

RNA をロボットに“見せる”

— 次世代バイオセンシングへの挑戦

東京理科大学 先進工学部 機能デザイン工学科 准教授 **梅澤 雅和** うめざわ まさかず

健康状態を見る手段

— 血液検査でわかることは？

バイオセンシングとは何か？ これはバイオの「生物」、センシングの「検知」という意味を合わせ、からだの中の状態すなわち健康状態を知ることのできる技術のことを指します。これは決して研究でしか使われない難しいことではなく、病院での様々な検査や定期的な健康診断などで、様々な「バイオセンシング」が私たちの日常でも使われています。健康診断で行う血液検査や尿検査は、その代表例と言えるでしょう。

【表1】には、皆さんの健康診断でも測定される血液検査の代表的な項目の例を示しました。聞き覚えのあるものもあるのではないのでしょうか？ 他にも、DNA などの代謝物であり多すぎると痛風の原因になる尿酸値【図1】や、がんの早期発見や治療効果のモ

【表1】 現在行われる血液検査の主な項目の例

項目の例	わかること
赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値	貧血
白血球数	感染の有無、生体防御機能
血小板数	血液凝固機能、体内での出血の有無
AST, ALT, γ -GTP 等	肝機能
クレアチニン、尿素窒素	腎機能
糖化ヘモグロビン(Hb1Ac)	過去2ヶ月間の血糖値推移
中性脂肪、LDL コレステロール等	脂質代謝の異常、動脈硬化のリスク

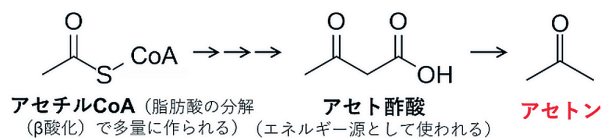
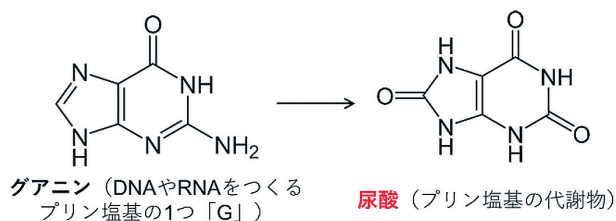
- ✓ AST, ALT, γ -GTP：細胞内（特に肝臓）ではたらく酵素タンパク質
- ✓ クレアチニン：筋肉でのエネルギー産生でクレアチンから作られ、尿に排泄される分子
- ✓ 尿素：タンパク質の分解で生じ、尿に排泄される分子

ニターに使われるがんマーカー分子なども、血液から体内の状態を読み取るための重要な測定項目です。血液検査には、産まれた直後から疾病の早期発見・早期の対処のために行われるものもあります。新生児マススクリーニングといって、血液検査によって代謝酵素の活性の欠損がないかを調べるものです。様々な検知と対処の方法によって私たちの健康は守られているのです。

尿で見る、唾液で見る、汗でも“見える”？

しかし、血液検査のための採血が苦手な人もきっといることでしょう。健康状態を見るのに、注射針の必要な採血の要らない方法もちろんあります。代表的なものは尿検査で、これも誰もが健康診断で経験があると思います。尿検査では、尿中に出るべきものが出ているか（例：クレアチニン）、通常出ないものが出ていないかが調べられます。尿は腎臓において、血液の液体成分がろ過されることから作られますが、このろ過がうまくいってない状態（腎機能低下）では尿に出るべきものの濃度が下がります。一方で、血液中にある大きい分子であるアルブミンタンパク質は通常はこのろ過を受けず、尿中に出てきません。しかし、糖尿病が続くなどして腎臓の毛細血管（糸球体）がボロボロになり、ろ過機能が破綻した状態では、尿中にこの大きいタンパク質が出てきます（腎障害と関係なく、激しい運動の直後には尿中のアルブミンが検出されることもあります）。

他に、誰もが測定できる指標としては血圧、心拍数、体温、呼吸数なども重要な測定項目です（これに意識レベルを加えた5つが「バイタルサイン」と呼ばれます）。血液以外で簡単に採取できる生体試料としては、唾液や汗が挙げられます。例えば、ストレスのかかる状態で上昇するコルチゾールというホルモン。これは血液



【図1】 体内での代謝(化学反応)による尿酸およびアセトンの生成

中を流れてからだの中で働きますが、一部が唾液中に出てきます。唾液中のコルチゾール濃度は血液中のその濃度と相関することから、それが簡便に測れるストレスマーカーとして用いられることがあります(ただし、ストレス以外の要因でも変化することがあるので、この唾液中のコルチゾールだけでストレス負荷の状態がすべてわかるわけではありません)。

尿や唾液ほど多量に採取することはできないものの、汗もバイオセンシングのための測定対象として注目されます。例えば、汗中の塩(イオン)の濃度は体内の電解質濃度や脱水状態の指標になりますし、糖が足りなかったり糖代謝がうまく働かなかったりする状態(インスリン抵抗性で、糖尿病に関連)では、血液中に増えたアセトンが汗にも出てくることが知られています。アセトンというと高校化学でも出てくる揮発性の有機溶媒の代表例で、そんなものが体内でできるのかと思われるかもしれませんが、脂肪を構成する脂肪酸が体内で代謝・分解されるとたしかにアセトンができるのです【図1】。他にも、歩いた後に少しかいた汗の何かを測るだけで重大な病気にかかるのを防げるなら、自分もそれを測ってみたいと思いませんか？

人の発汗量は、皮膚の場所にもよりますが安静時で皮膚1cm²あたり、毎分0.1~2μLとごく微量です。そのため、汗に含まれる物質もごく微量であり何でも検知できるわけではありません。しかし、汗の採取は量にこだわらなければ血液や尿と比べても容易に採取できるため、より簡単なバイオセンシングに活用できる生体試料である可能性を秘めているのです。

DNAの“きょうだい”RNAが秘める健康情報

そんな汗の中には、どんな物質が出てきているのでしょうか？そこには、皮膚の常在菌から出ているものもある一方で、人の体から出た様々な分子もごく微量ながら含まれています。私は本誌2024年8月号に、タンパク質にならない変わったRNAのうち「長いもの」(長鎖非コードRNA)に注目する研究を紹介しましたが¹⁾、汗に出てくる分子では「短いもの」の方に注目しています。

RNAは、私たちの細胞の核にあるDNAを元(“鋳型として”)つくられる、よく似た構造を持った高分子です。DNAと違って人の遺伝情報を保持しているわけではなく、その構造もDNAほど安定ではありませんが、DNAの遺伝情報と同じような「配列」を持っておりそのパターンによって様々な機能や意味を持つのです。なお、DNAを元につくられつつもタンパク質にはならない「短い」RNAはマイクロRNAと呼ばれます。タンパク質にならないことから長年機能がわからず、からだはなぜこのようなゴミを作っているのかと疑問でしかなかった長い時代を経てその機能が明らかになり始めました。このマイクロRNAの機能解明の研究成果は、2024年のノーベル生理学・医学賞の受賞テーマにもなりました。

そのようなマイクロRNAのうち、例えばmiR-21が運動によって汗の中での濃度が上昇することが報告され²⁾、運動の効果として体に起こる変化や、体にかかる負荷とその増減の関連が注目されます。また、マイクロRNAはがんとの関係がよく知られてきていることから、汗の中にあるその配列の特徴をうまく拾うことで、体内のがんの存在や状態を検知できるようになる未来もあるかもしれません。

RNAをロボットに“見せる”チャレンジ

DNAやRNAは、それぞれ「A, G, T, C」および「A, G, U, C」という4種類の「塩基」の順列を持った構造を持っており、その配列パターンは実に多様です。これが10個だけ並んだものですら、その配列は4の10乗で100万を超えるパターン、20個並ぶ配列のパターンは1兆を超えることになります。そのすべてのパターンがからだの中に実際に存在するわけでは

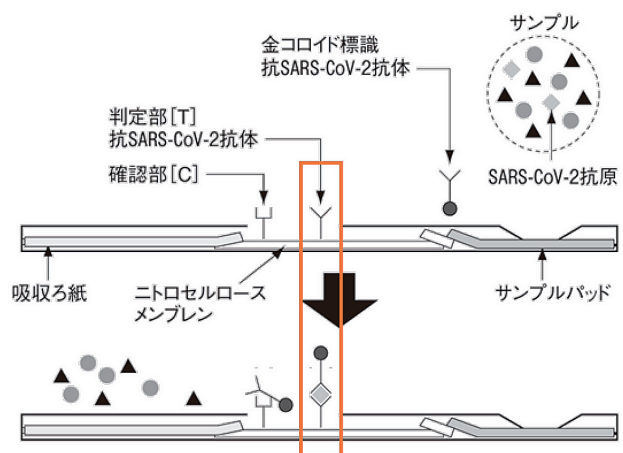
ありませんが、健康に関わる様々な状態に関わる「配列」ごとの「量」が検知できたら、それをロボットに速やかに「見せる」ことができれば…… 従来は“いつどの程度起こるか分からない”からだの不都合な現象の発生を、未然に察知できたりしないのでしょうか？

しかし、ロボットと言えどそこにあるRNAの配列を見分けたりすることはできません。では、いったいロボット（センサー）は、人は、どのようなものだったから見分けることができるのでしょうか？ 人の場合、目に見える波長の範囲の光であれば、視覚によってその色を見分けることができます。硬さに違いのある物体であれば、触覚によってそれを感じ分けることができます。他にも聴覚、嗅覚、味覚、温覚、冷覚、痛覚など、感覚器官の受容器が神経活動に変換できる物理的刺激であれば、私たち人はそれを感じることができるのです。

ではなぜ私たちは、そこにあるRNAの配列が分からないのか？ それは、RNAの構造（塩基配列のパターン）に対応する電磁波や硬さ・形状などの受容器を備えた感覚器官を持っていないからに他なりません（分子レベルではそれを感知できているにも関わらず！）。その「配列」ごとの「量」をロボットに“見せたい”と思っても、その情報をロボットに搭載できるセンサーが受容できる物理量に変換できなければそれは叶いません。では、逆にどのようなものだったらセンサーは受け取ることができるのでしょうか？

汗や皮膚に関連するものを取り上げると、最もよく活用される物理量に電気抵抗（インピーダンス）があります。皮膚の電気抵抗は乾燥している場合よりも汗などで湿っているときの方が下がりますし、汗に含まれる電解質（イオン）の濃度によっても変わります。つまり、電気抵抗のセンサー+αをうまく組み合わせれば、様々な条件や環境により変わる汗の量やその中の塩濃度の変化をロボットに“見せる”ことができるわけですね。

特定の分子の存在の物理量への変換は、生活の中では妊娠の検査や、インフルエンザや新型コロナウイルス感染症などの抗原検査ですでに活用されています。妊娠検査では、妊娠時に体内で増えるホルモンであるhCG（絨毛性ゴナドトロピン）が、感染症の抗原検査ではウイルスのタンパク質が検出のターゲットです。こ



【図2】 新型コロナウイルス検査キットの原理
（ここでは特定のタンパク質が検出のターゲットになっている。）

れらの検査【図2】ではまず、①ターゲットのタンパク質とのみ特異的に結合する抗体（Y）で修飾した金ナノ粒子（●）を用いて、②サンプル中のターゲット（◇）を捕捉します。そして、③このターゲットと金ナノ粒子の複合体を、ターゲットに結合する別の抗体で捕まえて集めることで、見えないターゲット（◇）の存在を金ナノ粒子（●）の濃い赤色で検出します。このように、見えない分子の「存在」をロボットにも見える/感じることでできる「信号」に変える反応を設計することが、いち早く知りたい体内の情報を私たちが知れることに繋がるのです。

RNAについても、既存の分析手法・原理をヒントに「配列」ごとの「量」の情報を別の物理量に変換すればロボットに“見せられる”かもしれない。そんなシステムの構築を、本特集のテーマとした「マルチスケールで人を支える」ためのロボティクスのバイオメディカル技術の「融合研究」の中で私たちは狙っているところです。おっと、紙面の限りが来たようです。関心をお持ちになったそのあなた！是非とも分野を超えたコミュニケーションの扉を叩いてください。

参考文献

- 1) 梅澤雅和「脳の機能を支える血管周囲の病理を制御する—ナノ粒子と機械学習を活用したアプローチ—」, 科学フォーラム, 41(4): 34-39 (2024)
- 2) Karvinen et al., MicroRNAs in extracellular vesicles in sweat change in response to endurance exercise. *Front. Physiol.*, 11: 676 (2020)

