

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」  
(中間評価) 第1回分科会  
資料 5-3

# 「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」

## 事業原簿【公開】

担当部	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 バイオテクノロジー・医療技術部
-----	--

## —目次—

### 概要

#### プロジェクト用語集

#### I. 事業の位置付け・必要性について

1. NEDOの関与の必要性・制度への適合性…………… I-1
  - 1.1 NEDOが関与することの意義…………… I-1
  - 1.2 実施の効果(費用対効果)…………… I-1
2. 事業の背景・目的・位置付け…………… I-3

#### II. 研究開発マネジメントについて

##### II.1. 事業全体のマネジメント

1. 事業の目標…………… II-1
2. 事業の計画内容…………… II-2
  - 2.1 研究開発の内容…………… II-2
  - 2.2 研究開発の実施体制…………… II-4
  - 2.3 研究の運営管理…………… II-7
  - 2.4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性…………… II-8
3. 情勢変化への対応…………… II-8
4. 評価に関する事項…………… II-11

##### II.2. 研究開発項目毎のマネジメント

###### II.2.1. 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

1. 目標…………… II-12
2. 計画内容…………… II-12
  - 2.1 研究開発の内容…………… II-12
  - 2.2 研究開発の実施体制…………… II-14
  - 2.3 研究の運営管理…………… II-15
  - 2.4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性…………… II-15
3. 情勢変化への対応…………… II-15

###### II.2.2. 画像診断システムの研究開発

1. 目標…………… II-15
2. 計画内容…………… II-16
  - 2.1 研究開発の内容…………… II-16
  - 2.2 研究開発の実施体制…………… II-17
  - 2.3 研究の運営管理…………… II-18
  - 2.4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性…………… II-18

3. 情勢変化への対応	II-19
-------------	-------

### II.2.3. 病理画像等認識技術の研究開発

1. 目標	II-19
2. 計画内容	II-20
2.1 研究開発の内容	II-20
2.2 研究開発の実施体制	II-21
2.3 研究の運営管理	II-22
2.4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性	II-23
3. 情勢変化への対応	II-23

### II.2.4. 高精度 X 線治療機器の研究開発

1. 目標	II-23
2. 計画内容	II-24
2.1 研究開発の内容	II-24
2.2 研究開発の実施体制	II-25
2.3 研究の運営管理	II-26
2.4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性	II-26
3. 情勢変化への対応	II-26

## III. 研究開発成果について

1. 事業全体の成果	III-1
2. 研究開発項目毎の成果	III-2
2.1 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発	III-2
2.2 画像診断システムの研究開発	III-6
2.3 病理画像等認識技術の研究開発	III-9
2.4 高精度 X 線治療機器の研究開発	III-12

## IV. 実用化、事業化の見通しについて

1. 事業全体の実用化・事業化の見通し	IV-1
2. 研究開発項目毎の実用化・事業化の見通し	IV-2
2.1 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発	IV-2
2.2 画像診断システムの研究開発	IV-3
2.3 病理画像等認識技術の研究開発	IV-6
2.4 高精度 X 線治療機器の研究開発	IV-8

### (添付資料)

- ・プロジェクト基本計画
- ・技術戦略マップ(分野別技術ロードマップ)
- ・事前評価関連資料(事前評価書、パブリックコメント募集の結果)
- ・特許論文リスト

## 概要

	作成日	平成24年3月9日
制度・施策(プログラム)名	健康安心イノベーションプログラム/ がん超早期診断・治療機器総合研究開発プロジェクト	
事業(プロジェクト)名	がん超早期診断・治療機器の総合研究開発	プロジェクト番号 P10003
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 森本幸博・磯ヶ谷昌文(24年3月現在) バイオテクノロジー・医療技術部 齊藤泰男(22年7月～23年9月) バイオテクノロジー・医療技術部 江川邦彦(22年7月～23年3月)	
0. 事業の概要	<p>より早期にがんを発見し、治療方針を決定するための情報を獲得し、侵襲性の低い治療法の選択を可能とする技術開発を行い、がん患者の生存率やQOLの向上に貢献する。</p> <p>プロジェクトを構成するサブプロジェクトは下記の通り。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発</li> <li>(2) 画像診断システムの研究開発</li> <li>(3) 病理画像等認識技術の研究開発</li> <li>(4) 高精度X線治療機器の研究開発</li> </ul>	
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>近年、我が国は高齢化・生活習慣の変化に伴い、がんによる患者数・死者数は増加傾向にあり、平成22年現在、約3人に1人の死因ががんである現状にあり、早期診断・治療技術の開発・普及による患者のQOL向上が喫緊の課題となっている。これらの現状に対して、平成19年4月に施行された「がん対策基本法」では、がんに関する研究の推進と成果の普及・活用が今後のがん対策の重要な柱のひとつと位置付けている。また、政府の新成長戦略においてがんはライフ・イノベーション分野の重点疾患と位置付けられ、コンソーシアム体制による研究体制・予算の重点投入課題であると位置付けている。さらに、がんの早期診断・早期治療技術の開発は、「健康安心イノベーションプログラム」に定められた、「医療機器の開発による疾患の早期診断・適切な治療法の提供」にも位置付けられ、本事業で開発された機器・システムが健康安心社会の実現、また医療機器分野の産業競争力の強化に寄与するものである。</p> <p>本プロジェクトでは、肺がん・肝がん・膵がん等、がんの中でも死亡者が多く、かつ5年生存率が低いがんを対象とし、健康診断レベルでのがん診断・がん組織の経時的なモニタリング・確度の高い病理組織診断・早期がんに対する正確な治療をそれぞれ実現すべく、それぞれの目的に対するサブプロジェクトを策定し、プロジェクトを実施している。本プロジェクトの運営にあたっては、ハイリスクな装置開発を担当する企業のみならず、臨床観点からの助言を行う大学等の役割が不可欠であり、これらの機関をつなげ医療産業分野の競争力向上を担うNEDOの支援体制が必要である。</p>	

II. 研究開発マネジメントについて

<p>事業の目標</p>	<p>治療に足りうる微小がんに対する早期診断・治療を実現するため、健康診断レベルでのがん細胞等検出を目指す「血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発」、治療法の効率的選択・がん組織性状の経時的な同定を目指す「画像診断システムの研究開発」、治療法選択・がん進行度の確定診断の効率化を目指す「病理画像等認識技術の研究開発」、同定した微小がんに対するピンポイント照射を実現し、効率的な治療提供を目指す「高精度X線治療機器の研究開発」の4つのサブプロジェクトを実施する。</p> <p>それぞれの機器システムの実現を目指し、中間年度では各要素技術の確立を目指す。具体的な目標は以下の通り。</p> <p>中間目標（平成24年度末）；血中がん分子・遺伝子診断のための検体処理システム等に必要な要素技術の開発、プローブによる性状診断技術の開発、早期診断を実現する機器の基礎技術の提案。高信頼性・高効率な病理診断支援に必要な技術・システム化のための要素技術開発。X線治療に必要な基盤技術の確立、要素技術1つ以上について目的がん治療の提案・検証評価。</p> <p>最終目標（平成26年度末）；血中がん分子・遺伝子診断のための検体前処理プロセスを統合した装置の完成、病理診断支援に必要な技術・判定自動化装置の完成。また、臨床研究を開始できる画像診断用プローブの完成、及びMRIと同時撮像が可能なPET装置のプロトタイプの実現。X線治療機器のトータルシステムの完成及び臨床適用のための検証を実施。</p>						
<p>事業の計画内容</p>	<p>主な実施事項</p>	<p>H22fy</p>	<p>H23fy</p>	<p>H24fy</p>	<p>H25fy</p>	<p>H26fy</p>	
<p>血液中的がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発</p>	<p>検出条件検討・検出システム試作</p>	<p>→</p>	<p>臨床サンプル評価・改良</p>	<p>→</p>	<p>大規模臨床サンプル評価・改良</p>	<p>→</p>	
<p>画像診断システムの研究開発</p>	<p>プローブ合成・プロトタイプ開発</p>	<p>→</p>	<p>→</p>	<p>→</p>	<p>有効性評価・改良</p>	<p>→</p>	
<p>病理画像等認識技術の研究開発</p>	<p>デジタルデータベース作製</p>	<p>→</p>	<p>→</p>	<p>→</p>	<p>スクリーニングシステム改良</p>	<p>→</p>	
<p>高精度X線治療機器の研究開発</p>	<p>要素技術検証</p>	<p>→</p>	<p>→</p>	<p>→</p>	<p>トータルシステム改良</p>	<p>→</p>	
<p>開発予算 (会計・勘定別に事業費の実績額を記載)(単位:百万円)</p>	<p>会計・勘定</p>	<p>H22fy</p>	<p>H23fy</p>	<p>H24fy</p>	<p>H25fy</p>	<p>H26fy</p>	<p>総額</p>
<p>一般会計(委託)</p>	<p>510</p>	<p>1419<sup>*1</sup></p>	<p>772</p>	<p>—</p>	<p>—</p>	<p>—</p>	<p>2701</p>
<p>一般会計 (2/3 共同研究)</p>	<p>219</p>	<p>332<sup>*2</sup></p>	<p>273</p>	<p></p>	<p></p>	<p></p>	<p>824</p>

契約種類：(委託) (2/3 共同研究)  ※1うち 945 百万円 は 平成 22 年度補正 ※2うち 154 百万円 は平成 22 年度補 正	加速予算 (委託・一般勘定)		50				50
	総予算額	729	1801	1045	—	—	3575
開発体制	経産省担当原課	商務情報政策局 ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室					
	プロジェクトリーダー	プロジェクトリーダー：山口大学名誉教授 加藤紘 サブプロジェクトリーダー： ・静岡県立静岡がんセンター部長 洪 泰浩 ・京都大学大学院薬学研究科教授 佐治英郎 ・慶應義塾大学医学部教授 坂元亨宇 ・北海道大学大学院医学研究科教授 白土博樹					
	委託先(再委託先等) ・共同研究先 (再委託先等)	①血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発 (委託先) (株) オンチップ・バイオテクノロジーズ(東京農工大学)、(独) 国立がん研究センター、静岡県立静岡がんセンター、東北大学、 (共同研究先) 東ソー(株)、コニカミノルタテクノロジーセンター(株)、プレジジョン・システム・サイエンス(株)、(株) 朝日 FR 研究所  ②画像診断システムの研究開発 (委託先) 京都大学((独) 産業技術総合研究所)、日本メジフィジックス(株) (共同研究先) (株) 島津製作所((独) 放射線医学総合研究所、筑波大学、京都大学)  ③病理画像等認識技術の研究開発 (委託先) 東京工業大学、慶應義塾大学、埼玉医科大学、日本電気(株)、コニカミノルタエムジー(株)、東北大学 (共同研究先) 日本電気(株)、コニカミノルタエムジー(株)  ④高精度X線治療機器の研究開発 (委託先) (株)アキュセラ(神戸大学、東京大学)、(独)国立がん研究センター東病院、北海道大学、京都大学、(株)日立製作所					
情勢変化への対応	平成22年度において、難治性がんの診断技術のさらなる加速・前倒しのため、補正予算を約11億円投入した。これに伴い、X線治療機器のトータルシステムの完成が1年前倒し出来る見通しである。また、平成23年度はプローブ開発のさらなる効率化、及び血中循環がん細胞の処理速度の向上の早期に実現するため、「画像診断用プローブの自動合成装置」「6色化高速AD変換ボード」の開発に対し、総額5千万円の						

	<p>加速予算を配賦した。</p> <p>また、研究開発テーマ「血中がん遺伝子診断システム/装置の開発」については、欧州 SPIDIA プロジェクトの進捗を勘案し、遺伝子調製装置の早期市場化のため平成24年度に前倒しで事業を終了し、自社開発へスムーズに移行する計画である。</p> <p>一方、より多くの臨床専門家・実用化想定企業からのニーズを把握するため、プローブ材料提供企業に依るコンソーシアム及び、線量計画システムのユーザー評価フォーラムを平成24年度に開催する予定である。</p>	
中間評価結果への対応	—	
評価に関する事項	事前評価	平成21年度に立ち上げ調査を実施の上基本計画を策定し、公募
	中間評価	平成24年度 中間評価実施 担当部:評価部
	事後評価	平成27年度 事後評価実施予定 担当部:評価部
Ⅲ. 研究開発成果について	<p>以下に研究開発項目毎の成果をまとめる。</p> <p><b>サブプロジェクト①</b></p> <p><b>血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発</b></p> <p>フローサイトメーターを用いた血中循環腫瘍細胞(CTC)検出のための前処理プロトコルと装置の改良を実施し、平成24年度での本格的な臨床検体での測定につなげることが出来た。EpCAM をがん細胞表面に発現していないCTCについても高精度検出を可能にする前処理技術を完成させ、現在市販されている装置と比較した性能優位性を確保できる見通しを立てた。</p> <p>また、フィルター法による CTC 前処理技術としては、モデル検体でがん細胞を1細胞単位で検出可能であることを示し、細胞チップマイクロチャンバー方式を用いたCTC前処理技術により、モデル検体の90%以上を捕捉できることを見出した。</p> <p>遺伝子診断システムについては、RNAサンプルの精製プロトコルを確立し、品質評価用に開発した <math>\mu</math> TAS デバイス上でサンプルRNAが評価出来ることを確認し、診断用 RNA サンプルの精製・評価を一体化して行えるシステムの試作を完了した。</p> <p><b>サブプロジェクト②</b></p> <p><b>画像診断システムの研究開発</b></p> <p>乳がん・肺がん・前立腺がん・膵がんを対象として、腫瘍集積性を認める有望な分子プローブを見出し、各種癌に対してインビトロ・インビボ評価を実施した。また、これらのプローブを合成する高速・高効率な標識合成装置の試作を行った。マルチモダリティフレキシブルPET装置については、検出系・データ収集系のソフトウェアの試作を完了し、性能を評価した。特に、磁場耐性のある半導体受光素子と組み合わせたDOI-TOF 検出器を実現出来る見通しである</p>	

### サブプロジェクト③

#### 病理画像等認識技術の研究開発

定量的病理診断システム開発においては、肝細胞がん全スライド画像 721 枚をデータベース化し、肝細胞がん組織学的な異型度分類情報を付与し、病理画像データベースの充実化を図るとともに、免疫蛍光染色・組織染色の重ね合わせによる分子定量アルゴリズムを開発した。また、肝細胞がんのグレーディングにおいては、高い分類精度を有する類洞自動抽出アルゴリズム・肝線維化数量化アルゴリズムを新たに開発した。

1粒子蛍光ナノイメージングによる分子病理診断技術として、高輝度を有する蛍光剤を含む蛍光抗体を用い、ヒト乳がん組織に対する Her2 タンパク質の発現量計測が有効であることを示した。また、組織染色と同一切片上での組織観察を可能とする技術を開発し、これを観察できる高精度蛍光顕微鏡のプロトタイプを作成した。本テーマにて開発する蛍光分子病理診断システムは臨床検体を用いた機能評価を平成 24 年度に行うとともに、有効性が確認できれば定量的病理診断システム開発にも展開する見通しである。

### サブプロジェクト④

#### 高精度 X線治療機器の研究開発

肺がんを主たるターゲットとし、ロボット型治療台との協調制御を行うプログラムを組み込み、動体制御動作を確認した。また、リアルタイム位置情報検出を連動した照射システムを試作した。X線照射系については、試作した大電力小型加速管と電子銃が定格通りの性能を有していることを確認した。また、大線量に対応したコリメーターを試作し、かつX線漏洩率の低減を実現した。治療計画システムについては、4次元線量計算・評価ソフトウェアの基本性能を実装したプロトタイプ及び線量計算ソフトのプロトタイプを開発した。治療計画作成装置とターゲティングの連動システムの開発を進め、平成 24 年度には照射・ゲーティング・動体追跡・治療計画の各コンポーネントを一体化したトータルシステムの試作を完了する予定である。

投稿論文	28件
特 許	出願済 35件(うち国際出願5件)
その他の外部発表 (プレス発表等)	学会発表数 50件(うち海外発表数14件)、フォーラム開催 3件



<p>IV. 実用化、事業化の見通しについて</p>	<p>本事業で開発する血中循環腫瘍細胞を検出するシステムは、現在販売されているシステムと比しても対象がんを拡大し、かつ高精度に検出できる見通しである。このような装置を研究用途から医療用途へ順次展開し、プロジェクト終了後に事業化を図る見通しである。また、遺伝子解析用の検体調製・評価を実現するシステムについては、欧米のがん遺伝子診断及び遺伝子診断の前処理法の標準化の趨勢を鑑み、いち早く開発したシステムを世界市場に投入し、品質保証機能を付いたRNA前処理装置を普及させる見通しである。</p> <p>病理診断システムについては、新たな客観的病理診断指標を形態・分子両方の観点から提供できることが期待される。いずれのシステムについても、その実現には臨床拠点からの臨床検体による評価が必須である。本プロジェクトに参画している臨床機関の協力体制及び臨床機関からの評価を経て、プロジェクトとしての臨床意義を十分に示し、参画企業の自社開発・製品化の早期実現が期待される。</p> <p>また、画像診断技術においても、フレキシブルPET装置の実現によって、より安価で高精度な形態・性状診断が可能になると想定され、これに用いる分子プローブについても、大動物による有用性評価が完了すれば、企業による実用化評価フェーズへスムーズに移行できると期待される。診断技術で見出したマーカー分子については、単にがん診断を実現するだけでなく、抗がん剤の治療耐性診断等、より広い観点でがん対策への展開が期待される。</p> <p>一方、本プロジェクトで開発するX線治療装置は、リアルタイムで照射部分を確認でき、追跡照射ができる世界最高精度を有する治療装置であり、微小がんに対する早期治療を低被曝で実現出来る見通しであり、通院治療による効率的・低侵襲ながん治療の実現が期待される。</p> <p>本プロジェクトの成果によって、予後の悪いがん種を対象に、さらなる早期段階での診断・より多くの患者に対する低侵襲治療が可能になり、がんによる死亡者数の低減と患者のQOL向上に寄与することを目指す。</p>	
<p>V. 基本計画に関する事項</p>	<p>作成時期</p>	<p>平成22年3月 作成</p>
	<p>変更履歴</p>	<p>なし</p>

## プロジェクト用語集

<血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発>

### CTC (circulating tumor cells: 血中循環腫瘍細胞) (血中遊離がん細胞とも称されることもある)

進行したがん細胞は血液やリンパ液の流れに乗って循環し、離れた臓器にまで転移をおこす。このように血液中に循環しているがん細胞を血中循環がん細胞 (Circulating Tumor Cell、略して CTC) という。血液中の CTC は、転移性のがん症例において早期治療効果の判定や予測因子、また予後予測因子として有用性が期待されている。血液中の存在量は極微量である事が知られ、10mL 中 10 個程度とされる。

### EpCAM (Epithelial cell adhesion molecule: 上皮性細胞接着因子)

分子量 40kDa の細胞接着因子。人の癌の 8 割を占める上皮由来癌 (カルシノーマ) に高発現する細胞膜蛋白質。転移性がん細胞の診断マーカーとして有用。正常上皮でも様々な程度に発現するが、癌では EpCAM は細胞増殖・浸潤・転移に関わることが徐々に解明されてきた。EU ではヒト化 EpCAM 抗体 Removab (商品名) の使用が承認されている。

### CK (Cytokeratin)

サイトケラチンは上皮性細胞の細胞骨格を成す中間径 (直径 8~11nm ほど) フィラメントであるが、単一のものではなく複数の遺伝子に支配される分子量 40~68kD の蛋白群の総称である。分子量や生化学的分析によって 20 種類 (から 30 種類ともいわれる) ほどの異なる蛋白に分類され、分子量の小さい type I (酸性ケラチン, CK9-20) と大きい type II (中性/塩基性ケラチン, CK1-8) に大別され、この両者が組み合わさったヘテロ二量体で網状のフィラメントを構成している。

### DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole)

DAPI は染色に用いられる蛍光色素の一種で、DNA に対して強力に結合する物質である。DNA 二重鎖に取り込まれ蛍光を発することから細胞核を染色する際に用いられる。蛍光顕微鏡観察に広く利用されている。

### CD45

白血球細胞膜に多く発現している表面抗原タンパク。LCA (Leukocyte common antigen) とも呼ばれる。上皮細胞では発現量がほとんどない事から、CTC 検査では白血球を特異的に識別するためのマーカータンパクとして用いられることが多い。

## 【血中循環がん細胞検出システム／装置(マイクロ流路チップ方式)の研究開発】

### セルサーチ・システム(CellSearch® System)

Johnson & Johnson の子会社である Veridex 社が開発した CTC を計数する装置。米国の FDA 承認を取得している唯一の CTC 計数装置である。本装置により転移性乳癌、大腸癌、前立腺癌についての無増悪生存率(PFS)および全生存率(OS)を予測することについて FDA 承認を取得している。日本では薬事承認を得ていない。

CTC の検出を EpCAM の発現に依存しており、EpCAM の発現が低いがん細胞の場合、検出率が著しく低くなる。また検出方法は、目視判定によっているという弱点もある。

### CEC(circulating endothelial cells 循環血管内皮細胞)

局所の血管壁から剥離した内皮細胞。血管新生および血管壁の維持を担っている。このため、がんの転移に伴い新たに血管が作られる際に血液中に循環する。

### CEP(Circulating endothelial progenitor:末梢循環血管内皮前駆細胞)

CEP は、がんの新生血管の構築のために骨髄から動員された内皮前駆細胞である。このため、がんの転移に伴い新たに血管が作られる際に血液中に循環する。

### フローサイトメーター(Flow cytometer)

細胞などの微粒子を高速度で流し、これにレーザー光を照射し、これら微粒子に当たって散乱する光や、あらかじめ蛍光物質を標識した微粒子が発生する蛍光を検出することで個々の細胞の大きさや色の情報を測定できる装置。1960 年代後半に開発され、現在、細胞研究の必須のツールとなっている。フローサイトメーターの内、解析結果に応じて特定の細胞を分離・回収できるものをセルソーターという。従来のフローサイトメーターはフローセル(サンプルを流し測定する部分)や流路系が固定型となっているため、検体間のコンタミネーションが必ず発生し、またサンプルの全量測定ができないという欠点を有している。

株式会社オンチップ・バイオテクノロジーが開発したマイクロ流路チップ型のフローサイトメーターは上記の欠点を解決した装置である。

### 分子標的抗癌剤

癌細胞と正常細胞の違いをゲノムレベル・分子レベルで解明し、癌の増殖や転移に必要な分子を特異的に抑えること等によりがん治療するもの。従来の多くの薬剤もその作用機序は何らかの標的分子を持つが、分子標的治療は創薬や治療法設計の段階から分子レベルの標的を定めている点で異なる。その一つであるゲフィチニブ(イレッサ)は上皮成長因子受容体(EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI)であり、非小細胞肺癌の治療に使用される。がん細胞に EGFR が見られない場合は効果がない。

## 【血中循環がん細胞検出システム／装置(誘導泳動細胞固定方式)の研究開発】

### 誘電泳動

粒子を電場中におくと分極する。均一電場の場合、電荷を持った粒子は粒子の電荷とは逆の電極に引きつけられる(電気泳動)が、電荷を持たない粒子は分極で生じた正および負の電荷量が等しいため力は生じない。それに対し、不均一電場中では粒子と周囲媒質の分極と電場の勾配(電場の集中度)により静電気力(クーロン力)が生じ泳動する。これを誘電泳動という。誘電泳動は電場の勾配(電場の集中度)によって生じるため、電気泳動と異なり電荷を持たなくとも泳動する。

### BSA(Bovine Serum Albumin)

ウシの血清から精製したタンパクで、生化学実験、分子生物学実験、免疫学実験に、モデルタンパク質、キャリアタンパク質として多用される。

### コールターカウンター

溶液中の粒子や、液体培養した細胞を電氣的に計数する装置。

### μ TAS(Micro Total Analysis System)

MEMS(Micro Electro Mechanical Systems、機械要素部品、センサー、アクチュエータ、電子回路を一つのシリコン基板、ガラス基板、有機材料などの上に集積化したデバイスを指す。)技術を用いて、チップ上に微小な流路や反応室、混合室を設け、一つのチップもしくはデバイスで血液やDNAをはじめさまざまな液体や気体を分析する生化学分析デバイス。Lab-on-a-chip などとも呼ばれる。

### フォトリソグラフィ

感光性の物質を塗布した物質の表面を、パターン状に露光(パターン露光、像様露光などとも言う)することで、露光された部分と露光されていない部分からなるパターンを生成する技術。主に、半導体素子、プリント基板、印刷版、液晶ディスプレイパネル、プラズマディスプレイパネルなどの製造に用いられる。

### エッチング

化学薬品などの腐食作用を利用した塑形ないし表面加工の技法。使用する素材表面の必要部分にのみ防食処理を施し、腐食剤によって不要部分を溶解侵食・食刻することで目的形状のものを得る。フォトリソグラフィでは、ウェハーやガラス基板上に凹凸パターンを付けたい場合等に、エッチングを用いて不要な部分を除去する。

## スパッタ

真空チャンバー内に薄膜としてつけたい金属をターゲットとして設置し、高電圧をかけてイオン化させた希ガス元素(普通はアルゴンを用いる)や窒素(普通は空気由来)を衝突させることにより、ターゲット表面の原子がはじき飛ばされ、基板に到達して製膜する方法。

## フォトレジスト

フォトリソグラフィにおいて使用される、光や電子線等によって溶解性などの物性が変化する組成物。物質の表面に塗布され、後に続くエッチングなどの処理から物質表面を保護することから、「レジスト」(resist) と呼ばれる。現在では、感光性を有し、画像露光・現像によりパターンニングを行って表面に画像層を形成することができる物質であればフォトレジストと呼ばれ、必ずしも保護の働きがあるとは限らない。

## スピコート

平滑な基材を高速回転させる事により遠心力で薄膜を構成する装置である。

EM-CCD (Electron Multiplying CCD: 電子増倍型 CCD)

電子増倍レジスタに高電圧を印加してインパクト・イオン化現象を発生させ、生成した二次電子を使ってオンチップで信号電荷の増幅を行う画期的な CCD (Charge Coupled Device: 電荷結合素子)。従来の CCD に比べ 10 倍～100 倍の高感度性能を得ることが出来る。

## PE (Phycocerythrin)

紅藻類、藍藻(らんそう)類などに含まれる紅色の色素タンパク質。効率よく光のエネルギーを吸収して蛍光するので蛍光標識物質として使用される。吸収波長約555nm、励起波長約605nm。

## APC (Allophycocyanin)

緑藻類が持つ光合成補助色素。PE同様、蛍光標識物質として使用される。吸収波長約605nm、励起波長約690nm。

## FITC (Fluorescein isothiocyanate)

蛍光試薬 Fluorescein に親タンパク基である NCS 基を結合させたもので、水に溶けて強い黄緑色蛍光( $\lambda_{ex}=495\text{ nm}$ 、 $\lambda_{em}=520\text{ nm}$ )を発する。

## 【血中循環がん細胞の高感度検出技術開発】

### CTM (Circulating tumor microemboli)

凝集塊となって血液中に循環する CTC の形態の一つ。従来法では、癌細胞より一回り小さいポア（孔）サイズフィルターを用いた ISET 法で検出されてきた。CTM は癌転移因子と考える研究者も多く、CTC と CTM の両方を検出できる技術開発が待たれる。

### サイトメリー

細胞を解析する手法の一般用語。フローサイトメリー (FCM) とイメージングサイトメリー (ICM) に分けられる。FCM は、懸濁させた細胞を、シース流を用いて 1 個ずつセンシングゾーンに細胞を導き、高速で散乱光と蛍光などを測定する。ICM は、マルチウェルプレートやスライドガラス上の細胞集団などをスキャンして蛍光イメージ・散乱光・透過光イメージを取得し、細胞画像として 1 個の細胞ごとの情報を取得する。

### CellSearch® CTC Test (従来名 CellSearch® System)

米国 Veridex 社が開発した CTC 計測システム。自動血液処理プロセス装置 (CellTracks® AutoPrep® System) と、ICM (細胞イメージング) 装置 (CellTracks Analyzer II®)、および検査試薬類からなる。

### iCeap ( intact CTC enumeration and analysis procedure)

東北大発の CTC 計測&解析手順。EpCAM 抗体を用いた磁性濃縮など CellSearch® CTC Test で有効なロジックを部分的に採用し、なおかつ CellSearch® CTC Test では未達成であった CTC からの遺伝子診断・ゲノム解析を可能とする目標で開発した手順

## 【血中循環がん細胞検出システム／装置 (細胞チップマイクロチャンバー方式) の研究開発】

## 【血中循環がん遺伝子診断システム／装置の開発】

### がん細胞株

もとの細胞の特徴を残しつつ長期間培養可能ながん細胞のこと。がん患者から採取直後の細胞と完全に一致するわけではないが性質はほぼ類似しており、安定して細胞を供給可能である点からモデル細胞として研究場面で用いられることが多い。

### 蛍光免疫染色

抗体を用いて、標本中の抗原を検出する手法のこと。このうち、この抗原抗体反応(免疫反応)を可視化する手段として、蛍光物質を標識として用いる方法を指す。

### **細胞チップ**

DNA、たんぱく質、糖鎖などのバイオ分子や、これらを有する細胞などを基板上に多数固定したものをバイオチップといい、このうち細胞を固定したものを指す。細胞機能の評価や薬剤スクリーニング、環境モニタリングなどに利用されている。

### **スライドガラス**

主に光学顕微鏡を用いた観察の際、微小な試料を載せるために用いるガラス板のこと。通常、短辺 2.5cm 程度、長辺 7.5cm 程度、厚さ 1.2mm 程度である。

### **細胞整列**

本テーマで、細胞チップ上に細胞を単層に集積化するプロセスを指す。

### **密度勾配遠心分離**

主に分子生物学実験で使われる手法で、遠心管内の溶液に通常は底部から上部に向かって密度を低下させ、その中で試料を遠心分離すると、目的とする物質や細胞が一定の密度溶液のところで層を形成することを利用して目的物を分取する方法。

### **細胞固定**

細胞の形を可能な限り保存するために、固定液を用いてタンパク質と他の基質の間の化学結合を生成してそれらの硬さを増すこと。通常の固定液にはホルムアルデヒド、エタノール、メタノール、そしてまたはピクリン酸を含む。

### **EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid:エチレンジアミン四酢酸)**

金属イオンを結合する、キレート試薬であるが、ここでは血液の凝固を防ぐ目的の抗凝固剤として使用する。

### **共焦点型(の光学系)**

受光センサー前にピンホール(アパーチャー)を設置し、サンプル面とピンホールを対物レンズにより共役の関係にする。これによりサンプル上の焦点の合っている部分のみの蛍光・画像を取得する光学系となり、焦点外の不要散乱光等の影響を受けずに高解像度、高感度の検出が可能となる。

### **Magtration**

分注チップと自動分注機を用いて、磁性粒子をチップ内壁で磁気分離を自動で行うための技術で、クロスコンタミネーションの低減化を実現したプレジジョンシステム社保有の国際特許技術である。

### **Hoechst 33342**

生細胞膜透過性低分子蛍光色素。DNA 二重鎖に取り込まれることで蛍光を発することから細胞核の染色に用いられる。細胞の有無および形状判定に利用される。

### **SPIDIA**

検体処理法及び装置の開発と標準化のための事業で、EUの第7期科学技術基本計画のファンドを受け、キアゲン社を中心に、11カ国、16団体が参加して推進している。このコンソーシアムを通じた国際標準化により、実用化がめざされている。本事業では、2012年末から2013年初頭に成果報告される予定。

### **MAQCプロジェクト**

アメリカにおけるDNAチップの標準化のための事業で、FDAが指揮し、51団体が参加して推進している。

### **コンパニオン診断**

コンパニオン診断薬とは薬を投与する前に、効果が期待される患者や副作用の少ない患者を選別するために、あるいは薬の投与量を調節するために治療薬と併用して使われる診断のことをいう。また、新薬開発の段階でコンパニオン診断薬を利用して治験対象を効果が期待される患者に絞り込むことで、低リスク・低コストかつ短期間に新規の医薬品を開発することが可能になる。コンパニオン診断を始めとする個別化医療の推進は、治療薬の奏効率の向上や無駄な投薬の抑制に役立つことが期待されている。

### **個別化医療**

患者の生理的状態や疾患の状態などを考慮して、患者個々に治療法を設定する医療。特に遺伝子診断などに基づく治療の個別化に関して使用されることが多いが、“年齢、性別、体重、腎機能などを考慮した薬物投与設計”も、広い意味ではテーラーメイド医療の一手法といえる。

### **FDA ( Food and Drug Administration:食品医薬品局)**

食品や医薬品、さらに化粧品、医療機器、動物薬、玩具など、消費者が通常の生活を行うに当たって接する機会のある製品について、その許可や違反品の取締りなどの行政を専門的に行うアメリカ合衆国の政府機関。

### **RT-PCR(Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)**

RNA を鋳型にして逆転写ポリメラーゼにより cDNA(相補的 DNA)を合成し、合成された cDNA を鋳型にしてポリメラーゼで PCR を行う方法。

### **脱核**



本来細胞内に存在する核が、細胞外へ出ている状態。

#### **μ TAS (Micro-total-analysis-system)**

サンプルの前処理(分離・精製)、反応、検出(分離・分析)を1つのチップ上で行うデバイス。本開発では、μ TAS デバイスの定義である化学反応をチップ内の流体制御により実現していることから、μ TAS デバイスと表現している。

#### **電気泳動**

DNA を鎖長により分離する方法。ポリアクリルアミドゲルなどに DNA を注入し電圧をかけると、DNA は負に帯電しているため、正極に向かって移動する。この時に鎖長の短いものほど早く、長いものほど遅く移動するため、鎖長により分離ができる。

#### **遺伝子発現プロファイル**

遺伝子発現とは DNA の情報が mRNA に転写され、たんぱく質を合成する過程を言う。通常とは異なる細胞(例:がん細胞)は遺伝子発現の過程が変わるため、通常とは異なる mRNA が合成される。これらの mRNA を定量したものを遺伝子発現プロファイルと言う。

#### **マイクロアレイ**

検体と相補的に結合できる1本鎖 DNA を表面上に多数固定しておき、検体と結合させることで一度に多項目の分析が可能なチップの総称。

#### **プライマー**

PCRによりDNAを増幅させる際の起点となる20~30塩基の1本鎖DNAの断片。目的の領域の塩基配列に相補的になるようにプライマーを設計することで、目的塩基配列部分のDNAを増幅させることができる。

#### **継代培養**

細胞を培養する際に、その1部を新しい培地に植え継いで培養すること。植え継ぎから次の植え次までを1つの代とする。

#### **PCR (Polymerase Chain Reaction)**

ポリメラーゼによりDNAを増幅させる方法。2本鎖DNAを熱変性により1本鎖にし、1本鎖DNAにプライマーを結合させると、ポリメラーゼにより1本鎖DNAに相補的な塩基がプライマーを起点として伸長反応により結合し、元のDNAと同じ配列を持ったDNAが合成される。これらの反応を繰り返すことで、DNAを増幅する。

<画像診断システムの研究開発>

## 【マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発】

### 分子イメージング

生化学・生物学・臨床診断・治療に応用するために、分子や細胞のプロセスの空間的・時間的分布を、直接的あるいは間接的に観察し、記録する技術。生体に投与した分子プローブからの信号を検出することで、生きたまま(in vivo)で細胞の機能や細胞内のタンパク質・遺伝子などの存在や働きを画像化できる。

### PET:Positron Emission Tomography (陽電子放出断層装置)

陽電子(ポジトロン)を放出する核種で標識された放射性薬剤の生体内での挙動を画像化する分子イメージング技術。陽電子が生体内の電子と対消滅することで 180° 反対方向に放出される2本のガンマ線を検出器で同時計数する。極微量な物質を検出できる高い感度と、分布濃度を正確に計測できる高い定量性を有する。

### DOI(depth of interaction)

放射線(主としてガンマ線)が PET 検出器内で反応した深さ方向の位置に関する情報。PET では検出効率を高めるため数センチの厚みのガンマ線検出器を使用するが、検出器に対して斜め方向に入射するガンマ線の DOI 情報を得ることで、特に視野周辺部での空間分解能を向上することができる。

### 3次元検出器

ガンマ線を光に変換する微小なシンチレータ(検出器を構成するクリスタル)を立体的に組み上げ、深さ方向の位置弁別を可能にした放射線 PET 検出器。従来の平面的な(2次元)放射線検出器に代わる次世代の検出器で、DOI 検出器とも呼ばれる。空間分解能がガンマ線の入射方向にほとんど依存しないため、被写体周辺に検出器を自由に配置できる。

### マルチイメージングモダリティ(PET/CT/MRI)

複数の医用画像装置(モダリティ)の画像を融合することで、診断能を向上させる技術。例えば、MRI や X 線 CT で得られた解剖学的情報を持つ画像、PET や SPECT などの機能的情報を持つ画像を重ねることにより、より情報量の多い画像診断を行うことができる。複数モダリティを1つに統合した装置も登場している。

### TOF(Time Of Flight)PET

同時計数される2本のガンマ線の検出時間差の情報を使うことで、ガンマ線の発生位置を推定する PET 検出器の技術。通常の画像再構成では、同時計数線に沿って等濃度の線を書き込むため、遠くまで統計ノイズが影響を及ぼすことになるが、TOF-PET では局所的な書き込みによってノイズの広がりが抑えられ、画像の S/N 比が向上する。

### ASIC (Application Specific Integrated Circuit)

電子部品の種別の 1 つで、特定の用途向けに複数機能の回路を 1 つにまとめた集積回路の総称。実装面積の縮小、消費電力の低減、動作速度の向上、単価が安い、といった利点がある。3次元検出器から得られる多チャンネルのアナログ・パルス信号処理を ASIC 化することで、PET 装置の小型化や高性能化が可能になる。

### 画像融合

PET や CT, MRI 等の異なる情報を呈する画像データを画像内の点や領域の対応関係をもとに1つの統合した画像を生成する処理である。これにより、画像内の点や領域に対して複数の情報が関係づけられ、対象の理解を容易にする。CT と MRI の画像融合では、骨組織と軟組織が重畳され、組織構造の理解が深まる。

### 【がんの特性識別型分子プローブの研究開発】

#### 分子イメージング

生化学・生物学・臨床診断・治療に応用するために、分子や細胞のプロセスの空間的・時間的分布を、直接的あるいは間接的に観察し、記録する技術。生体に投与した分子プローブからの信号を検出することで、生きたまま (in vivo) で細胞の機能や細胞内のタンパク質・遺伝子などの存在や働きを画像化できる。

### PET (Positron Emission Tomography 陽電子断層撮像装置)

陽電子(ポジトロン)を放出する核種で標識された放射性薬剤の生体内での挙動を画像化する分子イメージング技術。陽電子が生体内の電子と対消滅することで 180° 反対方向に放出される2本のガンマ線を検出器で同時計数する。極微量な物質を検出できる高い感度と、分布濃度を正確に計測できる高い定量性を有する。

### SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography 単光子断層撮像装置)

単光子(ガンマ線)を放出する核種で標識された放射性薬剤の生体内での挙動を画像化する分子イメージング技術。放射性薬剤から放出されるガンマ線を検出器で計数する。微量な物質を検出できる高い感度と、分布濃度を正確に計測できる定量性を有する。

### 悪性腫瘍

腫瘍の中でも浸潤性に増殖し、転移するなど悪性を示すもののことである。ヒトの正常細胞では、細胞数を一定に保つための制御機構が働いているが、悪性腫瘍では種々の遺伝的、環境的要因により細胞の DNA が損傷を受けることでそのコントロールが破綻し、細胞が浸潤性に異常に増殖する状態になる。

## 抗体

生体が抗原に曝露された際の免疫応答によって産生される糖タンパク質であり、免疫グロブリンとも称する。抗原-抗体反応により複合体を形成するが、この結合は非常に高い親和性・選択性を示す。そこで、これを利用して、抗体を分子プローブとして用いることで抗原の発現状況を特異的にイメージングする試みがなされている。

## PET用分子プローブ／PETプローブ

分子内に  $^{18}\text{F}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{68}\text{Ga}$  などのポジロン(陽電子)放出核種を有しており、PET にて断層像を得ることを目的とした薬剤。投与後、生体を構成する物質との相互作用により標的組織に集積することで、様々な代謝や機能情報を抽出できる。

## SPECT用分子プローブ／SPECTプローブ

分子内に  $^{123}\text{I}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{67}\text{Ga}$  などの単光子(ガンマ線)放出核種を有しており、SPECT にて断層像を得ることを目的とした薬剤。投与後、生体を構成する物質との相互作用により標的組織に集積することで、様々な代謝や機能情報を抽出できる。

<病理画像等認識技術の研究開発>

【定量的病理診断を可能とする病理画像認識／解析技術・システムの研究開発】

## 肝細胞がん

肝臓に生じる悪性腫瘍で、肝細胞に由来する。慢性肝炎、肝硬変を背景とすることが多く、本邦ならびにアジアでの頻度が高い。

## 病理診断(分子)マーカー

組織中に発現する分子で、その有無ないし発現量を調べることにより、細胞のもつ形質や機能、疾患や病態を把握するのに役立つ。

## 線維化

何らかの疾患により組織が破壊された際、再生が行われない、または、不完全である場合、膠原線維により、欠損した部分が補われること。

## 免疫蛍光定量デジタルスライド

蛍光色素を用いた免疫染色と、通常の病理診断に用いられるヘマトキシリン(・エオジン)染色の、各デジタル画像を重ね合わせて観察可能にしたデジタルスライド。蛍光色素による、より正確な分子発現の定量を目的とする。

### がんグレード

がんの悪性度をしめす指標。グレードが高いほど、悪性度が高く、予後不良である。

### 針生検

病理検査を行うために、針を用いて生体組織を採取すること。

### アノテーション

一般に、データに対して注釈あるいは説明を付与することであるが、病理診断の文脈では、がん・非がんやがんのグレードに関する説明を付与することを意味する。

### SNAKES アルゴリズム

画像中の対象物から、動的に輪郭を抽出するためのアルゴリズムの一種。

### Support Vector Machine (サポートベクターマシーン)

機械学習アルゴリズムの一種であり、識別面のマージン最大化に基づく高い汎化性能と、学習時の目的関数最適化が凸二次計画問題として定式化されることを特徴とする。

### 2値化

連続した数値を一定値(閾値)以上、未満で2つのグループに分け、それぞれ 1,0 等の2つの値を割り当てること。

### 細線化

太さをもった領域において中心線のみを残す画像処理。Hilditch 細線化はその代表的なアルゴリズムの一つ。

### 距離変換

2値化された領域において、境界からの距離によって各画素に値を割り当てる画像処理。境界の画素は1になる。距離変換によって作成された画像を距離変換画像と呼ぶ。

### EM アルゴリズム

観測データに対して、尤度関数を反復法で当てはめて最尤推定値を求める手法の一つ。

### マルチフラクタル

データに含まれる複数の自己相似性を定量化する手法。いわゆるフラクタルでは複雑な画像の特徴を表すことが難しいため、局所的な特異性と大域的な規則性により、複数のフラクタル性を同時に評価し、複雑な画像の持つ特徴を良く表現することができる。

### 正規化相互相関

データ間の類似度を評価する方法の一つ。データを正規化し相互相関を求めることで信号値の変化にロバストな類似度が算出できる。

### 方位選択性フィルタ

棒状のフィルタを輝度勾配方向に回転させながら畳み込みを行うフィルタとして本研究開発において提案したもの。病理画像中の線状構造の途切れなどを接続する効果が得られる。

### クラスタリング

特徴空間上で、一定の基準でよく似た部分集合をクラスと呼び、集合を適当なクラスに分類すること。

### 自己組織化マップ

学習アルゴリズムの一つで、多次元の特徴量データを数次元(本検討では 1 次元)のニューラルネットへ対応づけることで、画像のクラスタリング処理などに応用可能となる。

### マルチスペクトル画像

スペクトル画像の一種で、3よりも多い数  $N$  の波長帯域に対応する  $N$  枚のモノクロ画像から構成される  $N$  バンドの画像。各画素は、 $N$  次元のスペクトル情報から構成される。

### L\*a\*b\*色空間

色空間におけるユークリッド距離と、人が知覚する色の違いができるだけ一致するように設計された均等色空間の一つ。国際照明委員会(CIE)によって規定された。

### 色差 $\Delta E$

L\*a\*b\*色空間におけるユークリッド距離によって定義される色差。 $\Delta E=1$  は隣接比較で色の違いを知覚できないレベル、 $\Delta E=3$  は離間比較で色の違いを知覚できないレベルと言われている。

### デジタル染色

組織間の特徴の違いに基づき、ある染色標本画像から異なる染色標本画像を疑似的に生成する画像処理。(標準染色から特殊染色など)

### JPEG ISO/IEC JTC 1/SC 29/WG 1 (Joint Photographic Experts Group)

この標準化組織でつくられた静止画像のデジタルデータを圧縮する方式のひとつである。

## 【1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発】

### HER2

細胞表面に存在する約 185 kDa の糖タンパクで、上皮成長因子受容体 (EGFR、別名 ERBB1) に類似した構造をもち、EGFR2、ERBB2、あるいは NEU とも呼ばれる。HER2 タンパクは正常細胞において細胞の増殖、分化などの調節に関与しているが、何らかの理由で HER2 遺伝子の増幅や遺伝子変異が起こると、細胞の増殖・分化の制御ができなくなり、細胞は悪性化する。HER2 遺伝子はがん遺伝子でもあり、多くの種類のがんで遺伝子増幅がみられる。

### FISH (Fluorescence in situ hybridization: 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション)

蛍光物質や酵素などで標識したオリゴヌクレオチドプローブを用い、目的の遺伝子とハイブリダイゼーションさせ蛍光顕微鏡で検出する手法。

### DAB 法

抗体を用いて、組織標本中の抗原を検出する組織学(組織化学)的手法である疫染色(免疫組織化学、Immunohistochemistry; IHC)の中の一手法で、酵素を使った発色を行う。標識酵素としてペルオキシダーゼを用いて、ジアミノベンジジンと反応させるものを DAB 法といい、現在最も普及している免疫染色法である。

### 奏効率

ある治療法が、がんを縮小させる効果を表す率。治療を受けた患者のうち、がんの大きさが半分以下になり、その状態が1ヶ月以上続いた患者の比率を指す。

### ハーセプチン

HER2 遺伝子の産物である HER2 蛋白に特異的に結合する事で抗腫瘍効果を発揮する抗がん剤。癌の増殖などに関係する特定の分子を狙い撃ちする分子標的治療薬の一種である。トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤は HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌に対する治療薬として用いられる。製造・販売元はロシュ。

<高精度X線治療機器の研究開発>

【高精度X線治療機器の研究開発】

#### 4π治療

4πは平面における全円周角を2πで定義するのと同じように球面での全立体角を表わし、4π治療とは全立体角方向から照射する放射線治療方法をいう。

#### ANSYS

有限要素法を用いて構造問題を3次元で解く計算コード

#### cGy

放射線の線量の吸収単位。

#### CTV (Clinical target volume)

臨床的標的体積。GTV およびその周辺の顕微鏡的な進展範囲、あるいは所属リンパ節領域を含んだ照射すべき標的体積のこと。

#### DICOM-RT (Digital Imaging and Communications in Medicine in Radio Therapy)

DICOM 規格とはデジタル画像のフォーマットや通信の取り決めであり、種々の画像と異なるコンピュータデバイス（例えば、記憶装置あるいはワークステーション）間における相互伝達の実現のため、実体（あるいは物体）や機能（あるいはサービス）が定義されている。

医用画像や治療情報をシステム間でやり取りするための標準規格。

DICOM-RT は、特に放射線治療に特有の情報の交換について規定されているものの総称。

#### DVH (Dose Volume Histogram: 線量体積ヒストグラム)

放射線治療において、標的部位、周辺の臓器や体組織を容積としてとらえ、それぞれにどれ位の放射線が吸収されているかを計算し、吸収線量と容積の関係を表示したヒストグラム。治療計画が適正かどうかの判断に用いられる。

#### EGS5

電子とガンマ線との相互作用をモンテカルロ法を用いて計算する計算シミュレーションコード

#### FPGA (Field Programmable Gate Array)

利用者が独自の論理回路を書き込むことの出来るゲートアレイの一種である。

#### fps (frames per second)

フレーム周波数、毎秒検出する画像フレーム数

#### GPT

荷電粒子運動を時間に依存する電磁場で計算する計算コード



### **GTV(Gross tumor volume)**

肉眼的腫瘍体積。画像や触診、視診で確認できる腫瘍体積を意味し、これには原発巣、リンパ節転移、あるいは遠隔転移巣が含まれる。

### **GUI(Graphical User Interface)**

ユーザに対する情報の表示にグラフィックを多用し、大半の基礎的な操作をマウスなどのポインティングデバイスによって行なうことができるユーザインターフェースのこと。

### **IGBT(半導体)**

絶縁ゲートバイポーラトランジスタ(Insulated Gate Bipolar Transistor)は半導体素子のひとつで、MOSFET をゲート部に組み込んだバイポーラトランジスタである。電力制御の用途で使用される。

### **MeV**

加速された電子の運動エネルギーの単位。X 線ビームの強度は、電子を加速するために用いる電位差で表す。その電位の100万ボルトの単位のこと。

### **MW-Studio**

時間と空間に依存するマクスウェルの方程式を3次元で解く計算コード

### **OAR:Organs At Risk**

正常組織の中でも、放射線に弱い臓器放射線を当てたくない臓器

### **Poisson**

ポアソンの方程式を2次元で解く計算コード

### **PTV (Planning target volume)**

計画標的体積。毎回の照射における設定誤差(SM; set-up margin)を含めた標的体積を意味する。

### **Q 磁石**

四重極の磁石でビームを収束させることができる

### **RF 源**

高周波を発生させることのできる装置でマグネトロンやクライストロンのこと

### **RF 出力**

高周波電力の大きさ

### StarFabric デバイス

システム間的高速接続を可能にするデバイスで、イーサネットと同様のプロトコールで通信が行える。

### Xバンド

マイクロ波の周波数帯の一つで、帯域 8~12GHz のもの。

### アイソセンター

リニアック治療装置、治療寝台の回転中心軸が一致する交差点。リニアックおよび X 線透視装置からでる X 線束が交差する点。照射放射線軸と患者腫瘍中心軸と治療台回転軸が一致する交差点。2 台の X 線透視装置からでる X 線が交差する点。

### イオンチェンバー

X-線の線量を測定するために 2 つの電極の間にガスを封入して電圧をかけ X-線でイオン化されたガス分子を集めることで X-線電離量を測定する検出器。

### インバースプラン(inverse [treatment] plan)

逆方向(帰納的)[治療]計画。放射線治療計画において、治療部位を決め、治療に必要な放射線の吸収線量および、治療部位の近くにある正常臓器の耐用線量、照射する門数などの照射条件を指定することにより、計画システムが自動的に最適な照射方向と照射強度を算出する治療計画のことをいう。

### エミッタンス

電子ビームの広がりを表わす値であり低いほど良い。

### キューブ干渉領域

ロボットにおいて、ロボットアームやヘッドが侵入できないように定義する 3 次元空間における立方体領域。

### コリメータ

X 線を一定の方向に絞るための装置。

### サイドカップル

定在波型加速管の方式の1つで、加速に使われない電場を加速軸から外すことにより加速効率が

よく、より短縮できる。

### ターゲット

X 線を出す装置において、電子などの粒子を加速させ、タングステンなどの重金属に当てることにより、X 線が出力される。加速させた粒子を当てる金属のことをターゲットという。

### ターゲットコリメータ

加速器から X 線などの放射線を発生させるために加速された電子を当てるタングステンなどの金属(ターゲット)および X 線を一定の方向と線束を絞るための装置をターゲットコリメータとよぶ。

### タッチセンサー

ロボットアームなどに取り付け、何かが触れることを検出する機構。

### トリガーコントローラ

動体追跡装置のなかで、2 台の透視画像装置からでる X 線と治療のための X 線の出すタイミングを制御する

### ナロービーム

口径が小さい(1mm~30mm くらいのオーダー)放射線などの線束(ビーム)

### ビームプロファイル

放射線のビームの特性の1つで、照射野内の線量強度分布、線量平坦度などを表す。

### ピンポイント治療

いろいろな平面のいろいろな方向から治療部位に照射する治療法。1カ所にかかる放射線は少量なので正常細胞にダメージを出さずに標的の腫瘍には大量に集中させられる。

### ファントム

人体組織を模倣した、人体に放射線が照射された時と同等な線量吸収する材料。ファントムは、人体組織を模倣して、人体に放射線が照射された時と同等な線量吸収する材料から作られている。一定パターンで配列した材質又は人組織で構成されており、放射線分野では、治療の対象となる人体模型や水槽、などの媒体で放射線の吸収線量を調べたり、放射線機器を校正するのに用いられる。

### フォーカスコイル

加速器装置の構成部品で、加速ビームが拡散させないために磁場により収束することによりビーム

直径サイズを細く絞るためのコイル

### ペンシルビーム手法

線量計算のアルゴリズムの一つで、X線の細いビームが作る線量を重ね合わせて分布を求める方法。

### マグネトロン

高周波大電力自励発信管マイクロ波管の一種で、電子を高周波電界によって加速・減速するもので、電子加速器などに使用される。

### 画像誘導放射線治療 (IGRT: Image Guided Radiotherapy)

画像情報をもとに、治療時の標的部位の位置誤差を計測、修正を行い、治療計画で決定した照射位置を可能な限り再現して正確な照射を行う放射線治療

### 強度変調放射線治療 (IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy)

インバースプランに基づき、空間的、時間的に不均一な放射線強度を持つ照射ビームを多方向から照射することにより、病巣部に最適な線量分布を得る放射線治療法。これにより、腫瘍形状に一致させて放射線量を照射し、同時に周囲の正常組織への線量を減少させることができ、有害な副作用を低減させながら腫瘍制御率を向上させることが期待できる。治療計画において照射野の強度を変化させ（変調させ）、標的部位と正常組織の線量の重みづけを指定し、最適化計算により得られた目的の線量分布が物理的な範囲で達成されることである。これにより、従来の放射線治療では不可能ながん性腫瘍に対して、よりの確に照準させた放射線ビームを照射することが出来る。この機能を用いて医師は腫瘍形状により精密に一致させて放射線量を照射でき、一方では周囲の正常組織への線量を目覚しく減少させて、その結果有害な副作用を極限まで減少させながら腫瘍制御率を向上できる。

### 金マーカー

透視X線画像で腫瘍位置が判読できない場合に腫瘍の基準位置として1～2mmの金の粒を標的部近傍に埋め込み、それを目印（マーカー）に追跡する。その金の粒のマーカーのこと。

### 計算ヒストリー数

モンテカルロ計算における対象（フォトンなど）の追跡回数

### 呼吸同期ゲイティング

呼吸性の運動臓器などに同期して移動する標的をその位置に同期して放射線を照射する（待ち

伏せ照射)。このときX線透視装置などによるリアルタイム画像を利用して IGRT が可能になる。

### **治療計画**

放射線治療を行う前に CT 画像を用いて治療領域を特定し、その領域に照射する放射線に対して、量(線量)と、複数方向を含む方向を決める。その結果、治療部位に必要な線量が投与出来ているかどうか、周辺の臓器が被曝していないか、被曝した線量が規定線量以下であるかなどを見極めるために行う計画。通常は上記処作を行い、照射される線量の吸収率を計算する治療計画システムを用いる。

### **深部線量率**

depth dose 深部線量。単位放射線を水ファントムに照射したときの水表面から深さ方向での吸収線量率のことをいう。

### **線量率**

単位時間に照射される線量の単位。それぞれのパルス毎の照射線量と、サーボ周期時間毎に照射された高エネルギーのビームパルスとの乗じた数により決定される。

### **定位手術的放射線治療(SRS:Stereotactic Radiosurgery)**

照射対象を固定して、病巣に多方向から集中照射する放射線治療のうち、1回大線量を照射する方法。

### **定位放射線治療(SRT:Stereotactic Radiotherapy)**

照射対象を固定して、病巣に多方向から集中照射する放射線治療のうち、数回に分割して照射する方法。出力は細い高強度ビームに限られる。

### **電子銃**

高電圧をかけて電子を発生させる装置

### **動体追跡装置**

動く標的を追跡する装置。動く標的の位置をリアルタイムに 2 台の X 線透視装置を用いて検出し、その位置を追跡する装置。

### **半導体モニター**

半導体を使って X 線を測定できる装置

### **動的治療部位**

肺や心臓など動く臓器の近傍にあるがんも同様に動く。その動くがんなどの治療対象となる部位を

動的治療部位と呼ぶ。

### **放射線治療シミュレータ**

治療前に治療装置の放射線を診断用 X 線でシミュレーションを行い患者の位置決めを行うための X 線発生装置。:直線加速装置のビーム幾何学的パターンをシミュレーションし、そして治療照射野の位置決めをするために、治療のために提案されたものと同一方向で患者に放射線ビームを照射することができる、診断用X線範囲で操作することができる X 線画像処理システム。

## I. 事業の位置付け・必要性について

### 1. NEDOの関与の必要性・制度への適合性

#### 1.1 NEDOが関与することの意義

世界に類を見ない高齢化が進行する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現は喫緊の課題である。具体的には、疾患の早期診断・治療法の提供を実現し、関連産業の国際競争力を強化するとともに、患者の治癒率を向上させることが我が国の政策においても重要な課題と位置付けられている。また、平成19年4月に施行された「がん対策基本法」においても、がんに関する研究の推進と成果の普及は本法の主たる柱のひとつと位置付けられている。新たに策定された「新成長戦略～「元気な日本」復活のシナリオ～（平成22年6月）」では、ライフイノベーションにおける健康大国戦略として、日本発の医療技術の研究開発を推進策のひとつとして掲げられている。

我が国の死亡者のおよそ3分の1の死因はがんであり、その中でも特に死亡者が多く、かつ予後の悪いがん種である「肺がん・肝がん・膵がん」等に対し、早期診断・治療技術確立の必要がある。こうした技術確立のためには、臨床機関のニーズと企業の技術力を結び付けた医工連携体制を構築することが必須である。一方、本事業の遂行にあたっては診断・治療を早期に実現するための新たな技術基盤を確立することが不可欠であり、企業単独で実施するにはリスクが非常に高く、この点からも臨床機関たる大学等との共同研究開発が必要である。

以上の点から、産学官連携によるハイリスクな基盤技術開発を通じ政策目標を実現することをミッションとしたNEDOが本事業を推進する意義は大きい。

図：健康安心イノベーションプログラムにおける位置付け



#### 1.2 実施の効果（費用対効果）

本事業は、後述の通り4つのサブプロジェクトを運用し、診断技術・治療技術開発を一体的に行うものである。各サブプロジェクトによる開発の成果たる装置・システムの市場効果、及び新たな診断・治療技術が医療にもたらす効果は下記のとおりである。

(1) 「血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための装置・システムの研究開発」

より早期段階で、かつ生理検体を採取することなく、血液から簡便かつ低侵襲に血中循

環がん細胞（CTC）を検出できる。このため、本事業で開発するCTC検出/遺伝子診断システムは、健康診断等短時間でがんの可能性を判定するにあたって最適なシステムである。また遺伝子診断技術により、抗がん剤奏功性など、治療法選択に必要な情報も入手することができる。

現状で唯一FDA承認を得ている Veridex 社の CellSearch システムに比して、本プロジェクトで開発する CTC 検出装置は EpCAM 以外を表面抗原とする CTC に対しても高精度検出が可能である。また、検体処理から CTC 検出までの一連のプロセスを自動化できる点に強みを有している。現状で唯一市販されている CellSearch システムは、CTC の分離はできない。世界では各社が競合開発を行っているが、本事業で開発する装置は CTC の分離・精製、また分離した CTC の遺伝子診断を世界最高精度で実現するものである。

#### （２）「画像診断システムの研究開発」

乳がん・前立腺がん・膵がんに対するプローブについては、新規プローブ剤が実用化されれば、2020年でおおよそ195億円の市場規模が想定される。これと併せ、本事業で開発するフレキシブルPET装置により、予後の悪いがんについてもがんの進行をがん種別に捉える事ができ、かつ他モダリティにて撮像した形態画像との重ね合わせが可能となる。従来装置と比較して、フレキシブルPET装置は小型で設置がしやすく、PET装置としては深さ位置方向も高精度で認識可能である。PET装置市場は、2018年に世界で約1,400億円の市場規模が想定されており、本事業で開発するフレキシブルPET装置による市場獲得が期待される。

#### （３）「病理画像等認識技術の研究開発」

これまで目視では確認できなかった新たな形態指標・分子指標による病理組織診断が可能となり、より効率的かつ正確な指標に基づいた病理診断が実現する。このような病理診断スクリーニングシステムについては、海外においても研究用途ではあるが、普及が拡大しており、今後高速化が進むものと想定される。本事業で開発する病理画像のデジタルスクリーニングシステムは、新たな形態指標をがん種別に取り込むことができる。また、1分子蛍光イメージングによる分子病理診断システムについては、視野範囲・感度とも従来品の性能を超えた高輝度蛍光粒子を開発・活用する。このため、特殊な顕微鏡が不要で、低コストな病理診断を提供することが可能となる。デジタル病理分野では企業活動が活発化し、病理画像スキャナをはじめとして、研究用途ではあるが製品化が加速している。本事業で開発する病理診断システムは、臨床からのニーズを踏まえ、かつ病理検体に対して明確な診断指標を与える病理診断の実現に資する。

#### （４）「高精度X線治療機器の研究開発」

本事業で開発する治療機器により、より簡便に、かつより短時間の照射で入院を要しないがん治療が可能となり、患者のQOLを可能な限り維持した治療を実現できる。放射線治療装置の市場規模は2008年時点で38億ドルであり、年10～26%で市場が拡大している。従来製品と比較して、本事業で開発する製品は動体追跡機能に強みを有し、患者の臓器の動きにリアルタイムに対応したピンポイント照射が可能となり、世界最高精度の国産X線治療機器による市場獲得が期待される。



## 2. 事業の背景・目的・位置付け

がんは特定のステージを超えると5年生存率の急激な低下が生じ、治療法選択の幅が狭まる。従って、このようなステージに進行する前にがんを診断することが出来れば、治療法の選択肢が広がり、治療効果の飛躍的な改善が期待できる。

一方で、現在のわが国におけるがん治療法は、開腹手術等に代表される外科的な治療が中心となっている。今後、増加の一途をたどり得る患者のQOLを向上させ、早期の社会復帰を実現するためには、患者への侵襲性が低く入院期間が短い治療技術確立が必要である。より侵襲性の低い治療法として、臓器機能を温存し、かつピンポイント照射を実現する高精度放射線治療を実現することが求められている。

本事業のねらいは、がんの診断・治療技術を一体的に革新することであり、早期がん治療を行うために重要なポイントである「治療に足りうる1cm程度の早期がん」「がん細胞の浸潤・転移性」「治療効果」を高精度で診断できる手法を実現することを目的とする。本事業で開発する具体的な診断技術としては、健康診断レベルで簡便に血中循環がん細胞（CTC）を検出できる技術として「①血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための装置・システムの研究開発」、経時的に個別がん種の性状をPET装置でモニターできる装置・プローブ開発として「②画像診断システムの研究開発」、そして効率・定量性に富む新たな病理診断の指標を実現する「③病理画像等認識技術の研究開発」、以上3つのサブプロジェクトにて研究開発を推進する。一方、治療技術開発としては、ピンポイント・動体追跡X線照射による低侵襲X線治療の実現を目指し、「④高精度X線治療機器の研究開発」サブプロジェクトを推進する。本事業の実施により、臨床観点からも有効性を評価された診断・治療装置システムを実現し、速やかな臨床治験・製造承認への橋渡しを目指す。

なお、本事業は政策上、経済産業省が策定する「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施されるものである。健康安心イノベーションプログラムの目標である「国民が健康で安心して暮らせる社会の実現」に向け、達成すべき重要な課題の一つとして、医療福祉機器開発による疾患の早期診断・治療法の提供を実現する事業と位置付けられている。また、本事業は総合科学技術会議「科学技術重要施策アクション・プラン」における政策課題「がん・生活習慣病の合併症等の革新的な診断・治療法の開発に依る治癒率の向上等」を解決する事業と位置付けられており、我が国の科学技術政策の重点分野と位置付けられている。

## Ⅱ. 研究開発マネジメントについて

### Ⅱ. 1. 事業全体のマネジメント

#### 1. 事業の目標

##### 1. 1 事業全体の目標

本事業では、予後の悪いがんに対する性状・位置情報を「血中がん・遺伝子」「PET画像」「病理組織」から正確かつ高効率に得るための超早期高精度診断機器システムと、上記の情報に基づく早期がんの低侵襲治療を実現する超低侵襲治療機器システムを開発する。本事業の実施により、がん医療分野での共通基盤となる診断機器・治療機器の普及及び、当該分野の産業競争力強化に貢献する。

##### 1. 2 研究開発の目標

各サブプロジェクトの最終目標・中間目標は以下の通り設定した。

サブプロジェクトの目標の詳細についてはⅡ. 2「研究開発項目毎のマネジメント」を参照のこと。

###### (1) 最終目標

###### (ア) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

血中がん分子・遺伝子診断のための検体前処理プロセス等を統合した診断装置を完成するとともに、検体前処理プロセス等の標準化を行う。

###### (イ) 画像診断システムの研究開発

目標がんを定め、早期のステージで高精度にがんを検出し腫瘍組織の悪性度等を判定できる分子プローブ等の薬剤について臨床研究を開始できるレベルで開発する。また、これらの分子プローブ等を用いて高感度で高分解能な画像診断を行える装置について、臨床研究を開始できるレベルのプロトタイプを開発する。

###### (ウ) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

高信頼性・高効率な診断支援に必要な技術及び判定自動化装置を完成する。

###### (エ) 高精度X線治療機器の研究開発

小型高出力X線ビーム発生・動態追跡照射・治療計画作成支援・治療位置及び線量のリアルタイム検証を可能にする基盤技術を組み込んだX線治療装置のプロトタイプを開発し、臨床研究に適用するための検証を行う。

###### (2) 中間目標（平成24年度末）

###### (ア) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

血中がん分子・遺伝子診断の結果に対する信頼性向上のために必要な技術を開発する。

###### (イ) 画像診断システムの研究開発

目標がんを定め、早期のステージで高精度にがんの性状・位置等を特異的に検出できる分子プローブ等の薬剤の開発を行うことにより、早期のステージで高精

度にがんを検出し、悪性度等の治療に資する性状診断を可能とする技術を1つ以上提案する。

(ウ) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

高信頼性・高効率な病理診断支援のための要素技術及びシステム化のための技術を開発する。

(エ) 高精度X線治療機器の研究開発

小型高出力X線ビーム発生・動態追跡照射・治療計画作成支援・治療位置及び線量のリアルタイム検証を可能にする基盤技術を開発する。

1. 3過去事業の取り組みとその評価

平成17年度から21年度まで実施した「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発」等により、分子イメージングの基盤技術及び、分子プローブ設計のための要素技術、及び世界最高レベルの高感度・高解像度部位別PET装置が開発され、がんの早期検出技術基盤構築に貢献した。本事業では、過去事業の技術基盤を活用し、治療に活用可能ながんの性状情報を得られるプローブ・他モダリティにも設置可能な全身用PET装置を開発する。また、平成19年度から21年度まで実施した「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/高精度X線治療機器の研究開発 がんの超早期局在診断に対応した高精度X線治療システム」においては、マイクロビームによる全方位照射システムを開発した。本事業では、この成果を活用し、動体追跡機能・リアルタイム4次元線量計画を兼ね備えたX線治療システムを完成する。

2. 事業の計画内容

2. 1 研究開発の内容

本事業の開発内容については、「2. 2 研究開発の実施体制」における「実際の運用に基づくプロジェクト実施体制」の記載に基づき、下記の通り実態のテーマ毎に開発内容を記す。

(1) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

本サブプロジェクトは血中サンプルから血中循環腫瘍細胞(CTC)を高精度検出する装置の開発、及び血中遺伝子診断のための調製装置の開発からなる。CTC検出テーマについては、平成24年度に臨床検体によるシステムの評価を開始し、临床上の有用性を見通しを3つの装置間で比較し、実用化可能性を見極める。

(ア) 血中循環がん細胞検出システム/装置(マイクロ流路チップ方式)の研究開発

マイクロ流路チップを用いたセルソーターを活用し、サンプルの前処理からCTCの選別・カウントを自動で可能にする装置開発を行う。

(イ) 血中循環がん細胞検出システム/装置(誘電泳動細胞固定方式)の研究開発

誘電泳動技術を活用し、C T Cを基盤に1細胞ずつ固定し検出することで、サンプルの前処理からC T Cの選別・カウントを自動で可能にする装置開発を行う。

- (ウ) 血中循環がん細胞検出システム/装置（細胞チップマイクロチャンバー方式）の研究開発

マイクロチャンバー方式を活用し、C T Cを含む細胞集団を回収したのちC T Cを高感度検出することで、サンプルの前処理からC T Cの選別・カウントを自動で可能にする装置開発を行う。

- (エ) 血中循環がん細胞の高感度検出技術開発

C T C検出に必要な表面抗原のひとつである EpCAM（上皮細胞接着分子）に対する抗体の高精度化および、前処理を効率的に行うための素材開発を行う。

- (オ) 血中がん遺伝子診断システム/装置の開発

血中のがん遺伝子を解析するための、検体の自動精製機能と検体評価機能が連動した装置の開発を行う。

## (2) 画像診断システムの研究開発

- (ア) マルチモダリティ対応フレキシブルP E Tの研究開発

MRI 等、他のモダリティに取り付け可能で、かつ深さ方向の位置弁別性能に優れた検出器を搭載した高精度全身用フレキシブルP E T装置を開発する。

- (イ) がんの特性識別型分子プローブの研究開発

がん種の性状をとらえるため、がん種に特異的な分子プローブの設計・合成・評価技術の開発を行う。

## (3) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

- (ア) 定量的病理診断を可能とする病理画像認識/解析技術・システムの研究開発

病理標本のデジタルデータベース構築、及び病理診断のための新たな形態指標を見出すとともにスコア案を策定し、病理診断のデジタルスクリーニングシステムを開発する。

- (イ) 1 粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発

同一の病理標本に対し、組織染色と同時に蛍光分子を用いた免疫組織染色を行う技術を開発するとともに、従来よりも高輝度な蛍光分子を開発することで、簡便かつ確度の高い分子病理診断を可能にするシステムを開発する。

(4) 高精度X線治療機器の研究開発

高出力、かつナロービームによるピンポイント照射系、臓器の動きに即した照射を行うための金マーカーを用いた動体追跡システムおよび治療検証技術、さらにCTと連動した線量計画技術を総合した高精度X線治療装置を開発する。

サブプロジェクト毎の年次計画の概略は下図の通りである。中間年度である平成24年度は、これまで構築した基盤技術を組み込んだ診断・治療装置試作機の製作と評価に充当する年度である。5年の計画の中で、平成24年度は開発する装置の実用化見通しを判断するうえで非常に重要なポイントに位置している。

(プロジェクト全体の年次計画概略図)

年次計画		平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
プロジェクト		各種条件検討	原理検証	試作機作製評価	臨床検体を用いた評価・改良 プロトタイプ機作製・評価	
(1) 血中分子・遺伝子診断	CTC検出	サンプル前処理技術の開発 試作・モデル血液での検証		臨床サンプル評価	大規模臨床サンプル評価・改良	
	遺伝子診断	遺伝子解析装置試作 処理プロトコル開発		標準装置改良・評価		
(2) 画像診断	フレキシブルPET	フレキシブルPET要素技術開発		原理検証機・ プロトタイプ基本設計	プロトタイプの試作評価・改良	
	分子プローブ	プローブ設計・合成・評価		モデル動物による安全性評価	実用分子プローブの評価	
(3) 病理診断	定量的病理診断	病理画像デジタルデータベース構築 形態指標・定量化技術開発		スクリーニングシステムの試作	デジタルスクリーニングシステム改良	
	1粒子蛍光イメージング	蛍光分子設計	分子検出技術開発	少数病理検体での評価	大規模病理検体を用いたシステム改良	
(4) X線治療	X線治療機器	照射制御・動体追尾等 各要素試作	動作試験	統合システム化	システム改良	薬事申請 データ収集

2. 2 研究開発の実施体制

本研究開発は、単独ないし複数の企業、独立行政法人、大学等の研究機関の中から、研究開発実施者を選定の上、委託または共同研究にて実施した。産学官の複数事業者がお互いのノウハウ等を持ちより協調して取り組む基盤的技術の開発に係る開発テーマで、かつ実用化まで長期間を要するハイリスクな「基盤的技術」に対する課題については委託、それ以外の開発テーマに対しては共同研究（NEDO負担率：2/3）にて実施している。

平成22年3月22日から平成22年4月21日の間、本事業への参加を希望する研究機関等を公募した結果、プロジェクト全体で37件の応募があり、外部有識者からなる採択審査委員会（委員名簿参照）及びNEDOの審査を経て、委託5件・共同研究5件の提案を採択し、委託先を体制図の通り決定した。プロジェクトの実施にあたっては、山口大学名誉教授 加藤紘氏をプロジェクトリーダーとして、下記の実施体制にて平成22年6月より研究開発を開始した。

(公募プロセス)

平成 22 年 3 月 22 日 公募開始：NEDOホームページによる公募

平成 22 年 3 月 30 日・4 月 2 日 公募説明会（川崎・大阪・福岡）

平成 22 年 4 月 21 日 公募締め切り

平成 22 年 5 月 14 日 採択審査委員会

（書面審査の結果を踏まえ、ヒアリング審査を実施し委託予定先の選考案を決定）

平成 22 年 6 月 1 日 契約・助成審査委員会

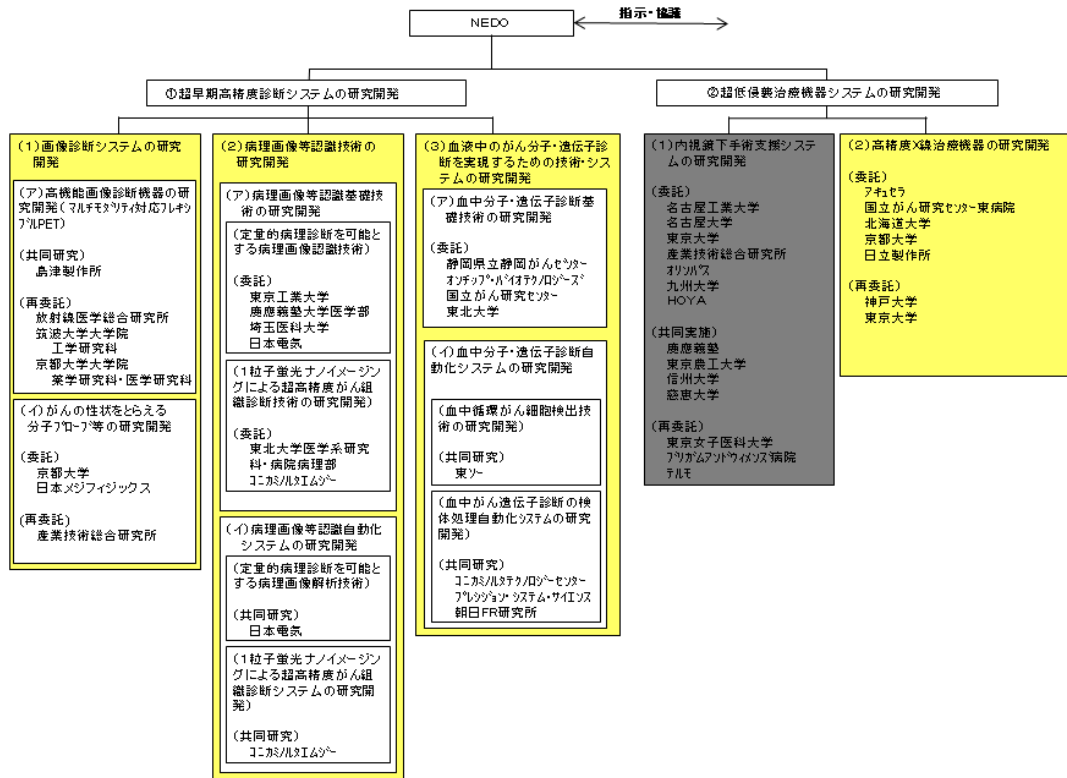
(採択委員名簿)

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」採択審査委員一覧

(委員:氏名五十音順)

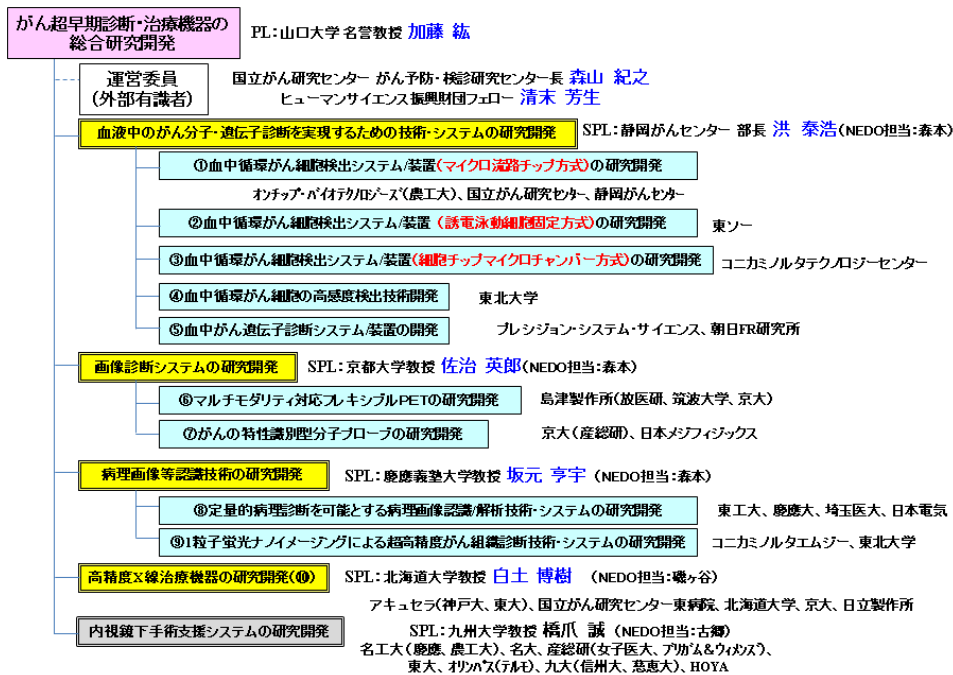
区分	氏名	所属	役職
委員長	森山 紀之	国立がん研究センター がん予防・検診研究センター	センター長
委員長代理	久保 敦司	国際医療福祉大学放射線治療・核医学センター (慶應義塾大学名誉教授)	教授
委員	荒木 不次男	熊本大学 大学院 生命科学研究部保健学系医用画像学分野	教授
委員	伊丹 真紀子	千葉県がんセンター 臨床病理部	部長
委員	井戸 達雄	日本アイソトープ協会	常務理事
委員	犬伏 俊郎	滋賀医科大学 MR医学総合研究センター	教授
委員	遠藤 啓吾	群馬大学医学部 画像核医学・画像診療部	教授
委員	小口 宏	信州大学 医学部付属病院 放射線部	主任診療 放射線技師
委員	神奈木 玲児	愛知がんセンター 分子病態学部	部長
委員	清末 芳生	厚生労働大臣認定TLO ヒューマンサイエンス技術移転センター	フェロー
委員	国枝 悦夫	東海大学 医学部 専門診療学系 放射線治療科学	教授
委員	佐久間 一郎	東京大学大学院工学研究科	教授
委員	千田 道雄	先端医療財団 先端医療センター研究所 分子イメージング研究グループ	グループリーダー
委員	畠 清彦	財団法人癌研究会有明病院 化学療法科	部長
委員	藤田 広志	岐阜大学大学院医学系研究科知能イメージ情報分 野	教授
委員	松永 尚文	山口大学 大学院 医学系研究科 情報解析医学系 放射線医学	教授
委員	三木 義男	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 遺伝子・分子医学講座	教授

(プロジェクト実施体制図)



なお、本事業の運営にあたり、後述の通りサブプロジェクトの統一かつ効果的な運営を目的として、サブプロジェクトリーダーを設置し、複数のテーマの進捗管理・指導を行っている。このため、サブプロジェクト中のテーマ構成は下図の通りとして推進しているのが実態であり、本プロジェクトの評価についても下図の記載に基づいて実施する。

(図：実際の運用に基づくプロジェクト実施体制)



## 2. 3 研究の運営管理

### 2. 3. 1 プロジェクトリーダー・運営委員について

本事業に参加する各サブプロジェクトの進捗を統括し、実用化に向けた見通しについて積極的な助言・議論を図り、プロジェクトの目標達成に向けた推進を図る観点から、プロジェクトリーダーとして山口大学名誉教授 加藤紘氏を中心として研究開発を推進している。また、臨床観点からのアドバイザーとして国立がん研究センター がん予防・健診センター長 森山紀之氏、実用化観点からのアドバイザーとしてヒューマンサイエンス振興財団フェロー 清末芳生氏を運営委員とし、後述の運営会議・運営委員会にてプロジェクト全体の方針付け、サブプロジェクトとしての取りまとめ方針を中心に討論し、研究開発の推進を図っている。

### 2. 3. 2 サブプロジェクトリーダーについて

本事業を構成する4つのサブプロジェクトの研究開発を管理し、サブプロジェクトを構成する各研究開発テーマの進捗状況を把握するとともに、サブプロジェクトとしての目標達成に向けた推進を図るべく、下記の通りサブプロジェクト毎にサブプロジェクトリーダーを設置する。また、サブプロジェクトリーダーは、参画機関の実施計画・成果等についてプロジェクトリーダー・運営委員と協議し、プロジェクト全体の推進方針にも即した研究開発を推進する。

#### 【サブプロジェクトリーダー一覧】

#### ① 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための装置・システムの研究開発

静岡県立静岡がんセンター部長 洪泰浩氏

#### ② 画像診断システムの研究開発

京都大学大学院薬学研究科教授 佐治英郎氏

#### ③ 病理画像等認識技術の研究開発

慶應義塾大学医学部教授 坂元亨宇氏

#### ④ 高精度X線治療機器の研究開発

北海道大学大学院医学研究科教授 白土博樹氏

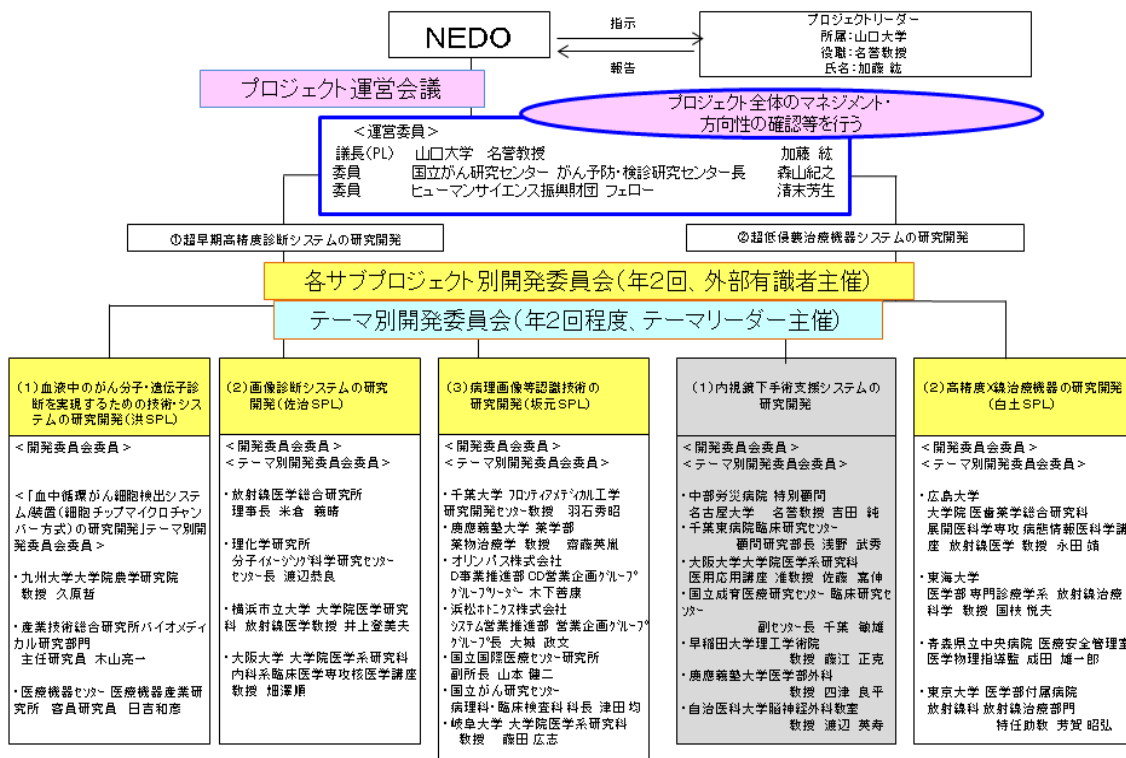
### 2. 3. 3 運営会議・開発委員会等について

サブプロジェクトを構成する各テーマについては、年2回程度テーマ別開発委員会を行い、サブプロジェクトを構成する各テーマの研究開発進捗状況と今後の開発方針を協議する。当該の議論を踏まえ、サブプロジェクト単位では年2回程度、外部有識者主催によるサブプロジェクト別開発委員会を行い、サブプロジェクトとしての実施状況・目標達成状況の確認、実用化に向けた方針を議論する。

これらのサブプロジェクトとして取りまとめた進捗・開発方針をプロジェクトリーダー・運営委員と討議する場として、プロジェクトリーダー主催による運営会議を年1回程度開催する。また、サブプロジェクトとしての議事を運営会議につなげるための事前調整の場として、プロジェクトリーダー・運営委員・NEDOによる運営委員会を随時実施している。



(図) 運営会議・開発委員会等の体制



## 2. 4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

研究開発成果の実用化・事業化に向け、特許取得については積極的な出願を奨励する一方で、単に出願するのみならず基盤情報はノウハウとして秘匿するなど、実用化に向けた特許の取扱について助言を行っている。また、実施者の実用化・事業化に向けた計画の妥当性を、研究開発の達成度と次年度予算計画をもとに、プロジェクトリーダー・運営委員とともにその妥当性を判断し、また今後重点化すべき開発課題を整理する機会（予算ヒアリング）を設けた。予算ヒアリングで整理した論点は、上述の運営委員会を経て、プロジェクト別開発委員会・運営会議での議論に活用して実際の研究開発計画に反映できる体制としている。本事業は、複数のサブプロジェクトからなる推進体制ではあるが、テーマ・サブプロジェクト・外部有識者・NEDOが一体となったマネジメントを実現している。

## 3. 情勢変化への対応

### 3. 1 補正予算に伴う予算措置

「平成 23 年度科学・技術重要施策アクション・プラン」において、予後が悪く、早期診断が困難で死亡者数の多いがん種である「膵臓がん、肺がん、肝がん」にさらに注力すべき旨の方針が打ち出され、我が国のがんに対する研究開発指針に適応した開発を進めることが適切であり、平成 22 年度に補正予算を導入した。さらに、前身となる事業で要素技術の一部を確立し、装置化のための基盤開発に重点を置いていた「X線治療機器」「フレキシブルPET装置」については、診断・治療装置のいち早い実用化を目指すために装置

化のための基盤開発のスケジュールを前倒し、トータルシステムの試作を3年目で実現できるよう、補正予算を導入した。

具体的には、平成22年度補正予算「画像診断システムの研究開発」「高精度X線治療機器の研究開発」にそれぞれ4億円、7億円を投入し、画像診断システムの開発においては、フレキシブルPET装置の早期実現を目指すため、検出器等の要素技術の確立を加速した。また、難治がんに対応した分子プローブの早期実現を目指すため、肝がん・肺がん・膵がんに対する分子プローブの設計・合成を重点化した。「高精度X線治療機器の研究開発」については、各種要素技術の開発を前倒しし、全体装置の完成を1年程度早めることが出来る見通しである。

### 3. 2 加速制度を活用した予算措置

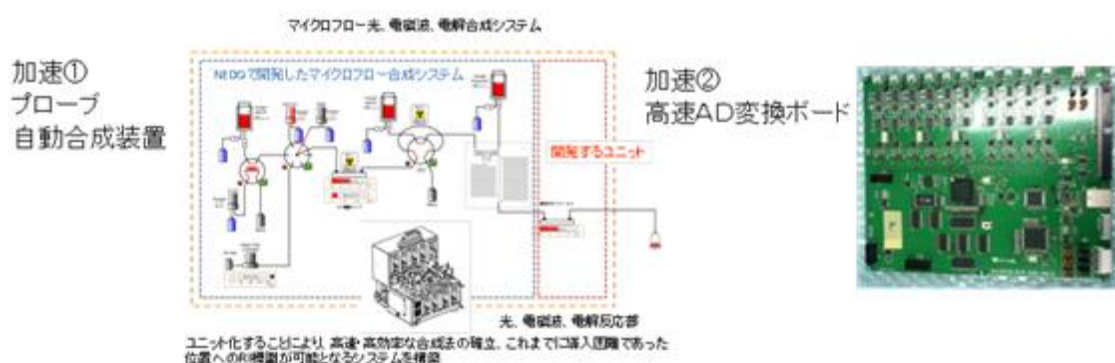
平成23年度に2件の加速を実施した。

「画像診断システムの研究開発」サブプロジェクト（がんの特性識別型分子プローブの研究開発）において、前述の通り平成22年度補正予算により分子プローブ開発の対象がん種を拡大し、開発を促進させている。このため、合成・評価する化合物数が大幅に増加することから、高速・高効率な合成法の確立が必須となる。特に分子イメージング用プローブの開発で最も律速段階になるのが、放射性同位元素（RI）の導入過程であり、このプロセスに必要な時間を大幅に短縮することが分子プローブの候補化合物をより多く合成し、プローブの有用性評価にいち早くつなげることが出来る。このため、当該サブプロジェクトにおいては、分子プローブの自動合成装置の試作によるプローブ標識の効率化を目指す開発に4千万円の加速予算を投入した。

「血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発」サブプロジェクト（血中循環がん細胞検出システム（マイクロ流路チップ方式）の研究開発）において、CTCの個数を正確に測定するためには高い時間分解能を必要とし、当初計画していたソフトウェアでは精度が不十分であることが判明した。AD変換ボードを投入することで、高速かつ高精度なでのデータ処理が可能となり、CTC計測において細胞のサイズを高精度に測定し、CTC数のカウント精度を向上させることができる。このため、当該サブプロジェクトについてはデータ計測スピードの高速化及び高精度化を達成するため、高速AD変換ボードの開発、及び検出装置への実装に1千万円の加速予算を投入した。

その結果、評価可能なプローブ候補を2倍に増やすことが出来、またCTC検出のための前処理・検出プロセスの短縮化の実現に見通しをつけることができた。

件名	金額 (百万円)	目的	成果
【平成23年度①】マイクロフロー電解反応を利用した分子プローブ自動合成装置の開発 (テーマ7に対する加速)	40	導入困難であった位置へのRI標識が可能となる標識合成技術の確立、さらに高速・高効率な分子プローブ自動合成装置を試作する。	高速・高効率な合成、また、これまで合成が困難であった分子プローブが合成可能となり、評価出来る化合物数が現在の2倍以上になった。
【平成23年度②】6色化に伴うデータ計測スピードの高速化と高精度化と自動前処理装置の開発 (テーマ11に対する加速)	10	サンプル間でのデータのばらつきの解消するため、遠心分離と磁気濃縮プロセスを含む自動前処理装置の試作を前倒しで実施する。 また、市販の処理ボードではデータ処理が間に合わない6色での蛍光検出を分離精度の悪化を避けて行うため、信号処理を行う高速AD変換ボードを開発することで、分離制度の向上を実現する。	前処理に起因するばらつきを排除させ、その評価結果の精度向上を図るとともに、遠心分離機能と磁気濃縮の両方を自動処理できる機能を含むCTC検出装置の早期実用化につながった。また、CTC/CEC/CEPという3つのマーカーに対して、同時に高精度で検出することが可能となり、CTC細胞診断の早期実現につながった。



### 3. 3 その他の対応

#### 3. 3. 1 研究開発の前倒し・テーマの絞込み

「血中がん遺伝子診断システム/装置の開発」テーマについては、欧州 SPIDIA プロジェクトの進捗を勘案し、本事業で開発する遺伝子調製装置をいち早く市場に出すことが望ましいと判断し、また本事業における遺伝子診断装置の試作品完成が想定より早く実現したため、当該開発テーマは平成 24 年度末で終了し、自社における製品化プロセスにスムーズに移行する予定である。また、「高精度 X 線治療機器の研究開発」サブプロジェクトについては、補正予算投入により X 線治療機器トータルシステムの評価が想定より早く実現できる見通しであるため、当該サブプロジェクトについては終了を 1 年前倒し、平成 25 年度末にて終了する計画である。

#### 3. 3. 2 ユーザーフォーラムの開催等

「がんの特性識別型分子プローブの研究開発」テーマについては、プローブ材料提供企業によるコンソーシアムを構築し、実用化に向けた企業との積極的な意見交換を行う見通しである。「高精度 X 線治療機器の研究開発」サブプロジェクトにおいては、線量計画システムのユーザー評価を推進し、実用化に適した線量計画手法の絞り込みをかける見通しである。

一方、「病理画像等認識技術の研究開発」サブプロジェクトについては、「1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発」テーマで開発する分子蛍光イメージングシステムの進捗に応じ、その成果を他方の開発テーマである「定量的病理診断を可能とする病理画像認識/解析技術・システムの研究開発」に活用する見通しである。

#### 4. 評価に関する事項

NEDOは、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成24年度、事後評価を平成27年度に実施する。なお、当該研究開発に係る計画は技術動向、政策動向に応じて適宜見直すものとする。

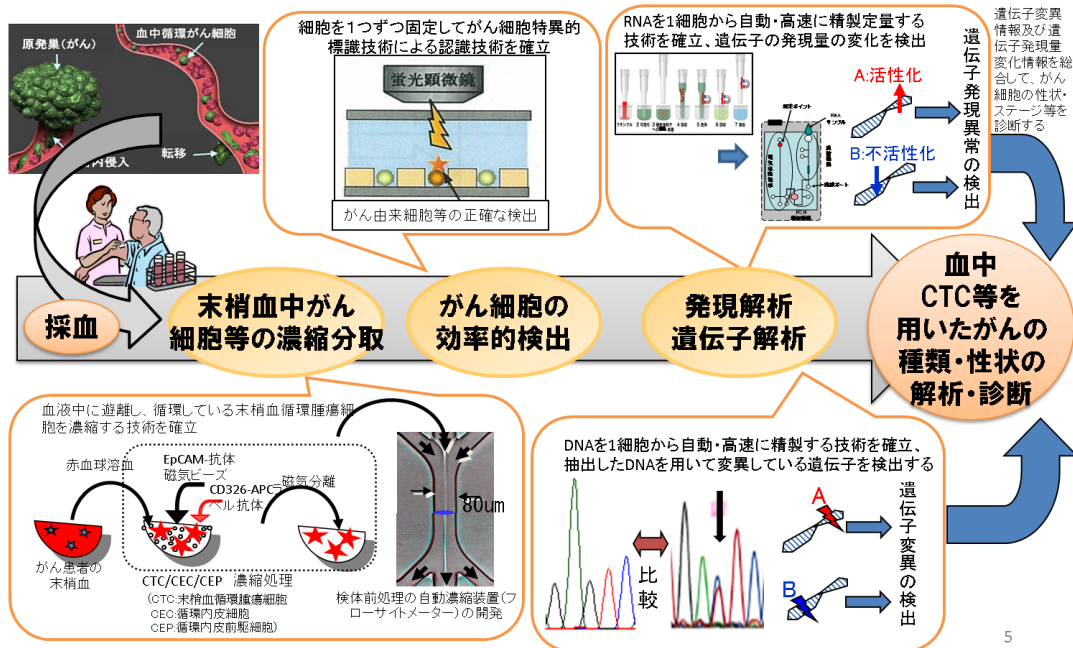
## II. 2. 研究開発項目毎のマネジメント

### II. 2. 1. 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

#### 1. 目標

本テーマでは、血液を用いた低侵襲な、がんの超早期診断技術の研究開発を実施する。血中循環腫瘍細胞（CTC）診断および血中遊離核酸を利用した遺伝子診断システムを開発し、臨床検体を用いての検証を行い、実用化に向けて必要なデータの収集を目指す。

#### 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発 概要



## 2. 計画内容

### 2. 1 研究開発の内容

#### 1) 血中循環腫瘍細胞の検出技術の開発

本項目では、がん患者の血液中に存在する微量のがん細胞の検出において、先行技術であるセルサーチシステムに対し優位性を持つ技術の開発を行う。特にセルサーチシステムが比較的苦手とする肺がんなどのがん種においての開発を行う。本テーマにおいては3つの異なる検出システムの開発を進めており、それらいずれもが、先行技術とは異なる基盤技術を利用しており、先行技術に対する優位性についての検証・評価を行う。

#### 2) 血中循環腫瘍細胞を利用した遺伝子診断技術の開発

本項目では、検出・回収した血中循環腫瘍細胞を用いての遺伝子診断技術の開発を行う。特に臨床において薬剤選択時のコンパニオン診断となっている、肺がんにおける EGFR 遺伝子変異や EML4-ALK 遺伝子融合の測定を高感度 PCR 法および FISH 法を利用して開発を行う。血中循環腫瘍細胞を効率的かつ純度高く回収するための、セルソーターやマニピュレーターの開発を行う。

### 3) 単離血中循環腫瘍細胞を用いての次世代シーケンシング

本項目では、前項目における遺伝子診断技術をさらに推し進め、血液中より単離した微量の血中循環腫瘍細胞を用いての高感度遺伝子変異検出システムの開発を行う。最終的には、単一がん細胞から全ゲノム増幅を行い、標的遺伝子における変異等を次世代シーケンシングによる検出の実現を目指す。次世代シーケンシングを利用した診断システムとして、臨床利用が予想される薬剤の標的を網羅する遺伝子変異パネルの開発を行う。

### 4) 血中遊離核酸を利用した遺伝子診断システムの開発

本項目では、がん診断のための核酸解析(特に体外では壊変しやすい RNA)において非常に重要な、試料の適正な前処理および解析・診断への利用が可能な品質を判定する検体処理自動化システムの開発を行う。

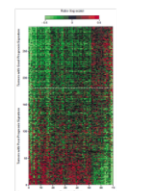
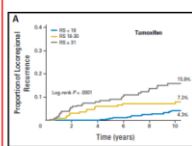
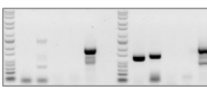

### 5) 臨床検体を用いての技術検証および臨床開発

1) ~ 4) で開発した診断技術の検証を、モデル実験での評価を行った後に、臨床検体を用いて実施する。第一段階としては少数の患者試料(血液)にて検証試験を行い、モデル実験における結果との比較を行い、問題点の解決を行うとともに、前処理・検出における各種条件の最適化を行う。これを踏まえて、症例数の規模を大きくした臨床試験を計画・実施し、血中循環腫瘍細胞の検出および血中遊離核酸を利用した遺伝子診断の有用性について検証を行う。これらの臨床試験については、静岡県立静岡がんセンターおよび国立がん研究センターにおいて実施予定である。

## 血中がん遺伝子診断システム/装置の開発 その意義

### RNA解析において遺伝子検査用検体処理自動化システムが必要

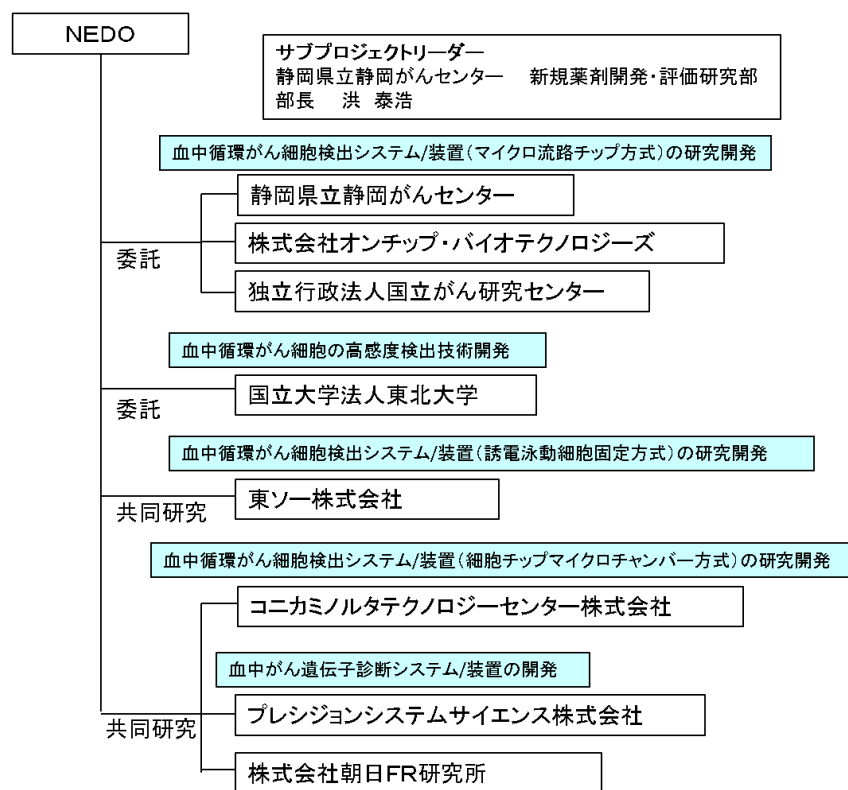
#### ~RNA解析の臨床応用例~

<p><b>MammaPrint</b></p>  <p>RNAを用いて、70遺伝子シグニチャーによる早期乳癌患者の術後再発リスクを測定</p>	<p><b>Oncotype DX</b></p>  <p>RNAを用いて、21の遺伝子を見ることによって乳がん再発のリスクを測定(大腸がん用も確立)</p>	<p><b>EML4-ALK遺伝子融合の検出</b></p>  <p>RNAを用いて、EML4-ALKの各variantをマルチプレックスPCR法により検出する。肺がん治療薬であるクリゾチニブのコンパニオン診断として用いる。</p>	<p><b>RNAシーケンシング</b></p>  <p>ゲノムDNAではなくRNAを用いたの遺伝子配列解析(遺伝子変異、転座等)の取り組みが進んでいる。増幅過程を伴わないため、エラーが少ないとされる。</p>
---	--	---	---

がん診断のためのRNA解析(体外では壊変しやすい)において、試料の適正な前処理および解析・診断への利用が可能な品質を判定する検体処理自動化システムの開発が必要

## 2. 2 研究開発の実施体制

(体制図)



(予算)

(億円)

テーマ名	平成22年度	平成23年度			平成24年度	合計
		通常予算	加速予算	補正予算		
血中循環がん細胞検出システム／装置(マイクロ流路チップ方式)の研究開発	0.4	0.7	0.1	0	0.7	1.9
血中循環がん細胞検出システム／装置(誘導泳動細胞固定方式)の研究開発	0.5	1.1	0	0	0.4	2.0
血中循環がん細胞検出システム／装置(細胞チップマイクロチャンバー方式)の研究開発	0.2	0.1	0	0	0.1	0.5
血中循環がん細胞の高感度検出技術開発	0.1	0.1	0	0	0.1	0.2
血中循環がん遺伝子診断システム／装置の開発	0.4	0.3	0	0	0.3	1.0
小計	1.5	2.3	0.1	0	1.6	5.5
総計	1.5	2.4			1.6	5.5

## 2. 3 研究の運営管理

①各グループミーティング（5～6回／年）

②開発委員会（年2回(平成23年度開催日：平成23年10月24日、平成24年2月7日)）  
サブプロジェクト全体で開発の進捗と今後の方針について議論を行う。

③運営会議（年度末）

これらの場を通じて、進捗や方向性について、検討を行った。

## 2. 4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

本テーマに参加している各チームは特許を積極的に取得しており、将来の認可取得後の事業化を見据えた対応は適切になされていると考える。

実用化に向けて非常に重要な点の一つは臨床現場からのニーズを反映した診断装置の開発であるが、この点についても、静岡県立静岡がんセンターおよび国立がん研究センターが参画しており、情報交換を積極的に行うことで問題はない。加えて、両がんセンターと各開発企業が共同研究契約を締結する方向で調整を行っており、今後はより現場の意見を開発に反映できると考えられる。

臨床開発に向けては、静岡県立静岡がんセンターが「ふじのくに先端医療総合特区」、国立がん研究センターが「がんイノベーション拠点」にそれぞれ、国から指定されていることより、本テーマのような体外診断薬の早期臨床開発を進める上で、従来よりも迅速な臨床開発に期待が持てると考えられる。

## 3. 情勢変化への対応

本テーマにおいて開発に取り組んでいる、血中循環腫瘍細胞（CTC）診断および血中遊離核酸を利用した遺伝子診断は、世界的に非常に研究開発が盛んな分野であり、情勢の変化に対してフレキシブルな対応が必要不可欠である。本サブプロジェクトにおいては、平成23年度に「6色高速AD変換ボードの作製」に加速予算1千万円を投入したことにより、血中循環腫瘍細胞検出技術の高速化に寄与することができた。また、遺伝子診断チームにおいては、世界情勢との兼ね合いより、前倒しでの当初計画の実施を行うことになっている。いち早く日本発の診断技術を世に出すためにも、今後も有望な技術については、予算面や事業化計画等における柔軟なサポートが不可欠であると考えられる。

## II. 2. 2. 画像診断システムの研究開発

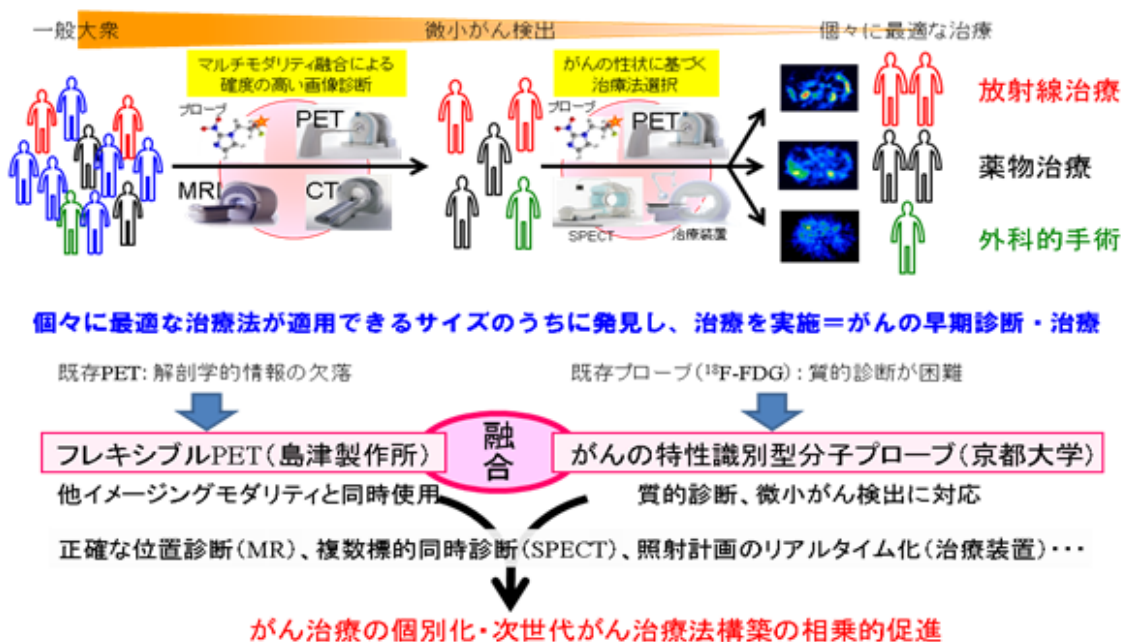
### 1. 目標

本テーマでは、がんの早期診断のため、個々のがんにな最適な治療法が適用できるサイズのうちに発見できるよう、他のイメージングモダリティ（MRI・SPECTなど）と自由に組み合わせることのできるマルチモダリティ対応フレキシブルPET及び、治療法の選択に結びつくがんの特性を正確に把握できる分子プローブの研究開発を実施する。高感度で



高分解能な画像診断を行える装置について、臨床研究を開始できるレベルのプロトタイプを開発する。がんの特性識別型分子プローブについて、事業終了後ただちに臨床研究（マイクロドーズ試験を含む）を開始できるレベルに達することを旨とする。

## 本プロジェクトの位置づけ、目的



## 2. 計画内容

### 2. 1 研究開発の内容

#### 1) マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発

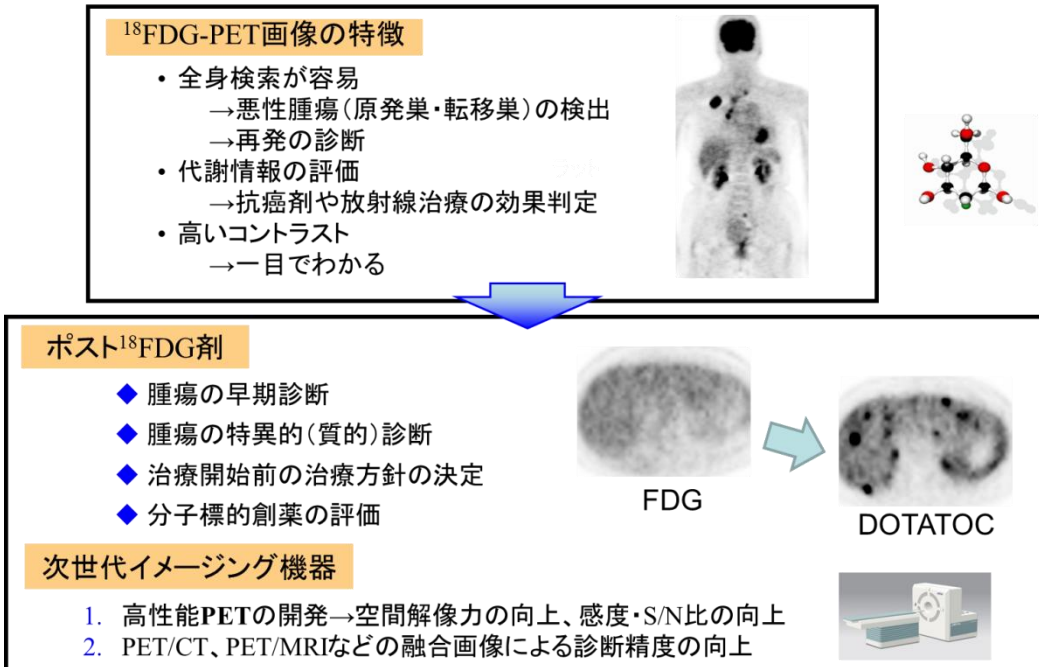
本項目では、検出器を「こ」の字の形状（部分リング）に配置し、組み合わせるモダリティのベッドや被検者のサイズや形状にフレキシブルに対応できることを特徴とするマルチモダリティ対応フレキシブル PET を開発する。検出器には NEDO「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器開発プロジェクト（平成 18-21 年度）」において開発した DOI（Depth Of Interaction）-TOF（Time Of Flight）シンチレーション検出器を発展させ、検出位置深さ情報と検出時間差情報を利用することで、ガンマ線発生位置の特定を容易にする。また、シンチレーション受光部には MRI 磁場に対応できる半導体受光素子を用い、その信号読出し手法を開発するとともに、フレキシブルな検出器配置に対応したデータ収集回路と収集ソフトウェア、部分リング（不完全投影）に対応した画像再構成や解剖学的情報を利用したデータ処理ソフトウェアを開発する。

#### 2) がんの特性識別型分子プローブの研究開発

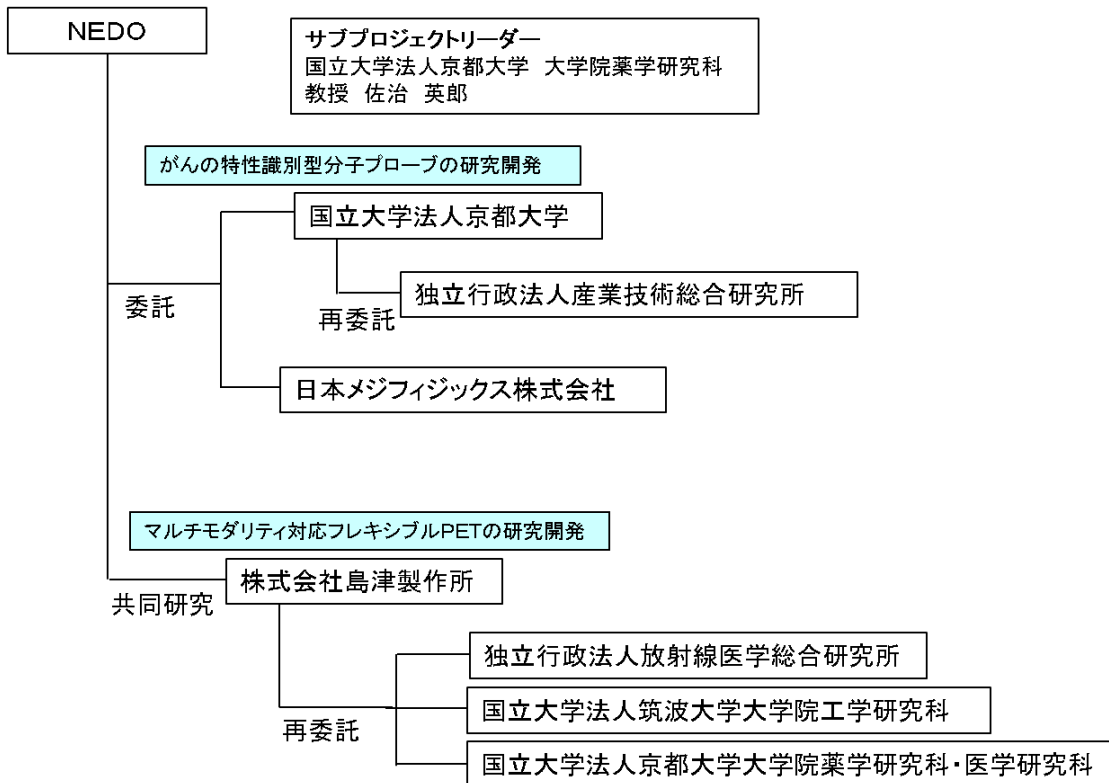
本項目では、がんの性状を高効率的・多面的に捉え、効果的な治療法の決定に寄与するため、PET を中心とし他の画像診断機器（SPECT、MRI）と組み合わせたマルチモダリティイメージングに使用する分子プローブを開発する。膵がん、肺がん、乳がん、前立腺がんを対象としそれぞれの病態メカニズムと治療法特性に立脚した新規プローブを開発す

る。なお、腫瘍内低酸素領域は固形がんに普遍的に存在し治療抵抗性の元凶となることから、低酸素領域を対象にした分子プローブ候補化合物の設計・合成を行う。更に、光、電磁波、電解反応などを利用した高速・高効率な標識合成法の確立とマイクロリアクターを基盤とした自動合成装置の試作を行い、分子プローブ開発の効率化を図る。

### PETを用いた腫瘍のイメージング



### 2. 2 研究開発の実施体制 (体制図)



(予算)

(億円)

テーマ名	平成22 年度	平成23年度			平成24 年度	合計
		通常予算	加速予算	補正予算		
マルチモダリティ対応フレキシブル PETの研究開発	1.0	0.4	0	1.5	1.3	4.3
がんの特性識別型分子プローブ の研究開発	0.5	0.5	0.4	2.5	0.7	4.6
小計	1.5	1.0	0.4	4.0	2.0	8.9
総計	1.5	5.4			2.0	8.9

## 2. 3 研究の運営管理

①各グループミーティング（5～6回／年）

②開発委員会（年2回（平成23年度開催日：平成23年8月1日、平成24年2月3日））

登録委員4名と外部有識者3名で開発の進捗と今後の方針について議論を行う。

③運営会議（年度末）

これらの場を通じて、進捗や方向性について、検討を行った。

## 2. 4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

### 1) マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発

実用化、事業化にあたっては、開発装置の早期な薬事承認がポイントなる。そこで、スーパー特区「イメージング技術が拓く革新的医療機器創出特区」の対象となる研究事業に本テーマを追加し、薬事審査に向けたアドバイスが早期に得られる体制としている。また、知財マネジメントについては、島津製作所の知的財産部が実施しているパテントレビューや発明掘り起こし会の制度を最大限活用し、研究開発の進捗の各段階に応じて、他社特許と開発した新規技術との抵触性、それらの特許による保護の確認などを検討できる体制としている。

### 2) がんの特性識別型分子プローブの研究開発

医薬品としてのプローブの実用化、事業化のためには薬事承認がポイントである。しかし、PET・SPECT用分子プローブは一般治療用医薬品とは用法・用量が全く異なるため、超早期診断薬やインビボ・コンパニオン診断薬としての薬事承認に関するガイドラインが存在しない。そこで、スーパー特区「イメージング技術が拓く革新的医療機器創出特区」の対象となる研究事業に本テーマを追加し、薬事審査に向けたアドバイスが早期に得られる体制としている。さらに、産学の協力体制を強化し、実用化、事業化のためのステップとなる臨床試験の実施に向けて、京大病院探索医療センターによる支援体制も確立している。

また、知財マネジメントについては、京都大学の産学連携本部と日本メジフィジックスの知的財産部とが協力し、化合物の基本特許のみならず、製法や処方、診断補助ソフトウェアといった周辺特許を積極的に出願することで、国際的競争力の強化につなげる体制としている。

### 3. 情勢変化への対応

更なる研究開発の進展のため、本サブプロジェクトとしては総額400百万円の平成22年度補正予算にて追加配賦し、また平成23年度には総額40百万円の加速予算を投入した。平成22年度補正予算により低酸素プローブ、肺がんプローブを新たに開発項目に追加し、難治がんに対するアプローチを拡大した。また、平成23年度加速予算により自動合成装置を新たに開発項目に追加し、少量・高収率な放射性プローブの合成を確実にした。また、平成22年度補正予算で小動物用MRIによるフレキシブルPET検出器の評価系の構築を新たに行い、PETの検出器について、想定よりも早くに検討を終えることができた。

## II. 2. 3. 病理画像等認識技術の研究開発

### 1. 目標

専門性の高い病理医でなければ正確な判定ができない早期がんを含む境界病変に対し、より普遍的に再現性よく判定を可能とするために、高精度、高精細に取得されたデジタルスライドの画像解析に基づく客観的・定量的診断指標の自動算出技術を確立する。そして、e-Pathologist に搭載可能な「肝細胞がん検出モジュール」を完成する。さらに上記確立した技術を実装した「定量的病理診断支援システム」の臨床的有効性を実証する。また、高輝度蛍光体を用いることで、病理用蛍光顕微鏡を利用して光学装置、および解析システムの追加により1粒子蛍光観察を可能とし、1粒子輝点計測による信頼性の高い病理画像評価法を提供する。

### 定量的病理診断支援システム



## 2. 計画内容

### 2. 1 研究開発の内容

#### 1) 定量的病理診断を可能とする病理画像診断／解析技術・システムの研究開発

デジタル化された全スライド画像とともに、専門病理医によるアノテーションや臨床情報、特殊染色・蛍光染色画像、画像認識・数量化データなどをデータベースに集積する。これにより病理画像診断支援アルゴリズムの開発を可能とするとともに、医学的観点からの診断アルゴリズムの精度評価、アルゴリズムによる治療適応判断の有効性評価を行う。

また病理診断マーカーの研究開発として、有用性の高い分子マーカー定量技術を開発し、さらに画像認識技術を融合することで、自動定量アルゴリズムを開発する。

さらに画像認識・数量化技術の研究開発としては、肝細胞がんなどのがん組織グレーディング、数量化及び悪性度の評価に関して、定量性の高い形態学的指標の抽出・計測技術を開発し、分子マーカー診断、画像診断、臨床経過等との対比により、客観的かつ臨床的に有用な診断アルゴリズムを確立する。線維化や脂肪化の定量など、肝がんリスクの指標となる特徴量の計測技術を開発する。

画像解析システムにおいても、問題となる色のばらつきを補正し、高精度な色・スペクトル情報に基づく汎用性のある画像認識・数量化システムを実現可能とする。またマルチスペクトルや3次元画像情報を用いて画像認識の精度を向上する手法を開発する。病理画像の圧縮によって生じる画像の劣化が画像認識・数量化に与える影響を明らかにし、その解決方策を明らかにする。

また、アルゴリズム評価については、システム実用化にむけて、他施設における実証試験により臨床的有効性の評価を行う。

上記で開発された画像認識・数量化技術に基づき、高信頼性、高効率な診断支援技術の自動化を行い、開発された技術を市場展開するためのプロトタイプを構築する。

#### 2) 1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発

がん病理組織ナノイメージング基礎技術の研究開発について、信頼性の根拠となる基礎原理を証明するために、ハイスペック顕微鏡を用いて、提案テーマの病理画像認識基盤技術が乳がんにおいて薬剤選択に有効な診断基準を提案できるか判断する。

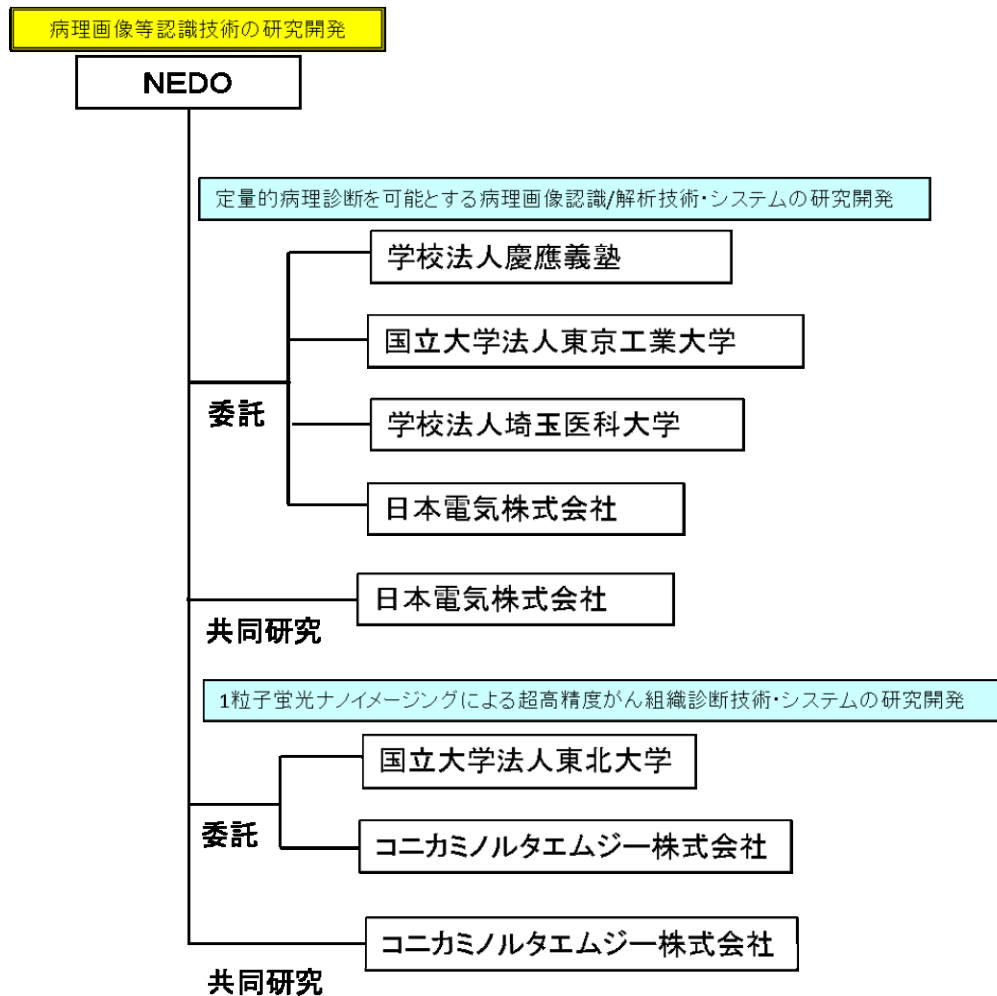
本提案の構想に設計された高輝度蛍光ナノ粒子の開発、特に病理顕微鏡で観察可能な輝度を達成する蛍光体材料の開発を行う。

そして、病理診断への応用性を検証するために、**HER2** 染色切片を用いて輝点計測評価法を実現し、本提案テーマの病理画像認識基盤技術を用いて、乳がん分子マーカーの計測評価を行い、臨床データとの比較検討から乳がんにおける薬剤選択に有効な診断基準を提案する。

また、システム臨床価値検証として、最初にフォーカスする開発対象は乳がんとし、開発技術は順次、他組織のがんへ応用する。また、大学病院で蓄積された症例を倫理委員会の規定に従って使用し、多角的なデータの取得を行う。

## 2. 2 研究開発の実施体制

(体制図)



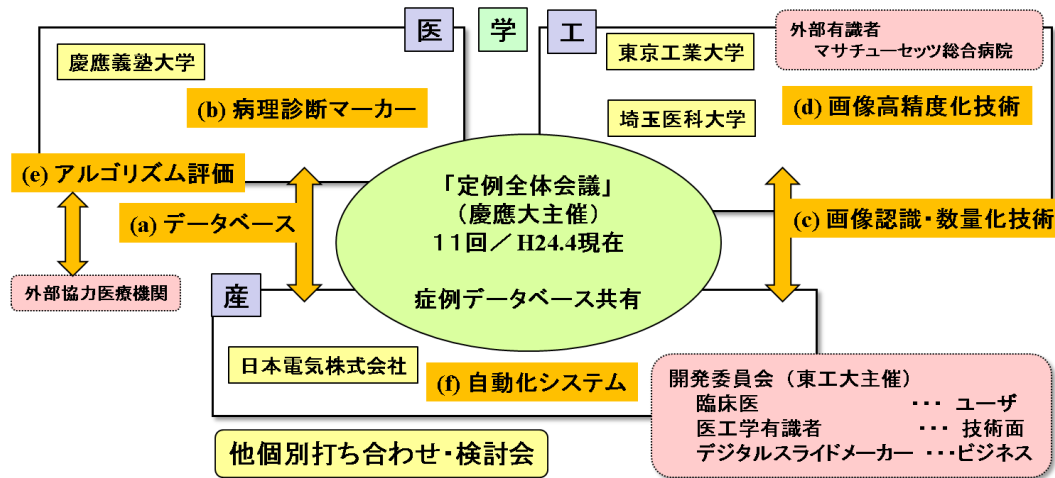
(予算)

(億円)

テーマ名	平成22 年度	平成23年度			平成24 年度	合計
		通常予算	加速予算	補正予算		
定量的病理診断を可能とする病理画像認識/解析技術・システムの研究開発	0.9	1.4	0	0	1.3	3.7
1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発	0.5	0.9	0	0	1.3	2.7
小計	1.4	2.3	0	0	2.6	6.4
総計	1.4	2.3			2.6	6.4

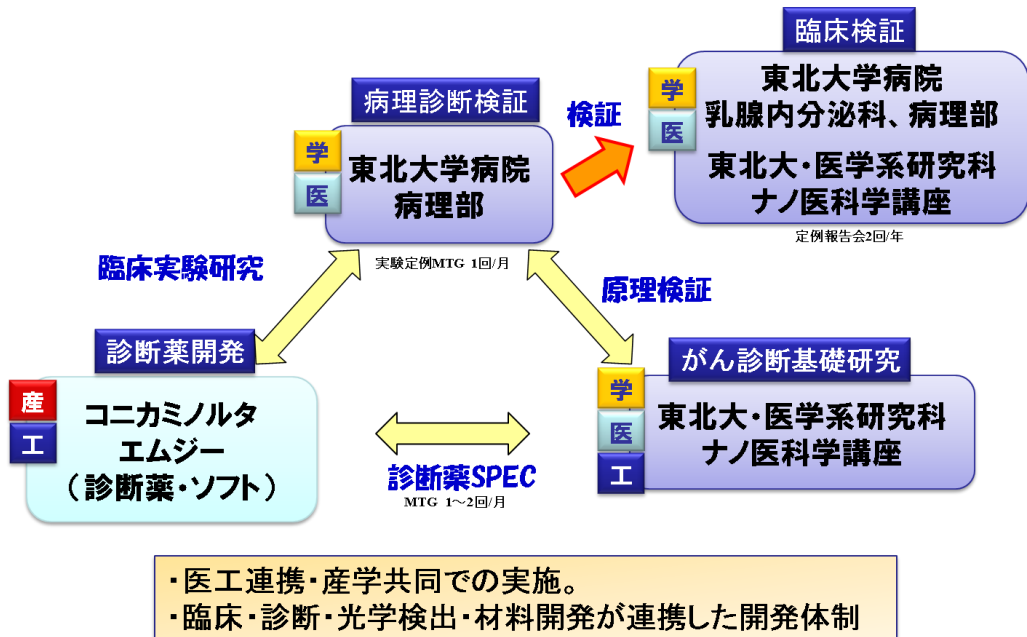
(臨床研究のための体制)

1) 定量的病理診断を可能とする病理画像認識／解析技術・システムの研究開発



医工連携・産学共同の実施体制を確立した  
事業化に向けたユーザ・パートナーとの連携体制

2) 1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発



2. 3 研究の運営管理

①開発委員会 (年2回(平成23年度開催日:平成23年10月28日、平成24年2月9日))

サブプロジェクトリーダー主催で、テーマ間の情報共有、産学医工の登録委員の意見の反映を行う。

②運営会議 (年度末)

これらの会議により、研究内容の進捗を確認し、今後の予定の共有を図る。

## 2. 4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

テーマごとに、参加大学、事業者間において、成果発表、知財の扱いに関する取り決めを覚書として合意した。その上で、開発された技術については事業化を視野に入れた産学での共同出願を実施した。実用化・事業化を段階的に達成することを明確にするために、「定量的病理診断を可能とする病理画像認識／解析技術・システムの研究開発」においては、早期に実用化可能な Step 1：がん検出システム、本研究の成果を順次加えた Step 2：付加価値機能として段階的な実用化を想定した計画とした。また、大学において開発された技術は早期に企業へ技術移転を行い、システムへの反映を進める。さらに、定量的病理診断の臨床現場での有効性評価、普及を目的に、外部機関と連携した評価実験や技術の普及に向けたフォーラム開催を計画することとした。同時に事業化におけるパートナーとなるデジタルスキャナーメーカーへのフィードバックも行う予定である。

「1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発」においては、実用化・事業化に向け、生産を想定した課題抽出と技術検討を開始した。さらにシステム課題やソフト課題に取り組み実用化検討を開始すると共に、病理ワークフローの中で診断薬を使った検証を行い、その臨床価値の確認を進める。

## 3. 情勢変化への対応

国際的なデジタル病理学の最新動向を把握するため、第1回国際デジタルパソロジー協会会議（IADP）での国際動向調査、論文発表、展示などを行い、また、デジタル病理学に関して世界的に最先端の研究開発を行っているマサチューセッツ総合病院から助言をもらうなどを行った。これらの調査から、デジタル病理学に対する注目が一層高まり、研究開発などの動きがさらに活発化していることから、より早期に臨床的な応用へ適用可能な技術を重点化することとした。

蛍光定量デジタルスライドの定量性評価、特に低発現症例での感度評価のために、高性能 CCD カメラ、correlative microscopy による検討を開始した。肝細胞がんに対する新規標的治療薬として着目される分子 X に対し、定量性評価を開始した。

さらに、開発委員会における外部有識者の意見を反映した。実用化・コスト面の懸念に対しては、より簡易なシステムで実現する方策への検討、システムの付加価値の強調、さらに、まずは肝臓にターゲットを絞り完成度の高いシステムを実現することとした。普及への懸念については、すでに成果の得られている技術について、外部機関による臨床的有効性評価を行うこととし、課題を追加した。

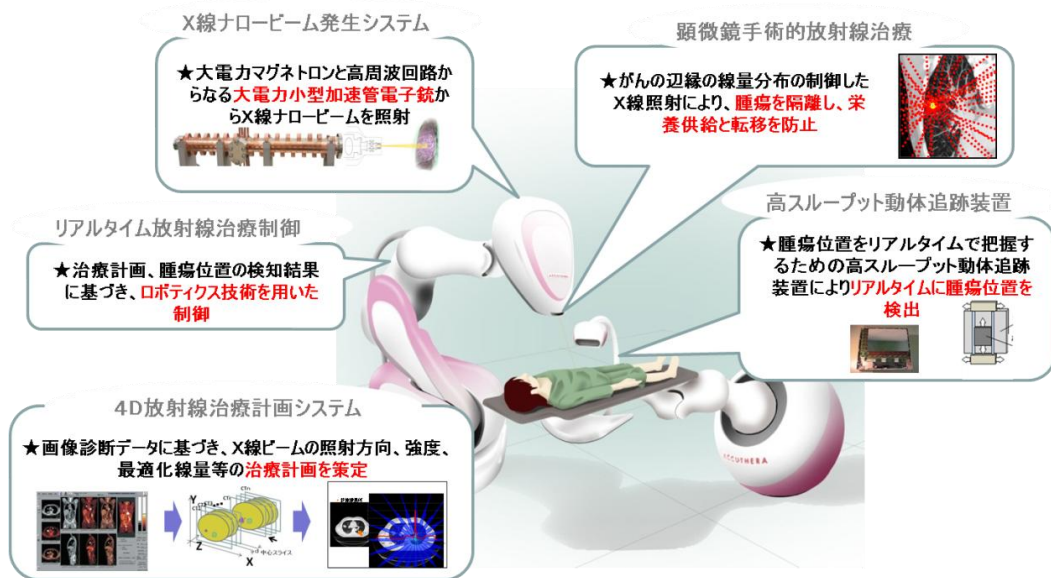
## II. 2. 4. 高精度 X 線治療機器の研究開発

### 1. 目標

本テーマでは、最適な治療を実現する高精度 X 線治療機器及び治療計画策定支援技術の研究開発を実施する。プロトタイプシステムを開発し、動体ファントムを使った実験と検証により、装置の認可申請に必要なデータ収集を目指す。



## 開発する次世代放射線治療機器のイメージ



## 2. 計画内容

### 2. 1 研究開発の内容

#### 1) 小型高出力X線ビーム発生装置の開発

本項目では高線量の X 線ビームを発生する大電力小型加速管電子銃の開発と大線量の X 線を発生させるための、加速管に大電力が供給可能な高周波発生源である X バンドの大電力マグネトロンと高周波回路の開発を行う。

#### 2) 動体追跡が可能な高精度X線照射装置の開発

本項目では、高速撮像が可能な小型 FPD と大面積の FPD を組み合わせたハイブリッド型 FPD を開発し、治療の効率を損なうことなく FPD の高画質特性を活かした動体追跡装置を完成させ、高精度X線照射装置（ロボット型X線治療装置と次世代多軸ロボット型治療台）の開発を行う。

また、小型X線管を用いた腫瘍の高精度リアルタイム位置情報検出システム、患者の動きをリアルタイムにモニター監視するための体表面監視機構を開発し、高精度X線照射装置に組み込む。

#### 3) 治療計画作成支援技術の開発

本項目では、医療画像上で超早期がんを的確に素早く見極めるために要求される DICOM-RT 規格に準拠した 4 次元画像治療計画機能及び放射線発生装置別対応治療計画インターフェース機能の研究開発を行う。また、4 次元線量分布評価を行うための 4 次元線量計算・評価ソフトウェアを開発する。

また、ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療の計算ソフトを開発するとともに、放射線治療の技術的な手法の検証研究を実施する。

#### 4) 治療検証技術の研究開発

本項目では金マーカーが比較的長く滞留すると思われる複数箇所でのゲーティング照射を行うシステム(マルチプルゲーティングシステム)を構築し、治療の効率と精度を向上させる。また、実際に治療で投与した線量と治療計画における線量分布をより正確に比較・評価するために、各治療におけるマーカーの追跡情報を蓄積・参照し、治療位置を検証するためのシステム(治療位置検証システム)を構築する。

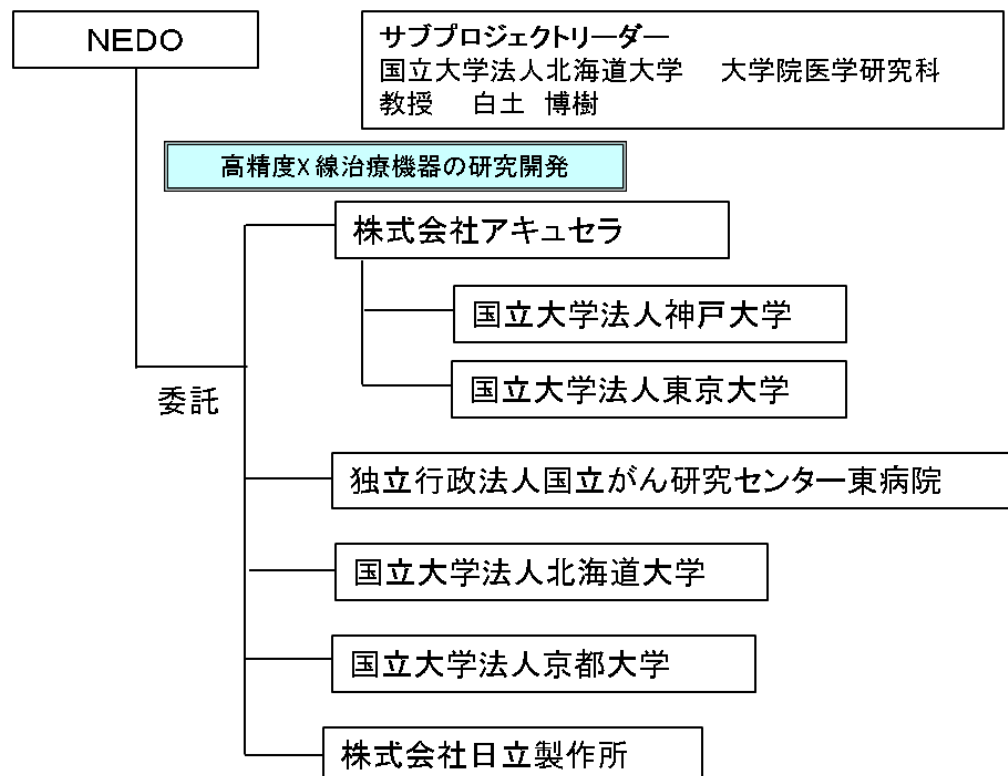
また、リアルタイム線量測定システムの開発と、治療ビームが適切に照射されていることを確認するための治療計画検証システムの開発を行う。さらに病院情報システムとの連携により、患者ごとの照射記録及び確認が可能な治療計画検証システムを構築する。

#### 5) 高精度X線治療システムの試作開発

1)～4)で作製した小型高出力X線ビーム発生装置を搭載した高精度X線照射装置、動体追跡装置、治療計画装置、治療検証システムを統合し、治療計画情報に基づく高精度X線治療システムの試作機を製作・評価をおこなう。

### 2. 2 研究開発の実施体制

(体制図)



(予算)

(億円)

テーマ名	平成22	平成23年度			平成24	合計
	年度	通常予算	加速予算	補正予算	年度	
高精度X線治療機器の研究開発	2.9	0.9	0	7.0	4.2	15.0
小計	2.9	0.9	0	7.0	4.2	15.0
総計	2.9	7.9			4.2	15.0

## 2. 3 研究の運営管理

- ①技術検討会（4分科会：随時Web会議等で実施。全体版は2月に1回程度）
- ②開発委員会の開催（年1～2回（平成23年度開催日：平成23年12月15日））
- ③運営会議（年度末）

の3つの検討の場を通じて進捗や方向性などの意識合わせをしながら検討した。

開発委員会では4人の外部有識者から助言をいただき、プロジェクトの内容について助言を得た。

## 2. 4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

特許を積極的に取得しているほか、平成23年度より4次元放射線治療に関する国際標準化を進めるべく、知財戦略本部の国際標準化戦略の先端医療分野の3本柱として位置付けられるように積極的にアプローチしたほか、経産省国際標準化共同研究開発事業に採択され、IECへ我が国主張を反映させるなどの活動を開始している。

これらの活動を通じ、海外への事業展開を図る際に国際規格上優位に立ち、製品化に係るコストを下げるなどの効果に期待が持てるほか、特許と相まって、海外からの技術攻勢に対するプロテクトも可能となると考えられる。

今後は、市場動向を的確に把握し、現場で求められる装置開発へブラッシュアップする予定である。

## 3. 情勢変化への対応

線量計画システムのユーザー評価を推進し、実用化に適した線量計画手法の絞り込みをかける見通しである。また、補正予算投入の効果として、研究開発内容を1年前倒しする予定である。

### Ⅲ. 研究開発成果について

#### 1. 事業全体の成果

本プロジェクトでは、「早期がん」を「早期治療が可能と判断される1cm以下のがん」と定義し、健康診断レベルでの早期がん/転移がんの診断・経時的かつがん種特異的な診断・新たな形態指標に基づく定量的な病理診断技術の確立をめざした「早期がん」の診断技術、高精度なX線治療を可能にする治療装置開発に取り組み、各要素技術を確立し、24年度中の試作機による評価の見通しをつけている。

各種がんに対する本プロジェクトのアプローチ状況は下図のとおりである。

肺がんは、血中CTC診断技術開発の主たるアプローチ対象であり、生理検体を得ずとも血液サンプルよりCTC検出を簡便に行い、がんの早期診断に繋げることを目指している。既存装置と比して、CTCを高精度検出するための前処理プロトコルを確立したことに加え、患者より血液サンプルを用いたシステムの評価に取り掛かっており、想定より早いスケジュールで研究開発を遂行している。また、X線治療装置についても、肺の動きに即したがんの追跡照射治療をまずターゲットとしており、各種要素技術を確立し、平成24年度中のトータルシステム構築に見通しを付けた状況にある。PET診断用プローブについても、肺がん特異的なプローブを複数設計合成し、有効性評価を開始した。病理診断技術についても、後述の肝がん・乳がんをターゲットとした基盤技術を肺がんへ展開可能である。

膵がんについては、PET診断用プローブ開発において重要なプローブ候補分子を見出し、動物における腫瘍特異的集積も世界で初めて確認できており、実用化に向けた安全性評価を引き続き進めていく見通しである。本プロジェクトのその他の開発テーマについても、構築した要素技術を膵がんに展開可能である。

肝がんについては、肝がん病変を見極める病理診断指標をつくることが喫緊の課題であり、定量的病理診断技術開発におけるアプローチ対象であり、類洞等これまでに見いだされなかった病理診断のための形態指標を見出した。今後は臨床評価を通じ、スコアの策定に取り掛かる。本プロジェクトのその他の開発テーマについても、構築した要素技術を肝がんへ展開可能であるが、肝がんに対応したプローブ設計は現状では難しい状況にある。

乳がんについては、分子標的が明確であることから、治療薬の奏功性を評価するニーズが高い。本プロジェクトにおいても、病理標本での蛍光分子イメージング技術、PET用分子プローブによる奏功性診断を主たる出口に見据えた開発を行った。1粒子蛍光イメージング技術開発では、従来品の輝度を超えた高輝度蛍光粒子を付した蛍光分子の作製に成功し、病理検体上での分子検出を高精度・高効率で可能にする技術を確立し、平成24年度中の臨床検体評価に見通しを付けた。その他の開発テーマについても、構築した要素技術を乳がんへ適用可能であるが、乳がんの治療技術としては外科手術が主体であり、他方放射線治療はがんの範囲を正確に把握して行うのは非常に難しく、今後さらなる検証が必要である。

(図) プロジェクト全体の成果概観

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」成果の概観		血中がん分子・遺伝子診断	画像診断	病理診断	X線治療機器
<b>【凡例】</b> 現在注力しているがん種→◎ 今後展開可能ながん種→○ 現状の開発ではアプローチが難しいがん種→△		(がん種に共通) ●EpCAMに由来しないCTC検出 ●検出したCTCの遺伝子診断用サンプル調製・解析 ※1 生検検査に先立ち簡便に診断するニーズを踏まえ肺がんに注力	(がん種に共通) ●フレキシブルPET装置(FDGプローブ)に高精検診断 ※2 各がん種特異的な分子をターゲットとしたプローブ開発に注力	(がん種に共通) ●蛍光粒子による分子病理診断自動化 ※3 肝がん病変の形態病理診断基準の策定はハードルが高くニーズも大きい注力。※4 分子標的薬の薬効性診断に分子病理診断技術を活用するための乳がん注力。	(がん種に共通) ●サロベームによる微小がん治療 ※5 動物遠隔照射による治療効果が期待される肺がん注力。
肺がん	5年生存率が低く、患者数が最も多い。生検採取検査の侵襲性が高い。分子標的薬のターゲットが半胱氨酸であり、薬剤耐性遺伝子診断のニーズあり。	◎※1 ■臨床検体に対する検証を進めるため、肺がん注力	◎※2 ■EGF受容体等に対する分子プローブ作製に注力	○	◎※5 ■臓器の周期的な動きに対応した動物遠隔照射を行うため、肺がん注力
膵がん	5年生存率が低い難治性のがん。予後の急激な悪化に先立つ診断ニーズが大きい。	○	◎※2 ■GLP-1受容体等に対する分子プローブ作製に注力	○	○
肝がん	5年生存率の低いがん。がん病変か否かを高精度で診断するニーズが大きい。	○	△ ■肝がん用プローブは未開発。正常肝と比較して十分なS/N比を示すプローブが同定出来れば、肝硬変の進行をモニターすることは可能	◎※3 ■肝硬変と肝がん病変の分別基準策定は喫緊の課題であるため、肝がん注力	○
乳がん	早期病変に対する治療効果が高い。分子標的薬のターゲットが半胱氨酸であり、薬剤耐性遺伝子診断のニーズあり。	○	◎※2 ■HER2等に対する分子プローブ作製に注力	◎※4 ■HER2等、分子標的薬のターゲットが判明しているため、蛍光分子病理診断薬	△ ■治療効果については今後検証が必要
その他注力するがん領域			■PSMA等、前立腺がん特異的な分子に対応したプローブ開発 ■生物学的低酸素領域の指標分子(HIF-1)をターゲットとしたプローブ開発	■前立腺がん、消化管がんに対応した自動診断システムの開発	

2. 研究開発項目毎の成果

2. 1. 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

	目 標	研究開発成果	達成度
血中循環がん細胞検出システム/装置(マイクロ流路チップ方式)の研究開発	CTC検出前処理プロトコルの確立	非臨床検体においてセルサーチシステムとの同等性、優位性を確認	◎
	技術検証のための臨床試験	肺がん患者22名で臨床試験を開始	○
血中循環がん細胞検出システム/装置(誘導泳動細胞固定方式)の研究開発	マイクロ流路チップ・フローサイトメーターのCTC解析・分離性能向上	赤色レーザー改良と検出器改良により長波長の蛍光検出感度を10倍に向上。CTCソーティングの実現性確認	◎
	検出性能向上のための蛍光染色	完成済み。評価を実施中	○
血中循環がん細胞検出システム/装置(細胞チップマイクロチャンバー方式)の研究開発	血液前処理技術の開発	フィルター法を確立	○
	血液細胞固定技術の開発	微細孔へのがん細胞固定率: 94-98%を達成	○
血中循環がん細胞の高感度検出技術開発	がん細胞検出	血液5μlから1細胞単位で検出できる事を確認。自動検出装置の試作・動作確認完了	△
	マイクロチャンバー型の細胞チップでの標準化	浮遊細胞の標準化を実証	○
血中循環がん細胞の高感度検出技術開発	細胞整列した細胞の染色法の確立と検出評価システムの構築	マルチカラー(蛍光)染色を実証し、検出感度達成要件を検証、確認中	△
	モデル検体を用いた検証	平成24年度中に達成見込み	△
血中循環がん遺伝子診断システム/装置の開発	新規抗EpCAM抗体ピースの開発	モデル検体を用いた検証中。	△
	遺伝子検査用検体調製機能の開発	新抽出試薬を開発し、精製時間のバッチ30分以下を達成	◎
	遺伝子検査用検体評価機能の開発	迅速RT-PCR法とμ電気泳動による遺伝子発現プロファイリング確認機能を達成	○
	上記機能の連結した一体化装置を開発	装置の一体化および小型化を実現	○

◎:平成23年度末時点で中間目標を超える成果を達成

○:平成23年度末に中間目標を達成

△:平成24年度末には中間目標を達成の見込み

×:平成24年度末でも中間目標未達成の見込み

サブプロジェクト全体として、研究開発の進捗については目標を達成できる見込みである。今後はモデル検体で確立した技術について、臨床検体を用いての技術検証を進める必要がある。プレジジョン・システム・サイエンス/朝日 FR 研究所チームは前倒しで実用化を目指すことになり、目標達成は大幅に早まる見込みである。

1) 血中循環がん細胞検出システム/装置 (マイクロ流路チップ方式) の研究開発

CTC 検出前処理プロトコルの確立において、非臨床検体においてセルサーチシステムとの同等性、優位性を確認した。また、技術検証のため、肺癌患者 22 名で臨床試験を開始した。マイクロ流路チップ・フローサイトメーターの CTC 解析・分離性能向上のため、赤色レーザー改良と検出器改良により長波長の蛍光検出感度を 10 倍に向上。CTC ソーティングの実現性を確認した。検出性能向上のための蛍光 6 色化については、完成済みで、評価を実施中である。

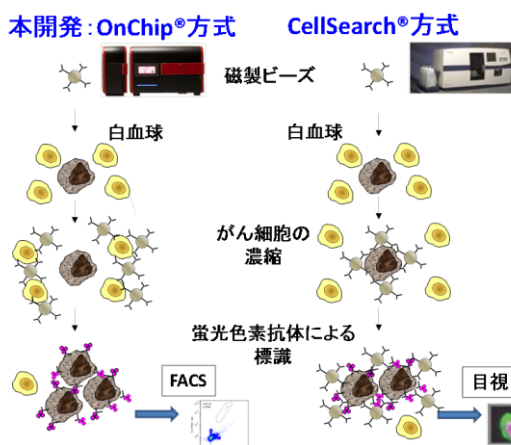
**マイクロ流路チップ方式(オンチップバイオテクノロジーズ)**

本開発の優位性

	CellSearch	磁気濃縮と従来のフローサイトメーター	本開発
迅速性/簡便性	△	○	○
CTC自動識別	× 目視判定	○	○
サンプルの全量測定	○	× 長い流路系のため	○
検体間コンタミ・フリー	○	× 長い流路系のため	○
CTCの分離、遺伝子異常解析	△ 純度が低い	△	○
EpCAM無発現 CTC検出	× EpCAM依存	-	○ EpCAM非依存

本開発におけるCTC測定システムは既存システムにおける弱点の克服が可能

EpCAMの発現に依存しない細胞濃縮方法



2) 血中循環がん細胞検出システム/装置 (誘導泳動細胞固定方式) の研究開発

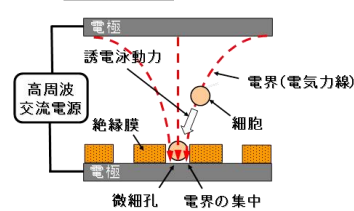
血液前処理技術の開発については、フィルター法を確立した。また、血液細胞固定技術については、微細孔へのがん細胞固定率：94-98%を達成した。がん細胞は、血液 5mL から 1 細胞単位で検出できる事を確認し、自動検出装置の試作・動作確認を完了した。

## 誘電泳動細胞固定方式(東ソー)

### CTC診断工程

工程	①血液前処理	②細胞固定	③がん細胞検出	④遺伝子解析
内容	<p>血液 血液細胞 赤血球(φ8μm) 除去 血小板(φ2μm) 白血球(φ6-20μm) がん細胞(φ10-30μm)</p>	<p>細胞診断チップ 交流電圧 CTC</p>	<p>蛍光顕微鏡 CTC標識 異常遺伝子</p>	<p>蛍光顕微鏡 異常遺伝子</p>
開発アプローチ	血液細胞のサイズ選別を利用しがん細胞分離(フィルター法)	誘電泳動の利用(差別化技術)	マルチ蛍光標識	基本技術確立済み(将来展開)

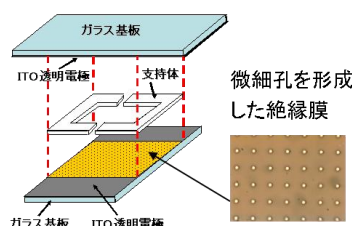
### 誘電泳動



### CellSearchと東ソー法との比較

	CellSearch	東ソー法
血液前処理	磁気ビーズ分離 ・EpCAM低発現なCTCの取りこぼし ・細胞ダメージあり	フィルター分離 ・EpCAMに依存せずCTCを分離 ・細胞ダメージ少ない
CTCカウント	△ ・前処理で取りこぼしたEpCAM低発現のCTCはカウントできない。	○ ・細胞個々を並べ正確にカウント ・EpCAM低発現のCTC検出が可能
遺伝子変異検出	△ ・細胞1個単位では難しい	○ ・細胞1個単位で将来的に可能
CTCの分取	△ ・細胞1個単位では難しい	○ ・細胞1個単位で将来的に可能

### 誘電泳動容器(細胞診断チップ)の構造



3) 血中循環がん細胞検出システム/装置(細胞チップマイクロチャンバー方式)の研究開発

マイクロチャンバー型の細胞チップで浮遊細胞の標本化を実証した。細胞整列した細胞の染色法を確立し、検出評価システムを構築するため、マルチカラー(蛍光)染色を実証し、検出感度達成要件を検証、確認中である。平成24年度中にモデル検体を用いての検証の予定である。

## 細胞チップマイクロチャンバー方式(コニカミノルタTC)

### 本技術開発の目標と狙い、特徴

#### ●概要、特徴

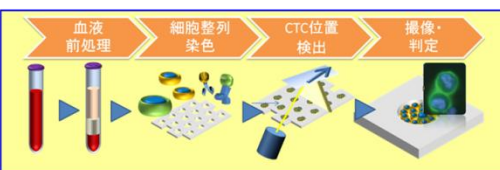
・検体中の**全細胞をEnrichせず全て展開**し  
蛍光免疫染色

↓  
・標本化した細胞の中からCTCを検出同定

#### ●狙い、目標

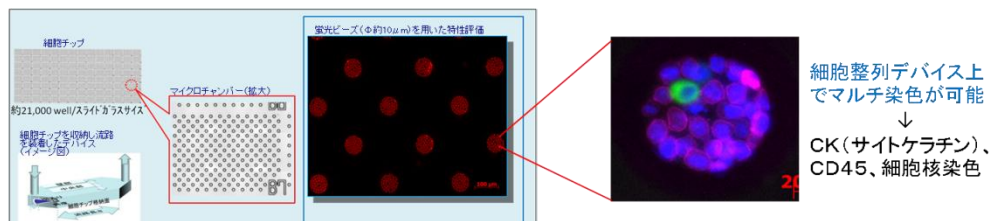
・特定抗体によるEnrich無くCTCを高感度検出  
・標本化した細胞から1cellの詳細解析が可能  
・低コスト、**ハイスループット化**が容易な構成

### 極微量CTC検出のためのシステム・プロセス



- ①血球などターゲット以外の細胞を含んだ状態のサンプルを細胞チップ上へ展開
- ②弊社が保有の微弱蛍光検出技術等を活用し細胞チップ上のターゲット細胞を検出
- ③撮像画像を取得し形状・性状を判定

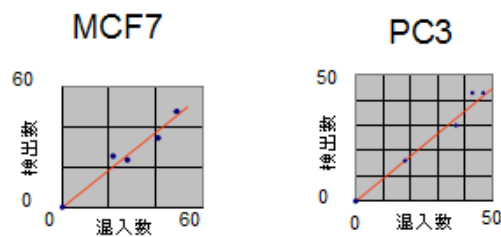
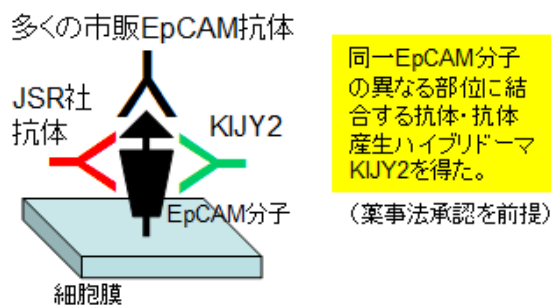
### 細胞整列技術の確立(前処理した細胞の平面標本化)



#### 4) 血中循環がん細胞の高感度検出技術開発

新規抗 EpCAM 抗体ビーズをモデル検体を用いて検証している。

血液処理プロセスの自動化を目標とし、現在マニュアル操作 100%、所要時間 2 時間程度となっている。また、磁性素材によるテスト CTC 検出効率は 90% を達成し、また非特異的な結合も目標値である 0.01% 以下を達成している。現在、EpCAM 抗体産生ハイブリドーマを 1 種樹立し、抗体標識化については、研究用蛍光色素で検討を行っている。CTC 遺伝子診断については、診断内容について、連携企業と協議を開始している。また、EpCAM 発現細胞株について、発現レベルの異なる 4 種細胞株を樹立している。さらに、人為的細胞死の画像データ化については、5 形態のうち 3 形態が把握済みである。



細胞塊(CTM)対応      EpCAM低発現対応

— (上)細胞膜上のEpCAM分子とEpCAM抗体の模式図。東北大樹立KJY2抗体とJSR社提供抗体は、市販の多くのEpCAM抗体が結合するN末端とは異なる領域を認識する。(下)JSR社提供抗体結合磁性粒子と、市販EpCAM抗体を用いたサンドイッチ法によるテストCTC検出効率(90%)。MCF7は凝集性があるため、CTMのモデル細胞として使用した。PC3はEpCAM発現の低い癌細胞株であり、EpCAM低発現CTCへの検出感度確認のために使用した。

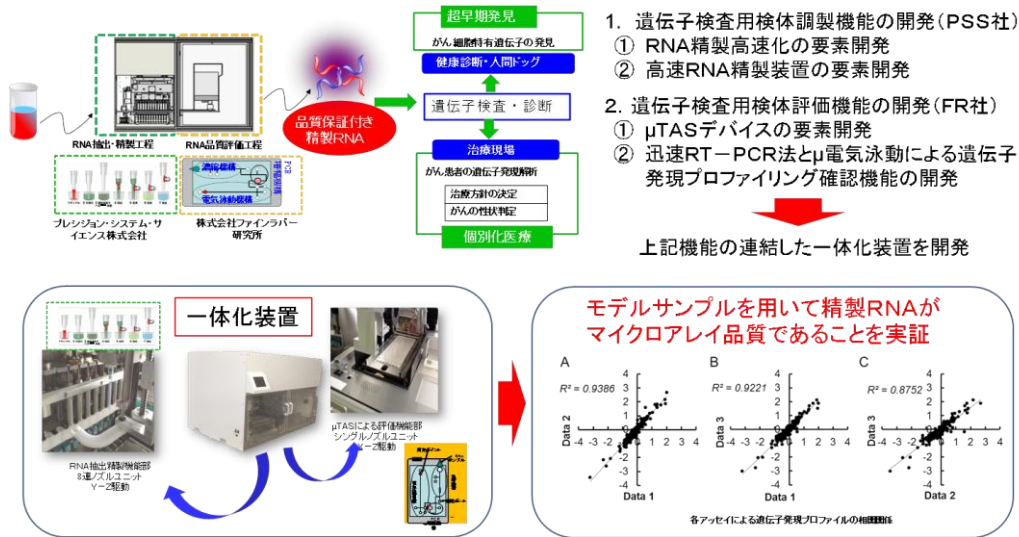
#### 5) 血中循環がん遺伝子診断システム／装置の開発

遺伝子検査用検体調製機能について、新抽出試薬を開発し、精製時間のバッチ 30 分以下を達成している。また、その機能を評価するために、迅速 RT-PCR 法と  $\mu$  電気泳動による遺伝子発現プロファイリング確認できる機能を開発した。これらの機能を連結した一体化装置を開発し、小型化も達成した。



## 血中がん遺伝子診断システム/装置チーム(PSS/フィンラバー)

### ～遺伝子検査用検体処理自動化装置の開発～



## 2. 2. 画像診断システムの研究開発

	目標	成果	達成度
マルチモダリティ対応フレキシブルPETの開発	早期のステージでがんの性状・位置等を高精度に診断する機器の基礎技術を1つ以上提案する。	MRI、CT、SPECTなどさまざまなモダリティと組み合わせて診断が可能なマルチモダリティ対応フレキシブルPETを提案した。	○
	治療方針を決定するために必要な良性悪性等に関する質的情報を得るための技術を開発する。	MRI磁場対応DOI-TOF検出器モジュールやフレキシブルPET対応データ収集基板・データ収集ソフトウェアの要素技術を開発した。	△
がん性状をとらえる分子プローブ等の研究開発	目標がんを定め、その性状・位置等を特異的に検出できる分子プローブ等の薬剤の開発を行うことにより、早期のステージで高精度にがんを検出し、悪性度等の治療に資する性状診断を可能とする技術を1つ以上提案する。	膵がん・肺がん・乳がん・前立腺がんの最適な治療法選択に有効ながんの性状等を検出できる分子プローブを設計・合成し、PET/SPECTによるインビボイメージングを可能とした。	○

◎：平成23年度末時点で中間目標を超える成果を達成

○：平成23年度末に中間目標を達成

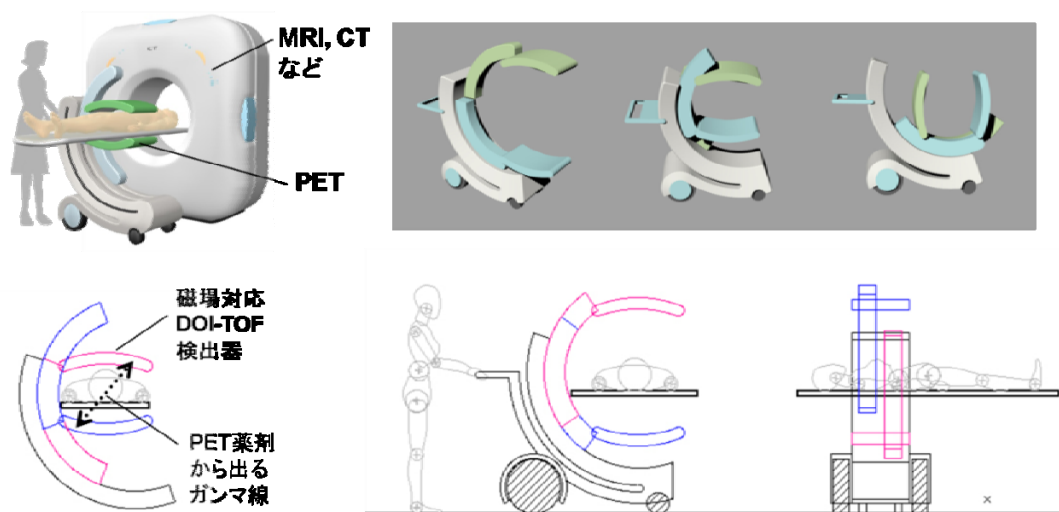
△：平成24年度末には中間目標を達成の見込み

×：平成24年度末でも中間目標未達成の見込み

### 1) マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発

磁場中で動作可能な SiPM (Silicon Photomultiplier)アレイを受光素子に使用した DOI-

TOF-PET 検出器を開発し、各シンチレータ素子の位置弁別が可能なことを確認した。また、SiPM 信号読み出し用の ASIC の試作回路において立ち上がりが良好な出力波形が得られることを確認した。また、SiPM を用いた PET 検出器の位置弁別に MRI 磁場が顕著な影響を与えないこと、小動物 MRI 内に PET 検出器部材を配置して MRI 画像に影響がないことを確認した。さまざまな検出器配置に対応できるフレキシブルなデータ収集回路とデータ収集ソフトを開発し、DOI-TOF-PET 検出器を対向して良好な位置弁別能と時間分解能が得られることを確認した。検出器抜けによる画質への影響を計算機シミュレーションによって評価し、TOF 情報の利用と検出器配置の工夫で従来 PET と同等以上の病変検出能を得られることを確認した。MRI 画像から PET 吸収補正データを生成する手法を開発し頭部の実データで動作を確認した。計算機支援診断融合型の画像再構成を開発し、全身 PET/CT の実データで動作を確認した。MRI 磁場対応 DOI-TOF 検出器と小動物 MRI を組み合わせた原理検証機の基本設計を行った。検出器を「こ」の字の形状（部分リング）に配置し、組み合わせるモダリティのベッドや被検者のサイズ・形状にフレキシブルに対応できるヒト用プロトタイプ機の構造を検討した。



ヒト用プロトタイプ機のデザイン例

## 2) がんの特性識別型分子プローブの研究開発

本プロジェクトでは、種々のがんの特性に応じた分子イメージングプローブを開発し、分子イメージング法による、診断と治療との効率的ワークフローを構築することを目的としている。膵がん、肺がん、乳がん、前立腺がんを対象とした分子プローブ開発において、膵がんでは V 6 インテグリン、ソマスタチン受容体、GLP-1 受容体を、肺がんでは、EGFR、PI3K、EML4-ALK を、乳がんでは、エストロゲン受容体、HER2、MT1-MMP を、前立腺がんでは PSMA を標的分子として選択した。また、固形がん共通の病態とし

て低酸素環境を標的に分子プローブ開発を行った。

これまでに 85 種類以上の候補化合物を設計・合成するとともに、それぞれの標的分子に対して有効な培養細胞あるいは病態モデル動物を用いた評価系を構築した。構築した評価系において作製した分子プローブを評価したところ、ソマトスタチン受容体、GLP-1 受容体、ER、HER2、PSMA を標的とする分子プローブについては、インビボイメージングに高い有効性を期待できるプローブを見出した。また、自動合成装置開発については、光・電磁波・電解反応を利用した高速・高効率な標識合成法を検討し、各反応機構を実装する自動合成装置の試作を行った。

がん種	対象	進捗
肺がん	低酸素-1 (酸素分圧)	ニトロヘテロ環式化合物プローブを設計・合成し、マウスのインビボイメージングに成功
	低酸素-2 (HIF-1)	HIF-1様ペプチドプローブを設計・合成し、マウスのインビボイメージングに成功
	インテグリン	RGD系プローブを設計・合成、インビボでの結合性を確認
	ソマトスタチン	[ <sup>68</sup> Ga]DOTATOCの実用的合成法を確立し、臨床へ利用
	GLP-1	Exendinプローブを開発し、高感度インビボイメージングに成功 安全性試験により安全性を確認
肺がん	EGFR	チエノピリミジン誘導体プローブを設計・合成
	PI3K	チエノピリミジン誘導体プローブを設計・合成
	EML4-ALK	ALK阻害剤型プローブを設計・合成し、標識合成を完了
乳がん	ER	[ <sup>18</sup> F]FESの実用化合成法を確立
	HER2	抗HER2単鎖抗体・Diabodyプローブを開発し、インビボで高い集積性を確認
	MT1-MMP	抗MT1-MMP単鎖抗体・Diabodyプローブを開発し、インビボイメージングに成功
前立腺がん	PSMA	ウレア骨格を母体とするプローブを合成し、インビボイメージングに成功
自動合成装置	電磁波、光、電解反応	各反応機構ユニットを試作

## 2. 3. 病理画像等認識技術の研究開発

### 1) 定量的病理診断を可能とする病理画像認識／解析技術・システムの研究開発

	目標	成果	達成度
早期診断を目的とした症例病理画像データベースの研究開発	専門病理医によるアノテーション、分子マーカー診断や臨床経過などをデジタルスライド画像データベースに集積し、アルゴリズム開発・評価を可能とする。	肝臓HE染色標本721画像を含む2793枚のデジタルスライドをデータベース化し、診断情報、臨床情報、分子マーカー情報の蓄積。肝線維化定量アルゴリズムの実装・評価し、実用レベルの有効性を確認。→ 膠原線維・弾性線維を区別した定量法、デジタルスライドの完全自動化のシステムは世界初。	◎
病理診断マーカーの研究開発	肝細胞がんの診断に有用性の高い分子マーカー定量技術の開発	免疫蛍光定量デジタルスライドの開発、形態解析技術を融合した自動定量アルゴリズムを開発。	○
画像認識・数量化技術の研究開発	肝細胞がんなどのがん組織グレーディング、リスク評価のための客観性、定量性の高い形態学的指標の抽出・計測技術を開発する。	肝細胞の特徴量計測技術を用いたがん識別精度を評価し、有効性を確認。索構造の特徴数量化のための類洞自動抽出アルゴリズムを新規開発。類洞の形態に基づく数量化法を提案。 → 主に核に注目する従来の形態解析の限界を超える特徴量計測技術として独創的。  新規特徴量候補としてマルチフラクタルを用いた肝細胞がんグレーディング分類より、病理医の判定との一致度約95%の分類精度を得た。  分子マーカー発現性に対する形態的特徴量の相関を示した。	○
画像高精度化技術の研究開発	システム高精度化、汎用性向上のための色補正技術、圧縮技術を開発する。	色票スライドを用いた色補正手法による色精度向上を確認。また、染色のばらつき補正技術を開発し、肝線維化定量へ応用した。 → システムの汎用化(異なるスキャナへの適用等による市場拡大)に必須の技術。病理画像分野では世界的にも最先端の成果。特定の画像解析プログラムに対して精度を落とさずに圧縮率を向上する可能性を示した。	○
アルゴリズム評価	システム実用化に向けて他施設における実証試験により臨床的有効性の評価を開始する。	平成24年度に着手。	△
がんの自動検出システムの研究開発	高信頼性・高効率な診断支援技術の自動化。開発された技術を市場展開するためのプロトタイプの開発。	全自動での特徴量抽出システムを開発。本プロジェクトを市場展開するためのプロトタイプを構築。	○

◎：平成23年度末時点で中間目標を超える成果を達成

○：平成23年度末に中間目標を達成

△：平成24年度末には中間目標を達成の見込み

×：平成24年度末でも中間目標未達成の見込み

肝臓 HE 染色標本 721 画像を含む 2793 枚のデジタルスライドをデータベース化し、診断情報、臨床情報、分子マーカー情報の蓄積を行った。これによって開発メンバーでデータベースを共有し、アルゴリズムの開発・評価を可能とした。また、肝細胞がんリスク評価として、肝生検組織における膠原線維、弾性線維占有率を算出するアルゴリズムを開発した（特許出願済）。膠原線維・弾性線維を区別した定量法、デジタルスライドの完全自動化のシステムは世界的にも他に例を見ない。

また、量子ドットを用いた免疫蛍光定量デジタルスライドの開発を行うとともに、形態解析技術を融合した自動定量アルゴリズムを開発した。さらにその定量性評価、特に低発現症例での感度評価のために、高性能 CCD カメラ、correlative microscopy を用いて蛍光定量の有用性について検討した。さらに、肝細胞がんに対する新規治療標的として着目される分子 X に対し、定量性評価を実施した。

画像特徴量を用いた数量化技術の開発では、新規特徴量候補として局所的・大域的に 4 つのマルチフラクタル測度を組み合わせることで 8 次元のマルチフラクタル特徴空間を提案した。これを肝臓がん生検画像のグレーディング推定に適用した結果、精度評価の実験の結果、病理医の判定との一致度約 95% の分類精度を得た。また、肝組織における類洞部分を自動抽出するアルゴリズムを開発し、索構造の特徴の数量化を可能とした。HE 染色

標本の画像から肝細胞の組織構造を数量化する試みは他で行われておらず、独創的な技術といえる。スライド全体の画像から定量的特徴量を算出し、可視化する手法を提案した。核の密度によりがんの領域を明瞭に可視化し、また核間距離の分散などにより、高分化がんの結節内に存在する分化度の低いがんの結節が可視化された。

さらに多次元学習を用いた画像認識・数量化の研究開発も行い、自己組織化マップを用いた多次元情報のクラスタリング方式を用いて肝臓の脂肪滴抽出アルゴリズムを検討し、肝がんリスク指標の算出のための脂肪化定量手法および占有率の算出法を開発した。

また、肝細胞の特徴量の検討として、超早期がんを特徴付ける情報の選択と測定ツールを構築した。まず、細胞核抽出ツールを作製し、核の形状、テクスチャなど基本的な特徴量を元にがん・非がんに対する特徴ベクトルを生成した。

画像高精度化技術の研究開発としては、病理標本のデジタル画像を取り込む際、機器によって生じる画像の色のばらつきを補正するために、色票スライドを用いた色補正手法を実装し、マルチスペクトル画像撮影から得られた高精度色情報との比較を行うことで、HE染色標本の色精度向上を確認した。また、染色のばらつきなどによる色補正技術を開発し、肝線維化定量へ応用することで、自動化を可能とした。

そして画像処理に対する圧縮符号化による劣化影響を明らかにし、画像処理の劣化耐性を定量評価可能とした。さらに、既存圧縮符号化を利用可能とするHE染色画像に適した圧縮処理方式を開発し、品質向上および画像処理劣化改善を実現した。

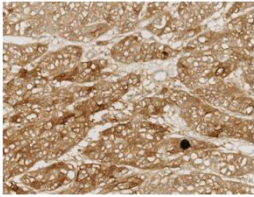
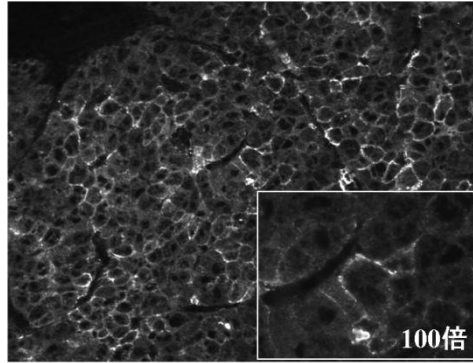
最後に病理画像等認識自動化システムの研究開発として、超早期肝細胞がんの悪性度を認識するための特徴量の探索と、特徴量取得などの画像解析を開始した。また、全自動での特徴量抽出システムの構築を行い、本プロジェクトを市場展開するためのプロトタイプを構築した。まず、細胞核の特徴量のみを用いて、肝細胞がんの識別精度を検証した。1316枚のROIから得た1117個の特徴ベクトルを用いてSVMでがん・非がんを学習させた結果、検出率86%を得た。また、東京工業大学において開発した類洞領域抽出プログラムを用いて、類洞領域の面積、形状を反映した特徴量(数値)についても検討した。さらに、特徴抽出を効率的に進め、がん・非がんを識別するのに重要な特徴を探索・活用するためのソフトウェアを開発した。

## カメラの高感度化による蛍光分子定量技術の向上

従来カメラ(20倍), 露出時間固定



高感度カメラ(20倍), 露出時間固定



肝細胞がん分子XのDAB染色

## 市販の量子ドット染色をした場合の従来カメラとの比較

低～高発現まで分子定量可能

## 2) 一粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断の研究開発

目標	成果	達成度	
がん病理組織ナノイメージング基礎技術の研究開発	・プロトタイプハイスペック顕微鏡と市販蛍光粒子を用いて、蛍光での切片観察法の妥当性、有用性を検証する。	ハイスペック版プロトタイプ蛍光顕微鏡を使い、蛍光定量法を用いて病理診断における蛍光測定法の有用性を検討した。その結果蛍光定量法を用いたスコアは、従来の免疫診断法と高い相関を示している。	○
超高輝度蛍光性ナノ粒子の研究開発	・蛍光体目標仕様の設定 ・設定仕様を満たす高輝度標識剤(1次試作)の完成	・特性要件の設定を行った。 ・仕様に基づき蛍光体を試作し、高輝度化に到達した。	○
がん病理組織ナノイメージング実用化検討	・免疫組織化学法のワークフローを検証し、商品化構想の検討を完了 ・マニュアル操作でのナノイメージング商品化構想の具体化検証	・NEDOがんPJで示唆された特性比較試作を開始した。試作品P型を用いてタンパク発現を評価できる見通しを得た。	○
ナノイメージングシステムの臨床価値の検証	・東北大学保有病院サンプルでの染色、画像取得、輝点計測を行い、臨床価値検証 ・応用システム化に向けての臨床価値検討と実用化見通し	・高輝度蛍光体の1次試作完成を受け、診断薬化に着手した。市販乳がん切片で染色性の検証を行い、特性検討を行った。その結果、非特異的吸着の低減に成功し、次年度より病理サンプルでの臨床価値検討が可能になった。	△ 達成見込み (H24年12月)

◎：平成23年度末時点で中間目標を超える成果を達成

○：平成23年度末に中間目標を達成

△：平成24年度末には中間目標を達成の見込み

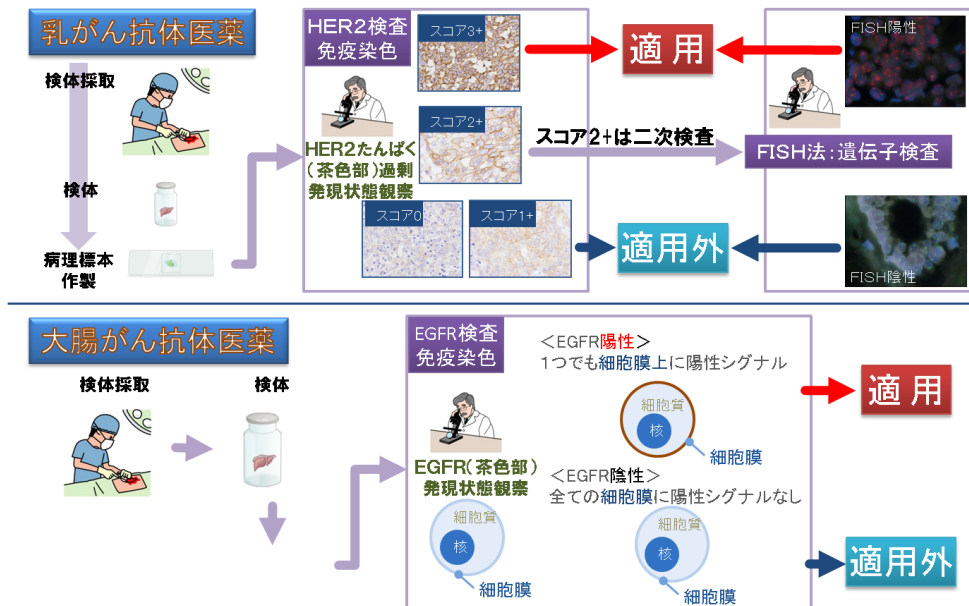
×：平成24年度末でも中間目標未達成の見込み

ハイスペック版プロトタイプ蛍光顕微鏡を使い、蛍光定量法を用いて病理診断における蛍光測定法の有用性を検討した。その結果蛍光定量法を用いたスコアは、従来の免疫診断

法と高い相関を示した。また、超高輝度・超耐光性の蛍光性ナノ粒子の研究開発として、特性要件の設定を行い、仕様に基づき蛍光体を試作（1次試作）し、高輝度化に到達した。

そして示唆された特性比較試作を開始した。試作品 P 型を用いてタンパク発現を評価できる見通しが得られた。

さらにシステム臨床価値の検証として、高輝度蛍光体の 1 次試作完成を受け、診断薬化に着手した。市販乳がん切片で染色性の検証を行い、特性検討を行った。その結果、非特異的吸着の低減がはかられ、次年度より病理サンプルでの臨床価値検討が可能になった。



## 2. 4 高精度 X 線治療機器の研究開発

	目標	成果	達成度
高精度 X 線治療機器の研究開発	小型 X 線ビーム発生に必要な基盤技術の確立	試作した大電力小型加速管と電子銃が定格通りの性能を有していることを単体レベルで確認した。大線量連続可変に対応した可変コリメータの設計・試作を行い、試作ナロー X 線ビーム発生装置に組み込み、単体動作確認を行った。さらに、国産大電力マグネトロンを開発を行った。高圧パルス発生及び高周波発生の実証実験を行った。	○
	動体追跡照射に必要な基盤技術の確立	フラットパネルディテクタ(FPD)を使用した動体追跡システムを試作し、大面積・低速及び小面積・高速の動体追跡開発を進めた。双方の利点を生かして省スペース化を実現するハイブリッド FPD 設計を行った。各試作プログラムにロボット型治療台との協調制御を行うプログラムを組み込み、制御動作を試験確認した。そして、リアルタイム位置情報検出と検出した治療部位の動きを追跡して照射するシステムを試作した。高精度 X 線照射装置を操作制御するコンソールの試作開発を行い、治療計画に基づいた動体追跡照射を含む一連の治療を行う操作機能を実装した。ロボット型治療に対しては、ロボットシミュレータを用いた高速ロボット位置同期システムを試作した。	○
	治療計画作成を支援する基盤技術の確立	治療計画装置フレームワーク開発を継続し、画像表示機能を完成させた。CT 画像上での関心領域の入力、編集、抽出機能の開発を行った。また、CT 画像読み込みから線量計算までの一連の治療計画を実施できるまでの統合システムの構築を行った。4次元線量計算・評価ソフトウェアの基本機能を実装したプロトタイプを完成させ、4次元線量計算・評価モジュール単体の性能試験を開始した。ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトのプロトタイプを作成した。	○
	実際に照射されている位置及び線量をリアルタイムで検証する基盤技術の確立	マルチプルゲーティングの機能を動体追跡ソフトウェアに組み込み、動作を確認した。また、治療位置検証システムの構築を進め、マーカーの軌跡、存在密度を可視化し、ネットワーク経由で参照できるシステムを開発した。また、リアルタイム線量測定システム評価のための動体ファントムや、照射線量と座標位置の検出機構を試作した。リアルタイム線量測定システムについては、ビームごとの線量計算機能構築した。照射線量と座標位置の検出機構のリアルタイム計測を目指し、透過型線量モニタシステムの開発を進めた。	○

- ◎：平成 23 年度末時点で中間目標を超える成果を達成
- ：平成 23 年度末に中間目標を達成
- △：平成 24 年度末には中間目標を達成の見込み
- ×：平成 24 年度末でも中間目標未達成の見込み

#### 1) 小型高出力 X 線ビーム発生装置の開発

##### ①大電力小型加速管電子銃の開発 (実施体制:株式会社アキュセラ - 再委託 東京大学)

本項目では高線量の X 線ビームを発生する大電力小型加速管電子銃の開発を行う。本開発は大電力小型加速管の開発と小型電子銃の開発、及び連続可変ナロー X 線ビーム発生装置の開発、超高速ビームコントロールシステムの開発からなる。平成 24 年度までの 3 カ年でこれらをロボットに搭載する小型の筐体(小型 X 線ヘッド)に組み込み、ナロー X 線ビーム発生の実証実験を完了する。最終的には動体追跡装置を統合した高精度 X 線治療機器システムの中に組み込まれる大電力小型加速管電子銃としての完成を目指す。

(目標)

##### a) 大電力小型加速管の開発

- ・周波数:9,300MHz
- ・加速管長:60cm 以下
- ・ビームエネルギー:6MeV

##### b) 小型電子銃の開発

- ・タイプ:ピアス型グリッド付き
- ・電子ビームサイズ:1mm
- ・電子銃長:5cm

##### c) 連続可変ナロー X 線ビーム発生装置の開発

- ・ターゲットコリメータ(100mA、繰り返し 250pps)
- ・連続可変コリメータ(X 線ビームサイズ 1mm~30mm 可変)
- ・X 線エネルギー:6MV, X 線量:10Gy/min

##### d) 超高速ビームコントロールシステムの開発

電子ビームサイズ 1mm 以下の集束系、グリッドコントロール(立ち上り時間:100nsec)により構成されるトータルビームコントロールシステム

##### e) 小型 X 線ヘッドの開発

a), b), c), d) 及び②の大電力マグネトロンと高周波回路を組み込んだ筐体

(成果)

##### a) 大電力小型加速管の開発

平成 22 年度までに、大電力小型加速管と小型電子銃、及びビームコントロールシステムの設計及び試作を行った。平成 23 年度には、ナロー X 線ビームを発生させるための小型電子銃と大電力小型加速管の開発を行なった。ナロー X 線を発生させるためには、加速さ



れる電子ビームも細くする必要があり、計算機シミュレーションによる電子銃および加速管の最適化で、電子ビームを細くすることを目指した。また、電子ビームのサイズを小さくする加速管の開発のために、フェーズフォーカシングを行う低エネルギー部の最適な位相速度の再計算を行った。また、漏洩 X 線問題を考慮するために、加速管内で電子が失われる位置とエネルギーを計算し、実験と定性的に一致することを確認した。平成 23 年度の成果は、計算シミュレーション方法の改良によりこれまでよりも正確な検討ができるようになり、これをもとに、電子銃と加速管の再設計による部品要素の試作・評価を実施し、ナロー X 線発生で最も重要な電子ビームの最適化の見通しを立てることができたことである。そして、大電力小型加速管と小型電子銃、ビームコントロールシステムのビーム試験とシステムの改良を行い、実用可能なナロー X 線ビーム発生装置の試作を行った。

ナロー X 線ビーム発生のためには、加速器システム(電子銃と加速管)により発生させる電子ビーム径が小さいことが求められる。そして、加速管での電子ビーム透過率を上げ、X 線漏洩を低減するために、さらに電子ビーム径が小さい電子銃の開発が必要であり、平面カソードで球面カソードと同等以上の性能を有する電子ビーム径が小さい電子銃の開発試作を行なった。

試作品の電子ビーム試験を行いそこから得られた知見をフィードバックすることにより、さらに正確な計算シミュレーションを行えるようになった。これにより最適化設計の実用化の見通しを立てることができた。今後組み合わせ試験を行ない計算シミュレーションの確かさを検証する。

平成23年度は、加速管のX線漏洩に関して測定法の見直しおよび正確な測定評価と対策を実施した。対策反映製作中の加速管では、加速管内でのビームの衝突を極力減らす工夫を行い、ビーム透過率の向上と共に、漏洩についてはさらなる改善が見込みとなった。

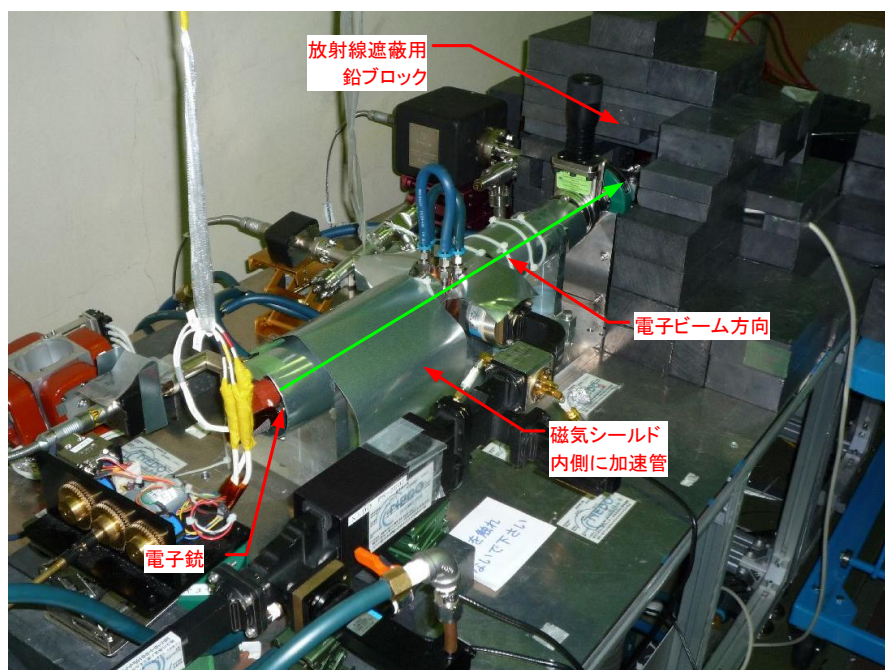


図1 加速器の実験風景。磁気シールドの内側に加速管が設置されている。

NEDO-TRで作成した加速管およびH22年度以降に製作した加速管の漏洩線量の計測結果を以下に示す

JIS Z4705 (漏洩線量の規格)		加速管 (プロト機)		加速管 (試作機)	加速管 (遮蔽 対策)
1. 照射野限定器 を透過する漏れX線	主線錐ビーム軸上の 吸収線量の2%以下		◎	←	←
2. 患者平面アイ ソセンターから2m の距離	最大値で主線錐ビー ム軸上の吸収線量 0.2%、また、平均値で 0.1%以下		△	◎ (実測に 基づく計算 値)	←
3. 加速管中心軸 からの1mの距離	主線錐ビーム軸上の 吸収線量の最大値で 0.5%以下	計 算値	○	◎	←
		実 測値	△	△	○

表1 プロト機搭載の加速管と今回試作した加速管の漏洩の比較

#### b) 小型電子銃の開発

ナローX線ビーム発生のためには、加速器システム(電子銃と加速管)により発生させる電子ビーム径が小さいことが求められる。また加速管での電子ビーム透過率を上げX線漏洩を低減するためにも、さらに電子ビーム径が小さい電子銃を開発することが必要である。実際の製作寸法公差およびその確認検証を考え、電子ビーム径が小さい電子銃の開発試作を行なった。最適化を図った平面カソード電子銃のビームシミュレーションでは、加速管入り口でビーム直径がφ0.7mmと良好な結果を得た。

試作品の電子ビーム試験を行いそこから得られた知見をフィードバックすることにより、さらに正確な計算シミュレーションを行えるようになった。これにより最適化設計の実用化の見通しを立てることができた。今後組み合わせ試験を行ない計算シミュレーションの確かさを検証してゆく。シミュレーションにより最適化された電子銃試作を完了した。

平成24年度には、加速管と組み合わせて実証実験を行う。また加速管とともに小型X線ヘッドの中に組み込み、小型高出力X線ビーム発生装置の検証試験を行う。

試作した加速管、大電力マグネトロン、高周波回路及び高圧パルス発生装置と小型X線ヘッドのプロトタイプ機とを組み合わせ、ナローX線ビームの実証実験を行う。

#### c) 連続可変ナローX線ビーム発生装置の開発

可変コリメータ構造の改良により正多角形から大きさを自由に変更できる連続可変コリメータを開発した。

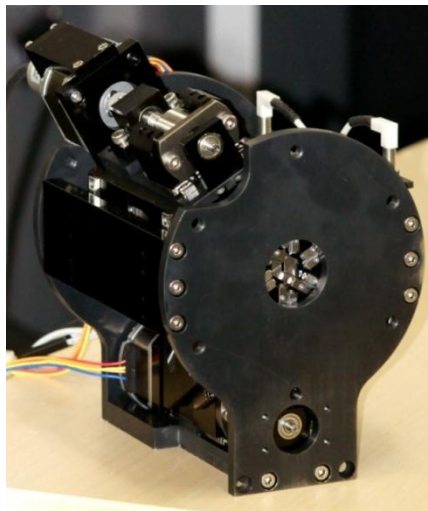


図2 連続可変コリメータ

平成 23 年度は、大電力小型加速管と小型電子銃におけるビームコントロールシステムの超高速化およびビーム試験とシステムの改良を行った。大線量連続可変に適した可変コリメータの設計・試作を行い、試作ナローX線ビーム発生装置に組み込んだ。

#### d) 超高速ビームコントロールシステムの開発

加速器の動作の安定化ためには、制御のインテリジェント化は必須である。小型化のために、加速管はマグネトロン駆動とならざるを得ず、動作の安定性が問題となる。特に、マグネトロンの放電による動作の不安定性を取り除かなくてはならない。既存の装置では、放電が発生した場合、装置の保護の観点から瞬時に加速器を止めるというかなり安全側のインターロックとなっている。実機で、このようなインターロックを採用した場合、頻繁に加速器が停止することになり、使用上大きな問題となる。そこで、先に述べた各種トリガーをコントロールする装置を放電の情報も加味して、制御できるようにした。

図3に、コントロール装置のブロックダイアグラムを示す。現在、製作中で、新規に製作するX線ヘッドとともに試験する予定である。

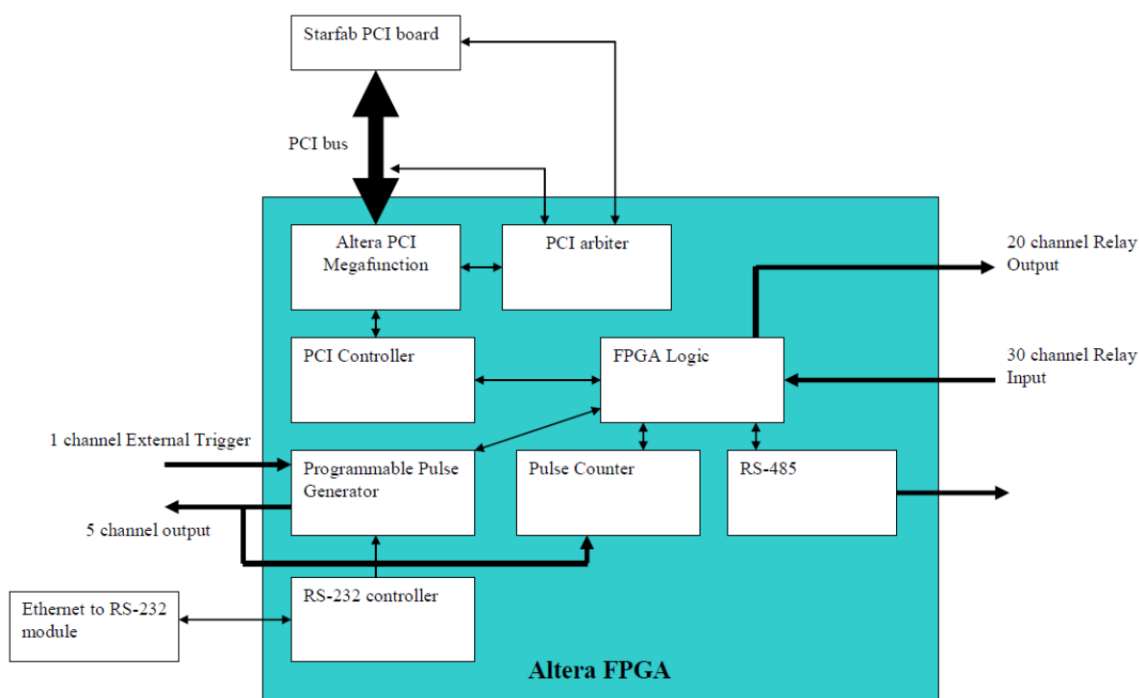


図3 加速器のトリガーをコントロールする装置のブロックダイアグラム

#### e) 小型 X 線ヘッドの開発

治療方法の可能性を広げるためには、X線ヘッドの小型化は重要な課題となる。特に、治療ベッドの底面から照射する場合、従来に比べ、X線ヘッドは、かなり小型化する必要がある。そのために、既存の装置の見直しから始め、設計を進めている。既存のX線ヘッドに比べて、以下の工夫を行った。

- (1) 構造的に加速管と他を分離し加速管へのストレスを極力減じた。
- (2) 立体的ベース構造で高剛性、軽量化を図った。
- (3) カバーを3分割、前部、後部、下流部の3つを適宜外してメンテ性向上を図った。

小型化の観点からは、全長を短くすることは、加速管やコリメーターなどの必須機器の長さで決まるために困難である。そのためには、ハイパワーのマグネトロンを開発し、加速管の全長を短くする必要がある。平成24年度は、平成23年度に開発したマグネトロンをX線ヘッドに搭載し試験を行い、それをフィードバックした実用段階のハイパワーのマグネトロン開発を実施する予定である。

平成23年度は、全幅を狭く、高さを低く、軽量化の観点から設計を進めた。現状の機器配置の最適化を図るとともに、極力、X線ヘッドに搭載する機器を減らす方向で、開発を進めている。平成23年度末に、X線ヘッドの各機器の製作が完了した。実機に対応したX線ヘッドとするには、平成24年度に長時間運転を行い、初期不良や機器の寿命を見極める必要がある。そして、問題となる機器を改良することにより、製品レベルに完成度を高める。

平成 24 年度には、大電力小型加速管、小型電子銃、及び連続可変ナロー X 線ビーム発生装置を完成させ、小型 X 線ヘッドのプロトタイプを作製し、高精度 X 線照射装置の試作機に統合することによりナロー X 線ビームの実証実験を行う。

②大電力マグネトロンと高周波回路の開発（実施体制:株式会社アキュセラ - 再委託  
東京大学)

本項目では大線量の X 線を発生させるための、加速管に大電力が供給可能な高周波発生源である X バンドの大電力マグネトロンと高周波回路の開発を行う。本開発は、付随する高圧パルス発生装置の開発を含む。

平成 24 年度までの 3 ヶ年で大線量対応大電力マグネトロン、高周波回路及び高圧パルス発生装置の開発を完了し、1)-①で作製する小型 X 線ヘッドのプロトタイプと組み合わせてナロー X 線ビームの実証実験を行う。最終的には、動体追跡装置を統合した高精度 X 線治療機器システムの中に組み込まれる製品レベルの大電力マグネトロンと高周波回路、及び高圧パルス発生装置としての完成を目指す。

a) 大電力マグネトロンの開発

- ・周波数:X バンド(9, 300MHz)
- ・出力電力:ピーク 2MW, 平均 2kW

b) 高圧パルス発生装置の開発

- ・パルス電圧:最大 40kV
- ・パルス電流:最大 100A
- ・パルス幅:4  $\mu$  sec
- ・繰り返し:250pps

c) 高周波回路の開発

- ・サーキュレータ、ダミーロード、AFC を含む大電力高周波回路システム
- ・周波数:9, 300 $\pm$ 100MHz, ピーク電力:2MW, 平均電力 2kW

a) 大電力マグネトロンの開発

平成 22 年度には、大電力マグネトロンを構成する共振器、カソード、出力部、磁気回路などの設計を開始した。数値計算によりカソード、アノード、磁石の基本パラメータを決定した後、各部品レベルでの性能試験を行った。

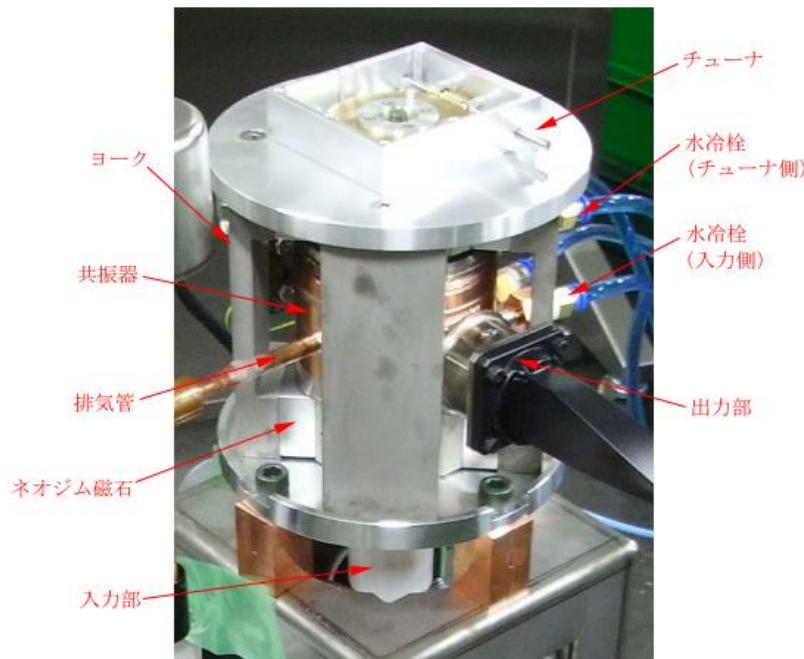
大電力マグネトロンを構成する共振器、カソード、出力部、磁気回路などの設計・製作を実施し、大電力マグネトロンの各部品を組み立てて基礎実験を行い、そのデータを基にして設計改良を行った。

大電力マグネトロンの各要素部品はコールド試験（低電力試験）により特性確認を行ない、その結果を基に設計改良・試作を行なった。マイクロ波出力部におけるセラミックス表面の高周波電界の緩和はシミュレーションおよびコールド試験により評価を行ない良好

な結果を得た。これらの試作した要素部品を組み立て、大電力評価試験用のマグネトロンを製作した。

平成 23 年度は、製作した大電力評価試験用のマグネトロンを用いて動作特性評価試験を行なった。試験において、印加電圧は低電圧から高電圧へ、短パルス幅から長パルス幅へ、低繰返しから高繰返しへ、と徐々に上げるエージングによりガス出しを行ないながら、合わせて動作特性評価を行なった。現在までに所定の周波数をカバーできることが確認できた。

引き続き大電力での試験を行ない試作品の検証を行なう。



動作特性評価試験中の大電力マグネトロン

周波数 9,300MHz (Xバンド)、出力電力ピーク 1.4MW、平均 0.8kW であったが、大電力評価試験を通し、次の試作管への方針が明確になり、ピーク電力 2MW、平均電力 2kW マグネトロン開発への見通しを立てることができた。

平成 24 年度には、大線量対応大電力マグネトロンのプロトタイプを完成させ、高圧パルス発生装置と組み合わせて大電力での実証実験を行う。また大電力マグネトロンと高周波回路を小型 X 線ヘッドの中に組み込み、小型高出力 X 線ビーム発生装置の検証試験を行う。

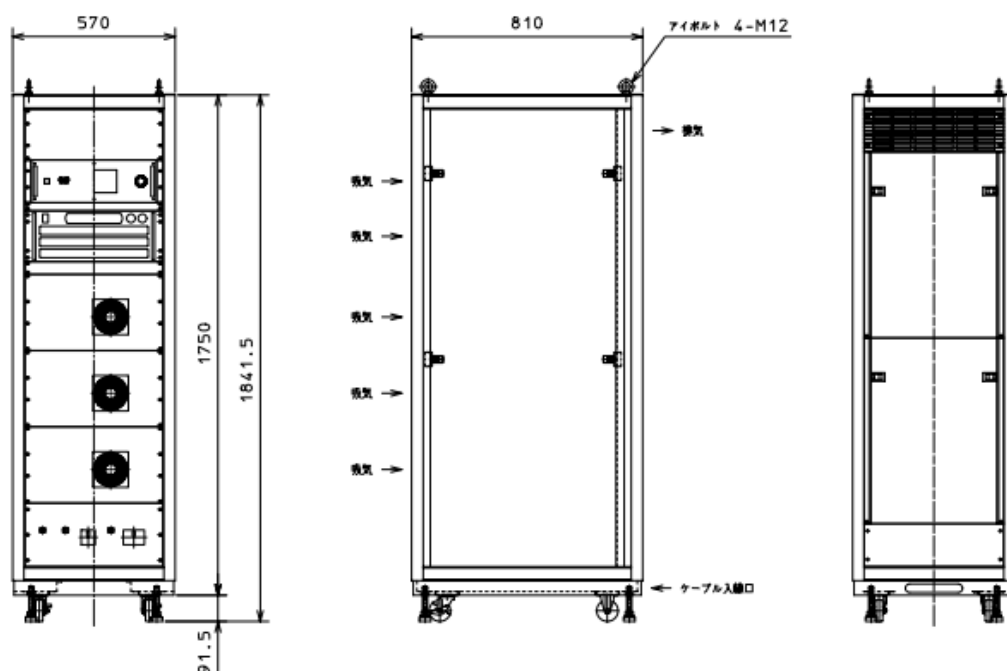
試作した大電力マグネトロン、高周波回路及び高圧パルス発生装置と小型 X 線ヘッドのプロトタイプ機とを組み合わせ、ナロー X 線ビームの実証実験を行う。

#### b) 高圧パルス発生装置の開発

加速器で電子ビームを 6 MeV まで加速する大電力マイクロ波の信頼性や安定度は高電圧パルス電源に依存する。大電力マイクロ波を発生するマグネトロンの目標仕様を満たす高

電圧パルス電源の開発を行なった。高電圧パルス発生方式はコスト、信頼性、寿命、コンパクトさを考慮した高電圧パルス電源とした。

キャパシタ(コンデンサ)の容量と電荷を充電する高電圧直流電源の容量を最適化することにより繰り返しを変えた時の安定性を増すとともに小型の高電圧直流電源を開発し、コンパクトな高電圧パルス電源を実現した。また加速器ビーム特性に密接なマイクロ波電力と電子銃電圧を任意のパラメータで運転可能とするため、両者の高電圧パルス電源を独立なものとした。



高電圧パルス電源外形図

試作した高圧パルス発生装置は電圧 40kV、電流 100A、パルス幅  $4.0 \mu \text{sec}$ 、繰返し 250pps で目標性能を達成しているが、今後マグネトロンと組み合わせて試験を行ない検証する。

平成 24 年度には、大電力マグネトロンと組み合わせて大電力での実証実験を行う。また大電力マグネトロンと高周波回路を組み込んだ小型 X 線ヘッドと組み合わせ、小型高出力 X 線ビーム発生装置の検証試験を行う。

試作した大電力マグネトロン、高周波回路及び高圧パルス発生装置と小型 X 線ヘッドのプロトタイプ機とを組み合わせ、ナロー X 線ビームの実証実験を行う。

### c) 高周波回路の開発

マグネトロンで発生する周波数 9300MHz (Xバンド帯)、ピーク電力 2MW、平均電力 2kW の大電力マイクロ波を加速管に供給するにあたり、マグネトロン保護のためのサーキュレータおよびダミーロードの開発、絶縁ガスを充填する高周波回路と加速管内真空を遮断するためのマイクロ波真空窓の開発を行なった。

サーキュレータおよびダミーロードは加速管内放電等で反射し戻ってくる大電力のマイクロ波からマグネトロンを保護するための機器である。大電力に対応するため移相型サーキュレータ構造とした。マイクロ波の流れに対し非可逆特性を有し、マグネトロンからのマイクロ波は損失少なく加速管に伝送し、加速管からの反射波は大電力ダミーロードで吸収される。

試作した高周波回路は試作したマグネトロンと組み合わせて試験を行ない検証する。

平成 24 年度には、大電力マグネトロンと高周波回路を小型 X 線ヘッドの中に組み込み、小型高出力 X 線ビーム発生装置の検証試験を行う。また新型加速管の特性に合致した AFC の試作を行なう。

試作した大電力マグネトロン、高周波回路及び高圧パルス発生装置と小型 X 線ヘッドのプロトタイプ機とを組み合わせて、ナロー X 線ビームの実証実験を行う。

## 2) 動体追跡が可能な高精度 X 線照射装置の開発

① 高速駆動ハイブリッド型フラットパネルディテクタ (FPD) の開発と動体追跡装置への応用 (実施体制：北海道大学、株式会社日立製作所、株式会社アキュセラ)

本項目では、高速撮像が可能な小型 FPD と大面積の FPD を利用したハイブリッド型 FPD を開発し、治療の効率を損なうことなく FPD の高画質特性を活かした動体追跡装置を完成させる。これにより、各 FPD の撮像エリア、撮像レートの利点を活かすことが可能な動体追跡装置を構築する。

平成 24 年度までの 3 ヶ年で、FPD を利用した動体追跡装置の主要コンポーネントの開発を終えた後、ハイブリッド型 FPD を利用した動体追跡装置を構築し、最終的に本事業で開発する X 線治療ロボットシステムと統合させることで、動体追跡が可能な高精度 X 線照射装置を完成させることを目標とする。

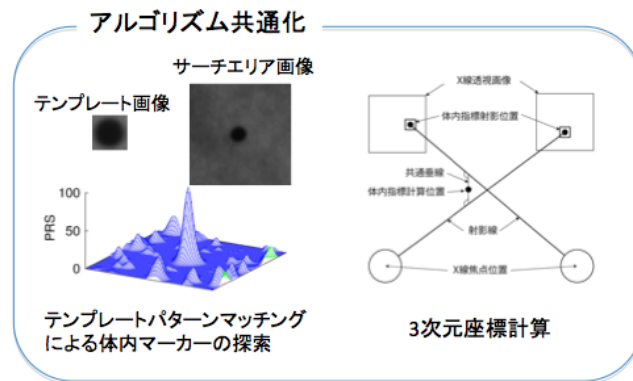


動体追跡が可能な高精度 X 線照射装置の概念図



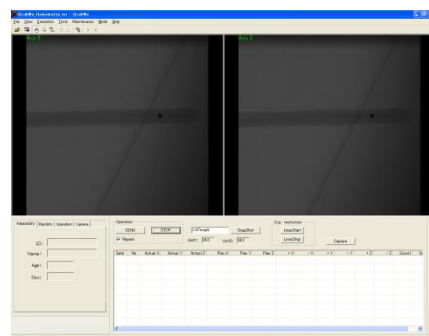
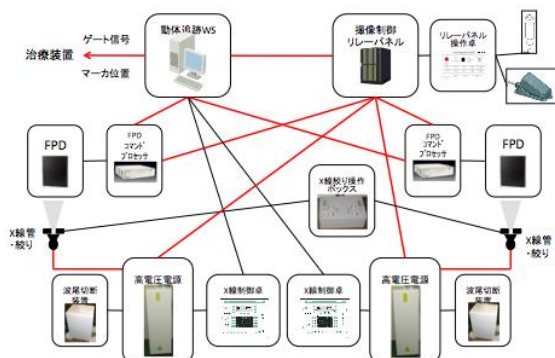
## 平成 22 年度

- 大面積 FPD 動体追跡装置については、目標性能となる撮像エリア、撮像レート、追跡マーカー座標計算精度を満たす主要構成機器（X 線管・FPD・高電圧電源）の仕様を決定して購入し、装置製作に着手するとともに、ハイブリッド FPD 及び X 線管とロボット治療装置との配置関係の調整を実施した。動体追跡装置の制御・ソフトウェアについては、要求機能仕様の設計を実施した。
- ハイブリッド型 FPD の開発を見据えて、大面積、小面積 FPD の動体追跡のソフトウェア開発において、マーカー認識・追跡のためのテンプレートパターンマッチングおよびマーカー 3 次元座標の計算アルゴリズムの共通化を図った。
- 小型 FPD および X 線画像取得システムを使用した動体追跡装置の設計・製作に着手し、70 フレーム/秒の撮像レートで 2 系統の X 線画像を取得することができるシステムを構築した。



## 平成 23 年度

- 大面積 FPD 動体追跡装置において、最大 30 フレーム/秒の撮像レートで透視画像を読み込み、マーカー座標計算を行うシステムを開発し、性能の検証試験に着手した。平成 22 年度に購入した主要撮像機器を組合せて、最大 30 フレーム/秒の撮像レートでの透視撮像が可能であること、撮像レートや撮像面積を変更したモードでの透視撮像が可能であることを確認した。
- 小型 FPD 動体追跡装置において、X 線画像取得ソフトウェアにマーカー認識・追跡機能および 3 次元座標計算機能を実装し、35 フレーム/秒の撮像レートが低下せずに座標計算が行えることを確認した。これにより、目標スペックである座標計算頻度 30 回/秒を達成していることを確認した。
- ハイブリッド FPD を構成する大面積撮像モード及び小面積撮像モードを想定したシステムの要素開発と検証を進めた。性能検証結果をもとに、ロボット治療機の可動範囲と動体追跡装置の撮像距離を考慮し、最適な透視システムのアライメントを行う予定である。



構築した FPD 動体追跡装置システムの構成図 動体追跡装置 GUI プロトタイプ版

### 平成 24 年度研究計画

平成 23 年度に着手した動体追跡装置の性能評価試験を継続して実施する。ハイブリッド FPD の実現に向けて、既存の FPD と撮像機器、制御、ソフトウェアを使用する予備確認試験を平成 24 年度後半に行い、平成 25 年度にかけて既存の機器を改造してハイブリッド FPD 動体追跡の構築を計画する予定である。また、システム統合へ向け、各装置との接続インターフェースを決定する必要がある。装置連携に関しては多くの検討課題があるものの、いずれも障害となるような技術的問題ではないため、最終目標であるシステム統合を十分達成できる見込みである。

### ②高精度 X 線照射装置（ロボット型 X 線治療装置とロボット型治療台）の開発 (実施体制:株式会社アキュセラ - 再委託 神戸大学、東京大学)

本項目では、高精度 X 線照射装置（ロボット型 X 線治療装置と次世代多軸ロボット型治療台）の開発を行う。高精度 X 線照射装置は、組み込まれたインテリジェント制御システムにより、高精度 X 線照射のための治療計画装置で作成される治療制御情報に基づいて動体追跡装置と連携制御し、ロボット型 X 線治療機と次世代多軸ロボット型治療台の協調制御を行い、治療時の位置合わせの自動化と動体追跡照射を行う。

平成 24 年度までの 3 ヶ年で、高精度 X 線照射装置を試作開発し、動体追跡装置及び治療計画装置とを統合する。最終的には、臨床に用いることが可能なシステムの完成を目指す。

#### a) ロボット型 X 線治療装置の開発

- 産業用小型 6 軸ロボットに 1)-①の X 線ヘッド及びビームストッパーを伴った装置
- ・可搬重量:280kg
- ・アイソセンター位置

繰り返し位置決め精度:±0.05 mm

減速・停止速度:50 mm/sec

- ・照射点での精度:±1 mm
- ・動作方向:立体角 360 度方向

b) ロボット型治療台の開発

次世代多軸ロボットを使用した治療台。

- ・可搬重量:165kg(患者 最大 120 kg)
- ・繰り返し位置決め精度:±0.2 mm
- ・移動速度:最大 500 mm/sec(5 段階コントロール)
- ・天板サイズ:500×2,000 mm

c) インテリジェント制御システムの開発

治療計画装置からの治療制御情報に基づき、動体追跡装置およびロボット型治療台とロボット型X線治療装置の連携・協調制御のもとでX照射の制御を行う。

- ・照射方向:立体角 360 度方向からの照射
- ・動体追跡装置からの治療部位の位置情報取得および照射位置確定後、治療用X線を照射するまでの処理時間:制御最大応答時間 10 msec

d) 小型X線管及び高精度リアルタイム位置情報検出システムの開発

e) 体表面監視機構の開発

f) 呼吸に伴う肺腫瘍の動体軌跡の予測技術 (FS)

g) 人体動体ファントムの改良

a) ロボット型X線治療装置の開発

①可搬重量について、本ロボットに搭載するX線ヘッドは小型化、軽量化を目的に開発をすすめており、X線ヘッドの軽量化目標により、既存の可搬重量のX線ヘッドロボットで充分実現可能と判断し、このレベルで実現を確認できている。

②③アイソセンター位置、繰り返し位置決め精度、減速・停止速度及び、照射点での精度の目標値は、既存のX線ヘッドロボットで実現済みである。

④動作方向:立体角 360 度方向は、高速駆動ハイブリッド型フラットパネルディテクタ(FPD)組み込みの新型動体追跡装置が従来の動体追跡装置が持っていた可動機能を喪失することになり、動体追跡装置の透視用X線とX線ヘッドロボットの干渉により治療室に固定された治療ノードは従来以上に干渉により使用領域が限定される。この状況を克服するために、治療台ロボットにアイソセンターを中心とした回転自由度を与えることで、治療に使えるノードを実効的に増大させることが可能となり、この対策を実施した。

⑤ロボットの安全対策において、人(患者)との共存面で、治療中のいかなる装置エラーを含めたハザードにおけるロボットの動きに対しても、患者の安全性を保証することが、産業用ロボットを治療用に用いるときの前提であり、今までの安全対策に加え、患者をプロテクトする機構を検討した。この患者プロテクトする機構をH24年度に試作する。

## b) ロボット型治療台の開発

治療用ロボットを用いた4π照射に対して、動体追跡のためのX線透視を行う1組のビーム（KV ビーム）などの干渉による治療範囲の制限があり、6軸ロボットを用いた治療台の可動範囲（主として回転範囲）を拡大し、治療用ロボットと協調制御することにより治療範囲の制限を回避する検討を実施した。次世代多軸ロボットを使用した治療台の検討結果、既存の産業用の製品は可搬重量の問題で適用が難しいことが判明し、代案としての現状の治療台ロボットを移動ステージに搭載し、エアキャスタにより床面を自由に移動、あらかじめ用意したロックステーションに固定し最適なポジションで照射を可能とする移動ステージ（図15参照）の検討に切り替え、実現性を確認し、試作を実施した。

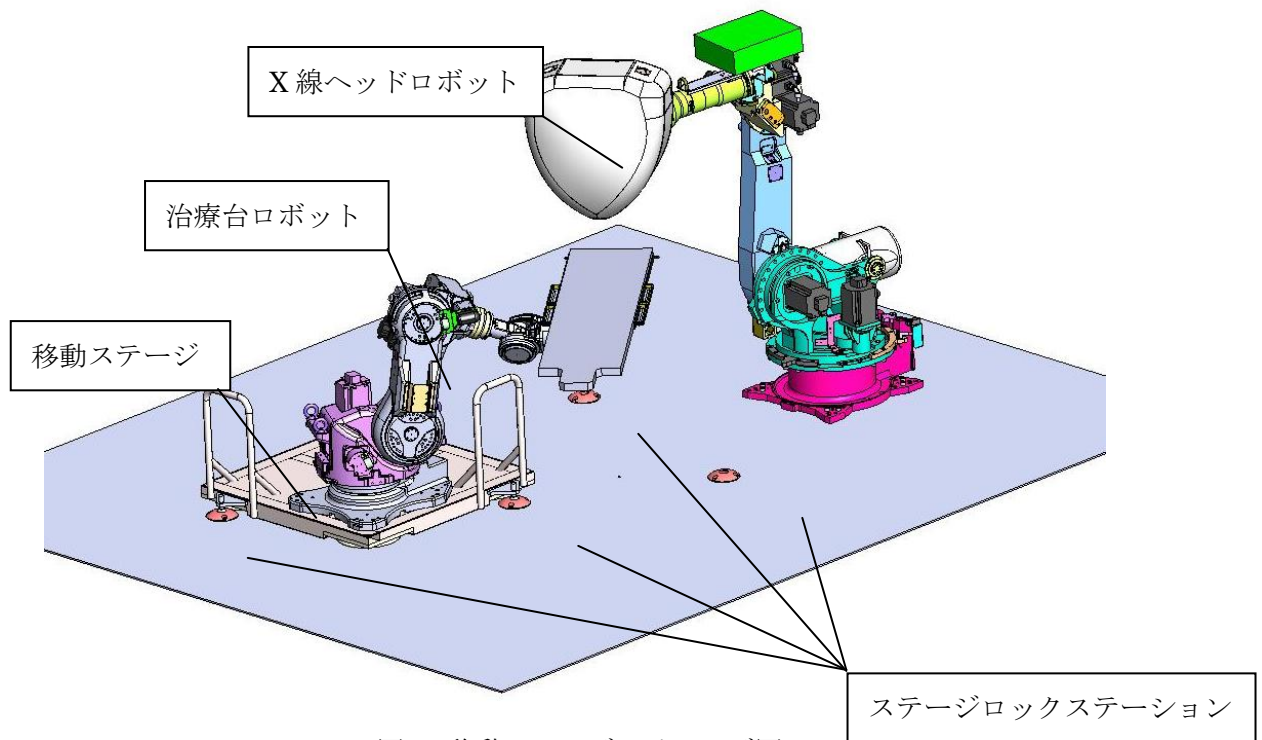


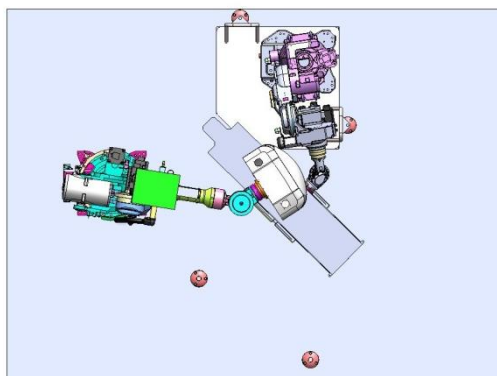
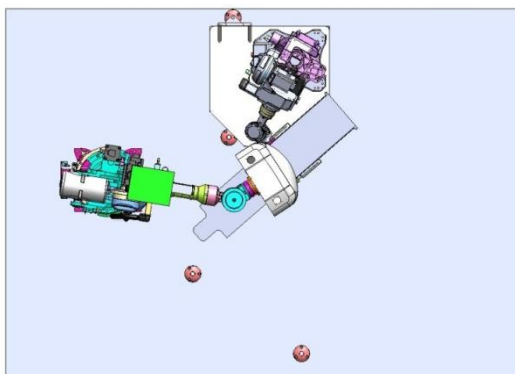
図15 移動ステージのイメージ図

<設計にあたり、以下を考慮>

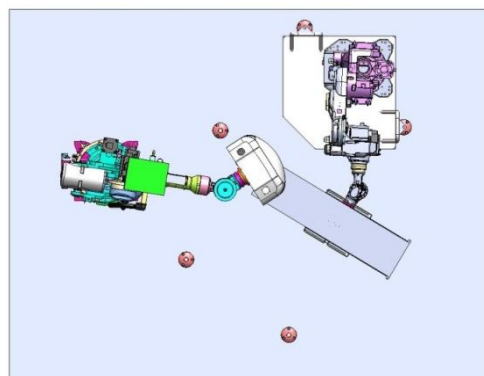
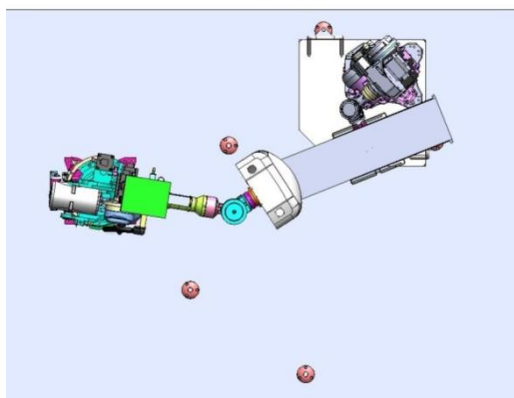
- ・患者位置確認のためのKVビームをロボットの影にならないよう最適な位置に配置するため床上を自由に移動でき、あらかじめ決められた位置でロックできるようにした
- ・現在使用中の治療台をそのまま利用できるような移動ステージとした
- ・移動ステージはエアキャスタにより最小の人力で移動可能とした

以下に、治療台用ステージの移動動作を示す。

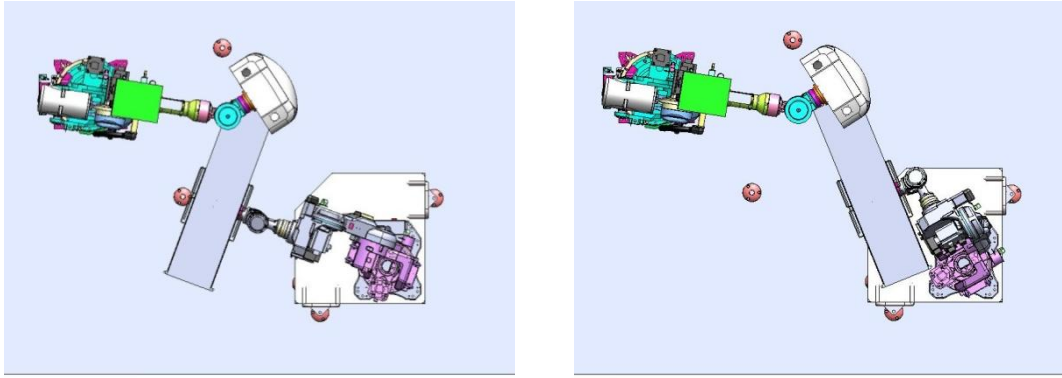
<治療台の振り角を自由に設定可能>



腹部照射例、治療台とヘッドを近づける



頭部照射例、治療台をヘッドより離す



体軸に沿った方向にヘッドを振りやすくステージ角度を変更

H24年度に既存装置に組み込みの上、X線治療システムに組み込みシステム動作試験を行う。

#### c) インテリジェント制御システムの開発

##### 平成 22 年度

ロボット型X線治療装置全体の制御方法の検討と、要素技術の試作、基礎実験を行った。

ロボット型X線治療機制御システムはロボット制御、X線ヘッド制御、動体追跡制御等の機能別サーバーとシステム制御を高速通信が行える StarFabric デバイスで結合し、各サーバー、及びシステム制御間で高速にメモリー値を読み書きすることでロボット位置に依存する X 線照射を高速に制御する方式とした。

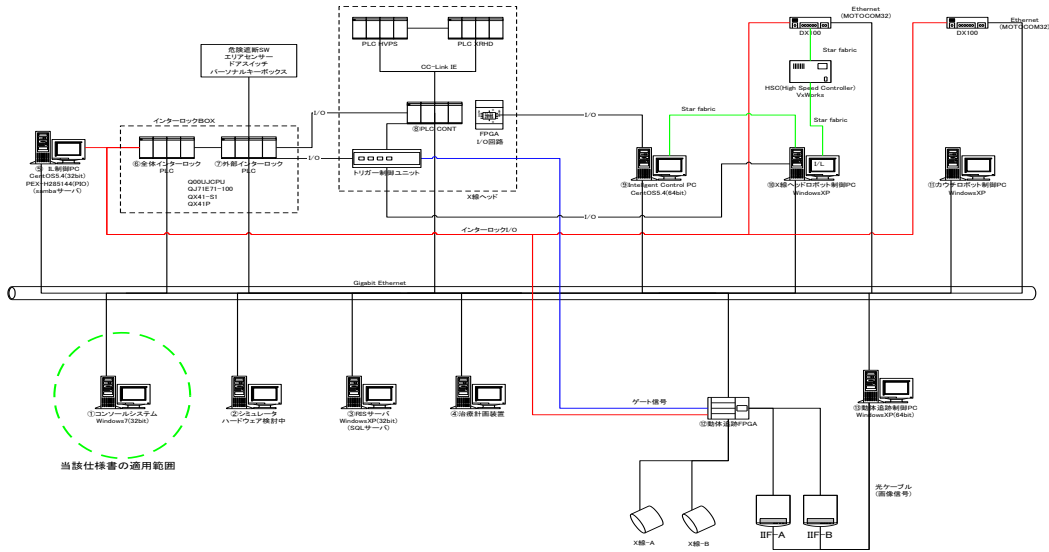
動体追跡装置からの癌の位置情報に基づき、治療用X線ビームの照射位置をX線ヘッドロボットの位置を制御することにより追跡する機能を実現するために、ロボット制御サーバー、動体追跡制御サーバー間のデータの授受時間の目標値を 5 msec 以内とした。また、ロボットの位置をモニターし続け、ロボットの位置に依存した治療用X線を遅滞なく発生させるため、ロボット制御サーバーとシステム制御間のデータ授受時間の目標値も同様に 5 msec とした。この制御システム構築のため、StarFabric デバイス制御のためのライブラリ作成と、StarFabric デバイスを用いたシステム制御のプロトタイプを試作し、通信オーバーヘッド 1 msec 以内の結果を得た。

X線ヘッドロボットの動体追尾動作に関しては、光学ステレオカメラによる疑似動体追跡装置を試作し、ロボットの追尾ソフトウェアの開発に着手した。動体の位置測定処理、及びロボットの追尾動作の処理遅れ時間、数十 msec を補償するための位置予測システムの検討を開始した。

##### 平成 23 年度

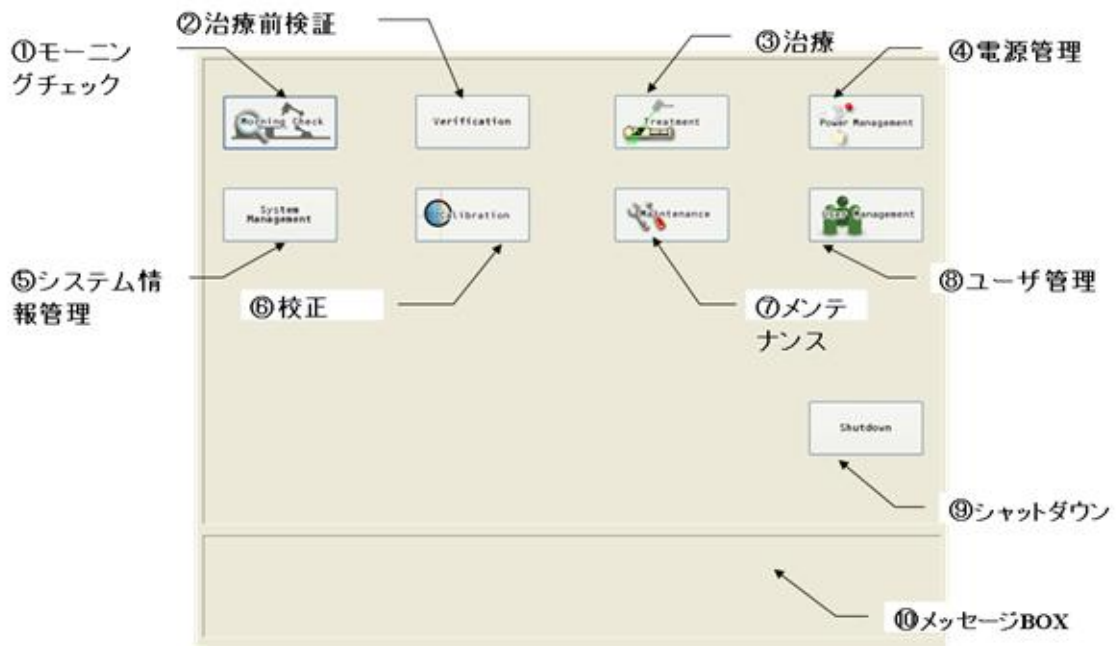
ロボット型 X 線治療装置の基本機能を構成（下図参照）するサブシステムを統合し、装置操作を行う為の装置コンソール（評価用）の試作開発を行った。

H24 年度末に完了の見込みである。



高精度 X 線治療装置のシステム構成

装置コンソールの操作画面（メインメニュー）のサンプルを以下に示す。



治療装置コンソール メインメニュー画面

この試作コンソールをシステム統合、装置コンソールのシステムテスト／評価 を次年度以降実施し、評価結果を踏まえた高精度 X 線治療システムコンソールの実用版の設計・開発を進める予定である。

d) 小型 X 線管及び高精度リアルタイム位置情報検出システムの開発

平成22年度は以下のように動体追跡装置の小型化の調査検討を行った。

試作動体追跡装置における金マーカ識別用に用いる X 線透視装置の小型・軽量化・高速化を目的として、既存の小型 X 線管を用いた評価、および既存の X 線透視画像用フラットパネルデテクタ (FPD) の評価を実施。金マーカを埋め込んだファントムに X 線を照射し、その画像を FPD にて取得する実験装置にて評価を実施した。水ファントム内の金マーカに対して、水位を変化させることで、体内の金マーカの位置条件での取得透視画像を調べ、有効性を評価した。

計測結果：

取得透視画像の画像処理を行うことにより金マーカの識別は可能。下図から分かるように、画像処理を行えば、金マーカの識別（大きさ、位置）は行える結果となり、評価に用いた小型の X 線管球でも十分金マーカによる動体追跡が可能との結論を得た。

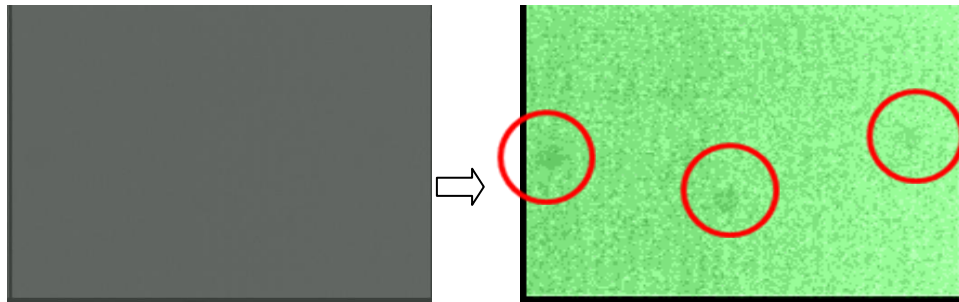


図 画像処理前後の金マーカの識別

平成 23 年度は小型 X 線管と FPD を用いた位置情報システムを試作し、画質評価を実施。さらに 60kV タイプ X 線発生装置による X 線発生装置の小型化（体積比 50%）を行った。ファントムには、平成 22 年度に用いた金マーカ埋め込みの水ファントムを用いた。X 線照射し得られた FPD 画像データから、FPD に X 線を照射していない場合のバックグラウンドデータを差し引き、画像処理することで、水ファントム内の金マーカの画像から有効性を評価し、画像処理を高速に行うソフトの作成を行った。

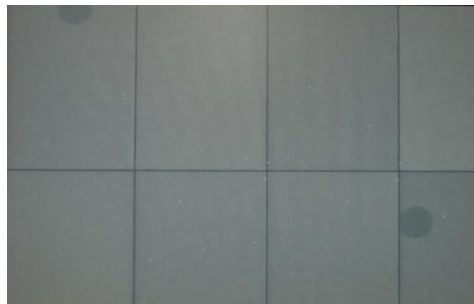


図 FPD で測定した動体ファントム中の金マーカを含んだ画像例。



計測結果：

管電流・電圧を高圧 59 kV、管電流 0.60 mA に下げ、フレームレート 50 fps の条件で、バックグラウンド差分処理後、ノイズは多いが金マーカの画像を確認できた。

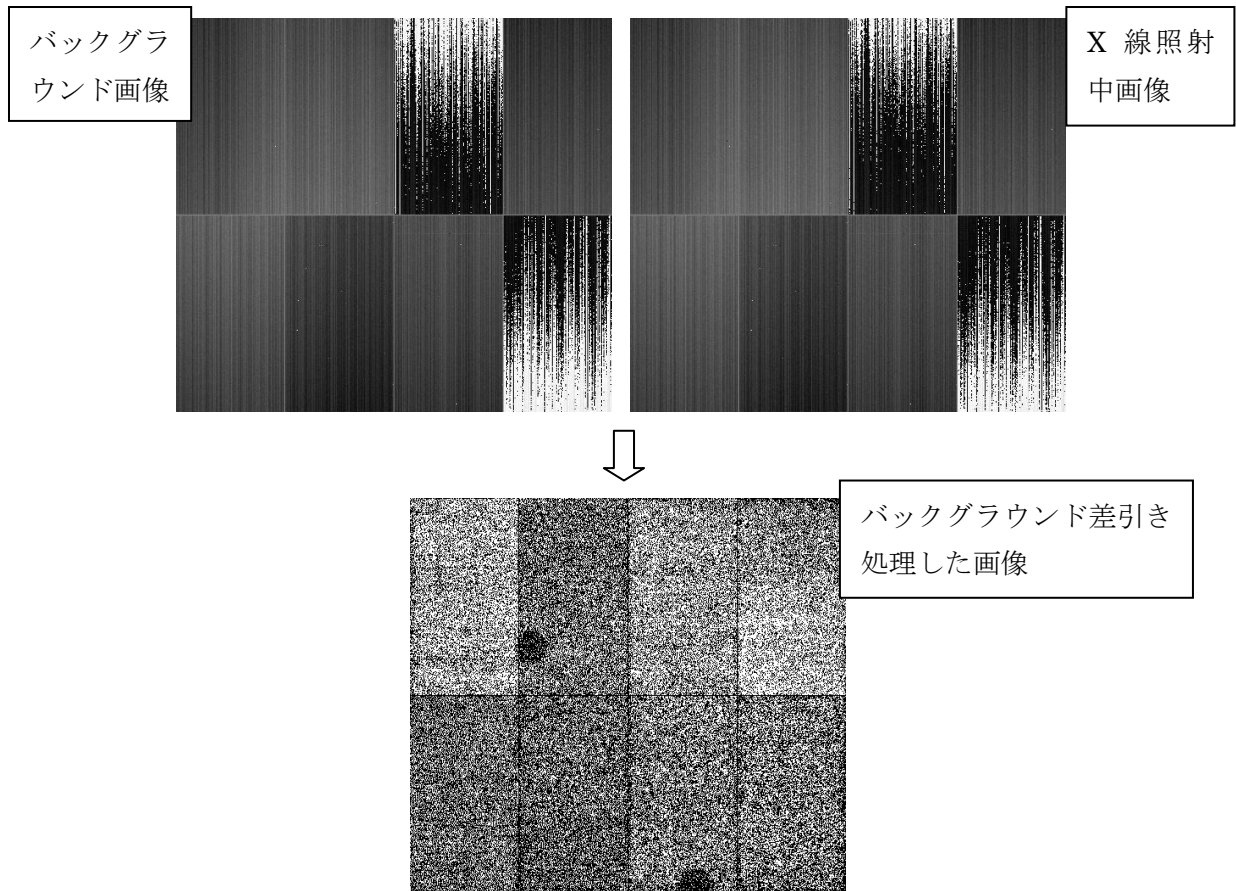


図 バックグラウンドを差引き、画像処理した金マーカの識別画像

課題：

小型化 → 画像処理を行うことで、低出力 X 線に対してもマーカ位置認識が可能であるため、さらに X 線発生装置の小型化と線量の低減化のために、透過型 X 線管を用いるなど改良、開発を進める。

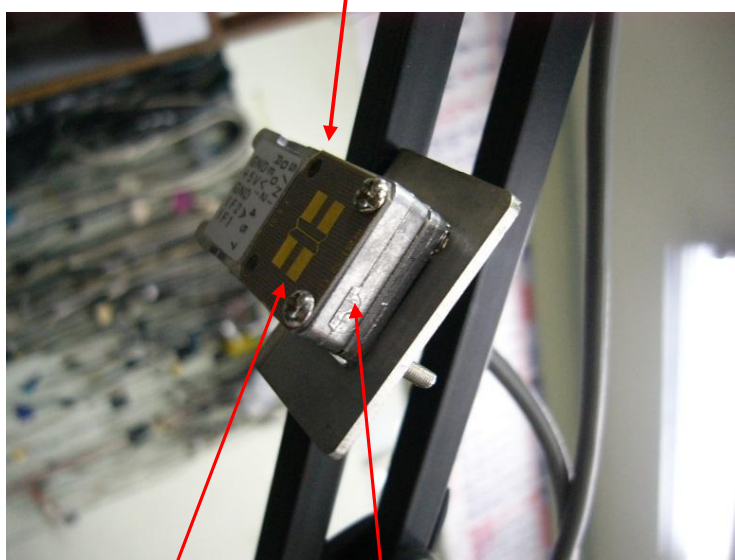
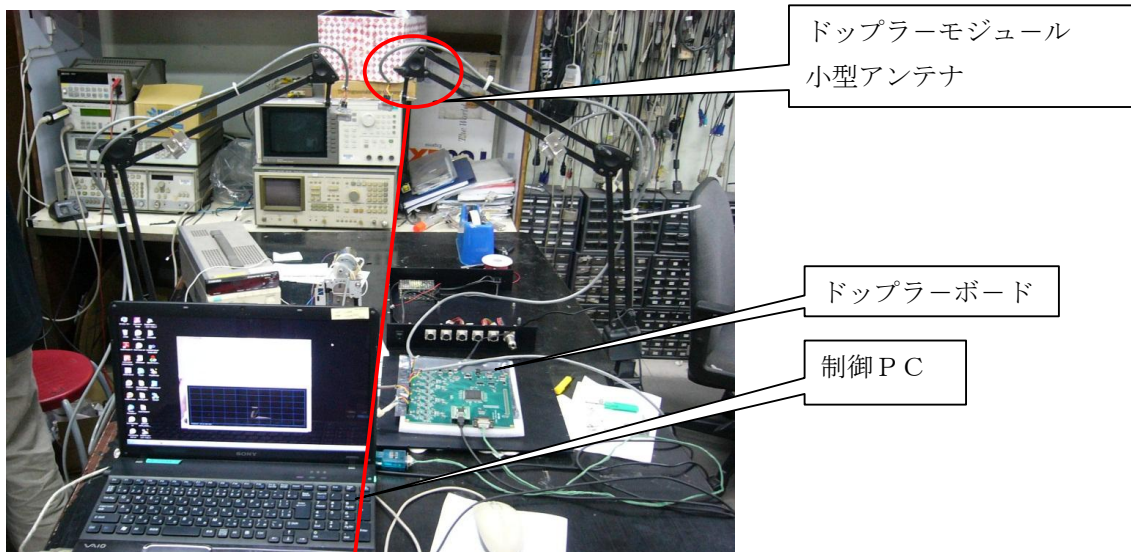
画像処理 → 低出力、高レート時にも高速に安定して処理できるプログラムへの改良と、FPD パネルを増やした場合の複数画像、位置情報処理への対応。

e) 体表面監視機構の開発

平成 23 年度は、平成 22 年度に試作した体表面監視機構（システム）に対して、以下の測定改善を実施し、その有効性を検証した。

4 個のドップラーモジュールをスタンドに取り付け、所定の条件で離反・近接を繰り返し位相を測定した。また、HostPC においてはストレッチセンサーのデータを取り込み、画面上に表示を行えるようにした。

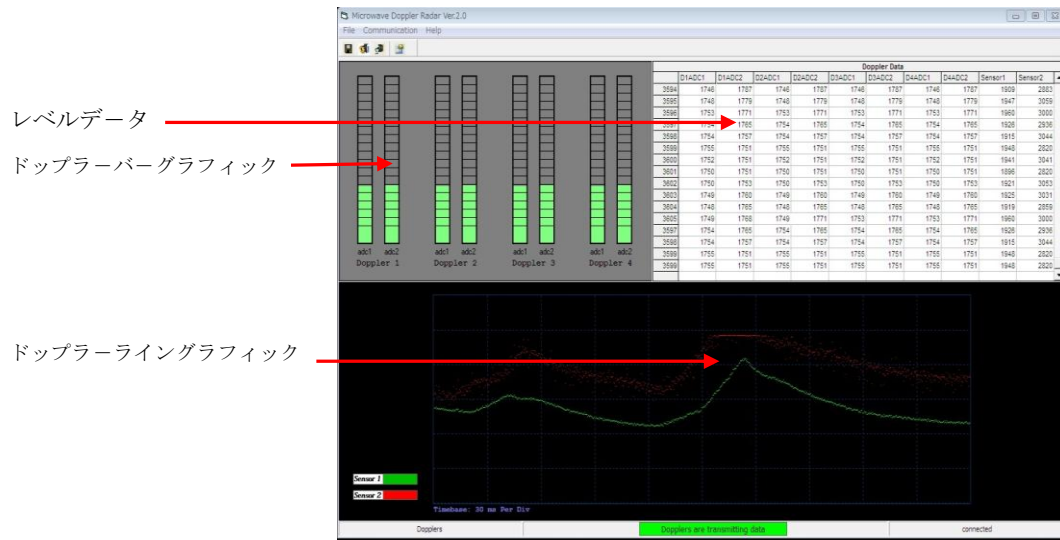
システム全体写真



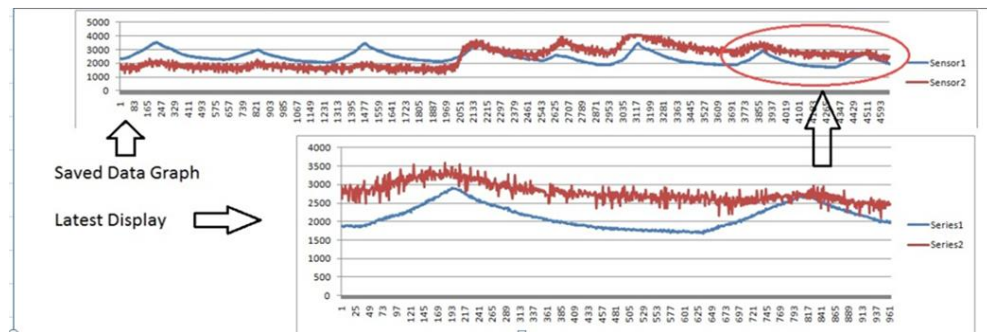
小型アンテナ

ドップラーモジュール

## 評価結果



ドップラーモジュール表示画面



ストレッチセンサー表示画面

インターロックとして使用出来る事は確認ができが、今後の課題としてインターロックのしきい値の設定、校正方法、精度の確認がまだ課題として残されている。

### f) 呼吸に伴う肺腫瘍の動体軌跡の予測技術 (FS)

平成23年度の研究成果を大きく分けて挙げると次の3つになる。

- ①3次元Xカメラによる患者の腫瘍軌跡データのSSA法を用いた動体予測解析
- ②腫瘍軌跡データをCCDカメラ画像で観察し、ロボットアームにてリアルタイム追尾するシステムへの予測プログラムの組み込み
- ③セーフティーロックプログラム等の開発

以上のそれぞれについて、詳細を以下に述べる。

### 3次元Xカメラによる患者の腫瘍軌跡データのSSA法を用いた動体予測解析

SSA(Singular Spectral Analysis)法とはモデルなし時系列データ予測手法の一つである。以下にその計算手順を述べる。

測定された時系列データから最新の  $N$  個のデータ  $\{x_1, x_2 \dots x_N\}$  を用い、任意のパラメータ  $M (\leq N)$  を設定して、 $M$  行  $N-M+1$  列の行列  $X$  を作成する。

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} \begin{bmatrix} x_M \\ \vdots \\ x_2 \\ x_1 \end{bmatrix} & \begin{bmatrix} x_{M+1} \\ \vdots \\ x_3 \\ x_2 \end{bmatrix} & \dots & \begin{bmatrix} x_N \\ \vdots \\ x_{N-M+2} \\ x_{N-M+1} \end{bmatrix} \end{pmatrix} \quad (1)$$

この行列  $X$  とその転置行列  $X^T$  を掛け合わせた自己相関関数  $X \cdot X^T$  に対し固有値分解を行う。時系列で  $x_N$  の次の未知の値  $x_{N+1}$  を付け加えたベクトルを式(2)のように設定する。

$$\bar{x}_{N+1} = \begin{bmatrix} x_{N+1} \\ x_N \\ \vdots \\ x_{N-M+2} \end{bmatrix} \quad (2)$$

未知の値  $x_{N+1}$  を推定するための条件として、以下の式(3)を考える。

$$(\bar{x}_{N+1} - V_{M \times r} \cdot V_{M \times r}^T \cdot \bar{x}_{N+1})^2 \rightarrow \min. \quad (3)$$

ここで  $V_{M \times r}$  は  $M$  個ある固有ベクトルのうち、固有値の大きいものを  $r$  個 ( $r \leq M$ ) 並べて作成した  $M$  行  $r$  列の行列である。式(3)を解くと、 $x_{N+1}$  は式(4)のように得られる。

$$x_{N+1} = \frac{\mathbf{L}^T \cdot \mathbf{V}_{M \times r} \cdot \mathbf{V}_{M \times r}^T \cdot \mathbf{Q}}{1 - \mathbf{L}^T \cdot \mathbf{V}_{M \times r} \cdot \mathbf{V}_{M \times r}^T \cdot \mathbf{L}} \quad (4)$$

$$\text{ただし、} \quad \mathbf{L} = (1 \quad 0 \quad \dots \quad 0)^T, \\ \mathbf{Q} = (0 \quad x_N \quad \dots \quad x_2)^T$$

得られた未来の値  $x_{N+1}$  を用いて式(1)~(4)の計算を繰り返すことにより、さらに未来の時系列データを予測することもできる。

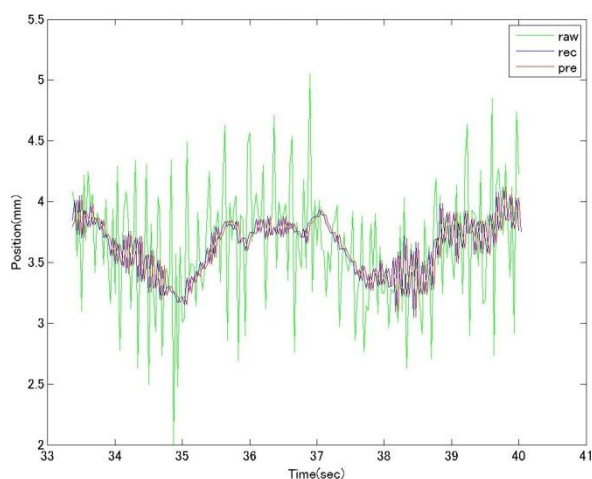
このSSA法に基づく時系列データ予測手法を用い、平成 23 年度はまず、北海道大学病院より提供された肺腫瘍患者の腫瘍近傍に内挿された直径 2mm の金マーカーの軌跡の時系列データに対し、非リアルタイムで腫瘍動体予測を行い、その予測精度の検証を行った。

図 23 に、北海道大学病院より提供された肺腫瘍の軌跡データの左右方向、頭尾方向、前後方向の動きの時間変化のグラフを示す。それぞれ、緑線が生データ、青線が生データからノイズを除去したデータ、赤線が予測値のデータである。

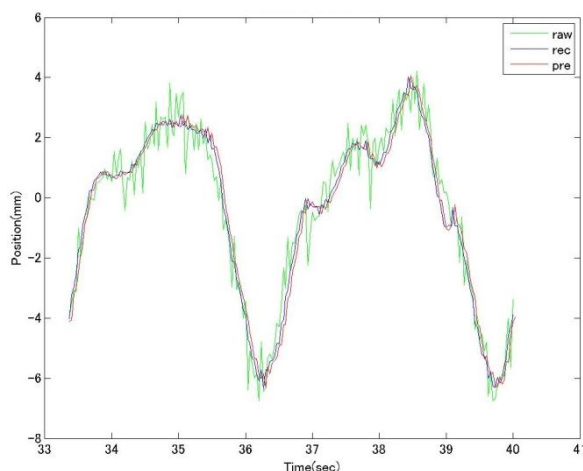
この結果より、予測値が生データ・ノイズ除去データとよく一致していることが分かる。このうち左右方向については予測値と生データ・ノイズ除去データとの誤差が大きいようにも見えるが、これは測定データ自体の振幅が小さく（左右方向約 3 mm、頭尾方向約 10 mm、前後方向約 10 mm）、SN比が小さいためである。一方、ノイズに左右され

ず、動きの主成分を確実に予測できていることも見て取れる。また、図 23 の結果について平均すると予測値と生データとの距離の平均値は 1.02 mm、予測値とノイズ除去データの距離の平均値は 0.5 mm の精度であった。したがって、ノイズ除去を行ったデータが真であるとすれば、平均 0.5 mm の精度で解析的に予測することが可能である。また、予測値とノイズ除去データの距離の差が 1mm 以内に収まっている点の個数は全体の 91.4%であり、ほぼ全ての点において 1 mm 以内で予測が可能であったと言える。

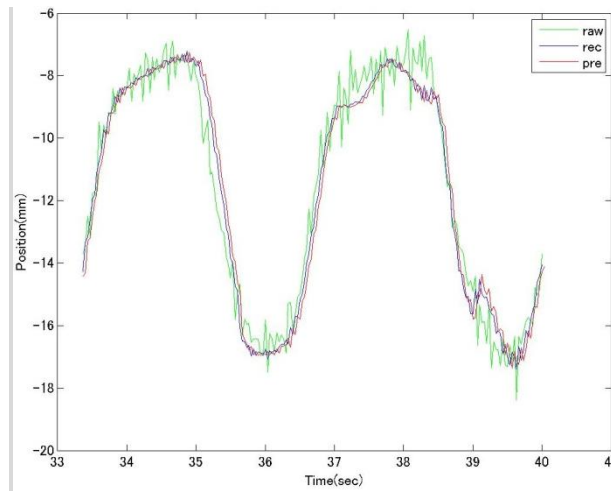
さらに、図 24 にすべての患者の腫瘍軌跡データに対し、SSA 法で行った予測結果と、それぞれ生データ、生データからノイズ除去後のデータとの誤差の平均値を示す。生データはノイズ成分を含むため、ノイズ除去後データに比べて誤差が若干大きくなっている。No. 18, 20, 21 の患者のケースにおいて、予測値との誤差が大きくなっているが、他の患者の腫瘍軌跡データに対しては、SSA 法によりおおむね 1mm 以下の誤差での予測ができています。



(a) 左右方向



(b) 頭尾方向



(c) 前後方向

図 23： 実際の患者の肺腫瘍の軌跡データとその予測結果  
(緑：生データ、青：生データからノイズを除去したデータ、赤：予測値)

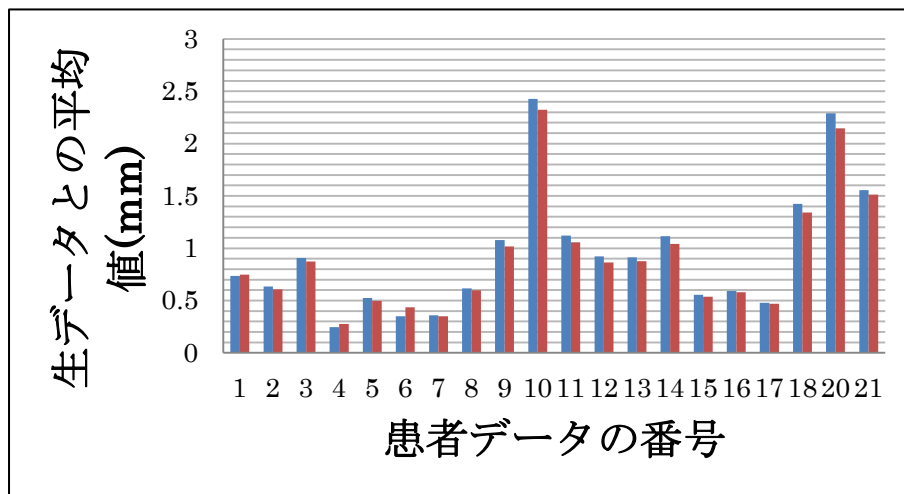
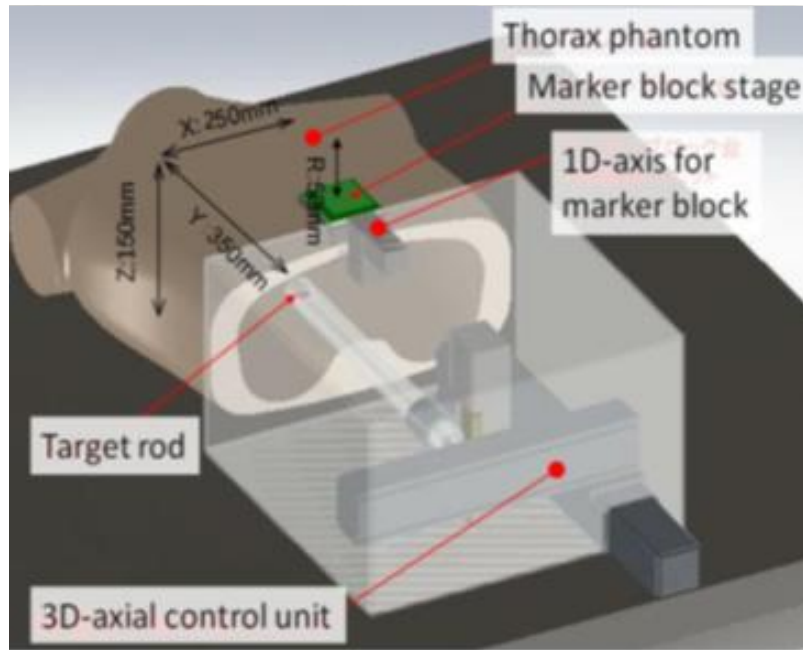


図 24： 実際の患者の肺腫瘍の軌跡データの予測結果の誤差  
(生データに対する誤差：青、ノイズ除去後データに対する誤差：赤)

g) 人体動体ファントムの改良

本研究で用いる人体動体ファントムは、図 25 に示すように人体モデル部（胸部）と、模擬腫瘍を動かす 3 次元駆動部との 2 つから構成される装置である。3 次元駆動部は、高い位置決め精度（100 回の繰返し動作後、遅延時間：0.03 秒 位置誤差：0.01mm）任意の動作データの入力可能、3 軸方向に動作が可能（最大速度：30mm/sec）という特徴を持っており、また人体モデル部は実際の人間の胸部 CT データから、骨格などの形状を忠実に再現し、かつ骨部には石膏をつかうことで実際の骨とほぼ同じ電子密度を備えている。

平成 23 年度はおもに、この人体動体ファントムを構成する人体モデル部について、肺等価物質の充填による改良を行った。



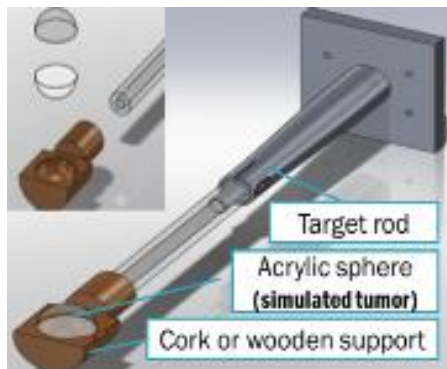
(a) 全体構成



(b) 人体モデル部 (胸部)



(c) 3次元駆動装置



(d) 模擬腫瘍部

図 25 人体動体ファントムの構成図

平成 24 年度

前年度の試験確認結果を反映した高精度 X 線照射装置のプロトシステムを作成すると共にプロトシステムの動作確認、確認結果のフィードバック改良を行う。

a) ロボット型 X 線治療装置の開発

新規製作される小型 X 線ヘッドを搭載し、ロボット型治療台、インテリジェント制御システムとシステム結合、動作試験を実施する。ロボットの安全対策強化として、産業用ロボットの医療応用に際して、ロボットのどんな動きに対しても患者に危害を加えない構造要求に対応出来る患者プロテクタを開発し、ロボット型治療台に搭載する。これにより患者の安全性を担保する。

b) ロボット型治療台の開発

ロボット型 X 線治療装置、インテリジェント制御システムとシステム結合、動作試験を実施する。

c) インテリジェント制御システムの開発

インテリジェント制御システムを国立国際医療研究センター X 線治療室に組み込み、新型 X 線ヘッド、マルチプルゲーティングのための動体追跡装置とシステム結合し、総合動作確認を実施する。

3) 治療計画作成支援技術の開発

①治療計画装置の基盤的フレームワークの研究開発（実施体制：国立がん研究センター東病院、京都大学、株式会社アキュセラ - 再委託 神戸大学）

本項目では、医療画像上で超早期がんを的確に素早く見極めるために要求される DICOM-RT 規格の医療画像データの高速読み込みと精密表示機能及び関心領域抽出機能、動きのあるがんを高精度で追跡する治療計画を行うために要求される時間軸を含めた 4 次元画像治療計画機能及び放射線発生装置別対応治療計画インターフェース機能の研究開発を行う。

研究開発開始から 3 年後には画像読み込みから線量計算までできる治療計画装置を構築する。最終的には放射線発生装置との連結を行い、ファントムデータや臨床のサンプルデータを用いた治療計画及び放射線照射まで可能な装置を構築する。

a) 医療画像データの高速読み込み機能の開発

4 次元治療計画に対応するため、治療計画に利用される DICOM-RT 規格の CT 画像を読み込み可能とする。



b) 医療画像データの精密表示機能の開発

アキシャル面で 512 ピクセル×512 ピクセルの表示分解能、CT スライス方向は 1mm ステップでの表示分解能で表示可能とする。3 次元表示は CT 値の線形補間処理を用いて 1mm ボクセルサイズで表示可能とする。

c) 関心領域抽出機能の開発

アキシャル面、サジタル面、コロナール面及び任意割面上において、関心領域を 1 ピクセルまたは 1mm の分解能で抽出可能とする。体輪郭、肺野の関心領域自動抽出、また、スライス面間での関心領域補間を可能とする。

d) 4 次元治療計画機能の開発

3 次元空間に時間軸を加えた 4 次元治療計画実施のために、治療計画画像表示上で 1mm 分解能の動画表示及び動画上での腫瘍領域指定を可能とする。

e) 放射線発生装置別対応治療計画インターフェース機能の開発

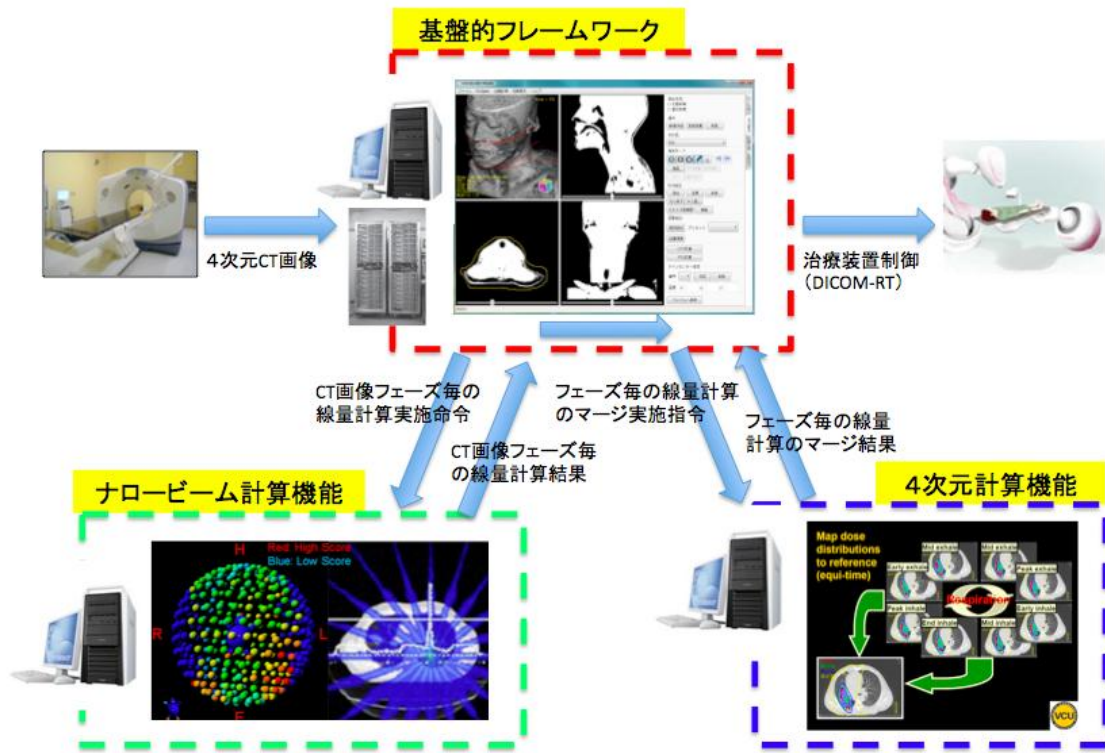
放射線発生装置別に特化した治療計画装置インターフェースを構築し、画像表示系との連結を可能とする。

平成 22 年度は、国立がん研究センター東病院で開発した陽子線治療計画装置を基に治療計画装置フレームワークの仕様を決定する。仕様には、4 次元画像(動画)の表示、ROI 入力機能と 3 次元画像表示及び解析機能(上記 a)– d))の強化を必須事項として組み込む。また、4 次元画像を扱うため DICOM-RT 形式の CT 画像データを治療計画装置と別のデータ管理装置を利用して患者当たり 15,000 枚程処理できることを目標とする。(上記 a)及び d))。

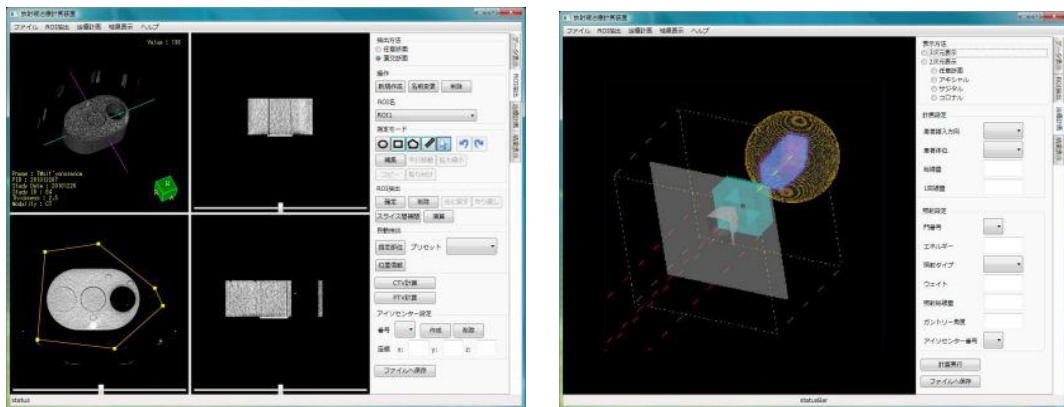
国立がん研究センター東病院で開発した陽子線治療計画装置を基に治療計画装置の基盤的フレームワークの仕様を決定した。

データ読み込み機能、2 次元及び 3 次元画像表示機能、関心領域 (ROI) 入力・抽出機能、治療計画インターフェース機能、4 次元治療計画機能の仕様を詳細に決定し(上記 a)– d))、2010 年末にソフトウェア開発を開始した。2010 年の年度末までに開発したソフトウェアによって、DICOM-RT のデモデータ (ファントムデータ) の読み込み及び表示機能の初期動作確認を実施した。2011 年 1 月に画像表示・治療計画装置及び DICOM-RT サーバー装置のハードウェアを整備した(上記 a)及び d))。画像表示・治療計画装置は Windows OS をプラットフォームとして採用した。

治療計画装置の基盤的フレームワーク全体及び搭載する様々な機能の仕様の決定と機能の開発の開始を実施することができ、当初の年度目標は十分に達成することができた。また、機器整備及び外注によるソフト開発に伴う予算執行も予定通り実施された。



(治療計画装置の基盤的フレームワークの概要図)



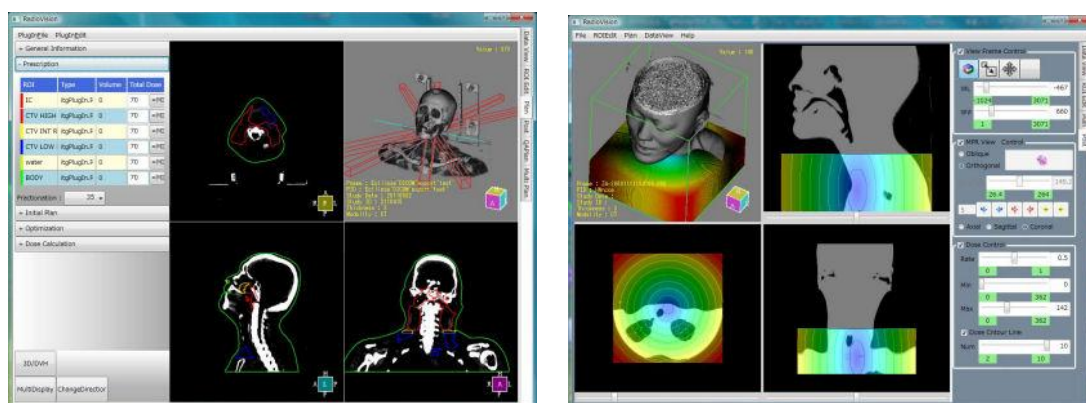
(開発した画像表示機能ソフトウェアのファントムデータによる初期検証例)

平成 23 年度は、治療計画装置フレームワーク開発を継続し、DICOM-RT データの読み込み、画像表示機能(上記 a)及び b))を完成させる。大量の 4 次元画像データを治療計画装置で効率的に扱えるように、画像データ管理システムから任意の患者呼吸フェーズにおける 3 次元画像を抽出する機能(上記 c))を構築する。ROI 入力機能及び 4 次元画像表示部分の機能(上記 c)及び d))を構築し、初期動作試験を実施する。3)-②4 次元治療計画用補助技

術の研究開発及び 3)-③ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトの研究開発のシステムとの放射線発生装置対応治療計画インターフェース部分のソフト・システム構築(上記 e))を実施する。CT 画像読み込みから線量計算までの一連の治療計画を実施できるまでの統合システムの構築を行う。

前年度の開発に引き続き、治療計画装置の基盤フレームワークの仕様に従った各機能のソフト開発を実施した。画像表示機能及び ROI 入力・抽出機能(上記 b)及び c))の高精度化を実施した。3)-②4 次元治療計画用補助技術の研究開発による装置との連携システムの構築(上記 d))及び 3)-③ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトの研究開発のシステムとの放射線発生装置対応治療計画インターフェース部分のソフト・システム構築(上記 e))については、引き続き機能のソフトウェアの開発を実施中である。放射線発生装置対応治療計画インターフェースにおいてはプラグイン方式を採用することで、今後の様々な放射線治療装置にも容易に対応できるように機能のソフトウェア開発を行った。

先端的技术を含む多機能ソフトウェアを中核とする開発中の治療計画装置の基盤フレームワークは、進歩を続ける様々な高精度放射線治療のニーズに十分対応可能なシステムであると思われる。本研究課題で開発される放射線治療装置に限定されない放射線治療装置での活用が可能であることから、開発されたシステムは高い実用性を兼ね備え、事業化の見通しは高いと考えられる。



(開発した治療計画装置の基盤フレームワークに搭載された各機能の画像表示例)

平成 24 年度は、治療計画装置の統合システムの構築を継続して実施し、機能の動作試験を行う。

治療計画装置の基盤フレームワークに搭載された各機能のソフトウェア開発を継続して実施する。各機能の開発実施後、総合システムの構築を実施し、機能の動作試験を行う。

特許申請準備中である任意断面上 ROI 入力・編集・抽出手法のソフトウェア化するための技術においては、ROI の入力及び編集を任意断面上で高精度に実施するために、編集の上で ROI の切り直しにより形成される関心領域のボリュームデータの形状再現性を向上させるための開発を継続する必要がある。呼吸性移動のある腫瘍に対するマルチフェーズの治療計画の技術開発を進行させ、3)-②4 次元治療計画用補助技術の研究開発との連携機能を整備しなければならない。

上記の予定される技術開発が実施できれば、治療計画装置の基盤フレームワークは既存する諸外国の治療計画装置よりも非常に高い高精度機能を有する、高精度放射線治療に最適な有用性の高いシステムになると思われる。平成 24 年度の予算配分額に応じて、治療計画装置の基盤フレームワークに搭載する技術との連携機能を含む各機能のソフトウェア開発と総合システムの構築、動作試験を優先的に実施し、ROI 入力支援機能を充実させたソフトウェアの技術開発を実施する。

#### ②4 次元治療計画用補助技術の研究開発

(実施体制：京都大学)

本項目では、放射線治療計画において呼吸性移動などによる体内臓器の時間的な位置変動を加味した 4 次元線量分布評価を行うための 4 次元線量計算・評価ソフトウェアを開発する。

平成 22 年度から 24 年度の 3 年間で 4 次元線量計算・評価の単体モジュールを完成させる。その後の 2 年間で、3)-①で開発する治療計画装置の基盤的フレームワークと統合し、4 次元治療計画装置として臨床使用可能なシステムを構築する。

##### a) 4 次元線量計算・評価モジュールの開発

体内臓器の動体情報を加味する手法として、これまでに京都大学で考案した方法 (WO/2009/072618、PCT/JP2008/072178) を採用する。この方法では 3D-CT と X 線透視画像、または 4D-CT を入力することで体内臓器の位置変動を解析し、4 次元線量計算モデルを生成する。

臨床使用可能な精度(ファントム実験において位置誤差 3mm 以下)と処理時間(1 位相あたり 1 分以内)で 4 次元線量計算モデルを生成可能にする。

各位相の線量分布積算による 4 次元線量分布の算出、表示機能を備える。

従来の 3 次元治療計画における線量分布との比較機能を備える。

##### b) インターフェースの開発

CT や X 線透視装置などの撮像装置や治療計画装置とのデータ送受信のため DICOM インターフェースを備える。

統合システムとして 3)-①で開発する治療計画装置のフレームワークに組み込み可能にする。

#### 平成 22 年度研究開発目標

平成 22 年度は、これまでに京都大学で開発した 4 次元線量分布評価手法の原理実証結果を基に、臨床での実用性も考慮してモジュールの仕様を決定する。年度内にソフトウェアの開発を開始する。

#### 平成 22 年度研究開発成果と目標達成度

4 次元線量計算・評価モジュールの仕様を決定しデータ構造の設計を行った。現在臨床で用いられている商用治療計画装置、画像解析ソフトウェア等における 4 次元画像データの扱いについて調査し、調査結果に基づいて、本プロジェクトで開発する 4 次元線量計算・評価モジュールにおける 4 次元の画像、輪郭、線量分布のデータ構造について検討した。

治療計画装置、撮像装置その他のシステムとのデータ授受のための DICOM-RT によるデータインターフェースの開発、および、体内臓器の位置変動を計測するための画像解析機能の開発を開始した。

#### 平成 23 年度研究開発目標

平成 23 年度は、ソフトウェア開発を継続し、4 次元線量計算・評価ソフトウェアの基本機能を実装したプロトタイプを完成させる。

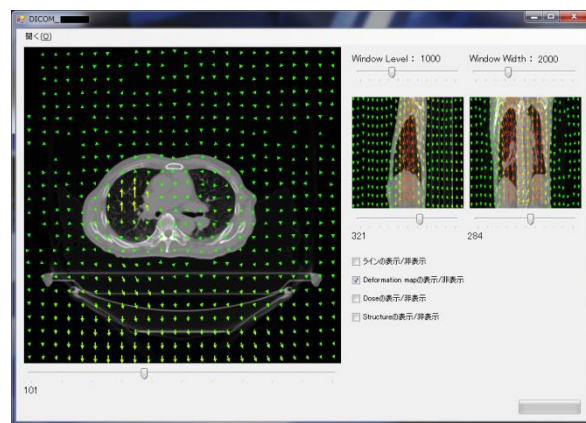
4 次元線量計算・評価モジュール単体の性能試験を開始する。

また、3)- で開発する治療計画装置の基盤的フレームワークと 4 次元線量計算・評価モジュールのインターフェースを開発する。

#### 平成 23 年度研究開発成果と目標達成度

X 線透視画像および 4D-CT から臓器特徴点(腫瘍、横隔膜、胸壁、金マーカー)の移動量を自動計測するプログラムを作成した。計測した特徴点移動量から 4 次元線量分布計算に必要な Deformation map (体全体の変形量分布) を算出、表示するプログラムを作成した。ソフトウェア開発・性能試験に用いるデータとして、体幹部定位放射線治療を施行した 10 症例の治療計画データから 4D-CT、ターゲット/リスク臓器輪郭、X 線透視画像を収集し、特徴点移動量および変形量の基準値としてマニュアルで位置、変形量の計測を実施した。治療計画装置の基盤的フレームワークとのインターフェースとして、DICOM-RT ファイルの入出力プログラムを実装した。また、ソフトウェア完成後に 4 次元線量分布計算精度を検証する方法として、ファントム実験で 4 次元線量分布を測定、評価する方法の検討を開始した。今年度の残りの期間で、Deformation map を基に線量分布を基準位相 CT 画像上に変形、積算し 4 次元線量分布を算出するプログラムを作成し、今年度目標である 4 次元線量計算・評価ソフトウェアのプロトタイプの完成を達成する見込みである。

これまでに京都大学で考案した方法(特願 JP 2007-317653、特願 PCT-JP 2008-072178)を臨床応用に向けて改良し、実用化するためのソフトウェア開発であり、現時点では新たな出願には至っていないが、周辺特許の取得に向けた調査・検討を行っている。



Deformation map の計算・表示

### 平成 24 年度研究開発目標

平成 23 年度までに作成した 4 次元線量計算・評価モジュールのプロトタイプを、動作試験、性能検証を実施しながら、不具合の修正および精度向上のための改良を進めていく。また、治療計画装置の基盤的フレームワークに組み込んだ統合システムとしての動作確認及び性能検証を行う。

開発システムの 4 次元線量分布計算の精度検証を行う予定だが、確立した検証方法がなく、国内外の技術動向を調査し、関連の研究者と連携しながら検証方法を確立する。

### ③ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトの研究開発

(実施体制:株式会社アキュセラ、国立がん研究センター東病院－再委託 神戸大学)

本項目では、ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療(動く腫瘍の輪郭部分をナロービームによりくりぬき照射する、本事業で開発する放射線治療機器を用いて行う新治療方法)の計算ソフトを開発する。

平成 24 年度までの 3 カ年で、ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトを試作する。最終的には、この事業で作製する治療機を用いてナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療が行えることを実証し、ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトの実用化を目標とする。

#### a) ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトの開発

- ・治療計画データ入力: DICOM-RT 形式
- ・ナロービーム顕微鏡手術的 X 線計算:

4D-CT における各位相毎の CT 画像から抽出作成される治療対象部位の輪郭部分を治療部位とし、治療部位へ必要な線量を照射し、周辺臓器の被曝線量が規定以下になるように、照射するビームの方向、強度、サイズを最適化して線量計算を行う。線量計算のアルゴリズムはモンテカルロ法(線量計算の検証用)及びスーパーポジション法からなる。

- ・容積線量計算:

治療の妥当性判断のための機能で、治療部位、周辺臓器の容積の吸収線量積算と

結果のヒストグラム表示

- ・治療制御データ出力: DICOM-RT 形式
- ・治療計画結果の表示:  
線量分布の等高線を CT 画像に重ね合わせ表示

#### 平成 22 年度

ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトのうち、照射ビーム方向、照射ビーム強度の最適化を行い、線量計算を行うソフトを試作する。

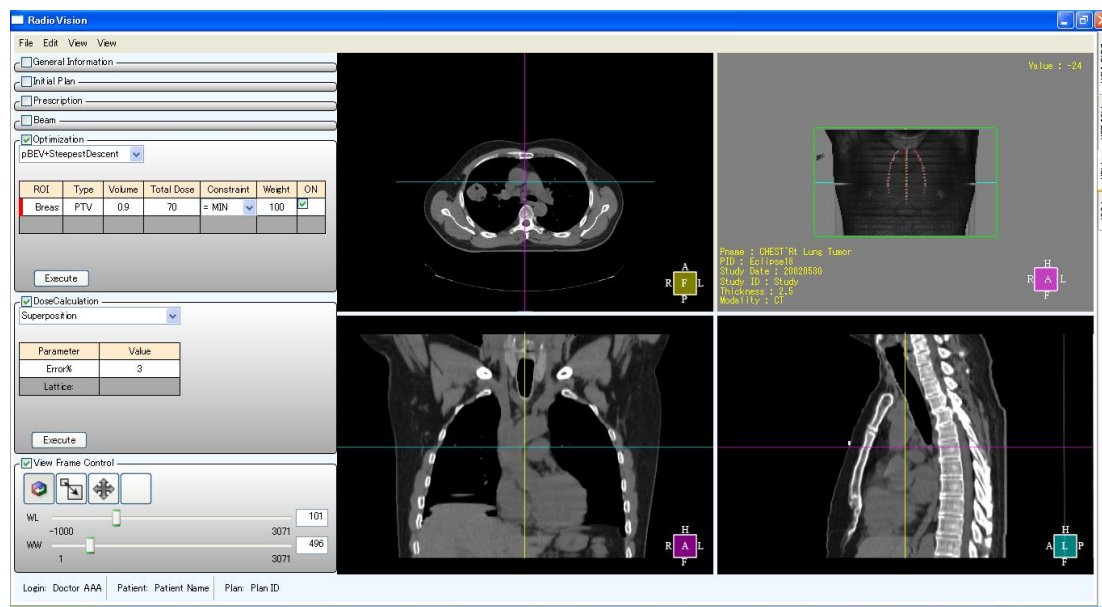
治療計画装置におけるナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトの試作を完了すると共に、関連システムとのデータのやりとりを行う DICOM-RT の仕様の草案を作成した。試作ソフトは計算機能ソフト及び操作 GUI ソフトからなり、対象とする治療装置に関する線量計算に必要なビームデータを備え、既存治療計画装置により作成された治療対象となる患者の情報と共に CT 画像から抽出された輪郭情報（体輪郭、治療部位領域、関心領域情報）を有する DICOM-RT 形式データを入力し、治療領域に対して、X 線照射可能なノード（線源位置）セットからのビーム選択によるビーム方向とビーム強度の最適化計算（強度変調）を行い、最適化結果に基づく 3 次元線量計算を行う。GUI ソフトは、DICOM-RT データから対象患者の治療計画データおよび DICOM 規格の該当 CT 画像データ入力機能を持ち、CT 画像のアキシャル、サジタル、コロナルの各再構成画像を作成表示すると共に線量計算結果の線量分布を色分けにて重ね表示を行う機能を有する。また、最適化計算を行う為の治療部位への投与線量の指定、周辺臓器への耐容線量の指定と、その情報を線量計算機能へ渡す機能を有する。また上記試作に加え、治療領域の輪郭近傍全域へのナロービーム顕微鏡手術的 X 線照射治療を行う為の以下の評価用線量計算ソフトを試作した。

平成 23 年度はナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトを構成する残りの機能（治療計画データ入力、容積線量計算、治療制御データ出力、治療計画結果の表示）を組み込み、ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトのプロトタイプを作成した。また、3)-①の治療計画装置の基盤的フレームワークおよび 3)-②4 次元治療計画用補助技術とのインターフェースを組み込み実装を完了した。

線量表示の機能として色付け表示の外にアキシャル面にて等線量分布曲線の表示機能を実装した。また DICOM 規格 RT-DOSE データの読み込み処理を実装し、特定点の線量表示機能も提供した。これにより、処方やアレンジしたビームに対する標的領域や OAR の線量分布、線量値はユーザーにとって分かりやすく把握できるようになった。また、DVH 表示も実装した。治療計画の基盤的プラットフォームと統合のため、治療計画の統合のための GUI 画面を作成した。また、4D 計画や 4  $\pi$  ノード照射のための DICOM 拡張仕様案を作成し、これをベースに、DICOM 規格 RT-PLAN を作成した。

くり抜き照射向けのインバース最適化機能（線形計画法）を実装完了し、もうひとつの主要機能である照射野最適化機能も実装（H24 年 3 月）する。各照射野（コリメータ開口

パターン) に対応するリアリスティックなビームデータをモンテカルロシミュレーションで構築・導入 (H24年3月予定) し、それのもとでくり抜きや照射野最適化の効果を検証する。検証手段となる表示系については、CTとROIの重畳表示に加え、等線量曲線表示機能を実装完了し、DVH表示機能を実装 (H24年3月予定) する。これにより臨床ニーズの特に高い表示機能が確立する。この他、システム統合に向け以下の各種準備を進めている。4π・4D治療を記述するためのDICOM RT-Plan拡張仕様を策定完了した。これにより3)-①フレームワークおよび3)-②4次元治療との連携が容易となる。また3)-①フレームワークから提供されたプラグインAPIおよびDLLを用いて、現行ソフトの機能の一部 (CTおよびRT-Structureの読込・表示) をフレームワーク内のプラグインとしても動作可能とした。2)-②ロボット治療装置との連携については、いわゆる干渉領域を定式化し、その算出ツールの仕様を策定完了した。これが完成すると実行不可能な治療計画の立案を防止できるようになる。



治療計画プラグインの最適化、線量計算画面

平成23年度は、治療計画装置に高速計算エンジンを搭載し、ナロービーム顕微鏡手術的X線治療計算ソフトのプロトタイプソフトに対して、高速計算エンジン性能を引き出すための計算アルゴリズムの改良と、パラレル計算制御を組み込み、X線治療計算の高速化および高精度化を実現する。そして、線量計算結果の精度および計算性能を評価分析する。

平成24年度は、3)-①の治療計画装置の基盤的フレームワークおよび3)-②4次元治療計画用補助技術と統合し、ナロービーム顕微鏡手術的X線治療計画機能を、高精度X線照射装置システムのプロトタイプを用いて評価・確認すると共に確認結果のフィードバック改良を行う。

治療計画プラグインとフレームワークと連携し、RT-PLAN、RT-Doseの読み書き機能を実



現する予定。並列化計算によってグラフ画面の切り替えを軽くにして、データの入出力のスピードを向上させる。

また 3)-①②とのインタフェース部分を実装し、一気通貫で治療計画ができるシステムを構築する。普及の上では使い勝手が重要なポイントとなるため、3)-③プラグイン画面の GUI については、テスターから使用感をフィードバックし継続的に改良を加える。線量計算・インバースプランの速度・精度については、3)-④ナロービーム線量検証と連携して精度検証をおこない、必要に応じて改良を加える。治療計画の実行可能性保証については、2)-②ロボット治療装置と連携して検証をおこなう。4)-②治療検証との連携については、照射実績データから逐次的・リアルタイムに線量計算をおこなうサービスを提供する。

#### ④X 線ナロービームを用いた顕微鏡手術的な放射線治療の研究

(実施体制：株式会社アキュセラ ー再委託 神戸大学)

本項目では X 線ナロービームを用いた顕微鏡手術的な放射線治療の技術的な手法の検証研究を実施する。

平成 24 年度までの 3 カ年では、高精度 X 線治療装置から発生する X 線ナロービームの物理特性の解析をモンテカルロシミュレーションにて行い、線量検証手法の最適化を進める。

また、X 線ナロービームを用いた顕微鏡手術的な放射線治療に関して、3)-③で開発する X 線治療計算ソフトのプロトタイプを適用して線量検証を実施する。最終的には、本事業で開発する治療器での X 線ナロービームを用いた顕微鏡手術的な放射線治療が有効であることを検証する。

##### a) X 線ナロービームの物理特性の解析

モンテカルロシミュレーションによる物理特性のシミュレーションとフィルム法による実測

##### b) X 線ナロービームを用いた顕微鏡手術的な放射線治療に対する線量検証

フィルム法及び 4D ファントムを用いた実測検証

平成 22 年度は、モンテカルロシミュレーションによって X 線ナロービームの物理特性のシミュレーションを行った。3)-③で開発する線量計算の試作ソフトを用いて X 線ナロービームの線量計算を行い、モンテカルロシミュレーションとの精度比較及び誤差要因の解析を行った。結果を 3)-③の線量計算の試作ソフトに反映させる。

本事業で開発する高精度 X 線治療装置によって可能となる X 線ナロービームを用いた顕微鏡手術的な放射線治療の技術的な手法の検証研究として、モンテカルロシミュレーションコードに EGS5 を使用して 1) 及び 2) で開発される高精度 X 線治療装置の平成 22 年度時点での構造データ、物質データからシミュレーション環境を構築し、X 線ナロービームの

シミュレーションを行った。またフィルム法による X 線ナロービームの実測検証に使用するフィルム線量解析装置を導入し、細いスリット状の放射線を照射したフィルムに対して検証可能であることを確認した。さらに 3)③で開発する X 線治療計算ソフトの運用に必要な環境を整備し、線量計算の試作ソフトの導入を進めた。

計算環境を整備し、モンテカルロシミュレーションコード EGS5 上で治療器ヘッド構造を作成した。また、平成 23 年度実施予定のフィルムを用いた実証実験に使用するフィルム解析ソフトウェアを選定・導入した。

平成 23 年度は、平成 22 年度に引き続き X 線ナロービームの線量計算及びモンテカルロシミュレーションとの精度比較を継続するとともに、臨床データを基にした評価用の治療計画モデルを作成し、3)-③で開発する線量計算の試作ソフトを用いて、照射するビームの方向、強度、サイズの最適化及び線量計算精度の評価を行う。結果を 3)-③の線量計算の試作ソフトに反映させる。また、2)-②で開発される高精度 X 線照射装置のプロトタイプに対して、3)-③で開発する X 線治療計算ソフトのプロトタイプを適用して、ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療を、フィルム法及び 4D ファントムを用いて実測検証する。

平成 22 年度作成した加速器ヘッドモデルを用いてモンテカルロシミュレーションコード EGS5 上で仮想水ファントムに対する計算データを取得した。また、平成 23 年度第四四半期に行う治療装置の試作機を用いた実証実験に向け、動体機能付きのファントム及び 3)-③の線量計算の試作ソフトを導入した。

平成 22 年度作成した加速器ヘッドモデルを用いてモンテカルロシミュレーションコード EGS5 上で仮想水ファントムに対する計算データを取得した。また、平成 23 年度第四四半期に行う治療装置の試作機を用いた実証実験に向け、動体機能付きのファントム及び 3)-③の線量計算の試作ソフトを導入した。

平成 24 年度は、2)-②で開発される高精度 X 線照射装置のプロトタイプに対して 3)-①、3)-②、3)-③を統合した X 線治療計画ソフトのプロトタイプを適用して、線量評価とフィルム法及び 4D ファントムを用いた実測検証を行う。

ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療に関して、H23 年度のビーム特性の評価をフィルムを用いたファントム実験などで確認する検証作業を継続し、さらに、それらの結果の生体内検証または同等の他の有効性検証を実施を予定である。

#### 4) 治療検証技術の研究開発

##### ① 治療位置検証基盤技術の確立

(実施体制:北海道大学)

本項目では金マーカーが呼吸位相の中で比較的長く滞留する箇所ゲーティング照射を行うとともに、ロボット型治療機と連携動作させることにより、治療の効率と精度を向上させる。また、実際に治療で投与した線量と治療計画における線量分布をより正確に比較・評価するために、各治療におけるマーカーの追跡情報を蓄積・参照し、治療位置を検証するためのシステム(治療位置検証システム)を構築する。

平成 24 年度までの 3 ヶ年で、動体追跡放射線治療における迎撃照射の照射効率を向上させるとともに、マーカー追跡情報を蓄積し、マーカーの軌跡、存在密度等を可視化するためのデータベースサーバーを構築することを目標とする。最終的にリアルタイム治療線量検証技術と組み合わせ、これらを利用した適合放射線治療の実現を目指す。

a) ゲーティング照射システムの構築

2)にて開発する動体追跡装置において、透視画像取得後からゲーティングシグナルの送信までに要する時間 10msec 以内を目指し、ロボット治療機との連携動作により、従来の単一箇所での待ち伏せ照射と比較して効率を向上させる。

b) 治療位置検証システムの開発

多方向からのビーム照射において、各ノードにおけるマーカーの追跡情報を蓄積・参照するためのデータベースサーバーを構築し、1)追跡したマーカーの軌跡の可視化、2)マーカー存在密度の可視化、3)ビーム照射位置と計画位置の照合、を可能にする機能を開発し、それらをネットワーク経由で参照できる機能を実装する。

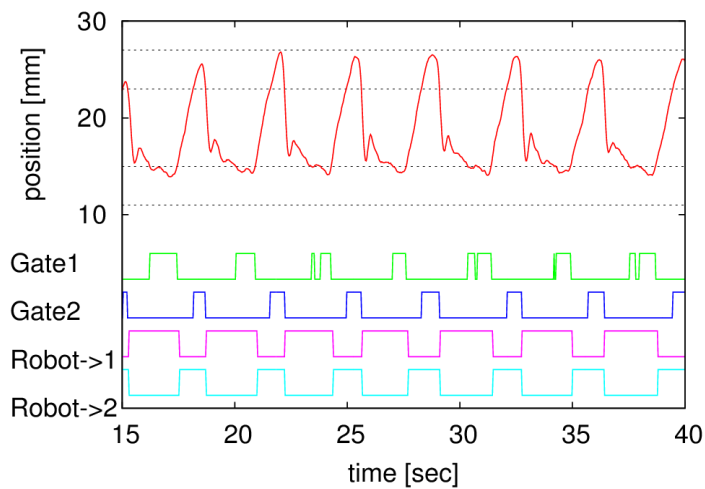
平成 22 年度研究開発成果

a)動体追跡装置と治療機制御系との連携動作のために受け渡す情報について検討し、基本的な信号仕様を決定した。代表的な呼吸運動モデル ( $\cos^4$ 、呼吸周期 4 秒、振幅 20mm、ゲート幅 $\pm 2$ mm) を使用し、ゲーティング照射のタイミングチャートを解析した。

b) 現行の動体追跡装置で得られるログ情報のデータ構造の解析、検討を行い、また、インタフェースとして提供できる機能を検討し、基本的な出力形式を決定した。

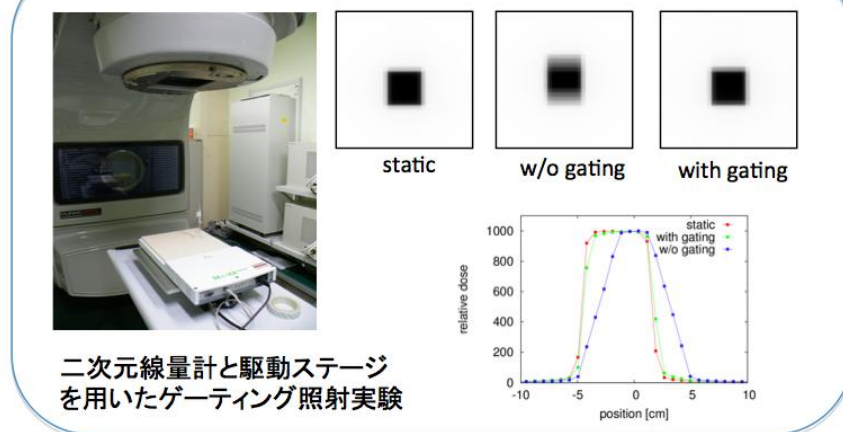
平成 23 年度研究開発成果

a)動体追跡装置からの制御信号の仕様およびソフトウェアのアルゴリズムを検討し、体内マーカーの待ち伏せ位置と実測位置の距離関係に基づいて、ロボット治療機と連携動作させるアルゴリズムを開発した。治療で得られた体内マーカーの軌跡データを用い、各出力信号 (ゲートシグナル、ロボット治療機制御シグナル) の解析を開始した。また、システム動作確認の目的で、ゲーティング照射模擬実験システムを構築した。



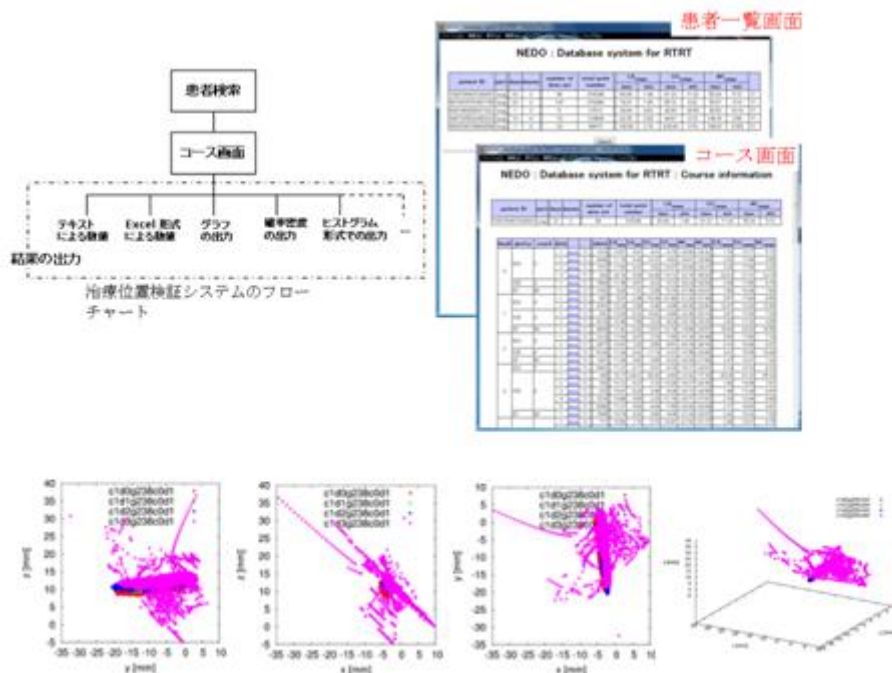
ゲーティング照射システムでの装置間信号；体内マーカーの位置に応じて、治療ビーム信号とロボット型治療機の姿勢制御をおこなう

### ゲーティング照射模擬実験システムの構築



ゲーティング照射模擬実験システムの構築

b) 22年度より継続して治療位置検証システムの構築を進め、ログ情報から、マーカーの軌跡、存在密度を可視化し、ネットワーク経由で参照できるシステムを開発し実装を行った。システムは、a) 患者検索画面、b) 患者一覧画面、c) コース画面、d) 結果の出力画面から構成される。



マーカーの軌跡図

## ②治療線量検証基盤技術の確立

(実施体制：株式会社アキュセラ、北海道大学)

本項目では、リアルタイム線量測定システムの開発と、治療ビームが適切に照射されていることを確認するための治療計画検証システムの開発を行う。さらに病院情報システムとの連携により、患者ごとの照射記録及び確認が可能な治療計画検証システムを構築する。

平成 24 年度までの 3 カ年で、動体追跡装置によって測定された患者体内での腫瘍の動きを反映させた線量評価システム及びリアルタイム線量測定システムを構築することを目指とする。最終的には線量評価システム及びリアルタイム線量測定システムを統合し、リアルタイムでのパラメータ確認機能、線量計算機能、投与線量確認機能を持ち、治療ビームのリアルタイム測定とその信号を治療装置制御側にフィードバックする治療検証システムを完成させ、本事業で開発する高精度 X 線治療機器システムへ統合することを目指す。

### a) リアルタイム線量測定システムの開発

- ・機能：リアルタイムでロボットの位置、姿勢情報を参照する機構、及び照射線量と座標位置検出ができる X 線検出機構からなる
- ・ロボット型 X 線治療装置の姿勢検出
- ・ロボット型 X 線治療装置の照射線量測定
- ・検出応答

#### b) 治療計画検証システムの開発

上記リアルタイム線量測定システム、及び4)-①にて開発する治療位置検証技術を利用して、実際に投与された線量分布及び容積線量ヒストグラムを解析できるソフトウェア、及び各ビームに対するパラメータのリアルタイム確認の機能からなり、照射終了後に治療計画との整合性検証可能なシステム。

### 平成22年度

a) 透過型高エネルギーX線モニター及び患者を通過した治療用X線ビームのリアルタイムモニターが可能なリアルタイム線量測定システムの設計とシステムの試作開発を開始するとともに、治療計画検証システムのデータベース構造等の仕様を策定し、構築を開始する。透過型高エネルギーX線モニター及び患者を通過した治療用X線ビームのリアルタイムモニターが可能なリアルタイム線量測定システムとして、プラスチックファイバースynchレータを用いた高エネルギーX線モニターを設計し、各パルス毎線量および位置測定を行うシステムを検討した。X線検出面積：60mmx60mmの範囲についてファイバースynchレータマトリクスを組み、ファイバーからの可視光出力をフォトダイオード群で受け、各ch.個別にデータ処理・保存し、ファイバーライン毎のX線強度および位置情報を得る方式とした。また、透過型X線モニターの第2案として、ガラス基板内にマイクロストライプ形状の透明電極をエッチングの技法で組込、これとシンチレーションガスとの組合せによるマルチガスチェンバー式X線モニターの検討を進めた。

b). 平成22年度は、治療計画検証システムのベースとなるデータベースシステムの仕様の検討を行った。平成22年度には本プロジェクトで開発される治療計画装置の仕様が決まっていなかったため、市販されている治療計画装置とのインタフェース、およびRISとのインタフェースを重点的に検討した。検討項目を元に、治療計画検証システム用サーバシステムについてのソフトウェア、ハードウェアの仕様を決定し開発を行った。

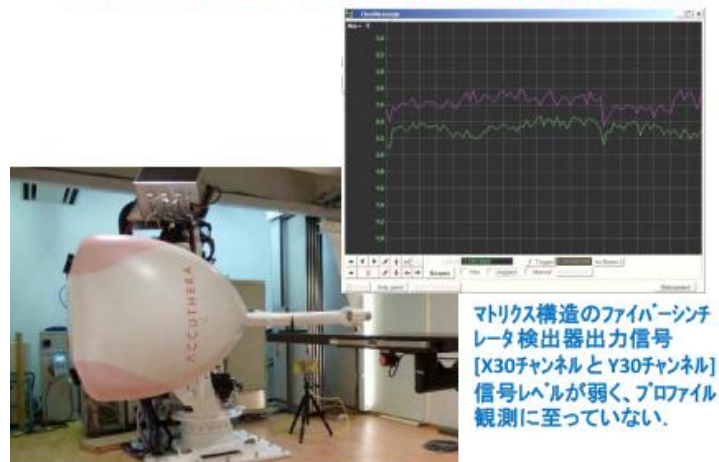
### 平成23年度

a) 試作したファイバースynchレータ式モニターを用いX線ビーム計測を開始したところ、フォトダイオードからの出力信号が、X線ヘッド運転に伴う電磁波ノイズに埋没し、X線信号としての弁別は困難という事象に遭遇した。このノイズについて発生源の特定と伝播ルートの確認およびノイズ低減対策方案検討のため、詳細な調査・解析を進めた。主たるノイズ源としては加速器用の9.3GHz高周波発振管であり、方向性依存があることも確認された。また、電磁波ノイズ及び電磁誘導ラインノイズも検出されたため、次期治療機システム設計にあたっての改良指針を見出した。X線モニター側の対策として、計測ケーブル系へのシールド増強、電源ラインへのフィルタ追加などの対策の他、モニターシステムのデータ処理回路自体の構成を変更し、フォトダイオード部には信号増幅器付きのフォトダイオードアレイを採用し、早期の信号増幅を図ることとした。またデータ処理タイミングを調整することにより高周波発振管発生パルス毎の大きなノイズの影響を避ける

方式とした。対策後のレベルは信号処理時の範囲で安定計測に必要なレベルまで低減される見通しを得た。

これらのノイズ対策を施したファイバースynchレータ式モニターは、X線ビームに対しても十分余裕のある高速な処理速度を有し、パルス毎の線量強度・ビーム位置情報を治療装置へのリアルタイム制御情報として提供可能な機能を有する。これらの改良型試作システムについてX線照射による予備試験を行った。ファイバースynchレータからの信号出力が弱く、現状の感度としては不十分と判断出来たため、発光量の増強、光伝送系損失の低減、ADC増幅率の増強の各項目について改良を予定している。

### ファイバースynchレータによる高速線量測定システム開発

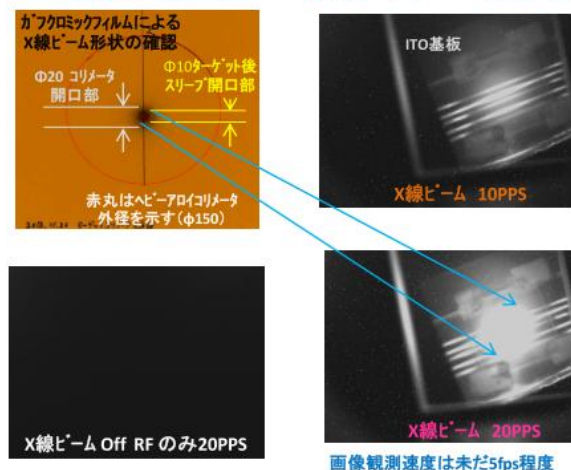


マトリクス構造のファイバースynchレータ検出器出力信号  
[X30チャンネルとY30チャンネル]  
信号レベルが弱く、プロファイル観測に至っていない。

### ノイズ環境実態調査の実施と、ノイズ対策を施した計測システムの試作・X線計測試験

マルチガスチェンバー式モニターは、X線ビーム照射試験を行うためのガスチェンバーを試作し、ガスマルチ発光用シンチレーションガスには発光効率の高さから四フッ化炭素(CF4)を選定、治療現場での使用を想定しチェンバー内封じ込めで使用する方式とした。また、透明電極基板の電極パターン、電位傾斜条件の検討および試作を進め、高エネルギーX線モニターとしての実用性を調査し、6MeV X線照射本格試験の準備を進めている。

### ITO透明電極基板・ガスチェンバー検出器による6MeV X線検出実験



平成 23 年度は、照射線量と座標位置の検出機構の超高精度化の改良を行い、リアルタイム線量測定システムに組み込むと共に、治療計画に対する X 線治療の精度検証を行う。ファイバースチレタ式モニターおよびマルチガスチェンバー式モニターの X 線計測試験を行う上で、必要となる高精度 X 線レファレンス線量計の整備を進めた。小型高精度レファレンス線量計の校正、および X 線ビーム計測試験については国立国際医療研究センターの協力を得て、高精度線量計測を進めている。今後のリアルタイム線量測定システムの実証試験を行う上で、操作性、信頼性など治療現場に居る人達の意見を反映したシステムとするために、継続的な協力関係を構築している。

b) 平成 22 年度には、現在市販されている治療計画装置、画像サーバ等からのデータを受け取るデータベースシステムを作成したが、平成 23 年度は 22 年度の開発をベースとして、本プロジェクトにおいて開発が行われているロボット治療計画用の DICOM-RT PLAN の読み込みを可能とし、治療情報システムとしての機能を追加する。また、治療計画装置から受信する治療情報と、治療後に放射線治療装置から受信する治療結果とを照合する R & V 機能を追加した。



治療計画検証システムの概要図

#### 平成 24 年度

a) 治療ビームのリアルタイム測定とその信号を制御側にフィードバックさせるリアルタイム線量測定システムのプロトタイプシステムを完成させ、実証実験を行う。また、リアルタイム線量情報は、数値情報として制御側へフィードバックするのみならず、ビデオ情報としてリアルタイム画像を表示するシステムの確立を図る。

b) 治療計画検証システムのデータベースの構築を進め(23 年度より継続)、リアルタイムに治療のパラメータを確認可能な検証システムを構築する。実際に投与された線量分布及び線量体積ヒストグラムを解析し、治療計画と比較して線量の過不足を評価できるシステムの確立を図る。



これまで並行して開発を進めてきたファイバーシンチレータ式 X 線モニターとマルチガスチェンバー式モニターの開発進捗度および信頼性を検討し、将来的なモニター候補の絞り込み作業を進める。

#### 5) 高精度 X 線治療システムの試作開発

##### ①高精度 X 線治療システムの試作・評価

(実施体制：北海道大学、株式会社日立製作所、国立がん研究センター東病院、京都大学、株式会社アキュセラ ー再委託 東京大学、神戸大学)

#### 平成 24 年度

1)～4)で作製した小型高出力 X 線ビーム発生装置を搭載した高精度 X 線照射装置、動体追跡装置、治療計画装置、治療検証システムを統合し、治療計画情報に基づく高精度 X 線治療システムの試作機を製作・評価をおこなう。

#### IV. 実用化・事業化の見通しについて

##### 1. 事業全体の実用化・事業化の見通し

本プロジェクトでは、予後の悪いがん種を対象に、さらなる早期段階での診断・より多くの患者に対する低侵襲治療が可能になり、がんによる死亡者数の低減と患者のQOL向上に寄与することを目指している。そのためには、健康診断等で判定し、がんの性状を診断、効率的・定量的な確定診断をし、治療に早期に結び付ける必要がある。さらに、効率的に早期がんを治療することが不可欠である。

健康診断で判定できる血中循環がん細胞を検出するシステムについては、簡便でかつ高純度なCTCを検出する装置を株式会社オンチップ・バイオテクノロジーが、短時間の測定でがん細胞を1細胞単位で検出できる装置を東ソー株式会社が、検体の取り扱いや性状に依存しない高感度なCTC検査が可能な装置をコニカミノルタテクノロジー株式会社によって実現できる見通しである。これらについて、平成26年度より静岡県立静岡がんセンターおよび国立がん研究センターにおいて、症例数の規模を大きくした臨床試験を計画・実施し、血中循環腫瘍細胞の検出および血中遊離核酸を利用した遺伝子診断の有用性について検証を行う。この臨床試験の結果に応じてではあるが、試験後、数年のうちに薬事承認、保険収載を受けて、事業化に移行できる見通しである。これらは、いずれもEpCAMを表面抗原としないCTCに対しても検出が可能なため、市場拡大が期待できる。また、遺伝子解析用の検体調製・評価を実現するシステムについては、欧州における遺伝子診断前処理法の標準化、及びの趨勢を鑑み、プレジジョン・システム・サイエンス株式会社、株式会社朝日FR研究所が本事業で開発したシステムをいち早く世界市場に投入し、品質保証機能の付いたRNA前処理装置を普及させる見通しである。

がんの性状を診断できる画像診断システムについては、株式会社島津製作所において、既存のPETプローブに対応し、各種モダリティと組み合わせ可能なPETがより安価で高精度な形態・性状診断が可能な装置として開発される見通しである。また、この装置に用いる「がんの特性識別型分子プローブ」についても、日本国内においてPET/SPECT検査用の分子プローブを唯一販売、開発している日本メジフィジックス株式会社によって、医薬品として市場に投入される見通しである。薬事戦略相談の活用などにより、開発期間を短縮できれば、平成31～34年度の上りも可能となる可能性がある。これらにより、PET検査の更なる普及が期待される。

効率的・定量的な確定診断が可能な病理診断システムについては、事業終了後、できるだけ早くに、現在日本電気株式会社において構築している病理診断支援システムe-Pathologistに組み込み、事業展開する見通しである。これにより、病理診断システムを現在診断できるがん以外のがんへ展開され、また、1粒子蛍光ナノイメージングシステムも株式会社コニカミノルタエムジーより提供される見通しであり、新たな客観的病理診断指標を形態・分子両方の観点から提供できることが期待される。いずれは、データベースで患者情報の管理、画像処理で組織特徴量の抽出、統計により病態予測ができ、早期で個別化した診断が期待できる。

そして効率的に早期がんを治療するためのX線治療装置については、リアルタイムで照射部分を確認でき、追跡照射ができる世界最高精度を有する治療装置が株式会社アキュセラより先導販売される見通しである。従来の装置と比べ、動体追跡ができ、また対象の臓器が多く、さらに早期の段階のがんを見つけられることから、装置を複数台保有している大病院が装置を新しくする際に、本事業で開発された装置が導入されることが期待され、

新しい定位照射の市場の拡大が期待される。こちらは、海外への普及を考えており、これにより、微小がんに対する早期治療が低被爆で可能となり、また通院治療による効率的・低侵襲ながん治療の実現と、仕様の標準化が期待される。

これらの技術を結び付けることで、予後の悪いがんに対してより早期の診断を可能にでき、また治療法の選択の拡大が期待される。

2. 研究開発項目毎の実用化・事業化の見通し

2. 1. 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発  
臨床開発においては、静岡県立静岡がんセンターおよび国立がん研究センターがそれぞれ国から、「ふじのくに先端医療総合特区」、「がん医療イノベーション拠点」に選定されている利点を活用して、従来よりも迅速な開発を目指す。

**～実用化へ向けて～**  
**がんの先端医療を担う施設が参画するメリットを利用**

**静岡県立静岡がんセンター**



**ふじのくに先端医療総合特区**



静岡県ホームページより:  
<http://www.pref.shizuoka.jp/sangyou/sa-580/pharma/documents/sogotokudetails2.pdf>

**国立がん研究センター**



**がん医療イノベーション拠点**



厚生労働省ホームページより:  
[http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/ise/chiken/d/111028\\_01.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/ise/chiken/d/111028_01.pdf)

**先進医療の実施や未承認体外診断薬の早期開発を進めることが可能**

1) 血中循環がん細胞検出システム／装置（マイクロ流路チップ方式）の研究開発  
実用化においては、株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズが自ら又は医療機器や診断薬のパートナーを通じて、上記の製品の薬事法の届出・承認を行い、事業化を実施する。2015年から2016年において装置及び試薬について医療用として薬事法上必要な届出・承認の手続きを実施する。  
上記の後、2016年度より、国立がん研究センター、静岡がんセンター等で、先進医療での事業化を図る。2017年に本開発の診断法について保険承認を受け、2018年より全国の癌拠点病院を対象に事業化を図る計画である。

2) 血中循環がん細胞検出システム／装置（誘導泳動細胞固定方式）の研究開発  
本プロジェクトで開発した「血中循環がん細胞診断チップ（診断試薬込み）」と「血中循環がん細胞診断装置」を商品化し、本テーマの実施者が国内・海外に保有するグループ会社より販売する。まずは、「がん細胞研究用途」向けに販売し、同時に臨床試験を実施し、厚生労働省の認可を受けた後、「がん患者診断用途」向けに販売する。事業化には、市場が要求する性能と商品価格を同時に満たす必要があり、実用化に向けた課題として、診断チップ、診断装置及び、標識試薬のコスト削減と製造技術の確立が必要となる。

### 3) 血中循環がん細胞検出システム／装置（細胞チップマイクロチャンバー方式）の研究開発

平成 24 年度に開発技術を統合した検出原理確認用のプロトシステムを構築し、モデル検体を使った性能評価後に、がん患者検体を用いた研究に本機を提供が可能となる。最終的には、プレシジョン・システム・サイエンス/朝日 FR 研究所チーム) が開発中の遺伝子核酸検査と連動したシステムでもスタンドアロンの CTC 検査装置のいずれの機能も実現可能とし、汎用性の高い機器として実用化を行う。

### 4) 血中循環がん細胞の高感度検出技術開発

新規抗 EpCAM 抗体ビーズが従来品を上回る品質が検証できた後に、CTC 検出技術に組み込むことを予定している。また、CTC 前処理用磁性素材を製造するメーカーとの連携を通じ、抗体ビーズの実用化の検討も今後進める。

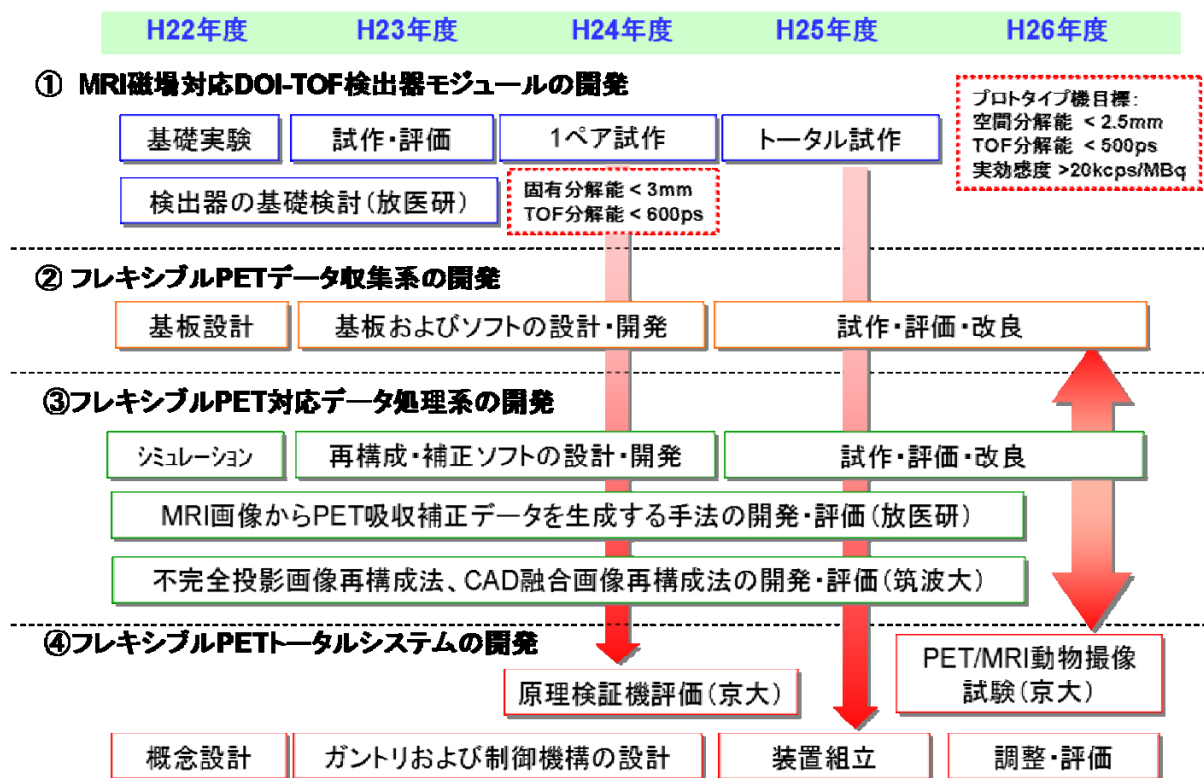
### 5) 血中循環がん遺伝子診断システム／装置の開発

欧州では、体外診断の検体前処理法の標準化を目的とした国際プロジェクトが進行している (SPIDIA)。したがって、本テーマで開発した遺伝子検査用検体処理自動化装置の市場獲得のためには、この装置をいち早く市場に投入し、デファクト化することが急務であると判断し、当初の 5 年間で達成を予定していた研究開発を前倒し、3 年での実用化を目指す。今後は遺伝子診断を実践している専門家や臨床医との連携を強化し、試作機のアップグレードを実施し、早期事業化を目指す。

## 2. 2. 画像診断システムの研究開発

### 1) マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発

本プロジェクトでは、半導体受光素子と組み合わせた DOI-TOF-PET 検出器およびフレキシブルな検出器配置に対応したデータ収集システムを開発する一方、部分リング PET で十分な画質が得られることをシミュレーションで確認しており、成果の実用化の可能性は高いと考えられる。プロジェクト完了後は、既存 PET プローブに対応した製品として早期に市場投入し、各種モダリティと組み合わせ可能な世界初のフレキシブル PET として差別化を図る予定である。全世界の PET 市場は 2018 年に約 1,400 億円となり、その内 PET/MRI だけで約 280 億円になると予想されているが、がんの特性識別型分子プローブが市場投入されると、さらに市場が活性化されると期待される。フレキシブル PET の検出器部は治療装置との融合などにも展開可能であり、日本発の最先端 DOI 技術と TOF 技術を融合することで、国際競争力の向上や最先端の臨床アプリケーション開発、医薬工融合領域の人材育成などの波及効果が見込まれる。



## 2) がんの特性識別型分子プローブの研究開発

本事業により新たに研究開発される「がんの特性識別型分子プローブ」を実用化・事業化するうえで、①研究用試薬、および②医薬品としての供給が考えられる。

### ①研究用試薬としての事業化

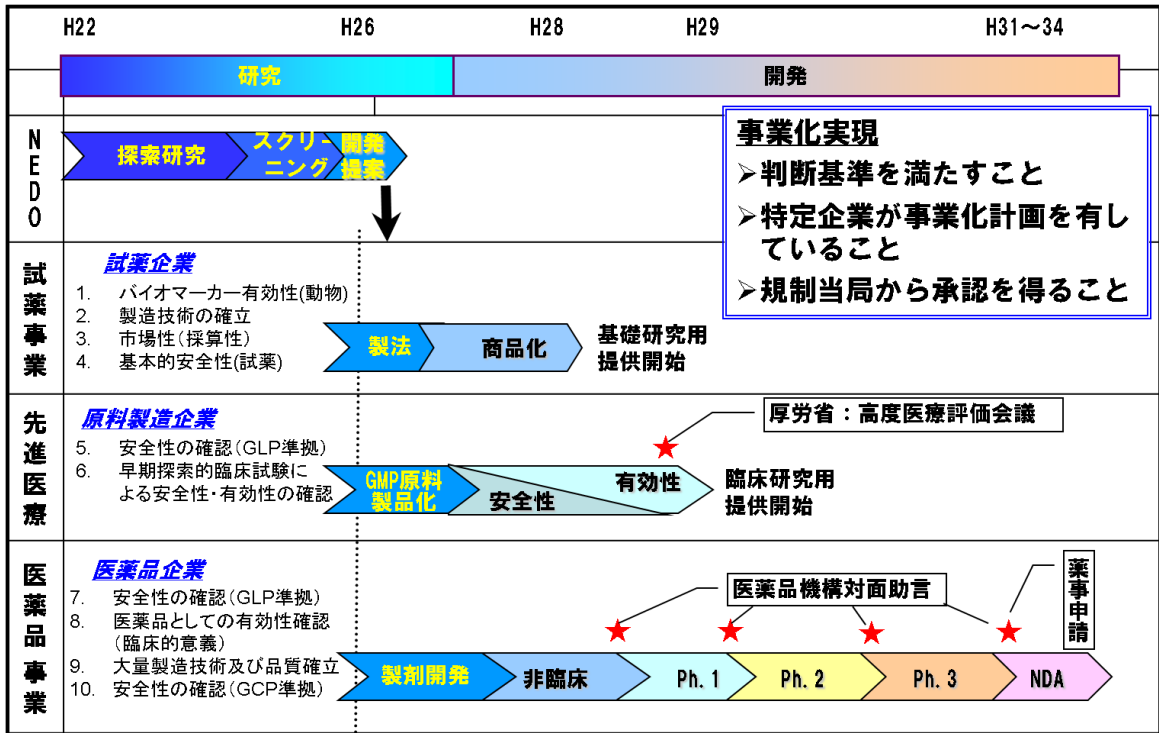
細胞や動物を対象としたイメージング実験用の試薬としては、本研究開発事業終了後の比較的早い段階で事業化の可否判断が可能と予想され、製法・規格等が問題なく設定できれば平成 29 年度からの市場投入が可能と考えられる。研究用試薬を業とする企業複数社によるコンソーシアムの形成を検討し、幅広い研究への利用拡大を図る。

### ②医薬品としての事業化

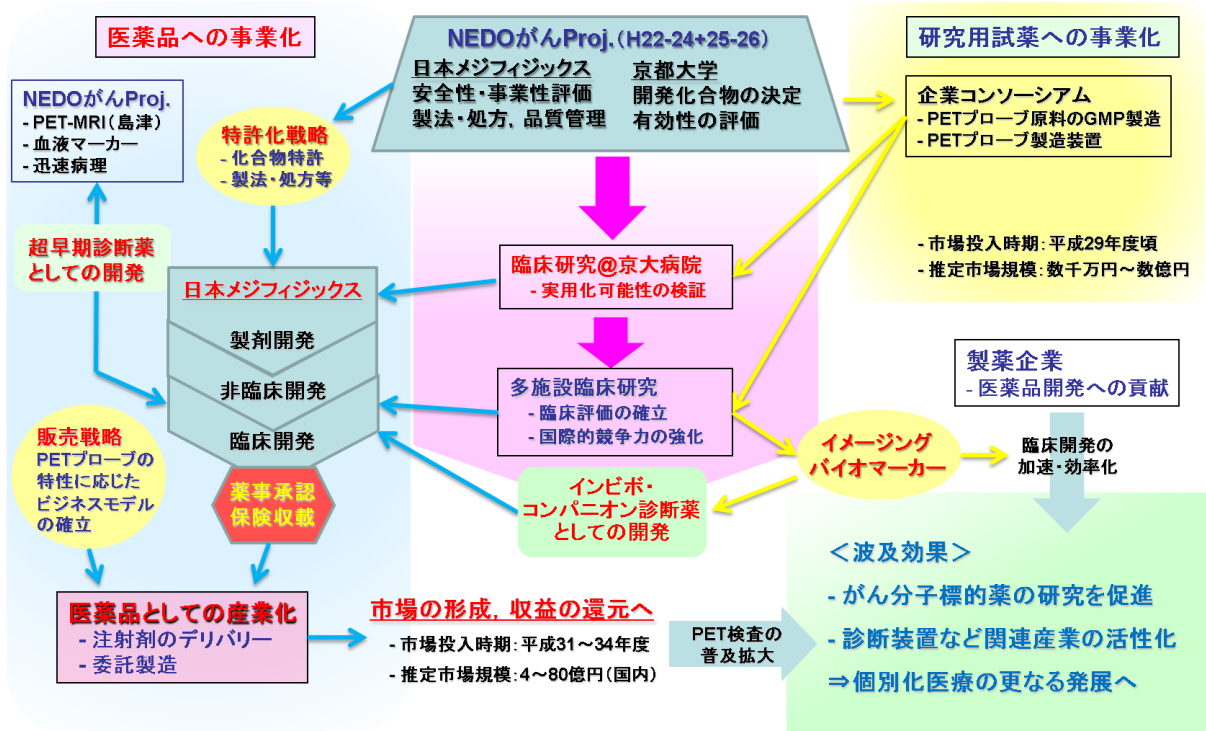
本プロジェクトにより有効性と安全性が確認されたがんの特性識別型分子プローブについて、プロジェクト完了後の臨床研究によってヒトでの有効性と安全性を確認する。更に、多施設臨床研究により臨床評価の確立と国際的競争力の強化を目指す。その後、医薬品として事業化するためには非臨床試験、臨床試験および承認申請が必要となるが、薬事戦略相談の活用などにより開発期間を短縮できれば、平成 31 年～34 年頃の上市も可能になるものと見込まれる。日本国内において PET/SPECT 検査用分子プローブの販売および開発を行っているメーカーは日本メジフィジックスのみであり、がんの特性識別型分子プローブの実用化および事業化に、その研究開発の経験やノウハウが活用可能と考えられる。

また、がんの特性識別型分子プローブが医薬品として上市され、フレキシブル PET も市場に投入されれば、PET 検査の更なる普及が期待できる。核医学など画像診断機器や各種臨床検査機器など関連事業の発展にも大きく寄与できる。またインビボ・コンパニオン診断薬としての普及により、医薬品開発の加速、更には個別化医療の促進といった波及効果にも期待できる。

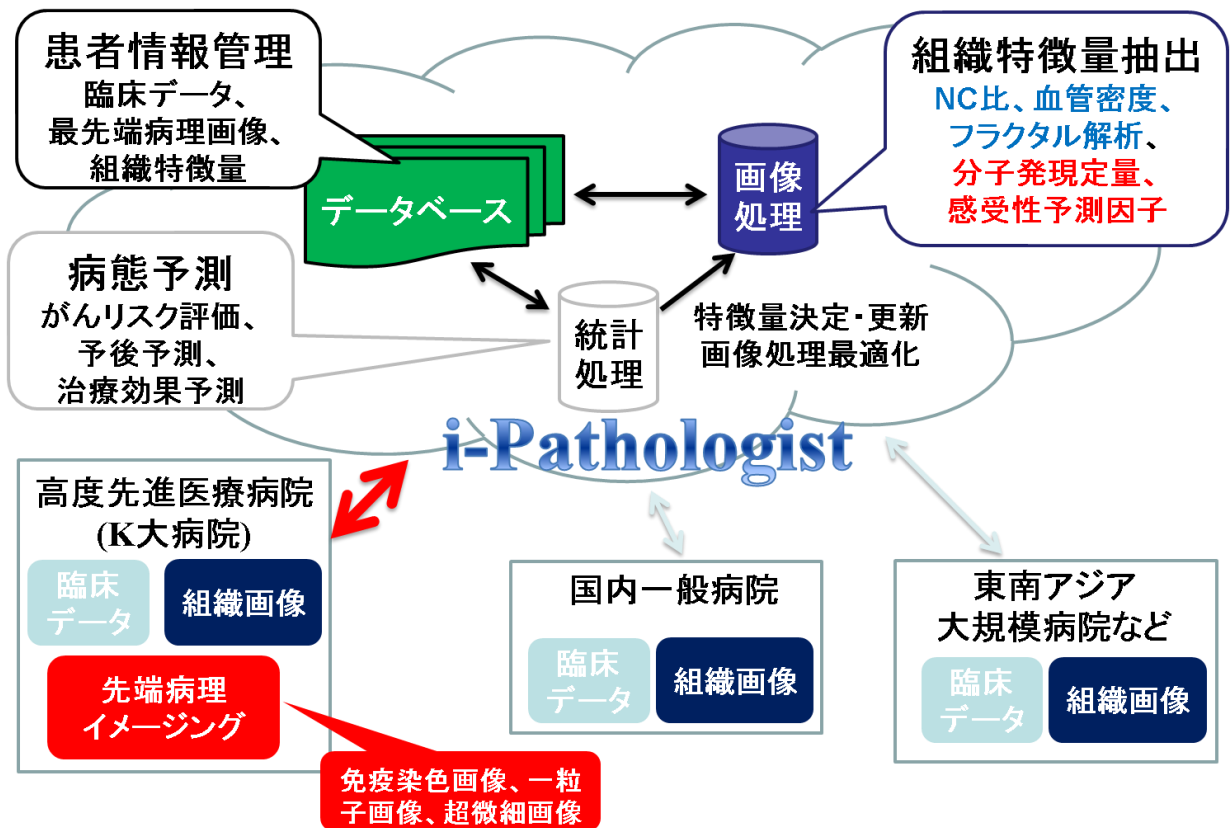
# 事業化計画



現時点で想定される最速の計画(薬事承認の時期については医薬品機構との相談結果に依存する)



2. 3. 病理画像等認識技術の研究開発



1) 定量的病理診断を可能とする病理画像認識／解析技術・システムの研究開発

定量的病理診断の実用化、事業化については、日本電気株式会社において、すでに構築している病理診断支援システム e-Pathologist に、まず肝生検モジュールとして組み込み、ビジネス展開を図ることを基本と考えている。これにより、肝のみならず他臓器との総合化によりビジネスチャンスを拡大できると考える。一方肝についてはがん検出のみならず、肝細胞がんリスク診断あるいは治療法選択指針といった付加価値の高い診断サービスを展開することをプロジェクト目標としている。

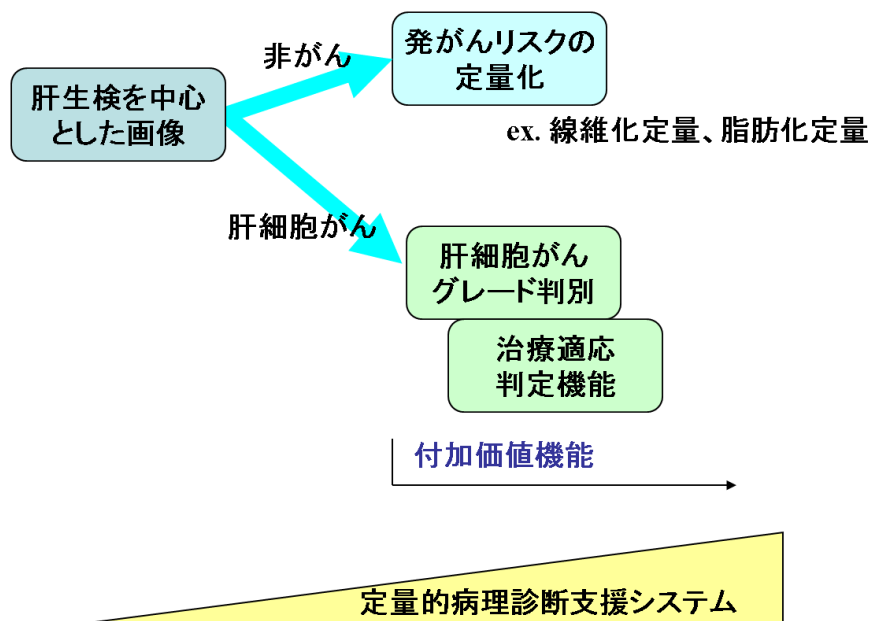
さらに、本研究成果の組み込みについては、すでに、肝線維化の程度を測定する手法を確立しており、e-Pathologist への組み込み、実用化を検討している。今後は、より臨床情報との総合化を行い付加価値診断への探求を行い、ビジネス化を模索する。また、現在の e-Pathologist の普及とともに、できるだけ早い時期から、専門医などの意見を集める場を用意し試用する機会を提供し、幅広い認知の獲得を目指す予定である。

Step1: 診断支援システムe-Pathologistの上に本研究の成果である**肝細胞がん検出モジュール**の追加を行う。

モジュール追加における課題と対策

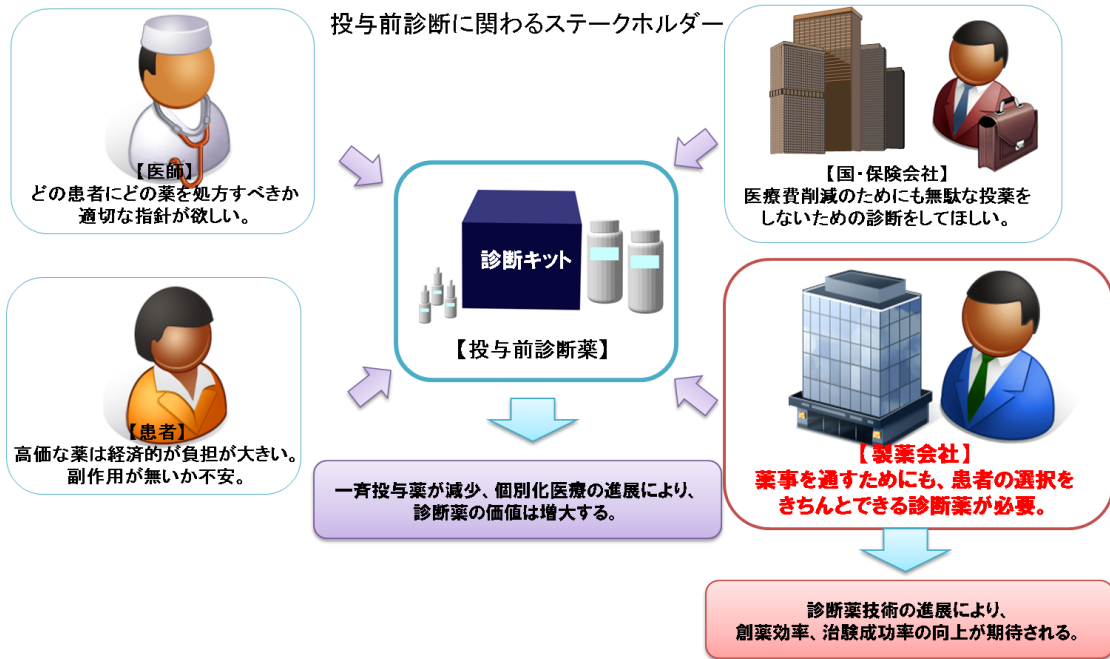
課題	対策
診断精度の向上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・多数の症例でのテスト</li> <li>・多施設症例でのテスト</li> <li>・課題症例の検出強化</li> </ul>
肝細胞がん以外の肝病変	<ul style="list-style-type: none"> <li>・転移性症例の検出</li> <li>・肝内胆管がんなどの悪性疾患</li> <li>・硬変などの疾患認識</li> </ul>
デジタル病理の普及	<ul style="list-style-type: none"> <li>・許認可への対応</li> <li>・肝のみならず他臓器の検出の充実</li> <li>・他スキャナーの対応</li> <li>・色補正・画像圧縮などの基礎技術の充実</li> <li>・クラウドサービスなど</li> </ul>
診断支援の効果の普及	<ul style="list-style-type: none"> <li>・定量性の意義の強調</li> <li>・実現要素の充実</li> <li>・他施設での実証実験</li> </ul>

Step2: 肝生検を中心とした組織画像解析による付加価値診断のビジネス化



2) 1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発  
 現在、分子標的薬の投薬前診断では、免疫染色による病理診断が多く活用されている。しかしその診断精度は低く、ハーセプチン単剤投与では奏効率は低く、薬剤に投じられた医療費の損失額は巨額にのぼる。その原因の一端を担っている現行免疫染色法の定量診断化により、革新的に診断精度を高める事につながると考えられ、技術的な大きなポイントとなる。本プロジェクトにより実用化が想定される製品は診断薬を中核に、病理用顕微鏡に付加されプラットフォームとして活用する。





## 2. 4 高精度X線治療機器の研究開発

プロジェクトの実用化は、産学連携の研究開発体制のもと、特許や国際標準化などの知財戦略と放射線治療における専門家集団によるマーケットオリエンテッドな技術開発力により、製品の差別化を図り、世界スタンダードな治療装置としての普及を狙う。

特許を積極的に取得しているほか、平成23年度より4次元放射線治療に関する国際標準化を進めるべく、知財戦略本部の国際標準化戦略の先端医療分野の3本柱として位置付けられるように積極的にアプローチしたほか、経産省国際標準化共同研究開発事業に採択され、IECへ我が国主張を反映させるなどの活動を開始している。

これらの活動を通じ、海外への事業展開を図る際に国際規格上優位に立ち、製品化に係るコストを下げるなどの効果に期待が持てるほか、特許と相まって、海外からの技術攻勢に対するプロテクトも可能となると考えられる。

今後は、市場動向を的確に把握し、現場で求められる装置へブラッシュアップを図る。

### ◆プロジェクトが考える実用化のイメージ

PJの実用化は、産学連携の研究開発体制のもと、特許や国際標準化などの知財戦略と放射線治療における専門家集団によるマーケットオリエンテッドな技術開発力により、製品の差別化を図り、世界スタンダードな治療装置としての普及を狙う。

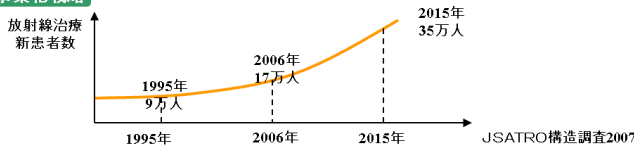
### ◆実用化までのシナリオ

特許を積極的に取得しているほか、平成23年度より4次元放射線治療に関する国際標準化を進めるべく、知財戦略本部の国際標準化戦略の先端医療分野の3本柱として位置付けられるように積極的にアプローチしたほか、経産省国際標準化共同研究開発事業に採択され、IECへ我が国主張を反映させるなどの活動を開始している。

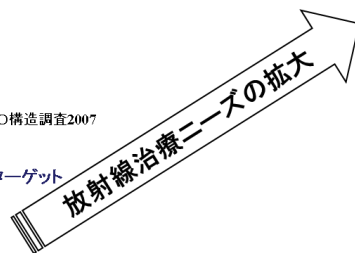
これらの活動を通じ、海外への事業展開を図る際に国際規格上優位に立ち、製品化に係るコストを下げるなどの効果に期待が持てるほか、特許と相まって、海外からの技術攻勢に対するプロテクトも可能となると考えられる。

今後は、市場動向を的確に把握し、現場で求められる装置へブラッシュアップを図る。

#### 事業化戦略



1. 定位放射線治療器市場に参入
2. 装置を複数台保有する大病院の更新需要(98施設)と、新設需要がターゲット
3. 動体追跡による、運動臓器(肺、肝臓)への治療で差別化
4. 対象臓器の拡大(前立腺、食道、膀胱)
5. 対象ステージの拡大(超早期)、新しい定位照射の市場拡大



(添付資料)

- プロジェクト基本計画
- 技術戦略マップ (分野別技術ロードマップ)
- 事前評価関連資料 (事前評価書、パブリックコメント募集の結果)
- 特許論文リスト

(健康安心イノベーションプログラム)  
「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」基本計画

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

①政策的な重要性

本プロジェクトは、国民が健康で安心して暮らすことができる社会の実現を目的とする「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施するものであり、また「技術戦略マップ2009（経済産業省）」における医療機器分野の技術マップにおける主要な臨床ニーズ「生体モニタリング」「診断の高精度化、精密化」、「診断・治療の一体化」に位置付けられている。

また、新たに策定された「新成長戦略（基本方針）～輝きのある日本へ～」（平成21年12月）では、ライフ・イノベーションによる健康大国戦略を示し、「医療・介護・健康関連サービスの需要に見合った産業育成と雇用の創出、新規市場約45兆円、新規雇用約280万人」の目標を設定し、日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発を推進する実施策の1つとして掲げている。

②我が国の状況

我が国では、年間約50万人が新たにがんと診断され約30万人が死亡しており、先進国の中でもがん患者数・死亡率共に上昇している数少ない国であり、早急な対応が求められている。

がんでは特定のステージを越えると5年生存率の急激な低下が生じ、治療法選択の幅が狭まる。このステージより前のがんを発見することができれば、治療法の実施幅が広がり、治療効果の飛躍的な改善が期待できる。

また、現在の我が国におけるがん治療法は、開腹手術などに代表される外科的治療が中心となっているが、患者のQOLを向上させると共に、早期の社会復帰を実現するためには、患者への侵襲性が低く入院期間が短い治療技術の確立が緊急の課題となっている。そのために、より侵襲性の低い内視鏡・腹腔内鏡等による外科的な治療法や、患者への身体的負担が少なく臓器機能を温存する高精度な放射線治療が求められている。

③世界の取り組み状況

医療機器の分野では、日本における遺伝子解析・診断機器開発への取り組みは欧米に比べて立ち遅れている。MRI、PETの研究開発については、欧米が産学連携のもと最先端の研究開発をリードしている。特に米国では国立がん研究所が配分しているがん関連研究予算だけでも2100億円を超えている。その中で、日本も企業や研究機関において優れたPET技術を有している。一方、手術ロボット等の治療機器の研究開発では、米国が医療ニーズを捉えたシステム化研究においてリードしているが、要素技術については日本も高い技術開発力を有している。

④本事業のねらい

本プロジェクトは、がんの診断・治療の革新を一体的に革新するものである。がんの診断においては、5年生存率の急激な低下をもたらすステージより早期に、治療すべきがんを発見できれば多様な治療法の実施幅があることから、がん診断では治療方針を決定するために必要ながんの性状・位置等の情報を確実に取得する技術の開発を行う。また、患者のQOL向上に向けて、得られた診断情報に基づき、より侵襲性の低い治療を可能とする技術の研究開発を行う。

(2) 研究開発の目標

①過去の取り組みとその評価

平成17年度から21年度まで実施した「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発」等に

より、分子イメージングの基盤技術開発が実施され、がんの形状を正確にとらえ、早期がんの診断に有効な分子プローブ実用化要素技術の開発と世界最高レベルの高感度・高解像度部位別PET装置等の開発が行われ、がんの検出に貢献した。今回のプロジェクトでは治療に役立つがんの性状を評価・検出確認できるような開発を目指す。

平成15年度から平成17年度まで「基盤技術研究促進事業／高精度四次元放射線治療装置システムに関する開発研究」、平成18年度から平成19年度まで「イノベーション推進事業／Adaptive四次元放射線治療に向けた患部挙動解析及びフィードバック技術の開発研究」として高精度がん放射線治療装置が開発された。今回のプロジェクトでは、X線出力を向上する技術や、効率的な治療計画の作成及び治療検証補助技術の開発を通じて、より効果的な治療装置等の開発を目指す。

## ②本事業の目標

本プロジェクトでは、がんの性状・位置等の情報を正確に得るための超早期高精度診断機器システムと、上記の情報に基づく低侵襲な治療の可能性を広げる超低侵襲治療機器システムを開発する。

### (1) 超早期高精度診断システムの研究開発

(ア) 画像診断システムの研究開発

(イ) 病理画像等認識技術の研究開発

(ウ) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

### (2) 超低侵襲治療機器システムの研究開発

(ア) 内視鏡下手術支援システムの研究開発

(イ) 高精度 X 線治療機器の研究開発

## ③本事業以外に必要とされる取り組み

医療機器開発や薬事審査の迅速化に資する「医療機器開発ガイドライン」の策定を厚生労働省との連携のもとに進め、革新的診断・治療機器分野において、ガイドラインの検討を行う。

## ④全体としてのアウトカム目標

がんの早期診断・治療を可能にする。さらに、がん医療分野での共通基盤となる診断機器・治療機器の普及に貢献すると共に、結果的に当該分野の産業育成にも貢献することが出来る。

## (3) 研究開発の内容

上記の目標を達成するために、以下の研究開発項目について、別紙の研究開発計画に基づき研究開発を実施する。

本研究開発では、実用化まで長期間を要するハイリスクな「基盤的技術」に対して、産学官の複数事業者がお互いのノウハウ等を持ちより協調して実施する研究開発項目及び試験・評価方法、基準・プラットフォームの提案等、国民経済的には大きな便益が有りながらも、民間企業の研究開発投資に見合うものが見込めない研究開発項目については委託事業として実施する。それ以外については、共同研究事業（NEDO 負担率：2/3）として実施する。

### ① 超早期高精度診断システムの研究開発

#### (1) 画像診断システムの研究開発

(ア) 高機能画像診断機器の研究開発 [共同研究事業（NEDO 負担率：2/3）]

(イ) がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発 [委託事業]

#### (2) 病理画像等認識技術の研究開発

(ア) 病理画像等認識基礎技術の研究開発 [委託事業]

(イ) 病理画像等認識自動化システムの研究開発 [共同研究事業（NEDO 負担率：2/3）]

#### (3) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

(ア) 血中分子・遺伝子診断基礎技術の研究開発 [委託事業]

(イ) 血中分子・遺伝子診断自動化システムの研究開発 [共同研究事業（NEDO 負担率：2/3）]

### ② 超低侵襲治療機器システムの研究開発 [委託事業]

#### (1) 内視鏡下手術支援システムの研究開発

#### (2) 高精度 X 線治療機器の研究開発

## 2. 研究開発の実施方式

### (1) 研究開発の実施体制

本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下、「NEDO」という。）が、単独ないし複数の原則本邦の企業、大学等（原則、本邦の企業等で日本国内に研究開発拠点を有していること。なお、国外の企業等（大学、研究機関を含む）の特別の研究開発能力、研究施設等の活用または国際標準獲得の観点から国外企業等との連携が必要な部分を、国外企業等との連携により実施することができる。）から公募によって研究開発実施者を選定後、委託または共同研究にて実施する。

効率的な研究開発の推進を図る観点から、本プロジェクトには NEDO が委託先・共同研究先決定後に委嘱する研究開発責任者（プロジェクトリーダー）並びに研究開発項目毎に研究開発推進責任者（サブプロジェクトリーダー）を置き、その下に研究者を可能な限り結集して効果的な研究開発を実施する。

### (2) 研究開発の運営管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有する NEDO は、経済産業省及び研究開発実施者と密接な関係を維持しつつ、プログラム並びに本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。具体的には、プロジェクト全体の運営会議を 1 年に一回程度、研究開発項目毎の開発委員会を半期に一回以上設置し、外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、随時、プロジェクトリーダー・サブプロジェクトリーダー等を通じてプロジェクトの進捗について確認し、マネジメントを行う。

## 3. 研究開発の実施期間

本研究開発の期間は、平成 22 年度から平成 26 年度までの 5 年間とする。

なお、研究開発項目②（1）「内視鏡下手術支援システムの研究開発」は、平成 20 年度から平成 23 年度までの計画で現在進行している「インテリジェント手術機器研究開発プロジェクト」を取り込むものであり、本プロジェクトでの実施期間は平成 22 年度から平成 23 年度までの 2 年間である。

## 4. 評価に関する事項

NEDO は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成 24 年度、事後評価を平成 27 年度に実施する。研究開発項目②（1）「内視鏡下手術支援システムの研究開発」については、平成 24 年度に事後評価を実施する。

なお、当該研究開発に係る技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、計画は適宜見直すものとする。

## 5. その他の重要事項

### (1) 研究開発成果の取扱い

#### ① 共通基盤技術の形成に資する成果の普及

得られた研究開発成果については、NEDO、実施者とも普及に努めるものとする。

#### ② 知的基盤整備事業又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備事業又は標準化等との連携を図るため、データベースへのデータの提供、標準案の提案等を積極的に行う。

#### ③ 知的財産権の帰属

委託研究開発の成果に関わる知的財産権については、「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第 25 条の規定等に基づき、原則として、すべて委託先に帰属させることとする。

#### ④ 成果の産業化

実施者は、本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本研究開発の終了後に実施すべき取り組みのあり方や研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを立案するとともに、立案した取り組みのあり方とビジネスモデルについて、研究開発の進捗を考慮して、本研究開発期間中に必要な見直しを行う。

実施者は、立案した取り組みとビジネスモデルを本研究開発終了後に実行に移し、成果の産業面での活用に努めるものとする。

## (2) 基本計画の変更

NEDOは、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済的状況、内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等、基本計画の見直しを弾力的に行うものとする。適宜公正な立場の自主評価委員会を開催し基本計画の見直しを行い、次年度の実施方針に反映する。

## (3) 根拠法

本プロジェクトは、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第2号に基づき実施する。

## 6. 基本計画の改訂履歴

### (1) 平成22年3月、制定。

(別紙) 研究開発計画

研究開発項目① 「超早期高精度診断システムの研究開発」

1. 研究開発の必要性

がんの患者数は増加傾向にあり、がんによる死亡者数・率の減少及びがん患者のQOL向上を実現するために早急な対策が求められている。

この目標の実現に向けた最も効果的な方策は、早期のがんに対して悪性度・進行度等のがんの性状や位置等の診断をより正確に行うことである。現在、日本の悪性腫瘍診断技術は世界でもトップレベルにあるが、早期のがんに対して治療方針の決定に結びつく診断を行うことは場合によっては困難である。また、病理医不足により病理診断業務が過重であったり、患者が専門性の高い病理医による診断を受けられないという問題や、血中分子・遺伝子診断サンプルの不均一性により診断誤差につながるといった問題もある。そのため、より早期のがんを高精度に診断できるシステムの開発が必要とされている。

2. 研究開発の具体的内容

以下の研究開発を実施し、事業終了後直ちに臨床研究（マイクロドーズ試験を含む）を開始できるレベルに達することを目指す。毎年実施する運営会議及び平成24年度に実施する中間評価の結果に基づき、達成目標、研究開発体制、研究開発費の見直しを実施する。

(1) 画像診断システムの研究開発

(ア) 高機能画像診断機器の研究開発

悪性度の高いがんをより早期に診断するために必要な装置の要素技術開発及び高感度・高分解能画像診断装置のプロトタイプシステムを開発する。

(イ) がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発

治療法の選択に結びつくがんの特性(性状や位置)を正確に把握できる分子プローブ等(造影剤等も含む)を新規開発・実用化することを目指す。

なお、本プローブ等は、上記1)で開発する診断機器での使用を目指す。

(2) 病理画像等認識技術の研究開発

(ア) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

専門性の高い病理医でなければ正確な判定ができない早期がんを含む境界病変に対し、より普遍的に再現性よく判定を可能とするために、高精度、高精細に取得された病理画像情報等に対して、高信頼性、高効率で画像を認識することができる技術(画像パタン認識技術、画像パタン情報の共有技術等)を開発する。

(イ) 病理画像等認識自動化システムの研究開発

i) 画像認識技術に適した画像データ取得技術や、診断時における情報提示技術等を開発する。

ii) 高信頼性、高効率な診断支援技術を実装したプロトタイプシステムを開発する。

(3) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

(ア) 血中がん分子・遺伝子診断のための基礎技術の研究開発

検体血液の処理方法に依存した診断結果のばらつきを無くすために、検体管理、品質評価等の検体処理プロセスの技術を確立し、その標準化を目指す。

(イ) 血中がん分子・遺伝子診断自動化システムの研究開発

(ア)に基づき上記の方式を実現する装置(自動処理装置等)等を開発する。

3. 達成目標

【中間目標(中間評価まで)】

(1) 画像診断システムの開発

(ア) 高機能画像診断機器の研究開発

i) 目標がんを定め、(イ)で開発する分子プローブ等を用いて、早期のステージでその性状・位置等を高精度に診断する機器の基礎技術を1つ以上提案する。

ii) 治療方針を決定するために必要な良性悪性等に関する質的情報を得るための技術を開発する。

(イ) がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発

目標がんを定め、その性状・位置等を特異的に検出できる分子プローブ等の薬剤の開発を行うこ

とにより、早期のステージで高精度にがんを検出し、悪性度等の治療に資する性状診断を可能とする技術を1つ以上提案する。

(2) 病理画像等認識技術の研究開発

(ア) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

高信頼性、高効率な病理診断支援に必要な技術を開発する。

(イ) 病理画像等認識自動化システムの研究開発

高信頼性、高効率な病理診断支援に必要な技術をシステム化するための要素技術を開発する。

(3) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

(ア) 血中がん分子・遺伝子診断のための基礎技術の研究開発

血中がん分子・遺伝子診断の結果に対する信頼性向上のための検体処理システム等に必要な技術を開発する。

(イ) 血中がん分子・遺伝子診断自動化システムの研究開発

血中がん分子・遺伝子診断の結果に対する信頼性向上のための検体処理システム等の要素技術を開発する。

【最終目標（平成26年度末）】

(1) 画像診断システムの開発

(ア) 高機能画像診断機器の研究開発

(イ) で開発する分子プローブ等を用いて高感度で高分解能な画像診断を行える装置について、臨床研究を開始できるレベルのプロトタイプを開発する。

(イ) がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発

目標がんを定め、早期のステージで高精度にがんを検出し腫瘍組織の悪性度等を判定できる分子プローブ等の薬剤について臨床研究を開始できるレベルで開発する。

(2) 病理画像等認識技術の研究開発

(ア) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

高信頼性、高効率な診断支援に必要な技術を完成する。

(イ) 病理画像等認識自動化システムの研究開発

上記の支援技術を実現する判定自動化装置を完成する。

(3) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

(ア) 血中がん分子・遺伝子診断のための基礎技術の研究開発

血中がん分子・遺伝子診断のための検体前処理プロセス等の標準化を行う。

(イ) 血中がん分子・遺伝子診断自動化システムの研究開発

血中がん分子・遺伝子診断のための検体前処理プロセスを統合した診断装置を完成する。

研究開発項目② 超低侵襲治療機器システムの研究開発

以下の項目を実施する。

(1) 内視鏡下手術支援システムの研究開発

(2) 高精度 X 線治療機器の研究開発

研究開発項目② (1) 「内視鏡下手術支援システムの研究開発」以下の項目を実施する。

研究開発項目② (1) (ア) 脳神経外科手術用インテリジェント手術機器研究開発

研究開発項目② (1) (イ) 胸部外科手術用インテリジェント手術機器研究開発

研究開発項目② (1) (ウ) 消化器外科手術用インテリジェント手術機器研究開発

研究開発項目② (1) (ア) 脳神経外科手術用インテリジェント手術機器研究開発

1. 研究開発の必要性脳腫瘍は、治療成績が他のがん（悪性新生物）と比べて著しく低く、特にグレード IV（悪性）の場合の5年生存率が10%以下であり、がんの中でも最も治療成績が優れないもののひとつである。脳腫瘍の切除術では腫瘍体積の95%まで摘出した場合と比較して、100%摘出した場合は術後5年生存率が2倍に向上することが知られているが、過度に正常脳を切除すると脳機能の喪失による重篤な副作用が加わる。患者のQOLの向上や生存率向上につなげるためには、健常の脳機能を温存し、かつ腫瘍の全摘出を目指す必要がある。

本研究開発では、脳神経外科における脳腫瘍切除を主な対象として、正常部位と病巣部の判別など



をリアルタイムかつ局所的に行うセンシング機能等を有するインテリジェント手術機器の研究開発を行う。

また、経済産業省、厚生労働省の両省によって策定中の医療機器ガイドラインでは、手術機器の性能担保と並んで、それを使用する医師の技能の担保も不可欠なものとして位置付けられるなど、今後は、製造業者が医療従事者に対するトレーニング手法を提供していくことが期待されている。このため、本研究開発では、インテリジェント手術機器を使用するためのトレーニング手法の研究開発も併せて行うこととする。

## 2. 研究開発の具体的内容

以下の特徴を有する内視鏡手術支援機器を開発する。

### (1) リアルタイムセンシング

・病巣部及びその周囲の局所的な性状をリアルタイム計測するセンサの内視鏡への統合

### (2) 計測データの高速な情報処理

・リアルタイム計測したデータと内視鏡画像等の情報処理技術による統合

### (3) 力覚呈示による微細なマニピュレーション

(ア) センサ類が統合された内視鏡とマニピュレータが一体化し、微細な操作を可能とする機構の開発

(イ) 力触覚情報等を術者にフィードバックして呈示する操作機構の開発

(ウ) 上記の機構の有機的な統合

### (4) トレーニング機能

・術者が機器を活用して手術訓練を行う環境の提供

また、脳神経外科手術用のインテリジェント手術機器は、本プロジェクトで開発する機器のうち最も基本的な構成となるので、本研究開発の成果は、研究開発項目②(1)(イ)、②(1)(ウ)においても活用し、研究開発全体の効率化を図ることとする。

以下に、各研究開発要素の詳細を述べる。

### (1) リアルタイムセンシング技術

力覚呈示による微細なマニピュレーションを実現するための力触覚センサを内視鏡先端部に搭載する。

#### ・力触覚計測技術

がん組織と正常組織の判別や、安全に術部に到達して周囲組織の意図しない損傷を避けるため、力触覚(力覚、表面のすべすべ、ぬるぬる等の触覚)、組織の硬さなどの指標を計測する技術を開発する。

### (2) 情報処理技術

「(1) リアルタイムセンシング技術」により収集したデータを、内視鏡画像に統合して「(3) マニピュレーション技術」に提供することで、術者の判断と操作を補佐する。これにより従来の内視鏡処置具や手術マニピュレータでは得られなかった手術環境を実現する。

#### (ア) リアルタイム情報統合・呈示技術

「(1) リアルタイムセンシング技術」で得た情報と内視鏡画像あるいはその他の術中画像などを統合し、腫瘍部の可視化を行う技術を開発する。

#### (イ) ロボット基盤ソフトウェア技術

開発機器の性能と安全性を確保するため、使用者の操作性に配慮したユーザーインターフェース機能、システム全体が正常に動作しているか確認・監視する機能等を含む、ロボット制御ソフトウェアを共通基盤技術として開発する。なお、開発にあたっては、ソフトウェアのライフサイクルプロセスの管理に関する標準規格等に準拠させること。

#### (ウ) 手術戦略ヘッドクォータ技術

より安全にインテリジェント手術機器を用いた手術を行うため、操作過程の記録(ログ)機能に基づく手術過程の解析、手術進行状況の詳細把握、判断・対処法を提示する技術の開発を行う。その技術を手術室内のともに用いられる他の機器やともに作業するスタッフの協調作業、多地点間での協調作業に適用する。

### (3) マニピュレーション技術

内視鏡先端部には、リアルタイムセンシングのためのセンサ類を組み込むのに適した構造と

する必要がある。また、病巣部を選択的に治療するためには手で行う作業の限界を超えた微細操作性も要求される。これらを実現する機構の研究開発として以下を実施する。

(ア) 力覚呈示操作機構技術

「(2) (ア) リアルタイム情報統合・呈示技術」により生成される力触覚情報等を、術者にフィードバックして提示可能な操作機構の開発を行う。

(イ) 硬性内視鏡統合機構

低侵襲的な脳腫瘍手術のための、マニピュレータと硬性内視鏡が一体化した機構を開発する。

(ウ) 微細操作技術 (マルチスケール手術ロボット)

リアルタイムセンサ検出部、治療器具等を精密にがん組織などに到達させる微細操作技術を開発し、「(3) (イ) 硬性内視鏡統合機構」に装着する。

(4) トレーニング技術

術者が本機器を活用して手術訓練を行う環境を提供するため、脳腫瘍摘出術を対象とするトレーニングソフトウェアの開発及びコンテンツ開発を行う。

### 3. 達成目標

低侵襲で診断と治療が一体となったインテリジェント手術機器の基盤技術を確立し、それらの技術を融合化して、製品化・実用化の目処を付けるため、下記項目を目標とする。

【最終目標 (平成 23 年度末)】

- (1) 直径 10mm 以下の硬性内視鏡、力センサ、2 本以上の微細鉗子等が統合された機構を有すること。
- (2) 力触覚情報等を術者にフィードバックして呈示する操作機構を有すること。
- (3) 微細操作部分の動作誤差が、 $1\mu\text{m}$  (統計的信頼区間 5%) 以下であり、かつ動作分解能が  $1\mu\text{m}$  以下であること。
- (4) 力覚呈示の時間分解能が 1 kHz 以上であり、かつ呈示力分解能が 0.01N 以下であること。
- (5) 計測した情報、内視鏡画像、術前或いは術中の 3 次元断層画像等を統合する際に、0.2 秒以下の時間遅れ (初期校正に要する時間を除く) であり、かつ 0.8mm 以下の位置誤差 (統計的信頼区間 5%) であること。
- (6) 非臨床評価試験により開発機器の有用性を示すこと。その指標として以下を確認すること。
  - (ア) 実験動物にて、脳腫瘍切除を模した手術を行い、手術後に残存部の体積が元の腫瘍部の 5% 未満であること。
  - (イ) 正常部位が誤って除去されておらず、また術中に正常部位に血行障害などの合併症を来す恐れのある荷重が加わらないことを示すこと。

### 研究開発項目② (1) (イ) 「胸部外科手術用インテリジェント手術機器研究開発」

#### 1. 研究開発の必要性

がんは日本人の死因第一位であるが、そのうち約 12 万人が肺がんによるものである。また、死因第二位が約 16 万人の心疾患によるものである (平成 16 年人口動態統計)。このように、肺がんと心疾患に代表される胸部疾患の治療対策は重要かつ緊急課題となっている。加えて患者群の高齢化により、患者に対するダメージの少ない低侵襲治療の必要性が高まっている。

胸部外科領域の手術では内視鏡手術の適用は限定的である。その理由として、胸腔内は腹腔と比較して作業空間に乏しく、また肋骨のため内視鏡機器の挿入角度や作業範囲に著しい制限を強いられることが挙げられる。とりわけ奥の組織へのアクセスは難しく、進行性肺がんの切除術におけるリンパ節の郭清手術は難易度が高いとされる。

このため本研究開発は、胸部外科領域で特に重要な肺がんと心疾患を対象とし、臓器の生理機能などを把握して病変部を精度良く治療することに加えて、アクセスが難しい部位にも低侵襲に到達でき、さらに呼吸動の影響を軽減しつつ狭空間での作業が可能なインテリジェント手術機器の開発

を行う。

## 2. 研究開発の具体的内容

本研究開発では、胸部外科特有の上記課題を解決するための研究開発を行い、胸部外科領域を対象とするインテリジェント手術機器を開発する。また、本研究開発の要素技術の大部分は、肺がん手術用と心疾患手術用で共通するため、両疾患を想定して以下の研究を進める。

また、以下の研究開発項目に加えて、「研究開発項目②（１）（ア）脳神経外科手術用インテリジェント手術機器研究開発」における「（１）力触覚計測技術」、「（２）（ア）リアルタイム情報統合・呈示技術」、「（２）（イ）ロボット基盤ソフトウェア技術」、「（２）（ウ）手術戦略ヘッドクォータ技術」、「（３）（ア）力覚呈示操作機構技術」の研究成果を活用し、胸部外科領域に適したシステムを構築することが求められる。

### （１）リアルタイムセンシング技術

病変部と健常部、血管とその他の組織の判別を安全かつリアルタイムに行うため以下の研究開発を行う。

#### ・局所生理情報計測

治療部位における局所的な血管性状、電位分布等の情報を計測するための超音波プローブと多点電極アレイセンサを立体内視鏡に組み合わせたセンサシステムを開発する。

### （２）マニピュレーション技術

胸部外科手術においては、現在の内視鏡と鉗子ではアクセスが難しい部位が存在する。また心肺を機能させたまま手術することから呼吸動や拍動の影響を受けるため内視鏡的胸腔手術の適用が制約されている。胸部外科手術における内視鏡手術の適用範囲を拡大するため、アクセスの難しい部位まで低侵襲に到達する柔軟な内視鏡と、これを動作する技術、呼吸動や拍動の影響を低減させて病変部をミリメートル単位以下の位置精度でリアルタイムかつ精密に計測・治療するためのマニピュレーション技術を開発する。

#### ・多節・半硬性内視鏡統合機構

可撓性を制御可能な多節機構と内視鏡を一体化し、低侵襲的な胸部外科手術のための、呼吸動や拍動下で精密かつ安全な手技を可能とする機能を有し、臓器の裏側の疾患部位へのアプローチを実現する機構を開発する。

### （３）トレーニング技術

本研究開発では、術者が本機器を活用して手術訓練を行う環境を提供するため、胸部外科領域の手術を対象とするトレーニングソフトウェアの開発及びコンテンツ開発を行う。

## 3. 達成目標

低侵襲で診断と治療が一体となったインテリジェント手術機器の基盤技術を確立し、それらの技術を融合化して、製品化・実用化の目処を付けるため、下記項目を目標とする。

### 【最終目標（平成23年度末）】

- （１） 直径10mm以下の内視鏡、超音波プローブ・心電用多点電極アレイ、直径が6mm以下でありかつ6自由度以上を有する鉗子等が統合された、心臓、肺の裏側にもアプローチ可能な機構を有すること。
- （２） 力触覚情報等を術者にフィードバックして呈示する操作機構を有すること。
- （３） 計測した情報、内視鏡画像、術前或いは術中の3次元断層画像等を統合する際に、0.2秒以下の時間遅れ（初期校正に要する時間を除く）であり、かつ1.4mm以下の位置誤差（統計的信頼区間5%）であること。
- （４） 非臨床評価試験により開発機器の有用性を示す。その指標として以下を確認すること。
  - （ア） 動物実験により、疾患部位を想定し、拍動及び呼吸動下に位置誤差1mm（統計的信頼区間5%）以下で位置同定できること、かつ、副作用となる血管損傷なく切除などの処置が可能であること。
  - （イ） 動物実験により、胸腔鏡的に回旋枝、右下行枝へのアプローチと吻合などの処置が拍動及び呼吸動下で可能であること。
  - （ウ） 動物実験により、心表面に異常伝導部位を想定し、拍動及び呼吸動下に位置誤差1mm（統計的信頼区間5%）以下で位置同定、処置が可能であること、かつ、その処置に要する時間がカテーテルアブレーション手技の標準的所要時間よりも短いこと。

## 研究開発項目②（１）（ウ）「消化器外科手術用インテリジェント手術機器研究開発」

### 1. 研究開発の必要性

消化器外科においては、がんの中で死因第二位の胃がん（年間約 10 万人）や、近年増加の著しい大腸がんへの早急な対応が喫緊の課題となっている。しかし、低侵襲治療に資する内視鏡手術は、現在、腹部外科の多くの疾患で一般化してきているものの、がん治療への適用は限定的なものとなっている。これは、最初に転移するリンパ節（センチネルリンパ節）の郭清にあたって、内視鏡を用いて微細なセンチネルリンパ節を高い感度で発見する方法が無いこと、操作が難しいことが理由であると考えられる。

また、より革新的な治療法として、収束超音波及びそれを応用する光線／音響化学療法等のエネルギー集中型治療が結石破碎や脳腫瘍手術を対象に臨床研究がなされ、良好な治療成績を挙げているが、消化器のがんを対象にする場合は、体動のため体表面から焦点の位置精度を上げることが困難という課題がある。

こうした中、近年、「経口アプローチによる腹腔内手術」（NOTES ; Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery）が注目され、一部の疾患への適用が試みられている。経口アプローチの利点としては体表面に手術創が残らないだけでなく、がん治療の場合、収束超音波についても、がんに近づいて照射できるため照射精度の向上が期待できること、上記のセンチネルリンパ節の郭清が可能であることが挙げられる。すなわち、経口的に胃壁内側のがん組織を切除し、続いて NOTES により胃壁裏側のセンチネルリンパ節を小さな侵襲で切除することが可能である。しかし、NOTES はすべての操作を経口的にアクセスする内視鏡を通じて行うため、手技の難易度がさらに高いという課題がある。これらの状況を踏まえ、本研究開発では、上記の問題を解決するため、胃がんをはじめとする消化器のがんを対象として、NOTES を含む経口的アプローチによる治療推進に資するインテリジェント手術機器の研究開発を行う。

### 2. 研究開発の具体的内容

本研究開発では、消化器のがん手術特有の以下の研究開発を行い、消化器外科領域のインテリジェント手術機器を開発する。

また、以下の研究開発項目に加えて「研究開発項目②（１）（ア）脳神経外科手術用インテリジェント手術機器研究開発」の「（１）力触覚計測技術」、「（２）（ア）リアルタイム情報統合・呈示技術」、「（２）（イ）ロボット基盤ウェア技術」、「（２）（ウ）手術戦略ヘッドクォータ技術」、「（３）（ア）力覚呈示操作機構技術」の研究成果を活用し、消化器外科領域に適したシステムを構築することが求められる。

#### （１）リアルタイムセンシング技術

病変部と健常部の判別を安全かつリアルタイムに行い、NOTES による消化器のがんの手術に有効なリアルタイムセンシングを実現するため、以下の研究開発を行う。

##### （ア）局所生理情報計測

治療部位における局所的な血流情報及び腫瘍輪郭等の情報を計測するための超音波センサ等を立体内視鏡と組合せ、がん組織の検出が可能でセンサシステムを開発する。なお、超音波センサについては「（３）（イ）収束超音波誘導技術」における超音波トランスデューサーと一体化することが望ましい。

##### （イ）内視鏡的分子イメージングによるリンパ節可視化技術

内視鏡下でリンパ特異的な物質を局所に注入して、これを超音波センサにより観察、検出することで、従来の光学的検出法では検出できないセンチネルリンパ節を厚みのある組織を通して可視化する技術を開発する。

#### （２）情報処理技術

##### ・擬似 3D 可視化技術

内視鏡に一体化された小型の超音波センサで撮像した 2 次元断層像を組み合わせることで擬似的に 3 次元画像化するための画像処理技術を開発する。

#### （３）マニピュレーション技術

本研究開発では、経口アプローチによる消化器のがんの手術に有効なマニピュレーション技

術として以下を開発する。

(ア) 多節・半硬性内視鏡統合機構

可撓性を制御可能な多節機構を持つマニピュレータと内視鏡を一体化し、経ロアプローチ治療で使用可能な機構を開発する。

(イ) 収束超音波誘導技術

光線／音響化学療法のための超音波トランジェンダーを多節・半硬性内視鏡統合機構の先端に組み込み、腫瘍部へ収束超音波を誘導する技術を開発する。

(4) トレーニング技術

本研究開発では、消化器外科領域の本開発機器を用いた手術を対象とするトレーニングソフトウェアの開発及びコンテンツ開発を行う。

### 3. 達成目標

低侵襲で診断と治療が一体となったインテリジェント手術機器の基盤技術を確立し、それらの技術を融合化して、製品化・実用化の目処を付けるため、下記項目を目標とする。

【最終目標（平成 23 年度末）】

- (1) 直径 10mm 以下の半硬性内視鏡、収束超音波プローブ、2 本以上の微細鉗子及び微細切子が統合された機構を有すること。
- (2) 力触覚情報等を術者にフィードバックして呈示する操作機構を有すること。
- (3) 収束超音波の標的に対する焦点位置誤差が 2mm 以内（統計的信頼区間 5%）であること。
- (4) 計測した情報、内視鏡画像、術前或いは術中の 3 次元断層画像等を統合する際に、0.2 秒以下の時間遅れ（初期校正に要する時間を除く）であり、かつ 1.4mm 以下の位置誤差（統計的信頼区間 5%）であること。
- (5) 非臨床評価試験により開発機器の有用性を示す。その指標として以下を確認すること。
  - (ア) 実験動物にて、経消化器アプローチによる腫瘍切除を模した手術を行い、開発機器を用いない経消化器アプローチの手術の所要時間より短いこと。
  - (イ) ポートでの漏出がない等安全に実施できること。
  - (ウ) リンパ節同定用超音波造影剤を用いてセンチネルリンパ節に相当する直径 2mm 以下のリンパ節が可視化できることを示すこと。

#### 研究開発項目②（2） 「高精度 X 線治療機器の研究開発」

##### 1. 研究開発の必要性

がん患者数は増加傾向にあり、がんによる死亡者数・率の減少及びがん患者のQOL向上並びにがんの診断・治療に係る医療費の抑制を実現するための早急な対策が求められている。

がんの治療において、放射線治療は顕著な効果が見込まれる治療技術として期待され、患者の身体的負担を軽減する、臓器機能を温存しやすい低侵襲治療として、患者のQOLの向上が期待できる。なかでも、X線放射線治療装置は対象となる疾患の適用範囲が広く、照射技術の精度向上により、高い治療効果が期待されている。さらなる効果的なX線治療を加速するためには、正常細胞への影響を最小限に抑え、がんだけに選択的に照射する技術を確立することが望まれている。そこで、最適な治療を実現する高精度X線治療機器及び治療計画策定支援技術の研究開発を実施する。

##### 2. 研究開発の具体的内容

以下の研究開発を実施し、事業終了後直ちに臨床研究を開始できるレベルに達することを目指す。毎年実施する運営会議及び平成 24 年度に実施する中間評価の結果に基づき、達成目標、研究開発体制、研究開発費の見直しを実施する。

がんをより早期のステージで高精度に診断する技術と連携して、有望な要素技術を組み合わせることにより、がんをより早期のステージで高精度に治療する小型のプロトタイプシステムを開発する。

(1) 小型高出力 X 線ビーム発生装置の開発

健常部位への影響を最小限に抑えた治療を実現するため、小型で高出力のビームを多方向から精緻に照射可能な X 線ビーム発生装置を開発する。

(2) 動体追跡が可能な高精度 X 線照射装置の開発

複雑に動く臓器の限局性の早期がんに対しても正確な位置照射が可能な、高精度 X 線照射制御

技術を開発する。

(3) 治療計画作成支援技術の開発

種々の画像診断データに基づき、X線ビームの照射方向、強度、最適化等の治療計画作成を支援する技術を開発する。

(4) 治療検証技術の開発

放射線照射時に、実際に照射されている位置及び線量をリアルタイムで検証し、実際の照射野や治療計画に反映できる技術を開発する。

### 3. 達成目標

#### 【中間目標（中間評価まで）】

以下の要素技術について開発を行う。

(1) 小型高出力X線ビーム発生装置の開発

・小型高出力X線ビーム発生に必要な基盤技術の確立

(2) 動体追跡が可能な高精度X線照射装置の開発

・動体追跡照射に必要な基盤技術の確立

(3) 治療計画作成支援技術の開発

・治療計画作成を支援する基盤技術の確立

(4) 治療検証技術の開発

・実際に照射されている位置及び線量をリアルタイムで検証する基盤技術の確立

#### 【最終目標（平成26年度末）】

上記の要素技術を組み込んだ小型の超高精度X線治療機器のプロトタイプを開発し、臨床評価に適用するための検証を行う。

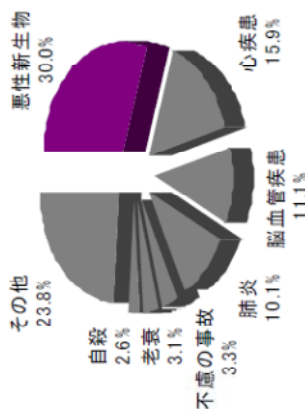
# がん

## 年間 100 万人の治療に対応できる技術と体制の確立

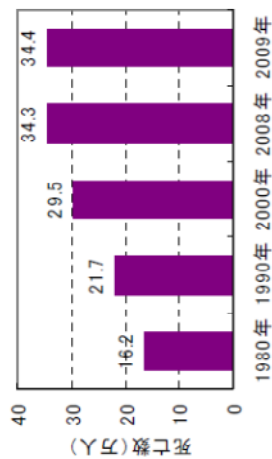
### ■ 疾患の位置づけ

- 2009 年のがんによる死亡者は 34.4 万人となり、長年、我が国の死因の最上位という状況が続いている。国民の寿命が延伸され、感染症等の他の疾患の克服が進んだ結果、がん患者は増加している。
- がん医療が進歩し、がんが治ると次のがんになる等、近年は 1 人で 2 つ 3 つのがんを持つ人も増えたことが、がんが増えた背景の 1 つでもある。
- 固形腫瘍の治療は、早期発見技術の進歩や分子標的薬、低侵襲治療技術、放射線治療技術等の努力によって治療率が高められてきた。今後も様々な診断・治療技術の開発が進められることで、未来はがんが国民にとって深刻ではない疾患になっていくと考えられる。
- 一方で、浸潤と転移はがんの本質であり、特に転移メカニズム解明は今後の基礎研究の進展を待たなければならない。腫瘍塊を除去する一方で、全身に拡散するがん細胞に医療がどう向き合っていくかは、測定・定量化技術等を含めて、まだこれからの課題といえる。

### ◆ 主な死因別死亡数の割合（2008 年）

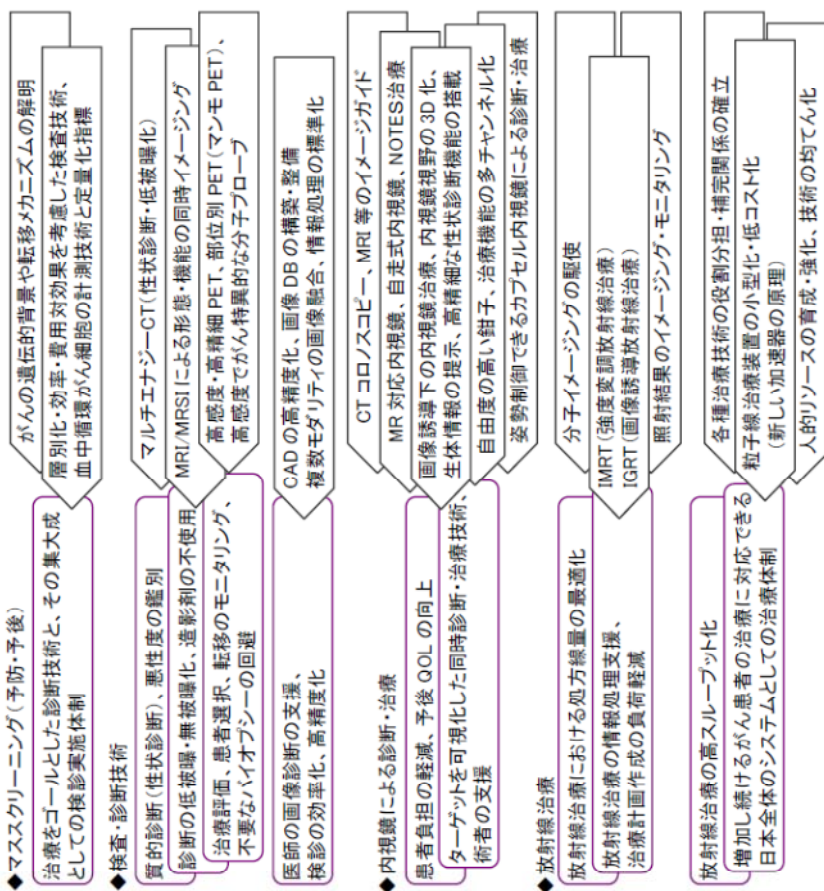


### ◆ がんによる死亡数の推移



※厚生労働省「平成 21 年人口動態統計の年間推計」および「平成 20 年人口動態統計月報年計（概数）の概況」よりグラフ作成

### ■ ニーズと課題解決に向けた技術開発のアプローチ



### ■ 2030 年の医療

- がんの遺伝的背景や転移メカニズムの解明が進み、局所治療は安全に短時間の処置で治る状況が実現すると考えられる。患者の病態や生活に応じて、それぞれの治療技術が役割分担・補完し合い、日本全体システムとして多数のがん患者の治療に対応できる体制構築も望まれる。

＜がん＞ 技術ロードマップ 1/2

研究開発シナリオ	2015年	2020年	2025年	2030年	2030年の姿
1. 早期発見と診断の精密化	<ul style="list-style-type: none"> <li>● CADIによる画像診断支援と検診の効率化。</li> <li>● 複合モダリティの開発による早期診断精度の向上。</li> <li>● 新たなトレーサーの開発によるPETの早期診断精度向上。</li> <li>● 半導体PETによる診断率向上。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 分子イメージングによる早期がんの診断法の普及。</li> </ul>			<p>★ 早期がんでは2010年の段階で、既に90%以上の治療率が外科治療、放射線治療共に達成されており、早期肺がんに関しては今後20年間は特に機械的画像診断・治療への寄与が期待され、治療においては低侵襲化とリアルタイム化が進むであろう。"肺がんは早期であれば治る病気、薬に治る病気"となるであろう。</p> <p>★ 課題は進行がんであり、粒子線治療や線量率を可変できる放射線治療が中心となり、薬物治療ではDDS併用による治療効果の向上、粒子線治療やX線治療の向上と相まって"進行がんでも半分の人は治る(5年生存率50%以上)"が達成されると期待される。</p>
2. 早期・低侵襲治療技術 (1) 外科的療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 低侵襲手術、短時間手術を可能にするデバイスの開発。</li> <li>● 硬性内視鏡(胸腔鏡)を主とする微細操作手術マニピュレータシステムの実用化。切除困難部位の外科治療。</li> <li>● ナビゲーション手術とマニピュレータと診断治療装置が融合。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 再生医療との融合による</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 再生医療との融合による</li> </ul>		<p>★ 課題は進行がんであり、粒子線治療や線量率を可変できる放射線治療が中心となり、薬物治療ではDDS併用による治療効果の向上、粒子線治療やX線治療の向上と相まって"進行がんでも半分の人は治る(5年生存率50%以上)"が達成されると期待される。</p>
(2) 放射線治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 早期肺がんの放射線治療の治癒率と安全性の確立と普及。</li> <li>● 微小がんのミニマムリスク放射線治療が普及。</li> <li>● PETと放射線治療機器の融合による精度向上。</li> <li>● リアルタイム放射線治療と高スループット化。</li> <li>● Adaptive 放射線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● マイクロビーム放射線治療と高スループット化。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● リアルタイム放射線治療と高スループット化。</li> </ul>		<p>★ 課題は進行がんであり、粒子線治療や線量率を可変できる放射線治療が中心となり、薬物治療ではDDS併用による治療効果の向上、粒子線治療やX線治療の向上と相まって"進行がんでも半分の人は治る(5年生存率50%以上)"が達成されると期待される。</p>
3. 経過観察・維持、フォローアップ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PET等を用いた複合モダリティによる診断精度が向上。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治療後の生体モニタリング。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治療後の生体モニタリング。</li> </ul>		
1. 早期発見と診断の精密化	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 採取された少量の組織を用いた腫瘍の発現する蛋白や遺伝子情報を解析。患者個々の情報に応じたターゲット治療の実現。</li> <li>● 新たなトレーサーの開発によるPETの早期診断精度向上。</li> <li>● マンモグラフィに対するCAD。</li> <li>● MRPによる診断率の向上。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 超音波診断機器およびMRP等の診断精度が向上し、ターゲット治療に画保診断が有用となる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 超音波診断機器およびMRP等の診断精度が向上し、ターゲット治療に画保診断が有用となる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 分子イメージングによる早期がんの診断法の普及。</li> </ul>	<p>★ 乳がんの罹患率は今後も上昇することが予想されるが、早期発見の技術や治療法の改善により、乳がんの死亡率は減少へと向かう。乳がんに関しては2010年の段階で既に縮小手術が確立されており、今後20年間はさらにエビデンスが積み重ねられ、非手術へ加速し、化学療法、内分泌治療等の薬物治療が中心となることが予想される。</p> <p>★ その機軸に沿った診断治療機器開発と、罹患数が多くなる疾患(特にセクター化)はむしろ普及型、小型化に重点が期待される。</p> <p>★ "コスメシス(乳房)を保って十分に治るがん"と認識されるであろう。再発治療でも高いOOLが維持され、治療症例も見られるようになる。</p>
2. 早期・低侵襲治療技術 A. 局所治療 (1) 外科的療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 手術と放射線治療による乳房温存療法。</li> <li>● X線外部照射による局所治療。</li> <li>● 組織内照射を用いた放射線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 手術前の薬物治療や放射線治療で完全な切除や経皮的ラジカル治療により根治が得られ、より整容性に優れた治療を実現。</li> <li>● マイクロビーム放射線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 手術前の薬物治療や放射線治療で完全な切除が得られた場合には、手術を行わずにがんを治すことが可能となる。</li> <li>● 再生医療による術後</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 再生医療による術後の乳房再建。</li> </ul>	<p>★ 乳がんの罹患率は今後も上昇することが予想されるが、早期発見の技術や治療法の改善により、乳がんの死亡率は減少へと向かう。乳がんに関しては2010年の段階で既に縮小手術が確立されており、今後20年間はさらにエビデンスが積み重ねられ、非手術へ加速し、化学療法、内分泌治療等の薬物治療が中心となることが予想される。</p> <p>★ その機軸に沿った診断治療機器開発と、罹患数が多くなる疾患(特にセクター化)はむしろ普及型、小型化に重点が期待される。</p> <p>★ "コスメシス(乳房)を保って十分に治るがん"と認識されるであろう。再発治療でも高いOOLが維持され、治療症例も見られるようになる。</p>
(2) 放射線治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 手術と放射線治療による乳房温存療法。</li> <li>● X線外部照射による局所治療。</li> <li>● 組織内照射を用いた放射線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 手術前の薬物治療や放射線治療で完全な切除が得られた場合には、手術を行わずにがんを治すことが可能となる。</li> <li>● マイクロビーム放射線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 手術前の薬物治療や放射線治療で完全な切除が得られた場合には、手術を行わずにがんを治すことが可能となる。</li> <li>● 再生医療による術後</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 再生医療による術後の乳房再建。</li> </ul>	<p>★ 乳がんの罹患率は今後も上昇することが予想されるが、早期発見の技術や治療法の改善により、乳がんの死亡率は減少へと向かう。乳がんに関しては2010年の段階で既に縮小手術が確立されており、今後20年間はさらにエビデンスが積み重ねられ、非手術へ加速し、化学療法、内分泌治療等の薬物治療が中心となることが予想される。</p> <p>★ その機軸に沿った診断治療機器開発と、罹患数が多くなる疾患(特にセクター化)はむしろ普及型、小型化に重点が期待される。</p> <p>★ "コスメシス(乳房)を保って十分に治るがん"と認識されるであろう。再発治療でも高いOOLが維持され、治療症例も見られるようになる。</p>
B. 全身療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗癌剤の分子構造を変えるなどの技術により、副作用の少ない薬剤が開発され、治療効果が高まる。</li> <li>● PETの感度・空間分解能が向上、半導体検出器も実用化され、転移モニタリングの診断精度が向上し、再発治療の効果判定も標準化される。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗癌剤の分子構造を変えるなどの技術により、副作用の少ない薬剤が開発され、治療効果が高まる。</li> <li>● PETの感度・空間分解能が向上、半導体検出器も実用化され、転移モニタリングの診断精度が向上し、再発治療の効果判定も標準化される。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗癌剤の分子構造を変えるなどの技術により、副作用の少ない薬剤が開発され、治療効果が高まる。</li> <li>● PETの感度・空間分解能が向上、半導体検出器も実用化され、転移モニタリングの診断精度が向上し、再発治療の効果判定も標準化される。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 分子標的治療や免疫治療がターゲット治療の中心となる。</li> </ul>	<p>★ 抗癌剤の分子構造を変えるなどの技術により、副作用の少ない薬剤が開発され、治療効果が高まる。</p> <p>★ PETの感度・空間分解能が向上、半導体検出器も実用化され、転移モニタリングの診断精度が向上し、再発治療の効果判定も標準化される。</p>
3. 経過観察・維持、フォローアップ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 腫瘍マーカー(PSA)による血清診断。</li> <li>● プロテオミクスを取り入れた血清・尿生化学診断法。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 腫瘍マーカー(PSA)による血清診断。</li> <li>● プロテオミクスを取り入れた血清・尿生化学診断法。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 腫瘍マーカー(PSA)による血清診断。</li> <li>● プロテオミクスを取り入れた血清・尿生化学診断法。</li> </ul>		<p>★ 腫瘍マーカー(PSA)による血清診断。</p> <p>★ プロテオミクスを取り入れた血清・尿生化学診断法。</p>
1. 早期発見と診断の精密化	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 硬性内視鏡(胸腔鏡)をベースとする微細操作手術マニピュレータシステムの実用化。</li> <li>● 画像誘導下手術のためのマニピュレータと画像診断装置が融合。</li> <li>● 短時間手術を可能にするデバイスの開発。</li> <li>● 新たな線源を用いた小線源治療。</li> <li>● 運送子治療併用放射線治療。</li> <li>● 強度変調粒子線治療。</li> <li>● 小形化粒子線治療。</li> <li>● レーザー駆動マイクロ粒子線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 新たな線源を用いた小線源治療。</li> <li>● 運送子治療併用放射線治療。</li> <li>● 強度変調粒子線治療。</li> <li>● 小形化粒子線治療。</li> <li>● レーザー駆動マイクロ粒子線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 新たな線源を用いた小線源治療。</li> <li>● 運送子治療併用放射線治療。</li> <li>● 強度変調粒子線治療。</li> <li>● 小形化粒子線治療。</li> <li>● レーザー駆動マイクロ粒子線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 新たな線源を用いた小線源治療。</li> <li>● 運送子治療併用放射線治療。</li> <li>● 強度変調粒子線治療。</li> <li>● 小形化粒子線治療。</li> <li>● レーザー駆動マイクロ粒子線治療。</li> </ul>	<p>★ 前立腺がんは男性の7割以上が壮年期以降に発症する重要な疾患と位置づけられ、低侵襲な放射線治療が中心となる可能性が高い。治療装置の小型化やコストダウンが重要な観点である。</p>
2. 早期・低侵襲治療技術 (1) 外科的療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 硬性内視鏡(胸腔鏡)をベースとする微細操作手術マニピュレータシステムの実用化。</li> <li>● 画像誘導下手術のためのマニピュレータと画像診断装置が融合。</li> <li>● 短時間手術を可能にするデバイスの開発。</li> <li>● 新たな線源を用いた小線源治療。</li> <li>● 運送子治療併用放射線治療。</li> <li>● 強度変調粒子線治療。</li> <li>● 小形化粒子線治療。</li> <li>● レーザー駆動マイクロ粒子線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 新たな線源を用いた小線源治療。</li> <li>● 運送子治療併用放射線治療。</li> <li>● 強度変調粒子線治療。</li> <li>● 小形化粒子線治療。</li> <li>● レーザー駆動マイクロ粒子線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 新たな線源を用いた小線源治療。</li> <li>● 運送子治療併用放射線治療。</li> <li>● 強度変調粒子線治療。</li> <li>● 小形化粒子線治療。</li> <li>● レーザー駆動マイクロ粒子線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 新たな線源を用いた小線源治療。</li> <li>● 運送子治療併用放射線治療。</li> <li>● 強度変調粒子線治療。</li> <li>● 小形化粒子線治療。</li> <li>● レーザー駆動マイクロ粒子線治療。</li> </ul>	<p>★ 前立腺がんは男性の7割以上が壮年期以降に発症する重要な疾患と位置づけられ、低侵襲な放射線治療が中心となる可能性が高い。治療装置の小型化やコストダウンが重要な観点である。</p>
(2) 放射線治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 強度変調(IMRT)放射線(X線)治療。</li> <li>● 小線源治療。</li> <li>● 粒子線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 強度変調(IMRT)放射線(X線)治療。</li> <li>● 小線源治療。</li> <li>● 粒子線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 強度変調(IMRT)放射線(X線)治療。</li> <li>● 小線源治療。</li> <li>● 粒子線治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 強度変調(IMRT)放射線(X線)治療。</li> <li>● 小線源治療。</li> <li>● 粒子線治療。</li> </ul>	<p>★ 前立腺がんは男性の7割以上が壮年期以降に発症する重要な疾患と位置づけられ、低侵襲な放射線治療が中心となる可能性が高い。治療装置の小型化やコストダウンが重要な観点である。</p>
3. 経過観察・維持、フォローアップ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● プロテオミクスを取り入れた血清・尿生化学診断法。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● プロテオミクスを取り入れた血清・尿生化学診断法。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● プロテオミクスを取り入れた血清・尿生化学診断法。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治療後の生体モニタリング。</li> </ul>	<p>★ プロテオミクスを取り入れた血清・尿生化学診断法。</p> <p>★ 治療後の生体モニタリング。</p>



＜がん＞ 技術ロードマップ 2/2

研究開発シナリオ		2015年	2020年	2025年	2030年
消化管がん	1. 早期発見と診断の精密化	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 拡大内視鏡診断。</li> <li>● ミクロ・病理的内視鏡診断。</li> <li>● リンパ節転移の診断率の向上による治療選別。</li> <li>● 特殊光を用いた内視鏡。</li> <li>● カブセル内視鏡小腸診断。</li> <li>● CTコロスコピーの開発。</li> <li>● MR下内視鏡に臓器の4D撮影機能を搭載。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 複合技術によるナビゲーション内視鏡。</li> <li>● 分子プローブを用いた高精度内視鏡診断。</li> <li>● 病変、リンパ節転移の範囲・到達度の診断精度向上。</li> <li>● 自走式カブセル内視鏡診断。</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● 消化管がんに関する将来的にも内視鏡が診断治療をリードしよりその適応範囲が広がっていく。</li> <li>● 本邦がリードしていた内視鏡分野も海外との競争が激化しており、新技術開発は極めて迅速に推移していく。</li> <li>● 熟練を要しない普及型で高精度な内視鏡診断治療が次々と登場し、ミクロ診断や超低侵襲治療が達成される。</li> </ul>
	2. 早期・低侵襲治療技術	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 内視鏡的粘腫切除。</li> <li>● 経内視鏡的管腔外治療NOTES。</li> <li>● Single port 腹腔鏡治療。</li> <li>● 内視鏡的全層切除。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 内視鏡的レーザー治療。</li> <li>● 画像ナビゲーション内視鏡(軟性、硬性)手術。</li> <li>● マニピュレータ内視鏡治療の開発。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● マイクロビームX線を用いた超低侵襲治療。</li> <li>● DDSやナノテクノロジーによる難治がんの放射線増感治療。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 自走式カブセル内視鏡によるがん治療や止血。</li> </ul>
	(2)放射線治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>● X線をを用いた腫瘍・リンパ節転移を含めた癌領域治療。</li> <li>● 異物治療併用粒子線治療による臓器温存治療。</li> </ul>			
	3. 経過観察・維持・フォローアップ				
関連技術分野シナリオ					
	創薬・DDS、バイオ・再生医療			<ul style="list-style-type: none"> <li>● これまで切除困難であった部位の再生臓器による適応拡大。</li> <li>● 再生医療による術後の乳房再建。</li> </ul>	
	精密機械工学、材料・ナノテクノロジー		<ul style="list-style-type: none"> <li>● ナノ金属粒子を用いた放射線治療の増感。</li> </ul>		
	IT・ネットワーク技術	<ul style="list-style-type: none"> <li>● テレパシロロジーの普及による迅速病理診断と迅速治療。</li> <li>● 地域医療情報圏のEHRの普及、広域な医療連携による遠隔診断の拡大。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 地域EHRの連携による国民的EHRへの発展。</li> <li>● グループ医療の高度化(医療情報の広域共有、健康、福祉、介護との情報交換・共有)。</li> <li>● 大量情報処理に対応可能なIT技術、診断画像・遺伝子・疾患関係データベースの高度化・体系化、発症リスクに関する生体機能評価技術。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治療後の生体モニタリング。</li> <li>● 知識データベースの予防医療への活用。</li> </ul>	

## 事前評価書

		作成日	平成 22 年 2 月 22 日
1. 事業名称 (コード番号)	がん超早期診断・治療機器の総合研究開発		
2. 推進部署名	バイオテクノロジー・医療技術開発部		
3. 事業 概要	<p>(1) 概要:</p> <p>①超早期高精度診断システムの研究開発                  (ア)画像診断システムの研究開発                  (イ)病理画像等認識技術の研究開発                  (ウ)血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発</p> <p>②超低侵襲治療システムの研究開発                  (ア)内視鏡下手術支援システムの研究開発                  (イ)高精度 X 線治療機器の研究開発</p> <p>(2) 事業費総額 約 50.0 億円 (予定)</p> <p>(3) 事業期間: 平成 22 年度～26 年度 (5 年間)</p>		
4. 評価の検討状況	<p>(1) 事業の位置付け・必要性</p> <p>我が国では、年間 50 万人が新たにがんと診断され、約 30 万人が死亡しており、先進国の中でもがん患者数・死亡率共に上昇している数少ない国である。そのため、がんによる死亡者数の減少に資する早急な対応が必要とされている。</p> <p>がんでは特定のステージを越えると 5 年生存率の急激な低下が生じ、治療法選択の幅が狭まる。この 5 年生存率の急激な低下をもたらすステージより前にがんを発見することで、治療法の選択肢が広がり、治療効果の飛躍的な改善が期待できる。したがって、このステージでのがんを見落とし無く効率的に検出し、治療を開始できるようにすることが、がんによる死亡率の低減のためには必要である。</p> <p>また、我が国における現在のがん治療法は、開腹手術などに代表される外科的治療が中心となっている。しかし、より患者の QOL を向上させ、早期の社会復帰を実現するためには、患者への侵襲性が低く、入院期間が短い治療技術の確立が緊急の課題となっている。そのため、内視鏡・腹腔内鏡等による、より侵襲性の低い外科的な治療法や患者への身体的負担が少なく臓器機能を温存しやすい放射線治療が求められている。これらの新たな治療法は予後を改善する効果も備えており、がんによる死亡率の低下のためにも必要である。</p>		

## (2) 研究開発目標の妥当性

### <目標>

本プロジェクトでは、がんの診断・治療の革新を一体の課題として捉え、多様な治療法選択が可能なより早期のステージのがんに対して、治療方針を決定するために必要ながん性状、並びに位置に関する正確な情報を確実に取得し、得られた診断情報に基づく侵襲性の低い治療を可能とすることで、がんによる死亡率を低下させることを目的とする。

診断機器システムとしては、分子プローブ等の薬剤並びにそれらの薬剤を用いる高感度・高解像度な画像診断装置、病理診断の効率・信頼性を向上させる病理診断支援機器システム、遺伝子診断の信頼性を向上させる検体前処理技術を備えた遺伝子検査システム等を開発する。治療機器システムとしては、より侵襲性の低い外科的治療を実現する内視鏡下手術支援システム並びに高精度で容易なオペレーションを可能とする放射線治療機器システムを開発する。

本プロジェクトで開発した機器システムを広く普及させることで、がん対策推進基本計画(厚生労働省)が目指している「がんの年齢調整死亡率の20%減少」という全体目標に貢献する。

### <妥当性>

より早いステージでの治療方針の決定に資する診断技術や、より低侵襲な手術機器・治療機器の開発は、最適な治療法の提供や患者のQOL向上に資するもので、本研究開発及び研究開発内容はNEDOで実施するのに妥当なものだと判断する。

## (3) 研究開発マネジメント

研究開発全体の管理・執行に責任を有するNEDOは、経済産業省及び研究開発実施者と密接な関係を維持しつつ、プログラム並びに本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。具体的には、事業実施後に設置される研究開発委員会等における外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、四半期に一度程度プロジェクト全体の運営委員会を開催し、事業全体の進捗・連携等について報告を受けると共に本事業の進捗に関して責任を持つ。

## (4) 研究開発成果

我が国のがん死亡者数は年間約30万人(死因の約30%)で、第1位を占めている。2005年度の国民一般診療医療費24兆9,677億円のうち、がんに係る医療費は3兆535億円と全体の約12%を占め、前年度と比して約10%増加している。本プロジェクトにおいて研究開発を目指すがん診断システム及び低侵襲治療機器は、患者のQOLの向上に貢献し、がんによる死亡者数・死亡率の低減を図る。

## (5) 実用化・事業化の見通し

がん超早期診断及び低侵襲治療は今後、患者数の増加が見込まれるため、普及することが期待される。また、世界的にも注目されている研究分野であり、我が国において有用な技術が開発されれば、欧米を中心とした海外でも普及することが期待される。

#### (6) その他特記事項

NEDO POST1 において、超早期高精度診断システムの研究開発については「信頼性のより高い診断、日常検診の推進が重要である。」等の有効性を支援するコメントいただいた。また、超高精度低侵襲治療機器の研究開発については「診断システムと治療機器との連携が重要である。」「コンピュータ技術を駆使した体内標的の位置や形状を認識し、最適な線量分布を高速計算する治療計画や適応的な照射技術の開発が重要である」等の有効性を支援するコメントを多数いただいている。

また、本プロジェクトは、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目的とする「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施するものであり、また「技術戦略マップ 2009(経済産業省)」における医療機器分野の技術マップにおける主要な臨床ニーズ「生体モニタリング」「診断の高精度化、精密化」、「診断・治療の一体化」に位置付けられている。

さらに、新たに策定された「新成長戦略(基本方針)～輝きのある日本へ～」(平成 21 年 12 月)では、ライフ・イノベーションによる健康大国戦略を示し、「医療・介護・健康関連サービスの需要に見合った産業育成と雇用の創出、新規市場約 45 兆円、新規雇用約 280 万人」の目標を設定し、日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発推進を実施策の 1 つとして掲げている。

#### 5. 総合評価

本プロジェクトのうち、「超早期高精度診断システムの研究開発」では、がん患者の治療方針の早期決定に資する情報の獲得及び治療可能な段階でのがんの見落としを無くすことを目指す診断機器・システムを実現することで、早期の治療に結びつくことを可能とし、がんによる死亡率の減少に貢献することが期待される。

また、「超低侵襲治療機器システムの研究開発」では、低侵襲な外科的治療機器及び放射線治療機器の実現を目指すことで、現在よりもより低侵襲で患者の QOL を向上させる治療を提供できることが期待される。

本プロジェクトは、産業界や研究者が単独で実施することが不可能で、産学官の有機的連携の元で実施する必要のある研究開発であり、産学官連携によるプロジェクトマネジメントの経験豊富な NEDO でなければ実施・マネジメント出来ないと判断する。

・パブリックコメント募集の結果

(平成 22 年 3 月 16 日公開、基本計画案の変更はせず)

1. パブリックコメント募集期間

平成 22 年 2 月 22 日～平成 22 年 3 月 3 日

2. パブリックコメント投稿数<有効のもの>

計 22 件

3. パブリックコメントの内容とそれに対する考え方

ご意見の概要	ご意見に対する考え方
全体について	
<p>[意見 1] &lt;がん経験とがん対策の必要性&gt;(4 件)</p> <p>○早期発見と言われましたが、結果的には肝臓に転移して、今後の再転移に怯える毎日です。超早期に発見できていれば、もう少し安心した老後の生活を送ることが出来たはずとの思いは、払拭できません。(現在満70歳)又、現在健康保険の適用にならない最先端の治療にも、費用の面で簡単には実行できません。なぜ、自分が癌に罹ったのか?との自問自答に苦しむ毎日です。自分が悩み・苦しみを妻に見せるわけには、出来ません。1日も早く癌を克服して頂きたいです。どうぞ、宜しくお願い致します。</p> <p>○一昨年の 8 月に母が胆管癌で他界しました。無くなる 1 年ほど前から不調を訴えており、色々な検査を受けましたが原因が分からず、癌が発見された時にはすでに手遅れの状態でした。もっと早く発見することはできればなんらかの手を打てたのではないかと、残念でなりません。ぜひ超早期癌の検出技術を開発し、実用化していただくため国の支援をしていただきたく、ご意見をお送りいたします。</p>	<p>貴重なご意見ありがとうございました。</p> <p>治療すべきがんを早期に発見し、ひとに優しい治療機器の実用化に努力いたします。</p>
<p>○周りを見渡してみても「癌」という病気の浸透が急速に高まっていると思います。自分の父は前立腺がんが5年前に他界、妻の義父も6年前に腎臓がんが他界をしております。がん治療のため、高額な費用・家族による送迎・患者の治療による疲労等多方面に渡っての負担と時間と費用は相当なもので、治療を受けられない人も見えました。成果物として掲題の件が目の目をみたら、患者・家族の負担も少なく、世の中に貢献していくものと思います。</p> <p>○「健康安心イノベーションプログラム」の中にX線治療機器の研究開発があるのを見て意を強くしました。かつて、部下が病(がん)に倒れた際、治療に苦痛を覚え、結果として最後に会うことができませんでした。また、高齢に達した私自身、何時がんに倒れるかも知れないという恐怖心をぬぐい去ることが出来ません。患者の身体的負担を軽減するX線治療器の開発は日々の生活にも安心感をもたらすことでしょう。是非とも「高精度X線治療器の研究開発」を協力を促進して頂きたいと思ます。</p>	
<p>[意見 2] &lt;ナショナルプロジェクトへの期待&gt;(2 件)</p> <p>○民間企業の独自努力だけでは達成困難な事業と感じます。身近な人間を癌で亡くしたこともあり、大変興味深いプロジェクトと思っていますので、一国民として是非、成果があがるようなプロジェクトの強力な推進を希望します。</p> <p>○国内における新技術の開発により患者の経済的な負担を減らしつつ、がんによる死亡率を低下させることは、技術先進国日本の重要課題であり、是非ともその実現に向けたプロジェクトへの支援を強く希望します。</p>	<p>貴重なご意見ありがとうございました。</p> <p>産学連携を進め、診断・治療を一体的に研究開発することにより成果の早期実現を目指します。</p>

<p>[意見 3] &lt;超早期診断への期待&gt;</p> <p>○がんは局所にとどまっている段階でのみ、外科的摘出や放射線治療等の意味ある医療行為ができます。ステージ後半になれば、がん治療と呼ばれているものは単なる延命行為に過ぎなくなり、患者の生活水準の回復にどれほど寄与するものでありましょうか？その段階での費用対効果は極めて厳しい数字になると思います。抗がん剤の開発に金をかけるぐらいなら、早期発見ができる技術開発に金をかけるべきだと思います。延命治療にお金をかけるのはやめてください。</p>	<p>貴重なご意見ありがとうございました。</p> <p>治療すべきがんを早期に発見できれば、多様な治療法の選択肢があることから、治療効果の飛躍的な改善が期待できると考えています。早期発見ができる技術開発に努力します。</p>
<p>[意見 4] &lt;治療機器研究開発への期待&gt;(8件)</p> <p>○日本の癌死亡率は、長寿という理由もあるが、他国に比べて極めて高い。従って、癌を克服することは、国家が取り組む最重要課題である。欧米と比べて、放射線によるがん治療は日本ではまだ認知度が低く、精通している医師も少ない。しかし、この治療法は、ほぼすべての悪性腫瘍に対して有効であり、特にがんの初期治療に適しているなどのすぐれた特性を持っている。早急に、「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」を推進すべきである。</p> <p>○国内の放射線治療分野における放射線治療装置および放射線治療計画装置は海外製品が主流となっている。特に、放射線治療計画装置は国内で開発・販売していた企業は過去にあったが、すべて撤退しているのが現状である。これは放射線治療技術の向上と放射線治療装置の高度化により、放射線治療計画装置を単独で開発するのが難しくなってきたことがあげられる。このままの状態が続けば、国内での放射線治療計画装置のソフトウェアの開発は一段と難しくなり、海外製品にまったく追従できなくなると考えられる。高精度 X 線治療機器の研究開発のプロジェクトでは、放射線治療装置と放射線治療計画装置が一体化して開発を行う趣旨である。このプロジェクトが完成し、製品が実用化されれば、10年後の国内の放射線治療分野において一筋の光明となりえるのではないかと。</p>	<p>貴重なご意見ありがとうございました。</p> <p>高度な X 線治療機器・システムの開発を通じて、患者さんの QOL の向上と、早期の社会復帰の実現に貢献します。</p>

<p>○米国では強度変調放射線治療 (IMRT) が放射線治療全体の半数以上で実施されているとのことですが、日本では1割以下の実施です。要因はいくつかありますが、その1つに高精度 X 線治療機器・治療計画策定支援技術の開発があげられます。これらの開発と普及によって、がん治療の成績が 10%改善されれば、年間の死者数は数万人減少することになります。したがって、本プロジェクトの与える社会的影響は非常に大きいと思います。</p> <p>○患者の身体的負担を軽減する X 線治療器の開発は日々の生活にも安心感をもたらすことでしょう。是非とも「高精度 X 線治療機器の研究開発」を促進して頂きたいと思います。</p> <p>○今後のがん治療では、QOL の向上を望みます。がん細胞は取り除いたが、生活に支障が出るようでは、豊かな生活が望めないからです。そのようなことから、「超低侵襲治療機器システムの研究開発」に大きな期待をします。もし、これができるならば、がん治療の大変革だと思います。</p> <p>がん治療の選択肢を増やすことは、患者にとっても重要なことと考えます。欧米では、外科手術と化学療法、放射線治療が使われており、患者に最も良い治療方法が選択されると聞いています。それに対して、日本では放射線治療が遅れていると聞いています。これは、患者にとって不幸なことと考えます。「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」で、欧米並みのがん治療装置が開発されることを期待します。</p> <p>○放射線で、患者さんへの負担が少ないガン治療が可能となり、ガンによる死亡者が少なくなれば本当にいいと思います。</p> <p>○X 線治療は、早期の癌治療には非常に有効だと聞いています。このプロジェクトが成功すれば仕事を続けながら治療が出来るので、体の負担、経済的負担、が軽減されます。“まさか自分の家族が”癌=死”と言った考え方も変わって来るかも知れません。</p>	
--	--

<p>○がんは 1980 年代以降日本人の死亡原因の第 1 位であり、がん患者は急速に増加しております。私の周りを見ても親兄弟、親戚とがんを患いなくなっています。いつ自分の身に降りかかってくるもおおしくない状況と言えます。</p> <p>がん治療の方法は外科手術療法、化学療法、放射線療法、免疫療法、等、様々ありますが、患者にとっては治療率とともに治療に伴う苦痛や副作用の低減、正常組織・臓器を温存し生活の質(QOL: Quality of Life)を向上させる低侵襲な治療が大切な要素となってきます。したがって内視鏡を用いた手術や高度放射線治療が優れていると考えられます。</p> <p>がんは早期発見、早期治療、及び正常組織への影響を減らし、がんを選択的に死滅させることが重要となります。CT、MRI、PET等による診断技術の進歩により大きさがmmオーダーのがんを発見することができるようになりました。放射線治療において正常組織への不要な線量を極力減らし、がんが進行する前に治療するためには、患部に対し多方向からまた強度を変えX線を照射したり、細いビームで患部に合わせてビームをスキャンすることにより、がん組織を選択的にたたき必要があると思います。</p> <p>その場合において特に動く臓器に対し診断X線と常に同期しながら治療X線を照射することにより治療効果を上げられると考えられます。この時診断X線による被ばくは最小化する必要があるため、現在のX線管より照射周期が短いパルス状で絞られたビームの診断用X線発生装置も必要になってきます。</p> <p>比較的低価格で、しかも低侵襲、高い生活の質(QOL)で治療効果の高い放射線治療法を発展・展開することにより良質のがん治療が広く浸透してゆくと考えています。</p> <p>国が主導する本プロジェクトを推進することにより QOL のさらなる向上、医療費の削減を実現してゆくものと考えています。</p>	
--	--

<p>[意見 5] &lt;国の制度(医療保険制度・薬事認可)について&gt;(2 件)</p> <p>○日本メーカー向けのビジネスが無くなったのは、収益性が悪かったからです。日本メーカーが数多く販売できなかった理由に、医療保険制度に関わる点もあると思います。効果が期待できる放射線治療であっても、患者への費用の負担が大きかったり、処方箋を発行する医師への報酬が適切にできあがっていないことが、放射線治療が日本で多く普及しなかった遠因のように感じています。装置の技術革新に予算を充てられることは大賛成ですが、一方で並行して上記のような医療現場の現状も勘案してゆくことが重要に思います。</p> <p>○リニアック(放射線治療装置のひとつ)の価格は大学病院や公立病院等の場合は、国、県、市の予算で決まることが多く低い予算が多かった。その予算が低い場合でも病院側からメーカーは販売価格を低くおさえられて、赤字経営が20年以上続いていた。これが原因で、国内各社が撤退し、国内製造メーカーはすべてなくなり、病院は高額な海外メーカーのリニアックを購入せざるを得なくなった。リニアックは多くの固有技術を持った大変難しい装置です。患者の生命を守る故障のゆるぎのない装置であるため、患者に対して放射線治療は止められないと病院関係者から聞いております。したがって高度な緊急保守技術が要求される。このことは、一部の放射線治療関係者でしか理解されていないと思います。以上のように今、国がリニアックの国産化を積極的に推進しなければ、明日の放射線治療技術の発展は望めないし、国内各社のリニアックの固有技術の継承がストップすると思っております。これは取り返しのつかない国の大きな損失です。</p> <p>リニアック開発設計から製品化まで薬事認可を含めて最低5年かかります。放射線診断装置は毎年確実に発展し、より小さな「がん」が発見できているにも拘わらず、その「がん」を治療する有効なリニアックがない現実を見て、高齢化社会を迎える私たちの「がん放射線治療」の将来に不安を抱くのは私だけでしょうか。</p>	<p>貴重なご意見ありがとうございました。</p> <p>高度な放射線治療技術の発展のために、厚労省と連携しながら開発を推進して参ります。</p>
---	---

1. 研究開発の目的について

(1) 超早期高精度診断システムの研究開発

(ア) 画像診断システムの研究開発

[意見 6]

〇がん超早期診断・治療機器の総合研究開発の新規プロジェクトに係る基本計画案を拝読させて頂きました。この企画は我が国が直面する喫緊の研究開発課題と言えるがん早期診断・治療の実現を見据えた企画となっており、公募に際しては多岐にわたる研究領域から意欲の高い応募申請が集まると期待されます。また、膨大化する医療費を削減し、国民の安心安全な生活と QOL を担保するためにも是非推進すべき研究と思います。とくに、第一の項目として挙げられている「①超早期高精度診断システムの研究開発(ア)画像診断システムの研究開発」については、我々が NEDO 等の委託費を利用し、現在実用化を目指し研究開発している複数分子同時イメージング法を用いることで、提案テーマに即した研究が直ちに展開可能であると考えます。

我々の提案できる早期がん複数分子同時イメージング法は、がん細胞に発現する分子のみならず、その周囲の微小環境を構成する複数の分子(炎症性サイトカイン、接着因子などの種々の因子)をも同時にイメージングすることで高感度ながんの位置と性状の診断を可能にし、併せて、微小転移がんや超早期がんの診断技術確立に資することを目指したものです。早期の微小がんとはすなわち細胞数の少ないがんであり、従来の単一分子を対象とした PET などの分子イメージング法では、標的分子の発現量が少なく検出困難ながんであると言えます。我々の提案する手法では、複数のイメージング標的分子を確保することで高感度な診断が可能になります。

貴重なご意見ありがとうございました。

がんを超早期に発見する診断機器の実用化に努力いたします。

近日中に公募を開始できるように準備を進めています。公募開始はホームページでお知らせ致します。公募に添付する公募要領をご確認いただき、ご検討くださいますようお願い申し上げます。

一方、貴研究計画案に掲げられた「2)がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発」は、我々の経験がもっとも生かされる研究テーマであると思われ、早期に研究目標の達成が可能であると確信しています。すなわち、がんを非侵襲的に診断するためには、その発現分子の情報のない状態でも診断可能である必要があり、より微小がんに対応するには、様々ながんに対応する柔軟性のある診断法が必要と思われます。また、多くのがんは再発・転移の際に異なる分子発現を示すことが知られており、目標とするがんを定めたとしても、従来のイメージング法では画一的に対応することは困難であると予想されます。これらの観点からも、複数分子プローブを検討することが様々ながんに応用可能なプローブの創出に繋がると考えます。我々は様々な抗体薬およびペプチド薬を用いた分子イメージングプローブ開発に成功しており、小動物での実証実験も済み、サルなどの霊長類、ヒトへのトランスレーショナル研究にも着手しつつあります。したがって、早期の目標達成が可能な環境にあると言えます。

しかしながら、複数分子同時イメージング法は従来の診断機器では実現困難なため、実現にはプローブ開発だけでなく対となる診断装置開発が必要になります。我々はこれまでに半導体コンプトンカメラ方式のイメージング装置“GREI”の開発を行っており、既に、以前の研究プロジェクトにおいて臨床実用化に向けた要素技術の高度化を進めた段階にあります。貴研究計画案の「1)高機能画像診断機器の研究開発」において GREI 開発を推進することで、総合的にかつ、相補的ながん早期診断を可能にする複数分子同時イメージング法の開発がより臨床実現に近づくと考えます。

以上の様に、貴研究計画案において、上記の複数分子同時イメージング法は世界をリードする革新的医療技術開発の促進につながると確信します。



<p>(1)超早期高精度診断システムの研究開発 (ウ)血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発 [意見 7](3件)</p> <p>○がんを治すためには、早期診断が有効である。バイオマーカーとして糖タンパク質の可能性が期待される。早期のがんは血中に出ているがん細胞由来の糖タンパク質も微量であり、いかに感度よく検出するかが課題。糖鎖研究は世界のトップを走っており、糖鎖構造解析技術開発を積極的に進めるべきである。</p> <p>○委託として血中分子 遺伝子診断基礎技術の研究開発が挙げられていますがここが大変キーになる要素技術の一つと考えられます。ご存知のように癌になってしまった患者さんを診断するマーカーは沢山知られていますが 癌に移行するかもしれない患者さんを予知し健康管理に役立つマーカーの研究が非常に遅れております。また最近の体内時計の分子生物学研究から抗がん剤が最もよく効く日内時刻が存在することも明らかになりつつあります。この前者後者ともに時計遺伝子の基礎的研究を推進することで新しい診断と治療の技術を提供する事ができます。幸いにもこの分野の我が国の貢献は著しく是非ともこのようなキーワードを入れていただけるようご検討ください。</p> <p>○遺伝子の分離から解析までをシステム化して、臨床分野の先生方のお役に立てないか考えておりましたが、主なお客様が基礎研究分野である弊社では、なかなか機会がございませんでした。がんの早期診断は誰しもが願っており、世の中のお役に立てる事業に積極的にチャレンジすべきと考えております。</p>	<p>貴重なご意見ありがとうございました。 がんを超早期に発見するためにバイオマーカーや遺伝子診断の開発も進めるよう努力いたします。 近日中に公募を開始できるように準備を進めています。 公募開始はホームページでお知らせ致します。 公募に添付する公募要領をご確認いただき、ご検討くださいようお願い申し上げます。</p>
--	--

<p>(2)超低侵襲治療機器システムの研究開発 (イ)高精度 X 線治療機器の研究開発 [意見 8]</p> <p>○陽子線、重粒子線を含み、通常の放射線治療は、その線量分布・生物学的効果を高めることを目的に基本的な開発を終え、照射方法の改善、小型化、IMRT などへの取り組みが図られている。</p> <p>これに対し、中性子捕捉療法(BNCT)は、浸潤性、多発性の腫瘍、再発腫瘍に対しても正常組織をダメージしないで治療できる全くコンセプトの異なる治療法である。これまで、原子炉で臨床研究が進められてきたが、病院内に設置可能な小型加速器中性子源の開発、腫瘍集積性の高いホウ素 DDS 剤の開発、治療計画システム・線量測定システムの開発により、がん放射線治療のパラダイムシフトが起こる可能性がある。ライフ・イノベーションのがん研究の柱として、BNCT の研究開発を進めるべきである。</p>	<p>貴重なご意見ありがとうございました。 本プロジェクトでは疾患の適用範囲と治療効果の観点から X 線治療機器の開発に集中するため、BNCT についての研究開発は、今回のプロジェクトの対象としていません。</p>
---	---

・特許論文リスト

	22年度	23年度	合計
特許出願数 (件)	1	18	19
うち国際出願 (件)	0	4	4
論文発表数 (報)	7	23	30
うち査読付き論文 (報)	5	24	29
学会発表・講演数 (件)	18	32	50
新聞・雑誌等への掲載数 (件)	2	13	15

<血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発>

【血中循環がん細胞検出システム/装置 (マイクロ流路チップ方式) の研究開発】

【論文】

番号	発表者	所属	タイトル	発表誌名、ページ番号	査読	発表年
1	武田一男	㈱ オンチップ・バイオテクノロジーズ	Enumeration, Characterization, and Collection of Intact Circulating Tumor Cells by Cross Contamination-Free Flow Cytometry	Cytometry Part A 79A:107-117,2011	無	2011

【血中循環がん細胞の高感度検出技術開発】

【論文】

番号	発表者	所属	タイトル	発表誌名、ページ番号	査読	発表年
1	Masashi Takao and Kazuo Takeda	Tohoku University	Enumeration, Characterization, and Collection of Intact Circulating Tumor Cells by Cross Contamination-Free Flow Cytometry	Cytometry Part A, 79A 107-117	有	2011
2	高尾雅、粕谷亮	東北大学	フローサイトメトリーによる末梢血循環腫瘍細胞 (CTC) 測定:量から質の評価へ	Cytometry Research, 21(1) 51-56	有	2011

【血中循環がん細胞検出システム/装置 (細胞チップマイクロチャンバー方式) の研究開発】

【血中循環がん遺伝子診断システム/装置の開発】

【特許】

番号	出願者	出願番号	国内外国 PCT	出願日	状態	名称	発明者
1	コニカミノルタテクノロジーセンター(株)	特願 2011-129027	国内	2011/06/09	出願	細胞平面展開方法	荒木淳吾 他
2	コニカミノルタテクノロジーセンター(株)	特願 2011-153694	国内	2011/07/12	出願	血球溶解後のサイズ分離により血液から希少な目的細胞を回収する方法	宮崎幸司 他
3	コニカミノルタテクノロジーセンター(株)	特願 2011-166952	国内	2011/07/29	出願	赤血球が混在するデバイス上の目的細胞検出方法	千代田恒子 他
4	コニカミノルタテクノロジーセンター(株)	特願 2011-178897	国内	2011/08/18	出願	微小溝構造細胞観察デバイス	荒木淳吾 他
5	コニカミノルタテクノロジーセンター(株)	特願 2011-182664	国内	2011/08/24	出願	細胞展開構造体およびこれを用いた細胞展開方法	千代田恒子 他
6	コニカミノルタテクノロジーセンター(株)	特願 2011-225022	国内	2011/10/12	出願	細胞展開デバイスおよび細胞展開方法、ならびに細胞観察システム	荒木淳吾 他

7	コニカミノルタテクノロジーセンター(株)	特願 2011-271440	国内	2011/12/12	出願	細胞検出方法および細胞検出システム	星久美子 他
8	コニカミノルタテクノロジーセンター(株)	特願 2012-001278	国内	2012/01/06	出願	細胞分離デバイス及びこれを用いた細胞分離方法	千代田恒子 他
9	コニカミノルタテクノロジーセンター(株)	特願 2012-005079	国内	2012/02/13	出願	血中の目的細胞の定量方法および該細胞を定量するシステムの評価方法	荒木淳吾 他

(※Patent Cooperation Treaty :特許協力条約)

<画像診断システムの研究開発>

【マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発】

【特許】

番号	出願者	出願番号	国内外 国 PCT	出願日	状態	名称	発明者
1	島津製作所	PCT/JP2011/002003	PCT	2011/04/04	出願	放射線検出器	津田倫明
2	島津製作所	PCT/JP2011/005352	PCT	2011/09/22	出願	放射線断層撮影装置	中澤誠之 他
3	島津製作所	PCT/JP2012/001950	PCT	2012/03/21	出願	放射線検出器信号処理装置、およびそれを備えた放射線検出器	津田倫明 他
4	島津製作所	特願 2012-065426	国内	2012/03/22	出願	放射線断層撮像装置用のデータ収集器およびそれを備えた放射線断層撮像装置、放射線断層撮像用データ収集方法	中澤誠之 他
5	島津製作所	特願 2012-067539	国内	2012/03/23	出願	放射線検出器およびこれを備えた診断装置	津田倫明
6	放射線医学総合研究所、島津製作所	特願 2012-074906	国内	2012/03/28	出願	MR画像からのPET吸収補正画像生成方法及びコンピュータプログラム	山谷泰賀 他
7	島津製作所	PCT/JP2012/0002199	PCT	2012/03/29	出願	半導体光電子増倍素子	古宮哲夫

【論文】

番号	発表者	所属	タイトル	発表誌名、ページ番号	査読	発表年
1	水田 哲郎, 北村 圭司, 赤澤 礼子, 大谷 篤, 田中 和己, 工藤 博幸	島津製作所, 筑波大学	3D PET 逐次近似画像再構成におけるサブセット及び緩和パラメータ最適化の検討	日本医用画像工学会誌 Medical Imaging Technology, Vol.28, No.4, pp.214-222	有	2011年

【学会発表(国内)】

番号	発表者	所属	タイトル	学会名	演題番号	発表年
1	大森 広崇, 野村 勇人, 工藤 博幸	筑波大学	脳血流PET/SPECTイメージングにおける画像再構成と病変検出の統合	日本医用画像工学会第30回大会	OP10-5	2011年
2	高橋 和晃, 工藤 博幸	筑波大学	ブロック反復型画像再構成における緩和パラメータを用いないリミットサイクル回避法 –リストモード再構成への拡張–	日本医用画像工学会第30回大会	OP10-4	2011年
3	大森 広崇, 野村 勇人, 工藤 博幸	筑波大学	MRI情報を利用した脳血流PET/SPECTイメージングにおける画像再構成法	電子情報通信学会医用画像研究会	MI2011-53	2011年

【学会発表(海外)】

番号	発表者	所属	タイトル	学会名	演題番号	発表年
1	津田倫明 他	(株)島津 製作所	Development of a TOF-PET Detector Capable of Four-Layer DOI Encoding with a Single-Layer Crystal Array	IEEE 2011 Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference	MIC12.M-113	2011年
2	山川善之 他	(株)島津 製作所	Attenuation Correction Using Level Set Method for Application Specific PET scanners	IEEE 2011 Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference	MIC12.M-201	2011年
3	大井淳一 他	(株)島津 製作所	Development of a Digital Baseline Restorer for High-Resolution PET Detectors	IEEE 2011 Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference	MIC18.M-4	2011年
4	古宮哲夫 他	(株)島津 製作所	Development of a 64-Channel Front-End ASIC for Accurate and Robust Crystal Identification of High-Resolution PET Detectors	IEEE 2011 Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference	MIC18.M-186	2011年

【フォーラム等】

番号	発表者	所属	タイトル	フォーラム等の名称	発表年
1	北村圭司	(株)島津 製作所	DOI 検出器を応用した高解像度・高感度な PET 装置の開発	センシング技術応用セミナー	2011年
2	小島隆行	放射線医学総合研究所	PET/MRI に向けた MRI 技術開発	平成 23 年度次世代 PET 研究会	2012年
3	平野祥之 ほか	放射線医学総合研究所	磁場中における MPPC の基本特性	平成 23 年度次世代 PET 研究会	2012年

【がんの特性識別型分子プローブの研究開発】

【特許】

番号	出願者	出願番号	国内外 国 PCT	出願日	状態	名 称	発明者
1	国立大学法人 京都大学、京都 電子工業株式 会社	特願2010-270 787	国内	2010.12.3	出願	抗MT1-MMP単鎖抗体およびそれを用いた放射性分子イメージングプローブ	佐治英郎他

【論文】

番号	発表者	所属	タイトル	発表誌名、ページ番号	査読	発表年
1	Ueda M, Kudo T, Kuge Y, Mukai T, Tanaka S, Konishi H, Miyano A, Ono M, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H.	Department of Patho-Functional Bioanalysis, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan.	Rapid detection of hypoxia-inducible factor-1-active tumours: pretargeted imaging with a protein degrading in a mechanism similar to hypoxia-inducible factor-1alpha.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 37(8):1566-74.	有	2010
2	Sano K, Temma T, Kuge Y, Kudo T, Kamihashi J, Zhao S, Saji H.	Department of Patho-Functional Bioanalysis, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan.	Radioimmunodetection of membrane type-1 matrix metalloproteinase relevant to tumor malignancy with a pre-targeting method.	Biol Pharm Bull. 33(9):1589-95.	有	2010
3	上田真史、天満敬、佐治英郎	京都大学大学院薬学研究科病態機能分析学分野	特集 2 次世代腫瘍分子イメージング(前編) 1. 悪性腫瘍の分子イメージングのための新しい分子プローブの設計	PET ジャーナル 2010; 12: 32-4.	無	2010

4	Matsui M., Shimizu Y., Kodera Y., Kondo, K. Ikehara Y., and Nakanishi H.	Molecular Medicine Team Research Center for Medical Glycoscience National Institute of Advanced Industrial Technology	Targeted delivery of oligomannose-coated liposome to the omental micrometastasis by peritoneal macrophages from patients with gastric cancer.	Cancer Sci. 2010 101(7):1670-7	有	2010
5	SAKAKITA H. and IKEHARA Y.	Molecular Medicine Team Research Center for Medical Glycoscience National Institute of Advanced Industrial Technology	Irradiation experiments on a mouse using a mild-plasma generator for medical applications.	Plasma and Fusion Research 2010 S2117, 1-4	無	2010
6	Kudo T, Ueda M, Konishi H, Kawashima H, Kuge Y, Mukai T, Miyano A, Tanaka S, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H.	Department of Patho-Functional Bioanalysis, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan.	PET imaging of hypoxia-inducible factor-1-active tumor cells with pretargeted oxygen-dependent degradable streptavidin and a novel 18F-labeled biotin derivative.	Mol Imaging Biol. 13(5):1003-10.	有	2011
7	Sano K, Temma T, Azuma T, Nakai R, Narazaki M, Kuge Y, Saji H.	Department of Patho-Functional Bioanalysis, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, Japan.	A pre-targeting strategy for MR imaging of functional molecules using dendritic Gd-based contrast agents.	Mol Imaging Biol. 13(6):1196-203.	有	2011
8	Shimizu Y, Temma T, Sano K, Ono M, Saji H.	Department of Patho-Functional Bioanalysis, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan.	Development of membrane type-1 matrix metalloproteinase-specific activatable fluorescent probe for malignant tumor detection.	Cancer Sci. 102(10):1897-903.	有	2011
9	Ueda M, Kudo T, Mutou Y, Umeda IO, Miyano A, Ogawa K, Ono M, Fujii H, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H.	Department of Patho-Functional Bioanalysis, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan.	Evaluation of [125I]IPOS as a molecular imaging probe for hypoxia-inducible factor-1-active regions in a tumor: comparison among single-photon emission computed tomography/X-ray computed tomography imaging, autoradiography, and immunohistochemistry.	Cancer Sci. 102(11):2090-6.	有	2011
10	Shimizu Y, Temma T, Hara I, Yamahara R, Ozeki EI, Ono M, Saji H.	Department of Patho-Functional Bioanalysis, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan.	Development of Novel Nanocarrier-Based Near-Infrared Optical Probes for In Vivo Tumor Imaging.	J Fluoresc. in press	有	2011
11	Nishimura K, Sano M, Ohtaka M, Furuta B, Umemura Y, Nakajima Y, Ikehara Y, Kobayashi T, Segawa H, Takayasu S, Sato H, Motomura K, Uchida E, Kanayasu-Toyoda T, Asashima M, Nakauchi H, Yamaguchi T, Nakanishi M.	Molecular Medicine Team Research Center for Medical Glycoscience National Institute of Advanced Industrial Technology	Development of defective and persistent sendai virus vector: a unique gene delivery/expression system ideal for cell reprogramming.	J Biol Chem. 2011 Feb 11;286(6):4760-71.	有	2011

12	Nakamura M, Tahara Y, Ikehara Y, Murakami T, Tsuchida K, Iijima S, Waga I, Yudasaka M.	Molecular Medicine Team Research Center for Medical Glycoscience National Institute of Advanced Industrial Technology	Single-walled carbon nanohorns as drug carriers: adsorption of prednisolone and anti-inflammatory effects on arthritis.	Nanotechnology. 2011 Nov 18;22(46):465102. Epub 2011 Oct 25.	有	2011
13	Mukai T, Hagimori M, Arimitsu K, Katoh T, Ukon M, Kajimoto T, Kimura H, Magata Y, Miyoshi E, Taniguchi N, Node M, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Synthesis and evaluation of a radioiodinated trisaccharide derivative as a synthetic substrate for a sensitive N-acetylglucosaminyltransferase V radioassay.	Bioorg Med Chem. 2011 Jul 15;19(14):4312-21.	有	2011
14	Arimitsu K, Kajimoto T, Kimura H, Ono M, Ozeki M, Node M, Ohmomo Y, Saji H, Yamashita M.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Yoshida Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan	Alternative synthesis of radioiodinated trisaccharide derivatives, 2-(4-125iodophenyl)ethyl 2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl-(1→2)-α-D-mannopyranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranoside, and preparation of its analogs having different lengths of alkyl chains instead of ethyl group: Acceptor substrates of n-acetylglucosaminyltransferase v for in vivo imaging	Heterocycles Volume 83, Issue 12, 28 November 2011, Pages 2779-2802	有	2011
15	Harada N, Kimura H, Ono M, Mori D, Ohmomo Y, Kajimoto T, Kawashima H, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Effective synthesis of 99mTc tricarbonyl complexes by microwave heating	Journal of Organometallic Chemistry Volume 696, Issue 23, 15 November 2011, Pages 3745-3749	有	2011
16	Kimura H, Mori D, Harada N, Ono M, Ohmomo Y, Kajimoto T, Kawashima H, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Microwave-Assisted Synthesis of Organometallic Complexes of (99m)Tc(CO)(3) and Re(CO)(3): Its Application to Radiopharmaceuticals.	Chem Pharm Bull (Tokyo). 2012;60(1):79-85.	有	2012
17	Murakami H, Nakanishi H, Tanaka H, Ito S, Misawa K, Ito Y, Ikehara Y, Kondo E, Kodera Y.	Molecular Medicine Team Research Center for Medical Glycoscience National Institute of Advanced Industrial Technology	Establishment and characterization of novel gastric signet-ring cell and non signet-ring cell poorly differentiated adenocarcinoma cell lines with low and high malignant potential.	Gastric Cancer. in press	有	2012

<病理画像等認識技術の研究開発>

【定量的病理診断を可能とする病理画像認識／解析技術・システムの研究開発】

【特許】

番号	出願者	出願番号	国内外 国 PCT	出願日	状態	名 称	発明者
1	慶應義塾大学 日本電気(株)	特願 2011-255989	国内	2011/11/24	出願	病理診断支援方法、及び病理 診断支援プログラム	阿部時也他
2	慶應義塾大学 日本電気(株)	特願 2011-259326	国内	2011/11/28	出願	病理診断支援方法、及び病理 診断支援プログラム	阿部時也他

(※Patent Cooperation Treaty :特許協力条約)

【論文】

番号	発表者	所属	タイトル	発表誌名、ページ番号	査読	発表年
1	Hashiguchi A, Hashimoto Y, Suzuki H, Sakamoto M	Keio University	Using immunofluorescent digital slide technology to quantify protein expression in archival paraffin-embedded tissue sections	Pathol Int. 60 (11),720-725, Nov 2010	有	2010

【学会発表, 解説記事, 招待講演】

番号	発表者	所属	タイトル	発表誌名、ページ番号	査読	発表年
1	橋口明典, 坂元亨宇	慶應義塾大学	蛍光定量デジタルスライド技術(解説)	病理と臨床 28(8):878- 881	無	2010
2	橋口明典, 坂元亨宇	慶應義塾大学	VS デジタル画像を用いた免疫蛍光組織化学と病理診断への応用性	第 100 回日本病理学会	無	2011
3	Abe T, Yamazaki K, Hashiguchi A, Saito H, Sakamoto M	慶應義塾大学	Quantification of Liver Fibrosis by Whole Slide Image Analysis	The 1st Congress of the International Academy of Digital Pathology, Analytical Cellular Pathology, Aug. 2011.	有	2011
4	C. Atupelage, H. Nagahashi, M. Yamaguchi, M. Sakamoto, A. Hashiguchi	東工大	Multifractal Feature Descriptor for Histopathology	The 1st Congress of the International Academy of Digital Pathology, Analytical Cellular Pathology, Aug. 2011.	有	2011
5	C. Atupelage, H. Nagahashi, M. Yamaguchi, M. Sakamoto, A. Hashiguchi.	東工大	Multifractal Feature Based Cancer Detection for Pathological Images,	The 5th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering, CDROM Proceeding of ICBBE '2011, May. 2011.	有	2011
6	橋本典明, 村上百合, 山口雅浩, 大山永昭	東工大	マルチスペクトル画像を用いたヘマトキシリン単染色標本からのデジタル染色手法	日本光学会年次学術講演会, 28aH5	無	2011
7	福井智也, 山口雅浩, 村上百合, 木村文一, 橋口明典, 坂元亨宇, 大山永昭	東工大	病理組織標本のデジタルスライド画像における定量的特徴量の算出	第 30 回日本医用画像工学会大会, OP1-1	無	2011
8	小林直樹, 小関瞳, 加藤綾子, 星野唯, 篠田一馬, 山口雅浩, 阿部時也, 橋口明典, 坂元亨宇	埼玉医大	病理画像解析に適した画像圧縮方式の評価法の検討	FIT2011 講演論文集 G006 第 2 分冊 p533	無	2011
9	加藤綾子, 星野唯, 小林直樹, 駒形英樹, 木村文一, 山口雅浩, 阿部時也, 橋口明典, 坂元亨宇	埼玉医大	HE 染色肝病理組織画像における脂肪滴抽出法の検討	画像電子学会第 260 回研究会	無	2012
10	小林直樹, 小関瞳, 加藤綾子, 星野唯, 駒形英樹, 山口雅浩, 阿部時也, 橋口明典, 坂元亨宇	埼玉医大	色彩を用いた病理画像の領域抽出における画像圧縮劣化耐性の検討	2012 年電子情報通信学会総合大会	無	2012
11	山口雅浩, 坂元亨宇, 橋口明典, 齋藤 彰, 小林直樹	東工大	[特別講演]定量的病理診断を可能とする病理画像認識技術の開発	メディカルイメージング連合フォーラム, 信学技報, MI2011-107, pp.165-170	無	2012
12	石川雅浩, Sercan Taha Ahi, 木村文一, 山口雅浩, 長橋 宏, 橋口明典, 坂本亨宇	東工大	HE 染色肝病理組織標本における方位選択性フィルタを用いた類洞抽出法の提案	信学技報, MI2011-138, pp.337-342	無	2012
13	福井智也, 山口雅浩, 村上百合, 木村文一, 橋口明典, 坂元亨宇	東工大	デジタルスライドにおける病理組織標本全体の特徴量の視覚化	情報フォトニクス研究会第 6 回関東学生研究論文講演会	無	2012

※特記事項

2012 年 1 月医用画像フォーラムにおいて特別講演 (No.11)

2012 年 4 月病理学会ランチョンセミナーでの講演予定

メディカルレビュー社 The Liver Cancer Journal, Vol.3, No.4 HCC Best Practice 「慶應大学病理学教室での取り組み」紹介記事掲載 (2011.12)

【1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発】

【原著論文】

番号	発表者	所属	タイトル	発表誌名、ページ番号	査読	発表年
1	Cong L <sup>1</sup> , Takeda K <sup>1</sup> Hamanaka Y <sup>1</sup> , Gonda K <sup>1</sup> , Watanabe M <sup>1</sup> , Kumasaka M <sup>2</sup> , Kobayashi Y <sup>3</sup> , Kobayashi M <sup>2</sup> , Ohuchi N <sup>1</sup>	<sup>1</sup> Tohoku University <sup>2</sup> Tohoku Institute of Technology <sup>3</sup> Ibaraki University	Uniform silica coated fluorescent nanoparticles: Synthetic method, improved light stability and application to visualize lymph network tracer.	<i>PLoS ONE</i> 5: e13167	有	2010
2	Imamura J <sup>1</sup> , Suzuki Y <sup>1</sup> , Gonda K <sup>1</sup> , Roy CN <sup>1</sup> , Gatanaga H <sup>1</sup> , Ohuchi N <sup>1</sup> , Higuchi H <sup>2</sup>	<sup>1</sup> Tohoku University <sup>2</sup> THE University of Tokyo	Single-particle tracking confirms that multivalent Tat-protein transduction domain induced Heparan-sulfate (HSPG) cross-linkage activates Rac1 for internalization.	<i>Journal of Biological Chemistry</i> 286: 10581-10592	有	2011
3	Kobayashi Y <sup>1</sup> Inose H <sup>1</sup> , Nakagawa T <sup>2</sup> Gonda K <sup>2</sup> , Takeda M <sup>2</sup> Ohuchi N <sup>2</sup> , Kasuya A <sup>2</sup>	<sup>1</sup> Ibaraki University <sup>2</sup> Tohoku University	Control of shell thickness in silica-coating of Au nanoparticles and their X-ray imaging properties.	<i>Journal of Colloid &amp; Interface Science</i> 358: 329-333	有	2011
4	Ayame T <sup>1</sup> Kobayashi Y <sup>1</sup> Nakagawa T <sup>2</sup> Gonda K <sup>2</sup> Takeda M <sup>2</sup> Ohuchi N <sup>2</sup>	<sup>1</sup> Ibaraki University <sup>2</sup> Tohoku University	Preparation of silica-coated AgI nanoparticles by an amine-free process and their X-ray imaging properties.	<i>Journal of the Ceramic Society of Japan</i> 119: 397-401	有	2011
5	Morimoto H <sup>1</sup> , Minato M <sup>1</sup> , Nakagawa T <sup>2</sup> , Sato M <sup>2</sup> , Kobayashi Y <sup>2</sup> , Gonda K <sup>2</sup> , Takeda M <sup>2</sup> , Ohuchi N <sup>2</sup> , Suzuki N <sup>2</sup>	<sup>1</sup> Ibaraki University <sup>2</sup> Tohoku University	X-ray Imaging of Newly-Developed Gadolinium Compound/Silica Core-Shell Particle.	<i>Journal of Sol-Gel Science and Technology</i> 59: 650-657	有	2011
6	Hamada Y <sup>1</sup> , Gonda K <sup>1</sup> , Takeda M <sup>1</sup> , Sato A <sup>1</sup> , Watanabe M <sup>1</sup> , Yambe T <sup>1</sup> , Satomi S <sup>1</sup> , Ohuchi N <sup>1</sup>	<sup>1</sup> Tohoku University	<i>In vivo</i> imaging of the molecular distribution of the VEGF receptor during angiogenesis in a mouse model of ischemia.	<i>Blood</i> 118: e93-e100	有	2011
7	Kobayashi Y <sup>1</sup> , Nozawa T <sup>1</sup> , Nakagawa T <sup>2</sup> , Gonda K <sup>2</sup> , Takeda M <sup>2</sup> , Ohuchi N <sup>2</sup>	<sup>1</sup> Ibaraki University <sup>2</sup> Tohoku University	<i>Fabrication and fluorescence properties of multilayered core-shell particles composed of quantum dot, gadolinium compound, and silica.</i>	<i>Journal of Materials Science</i> 47: 1852-1859	有	2012
8	Ueno H, Ishikawa T, Bui KH, Gonda K, Ishikawa T, Yamaguchi T.	Tohoku University	<i>Mouse respiratory cilia with the asymmetric axonemal structure on sparsely distributed ciliary cells can generate overall directional flow.</i>	<i>Nanomedicine.</i>	有	in press

【著書・総説等】

番号	発表者	所属	タイトル	発表誌名、ページ番号	査読	発表年
1	Ohuchi N, Gonda K, Tada H,	Tohoku University	Nanomedicine in cancer: Development of fluorescence nano-imaging to visualize mechanism of	Nano-Biomedical Engineering 2012: Proceedings of the Tohoku University Global Centre of	有	in press



	Amari M, Takeda M.		cancer metastasis in vivo.	Excellence Programme "Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre"		
2	Cong L, Takeda M, Hamanaka Y, Gonda K, Watanabe M, Kobayashi Y, Kobayashi M, Ohuchi N.	Tohoku University	Silica coating of fluorescent nanoparticles prolongs enhancement of sentinel lymph nodes.	Nano-Biomedical Engineering 2012: Proceedings of the Tohoku University Global Centre of Excellence Programme "Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre"	有	in press
3	Hamada Y, Gonda K, Takeda M, Yambe T, and Ohuchi N.	Tohoku University	In vivo molecular imaging of vasculature in ischemic model mice.	Nano-Biomedical Engineering 2012: Proceedings of the Tohoku University Global Centre of Excellence Programme "Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre"	有	in press
4	Hamanaka Y, Gonda K, Shiraishi K, Yokoyama M, Takeda M, Ohuchi N.	Tohoku University	In vivo real-time tracking of polymeric micelles for drug delivery system visualization.	Nano-Biomedical Engineering 2012: Proceedings of the Tohoku University Global Centre of Excellence Programme "Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre"	有	in press
5	Nakagawa T, Gonda K, Takeda M, Kobayashi Y, Kamei T, Ohuchi N.	Tohoku University	Use of silica-coating nanoparticles as a contrast agent in mice.	Nano-Biomedical Engineering 2012: Proceedings of the Tohoku University Global Centre of Excellence Programme "Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre"	有	in press
6	Niizuma N, Gonda K, Tada H, Li-Shishido S, Higuchi H, Ohuchi N.	Tohoku University	Development of an immunostaining method with quantum dots.	Nano-Biomedical Engineering 2012: Proceedings of the Tohoku University Global Centre of Excellence Programme "Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre"	有	in press
7	日景允 <sup>1</sup> 権田幸祐 <sup>1</sup> 武田元博 <sup>1</sup> 亀井尚 <sup>1</sup> 小林正樹 <sup>2</sup> 熊坂増高 <sup>2</sup> 濱中洋平 <sup>1</sup> 濱田庸 <sup>1</sup> 中川智彦 <sup>1</sup> 宮田剛 <sup>1</sup> 大内憲明 <sup>1</sup>	<sup>1</sup> 東北大学 <sup>2</sup> 東北工業大学	「量子ドットを用いたリンパ節ネットワークの微細構造イメージング」	ナノ学会会報 第9巻第1号 13-17	有	2010
8	権田幸祐 <sup>1</sup> 渡邊朋信 <sup>1</sup> 大内憲明 <sup>1</sup> 樋口秀男 <sup>2</sup>	<sup>1</sup> 東北大学 <sup>2</sup> 東京大学	「がん転移の生体ナノイメージング」	生物物理 51巻2号 082-083	有	2011
9	権田幸祐 <sup>1</sup> 樋口秀男 <sup>2</sup> 渡邊朋信 <sup>1</sup> 武田元博 <sup>1</sup>	<sup>1</sup> 東北大学 <sup>2</sup> 東京大学	「ナノイメージングで探るがん転移の仕組み」	<i>SURGERY FRONTIER Vol.18 No.1 50-57</i>	有	2011

	大内憲明 <sup>1</sup>					
10	上村想太郎 <sup>1</sup> 小澤岳昌 <sup>2</sup> 加地範匡 <sup>3</sup> 権田幸祐 <sup>4</sup>	<sup>1</sup> 理化学研究所 <sup>2</sup> 東京大学 <sup>3</sup> 名古屋大学 <sup>4</sup> 東北大学	「見つけることに意義がある-1分子計測の可能性-」	現代化学 11月号 26-30	有	2011
11	濱田庸 <sup>1</sup> 権田幸祐 <sup>1</sup> 佐藤成 <sup>1</sup> 山家智之 <sup>1</sup> 里見進 <sup>1</sup> 大内憲明 <sup>1</sup>	<sup>1</sup> 東北大学	「血管新生における血管内皮増殖因子受容体分布の生体分子イメージング」	ナノ学会会報 第10巻第1号 35-39	有	2011
12	樋口秀男 <sup>2</sup> 、 茅元司 <sup>2</sup> 、 権田幸祐 <sup>1</sup>	<sup>1</sup> 東北大学 <sup>2</sup> 東京大学	「バイオ1分子イメージングとナノ計測」	応用物理	有	印刷中

### 【外部発表(招待講演)】

番号	発表者	タイトル	学会名	日付	開催地
1	Gonda K Hikage M Hamada Y Takeda M Higuchi H Ohuchi N	Quantitative analysis of mechanism of cancer metastasis using in vivo nano-imaging with quantum dots.	4th International Symposium on Nanomedicine.	November 29-December 1, 2010	Okazaki
2	権田幸祐 日景允 武田元博 大内憲明	ナノイメージングを用いたがん転移のメカニズム解析と診断法開発	実験動物中央研究所組織連携シンポジウム	2010年12月21日	仙台
3	Gonda K Hamada Y Takeda M Ohuchi N	In vivo nano-imaging of cancer metastasis in tumor-bearing mice and angiogenesis in ischemic model mice.	Network Medicine Global COE International Minisymposium.	February 4, 2011	Sendai
4	Gonda K	In vivo molecular imaging of cancer metastasis and angiogenesis in mice using fluorescent nano-particle.	3rd Global COE International Symposium "New Trends in Basic and Clinical Cancer Research for Innovative Therapy".	December 8-9, 2011	Nagoya

### 【外部発表(一般講演)】

番号	発表者	タイトル	学会名	日付	開催地
1	大内憲明, 権田幸祐, 河合賢朗, 多田寛, 武田元博	「 <i>in vivo</i> ナノイメージングによる乳癌研究:1分子可視化で判ってきたこと」	第18回日本乳癌学会学術総会	2010年6月24-25日	札幌
2	濱中洋平, 権田幸祐, 武田元博, 白石貢一, 横山昌幸, 大内憲明	「抗がん剤内包高分子ミセルの腫瘍組織内 <i>in vivo</i> イメージング」	第18回日本乳癌学会学術総会	2010年6月24-25日	札幌
3	Hamanaka Y, Gonda K Takeda M, Shiraishi K Yokoyama M, Ohuchi N	<i>In vivo real-time tracking of polymeric micelles for DDS visualization.</i>	KIST-Tohoku Joint Symposium on Nanobiomedical Engineering.	August 30-31, 2010	Korea.
4	Nakagawa T, Gonda K, Takeda M, Kobayashi Y Ohuchi N	<i>Fluorescence and CT imaging of tumor-bearing mice with novel silica-coated nano-particles.</i>	KIST-Tohoku Joint Symposium on Nanobiomedical Engineering.	August 30-31, 2010	Korea.

5	叢莉蔓、武田元博、権田幸祐 渡辺みか、濱中洋平、小林芳男、熊坂増高、小林正樹、大内憲明	「動物モデルにおけるシリカコーティング蛍光性ナノ粒子を用いたセンチネルリンパ節のイメージング」	第 69 回日本癌学会学術総会	2010 年 9 月 22-24 日	大阪
6	鈴木康弘、Roy Nath C、権田幸祐、大内憲明	<i>Novel Live cell imaging revealed the involvement of intracellular organelles transporting systems in viral envelop induced cell fusion</i>	第 58 回日本ウイルス学会学術集会	2010 年 11 月 7-9 日	徳島
7	Hikage M, Gonda K, Takeda M、Kamei T, Kobayashi M,、Kumasaka M, Niizuma N Miyata G, Ohuchi N	<i>Nano-imaging of sentinel lymph node with endoscopically injected quantum dots.</i>	The 7th International Sentinel Node Society Meeting.	November 18-20, 2010	Yokohama
8	Hamada Y, Gonda K,、Takeda M,、Ohuchi N.	<i>In vivo molecular imaging of the distribution of VEGF receptor in ischemic model mice.</i>	4th International Symposium on Nanomedicine.	November 29- December 1, 2010	Okazaki
9	Roy Nath C, Imamura J, Gonda K、Gatanaga H、Ohuchi N, Suzuki Y	<i>CXCR4-CXCL12 multimerizes on the cellular surface: evidences from nano imaging of cell surface binding.</i>	第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会	2010 年 12 月 7-10 日	神戸
10	Hamanaka Y, Gonda K Takeda M, Shiraishi K Yokoyama M, Ohuchi N	<i>In vivo real-time tracking of polymeric micelles for DDS visualization.</i>	4th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering.	December 15-16, 2010	Singapore
11	Hamada Y, Gonda K Takeda M, Yambe T Ohuchi N	<i>In vivo molecular imaging of vasculature in ischemic model mice.</i>	4th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering.	December 15-16, 2010	Singapore
12	Nakagawa T, Gonda K Takeda M, Kamei T Kobayashi Y, Inose H Morimoto H, Nozawa T Ohuchi N	<i>Biodistribution of novel silica-coated nano-particles for fluorescence and CT imaging in tumor-bearing mice.</i>	4th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering.	December 15-16, 2010	Singapore
13	濱田庸、権田幸祐、武田元博 大内憲明	「In vivo イメージングによる血管新生メカニズムの定量的解析」2011 年 生体運動研究合同班会議	2011 年 生体運動研究合同班会議	2011 年 1 月 7-9 日	大阪
14	中川智彦、権田幸祐、武田元博、小林芳男、野沢卓也、亀井尚、叢莉蔓、大内憲明	「QD/SiO <sub>2</sub> コア-シェル粒子のシリカシェル厚変化が生体イメージングの耐光性へ及ぼす効果」	ナノ学会第 9 回大会	2011 年 6 月 2-4 日	札幌
15	濱田庸、権田幸祐、武田元博 山家智之、佐藤成、大内憲明	「血管新生における血管内皮増殖因子受容体分布の生体分子イメージング」	ナノ学会第 9 回大会	2011 年 6 月 2-4 日	札幌
16	濱中洋平、権田幸祐、武田元博、白石貢一、横山昌幸 大内憲明	「バクリタキセル内包高分子ミセルの新たな抗腫瘍効果評価法」	第 70 回日本癌学会学術総会	2011 年 10 月 3-5 日	名古屋市
17	濱田庸、権田幸祐、佐藤成、里見進、大内憲明	「虚血モデルマウスにおける血管内皮増殖因子受容体分布の生体内分子イメージング」	第 52 回日本脈管学会	2011 年 10 月 19-21 日	名古屋市
18	Niizuma N, Gonda K, Tada H Nemoto N, Kamei T, Ohuchi N	<i>Change of the HER3 expression pattern between primary tumor and metastatic lymph node in human breast cancer.</i>	5th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering.	December 12-14, 2011	Singapore
19	Nakagawa T, Gonda K Takeda M, Cong L, Kamei T Kobayashi Y, Inose H, Morimoto H, Nozawa T Ohuchi N	<i>Contrast agent of Silica-Coated Nano-Particles in mice.</i>	5th East Asian Pacific Student Workshop on Nano-Biomedical Engineering.	December 12-14, 2011	Singapore.

【報道】

番号	メディア名	タイトル	日付
1	フジテレビ ニュース JAPAN	「がん医療の現場 vol.3 乳がんの再発リスクと闘う。」	2010年7月7日
2	(2) 日経プレスリリース 日経経済新聞 電子版	東北大学、血管内皮増殖因子受容体のわずかな発現量の差が持続的な血管新生を誘導するメカニズムを発見。	2011年9月29日
3	NIKKEI いきいき健康:ビジネスパーソンの健康づくり支援。	東北大学、血管内皮増殖因子受容体のわずかな発現量の差が持続的な血管新生を誘導するメカニズムを発見。	2011年9月29日
4	Goo ニュース web	東北大、動脈硬化性疾患の治療に向けた血管新生の誘導メカニズムを発見	2011年9月30日
5	Yahoo ニュース	東北大、動脈硬化性疾患の治療に向けた血管新生の誘導メカニズムを発見	2011年9月30日
6	Goo ビジネスEX web	東北大、動脈硬化性疾患の治療に向けた血管新生の誘導メカニズムを発見	2011年9月30日
7	マイコミジャーナル エンタープライズ web	東北大、動脈硬化性疾患の治療に向けた血管新生の誘導メカニズムを発見	2011年9月30日
8	コブスニュース マイコミジャーナルコブス オンライン	東北大、動脈硬化性疾患の治療に向けた血管新生の誘導メカニズムを発見	2011年9月30日
9	メディアジャム web	東北大、動脈硬化性疾患の治療に向けた血管新生の誘導メカニズムを発見	2011年9月30日
10	日経産業新聞	血管の新生、1分子まで観察 東北大、光るナノ粒子使い	2011年10月10日
11	科学新聞	持続的な血管新生誘導のメカニズム	2011年10月14日
12	日刊工業新聞 web	東北大、血管新生の仕組み解明ーたんぱく質量、場所ごとに変更	2011年10月18日

<高精度X線治療機器の研究開発>

【高精度X線治療機器の研究開発】

【査読付き論文】

番号	発表者	所属	タイトル	発表誌名、ページ番号	査読	発表年
1	Naoki Miyamoto, et. al	Hokkaido Univ.	Optimization of fluoroscopy parameters using pattern matching prediction in the real-time tumor-tracking radiotherapy system	Phys. Med. Biol., 56, 4803-4813	有	2011/7/13

【学会発表, 解説記事, 招待講演】

番号	発表者	所属	タイトル	学会、掲載誌等	発表年
1	秋元麻未、他	京都大学	Optimization of the x-ray monitoring angles in fluoroscopy for a correlation model between fiducial marker motion and external respiratory signals for MHI-TM2000 (VERO)	11th Asia-Oceania Congress of Medical Physics	2011/9/30
2	椎木健裕、他	京都大学	Dosimetric Impact Of Implanted Radiopaque Markers For Dynamic Tumor Tracking Irradiation Of The Lung By Monte Carlo	American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 53rd Annual	2011/10/3

			Simulation	Meeting	
3	秋元麻未、他	京都大学	金マーカーと外部呼吸信号の相関モデル作成のための X 線透視角度の最適化	日本放射線腫瘍学会第 24 回 学術大会	2011/11/17
4	Naoki Miyamoto, et. al	Hokkaido Univ.	Improvement of tracking accuracy and stability with utilizing a color image intensifier in real-time tumor-tracking radiotherapy system	52nd ASTRO Annual Meeting	2010.10.31-11.4
5	宮本直樹他	北海道大学	動体追跡放射線治療における画像処理を応用したマーカー追跡精度の向上	第 100 回日本医学物理学会	2010.9.17-19
6	Naoki Miyamoto, et. al	Hokkaido Univ.	Respiratory motion of lung tumor determined by trajectory data of multiple fiducial markers in real-time tumor-tracking radiotherapy	6-th JKMP 11-th AOCMP	2011 9.29-10.1、 ポスター賞受賞
7	鈴木隆介他	北海道大学	マルチベンダ環境における放射線治療情報統合・照合システムの構築	第 24 回日本放射線腫瘍学会	20011.11.17-19