

磁気チップを用いた単一細胞レベルでの細胞間相互作用の

網羅的解析法の開発

企画管理部 P J 推進担当 *小幡勤

富山大学 医学部 免疫学 岸裕幸 近藤佐千子 本多立

1 緒言

近年、大手製薬メーカーが、ヒトの免疫力を応用して病気を治療する「抗体医薬」を次世代新薬として注目し、開発を始めている。抗体医薬は、従来の医薬品と比較してその高い薬効、低副作用などの特徴から次世代のテーラーメイド医療を支える基盤医薬の一つとして大きな期待が持たれている。

その抗体医薬の効果的な開発のためには、体内で免疫機能を司るリンパ球などの免疫細胞の機能を網羅的に解析し、その上で個々の細胞の相互作用を綿密に調査する必要がある。しかしながら、DNAやタンパク質を対象としたシステムの開発・実用化と比較して、免疫細胞の抗体産生機能を網羅的に解析するシステムは、未だ実用化される段階には至っていない。

本研究では、多数の細胞を単一細胞レベルで高効率に解析、回収できるデバイスを開発し、そのデバイスを用いた個々の細胞間相互作用を解析できるシステムを開発することを目的とする。

2 磁気チップの仕様

新規デバイスは、ガラス上に数万個以上の超微小磁気スポットが形成されたものである。基板となるガラスは、従来のDNAマイクロアレイ用スキャナーにて評価が可能な様に、スライドガラスを採用する。スライドガラス上に、MEMSや半導体集積回路製造の要素技術であるフォトリソグラフィ工程、薄膜作製工程、エッチング工程を駆使して、マイクロスポット磁性薄膜を作製する。スポットのサイズは、細胞の捕集効率等から適宜選択する必要があるが、たとえば免疫細胞の一つであるBリンパ球は、約8ミクロン程度の大きさであるので、数ミクロン～10ミクロン程度の大きさが最適であると考えられる。スポット形状も磁束形状や、評価システムなどの観点から適宜設計する。

以上の細胞捕集用デバイスを用いて、以下の手順によ

より個々の細胞間相互作用を評価するシステムを構築する。まず、デバイス上に抗原となる刺激細胞を一樣に培養する。培養した刺激細胞の上に、磁気ビーズ修飾したBリンパ球を播種する。播種されたBリンパ球はそれぞれマイクロスポット磁性薄膜1つに1個のBリンパ球が捕獲される。この時点で刺激細胞に反応した抗原特異的なBリンパ球の細胞内Ca²⁺イオンが増加することから、この細胞内Ca²⁺イオン濃度を観測することで刺激細胞に反応したBリンパ球の反応を知ることができる。またマイクロスポット磁性薄膜は、規則正しく整列してデバイス上に配置されているため、その位置は一義的に特定可能である。よって、本デバイスをマイクロアレイスキャナーを用いて刺激前後の状態を観測することで、抗原特異的なBリンパ球を容易に特定できる。位置を特定されたBリンパ球は、マイクロマニピュレータなどによって回収する。

3 試作と評価

試作は、スライドガラス上Ni薄膜スポットを作製することでおこなった。10ミクロンのスポットパターンはフォトリソグラフィによって実現し、約45,000個のスポットパターンを作製した。

スポットの捕集性能を評価するために、約5ミクロンの磁気ビーズをチップ上に播種し、ビーズがスポットに固定されるかを観察することで評価した。播種のバラツキによるムラが見られたものの、スポット1つに1つのビーズが捕集されることが確認できた。

4 まとめ

今後、さらに磁気薄膜の高性能化を実現し、磁気ビーズ修飾した細胞の捕集を試みる予定である。

本研究は平成17年度文部科学省・科学技術研究費・萌芽研究（研究代表者：富山大学、岸裕幸）に基づいて行われた。

*現中央研究所 加工技術課