

身体の細胞から分泌されるエクソソーム分析は画期的な健康診断を可能にします

<https://lnkd.in/eR3WASWA>



身体の細胞から分泌される膜小胞であるエクソソームを「読み取る」ことで、疾病・疾患を診断し、治療に役立てることができる診断技術を我々はこれまでに確立しました。現在、我々はエクソソーム分析に基づく診断アプリケーション開発に焦点を当てています。

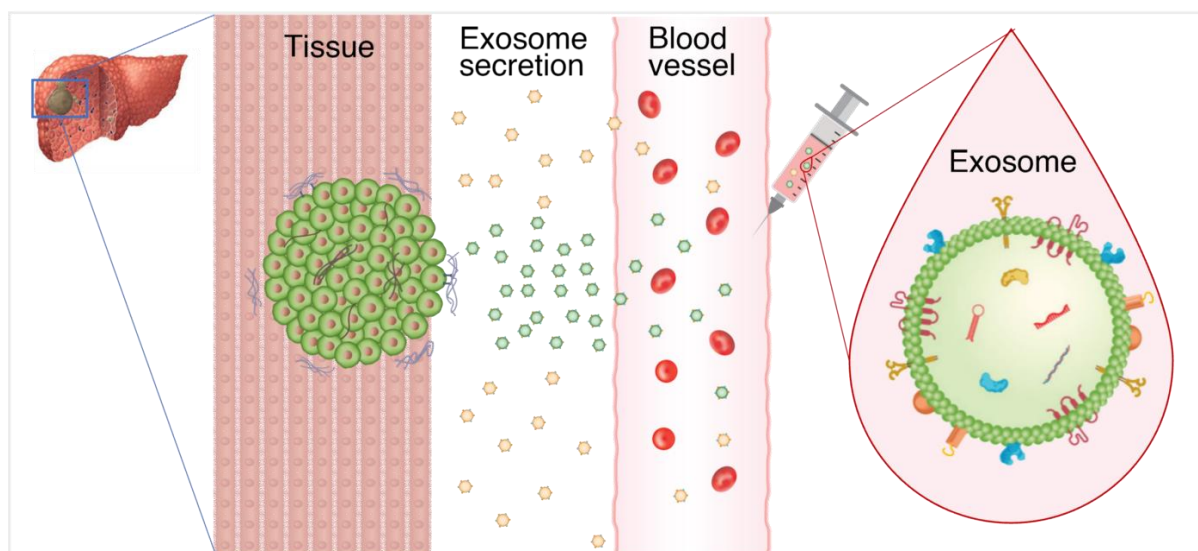
エクソソーム分析がどのような新しい病気診断方法であるか説明いたします。次に、これに関連する3つのエンジニアリング上の課題を特定します。最後に、Murslaのプラットフォームなどの新しい

テクノロジーによってこれらの課題をどのように克服できるかについて説明します。

エクソソーム分析を活用すると、病気の診断方法に革新をもたらします

エクソソームは私たちの身体の細胞から分泌される脂質膜小胞（「泡」のようなもの）です。エクソソームは、DNA、RNA、タンパク質などの生物学的情報を体内で長距離を移動し、輸送することができます。エクソソームは、血液、尿、汗、唾液などのすべての生体液に含まれています。

私たちの細胞は、健康状態や疾病・疾患の状態を反映する多数のエクソソームを生体液に分泌します。エクソソームに含まれる重要な情報は、採血をすることにより医学的な解析をすることができます。この解析手法はリキッドバイオプシーと呼ばれ、生体組織診断とは異なる、低侵襲性の診断技術です。生体組織診断は現在、疾患診断に広く用いられていますが、診断のために患部の組織の一部をメスや針を使って切り取るため、侵襲的な診断方法です。一方、リキッドバイオプシーは非侵襲的であるため、がん検診などの日常的な[疾病・疾患診断を可能とする新しい診断方法です](#)。現在、癌を患っている方々の90%は、癌が体内にあることに気付いていないと言われています。したがって、早期にがん検診を行い、診断することにより、年間数百万人の命を救うことができます。



肝臓がんのエクソソームによるリキッドバイオプシーの概念図

この10年間のうちに、ハイスループットDNAシーケンシング技術が利用可能となり、癌診断に用いる第1世代のリキッドバイオプシー診断技術が実用化しました。第1世代のリキッドバイオプシー診断技術は、循環遊離DNA (cfDNA) と呼ばれる血中に遊離している死にかけた癌細胞情報の分析に基づいています。血液中のcfDNAのごく一部は、特定の変異、あるいはメチル化/断片化パターンを示すため、正常者を癌と診断してしまう可能性があります。

第1世代のリキッドバイオプシー診断技術は、新しい診断技術として大きく発展する可能性があります。通常、病院において、普及を妨げる さまざまな制約があります。特に、検査結果が陽性であっても、患者が実際に病気にかかっている可能性は低いという問題があります。これは、診断能の優れた検査でも有病率が低くなると陽性予測値が低くなることに相当します (COVID-19パンデミックにおいて、陽性予測値がいかに重要であるかを理解している方もおられるかもしれません)。研究者、臨床医、および患者は現在、より診断能の優れた次世代のリキッドバイオプシー診断技術が実用化することを期待しています。

次世代のエクソソーム分析は、より優れた診断方法を提供し、疾病・疾患のより正確な診断を可能にします：

(i) エクソソームは、細胞核におけるDNAに加えて、タンパク質、RNA、脂質、代謝物など、親細胞における生物学的情報を内包しています。

(ii) エクソソームには、それらがどのような細胞から放出されたのかを示す起源組織マーカーが含まれています。たとえば、「肝臓で作られた」エクソソームには、特定のタンパク質マーカーが含まれています。

(iii) エクソソームは、死にかけている細胞だけではなく、病気の初期段階の生きている細胞からも継続的に分泌されます。

エクソソーム分析による診断が通常の病院で実施されることを妨げているのは何ですか¹。

リキッドバイオプシーによるエクソソーム分析を行うには、主に3つの課題があります。

- (1) 血液から疾患に関連するエクソソームを効率的に分離すること。
- (2) エクソソーム中に含まれる、DNA、RNA、タンパク質などの生物学的情報を、十分な精度と信頼性で評価すること。
- (3) 臨床使用に向けてこれらのプロセスをスケールアップすること。

(1) 血液からの疾患関連エクソソームの効率的な分離

血液に含まれる成分は非常に複雑です。そのため、血液サンプルは精製しない限り、病気の診断に使用することはできません。理想的には、エクソソームの小胞を維持しながら、病気に関連するエクソソーム（「汚染物質」）ではない粒子をできるだけ多く除去することが望まれます。さまざまな手法を単独または組み合わせて、サイズ、密度、抗原の種類、さらには電荷によって血液から診断に必要なエクソソームを分離します。

しかし実際には、上記の技術は、目的のエクソソームを単離するには十分ではありません。これにはいくつかの理由があります。まず、エクソソームの大部分は、分離プロセス中に汚染物質とともに小胞構造が破壊または廃棄されます。さらに、精製されたサンプルには、リポタンパク質などの非エクソソーム汚染物質が多数含まれます。これらの汚染物質は、サイズと密度は似ていますが、診断に使用するエクソソームと比較して1000倍豊富に血液中に含まれています。最後に、疾病・疾患を有する患者におけるエクソソームは、99%が健康な組織に由来するもので構成されており、これら健康な組織由来のエクソソームは病状を示しません。

(2) 十分な精度と信頼性を備えたエクソソーム内の生物学的情報の特性評価

まず血液サンプルを精製すると、疾患に関連するエクソソームを容易に解析することができます。エクソソーム内のDNA、RNA、タンパク質などの生物学的情報は、病気の潜在的なバイオマーカー候補です。核酸（DNAやRNAなど）、タンパク質、脂質、代謝物を部分的に分析できる手法はいくつかあります。これらの手法には、ターゲットを絞った方法（PCR、[ELISA](#)など）、あるいはターゲットを絞らない方法（[NGS](#)、[質量分析](#)など）があります。

残念ながら、これらの方法のいずれも、病気に関連するエクソソームに含まれる生物学的情報を分析していることを保証することはできません。これは、感度が十分でない場合や、感度が高い場合に、誤って間違った成分を検出する可能性があるためです。

(3) 臨床使用のためにプロセスをスケールアップする

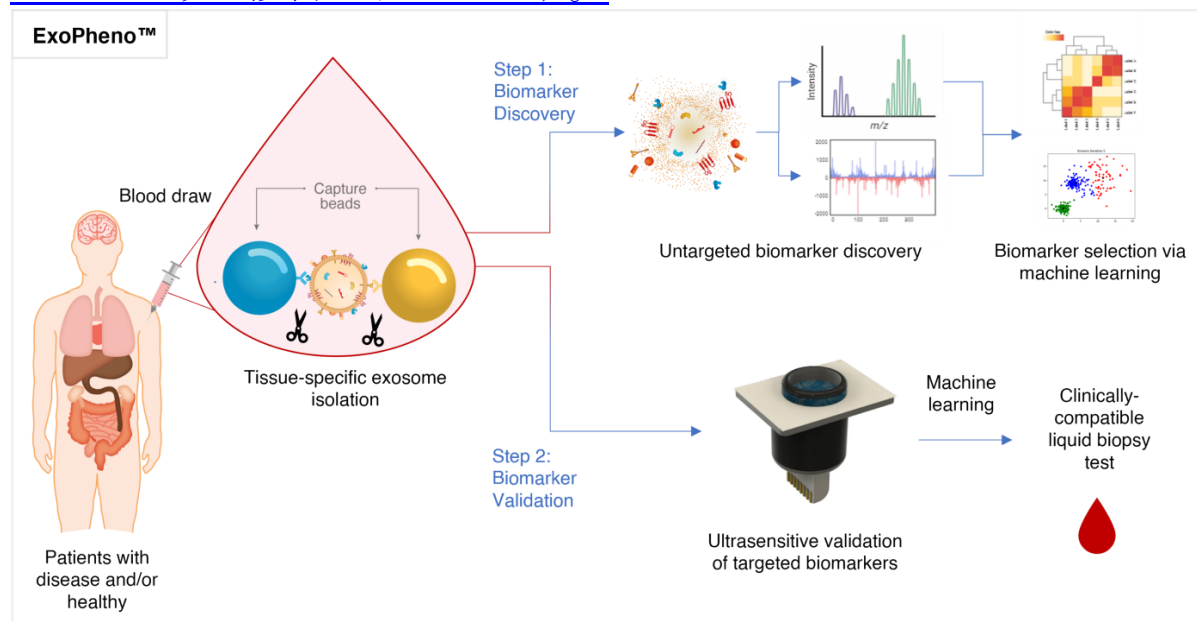
ターゲットを絞らない特性評価には多くの変動性があり、非常にコストがかかり、スループットが低くなります。対照的に、ターゲットを絞った特性評価はより正確で費用効果が高くなりますが、バイオマーカーターゲットの事前知識が必要になります（これはこれまでに必ずしも十分な調査が行われていません）。さらに、高度なターゲティングシステムは、それ自体のスループットが比較的低くなります。最後に、分離と特性評価には、一般に、高価で専門的な検査機器によって提供され、さらにそれらの検査機器を扱う資格のある高度な技術的担当者が必要です。

新しいエクソソーム技術により、次世代のリキッドバイオプシー検査が可能になります

上記の課題の解決に向けて、世界中のさまざまな公的および私的なエクソソーム研究グループにおいて、分離、特性評価、スケーラビリティを改善するための継続的な取り組みがあります。

我々Murslaは、2019年以来、これらのエンジニアリングの課題に対処して克服するための新しいテクノロジーの開発に取り組んできました。 ExoPheno™と呼ばれるその[新しいテクノロジープラットフォームは、疾患関連のエクソソームの分離を改善し、新しい超高感度](#)

特性評価システムを提供し、ハイスループットの臨床使用と互換性があるように設計されています。



ExoPheno™検査の流れ：エクソソーム分析から次世代リキッドバイオプシーテストの開発まで

疾患に関連するエクソソームの分離を最適化するために、Murslaは、健康な臓器やその他の汚染物質からのほとんどのエクソソームの除去を容易にする独自の起源組織マーカーを検証しました。超高感度の特性評価を実現するために、2つのシステムを開発しました。(i) 非標的バイオマーカー発見のための独自のマルチオミクスシーケンシングワークフローと (ii) 標的バイオマーカーの超高感度検証のための新しいシステム（特許取得済み）です。最後に、ハイスループットの臨床使用のために、Murslaは、あらゆるバイオラボで標準となっている96ウェルプレートフォーマットで使用できるワークフローを開発しました。これらのワークフローは、大量のデータを操作してテスト予測を改善する革新的な機械学習手法を利用しています。

本資料では、エクソソーム分析が次世代のリキッドバイオプシーソリューションにどのようにつながるかを説明しました。現時点で、既存の診断技術では、期待される効率でエクソソームを「読み取る」

ことができていない理由について説明しました。最後に、 Mursla社が開発した新しいプラットフォームが、エクソソーム分析手法を通常の病院における疾病・疾患の診断に活用されるまでの道筋を示しました。

最後になりますが、10年間以内に我々は画期的なエクソソーム分析を用いた疾病・疾患の診断技術を提供し、癌や神経変性疾患などの慢性疾患の診断手法を改革する技術を提供できると私は信じています。次のブログ記事では、我々の技術をすべての人が利用できるようにするための具体的な臨床手順について説明します。

PS : Murslaは、特許取得済みの技術と今後の臨床戦略に関する詳細を今後数週間で公開する予定です。乞うご期待！

私について

私はバイオテクノロジーの起業家であり、発明者であり、英国ケンブリッジに本社並びに開発拠点を置き、エクソソームの生物医学的診断応用に焦点を当てている企業であるMurslaの創設者兼CEOです。私は、JPモルガンでバイオテクノロジー投資銀行家として、HECパリで経営学修士号を取得した後、ケンブリッジ大学キャベンディッシュ研究所 (Cavendish Lab) で生物物理学のトレーニングを受けました。

¹上記の技術的限界にもかかわらず、現在、尿からのエクソソームのRNAに部分的に依存する2つの商業化されたテストがあります。最初のテストは、境界性PSA血中濃度の男性が前立腺生検を検討すべきかどうかを評価することです。2番目のテストは腎臓移植拒絶テストです。