学特性変化を観察することができた。

② ポリマー製フォトニック結晶を用いた生体試料中のアルツハイマー病バイオマーカー検出・定量実験

項目①より得られた成果から、アルツハイマー病患者脳髄液・血清を用いて A β の検出・定量実験を行った。その結果、酵素免疫測定法・Western blot 法を用いて得られた結果と同等の濃度を示し、実試料においても有用であることを明らかにすることができた。