

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」

事後評価報告書（案）概要

目 次

分科会委員名簿	1
評価概要（案）	2
評点結果	5

はじめに

本書は、NEDO技術委員・技術委員会等規程第31条に基づき研究評価委員会において設置された「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発（事後評価）の研究評価委員会分科会（平成27年7月31日）において策定した評価報告書（案）の概要であり、NEDO技術委員・技術委員会等規程第32条の規定に基づき、第44回研究評価委員会（平成27年10月14日）にて、その評価結果について報告するものである。

平成27年10月

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」分科会
（事後評価）

分科会長 久保 敦司

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」(事後評価)

分科会委員名簿

(平成27年7月現在)

	氏名	所属、役職
分科 会長	くぼ あつし 久保 敦司	公益財団法人 日本アイソトープ協会 副会長
分科 会長 代理	あらき ふじお 荒木 不次男	熊本大学大学院生命科学研究部医用画像学分野 教授
委員	あらの やすし 荒野 泰	千葉大学大学院薬学研究院分子画像薬品学研究室 教授
	たかむら ゆずる 高村 禅	北陸先端科学技術大学院大学マテリアルサイエンス研究科 教授
	にしむら しんたろう 西村 伸太郎	ImaginAb Japan 株式会社 代表取締役
	はたけ きよひこ 畠 清彦	公益財団法人 がん研究会有明病院 血液腫瘍科 部長
	やの ひろひさ 矢野 博久	久留米大学医学部病理学講座 主任教授

敬称略、五十音順

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」(事後評価)

評価概要(案)

1. 総合評価

がんの超早期発見・治療という明らかに重要なテーマに対して、我が国の長所を活せるアップデートなテーマを選定し、重点的な研究開発を実施した点において評価できる。インビトロの診断から画像診断、治療にわたる幅広いエリアをカバーし、4つのサブチームそれぞれに成果創出ができ、さらに、市場への導入が強く期待される研究成果も得られるなど、概ね所期の成果が挙げられたと評価される。また、状況の変化に応じて、テーマの早期卒業や、アップデートなテーマの組み入れ、目標の再設定を行っている点も高く評価できる。

一方、テーマ間の連携による相乗効果はあまりなかったように見え、ここのインテグレーションができれば更に大きな成果が出たように思う。

本プロジェクトにより開発された各要素技術、シード・リード化合物、プロトタイプ装置等が、今後AMEDにおけるがん疾患領域の総合戦略・政策に基づき、価値最大化を生み出されることを期待する。

2. 各論

2.1 事業の位置付け・必要性について

がんの超早期発見と治療は、現代社会、世界共通、優先度の高い大きな課題である。我が国が高い国際競争力を持っている情報・機械、ものつくりのアプローチからこの重要な問題に切り込むものであり、技術開発動向、国際貢献、経済的競争、政策の観点からみても、重要で有効なものと考えられる。企業単独では開発の困難な製品開発を、日本国内で強みのある要素技術を有するアカデミア・企業を結び付けることにより可能にしており、NEDOの事業として適切である。

超早期高精度診断システムおよび超低侵襲治療機器システムなど、国際的にも独自性のある成果が創出された。投じた予算に対する十分な効果が得られたと評価できる。超早期がんの診断・治療という面で特徴的であり、今後の事業化が国内外で期待できる。

2.2 研究開発マネジメントについて

どのテーマも、技術動向、市場動向を踏まえた明確な目標が設定されている。一方、目標達成度の検証には改善の余地がある。

計画は妥当である。ただし、各テーマの予算配分及び加速にあたっては、一層のメリハリがあってもよかったのではないかと。

医療関係者、大学、企業が参画しており、事業化を見据えた研究体制となっている。プロジェクトリーダー、サブプロジェクトリーダーを設置した運営体制は、うまく機能したものの

と思われる。それぞれのサブリーダーの下で実施された研究は所期の成果を挙げている。その一方で、研究テーマによっては相互の連携を推進することで、さらに特徴的な研究が推進されたようにも感じられる。

中間評価結果への対応はよく検討され実施されている。本事業は変化の激しい分野であり、テーマの組み換えや目標の再設定が行われ、情勢の変化にも対応していることは非常に良い。

医療機器のマーケットは、海外メーカーの寡占化が進んでいるものの、それらの製品が必ずしも高性能であるとは限らない。国内メーカーが高い要素技術を持ちながらなぜそのような状況なのかを分析する必要があると思われる。第三者的な立場からマーケティング調査や顧客の志向調査、世界動向などを客観的に行って、製品開発担当者にフィードバックすれば更に商品価値の高いプロダクトが早期に開発できると思われる。

2. 3 研究開発成果について

成果の幾つかは従来法に比べて桁違いの優位性を持っており、多くの成果は市場ニーズに合致しており、実用化に向けた課題解決方針も明確である。所期に掲げた目標は達成されたと評価できる。

国際競争力が期待できる装置の開発に成功しているほか、通常は研究開発に長期の期間が必要とされる診断薬もかなりの数のシード・リード化合物が創出された。例えば、「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」では従来の装置より2けたも上回る感度でCTCが検出でき、競合技術と差別化できる技術開発等を、「画像診断システムの研究開発」では既存のMRIやCT、SPECTに装着する形でPET/MRI等の機能を追加でき、既に装置を持っている病院等を対象に大いに競争力がある装置を、がんの特性識別型分子プローブでは超早期発見が必要な疾患である膵がん用のプローブの開発等を、「病理画像等認識技術の研究開発」ではPID (Phosphor Integrated Dots) によりごく少数の病理分子をターゲットとしたイメージングを可能にする技術開発等を、「高精度 X 線治療機器の研究開発」では体内のマーカーに追従する4次元動態追跡機能を持った放射線治療装置を開発して一部製品は既に米国のFDA認可申請済である。

知的財産権の取得や実用化・事業化に向けて積極的に取組まれている。

新たな需要や共同開発者を掘り起こすために、成果の活用・実用化の担い手・ユーザー等に対する積極的な情報発信を期待したい。

2. 4 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組みについて

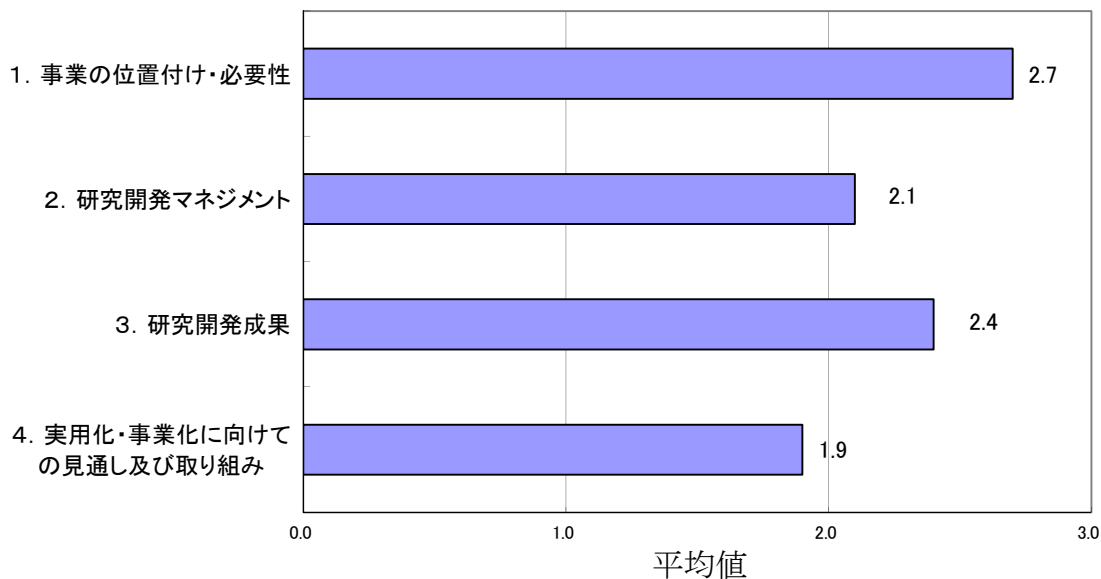
各プロジェクトとも実用化・事業化に向けた積極的な取り組みは行われている。臨床試験と認可が事業化への大きな課題である各テーマとも、グループ内に医療関係者を配置し適切な計画を立てている。例えば、マルチモダリティフレキシブルPETの研究開発では、早期の薬事承認の為にスーパー特区を利用して組織的に対応している。また、高精度 X 線治療機の研究開発では、既に一部米国のFDA申請を行っている。

ただし、技術的には大きく推進したが、コスト面の見通しがまだ明らかでなく、市場への導入に懸念を感じるものがある。各製品・薬剤ががんの診断と治療の流れの中で、どのよう

なポジショニングをすることにより価値・利益最大化が得られるかの検討がもっと必要に思われる。

プロジェクト終了後においても、事業化に対する一層の支援を期待したい。例えば、レギュレーションや許認可における優先審査の仕組み、医薬品創出の担い手として重要になっているベンチャー・中小企業に対する知財戦略・薬事戦略などのサポートは、有効であろう。

評点結果[プロジェクト全体]



評価項目	平均値	素点 (注)						
1. 事業の位置付け・必要性について	2.7	B	B	A	A	A	A	A
2. 研究開発マネジメントについて	2.1	B	B	A	B	B	B	B
3. 研究開発成果について	2.4	B	B	A	A	A	B	B
4. 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組みについて	1.9	B	C	B	B	B	B	B

(注) 素点：各委員の評価。平均値は A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し算出。

〈判定基準〉

- | | |
|--------------------|------------------------------|
| 1. 事業の位置付け・必要性について | 3. 研究開発成果について |
| ・非常に重要 →A | ・非常によい →A |
| ・重要 →B | ・よい →B |
| ・概ね妥当 →C | ・概ね妥当 →C |
| ・妥当性がない、又は失われた →D | ・妥当とはいえない →D |
| 2. 研究開発マネジメントについて | 4. 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組みについて |
| ・非常によい →A | ・明確 →A |
| ・よい →B | ・妥当 →B |
| ・概ね適切 →C | ・概ね妥当 →C |
| ・適切とはいえない →D | ・見通しが不明 →D |

研究評価委員会「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」
(事後評価)分科会

日時：平成27年7月31日(金) 10:00～17:30

場所：大手町サンスカイルーム A室

〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目6番1号
朝日生命大手町ビル 27階

議事次第

【公開セッション】

- | | |
|---|-------------------|
| 1. 開会、資料の確認 | 10:00～10:05 (5分) |
| 2. 分科会の設置について | 10:05～10:10 (5分) |
| 3. 分科会の公開について | 10:10～10:15 (5分) |
| 4. 評価の実施方法 | 10:15～10:30 (15分) |
| 5. プロジェクトの概要説明 | |
| 5.1. 「事業の位置づけ・必要性」及び「研究開発マネジメント」
「研究開発成果」及び「実用化・事業化に向けての見通し
及び取り組みについて」 | 10:30～11:15 (45分) |
| 5.2. 質疑 | 11:15～11:40 (25分) |

(昼食・休憩 50分)

【非公開セッション】

- | | |
|---|--------------------------------------|
| 6. プロジェクトの詳細説明 | |
| 6.1. 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 | 12:30～13:30 (60分)
(説明 30分、質疑 30分) |
| 6.2. 画像診断システムの研究開発 | 13:30～14:30 (60分)
(説明 30分、質疑 30分) |

(休憩 15分)

- | | |
|--|-------------------|
| 6.3. 病理画像等認識技術の研究開発 | 14:45～15:45 (60分) |
| 6.3.1. 定量的病理診断を可能とする病理画像
認識技術・解析システム | (説明 15分) |
| 6.3.2. 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 | (説明 15分) |

6.3.3. 質疑 (質疑 30 分)

6.4. 高精度 X 線治療機器の研究開発 15:45～16:45 (60 分)
(説明 30 分、質疑 30 分)

7. 全体を通しての質疑 16:45～17:05 (20 分)

(入替・休憩 5 分)

【公開セッション】

8. まとめ・講評 17:10～17:25 (15 分)

9. 今後の予定、その他 17:25～17:30 (5 分)

10. 閉会 17:30

概要

	作成日	平成 27 年 7 月 24 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 君島達也 (平成 24 年 10 月～平成 27 年 2 月) バイオテクノロジー・医療技術部 澤井秀樹 (平成 26 年 4 月～平成 27 年 2 月) バイオテクノロジー・医療技術部 平林集 (平成 24 年 10 月～平成 26 年 8 月) バイオテクノロジー・医療技術部 磯ヶ谷昌文 (平成 23 年 10 月～平成 26 年 3 月) バイオテクノロジー・医療技術部 森本幸博 (平成 23 年 10 月～平成 24 年 9 月) バイオテクノロジー・医療技術部 斉藤泰男 (平成 22 年 7 月～平成 23 年 9 月) バイオテクノロジー・医療技術部 江川邦彦 (平成 22 年 7 月～平成 23 年 3 月)		
0. 事業の概要	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。 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。 (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 (2) 画像診断システムの研究開発 (3) 病理画像等認識技術の研究開発 (4) 高精度 X 線治療機器の研究開発		
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・システムは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			

事業の目標	<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の要素技術の開発、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するとともに機器の FDA 申請の完了。</p>												
事業の計画内容	<table border="1"> <tr> <th>主な実施事項</th> <th>H22fy</th> <th>H23fy</th> <th>H24fy</th> <th>H25fy</th> <th>H26fy</th> <th></th> </tr> </table>	主な実施事項	H22fy	H23fy	H24fy	H25fy	H26fy						
主な実施事項	H22fy	H23fy	H24fy	H25fy	H26fy								
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	検出条件検討・検出システム試作		臨床サンプル評価・改良	大規模臨床サンプル評価・改良									
画像診断システムの研究開発	プローブ合成・プロトタイプ開発			有効性評価・改良									
病理画像等認識技術の研究開発	デジタルデータベース作製			スクリーニングシステム改良									
高精度 X 線治療機器の研究開発	要素技術検証			トータルシステム改良									
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)	会計・勘定	H22fy	H23fy	H24fy	H25fy	H26fy	総額						
一般会計 () 内は内数)	668	1,798 (補正予算: 1,097)	1,131	1,109	1,267 (医療分野調整費: 200)	5,973							
開発成果創出促進財源	0	50	152	85	0	287							
総予算額	668	1,848	1,282	1,194	1,267	6,260							
(委託)	466	1,466	979	839	1,053	4,803							
(共同研究) : 負担率 2/3	203	382	304	355	213	1,456							
開発体制	経産省担当原課	商務情報政策局 ヘルスクエア産業課 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	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：											

		<p>(1) 和歌山県立医科大学内科学第三講座講師 洪 泰浩</p> <p>(2) 京都大学大学院薬学研究科教授 佐治英郎</p> <p>(3) 慶應義塾大学医学部教授 坂元亨宇</p> <p>(4) 北海道大学大学院医学研究科教授 白土博樹</p>
	<p>委託先（再委託先等）・ 共同研究先（再委託先 等）</p>	<p>(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</p> <p>【委託先】 (独) 国立がん研究センター、(株) オンチップ・バイオテクノロジーズ（東京農工大学（H23））、静岡県立静岡がんセンター（H22～H25）→和歌山県立医科大学（H26）、東北大学（H22～H24）、塩野義製薬（株）、(株) iLAC、東洋紡（株）、山口大学</p> <p>【共同研究先】 東ソー（株）（都立駒込病院（H26））、コニカミノルタ（株）、プレジジョン・システム・サイエンス（株）（H22～H24）、(株) 朝日 FR 研究所（H22～H24）</p> <p>(2) 画像診断システムの研究開発</p> <p>【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）</p> <p>【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）</p> <p>(3) 病理画像等認識技術の研究開発</p> <p>【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（株）、東北大学</p> <p>【共同研究先】 日本電気（株）、コニカミノルタ（株）</p> <p>(4) 高精度 X 線治療機器の研究開発</p> <p>【委託先】 (株) アキュセラ（神戸大学、東京大学、国立国際医療研究センター病院）、(独) 国立がん研究センター東病院（サイバネットシステム（株））、北海道大学、京都大学、(株) 日立製作所、東京理科大学、東京農工大学、北里研究所、(株) パイタル</p>
<p>情勢変化への対応</p>	<p>平成 22 年度において、難治性がんの診断技術の更なる加速・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 年程度前倒し出来た。</p>	

	<p>また、平成 23 年度はプローブ開発の更なる効率化、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 千万円の加速予算を配賦した。</p> <p>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、自社開発に移行した。</p> <p>次に、本プロジェクトの目標である、超早期のがんの診断・治療技術開発について、更なる機能向上を図るため、(1) がんの発症を予測するシステムの開発、(2) 放射線治療の低侵襲性及び治療効果を高める放射線増感剤の 2 項目の開発を追加し、追加事業については平成 25 年 8 月より研究開発を実施した。</p> <p>平成 26 年度には調整費による加速、及び実施項目の追加を行った。具体的には、「画像診断システムの研究開発」サブプロジェクトにおける放射線薬剤の合成法の最適化検討の加速、「病理画像等認識技術の研究開発」サブプロジェクトにおける、1 粒子蛍光イメージングの蛍光検出の更なる高感度化、ナノ粒子染色の多色化、病理診断の高精度化、並びに診断薬キットの開発、及び「高精度 X 線治療機器の研究開発」サブプロジェクトにおける、治療計画装置の更なる改良に対し、総額 5 千万円の加速予算を配賦した。</p>
<p>中間評価結果への 対応</p>	<p>以下の対処を行い、平成22年度以降の実施計画などに反映した。</p> <p>(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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・既に米国で FDA 承認されているセルサーチ・システムとの差別化・優位性を確立するため、EpCAM に依存しない検出や、検出した CTC の分離可能等の技術を確立した。 ・競争の極めて激しい分野で、極めて革新的な技術を速やかに開発しなければ事業化できない可能性があるため、医療用途に先行して承認の不要な研究用途で早期に事業化を図る方針とした。 ・3 つの技術の開発を行っているので有望な技術の開発を集中することを考えてはどうかという指摘に対し、開発進捗度合いに合わせて予算に大きく濃淡をつけるとともに、それぞれのシステムが差別化できる独自性を打ち出した開発を行うようにした。 <p>(2) 画像診断システムの研究開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フレキシブル PET の研究開発と分子プローブの研究開発がもっと連携すべきとの指摘に対し、分子プローブの研究開発で用いている小動物 MRI とフレキシブル PET を組み合わせ、新規 PET プローブの腫瘍への集積状況を PET/MRI 融合画像で確認した。 ・分子プローブについては横並びの研究開発ではなく開発戦略の再構築をすべきとの指摘に対し、研究項目を進捗や臨床的要求に応じ研究項目を 3 群に分け、それぞれの最終目標を再設定することにより予算や人材の資源投入にメリハリを付けた運用を行った。 <p>(3) 病理画像等認識技術の研究開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・定量病理診断支援システムについては、肝細胞癌をターゲットとした開発を行いながら、幅広い癌種への適用を見据えて汎用化可能となるようシステム化を進めた。 ・超高感度蛍光性ナノ粒子については、事業化に向けた取り組みを強化することとし、調整費により、蛍光の多色化などナノ粒子の機能強化を行い技術優位性を高めた。

		<p>(4) 高精度X線治療機器の研究開発</p> <p>・ 中間評価結果に基づき、治療計画作成支援技術の開発においては、医療現場ユーザーから専門的意見を反映させながら、治療計画装置の基盤的フレームワークの研究開発、4次元治療計画用補助技術等の研究開発を進めた。</p>						
	評価に関する事項	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 398 588 456">事前評価</td> <td data-bbox="588 398 1465 456">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</td> </tr> <tr> <td data-bbox="389 456 588 515">中間評価</td> <td data-bbox="588 456 1465 515">平成 24 年度 中間評価実施 担当部：評価部</td> </tr> <tr> <td data-bbox="389 515 588 568">事後評価</td> <td data-bbox="588 515 1465 568">平成 27 年度 事後評価実施 担当部：評価部</td> </tr> </table>	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 担当部：評価部
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 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>(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</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 μTAS 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>エクソソーム診断では、大腸がん患者血清で有意に高い陽性を示し、陽性の患者は主にステージ I の早期がんであり、従来のマーカーでは陰性であったことから、本エクソソーム診断マーカーの優位性が示唆された。免疫アッセイ一体型小型診断用 MS 機器についても、最終的に 2 機種のプロトタイプを組み上げることができた。</p> <p>乳がん感受性評価システムの研究開発では、乳がん患者 497 人及び対照被験者 1,045 人の末梢血を採取し、乳がんについて感受性評価可能な CNP 領域の同定を行った。CNV 測定機器の開発としては、ヒートブロックの温度を固定し反応容器を回転させることにより加熱・冷却時に発生していた温度変化時間を大幅に削減し得る、リアルタイム PCR が可能な次世代 GENECUBE を作製した。</p> <p>(2) 画像診断システムの研究開発</p> <p>フレキシブル PET のプロトタイプ機を開発し、空間分解能は視野中心及び中心から 100mm 離れた位置で 2.0mm 以下となり目標を達成した。時間分解能の平均は 499ps となり目標を達成した。また、プロトタイプ機を小動物用 MRI と組み合わせ、京都大学薬学部が開発した分子プローブを投与した担がんマウスの PET/MRI 融合画像での腫瘍への集積の描出に成功した。</p> <p>膵がん、肺がん、前立腺がん、低酸素環境に対して、それぞれ GLP-1R と $\alpha v \beta 6$ インテグリン、EGFR と PI3K、PSMA、物理的低酸素環境をそれぞれ標的とした PET 用分子プローブを開発し、それらが高い標的分子への親和性・特異性を有することを見出した。</p> <p>EGFR 標的肺がんイメージングプローブ、$\alpha v \beta 6$ インテグリン標的膵管がんイメージングプ</p>						

ローブ、HIF-1 と物理的低酸素環境を標的としたイメージングプローブにおいて、担がんモデル動物を用いた PET イメージングで、それぞれ腫瘍-非腫瘍組織比 6、5、3 を達成した。

PSMA 標的前立腺がんイメージングプローブ、GLP-1R 標的インスリノーマイメージングプローブの安全性の確認、自動合成化に成功した。また、安全かつ有効な PET 臨床研究を推進するための臨床研究用合成エリア、ホットセルを整備し、院内臨床研究が実施できる環境を構築した。

(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、肝細胞がんを含む全スライド画像として 3,500 枚程度をデータベース化した。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、定量的病理診断システムのプロトタイプを構築した。肝細胞がんのおおよそ 700 症例で、そのプロトタイプの性能評価を行ったところ、目標である FN 値 10%以下で肝細胞がんを検出できることを確認した。

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。次に、超高輝度蛍光性ナノ粒子を開発し、これを適用することで汎用蛍光顕微鏡での標的タンパク質の検出を可能とした。また、異なる蛍光波長を有するナノ粒子を開発し、2 種類の標的タンパク質に対する 2 重染色による検出の基本的技術の開発に成功した。

(4) 高精度 X 線治療機器の研究開発

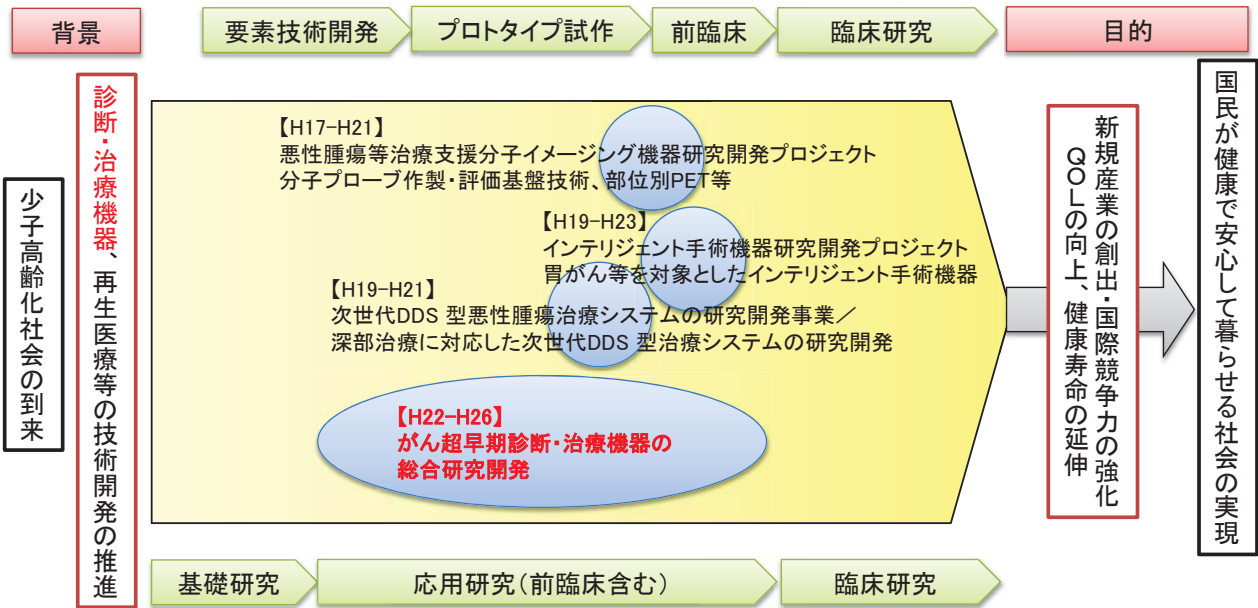
高精度 X 線治療システムを実現するための小型高出力 X 線ビーム発生装置の開発をした。X 線治療中の患者の動きにより移動するがん組織を追跡するために、高性能フラットパネルディテクターを開発・評価し、精度高く目標物が動体追跡できることを確認した。また、X 線治療において、健常組織への影響を抑制しながら効果的な治療を実施するための治療計画装置を開発した。更に、X 線治療中に呼吸などで移動するがん組織を待ち受けて X 線を照射するシステム（マルチプルゲーティングシステム）、並びにリアルタイム線量測定により、実際に治療で照射した線量と治療計画における線量分布を正確に評価するための治療計画検証システムを開発した。小型 X 線ビーム発生装置、治療計画装置を組み込んだ高精度 X 線治療システム（CygneX）のプロトタイプの試作を完了し、FDA 申請を完了した。放射線増感剤の開発については、放射線増感剤候補化合物である SQAP を用い、イヌがん患者（自然発症例）に対する安全性を評価した。

投稿論文	査読付き 89 件
特許	出願済 147 件（うち国際出願 62 件）
その他の外部発表 (プレス発表等)	学会発表数 295 件、その他（プレス・紙面発表等） 35 件

IV. 実用化、事業化の見通しについて
以下の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、更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>(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</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。</p> <p>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、品質保証機能の付いた RNA 前処理装置を普及させる見通しである。</p> <p>(2) 画像診断システムの研究開発</p> <p>画像診断技術においては、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>(3) 病理画像等認識技術の研究開発</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、1 粒子蛍光ナノイメージングについては、超高輝度蛍光ナノ粒子による高感度・高ダイナミックレンジで標的タンパク質などのマーカー分子の検出・定量が可能となる基盤的技術である。本技術による定量法は、診断の高精度化に寄与できることはもちろん、創薬分野への展開が期待できる。</p> <p>(4) 高精度 X 線治療機器の研究開発</p> <p>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。目標とする性能の X 線治療装置の開発を完了し FDA 申請を完了した。今後、薬事申請も予定しており、数年後には上市される見通しである。</p>	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	平成 22 年 3 月 作成
	変更履歴	平成 26 年 1 月 健康・医療戦略推進本部が設置され、各省連携により、医療分野の研究開発を政府一体で推進することになったことを踏まえた改訂。

○事業の位置付け



- ・ 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**を開発。
- ・ 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**を開発。

○研究開発目標と根拠

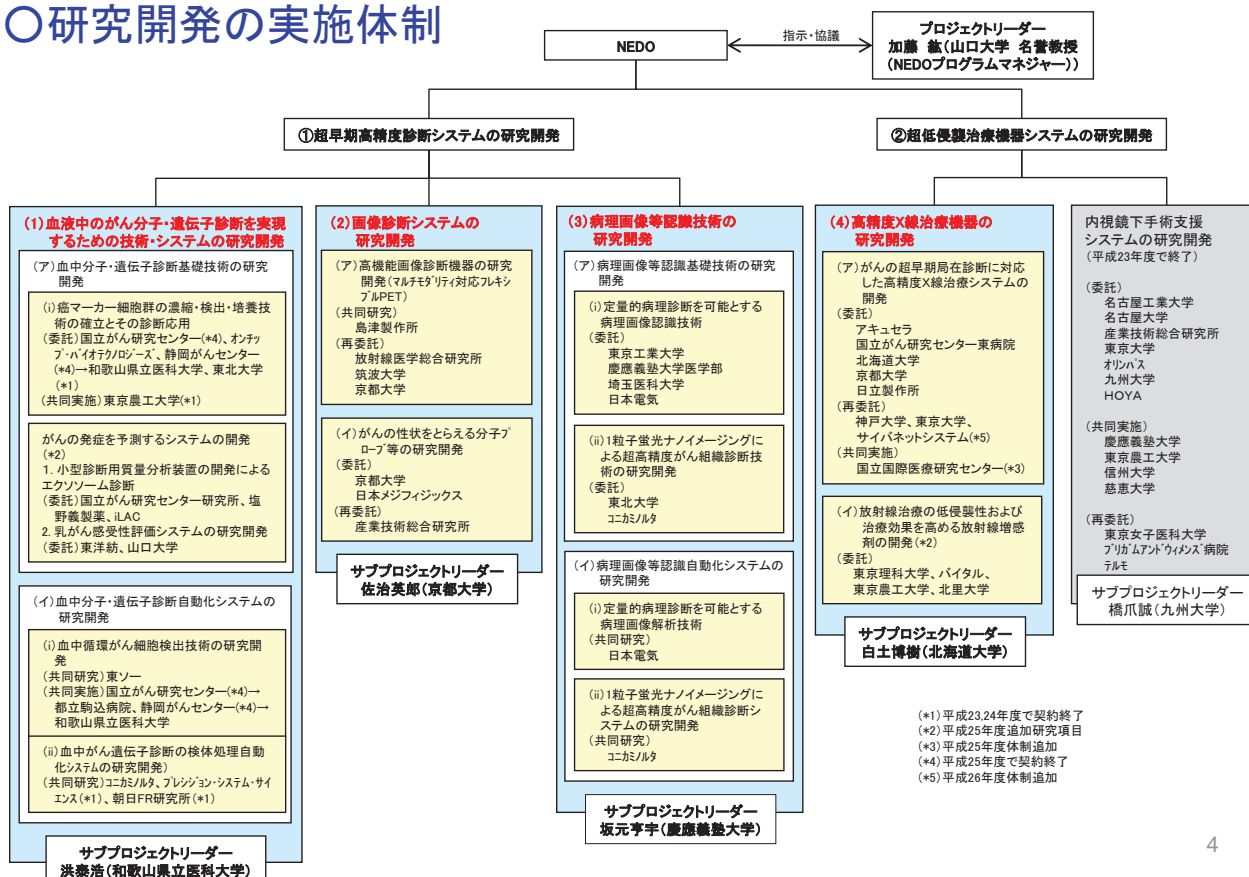
サブPJ	研究開発目標	根拠
(1) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発	血中がん分子・遺伝子診断のための 検体前処理プロセス等を統合した診断装置 を完成するとともに、検体前処理プロセス等の標準化を行う。	健康診断レベルで簡便に血中循環がん細胞(CTC)を検出できる技術を開発。
(2) 画像診断システムの研究開発	目標がんを定め、早期のステージで高精度にがんを検出し腫瘍組織の悪性度等を判定できる 分子プローブ 等の薬剤について臨床研究を開始できるレベルで開発する。また、これらの分子プローブ等を用いて高感度で高分解能な画像診断を行える装置について、臨床研究を開始できるレベルのプロトタイプを開発する。	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・プローブを開発。
(3) 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 に必要な技術及び判定自動化装置を完成する。	効率・定量性に富む新たな病理診断の指標を実現。
(4) 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・ 動体追跡照射・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。	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。

○研究開発スケジュール

年次計画		H22	H23	H24	H25	H26
サブPJ		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	動作試験	統合システム化	システム改良	薬事申請向けデータ収集

3

○研究開発の実施体制



4

○開発予算執行額

(単位:億円)

	H22	H23	H24	H25	H26	計
(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	1.3	2.6	2.2	3.8	3.1	12.9
(2) 画像診断システムの研究開発	1.5	5.3	2.7	2.7	3.0	15.2
(3) 病理画像等認識技術の研究開発	1.2	2.5	3.7	2.6	3.3	13.3
(4) 高精度X線治療機器の研究開発	2.7	8.1	4.2	2.9	3.3	21.1
計	6.7	18.5	12.8	11.9	12.7	62.6