

**PRESS RELEASE**

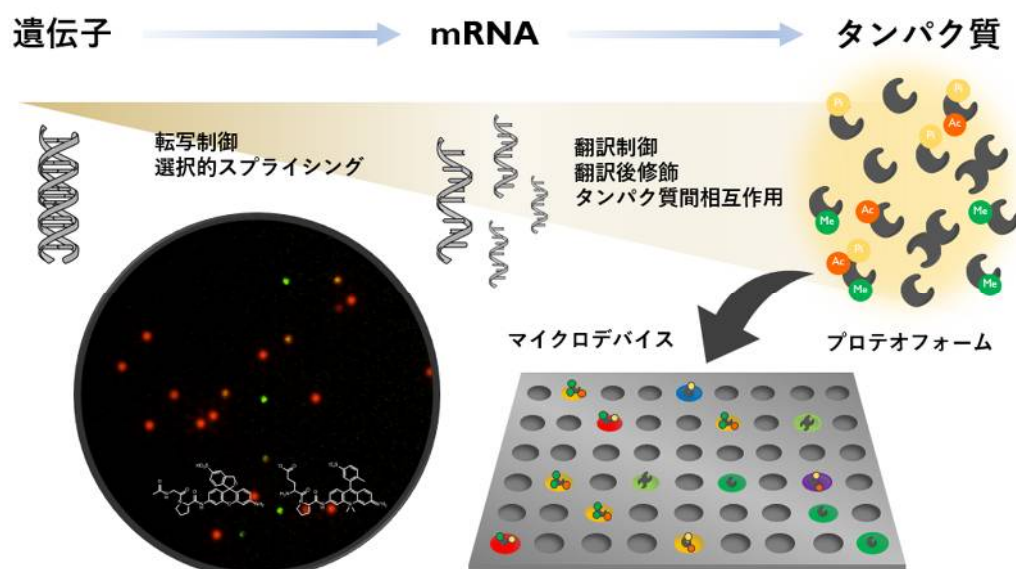
東京大学  
 理化学研究所  
 日本医科大学  
 コウソミル株式会社

## 「1分子計測リキッドバイオプシー」による膵臓がんの 早期発見の実現に向けて

——膵臓がんにて異質な血液中のタンパク質機能変化の自動計測を可能に——

**発表のポイント**

- ◆ 1分子レベルの血液中のタンパク質機能変化を網羅的に解析する「1分子計測リキッドバイオプシー」のプラットフォーム構築を達成した。
- ◆ 膵臓（すいぞう）がん患者の血液中における酵素活性異常を精確に計測可能であることが確かめられた。
- ◆ 「1分子計測リキッドバイオプシー」技術の社会実装に向けた取り組みの大幅な加速が期待される。



タンパク質の機能を1分子レベルで解析する方法論に基づく次世代疾患診断プラットフォームの概念。セントラルドグマの中でタンパク質は多様な個性（プロテオフォーム）を獲得する。1分子レベルのタンパク質の活性を個別に評価することで、プロテオフォームごとの異なる活性を評価することを可能とする。

**概要**

東京大学大学院薬学系研究科の小松徹准教授、坂本眞伍特任研究員（研究当時）、平出秀人特任研究員（研究当時）、水野忠快助教、浦野泰照教授、理化学研究所開拓研究所の渡邊力也主任研究員、日本医科大学大学院医学研究科の本田一文大学院教授らの研究グループは、自動計測

系に適した1分子酵素活性計測系を用いて血液サンプル中の1分子レベルの酵素活性を網羅的に計測する方法論を開発し、*Cell Biomaterials* 誌に発表しました。

1分子レベルの酵素活性計測技術は1960年代に最初の原理提案がなされ(参考文献1)、2000年代に入ってから本邦の研究者らによる研究を通じてタンパク質の分子個性を解析する方法論として発展を遂げてきました(参考文献2)。2020年代に入ってから、本方法論を用いて多様なタンパク質を含む生体サンプル中に含まれる酵素を網羅的に解析して表現型や疾患に関わるプロテオフォーム(注1)レベルの機能変化を解析するsingle-molecule enzyme activity profiling (SEAP)(注2)の方法論が提案され、特に血液中の疾患関連酵素を高感度に検出することによる疾患診断の可能性が提唱されていました(参考文献3, 4)。今回、計測のプロセスを自動化し、高い再現性をもってSEAPのデータ取得をおこなうことができるプラットフォームが確立されたことで、血液中の1分子酵素活性データの安定的な取得が可能となり、血液中の1分子レベルのタンパク質機能を検出することで疾患の発見、診断をおこなう「1分子計測リキッドバイオプシー(注3)」の実用化が大幅に加速することが期待されます(図1)。

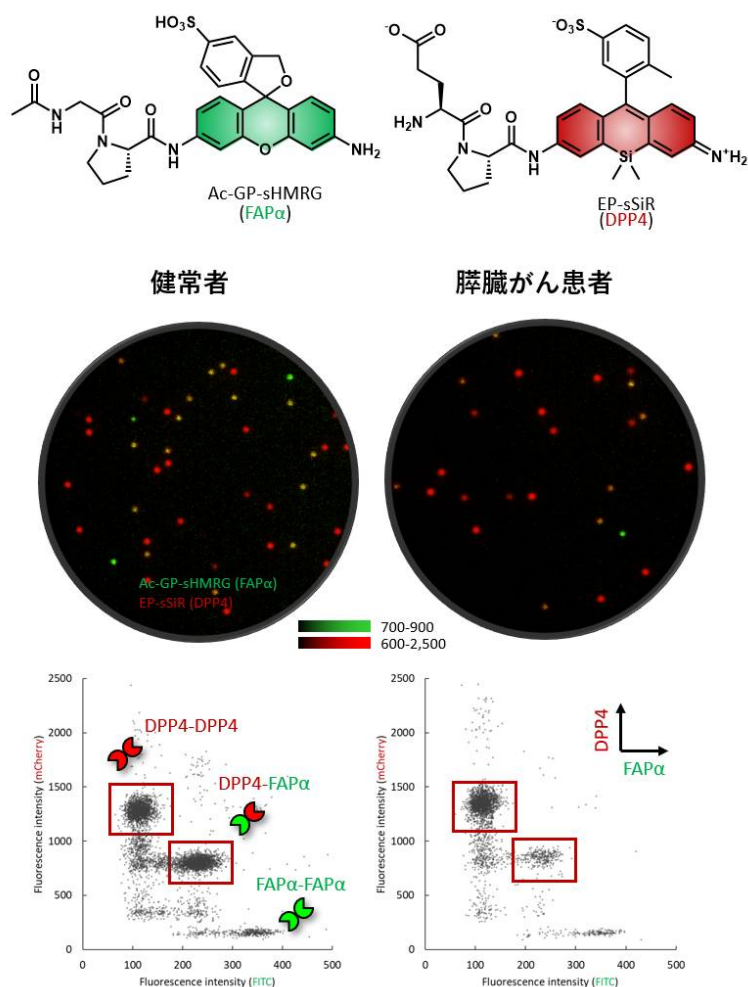


図1：上：本研究で開発した蛍光プローブの構造、中：膵臓がん患者血液サンプル中のDPP4-FAP $\alpha$ の1分子酵素活性(赤い点が1分子のDPP4、緑色の点が1分子のFAP $\alpha$ 、黄色い点がDPP4、FAP $\alpha$ 両者の活性を有する分子種)、下：計測データの解析結果。

## 発表内容

現在、血液などの簡便に採取可能な生体サンプルを用いて疾患に関係する情報を得て疾患の発見、診断を助けるリキッドバイオプシー技術の開発が広く進められていますが、その多くはセントラルドグマの上流にある遺伝子、mRNA レベルの変化を検出することを主としています。しかしながら、全ての疾患の成り立ちは遺伝子の変異のみによってこれを説明することは難しく、これは、遺伝子レベルの変化の理解から、細胞の機能の本質を担うタンパク質機能レベルの変化を説明することの困難さに起因していると考えられています。特に、同じ遺伝子に起因しても翻訳後修飾やタンパク質間相互作用の違いに基づく異なるタンパク質分子「プロテオフォーム」レベルのタンパク質機能解析を可能とする方法論およびこれに基づくリキッドバイオプシー技術はほとんど開発されておらず、タンパク質機能解析における次世代技術の柱として開発の進展が待たれている状況にあります（参考文献 4, 5, 図 2）。

小松准教授、渡邊主任研究員、本田大学院教授らの共同研究グループは、1 分子レベルのタンパク質機能解析をおこなう「1 分子計測技術」を利用し、個々のタンパク質分子をプロテオフォームレベルで区別して高感度に検出する実験系を開発し、疾患と関わるタンパク質機能異常の様子を明らかにする研究を進めてきました。

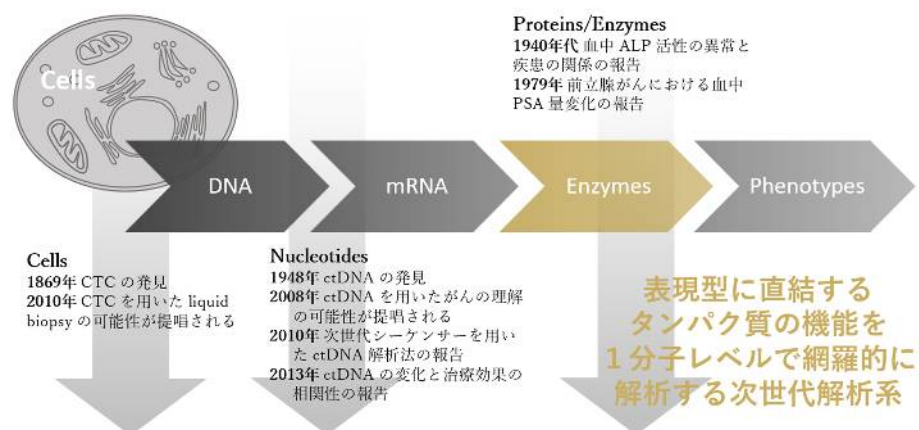


図 2 : リキッドバイオプシーの歴史の中で本研究が占める立ち位置

これまでの研究では、微細加工技術を用いて調整される femtoliter droplet assay device (FRAD) 型のマイクロ流体デバイス (注 4) が広く用いられ、大量のアッセイを規格化しておこなうことが困難でしたが (参考文献 3, 6)、大量生産が可能な cyclic olefin polymer (COP) 型のマイクロ流体デバイスを用いた 1 分子計測系に利用可能な蛍光プローブ群を新たに開発することで、これを用いた自動計測により、大量の 1 分子酵素活性計測データを安定して取得することが可能となりました (図 3 上)。

これにより、SEAP 法を用いた血液中の疾患関連酵素の機能解析を高い信頼性をもっておこなうことが可能となり、1 分子計測リキッドバイオプシーの実用化が大きく進むことが期待されます。

そして、本研究プラットフォームを用いて複数の酵素を異なる蛍光色で独自計測可能な仕組みを構築し、血液サンプルの解析をおこなったところ、dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (注 5) と fibroblast activating protein $\alpha$  (FAP $\alpha$ ) (注 6) という 2 種類の酵素の複合体に相当する分子種が血液中に多数存在することを見出し、血液中の本分子の存在割合が膵臓がん患者の血漿サンプル中で顕著に減少することが見出されました (図 3 下)。

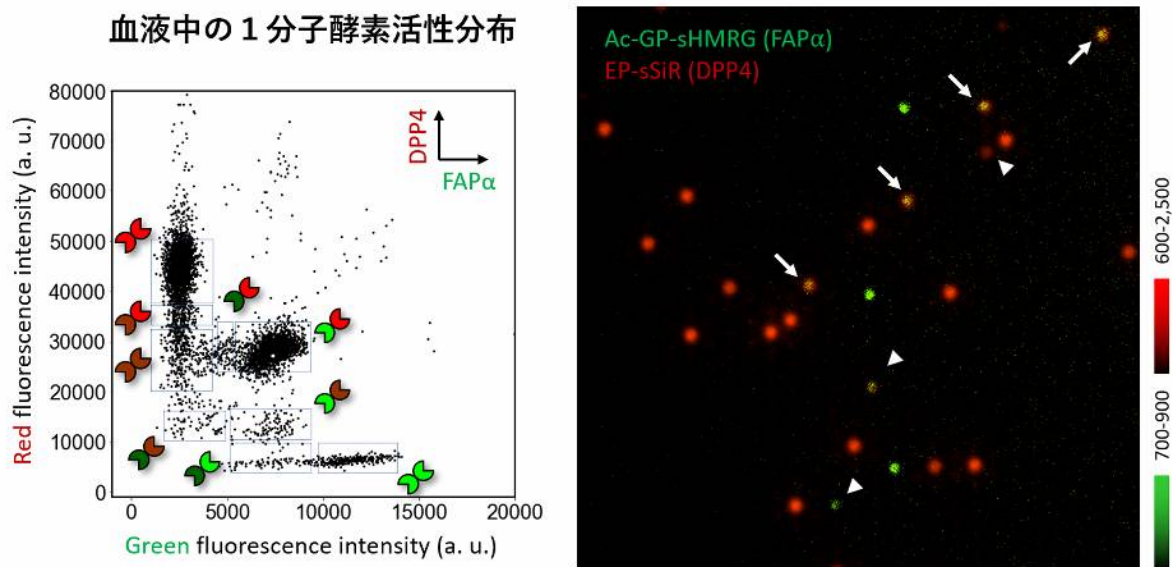
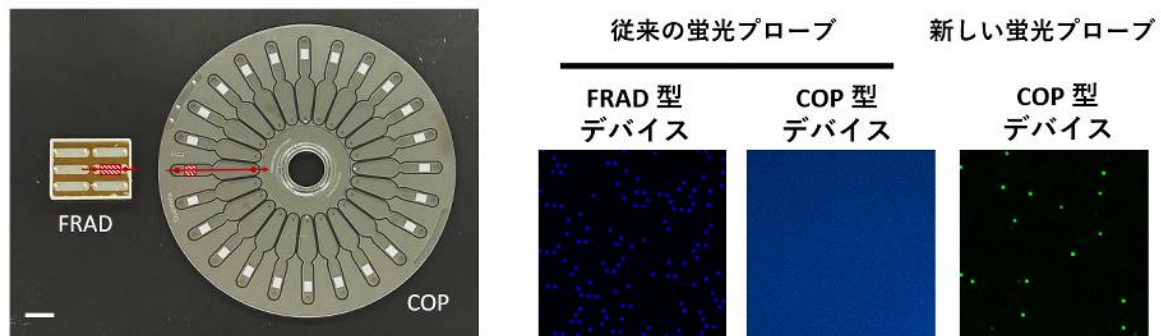


図 3 : 上 : 本研究で用いられたマイクロ流体デバイスの写真、下 : 大量生産が可能な COP 型マイクロデバイスを使った計測により見出された血液中の多様な DPP4-FAP $\alpha$  プロテオフォーム

これまで、DPP4 が血液中に存在することや、DPP4 と FAP $\alpha$  が複合体を形成する可能性があることは過去の個別研究により知られていましたが (参考文献 7, 8)、DPP4-FAP $\alpha$  複合体が血液中において DPP4 の主要なプロテオフォームのひとつとして存在するという事は、本方法論を用いることで初めて明らかとなりました。この複合体は、あらかじめ作られた DPP4 二量体、FAP $\alpha$  二量体を混合するだけでは生成せず、原発臓器で何らかの翻訳後修飾を経て特異な分子種として作られた後に血液中に現れていると考えられ、この分子種が膵臓がん患者の血漿サンプル中で大きく変化することは、原発組織の候補となる膵臓 $\alpha$ 細胞またはがん周辺組織の繊維芽細胞 (DPP4、FAP $\alpha$  を共に高発現する) の機能変化を反映していると考えられます。

膵臓がんにおけるこの分子種の変化は複数の施設に由来する血液検体を用いた解析において高い再現性をもって観察され、特に、早期 (stage I-II) の膵臓がんにおいてもこの変化が観察されることから、本研究を通じて新たに見出された DPP4-FAP $\alpha$  複合体の解析によって膵臓がんの早期発見に資する情報を得ることが可能になると強く期待されます (図 4)。

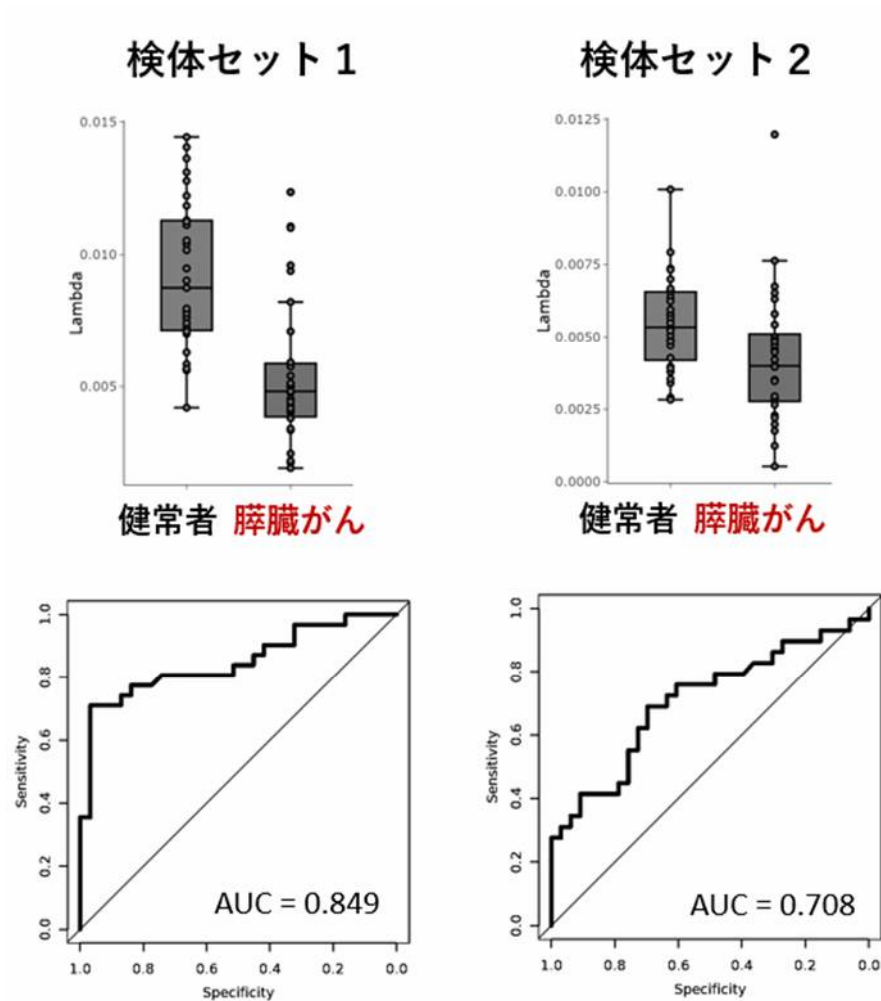


図4：複数の異なる施設に由来する血液サンプルのセット（検体セット1、検体セット2）を用いた膵臓がんにおける分子種の変化の観察。AUC (area under curve) は膵臓がんと健康者をどれくらい見分けることができるかを示す指標。

本研究では、これに合わせて、水野助教を中心とした研究グループにより、1分子計測を用いた酵素活性計測において観察される多様な分子種の活性変化について、これを多次元ヒストグラムとして扱い、AIを用いて特徴量の抽出をおこなうデータ解析プラットフォームの構築をおこないました。これにより、大量の1分子酵素活性計測データを行列として記述することが可能となり、本研究で見出されたような疾患特異的な変化をバイアスがない状態で見出すことや、一連の計測データを他の階層のオミクスデータや表現型の数値表現と見合わせることも可能となり、データサイエンスに基づく現象論の理解の礎となることが期待されます。実際に、本解析系 (DOI: 10.5281/zenodo.18899726 に公開済) を用いることで、膵臓がんにおける複数の酵素種のプロテオフォームレベルの変化を詳細に解析することに成功しています (図5)。

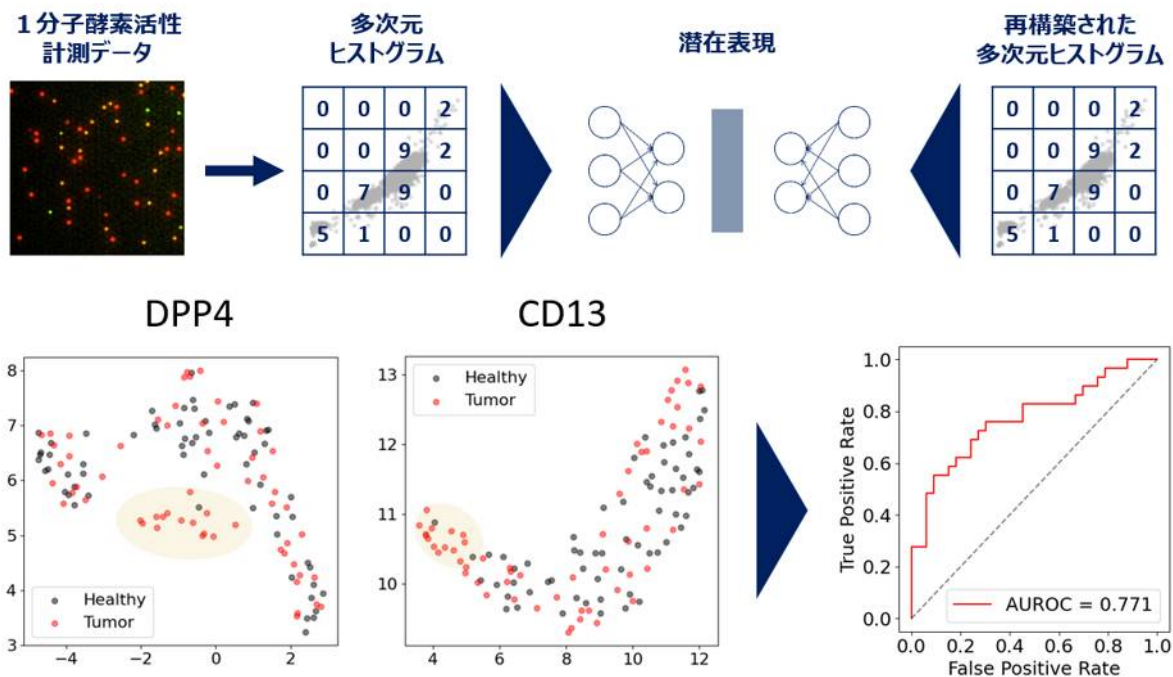


図5：点群解析を用いた1分子計測データからの特徴量の抽出

膵臓がんは難治性のがんとして知られ、今年2月に厚生労働省より発表された全国がん登録5年生存率報告においても、5年生存率が約12%と報告されており（参考文献9）、他の臓器のがんと比較しても著しく低い数字を示す状況が依然として続いています。膵臓がんは自覚症状の少なさから早期発見が困難な一方で、外科手術が可能な早期段階でがんが発見されることでその5年生存率が大幅に向上することが期待されます（参考文献10）。

本技術の社会実装に向けた取り組みとして、科学技術振興機構（JST）大学発新産業創出プログラム（START）事業をはじめとした各種事業による支援を受け、東京大学、理化学研究所らによって成果の知財化が進められました。これらの知財は、START事業の支援を経て設立された1分子計測リキッドバイオプシー技術の社会実装を目指すコウソミル株式会社（代表取締役：鏡味優）に導出されています<sup>注1</sup>。現在、同社において、本発表に含まれるものを含めた複数のマーカーを用い、10,000例規模の症例において膵臓がんの検出可能性を前向きに評価する臨床研究（研究代表者：花田敬士，UMIN試験ID：UMIN000059647）を開始しています。

#### ○関連情報：

「疾患と関わる血液中の酵素活性異常を「1分子」レベルで見分ける技術の開発」（2020/3/12）

[https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0111\\_00017.html](https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0111_00017.html)

「膵臓がんにおける血液中の酵素活性異常の発見」（2024/1/12）

[https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0111\\_90047.html](https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0111_90047.html)

注1:本リリースに関する研究は、東京大学及び理化学研究所、日本医科大学の共同研究です。コウソミル株式会社は、本研究に関連する東京大学、理化学研究所の知財の導出を受け社会実装を目指しておりますが、本共同研究には参加しておりません。

#### ○参考文献:

1. B. Rotman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1961**, *47*, 1981-1991
2. Y. Rondelez et al. *Nat. Biotechnol.* **2005**, *23*, 361-365.
3. S. Sakamoto et al. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eaay0888.
4. T. Komatsu et al. *ACS Cent. Sci.* **2025**, *11*, 1041-1051.
5. R. Aebbersold et al. *Nat. Chem. Biol.* **2018**, *14*, 206-214.
6. H. Noji et al. *Lab Chip* **2022**, *22*, 3092-3109.
7. L. L. Baggio et al. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3766.
8. M. J. Scanlan et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 5657-5661.
9. 厚生労働省, 「2018年全国がん登録5年生存率報告」の結果  
([https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_70382.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_70382.html))
10. J. Ikemoto et al. *J. Gastroenterol.* **2026** (*in press*, DOI: 10.1007/s00535-025-02340-x)

#### 発表者・研究者等情報

東京大学

大学院薬学系研究科

小松 徹 准教授

坂本 眞伍 特任研究員 (研究当時)

平出 秀人 特任研究員 (研究当時)

水野 忠快 助教

浦野 泰照 教授 (兼: 大学院医学系研究科 教授)

理化学研究所

開拓研究所

渡邊 力也 主任研究員

日本医科大学

大学院医学研究科

本田 一文 大学院教授

コウソミル株式会社

鏡味 優 代表取締役

#### 論文情報

雑誌名: *Cell Biomaterials*

題名: Development of single-molecule protease activity analysis platform to elucidate disease-related alterations of circulating proteoform signatures

著者名 : Shingo Sakamoto, Hideto Hiraide, Tadahaya Mizuno, Mayano Minoda, Norimichi Nagano, Misa Suzuki, Nozomi Iwakura, Ayumu Kashiro, Satoshi Nara, Chigusa Morizane, Susumu Hijioka, Kazufumi Honda, Yu Kagami, Rikiya Watanabe, Yasuteru Urano, and Toru Komatsu

DOI: 10.1016/j.celbio.2026.100456

URL: [https://www.cell.com/cell-biomaterials/fulltext/S3050-5623\(26\)00112-1](https://www.cell.com/cell-biomaterials/fulltext/S3050-5623(26)00112-1)

## 研究助成

本研究は、国立研究開発法人 科学技術振興機構(JST) 大学発新産業創出プログラム(START) プロジェクト支援型「1分子計測リキッドバイオプシーの事業化(課題番号:20353017)」、創発的研究支援事業「Proteoform レベルのタンパク質機能解析に基づく疾患の理解の深化(課題番号:24012649)」、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED) FORCE「Proteoform レベルの酵素機能網羅的解析に基づく疾患診断技術の開発(課題番号:22581634)」、次世代がん医療加速化研究事業「プロテアーゼを包括する1分子高活性バイオマーカーを利用した膵臓がん早期診断技術の開発(課題番号:25131640)」、科研費「基盤研究(B)(課題番号:19H02846, 22H02217, 25K01911)」、科研費「学術変革領域研究(A)(課題番号:21A303)」、公益財団法人内藤記念科学振興財団、公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団、公益財団法人 中外創薬科学財団、公益財団法人 MSD 生命科学財団、公益財団法人 篷庵社等の支援により実施されました。

## 用語解説

- (注1) プロテオフォーム: タンパク質の機能修飾に関わる翻訳後修飾、タンパク質間相互作用などによって異なる物理化学的状態にあるタンパク質分子を指す用語。プロテオフォームレベルのタンパク質の機能理解は今後の生命科学の重要な柱のひとつと考えられている。
- (注2) Single-molecule enzyme activity profiling (SEAP): 1分子計測技術を用いて、酵素の異なる生化学的性質によって異なるプロテオフォームに由来する活性を識別して個別に網羅計測をおこなうことを可能にする方法論。2020年に小松准教授、渡邊主任研究員らの研究グループによって提案された(参考文献3)
- (注3) リキッドバイオプシー: 血液、尿、唾液などの比較的容易に入手可能な体液サンプル中の生体分子の解析に基づいて病気を診断する手法。安価で繰り返しの検査が可能であるなどの利点から、疾患の早期発見や層別化、治療効果のモニタリング、予後予測などに有用であるとして発展が期待されている。
- (注4) マイクロ流体デバイス: 微細な流路に液体や気体を流し、標的を検出する反応/分析を実施するよう設計されたデバイス。本研究では、微細(10-50 fLサイズ)なりアクタが数十万個並列したマイクロ流体デバイスが用いられている。
- (注5) dipeptidyl peptidase 4 (DPP4): インスリン放出ホルモンのインクレチンなどの生理活性ペプチドの代謝に関わる酵素。II型糖尿病治療薬の標的タンパク質としても知られている。
- (注6) fibroblast activating protein $\alpha$  (FAP $\alpha$ ): DPP4と高い構造/活性類似性を有する酵素。表皮細胞や膵臓の $\alpha$ 細胞など、限られた細胞種が本酵素を発現していることが知られている。

## 問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学 大学院薬学系研究科

准教授 小松 徹 (こまつ とおる)

Tel : 03-5841-1075 E-mail : komatsu@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

東京大学 大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

理化学研究所 広報部 報道担当

Tel : 050-3495-0247 E-mail : ex-press@ml.riken.jp

日本医科大学先端医学研究所事務室

Tel : 03-3822-2131

E-mail : sentankenjimushitsu.group@nms.ac.jp

〈膵臓がんバイオマーカーの社会実装に向けた取り組みに関する問合せ〉

コウソミル株式会社

鏡味 優 (かがみ ゆう)

TEL : 0120-055-922 E-mail : f-study@cosomil.com