

がん超早期診断・治療機器の総合研究開発／ 超早期高精度診断システムの研究開発

「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」

(中間評価)
プロジェクトの概要(公開)

NEDO

バイオテクノロジー・医療技術部

2012年 4月18日

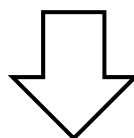
1

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

公開

背景と目的(1)

- 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、早急な対応が必要とされている。
- 一方、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。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、様々な機器が実用化されている。
- また、国が定めた「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。

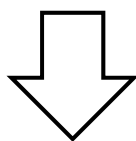


国民の健康に資するがんの超早期診断を可能とする機器を開発し、日本発の革新的な診断薬として事業化および産業化を実現する

背景と目的(2)

～NEDOプロジェクトとして開発を行う意義～

- 血液を用いたがん分子・遺伝子診断の実現は、がん患者にとって**低侵襲で負担が少なく、個別化医療の実現につながる**とともに、これまでのNEDOにおける医療機器技術開発プロジェクトの方向性と一致している
- 血中循環がん細胞の検出およびそれを利用してのがん分子・遺伝子診断の実現は、診断・治療分野での**がん医療を大きく変える可能性を持ち**、社会的な意義が非常に大きい
- この分野での欧米における研究、機器開発は急速に進んでおり、それらに対抗し、本邦発の診断機器を開発するためには、資金、経験等で多大な困難を伴う



研究開発における難易度が高く、必要な開発期間・資金規模等を考慮すると、NEDOが持つこれまでの知識、実績を活かすことが必要不可欠である。同時に、高い公共性を伴うことより、NEDOが積極的に推進すべき事業と考えられる

平成22年度スタートした「がん総合プロジェクト」の概要

がんの早期診断に貢献する技術開発

血中がん分子・遺伝子診断システム

血中の微量ながん由来細胞の検出・性状把握

スクリーニング

健康診断レベルの検査で、早期がんの可能性について正確な情報を提供できるシステムの構築

画像診断システム

高感度検出

がんの位置情報の獲得

1度の画像診断で、早期がんについて正確な位置と性状に関する情報を提供できる画像診断システムの構築

病理診断支援システム

診断 高精度・高速

確定診断情報の早期獲得

存在比の少ないがん細胞に関する病理画像情報だけでも、正確に早期がんについて確定診断に結びつく情報を提供できる病理診断支援システムの構築

内視鏡下手術支援システム

最小限の切開

低侵襲外科施術の提供

高精度X線治療機器

がん細胞のみ破壊

高機能放射線治療の提供 (在宅治療の可能性拡大)

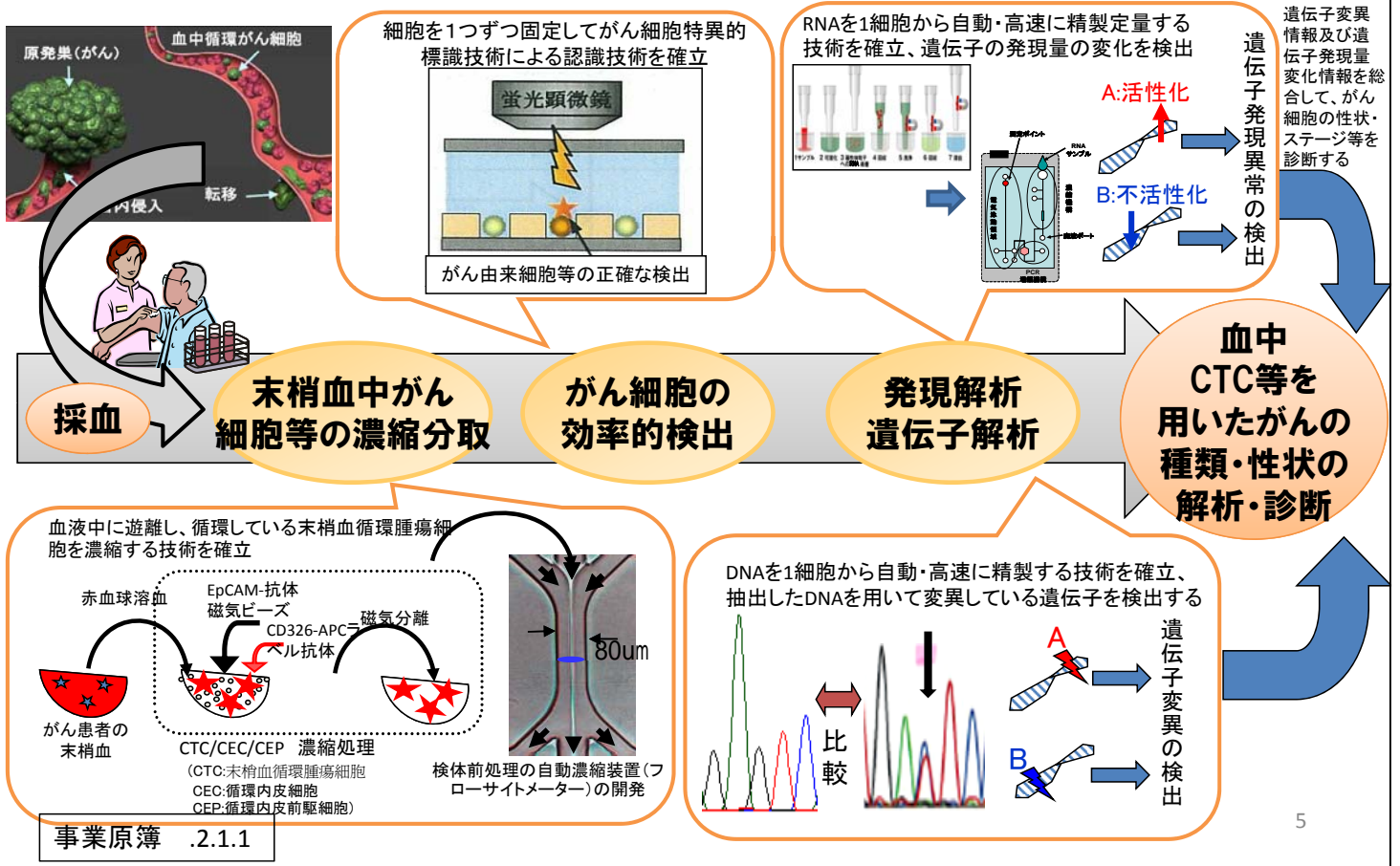
抗がん剤による治療

免疫治療

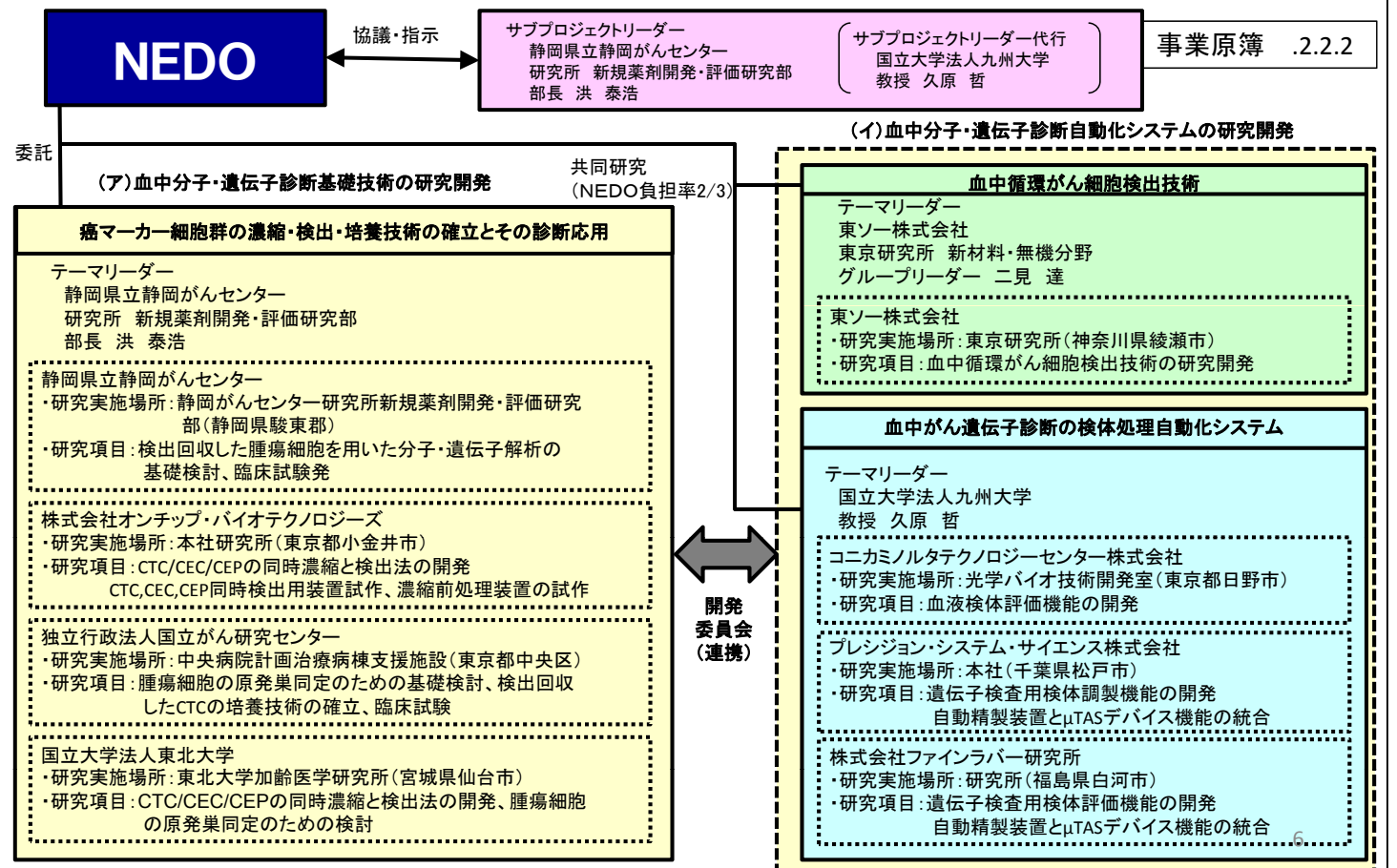
外科治療

がんの低侵襲治療に貢献する技術開発

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



「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」サブプロジェクトの実施体制



サブプロジェクトのテーマと体制

1. 血中循環腫瘍細胞 (CTC) 検出技術開発

1. 1. CTC検出装置開発

- ・株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ
- ・東ソー株式会社
- ・コニカミノルタテクノロジーセンター株式会社

1. 2. 新規国産システム (抗体ビーズ等) 開発

- ・東北大学加齢医学研究所

2. 遺伝子診断システム・装置の開発

- ・プレジジョン・システム・サイエンス (PSS) 株式会社 / 株式会社朝日FR (エフアール) 研究所

血中循環腫瘍細胞 (Circulating Tumor Cells, CTCs)

CTC (末梢血循環腫瘍細胞) :
原発巣であるがん組織から剥離して血液中を循環しているがん細胞

CTC についての最初の報告 (1868年)

146 Hospital Reports. [May,

HOSPITAL REPORTS.

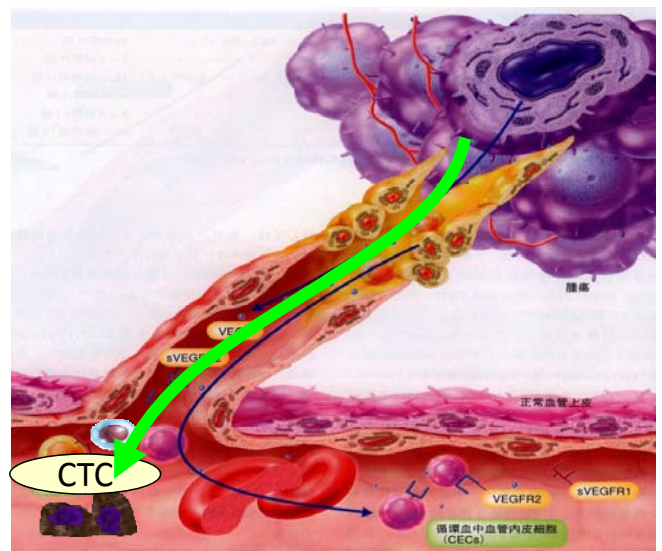
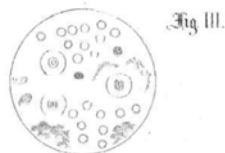
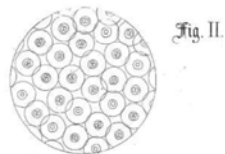
MELBOURNE HOSPITAL.

A case of Cancer in which cells similar to those in the Tumours were seen in the Blood after Death. Reported by THOMAS RAMSDEN ASHWORTH, Resident Physician.

(WITH ENGRAVINGS.)

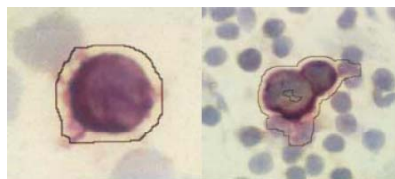
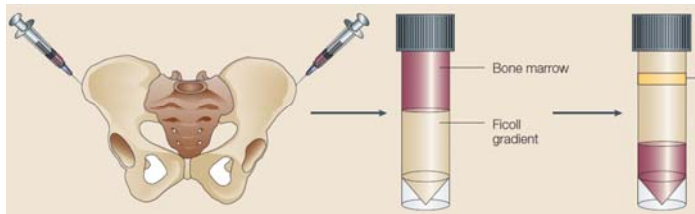
Richard J.—, et. 35, was admitted on Oct. 9th, 1868, suffering from what was understood to be "Rheumatism and Debility." He died of Marasmus on the 10th of the following March. He had a number of subcutaneous tumours (about thirty) situated over the anterior wall of the thorax and abdomen, varying in size

This blood was dark and fluid, when viewed by the microscope a little of the magenta solution being added, it was seen to contain comparatively few red corpuscles, these being mostly shrivelled stellate, large numbers of white corpuscles, often aggregated together in masses, besides these some cells like white corpuscles only larger, together with patches of granular matter which took dye; but the most singular circumstance was that occasionally cells were seen exactly in shape, size, and appearance like to those of the tumours. On one examination three were seen in the field of vision at the same time.—(Fig. III.)



再発・予後マーカーとしてのDTC(骨髄中)およびCTC(血液中)

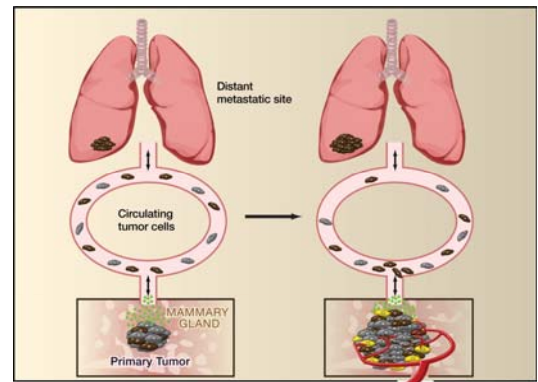
- 従来より、乳がんや前立腺がんにおいて、骨髄が手術後などの微小な残存がんの潜伏臓器であることが示唆されていた
- 骨髄中の腫瘍細胞(Disseminated Tumor Cells, DTC)を検出することが再発や予後のマーカーとなり得るとの報告がされている



Pantel K. Nat Rev Cancer 2004

DTCの検出・回収には骨髄穿刺が必要であり、非常に高度な侵襲を伴う

骨髄の代わりに血液にて診断ができるメリットは大きい



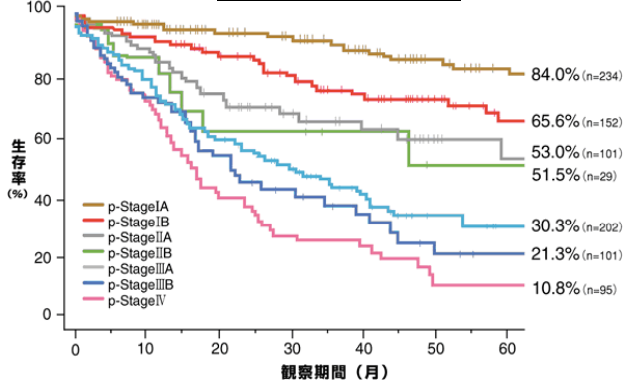
Leung CT et al. Cell 2010

血管ががん細胞にとって、ある種の潜伏臓器となり得る存在であることを示唆する報告もある

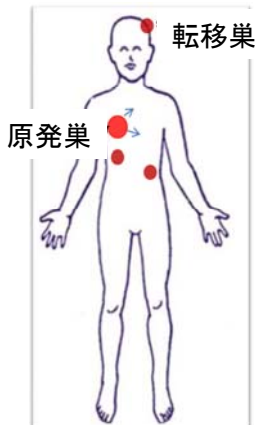
遠隔転移の原因となるだけでなく、局所再発の原因になる可能性が提唱されている

がんの病状(病期)のより正確な診断が必要

肺癌の5年生存率



- 現在の画像による診断では、正確な病状・病期の評価には限界がある
- 一部の症例において、転移を伴った進行がんを早期がんとして診断している可能性がある
- そのため必ずしも最適な治療が行われていない可能性がある(最適な治療の開始が遅れている可能性がある)
- 実地診療におけるモニタリングにおいても、正確な病状の評価ができていない可能性がある



がん患者の多くは転移が原因で最終的に死に至る

- がん関連死で最も多い原因はがんの転移によるものである
- 生存期間の改善には再発・転移を早期に発見・診断することが非常に重要
- その原因と考えられるCTCの検出を行うことが、再発・転移の早期診断につながる可能性が高い

CTCの検出

CTCは非常にレアな存在である



CTC: 2-800/mL

白血球: 4,500-10,000/uL

好中球: 2,500-8,000/uL

リンパ球: 1,000-4,000/uL

単核球: 100-700/uL

好酸球: 50-500/uL

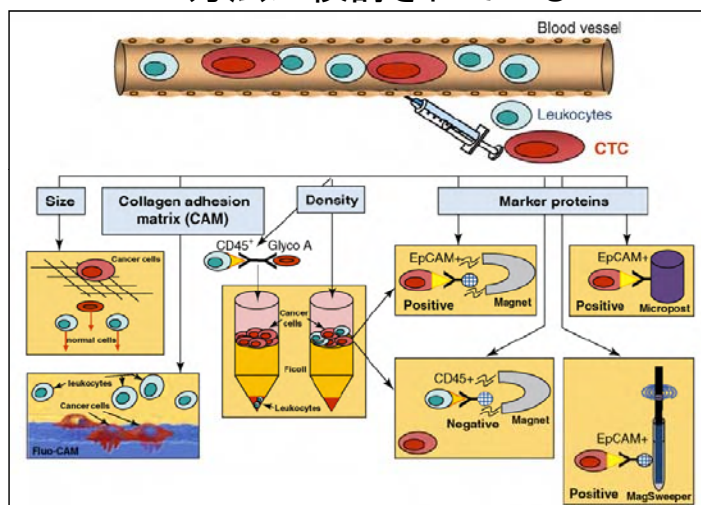
好塩基球: 25-100/uL

赤血球: 4-5百万個/uL

血小板: 150,000-400,000/uL

事業原簿 .2.1.2.1

CTCを検出するための様々な血液濃縮方法が検討されている



Pantel K & Alix-Panabières C, Trends Mol Med, 2010

膨大な数の正常血液細胞中に存在する
少数のCTCを高感度に検出することが
必要

11

先行技術: セルサーチシステム (CellSearch System by Veridex)

CellTracks®AutoPrep®



CellTracks®Analyzer II

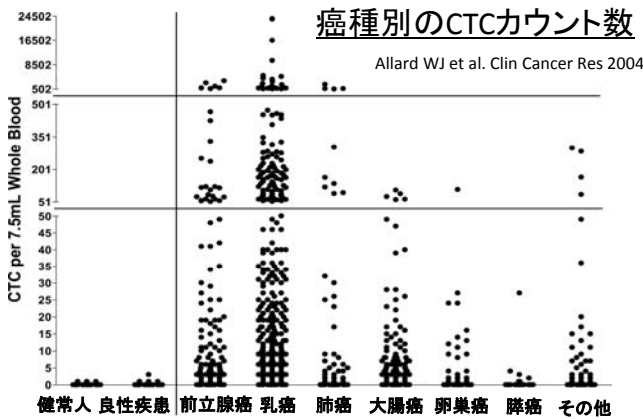


- 現在までにおいて、CTC診断における唯一の米国FDA承認診断システム
- 進行乳がん、進行前立腺がん、進行大腸がんにおいて承認
- 半自動化システム
- 高い再現性を実現
- 診断に7.5mlの末梢血が必要(採取から測定まで72時間保存可能)
- 末梢血濃縮に40分間、その後の測定に2-3時間を要する

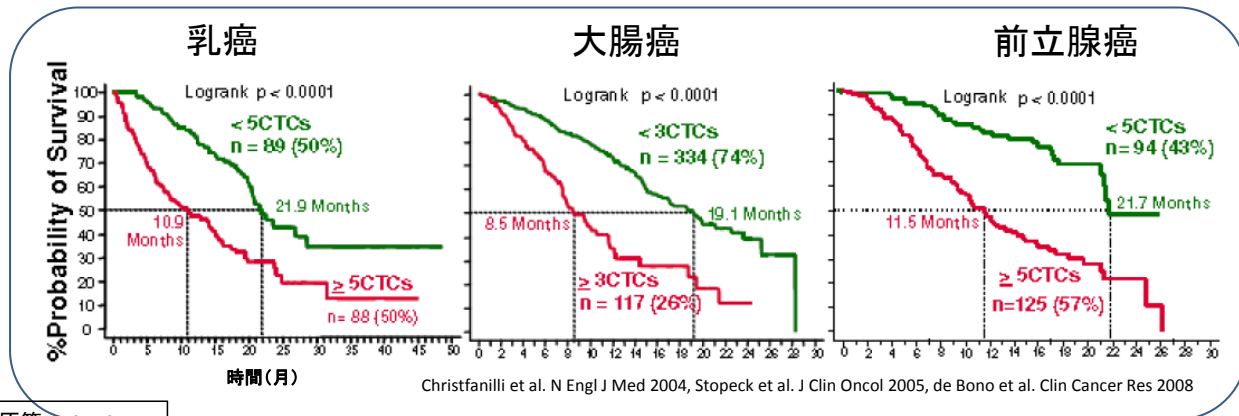
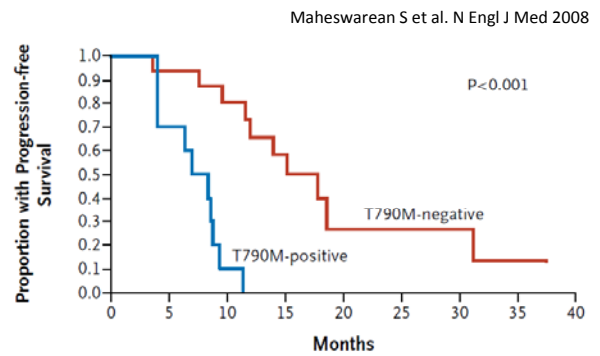
事業原簿 .2.1.2.1

12

CTCの臨床的意義についての多くの報告がなされている



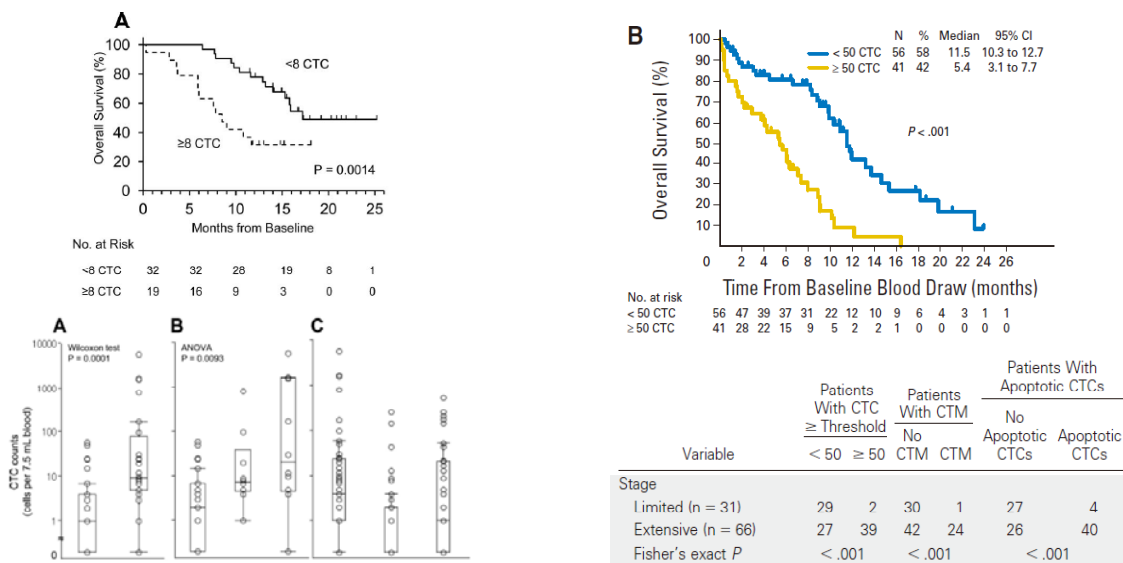
CTCを利用した肺癌遺伝子変異解析



事業原簿 .2.1.2.1

13

臨床応用における有望例(小細胞肺がん)



Naito T, Tanaka F, Koh Y, Yamamoto N et al. J Thrac Oncol 2012

Hou J-M, et al. J Clin Oncol 2012

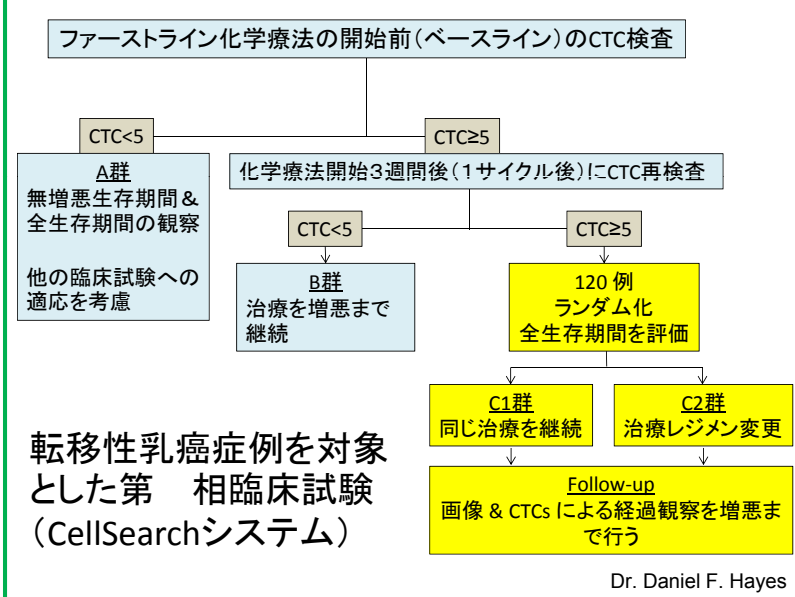
より正確な診断(病期)、予後予測および治療効果のモニタリング等における有用なマーカーとなり得る可能性

事業原簿 .2.1.2.1

14

治療効果における画像診断との比較試験

SWOG S0500



治療開始前のCTCカウント ≥ 5 (予後不良が予想される) の患者を対象



化学療法1サイクル後のCTCカウントが改善しない症例において (≥ 5)、

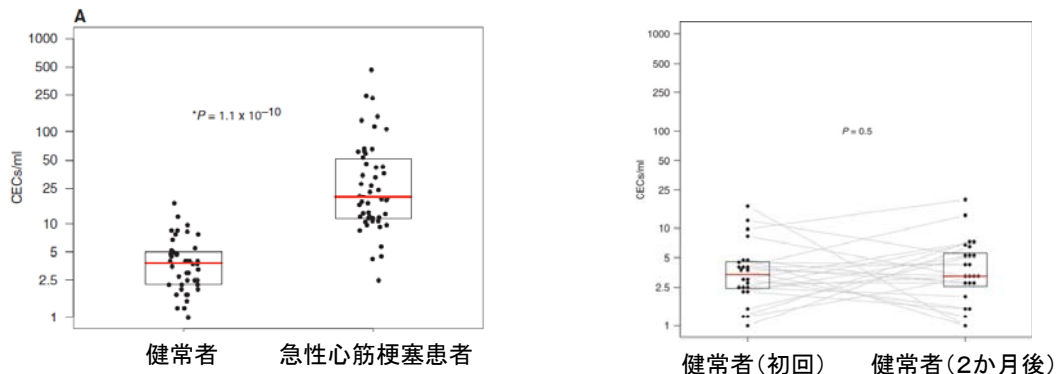
- ・薬剤の変更を行わない群
- ・薬剤の変更を行う群

の二群比較を全生存期間において行う。

CTCが薬剤効果判定において画像診断より正確かつ鋭敏な効果判定マーカーとなるかどうかの検証試験(全生存期間の延長において有用かどうかの評価)

がんの以外の疾患における血中循環細胞診断の取り組み

急性心筋梗塞における血中循環内皮細胞の検出



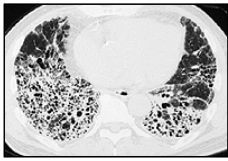
血中循環内皮細胞を検出することにより、急性心筋梗塞の原因となるプラーク破裂を鋭敏に予測できる可能性が示唆されている

Damani S et al. Sci Transl Med 2012

その他の疾患においても血中循環細胞診断の試みは多くなされている(繊維化を主病態とする多くの疾患でバイオマーカーとして期待されている)

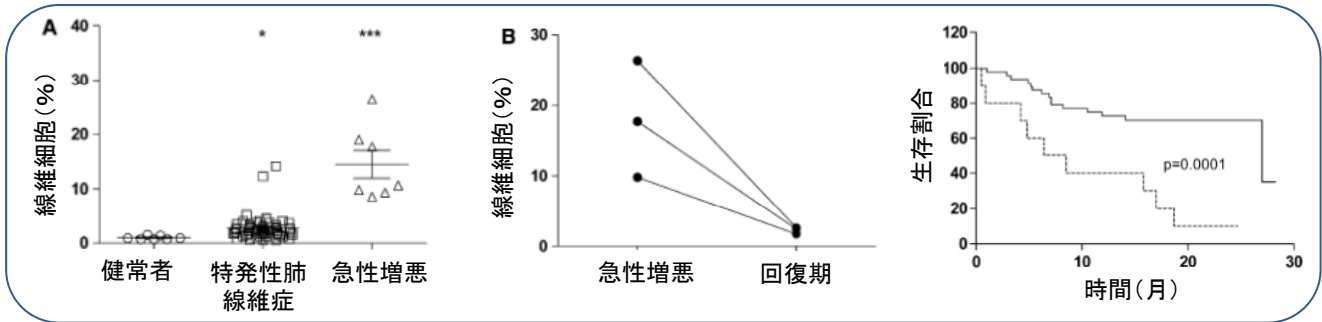
閉塞性細気管支炎症候群、肺動脈性肺高血圧症、肝硬変、腎線維症、皮膚の創傷治癒など

がん以外の肺疾患における血中循環細胞診断の例



特発性肺線維症の診断においては経気管支肺生検が必要であるが、高度な侵襲を伴い、合併症を引き起こす危険性もある。そのため繰り返しの検査は困難である。

診断において、組織の代替マーカーとしての血中循環線維細胞に着目



急性期の特発性肺線維症患者において、血中循環線維細胞が優位に多く検出され、予後不良因子であることが示された

Moeller A et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009

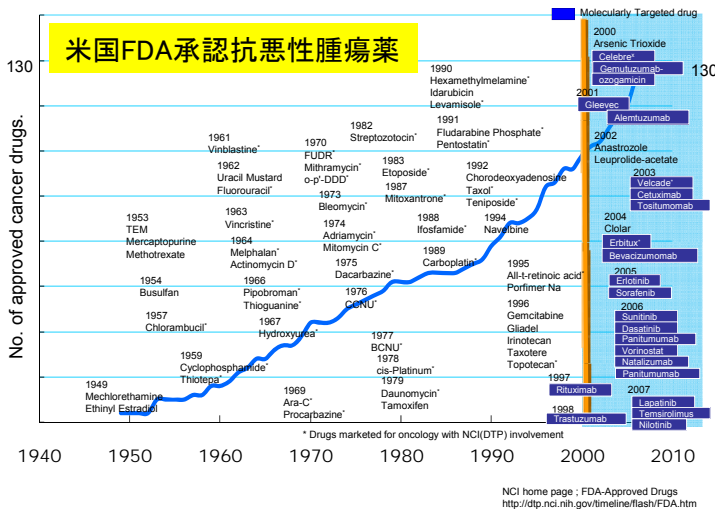
特発性肺線維症における新たな診断方法となる可能性

事業原簿 .2.1.2.1

17

CTCを利用した遺伝子変異測定の意味

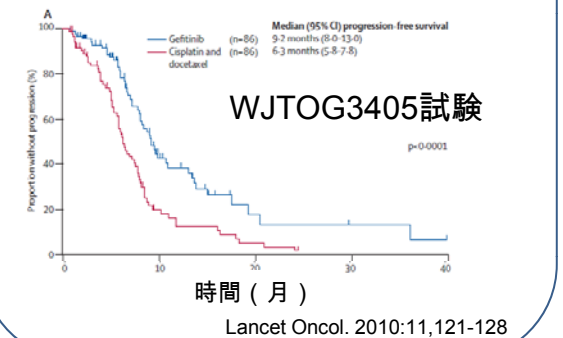
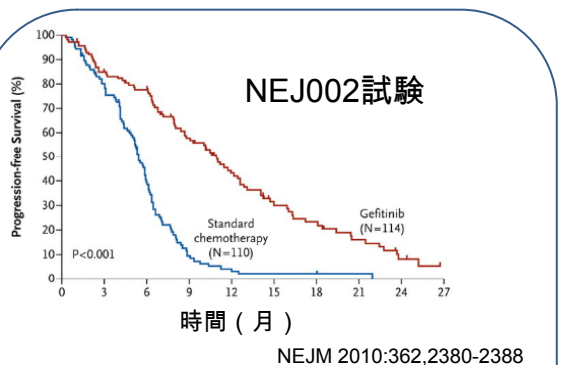
EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(ゲフィチニブ)を用いた肺がん治療において、日本で実施された臨床試験にて、効果予測バイオマーカーに基づいた患者選択により、治療成績の大幅な改善が証明されている



2000年以降に承認されている薬剤の多くは明確な標的分子を持つ、いわゆる分子標的治療薬

これら分子標的薬剤の適応について、腫瘍組織を用いて、標的分子の状態や効果予測バイオマーカーを調べる必要がある

事業原簿 .2.1.2.1



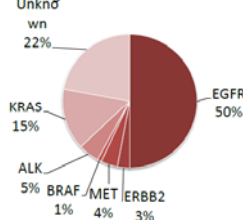
The tissue is the issue!

(診断、治療選択において組織が必要不可欠)

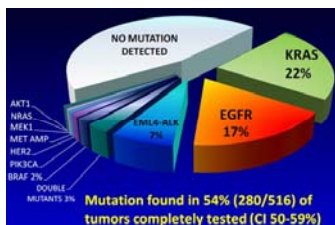
肺がん治療において分子標的治療薬の開発が進み、薬剤の効果予測バイオマーカーを調べるために、腫瘍検体が必要

肺がんにおいては内視鏡下での生検は必ずしも容易ではない

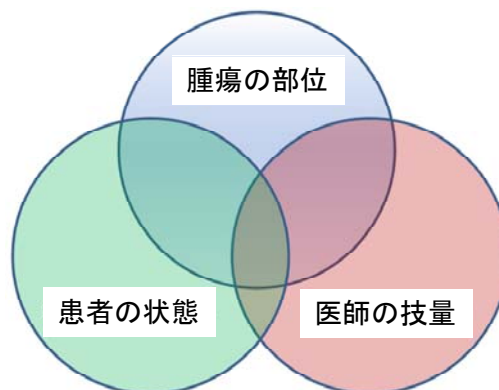
Oncogene in Adenocarcinoma



Jpn J Clin Oncol 2010



J Clin Oncol 2011;29:suppl; abstr CRA7506



組織をいかに採取するか？



同様に肺がん、肝がん等においても腫瘍検体の採取は容易ではない

低侵襲で簡便で、繰り返しての生体試料の採取が可能となる方法確立が必要
採血によりCTCを検出・回収し、診断へ利用できれば理想的

CTCを利用した遺伝子異常診断の有用性

- 適切な薬剤選択には、診断時の腫瘍検体だけでは不十分
- 効果が期待できる薬剤の選択には、リアルタイムで腫瘍の分子生物学的情報(遺伝子変異等)が必要である
- 肺がん治療において分子標的治療薬の開発が進み、耐性原因を克服する薬剤が開発されつつある。よって最適な薬剤の選択には、耐性原因を同定・診断することが重要である。がんの状態について分子生物学レベルでのモニタリングが必要

耐性獲得メカニズムの代表例(非小細胞肺がん)

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤
(ゲフィチニブ、エルロチニブ)

- T790M遺伝子変異
- MET増幅
- HGFの関与
- IGF-Rの関与
- 小細胞肺がんへの変化

ALK阻害剤
(クリゾチニブ)

- L1196M遺伝子変異
- F1174L遺伝子変異



これらの診断を行うには、通常はrebiopsy(再生検)が必要

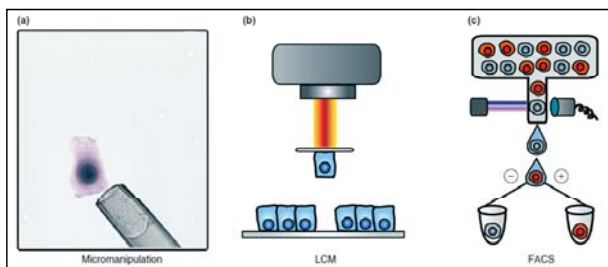
現実的には非常に困難

CTCを検出・回収して診断に利用できれば、何度でも繰り返して分子生物学的診断/遺伝子異常診断が可能となる

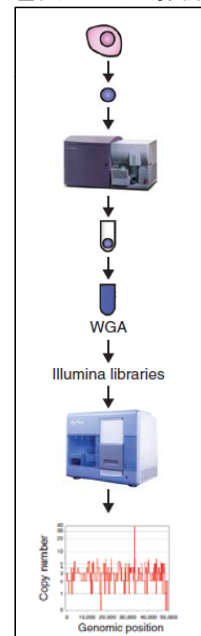
単離細胞からの遺伝子配列解析

単離細胞からの遺伝子配列情報は近い将来、がん医療への臨床応用が期待される
(CTCの遺伝子診断への利用)

細胞単離方法



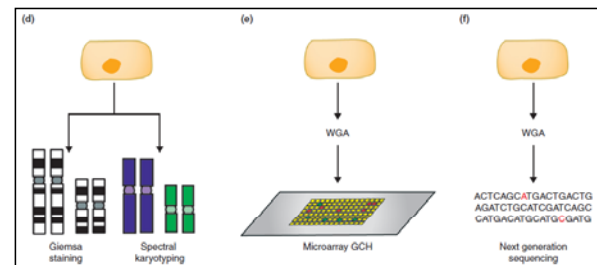
単一細胞からの遺伝子配列解析



本技術の確立によりがん医療にもたらされるメリット

- 組織入手が困難な患者における診断（繰り返しの採取も可能となり、病状および治療効果のモニタリングが実現）
- がんにおける腫瘍内不均一性（heterogeneity）の解明
- 存在割合が非常に少ない、レアな遺伝子異常の検出および同定
- 原発巣とは異なるがんの分子生物学的特徴の解明
- 薬剤開発への応用により、より合理的な開発を可能とする

単一細胞からのゲノム情報解析



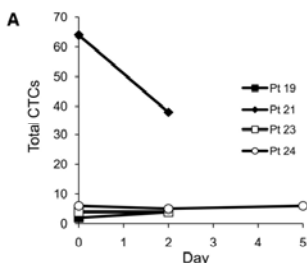
Navin N et al. Genome Medicine 2011

事業原簿 .2.1.2.1

21

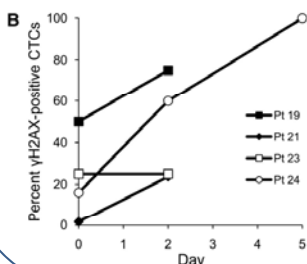
CTCの創薬・薬剤開発への利用

PARP阻害剤(ABT-888)の臨床第 相試験におけるCTCを利用した薬力学的評価例



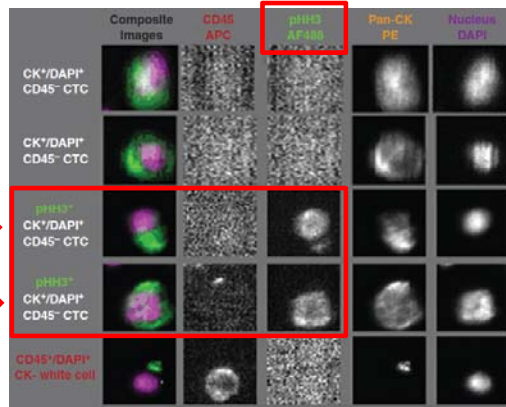
Kummer S et al. Cancer Res. 2011

投与前後におけるCTC
カウントの推移



投与前後でのCTCにおける
薬力学マーカーである
γH2AXの発現レベルの推移

PLK阻害剤(GSK461364)の臨床第 相試験におけるCTCを利用した薬力学的評価例



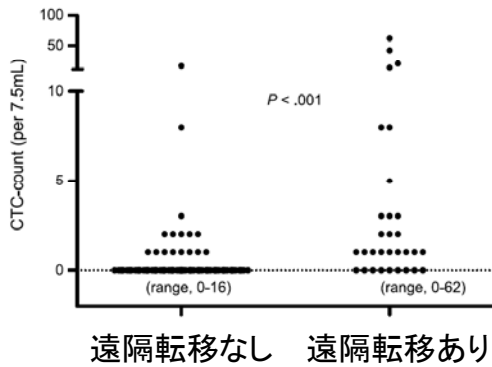
Olmos D et al. Cancer Res. 2011

投与後のCTCにおけるリン酸化Histone H3
(γH2AX)の発現を検出→細胞分裂停止を示唆

CTCを組織の代替検体として利用した薬剤評価

非小細胞肺癌におけるセルサーチシステムの CTC検出感度は十分ではない

～進行がんにおいても25%程度の陽性率にとどまる～



Tanaka F et al., Clin Can Res 2009

Stage	Number of CTCs			
	>2 CTC	>3CTC	>4 CTC	>5CTC
IIIA (n=14)	0	0	0	0
IIIB (n=27)	7	4	0	0
IV (n=60)	32	25	18	15 (25%)

Krebs MG et al., J Clin Oncol 2011

Sample ID	CTCs/ 7.5ml
TU-001	7
M83	0
Temp001	0
M-92	0
Gei-20673	1
Gei-20674	0
Gei-20675	1
Gei-20677	4
Gei-20678	0
Gei-20681	0
Gei-20683	0
Gei-20684	1
M91	0
Gei-20687	24
Gei-20690	0
Gei-20691	2
Gei-20692	1
Gei-20693	1
Gei-20694	3
Gei-20695	0

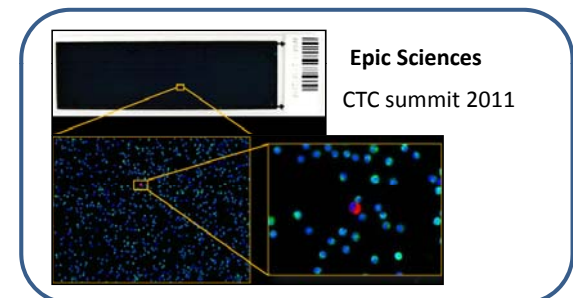
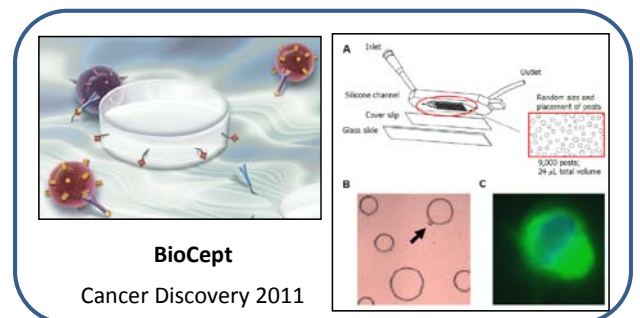
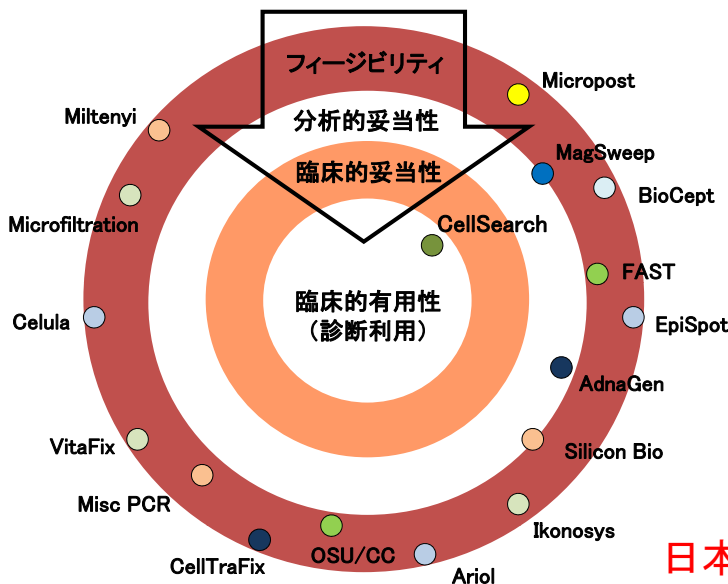
Dr. Albelda, ADAPT 2011

より感度の高い検出方法の開発が必要

競合するCTC検出技術の国内外の開発状況

海外(欧米・アジア)において、がんの診断・医療における高い有用性より、ベンチャー企業・アカデミアを中心に、新規診断システムの開発競争が行われている

競合技術の開発状況



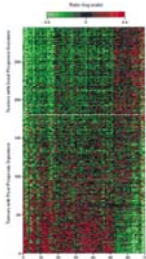
日本発の検出技術の開発が強く求められる

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

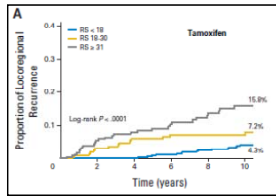
～RNA解析の臨床応用例～

MammaPrint



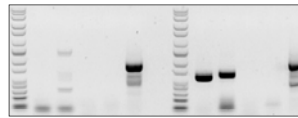
RNAを用いて、70遺伝子シグニチャーによる早期乳癌患者の術後再発リスクを測定

Oncotype DX



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)

EML4-ALK遺伝子融合の検出



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。

RNAシーケンシング



ゲノムDNAではなくRNAを用いての遺伝子配列解析(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。

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

事業原簿 .2.1.2.1

25

イノベーション創出に向けた将来展望・社会的意義

強力な臨床診断ツール

事業原簿 .2.1

早期から進行期まで様々な段階での利用(より正確な病状評価)

進展度予測

再発予測

予後予測

治療法の選択、患者管理に必須(個別化医療)リアルタイムでの病状評価

がん基礎医学、臨床医学の変革

強力な創薬ツール

新薬の早期臨床開発におけるPOM(Proof of Mode of Action) POC (Proof of Concept)

創薬の効率化
分子標的治療薬開発の必須アイテム
製薬企業、医療機関の利用

強力ながん研究ツール

入手困難である組織検体に替わるツールとしてCTCを用いた研究

“リキッドバイオプシー”
CTCを利用した病態メカニズムの解明(遠隔転移、がん幹細胞、EMT等)

26

血中循環腫瘍細胞 (CTC) 診断装置の開発

- 株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ
- 東ソー株式会社
- コニカミノルタテクノロジーセンター株式会社
- 東北大学加齢医学研究所

～セルサーチと異なる技術基盤を用いての開発～ それぞれのCTC診断装置の特長

	技術特長	CellSearch®と比べた優位点	
		計測方法	CellSearch®にない特徴
オンチップ・バイオテクノロジーズ	CD45を標的とした濃縮 マイクロ流路チップ・フローサイトメーター	検体間クロスコンタミネーションフリーかつサンプル全量測定可能なフローサイトメータにより、血液中CTC数を簡便かつ正確に評価可能	使い捨てチップ型マイクロ流路フローセルにより、サンプルを回収 セルソーターを利用することで純度高いがん細胞の回収が可能
東ソー	誘電泳動 微細加工技術	細胞サイズ違いによる赤血球と血小板の除去 10個程度未満/mlのがん細胞を1細胞単位で検出。	細胞を整列させることで正確な検出が可能 単一がん細胞ごとの性状解析や遺伝子解析を行う事ができる。
コニカミノルタテクノロジーセンター	CTC含む全細胞をマイクロチャンバーに高密度に標本化 免疫反応等による濃縮工程無いためCTC捕捉ロス無し	細胞チップのCTC箇所を高感度検出し、拡大撮像でCTCを詳細解析 濃縮工程無いため様々ながん種においてCTCを高感度に検出可	細胞チップへの標本化で各種のマルチ免疫染色によるCTCの詳細解析が可能 レーザ励起走査による高感ハイスループット検出
東北大学加齢医学研究所	非特異的吸着を抑えた超常磁性粒子+EpCAM抗体	イメージングサイトメトリー法	細胞非破壊による細胞画像診断



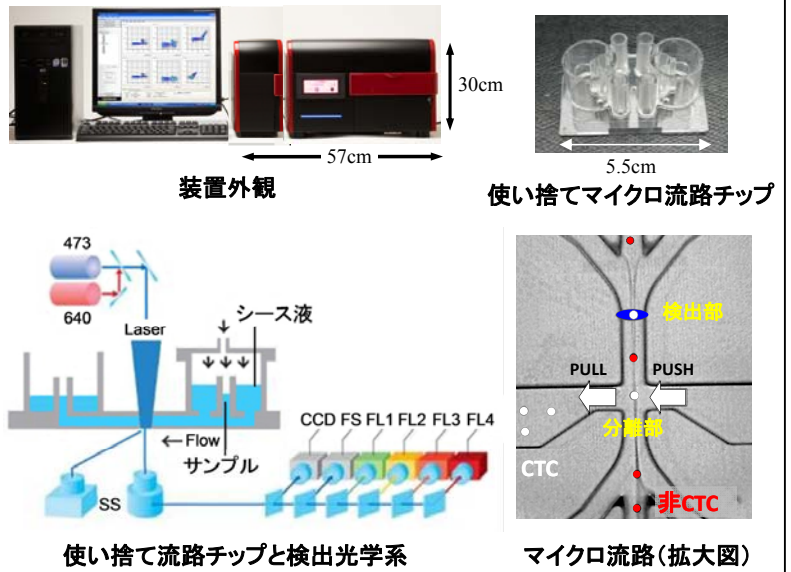
3技術ともに、CellSearch法(EpCAMを標的とした濃縮)によるCTC検出が困難ながん種においてのCTC検出が可能

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)

世界初の使い捨てマクロ流路チップ型・蛍光検出セルソーターによるCTC検出・分離

本開発の優位性

	CellSearch	磁気濃縮と従来のセルソーター	本開発
迅速性/簡便性	△	○	○
CTC自動識別	× 目視判定	○	○
細胞数絶対測定(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



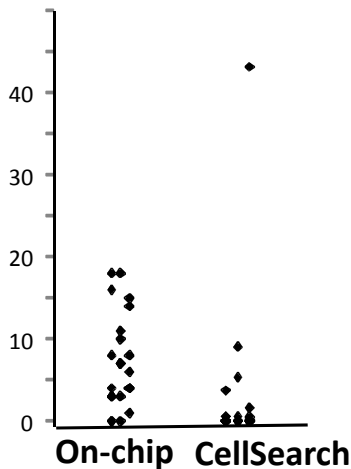
1. 世界初の交換型流路チップ蛍光検出セルソーター
2. 細胞数絶対測定(サンプル全量測定)
3. 検体間コンタミ無し

(特許技術)

事業原簿 .2.1

【CTC検出】

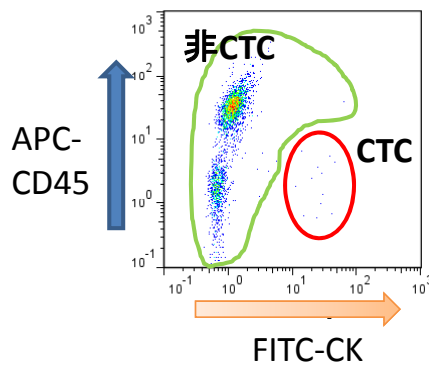
技術検証のための臨床試験(肺がん)



CellSearchより優れた検出感度を確認

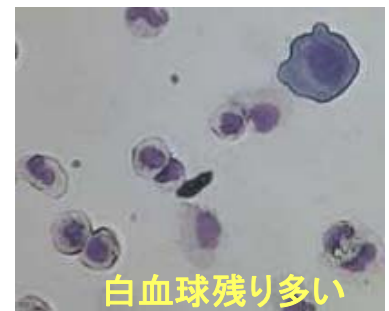
【CTC分離】

CTCソーティング技術の開発

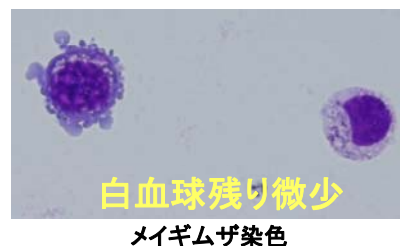


ソーティングによりCTCのみを回収することで、その後の診断利用における感度、特異度が大幅に向上する

CTCソーティング無



CTCソーティング有



メイギムザ染色

Purity: 75% = CTC数:215個 ÷ 全細胞数:286個

- 【今後】
1. 臨床検体での検討を施行(4月より乳がん、卵巣がん、膵臓がんも開始予定)
 2. ARMS法による遺伝子変異検出実験
 3. 次世代シーケンサーによる遺伝子変異の検出

事業原簿 .2.1

■ 中間目標の達成度

セルサーチと比較し同等性、優位性の確認(非臨床検体)

3月より臨床検体での測定を開始

研究開発内容の項目	分担先	2010	2011	2012	2013	2014	
1) 末梢血循環腫瘍細胞の高感度検出および回収技術開発							
① CTC(CEC・CEP)検出の前処理プロトコルの確立	静がん、国がんオンチップ社	[進捗バー]					◎
② 技術検証のための臨床試験	静がん、国がんオンチップ社		[進捗バー]				○
③ CTC診断の意義確立とそのため臨床試験	静がん、国がんオンチップ社			[進捗バー]			
2) 装置試作と改良							
① マイクロ流路チップ・フローサイトメーターのCTC解析・分離性能の向上	オンチップ社	[進捗バー]					◎
② CTC検出性能向上のための光検出数の6色化改良	オンチップ社		[進捗バー]			○	
③ 濃縮自動前処理装置の試作と評価	オンチップ社			[進捗バー]			

-達成度-

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向上(約10倍) CTCソーティングの実現性確認

AD変換高速化(約10倍)評価を実施中

実用化、事業化への見通し

開発計画

事業化計画

研究開発内容の項目	分担先	開発計画			事業化計画			
		2010	中略	2014	2015	2016	2017	2018
1) 末梢血循環腫瘍細胞の高感度検出および回収技術開発								
①CTC(CEC・CEP)検出の前処理プロトコルの確立	静がん、国がんオンチップ社	[進捗バー]						
②技術検証のための臨床試験	静がん、国がんオンチップ社		[進捗バー]					
③CTC診断の意義確立とそのため臨床試験	静がん、国がんオンチップ社			[進捗バー]				
2) 装置試作と改良								
①マイクロ流路チップ・フローサイトメーターのCTC解析・分離性能の向上	オンチップ社	[進捗バー]						
②CTC検出性能向上のための光検出数の6色化改良	オンチップ社		[進捗バー]					
③濃縮自動前処理装置の試作と評価	オンチップ社			[進捗バー]				

装置の医療機器化

試薬の診断薬化

先進医療での診断

保険承認

全国での診断

事業期間中に臨床での有効性を確認する

先進医療/医療特区(ふじのくに)での診断の開始 Phase 1センター(国がん)での検証

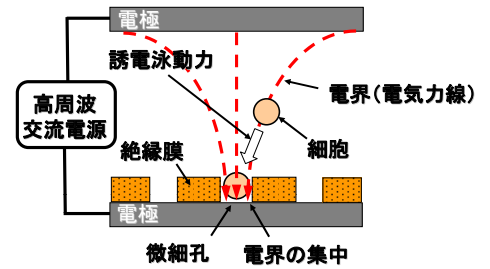
保険承認を得て 全国のがん拠点病院での診断の開始

誘電泳動細胞固定方式(東ソー)

CTC診断工程

工程	血液前処理	細胞固定	がん細胞検出	遺伝子解析
内容	<p>血液細胞 赤血球(φ8μm) 血小板(φ2μm) 除去 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</p>	<p>蛍光顕微鏡 異常遺伝子</p>
開発アプローチ	血液細胞のサイズ差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)

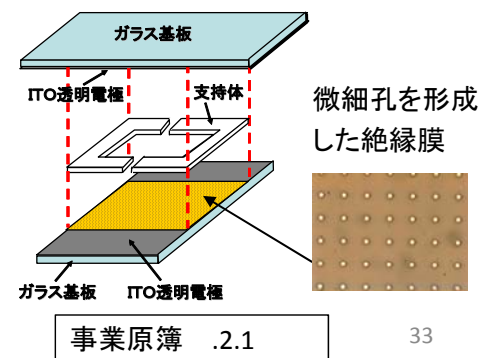
誘電泳動



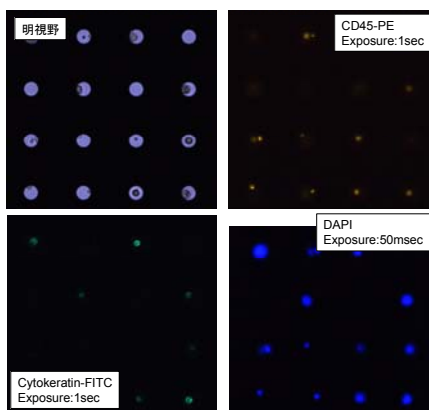
CellSearchと東ソー法との比較

	CellSearch	東ソー法
血液前処理	磁気ビーズ分離	フィルター分離
CTCカウント	△ ・EpCAM低発現なCTCの取りこぼし ・細胞ダメージあり	○ ・EpCAMに依存せずCTCを分離 ・細胞ダメージ少ない
遺伝子変異検出	△ ・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
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

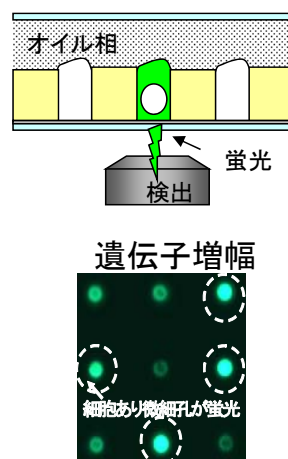


がん細胞標識・検出技術の開発



EpCAM中～低発現細胞(MDA-MB-231: ヒト乳がん細胞)の検出

1細胞遺伝子変異検出技術の基礎検討



- ①誘電泳動で微細孔に細胞を固定～遺伝子増幅試薬を検出容器に導入
- ②オイル相で微細孔を封止～特定遺伝子(βアクトン)を遺伝子増幅

目的遺伝子が増えている事を確認

本技術のCTC診断への応用(例:肺がん患者)

微細孔に固定したCTCのEGFR遺伝子変位を、Taqman-PCRやScorpion-ARMS法等で検出
⇒ 治療薬の選択に繋がる診断が可能になる

臨床測定の実施によるCTC検出の原理検証を開始

■ 中間目標の達成度

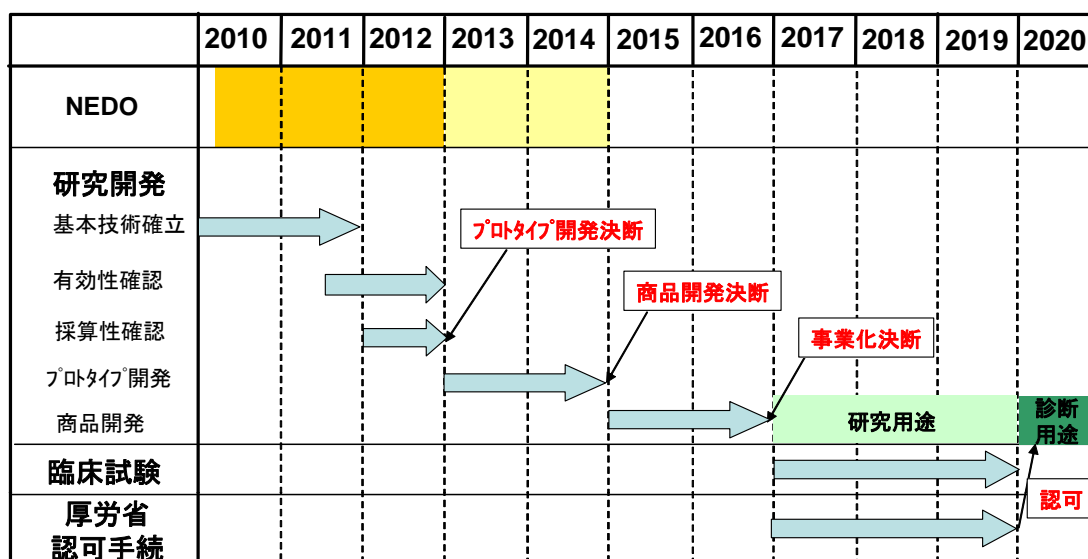
課題	2011年度目標	成果	達成度	今後の課題
(1) 血液前処理技術の開発	<ul style="list-style-type: none"> EpCAMに依存しない前処理系の確立 血中細胞数50億個/mLから赤血球を除去⇒1000万個/mL未満に削減 	<ul style="list-style-type: none"> フィルター法を確立 血中細胞250億個/血液5mLから赤血球を除去⇒3~5万個に削減(がん細胞回収率:82%) 	○	<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じ回収率の更なる向上 フィルター孔サイズの検討 フィルターに依存しない前処理法(遠心分離等)の検討
(2) 血液細胞固定技術の開発	<ul style="list-style-type: none"> 微細孔へのがん細胞固定率>90% 	<ul style="list-style-type: none"> 微細孔へのがん細胞固定率:94~98% 	○	<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じ条件最適化
(3) がん細胞検出技術の開発	<ul style="list-style-type: none"> 血液1mL中、約10個のがん細胞を1細胞単位で検出 EpCAMに依存しない検出系確立 自動検出装置の試作と評価 	<ul style="list-style-type: none"> 血液5mLから1細胞単位で検出できる事を確認。(検出率:80%、再現性Cv値6.0%) サイトケチンでの癌細胞検出系を確立 自動検出装置の試作・動作確認完了 	△	<ul style="list-style-type: none"> EpCAM発現量の異なる市販がん細胞に対する検出率の確認 モデル検体を用いたセルサーチとの比較 臨床測定によるCTC検出の実証 自動検出装置の評価・改良(2012年3月末達成見込み)

○:H23年度末時点で中間目標を達成達成
△:H24年度末には中間目標達成見込み

2011年度:目標をほぼ達成

2012年度:臨床測定の実施によるCTC検出の原理検証
(静岡/国立がんセンターとの共同研究)

実用化、事業化への見通し



事業化判断基準

- ・ 血中循環がん細胞検査技術としての有効性の確認
- ・ 採算性(診断チップのコストダウン、標識試薬のコストダウン)
- ・ 臨床試験と厚生労働省の認可

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

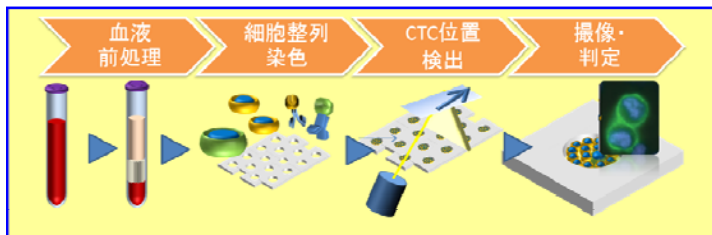


・標本化した細胞の中からCTCを検出同定

●狙い、目標

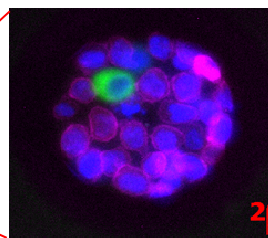
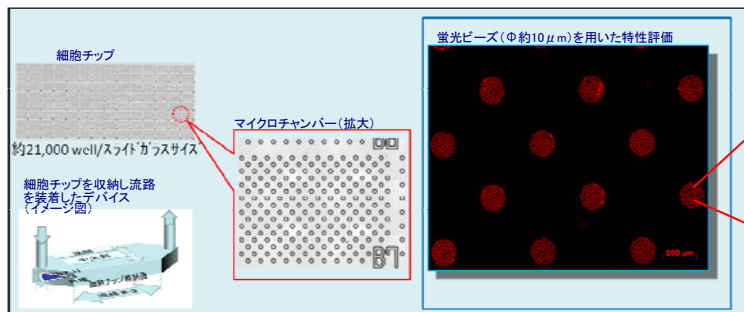
・特定抗体によるEnrich無くCTCを高感度検出
・標本化した細胞から1cellの詳細解析が可能
・低コスト、**ハイスループット化**が容易な構成

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)



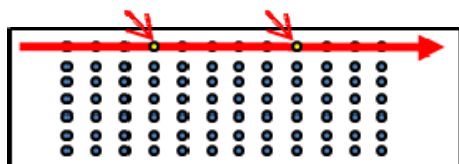
細胞整列デバイス上でマルチ染色が可能
↓
CK(サイトケラチン)、CD45、細胞核染色

事業原簿 .2.1

37

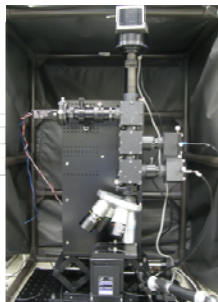
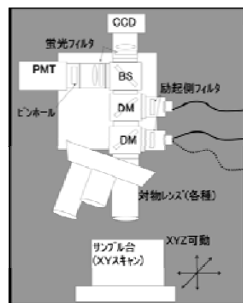
検出技術

蛍光免疫染色されたがん細胞を含有するマイクロチャンバーを探す

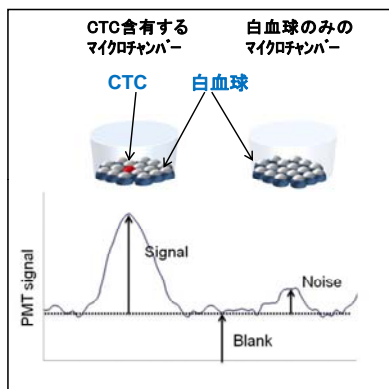


細胞チップをレーザー励起走査しながらがん細胞が存在するマイクロチャンバーを漏れなく検出する
⇒検出した位置を撮像し判定する

検出評価用のテストベンチを構築し染色細胞を検出する光学条件等を導出



検出力確保の条件の導出



- ・励起レーザービーム条件
- ・散乱光等の除去技術
- ・信号処理技術
- ・標識抗体の最適化の適正化でS/B,S/N目標を達成見込み

■ 中間目標の達成度

- 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
- チップ上に細胞整列した後にマルチカラー（蛍光）の染色プロトコールを実証
- 検出評価用のテストベンチを構築し検出感度達成要件を検証
- 施設の血液保管も考慮したCTC検査用の保管試薬～前処理条件を導出
- 実用化、事業化に向けた特許9件出願済み（H24年度も出願活動継続）



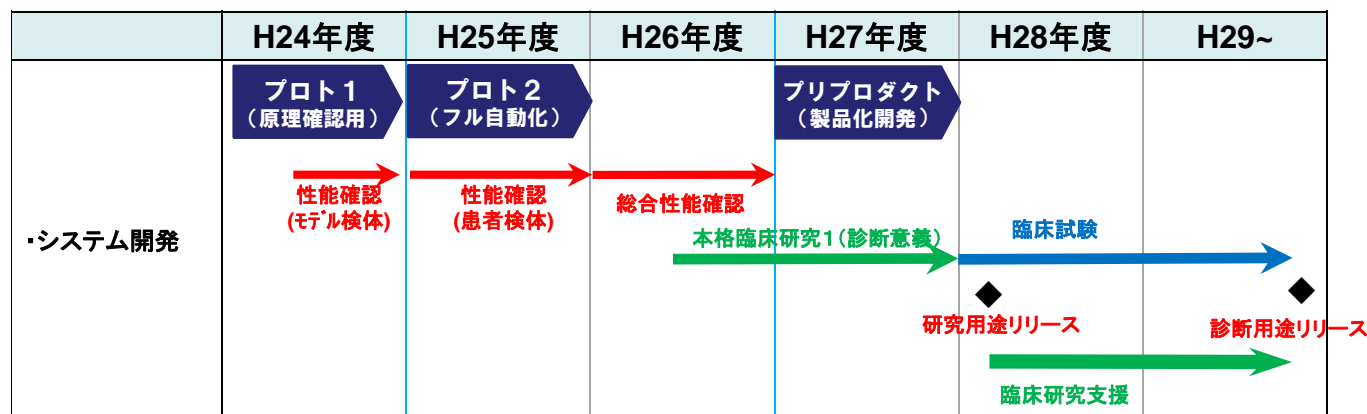
中間目標の達成度 : △ * 検出プロセス毎の検証をほぼ完了、安定化に注力中
 * 原理確認用プロトシステムとモデル検体を用いてH24中に性能実証する

最終目標の見込み : ○ * 各プロセスの最適化とプロトシステムの改善で臨床検体を用いても目標達成が可能と予想

◎: 目標以上に達成、○: 達成、△: ほぼ達成、×: 未達

39

実用化、事業化への見通し

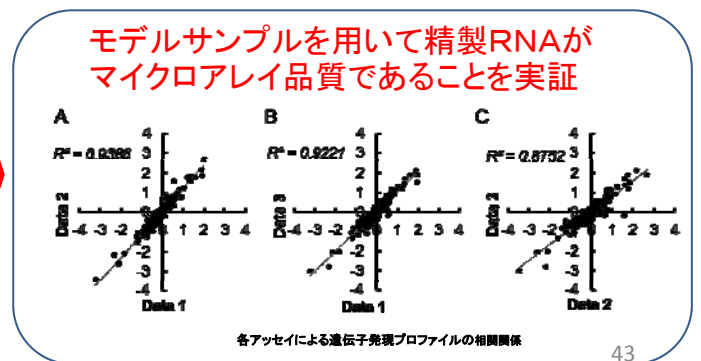
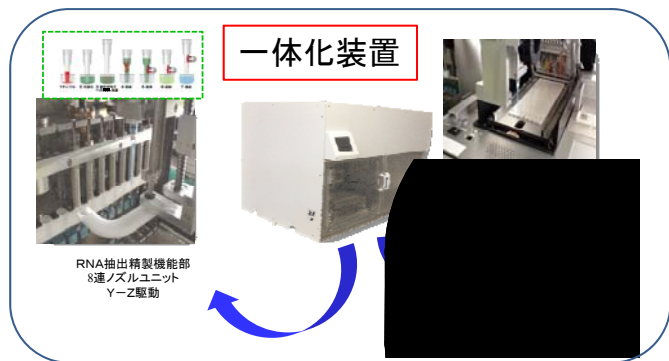
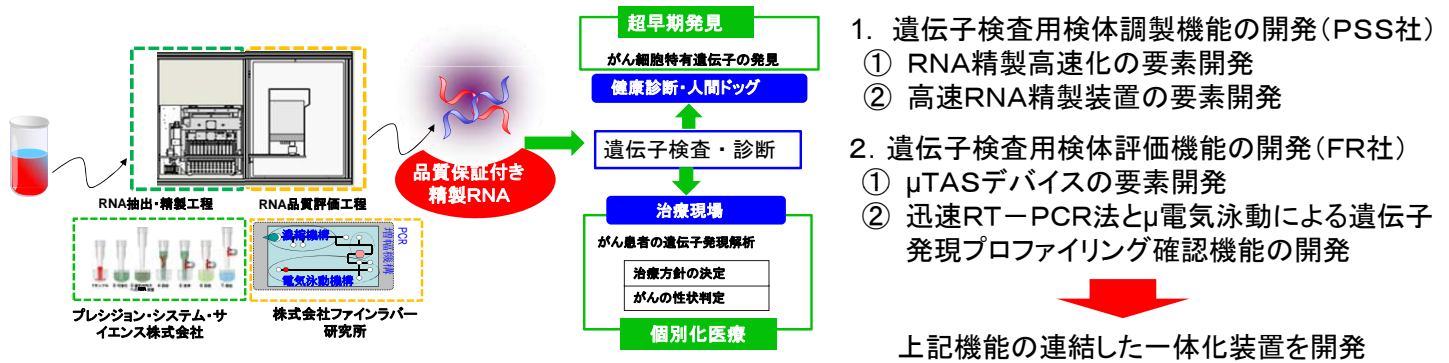


- ◆ H24年度にこれら開発技術を統合した検出原理確認用のプロトシステムを構築する
- ◆ 従って、モデル検体を使った性能評価のあとは、がん患者検体を用いた研究に本機を提供可
 * 臨床検査用の実用化開発は、短期に完成できる予定
- ◆ 核酸検査と連動したシステムでもスタンドアロンのCTC検査装置のいずれの機能も実現可能

血中がん遺伝子診断システム/装置チーム(PSS/朝日FR研究所)

事業原簿 .2.1

～遺伝子検査用検体処理自動化装置の開発～



前倒計画の実施へ

外部環境の変化

- 市場拡大の加速
 - MAQCの活動
 - コンパニオン診断ガイドラインドラフト掲示(2011/7)
- 海外先行標準化の動向
 - SPIDIAプロジェクトの進展
 - 2013年にガイダンス発表?



- ◆ これまでの成果結果と外部環境(遺伝子検査の拡大と加速)変化から、**当初計画を前倒で実施し**,早期実用化を図る
- ◆ 独自の技術を市場に投入し、遺伝子検査用検体処理自動化装置の**デファクト化**を目指す
- ◆ **世界初**の品質保証機能付き核酸精製装置の製品化を実施する

市場への先行投入 デファクト化

■ 中間目標の達成度

- RNA精製高速化用新抽出試薬を開発し、自動化にて、バッチ30分以下を達成
- 確立したプロトコールで抽出精製したRNAは、マイクロアレイ品質であることを実証
- 1枚の基板上に多機能で拡張性高い制御基板を開発し、サイズダウンを達成。またその基板搭載により装置の小型化を実現
- 指標サンプルを用い、開発したデバイスが機能することを実証した
- μTASデバイスの製造のために、接着技術、非接着技術、積層技術を開発・構築し、デバイスの安価で安定した供給が可能な製造技術に目途をつけた。
- RNA抽出精製機能と品質評価機能を一体化装置システムの試作装置を開発



中間目標の達成度 : ○

◎: 目標以上に達成、○: 達成、△: ほぼ達成、×: 未達

研究開発成果(まとめ)

開発チーム	目 標	研究開発成果	達成度
オンテック・バイオテクノロジーズ/ 静岡県立静岡がんセンター/ 国立がん研究センター	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	○
東ソー	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6色化	完成済み。評価を実施中	○
東ソー	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	○
コニカミノルタTC	がん細胞検出	血液5mL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	○
	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	△
東北大加齢医学研究所	モデル検体を用いての検証	平成24年度中に達成見込み	△
	新規抗EPCAM抗体ピースの開発	モデル検体を用いての検証中。	△
PSS/朝日FR研究所	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	○

～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/sogotokkudetails2.pdf>

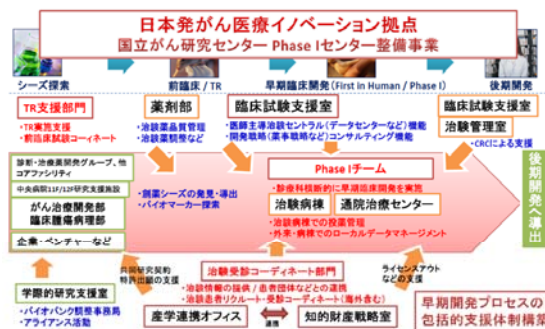
事業原簿
.2.1

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

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/isei/chiken/dl/111028_01.pdf

がん超早期診断・治療機器の総合研究開発／超早期高精度診断システムの研究開発

「画像診断システムの研究開発」 (2010年度～2012年度 3年間)

プロジェクトの概要【公開】

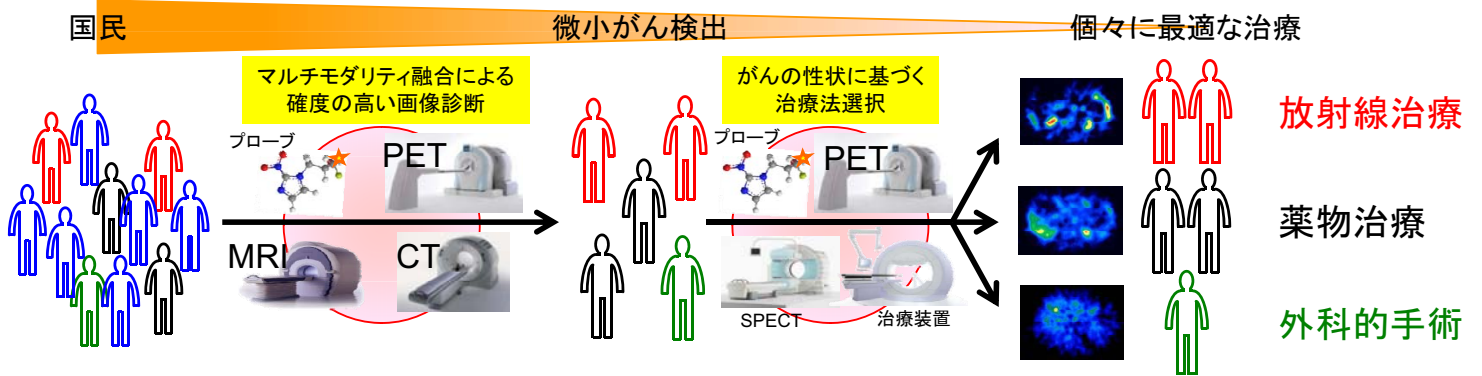
2012年4月18日

島津製作所・京都大学・日本メジフィジックス株式会社

NEDO
バイオテクノロジー・医療技術部

本プロジェクトの位置づけ、目的

公開



個々に最適な治療法が適用できるサイズのうちに発見し、治療を実施＝がんの早期診断・治療

既存PET：解剖学的情報の欠落

既存プローブ（¹⁸F-FDG）：質的診断が困難

フレキシブルPET（島津製作所）
他イメージングモダリティと同時使用

融合

がんの特性識別型分子プローブ（京都大学）
質的診断、微小がん検出に対応

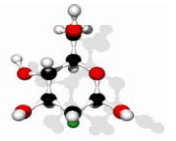
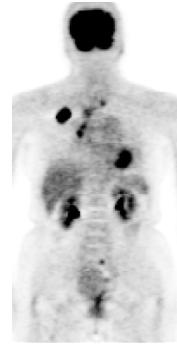
正確な位置診断（MR）、複数標的同時診断（SPECT）、照射計画のリアルタイム化（治療装置）・・・

PETを用いた腫瘍のイメージング

公開

¹⁸F-FDG-PET画像の特徴

- 全身検索が容易
→ 悪性腫瘍(原発巣・転移巣)の検出
→ 再発の診断
- 代謝情報の評価
→ 抗癌剤や放射線治療の効果判定
- 高いコントラスト
→ 一目でわかる

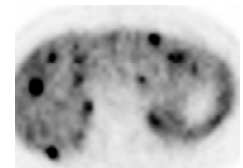


ポスト¹⁸F-FDG剤

- ◆ 腫瘍の早期診断
- ◆ 腫瘍の特異的(質的)診断
- ◆ 治療開始前の治療方針の決定
- ◆ 分子標的創薬の評価



FDG



DOTATOC

次世代イメージング機器

1. 高性能PETの開発→空間解像力の向上、感度・S/N比の向上
2. PET/CT、PET/MRIなどの融合画像による診断精度の向上



研究開発の項目と実施体制の全体像

公開

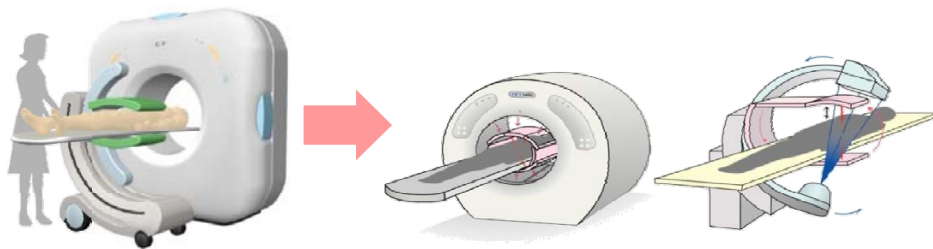
画像診断システムの研究開発

サブプロジェクトリーダー: 佐治 英郎(京都大学)

1. マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発

: 島津製作所(京大、放医研、筑波大)

テーマリーダー: 北村 圭司(島津製作所)

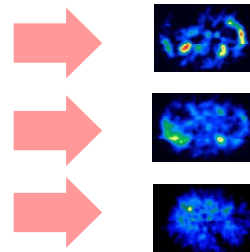


2. がんの特性識別型分子プローブの研究開発

: 京都大学(産総研)、日本メジフィジックス

テーマリーダー: 佐治 英郎(京都大学)

- 膵がん
- 肺がん
- 乳がん
- 前立腺がん



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

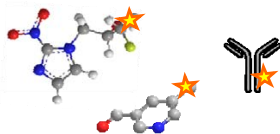
島津製作所（京大、放医研、筑波大）



がんの特性識別型分子プローブの研究開発

京都大学（産総研）、日本メジフィジックス

- 膵がん
- 肺がん
- 乳がん
- 前立腺がん



◆ 開発委員会

平成23年8月1日（月）
平成24年2月3日（金）

□ 登録委員

米倉義晴（放医研・理事長）
渡辺恭良（理研分イメ研・センター長）
井上登美夫（横浜市大医・教授）
畑澤順（阪大医・教授）

□ 外部有識者

戸井雅和（京大医・乳腺外科・教授）
稲垣暢也（京大医・糖尿病栄養内科・教授）
西山博之（筑波大医・腎泌尿器外科・教授）

◆ 各グループミーティング

5～6回／年

◆ 企業コンソーシアム

（分子プローブグループ）
神戸天然物化学株式会社
株式会社ナード研究所

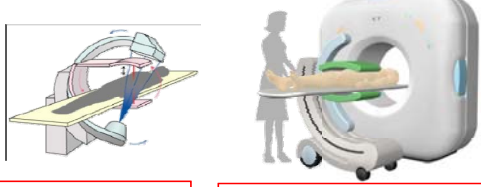
画像診断システムの研究開発：本プロジェクトと将来展開

本研究 H22—H24

H25—H26

将来の研究開発

マルチモダリティ対応フレキシブルPET



原理検証機

PET/MRI（動物試験）

β機・商品化

臨床現場での融合研究

分子プローブの臨床評価・実用化

高感度・高精度イメージング
がんの特性の把握

次世代がん治療法の構築
診断〜治療のシームレス化

安全性評価



プローブ設計・評価

自動合成装置

がんの特性識別型分子プローブ

がんの特性識別型分子プローブとマルチモダリティ対応フレキシブルPETを開発し、がんの特性を高効率・多面的に捉え、効果的な治療の推進に寄与する

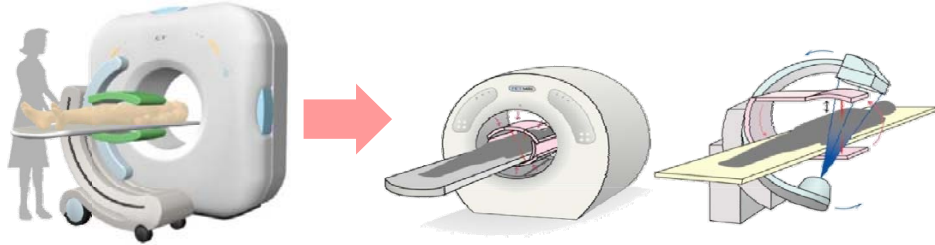
画像診断システムの研究開発

サブプロジェクトリーダー: 佐治 英郎(京都大学)

1. マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発

: 島津製作所、京大、放医研、筑波大

テーマリーダー: 北村 圭司(島津製作所)

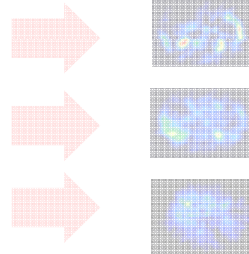
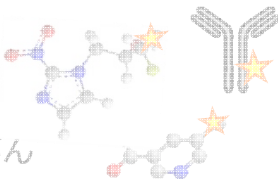


2. がんの特性識別型分子プローブの研究開発

: 京都大学(産総研)、日本メジフィジックス

テーマリーダー: 佐治 英郎(京都大学)

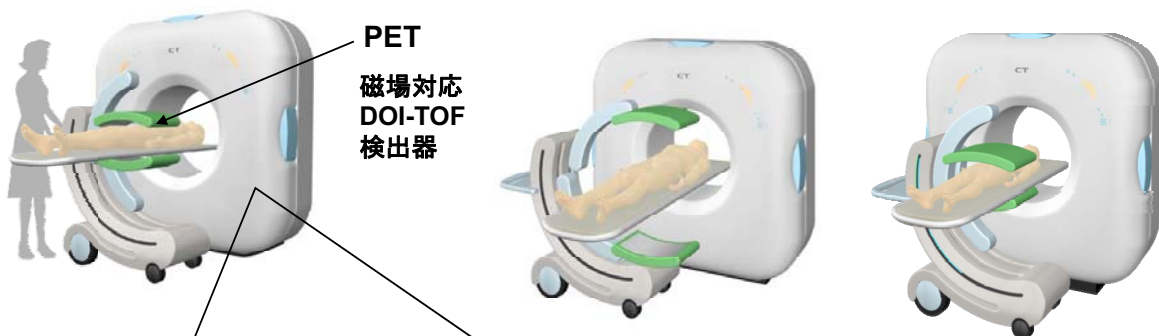
- 膵がん
- 肺がん
- 乳がん
- 前立腺がん



1. マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発

目標: マルチモダリティ対応フレキシブルPETの開発

- 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
- 検出器にはMRIと相互干渉しないDOI-TOF検出器を使用
(DOI: Depth Of Interaction 深さ位置情報、TOF: Time Of Flight 時間差情報)

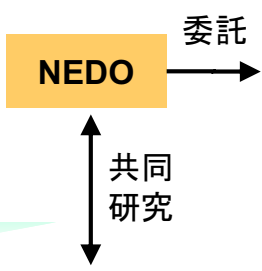


研究開発体制

悪性腫瘍等治療支援
分子イメージング機器の開発
(H18年度～H21年度)



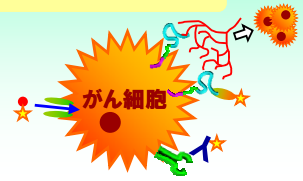
優れたガンマ線計測技術
DOI・TOF技術



診断から治療への効率的ワークフロー構築のためのがんの特性識別型分子プローブの開発

京大薬、産総研、メジフィジックス

- 乳がん
- 前立腺がん
- 膵がん
- 肺がん



連携

マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発



島津製作所

再委託

放射線医学
総合研究所

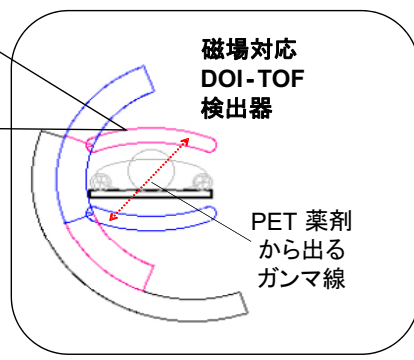
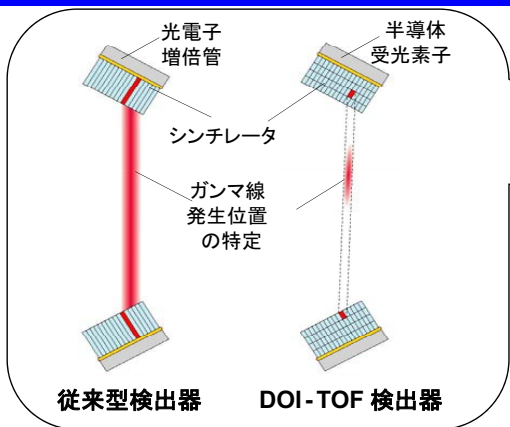
筑波大学大学院
工学研究科

京都大学大学院
薬学研究科・医学研究科

検出器の基礎検討、MRI画像からPET吸収補正を行う手法の開発
 不完全投影画像再構成法、CAD融合画像再構成法の開発
 原理検証機評価とPET/MRI動物撮像試験

近接撮像技術・マルチモダリティ技術・分子プローブ技術の統合

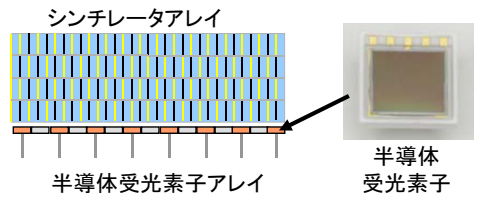
研究開発項目



マルチモダリティ対応フレキシブルPET



①MRI磁場対応DOI-TOF検出器モジュールの開発:
 半導体受光素子と組み合わせMRI磁場に対応できるDOI-TOF検出器と信号読み出し手法を開発



②フレキシブルPET対応データ収集系の開発:
 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を開発

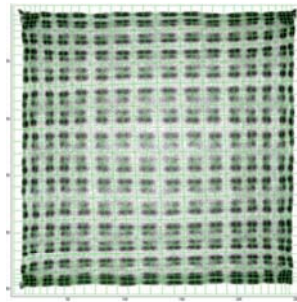
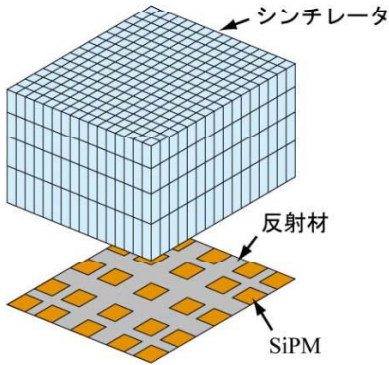
③フレキシブルPET対応データ処理系の開発:
 部分リング(不完全投影)やMRI吸収補正に対応したデータ処理ソフトウェアを開発

④フレキシブルPETトータルシステムの開発:
 検出器を「こ」の字の形(部分リング)に配置し、組み合わせるモダリティや被検者のサイズ・形状にフレキシブルに対応するPET装置を開発

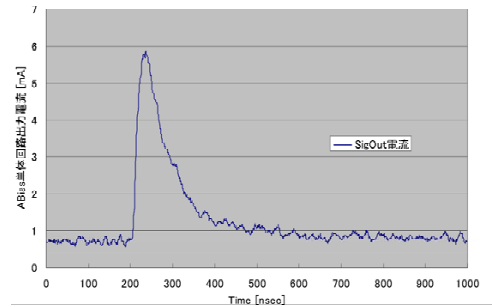
研究開発成果：①MRI磁場対応検出器モジュール

公開

- 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。

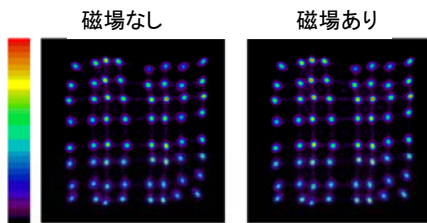


DOI-TOF-PET検出器の位置弁別マップ

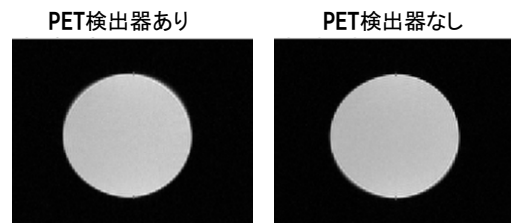


SiPM信号読み出し用試作回路の出力波形

- 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を確認した。また、小動物MRI内にPET検出器の部材を配置し、MRI画像に影響がないことを確認した。



SiPMを用いたPET検出器の位置弁別マップ

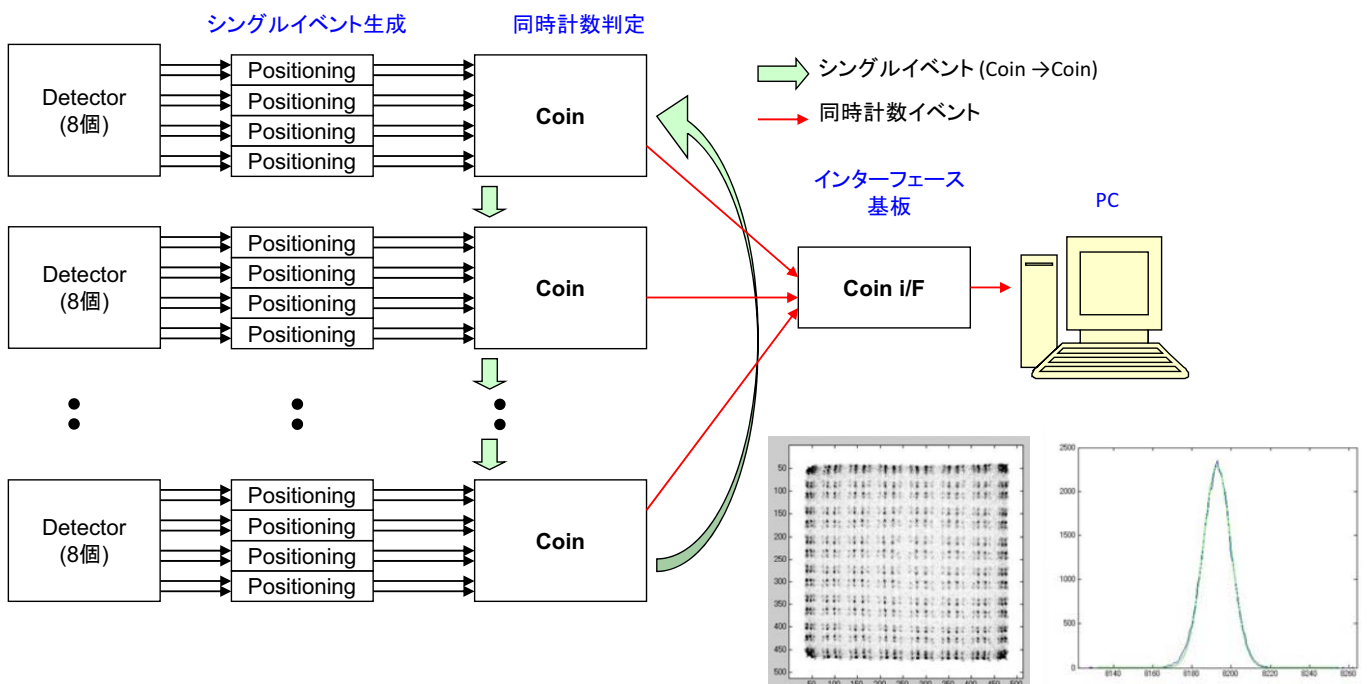


MRIのファントム画像

研究開発成果：②フレキシブルPET対応データ収集系

公開

- 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。



DOI-TOF-PET検出器の位置弁別マップ(左)とタイミングヒストグラム(右)

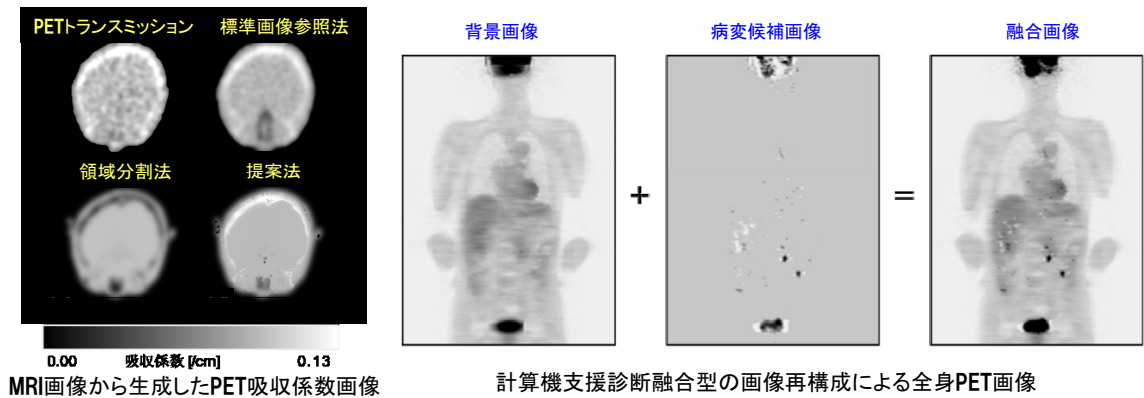
研究開発成果：③フレキシブルPET対応データ処理系

公開

- 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。



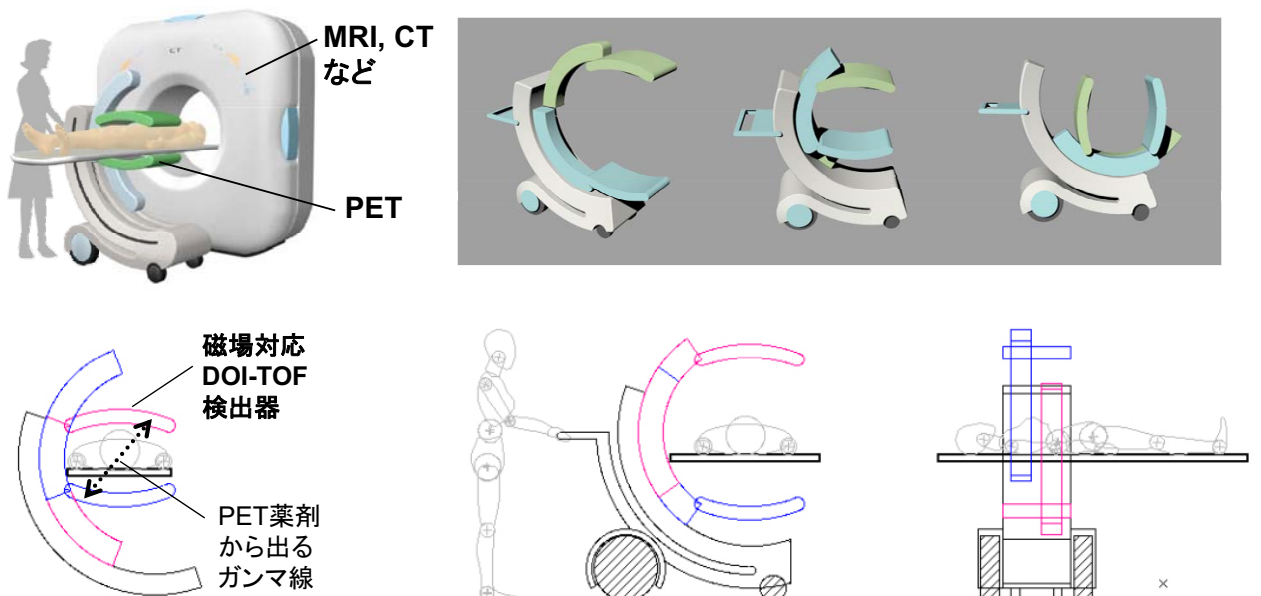
事業原簿Ⅲ.2.2

13/38

研究開発成果：④フレキシブルPETトータルシステム

公開

- 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

事業原簿Ⅲ.2.2

14/38

中間目標の達成度、最終目標の達成可能性

公開

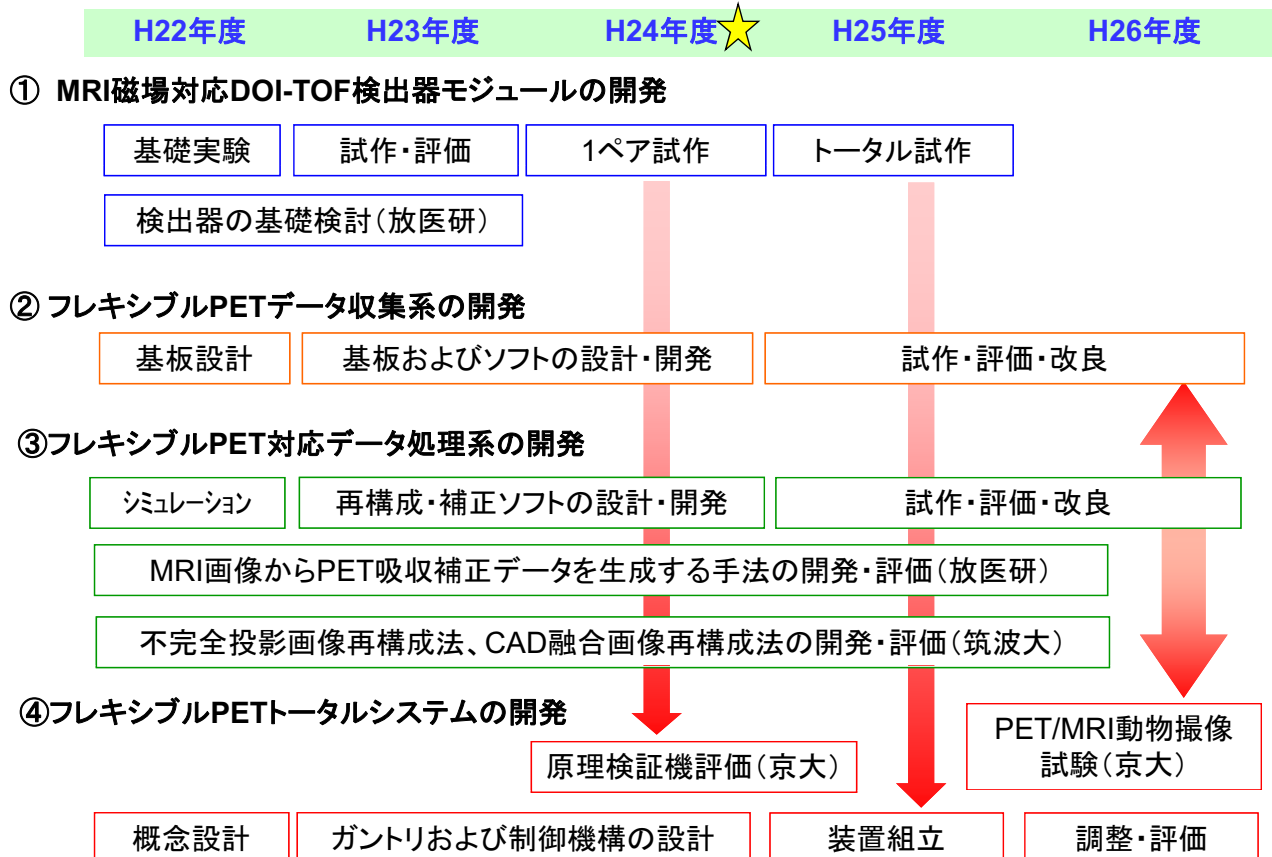
中間目標(平成24年度末)	成果	達成度
早期のステージでがんの性状・位置等を高精度に診断する機器の基礎技術を1つ以上提案する。	MRI、CT、SPECTなどさまざまなモダリティと組み合わせて診断が可能なマルチモダリティ対応フレキシブルPETを提案した。	○
治療方針を決定するために必要な良性悪性等に関する質的情報を得るための技術を開発する。	MRI磁場対応DOI-TOF検出器モジュールやフレキシブルPET対応データ収集基板・データ収集ソフトウェアの要素技術を開発した。	△

◎: H23年度末時点で中間目標を超える成果を達成
 ○: H23年度末時点で中間目標を達成
 △: H24年度末には中間目標を達成の見込み
 ×: H24年度末でも中間目標未達の見込み

最終目標(平成26年度末)	達成見通し
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。	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・処理系の基礎評価、およびシミュレーション結果から達成できる見込み。

研究開発計画

公開



■ 成果の実用化の可能性

- ・ 半導体受光素子と組み合わせたDOI-TOF-PET検出器を開発
- ・ 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
- ・ 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

■ 事業化までのシナリオ

- ・ 既存PETプローブ対応製品として早期に市場投入
- ・ 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で差別化
→ 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
- ・ 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

■ 波及効果

- ・ フレキシブルPETの検出器部は治療装置との融合などに展開可能
- ・ 日本発の最先端DOI技術とTOF技術を融合することで、国際競争力を向上
- ・ 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

がんの特性識別型分子プローブ／マルチモダリティイメージング技術



早期治療戦略構築、効果的な治療の実施、治療成績の向上、医療経済効果への貢献

研究開発の項目と実施体制の全体像

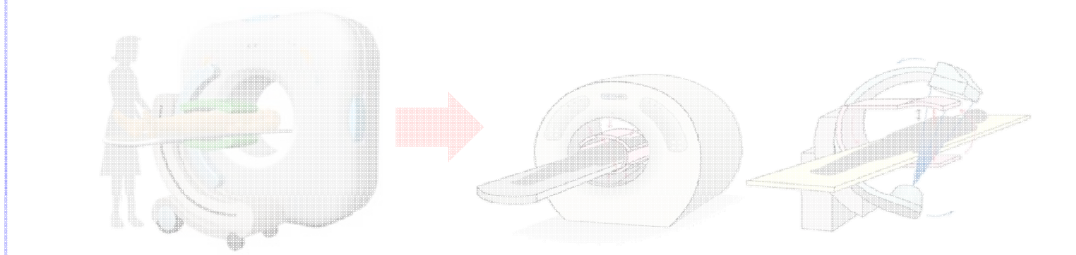
画像診断システムの研究開発

サブプロジェクトリーダー: 佐治 英郎(京都大学)

1. マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発

: 島津製作所、京大、放医研、筑波大

テーマリーダー: 北村 圭司(島津製作所)

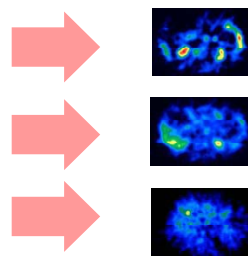
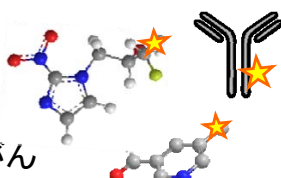


2. がんの特性識別型分子プローブの研究開発

: 京都大学(産総研)、日本メジフィジックス

テーマリーダー: 佐治 英郎(京都大学)

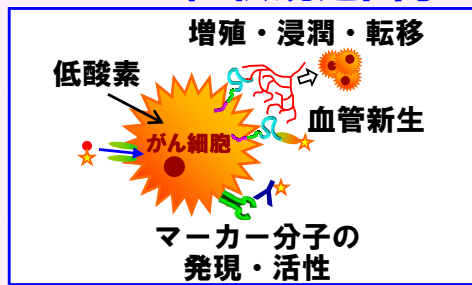
- 膵がん
- 肺がん
- 乳がん
- 前立腺がん



2. がんの特性識別型分子プローブの研究開発

公開

がんの性状規定因子



治療法の選択・推進

- ・ 外科療法
- ・ 放射線療法
- ・ 分子標的治療
- ・ 薬物療法

がんの特性識別型分子プローブ・マルチモダリティイメージング技術

がん診断の要求

- ① 早期発見
- ② 分子標的治療の効果予測
- ③ 浸潤範囲の判定

がんの選択

- ① 膵がん
- ② 肺がん・乳がん
- ③ 前立腺がん

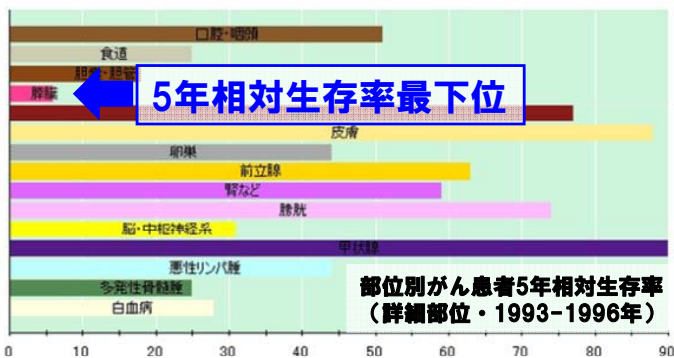
事業原簿Ⅱ 2.2.2.1

19/38

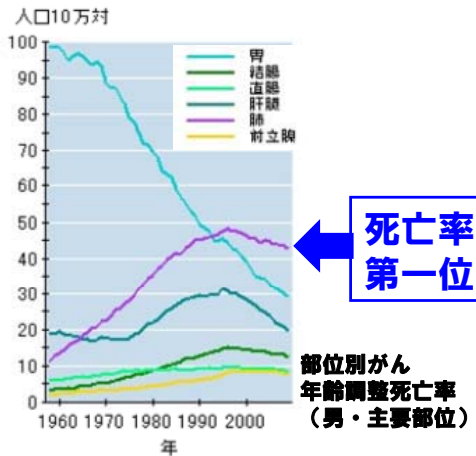
社会的背景

公開

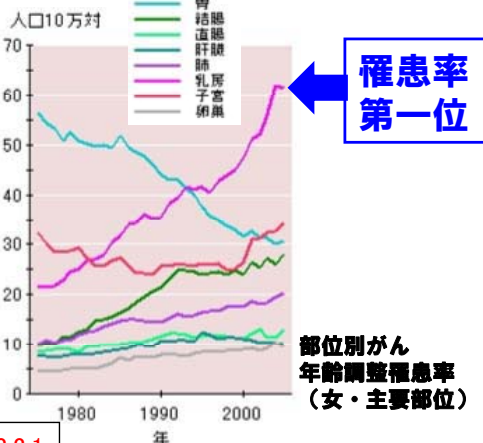
膵がん



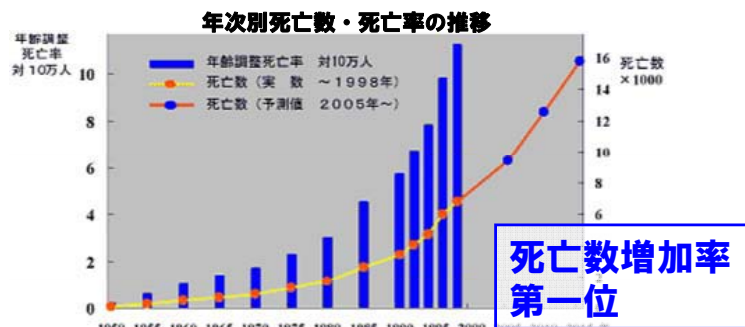
肺がん



乳がん



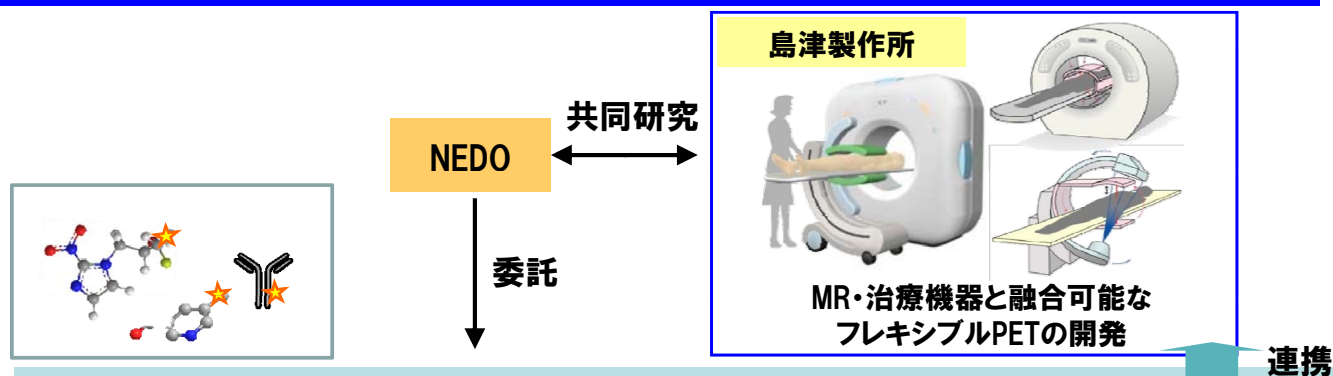
前立腺がん



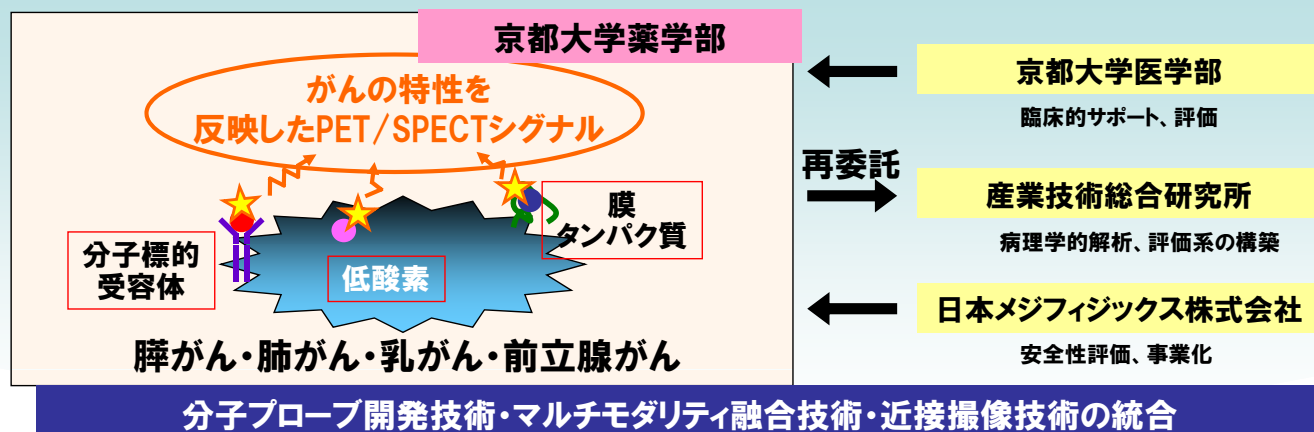
事業原簿Ⅱ 2.2.2.1

資料: 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター、がん統計白書-罹患/死亡/予後(黒石ら、1999)

20/38



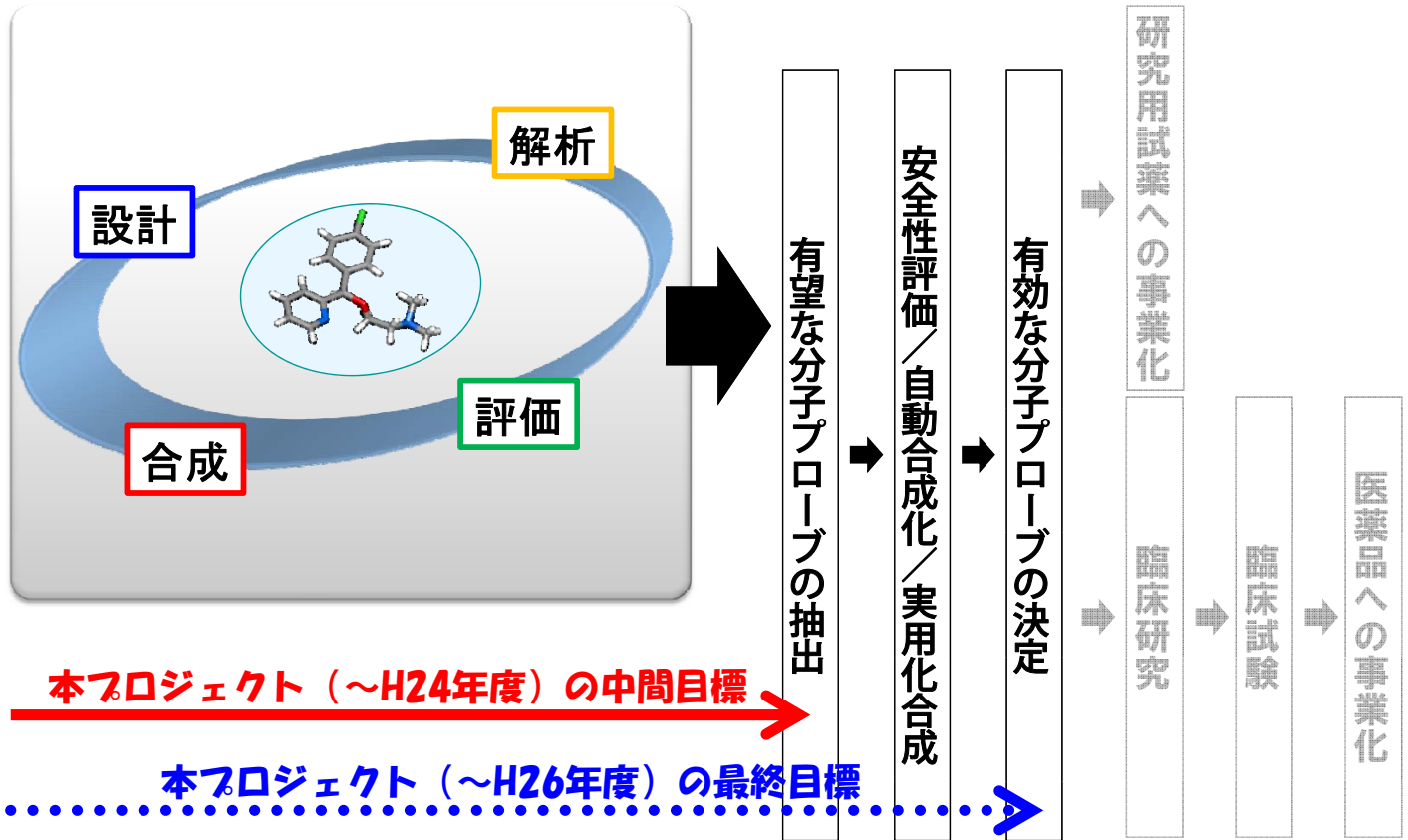
がんの特性識別型分子プローブの研究開発



研究開発成果

研究開発の項目

- (1) 膵がんを標的とした分子プローブ開発
- (2) 肺がんを標的とした分子プローブ開発
- (3) 乳がんを標的とした分子プローブ開発
- (4) 前立腺がんを標的とした分子プローブ開発
- (5) 自動合成装置の開発
- (6) 薬効評価系の確立
- (7) 安全性の評価



研究開発の項目

- (1) 膵がんを標的とした分子プローブ開発
- (2) 肺がんを標的とした分子プローブ開発
- (3) 乳がんを標的とした分子プローブ開発
- (4) 前立腺がんを標的とした分子プローブ開発
- (5) 自動合成装置の開発
- (6) 薬効評価系の確立
- (7) 安全性の評価

(1) 膵がんを標的とした分子プローブ開発

公開

標的

狙い

① 低酸素 → 放射線治療の効果予測・効果判定

放射線治療の効果は酸素分圧に依存
 低酸素プローブの集積に応じた強度変調照射に対する期待
 既存の低酸素プローブである¹⁸F-FMISOは低コントラスト (Radiother Oncol. 99:418, 2011)

→ ニトロヘテロ環式プローブの開発

放射線照射後に酸素分圧非依存的な低酸素誘導因子 (HIF-1) 発現の増加
 放射線誘発HIF-1発現は腫瘍再発に関与 (Br J Cancer. 100:747, 2009)
 HIF-1発現を評価しうる臨床プローブは存在しない

→ HIF-1を標的としたプローブの開発

② $\alpha_v\beta_6$ インテグリン → 膵管がんの検出

③ ソマトスタチン受容体

④ GLP-1受容体 → インスリノーマの検出

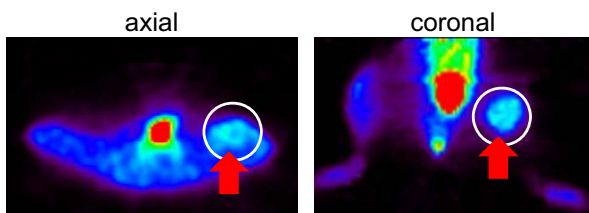
GLP-1…グルカゴン様ペプチド-1

(1) 膵がんを標的とした分子プローブ開発：成果

公開

①-1 酸素分圧

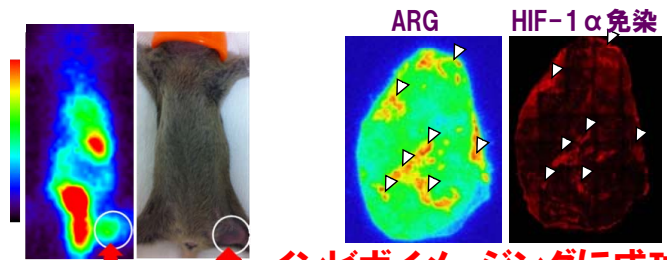
ニトロヘテロ環式化合物



インビボイメージングに成功

①-2 HIF-1

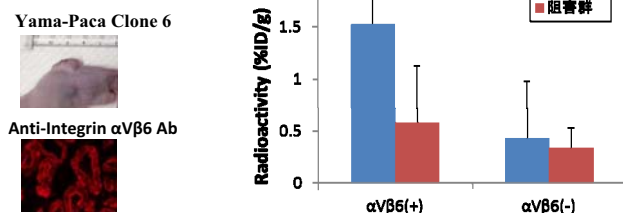
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX(C-[¹²³I]IPM)



インビボイメージングに成功

② $\alpha_v\beta_6$ インテグリン

(C-[¹²³I]IPM)XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX



膵がん細胞株樹立 (産総研)

$\alpha_v\beta_6$ インテグリンへの結合をインビボで確認

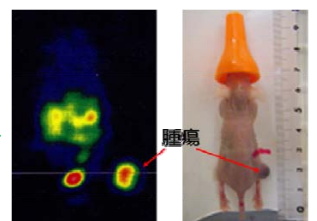
③ ソマトスタチン受容体 ⁶⁸Ga-DOTATOC

標識反応の高速・効率化(反応時間1/8、比放射能8倍)
 →ジェネレータPET核種⁶⁸Gaの実用的合成法を確立

④ GLP-1受容体

[¹²³I]IB12-Ex(9-39)

高感度インビボイメージング
 安全性試験完了

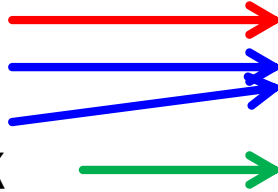


腫瘍血液比: 14、腫瘍筋肉比: 78

(2) 肺がんを標的とした分子プローブ開発

標的

- ① 低酸素
- ② EGFR
- ③ PI3K
- ④ EML4-ALK



狙い

- 放射線治療の効果予測・効果判定
- ゲフィチニブ・セツキシマブの効果予測
- クリゾチニブの効果予測

成果

- ② EGFRプローブ
- ③ PI3Kプローブ
- ④ EML4-ALKプローブ

化合物合成完了
→活性評価へ

化合物合成完了
→活性評価へ

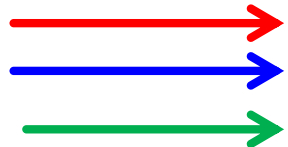
標識合成完了
→体内動態検討へ

EGFR…上皮成長因子受容体
PI3K…インシトールリン脂質キナーゼ
EML4-ALK…融合癌化キナーゼ

(3) 乳がんを標的とした分子プローブ開発

標的

- ① ER
- ② HER2
- ③ MT1-MMP



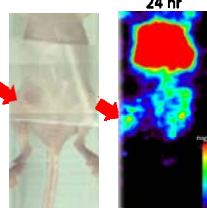
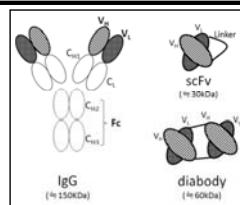
狙い

- ホルモン療法の効果予測
- トラスツズマブの効果予測
- 増殖・転移能の評価

成果

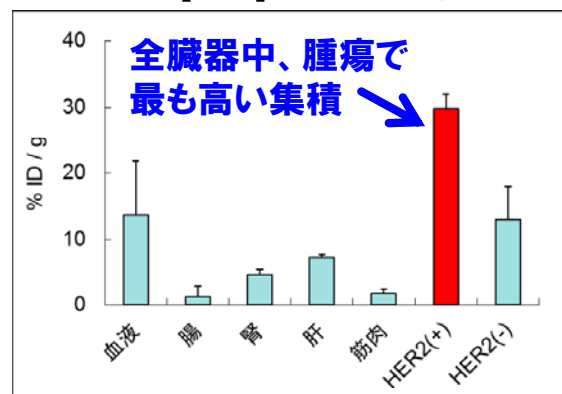
① ER ¹⁸F-FES
合成方法を確立

③ MT1-MMP
[¹¹¹In]MT1-scFv, diabody
高SN比イメージング
(C-[¹²⁵I]IPM)XXXXXXXXXXXXXX
安定、高親和性



腫瘍血液比: 14

② HER2 [¹¹¹In]HER2 scFv, diabody



ER…エストロゲン受容体
HER2…ヒト上皮成長因子受容体2
MT1-MMP…膜結合型マトリクス分解酵素

(4) 前立腺がんを標的とした分子プローブ開発

公開

標的

- ① PSMA
- ② 低酸素

狙い

→ **増殖・浸潤範囲の評価**
→ **放射線治療の効果予測・効果判定**

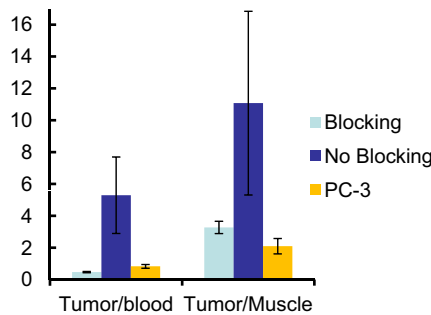
成果

① PSMA

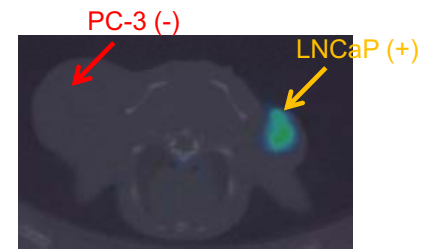
^{123}I -IGLCE

既存化合物の25倍
高い親和性

高い選択性



高SN比インビボイメージング

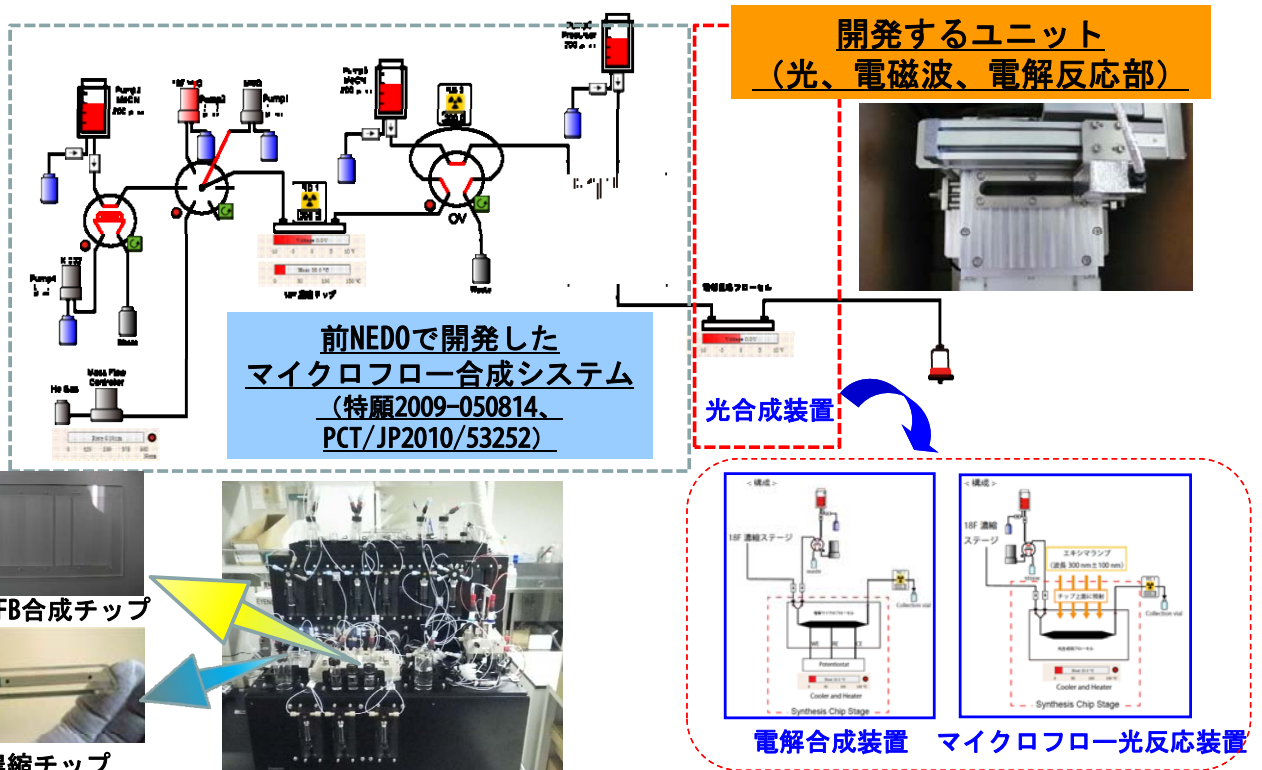


腫瘍血液比: 10
腫瘍筋肉比: 60

(5) 自動合成装置の開発

公開

開発する自動合成装置(マイクロフロー光、電磁波、電解合成システム)の設計



各ユニットを試作

研究成果（中期までのまとめ）

公開

がん種	対象	進捗	
膵がん	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	→ 改良・評価
	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	→ 改良・評価
	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	→ 改良・評価
	ソマトスタチン	[⁶⁸ Ga]DOTATOCの実用的合成法を確立し、臨床へ利用	→ 安全性評価
	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	→ 実証評価
プロ ブ 肺がん	EGFR	チエノピリミジン誘導体プローブを設計・合成	→ 活性評価
	PI3K	チエノピリミジン誘導体プローブを設計・合成	→ 活性評価
	EML4-ALK	ALK阻害剤型プローブを設計・合成し、標識合成を完了	→ インビボ評価
乳がん	ER	[¹⁸ F]FESの実用化合成法を確立	→ 安全性評価
	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	→ 改良・評価
	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	→ 改良・評価
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	→ 安全性評価
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	→ 自動合成装置を試作

事業原簿Ⅲ.2.2

31/38

中間目標の達成度、最終目標の達成可能性

公開

中間目標(平成24年度末)	成果	達成度
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。	○

◎:H23年度末時点で中間目標を超える成果を達成
 ○:H23年度末時点で中間目標を達成
 △:H24年度末には中間目標を達成の見込み
 ×:H24年度末でも中間目標未達の見込み

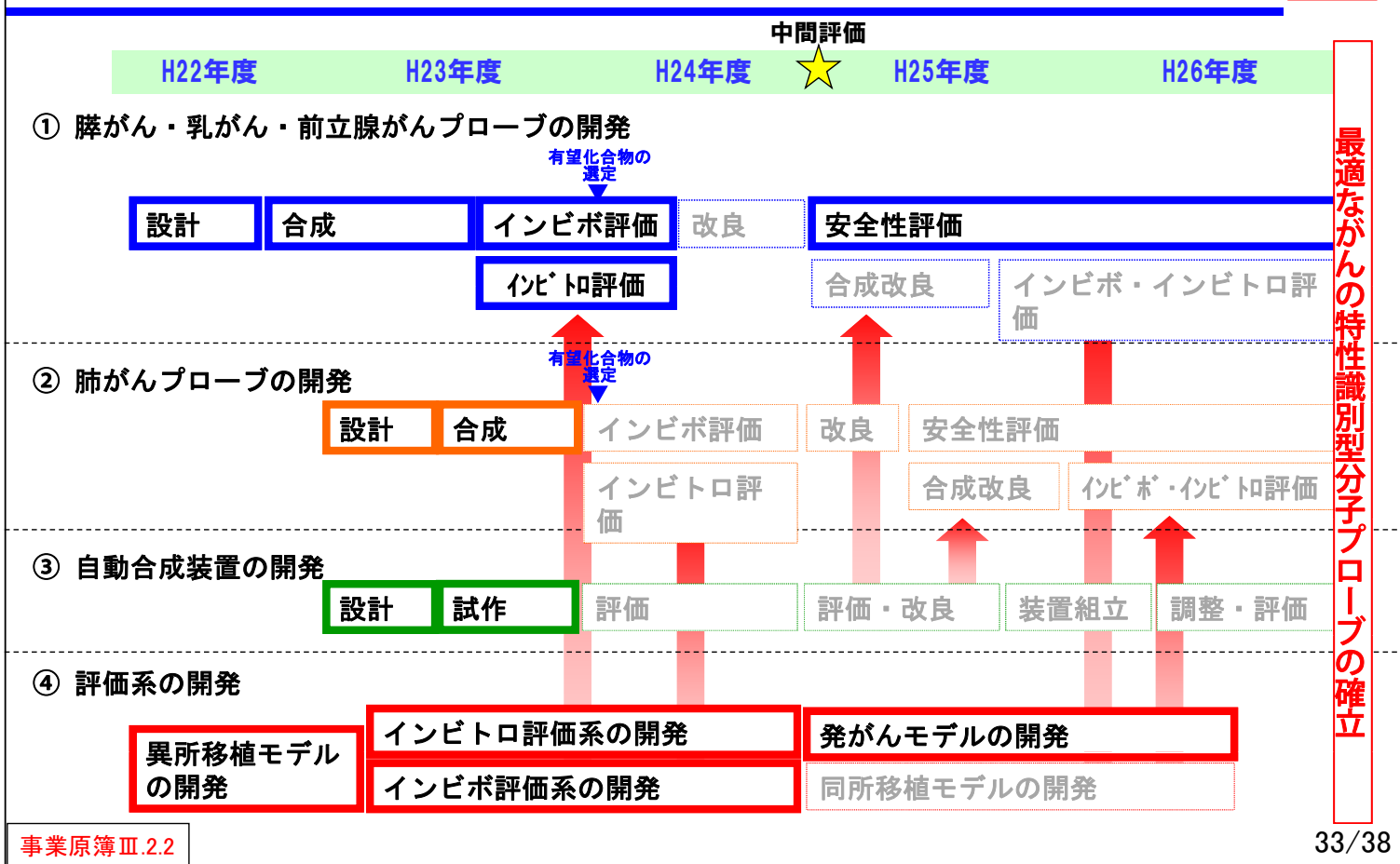
最終目標(平成26年度末)	達成見通し
目標がんを定め、早期のステージで高精度にがんを検出し腫瘍組織の悪性度等を判定できる分子プローブ等の薬剤について臨床研究を開始できるレベルで開発する。	膵がん・肺がん・乳がん・前立腺がんの治療法・病態に基づく分子プローブの精密設計、自動合成装置の開発、評価系の構築、インビボ・インビト試験結果、安全性試験結果から達成できる見込み

事業原簿Ⅲ.2.2

32/38

最終目標達成の可能性

公開



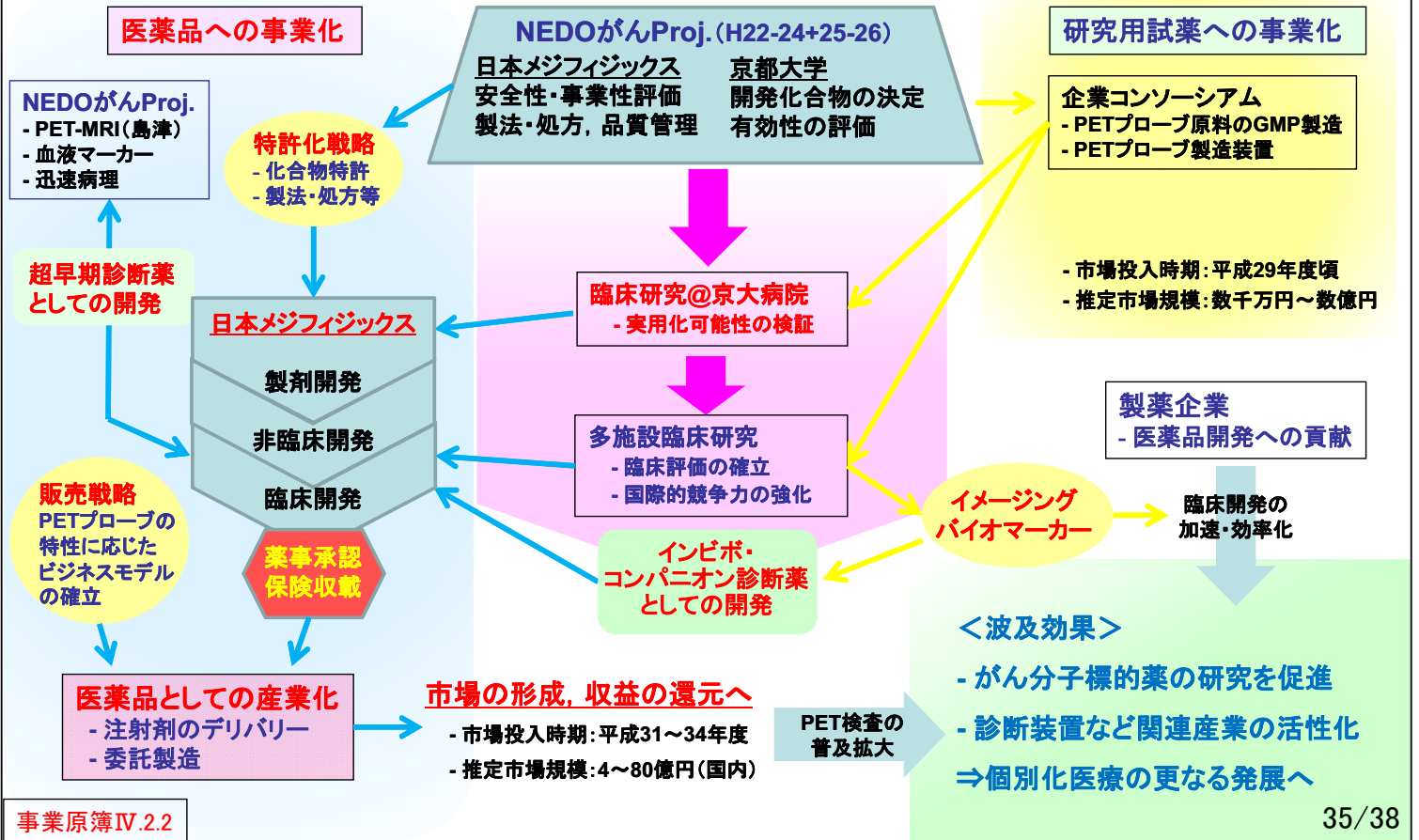
SPECTからPETへの展開

公開

	SPECT		➔	PET	
	RI	半減期		RI	半減期
ハロゲン	¹²³ I	13.2時間		¹⁸ F	110分
	¹²⁵ I	60日		¹²⁴ I	4.2日
				⁷⁶ Br	16時間
金属	¹¹¹ In	2.8日		⁶⁸ Ga	68分
				⁶⁴ Cu	12.7時間

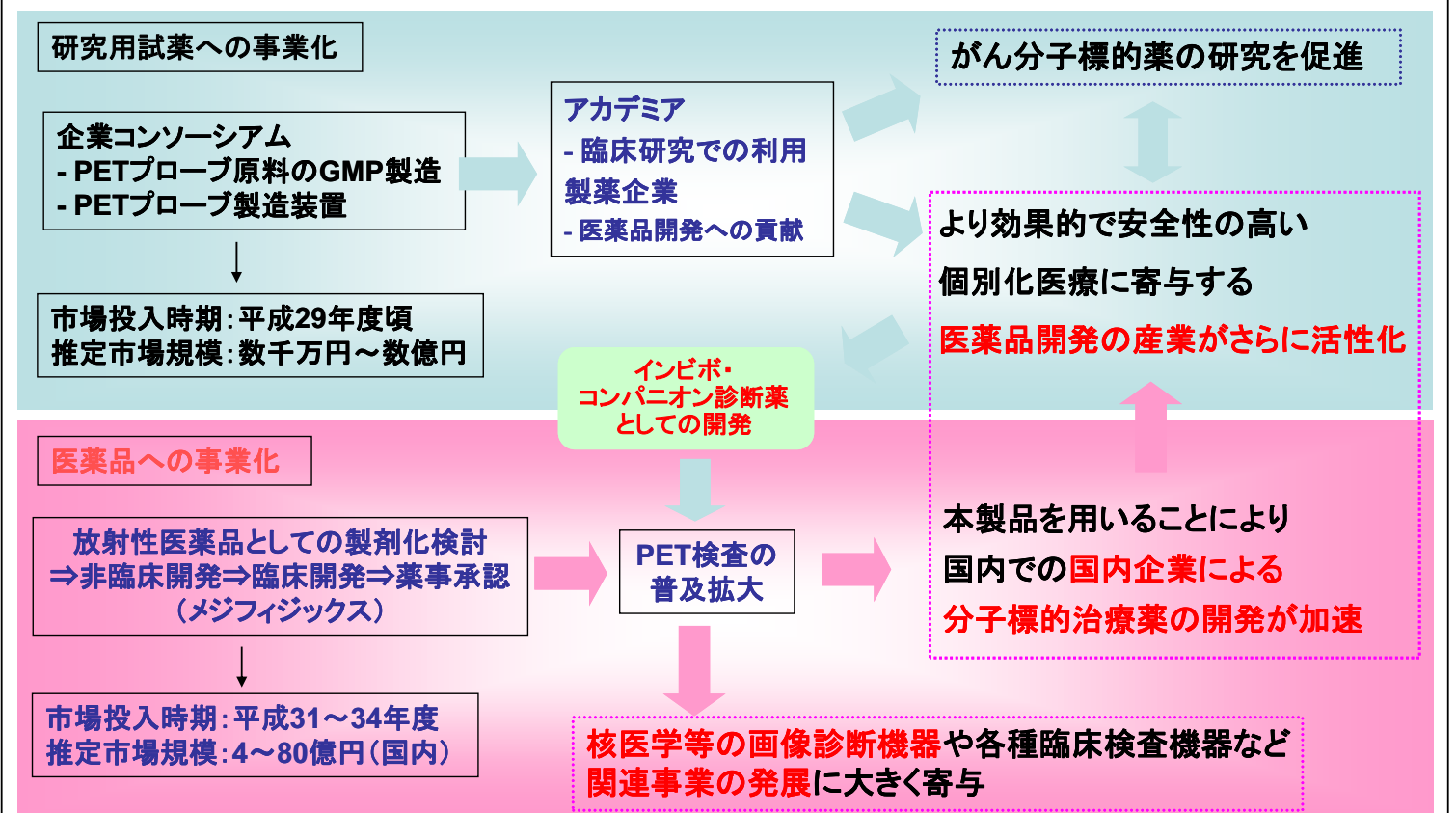
実用化・事業化の見通し

公開



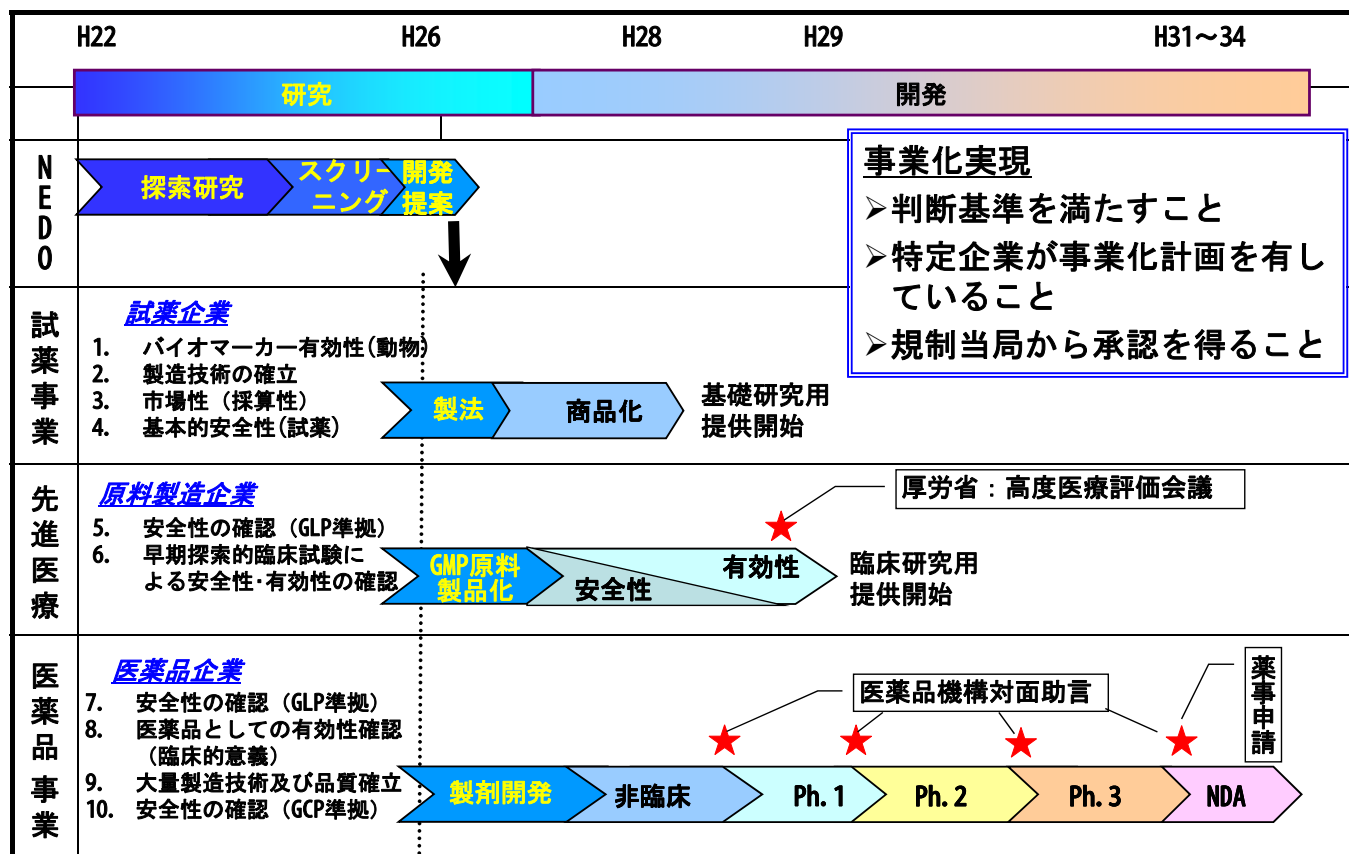
波及効果

公開



事業化計画

公開



事業原簿IV.2.2

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）37/38

画像診断システムの研究開発：研究成果

公開

知的財産権、成果の普及

	2010年度	2011年度	2012年度	計
特許出願	1	9	-	10件
国際出願済	0	6	-	6件
論文	5	12	-	17件
査読付き論文	3	12	-	15件
研究発表・講演	9	29	-	38件
新聞・雑誌等への掲載	0	0	-	0件
受賞実績	0	2	-	2件

- MT1-MMPプローブに関する論文がBiol Pharm Bull 33:2010の表紙に選出
- HIF-1プローブに関する論文がCancer Sci 102(11):2011のIn This Issueに選出
- HIF-1プローブに関する発表が日本薬学会第131年会講演ハイライトに採択

公開発表

キックオフミーティング 平成22年10月6日（火）

事業原簿 添付資料

がん超早期診断・治療機器の総合研究開発 超早期高精度診断システムの研究開発

「病理画像等認識技術の研究開発」
(2010年度～2012年度 3年間)

プロジェクトの概要【公開】

NEDO

バイオテクノロジー・医療技術部

2012年4月18日

公開

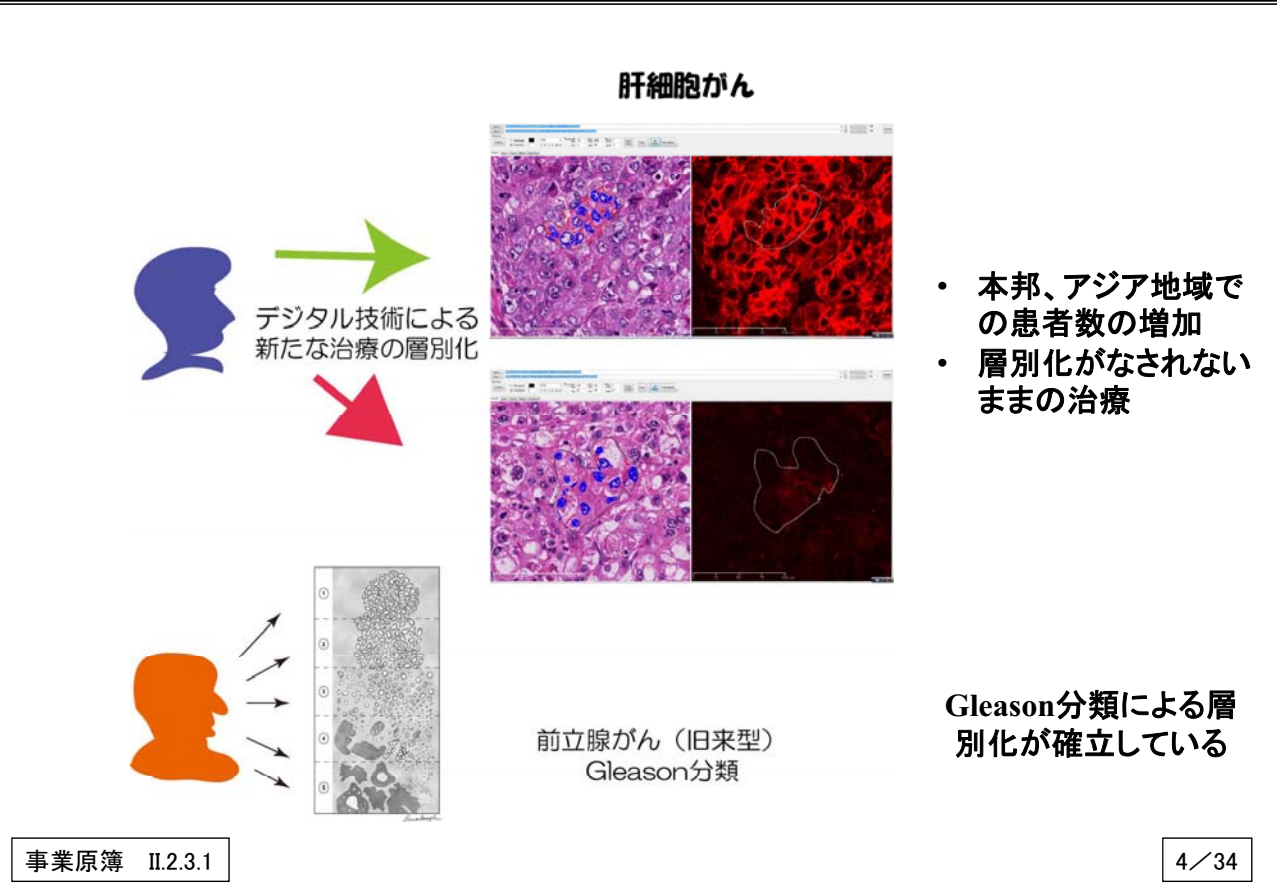
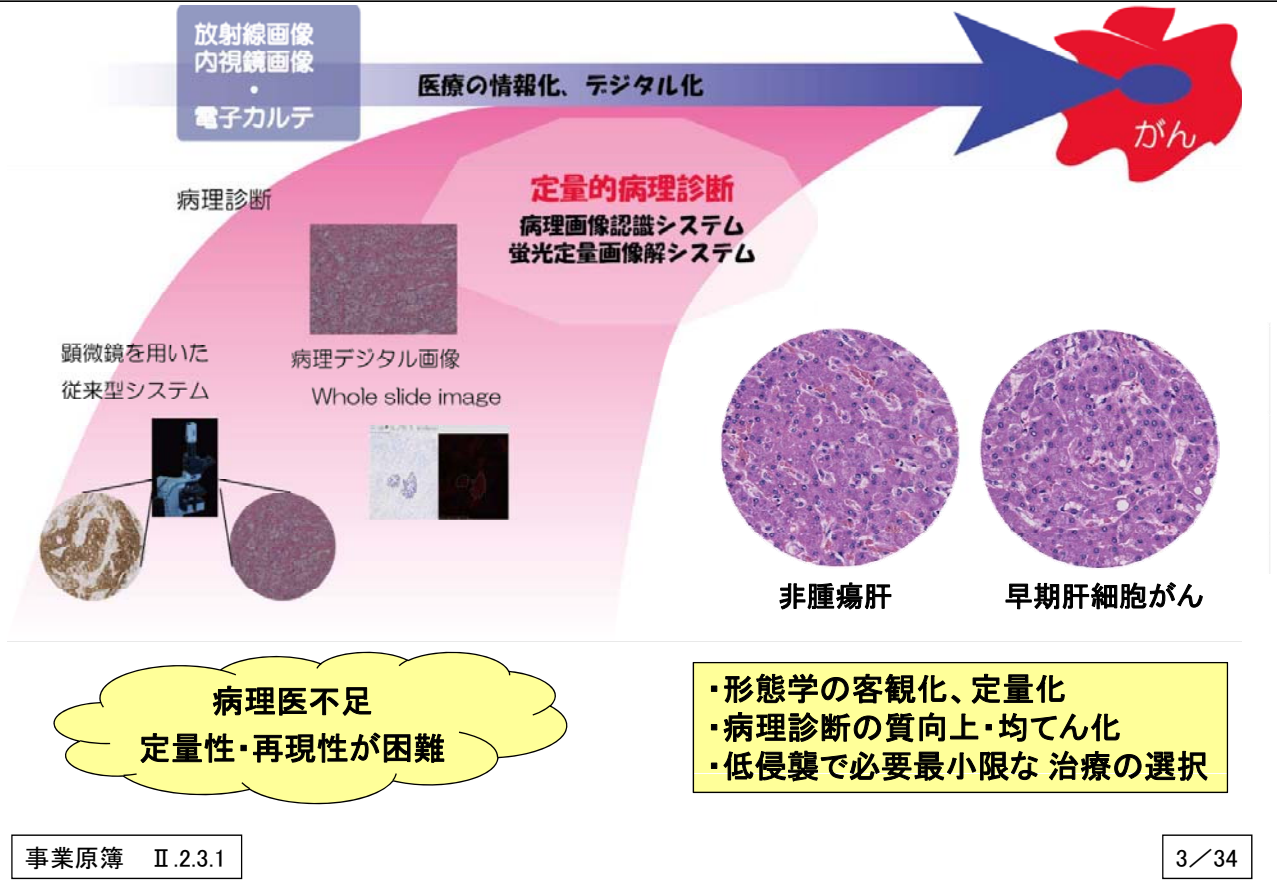
がん超早期診断・治療機器の総合研究開発 病理画像等認識技術の研究開発

「定量的病理診断」

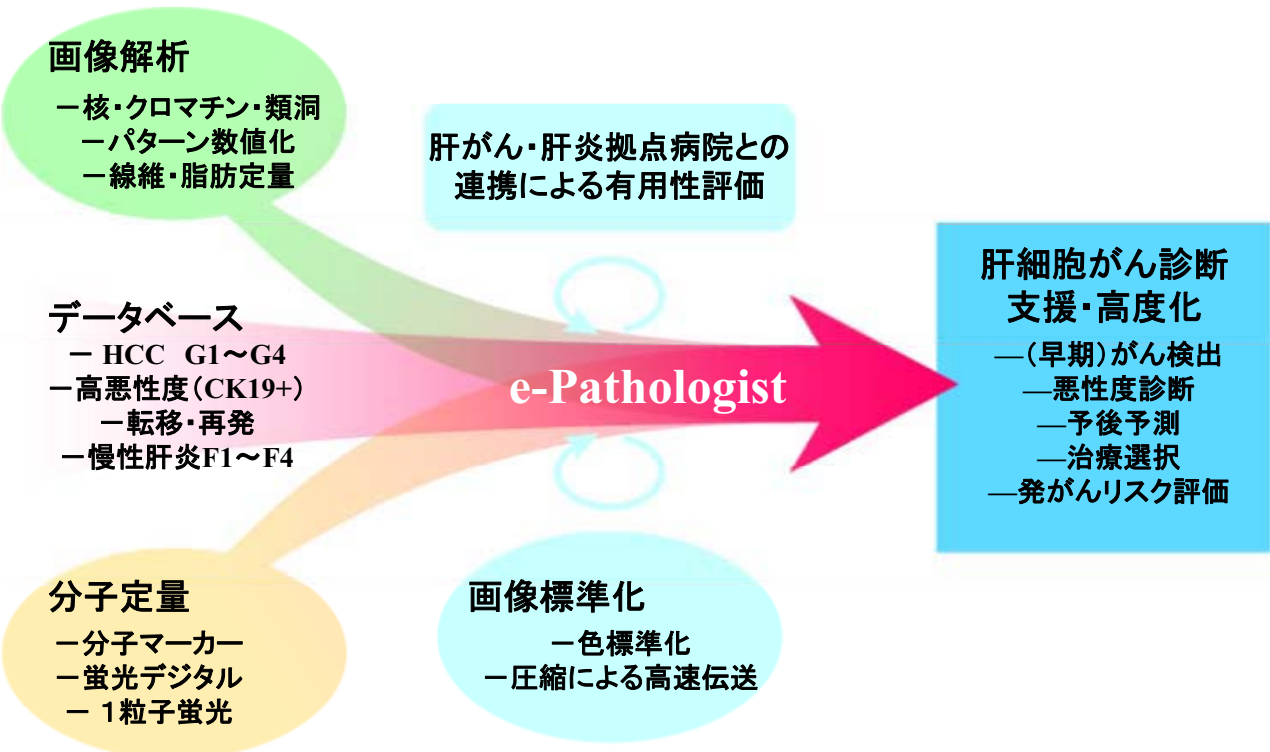
- (ア) 病理画像等認識基礎技術の研究開発
- (イ) 病理画像等認識自動化システムの研究開発

「1粒子蛍光イメージング」

- (ア) 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
- (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システムの研究開発



肝細胞がん定量的病理診断支援システム

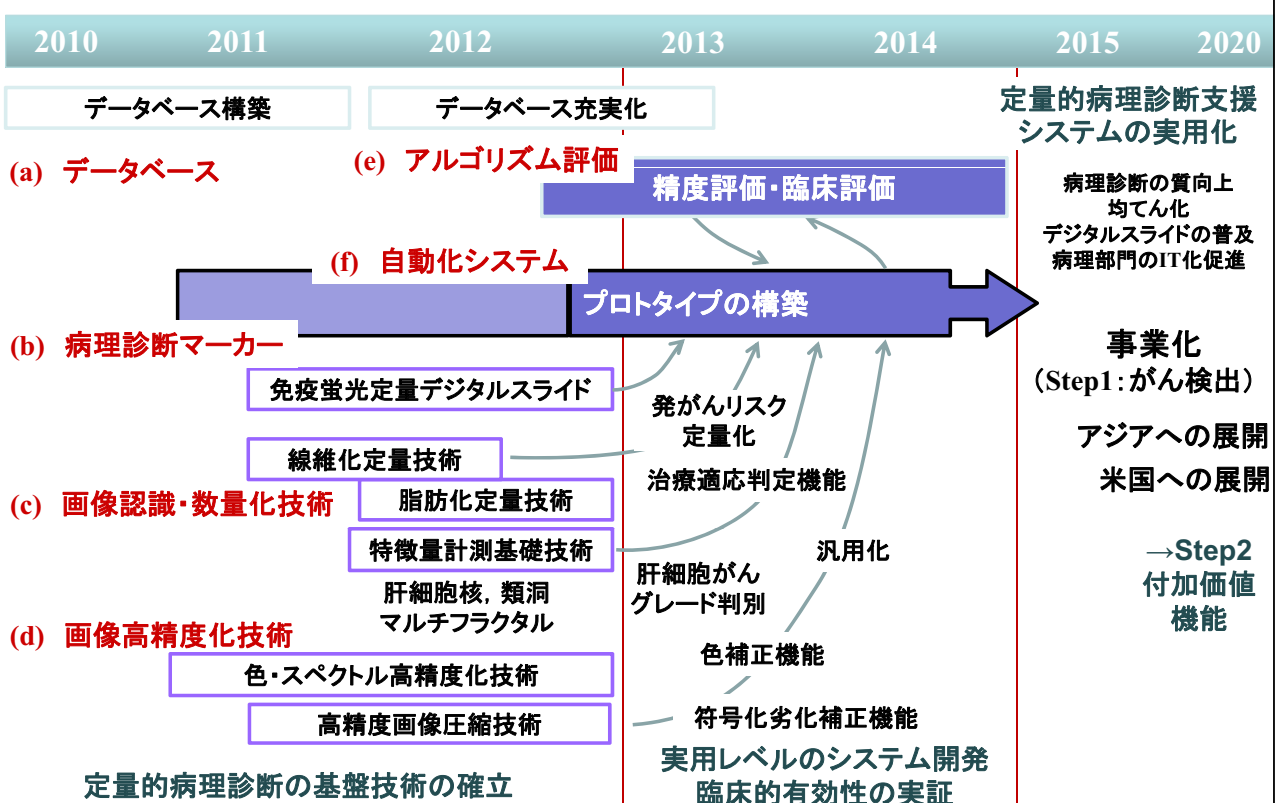


	目標	根拠
定量的病理診断 中間目標	<ul style="list-style-type: none"> • 病理画像から形態学的指標の抽出・計測を行うための画像解析・認識の基本技術を開発し、プロトタイプシステムへの統合化を開始する。 • 「肝細胞がん検出システム」のプロトタイプを構築する。 	<p>従来の画像解析システムは、マニュアル操作が必要で操作者の主観が結果に影響する。また自動化がなされていない。さらに、これまで病理診断をGold Standardとした研究が行われているが必ずしも臨床的有効性に結び付いていない。</p> <p>近年進展しているデジタルスライド技術に基づき、客観的・定量的診断指標の自動算出を可能にすることで、形態学の客観化・定量化、病理診断の質向上・均てん化、低侵襲で必要最小限な治療の選択を可能にする。またデジタル化のメリットの顕在化により、病理診断のデジタル化を促進すると考えられる。</p>
定量的病理診断 最終目標	<ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 分子定量技術を確立する。 • 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。 • 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。 	<p>加えて分子標的治療の普及や個別的な診断が求められるなかで分子病理学的な指標を定量的に評価するためには、分子マーカーの情報と形態学的な情報の融合が必要である。</p>

個別研究開発項目	中間目標	根拠
(ア) 定量的病理診断を可能とする病理画像認識技術の研究開発		
(a) 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。	形態情報・分子情報・臨床情報が統合化された多数の症例からなるデータベースを構築し、(b)~(e)、(イ)の開発を促進する。 全参加機関が利用可能なデータベースとすることで、産学共同・医工連携体制を確立する。
(b) 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	肝細胞がんを対象とする理由 <ul style="list-style-type: none"> 前立腺がんなどと異なり、肝細胞がんは有効な層別化が確立していない。東南アジア・欧米を中心に患者数が増加しているが、いまだに難治ながんである。 新たな分子標的治療の開発が始まりつつある。
(c) 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。	
(d) 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。	デジタル病理普及のための基礎技術として、国際標準化を目的とした必須の課題である。
(e) アルゴリズム評価	システム実用化に向けて他施設と連携した臨床的有効性の評価実験を開始する。	実地臨床応用のためには異なる医療機関での評価が必要。また、普及に向けた連携を促進する。
(イ) 定量的病理診断を可能とする病理画像解析システムの研究開発		
(f) 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。	肝がんに対する自動化システムのプロトタイプは存在しない。

	目標	根拠
1粒子蛍光病理診断 中間目標	<ul style="list-style-type: none"> プロトタイプ ハイスペック顕微鏡と蛍光ナノ粒子を用いて、蛍光での切片観察法の妥当性、有用性を検証する。 蛍光体目標仕様を設定し、設定仕様を満たす高輝度標識剤(1次試作)を完了する。 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する。 症例を増やして染色、画像取得、蛍光計測を行い、臨床価値検証を行う。 	病理診断はがん診断フローの中で画像診断などのスクリーニング検査を経た患者について、最終的な確定診断を行う役割を担っている。この確定診断の情報に基づいて医師は予後の予測、治療方針の決定を行う。そのため病理診断の精度向上、効率の向上はがん治療レベルの向上に直結している。
1粒子蛍光病理診断 最終目標	<ul style="list-style-type: none"> がんにおける分子標的治療薬選択に有効な高精度診断基準を確立する。 高輝度蛍光標識材を用いる事で、高感度な1粒子蛍光観察を可能とし、高精度定量的ながん診断キットを完成する。 	分子標的薬の投薬前診断として重要な役割を担っている 現行の免疫染色法は精度が不十分 であり、これを高精度化することは、 標的分子の診断精度を格段に発展させ、がん治療成績を向上させると期待される。

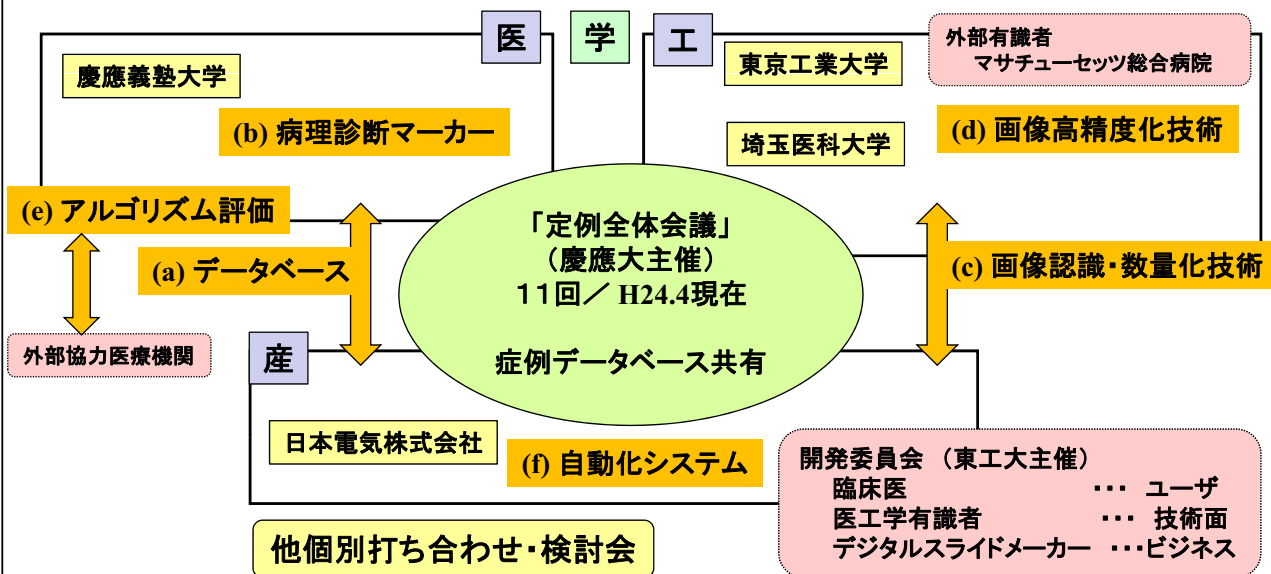
個別研究開発項目	中間目標	根拠
(ア、イ) 1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断の研究開発		
①がん病理組織ナノイメージング基礎技術の研究開発	・プロトタイプ ハイスペック顕微鏡と市販蛍光粒子を用いて、 蛍光での切片観察法の妥当性、有用性を検証する。	本プロジェクト提案の 1粒子蛍光ナノイメージング法の原理的な有用性 を、専用システムを用いて検証しプロジェクトを進める事の 妥当性を早期に検証 する。また、必要課題・開発仕様を抽出し、下記開発項目に反映を行う。
②超高輝度・超耐光性の蛍光性ナノ粒子の研究開発	・蛍光体目標仕様を設定する。 ・設定仕様を満たす 高輝度標識剤の1次試作を完了 する。	従来の蛍光材料は輝度が低く、定量的解析には向かなかった。組織切片中の微小ながん細胞を捉え、その性状を分子レベルで的確に診断するには、 蛍光ナノ粒子を1粒子レベルで検出する事が必要 であり、高輝度蛍光標識材の開発が必要となる。
③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 する。 ・マニュアル操作での、汎用システムでのナノイメージング 商品化構想の具体化検証 を行う。	本プロジェクトの診断方法は、特殊なシステムを必要とせず、病理部に汎用的にある標準的システムを活用することにより普及促進をはかっていく。そのため、 現行病理部のワークフロー、汎用システム検証を行う事が必要 となる。
④システム臨床価値の検証	・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、 臨床価値の検証 を行う。 ・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をたてる。	汎用システム、大学保有サンプルという 実系を用いた検証を行うことが重要 である。



病理診断 1粒子蛍光イメージング技術開発 マイルストーン



「定量的病理診断」研究開発の実施体制



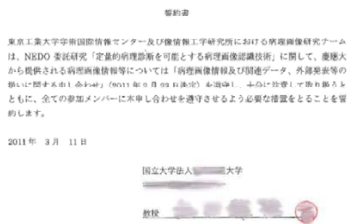
医工連携・産学共同の実施体制を確立した
事業化に向けたユーザ・パートナーとの連携体制

定例全体会議

- 1 2010/6/25 プロジェクト実施方法について
- 2 2010/7/15 NEC筑波研究所のe-Pathologistの現行視察
- 3 2010/8/25 肝がん病理入門・画像解析に関する研究テーマ
- 4 2010/10/7 肝がんサンプル画像の解析結果の報告
- 5 2010/12/10 個別研究の進捗報告・病理画像データ提供について
- 6 2011/2/23 病理画像情報等の取扱いに関する申し合わせ(誓約書作成)
- 7 2011/7/20 進捗状況報告
- 8 2011/9/30 進捗状況報告
- 9 2011/11/25 進捗状況報告・プロジェクトタスク日程
- 10 2012/1/25 進捗状況報告、来年度計画策定の準備について
- 11 2012/3/14 PJの方向性の確認
- 12 2012/4/11 進捗状況報告

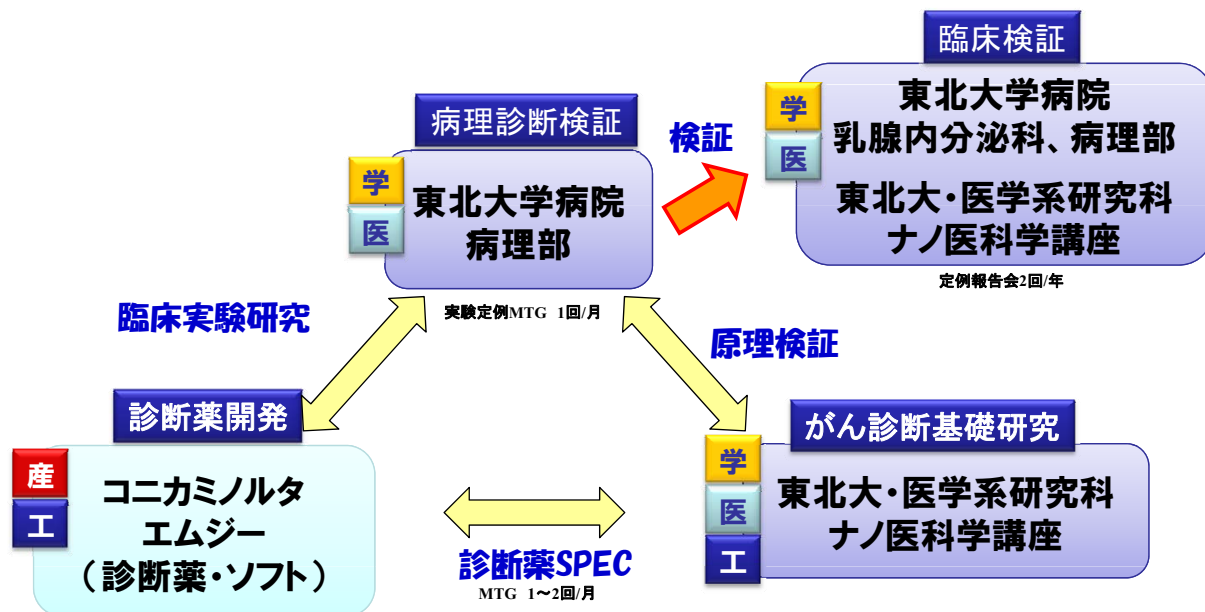
他個別打ち合わせ・検討会

- 2010/4/5 線維化定量関連
- 2011/4/21 病理診断講習
- 2011/5/19 病理診断講習
- 2010/5/19 線維化定量関連
- 2011/5/28 病理診断講習
- 2011/6/9 病理診断講習
- 2011/6/16 病理診断講習
- 2011/6/28 病理診断講習
- 2011/7/7 病理診断講習
- 2011/8/31 画像解析交換会
- 2011/9/30 線維化定量関連
- 2011/11/21 画像解析交換会
- 2011/11/25 分子マーカー関連
- 2012/2/8 脂肪化定量関連
- 2012/2/25 肝がん解析関連
- 2012/3/2 肝がん解析関連
- 2012/3/9 画像解析交換会



病理画像情報等の取扱い誓約書例

「1粒子蛍光ナノイメージング」研究開発の実施体制



・医工連携・産学共同での実施。
 ・臨床・診断・光学検出・材料開発が連携した開発体制

定量的病理診断

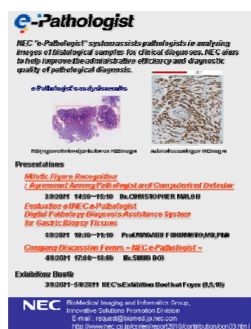
- 知財の扱いに関して
 - 成果発表、知財の扱いに関する取り決めに覚書として合意した。
 - 開発された技術については事業化を視野に入れた産学での共同出願を実施。
- 実用化・事業化に向けたマネジメント
 - Step1:がん検出システム、Step2:付加価値機能として段階的な実用化を想定した計画とする。
 - 大学において開発された技術は早期に企業へ技術移転を行い、システムへの反映を進める。
 - 新しい診断指標の妥当性・有用性の発表を積極的に実施。
 - 臨床現場での有効性を客観的に評価するため、外部機関と連携した評価実験を行う。
 - 技術の普及に向けたフォーラム開催を計画。
 - 事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を行う。

1粒子蛍光

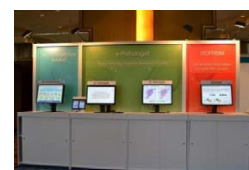
- 知財の扱いに関して
 - 東北大学、コニカミノルタエムジー間で共同研究契約を締結。
 - 開発された技術については事業化を視野に入れた産学での共同出願を実施。
- 実用化・事業化に向けたマネジメント
 - ①病理診断市場の調査
 - ②病理部での染色・診断ワークフロー等
 - ③技術仕様に反映+販売・市場浸透戦略に活用
 - ④NEDO:ナショナルプロジェクトとして、ユーザー会・研究会を組織
 - ⑤標準化、普及へ
- 実用化・事業化に向け、生産を想定した課題抽出と技術検討の開始。
- システム課題やソフト課題に取り組み実用化検討を開始。
- 病理ワークフローの中で診断薬を使った検証を行い、その臨床価値を確認できること。

- 国際的なデジタル病理学の最新動向把握につとめた。
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
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の助言など
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。
- 開発委員会における外部有識者の意見を反映した
【反映内容】
・実用化・コスト面の懸念
→ より簡易なシステムで実現する方策の検討を行う。またシステムの付加価値を強調する。
→ 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。
・普及への懸念
→ 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(e)を追加した。

- 2011年8月第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
- 2012年1月医用画像フォーラムにおいて特別講演
- 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)



IADPプログラム誌より



IADP出展風景

事業開始後には、製薬メーカーによる分子標的薬の市場展開に伴う、個別化医療の進展が予測され、投薬前診断技術への期待が高まっている。これに対応するため人員の強化を進め、コニカミノルタエムジー登録研究員は事業開始当初から大幅に増加させ、検討を進めている。

平成22年検討により、汎用顕微鏡での検証前倒しが必要と判断し、増額予算活用により汎用顕微鏡を導入、検証を行った。

・ サブプロジェクトリーダー主催による「SPJ別開発委員会(3回)」開催

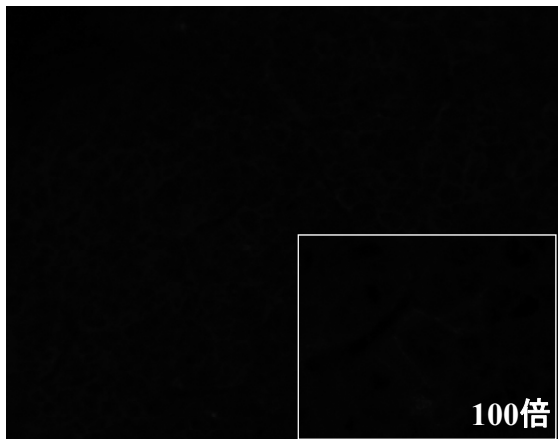
- テーマ間の情報共有
- 産学医工の登録委員の意見を反映

「がんPJ:病理画像等認識技術の研究開発SPJ」開発委員会

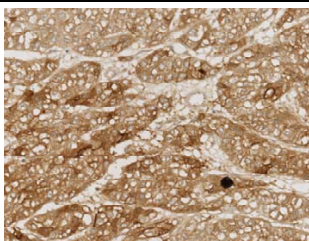
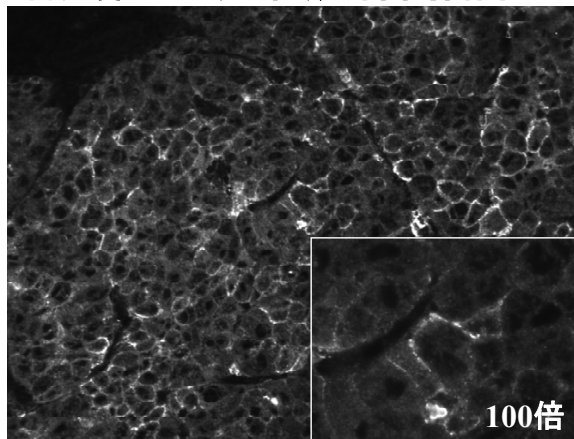
2011/2/3	第1回開発委員会@川崎
2011/10/28	第2回開発委員会@川崎
2012/2/9	第3回開発委員会@慶應大学

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

肝細胞がん定量的病理診断支援システム

画像解析

- 核・クロマチン・類洞
- パターン数値化
- 線維・脂肪定量

肝がん・肝炎拠点病院との連携による有用性評価

データベース

- HCC G1~G4
- 高悪性度(CK19+)
- 転移・再発
- 慢性肝炎F1~F4

e-Pathologist

肝細胞がん診断支援・高度化

i-Pathologist

- 予後予測
- 治療選択
- 発がんリスク評価

分子定量

- 分子マーカー
- 蛍光デジタル
- 1粒子蛍光

画像標準化

- 色標準化
- 圧縮による高速伝送

その他のがんへの展開

「定量的病理診断技術の研究開発」 目標と達成度

最終目標	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。
中間目標	<ul style="list-style-type: none"> 病理画像から形態学的指標の抽出・計測を行うための画像解析・認識の基本技術を開発し、プロトタイプシステムへの統合化を開始する。 「肝細胞がん検出システム」のプロトタイプを構築する。
成果	<ul style="list-style-type: none"> 医工連携、産学連携の推進体制を確立。 デジタルスライド・付加情報のデータベース化。 免疫蛍光定量デジタルスライドの自動化、肝線維化定量アルゴリズム、細胞核・類洞などの特徴数量化技術、高精度色補正技術などを開発。病理医による判定との一致度85~95%により、有用性を確認。 プロトタイプシステムへの統合化を実施。 外部機関との連携による臨床的評価を開始 (H24年度)。
達成度	○ 十分に中間目標を達成している

ア) 定量的病理診断を可能とする病理画像認識技術の研究開発

	中間目標	成果
(a) 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。	<p>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。</p> <p>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。</p>
(b) 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。
(c) 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。	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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により、病理医の判定との一致度約95%の分類精度を得た。</p> <p>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。</p>

	中間目標	成果
(d) 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。
(e) 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。
イ) 定量的病理診断を可能とする病理画像解析システムの研究開発		
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。

「1粒子ナノイメージング病理診断技術の研究開発」 目標と達成度	
最終目標	<ul style="list-style-type: none"> がんにおける分子標的治療薬選択に有効な高精度診断基準を確立する。 高輝度蛍光標識材を用いる事で、高感度な1粒子蛍光観察を可能とし、高精度定量的ながん診断キットを完成する。
中間目標	<ul style="list-style-type: none"> プロトタイプ ハイスペック顕微鏡と蛍光ナノ粒子を用いて、蛍光での切片観察法の妥当性、有用性を検証する。 蛍光体目標仕様を設定し、設定仕様を満たす高輝度標識剤(1次試作)を完了する。 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する。 症例を増やして染色、画像取得、蛍光計測を行い、臨床価値検証を行う。
成果	<ul style="list-style-type: none"> 医工連携、産学連携の推進体制を確立。 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の検討実施。その有用性を示すことが出来た。 特性要件の設定を行い、仕様に基づき蛍光体を試作し、仕様を満たす高輝度化を達成した。 NEDOがんPJで示唆された特性比較試作を開始。試作標識材を用いてタンパク発現を評価できる見通しを得た。 高輝度蛍光体の1次試作完成を受け、診断薬化に着手。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。
達成度	○ 十分に中間目標を達成している。

(ア、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の研究開発

	中間目標	成果
①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。
②超高輝度・超耐光性の蛍光性ナノ粒子の研究開発	・ 蛍光体目標仕様を設定 ・ 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。
③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型を用いたタンパク発現を評価できる見通しを得た。
④システム臨床価値の検証	・ 症例を増やして染色、画像取得、蛍光計測を行い、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。

実用化に向けた問題点と対策のまとめ

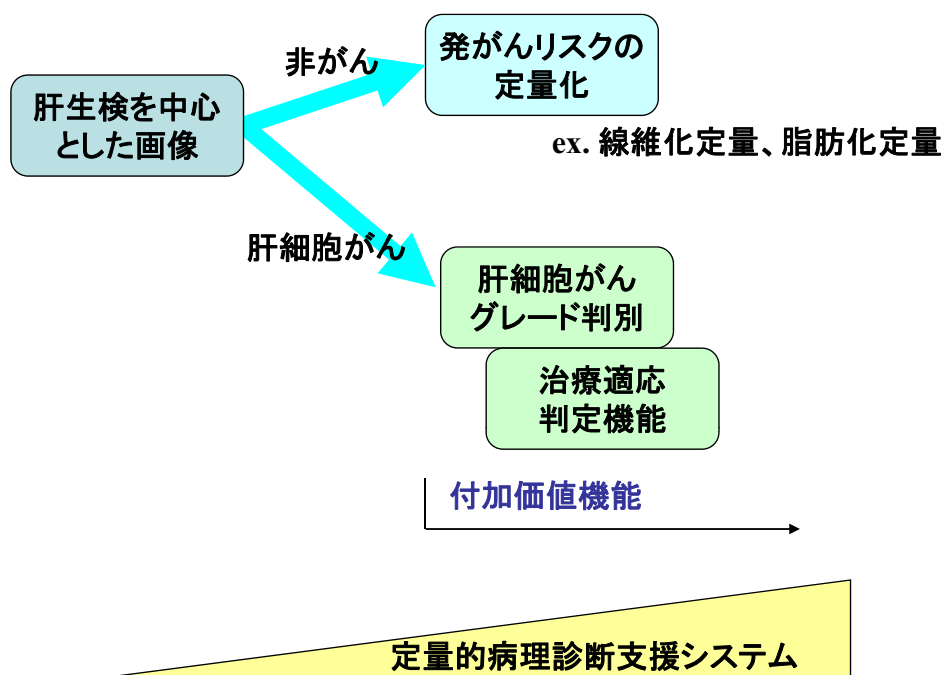
デジタル病理の事業環境の変化	<ul style="list-style-type: none"> ・ 病理部門において病理支援システム(LMS)などIT化が加速 ・ デジタル病理の学会が多数設立されてきている ・ 世界的に病理医不足 特に日本では深刻な状況が継続 ・ 近年多くのメーカーが病理標本を画像化するスキャナーを販売(国内外ともに) ・ 免疫染色 細胞診断などを中心にデジタル病理が世界的に製品化されつつある
肝細胞がんでのビジネス	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞がんの患者数の増加 特にアジア諸国において顕著 ・ 肝のみならずe-Pathologistでの胃・大腸などとの総合化でビジネス拡大 ・ より付加価値の高い、リスク診断 治療法選択などへの波及でビジネス拡大
許認可への対応	<ul style="list-style-type: none"> ・ 日本ではソフトウェアは薬事の対象外であるが、諸外国は各国の許認可があり、FDA, DA, CE, SFDAなどへの対応を実施していくことを検討する
ビジネス化へのプロセス	<ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床検査会社などでの利用を初期に実施し、十分な症例の蓄積をベースにビジネス拡大を模索していく ・ ビジネス拡大のためには、デジタル加算、精度管理加算などの保険点数を要望 ・ 認知を拡大するため、学会での発表・展示を実施していく ・ プロジェクト内で、今後更なる診断精度向上と付加価値診断の開発を継続

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。

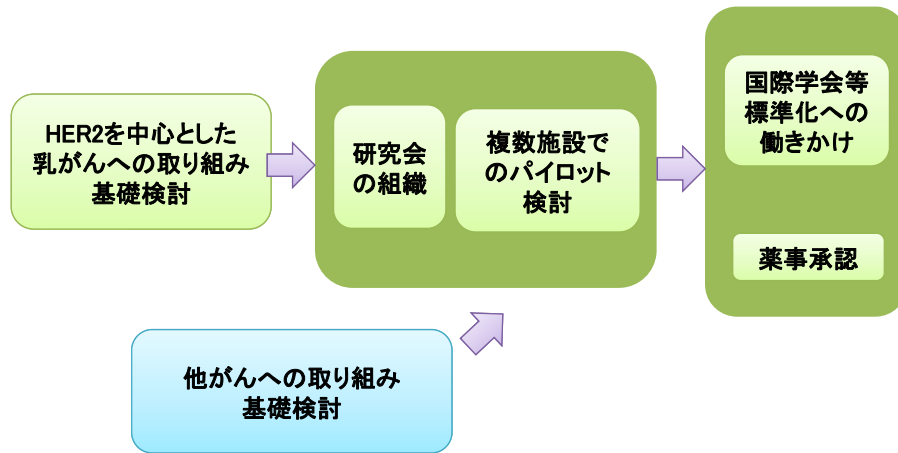
モジュール追加における課題と対策

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

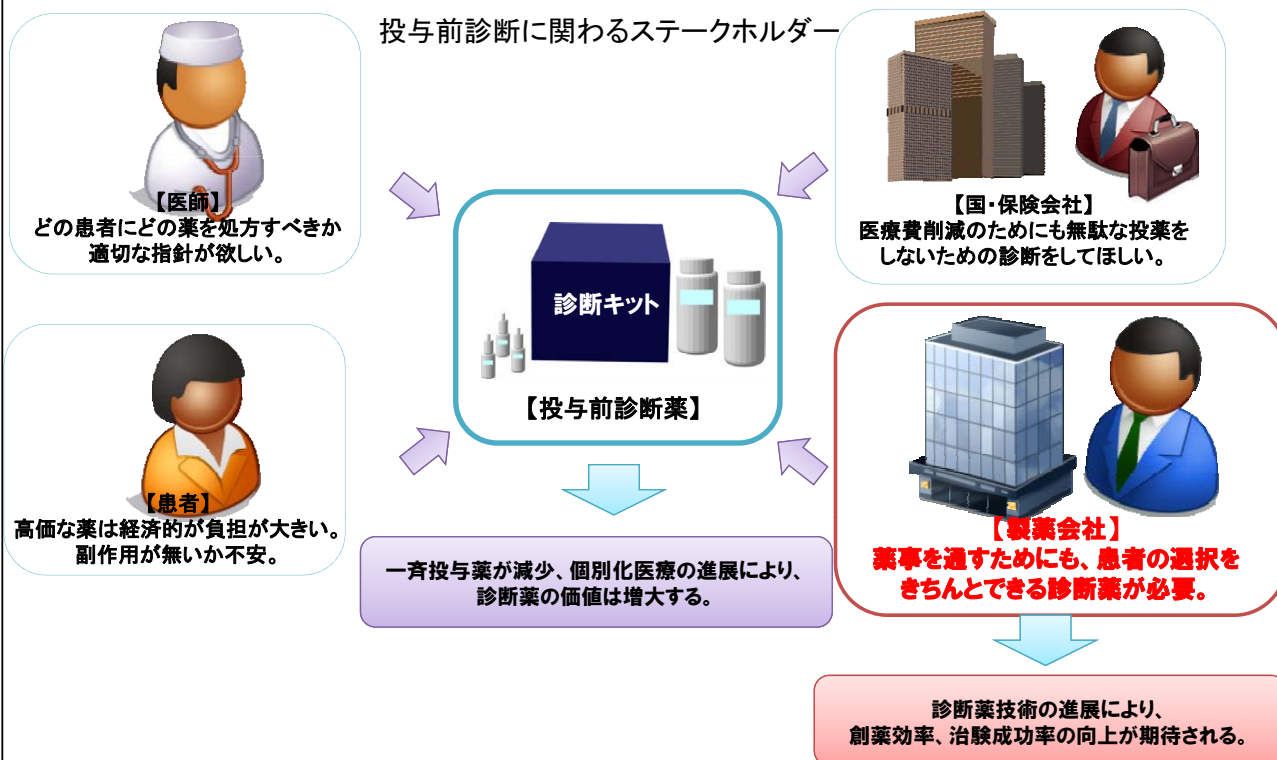
Step2: 肝生検を中心とした組織画像解析による付加価値診断のビジネス化



標準化、普及化へ



個別化医療の最も進んだ乳がん領域でプレゼンスを確立し、他がんへの展開を進めていく。



従来の病理診断

- ・病理医不足
- ・定量性・再現性が困難

臨床医

検査依頼

病理標本

標本作製

病理医

病理診断

スコア化
(画像→文字情報)
20 X 20 mm, Type 2,
pSS, Ly0, v0, G2

情報量の喪失
客観性？

診断結果報告

定量的病理診断

- ・形態学の客観化、定量化
- ・病理診断の質向上・均てん化
- ・低侵襲・必要最小限な治療選択

臨床医

検査依頼

病理標本

標本作製

先端病理
イメージング

病理画像伝送

i-Pathologist

病理診断

診断最適化・
個別化

客観的特徴量
統計予測値

病理医

患者情報管理

臨床データ、
最先端病理画像、
組織特徴量

データベース

組織特徴量抽出

NC比、血管密度、
フラクタル解析、
分子発現定量、
感受性予測因子

画像処理

病態予測

がんリスク評価、
予後予測、
治療効果予測

統計処理

特徴量決定・更新
画像処理最適化

i-Pathologist

高度先進医療病院
(K大病院)

臨床データ

組織画像

先端病理
イメージング

免疫染色画像、一
粒子画像、超微細画像

国内一般病院

臨床データ

組織画像

東南アジア
大規模病院など

臨床データ

組織画像

がん超早期診断・治療機器の総合研究開発 「高精度X線治療機器の研究開発」(中間評価)

(2010年度～2012年度 3年間)

プロジェクトの概要 **【公開】**

NEDO

バイオテクノロジー・医療技術部

2012年 4月18日

北大・アキュセラ・京大・がんセンター東病院・日立

1/38

高精度X線治療システムの目標

公開

「がんの部位・種類を問わず、画像診断にて、直径1cm以下で可視化が可能であれば、
“一刻も早く、痛みなく、機能不全なく治す”ことが期待できる治療法」

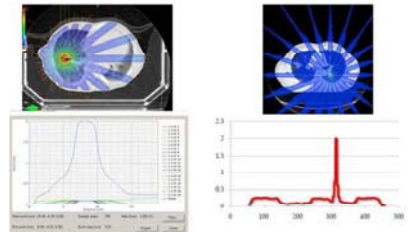
■高精度早期がん、再発転移がんの治療

・動く臓器にあるがんを含む直径1cm以下の早期がん

・再発、転移がん

に対して、その部分のみの集中照射を行い、ほとんど
被曝リスクのない放射線治療を可能とする

1cm以下で発見でき、治癒が期待できる様々ながん腫：
肺、肝、前立腺、乳房、食道、脳、大腸原発がん超早期
発見の小再発がんなど体内の臓器と連動して動く標的
(がん)に対して、360度立体角方向から高エネルギーの
多数のナローX線ビームを腫瘍の形状に従って集中照射し、
かつ治療の検証がリアルタイムで行える



■患者に優しい治療

・患者に優しいデザインと安全設計(患者の動き監視機構など)

■操作のし易さ

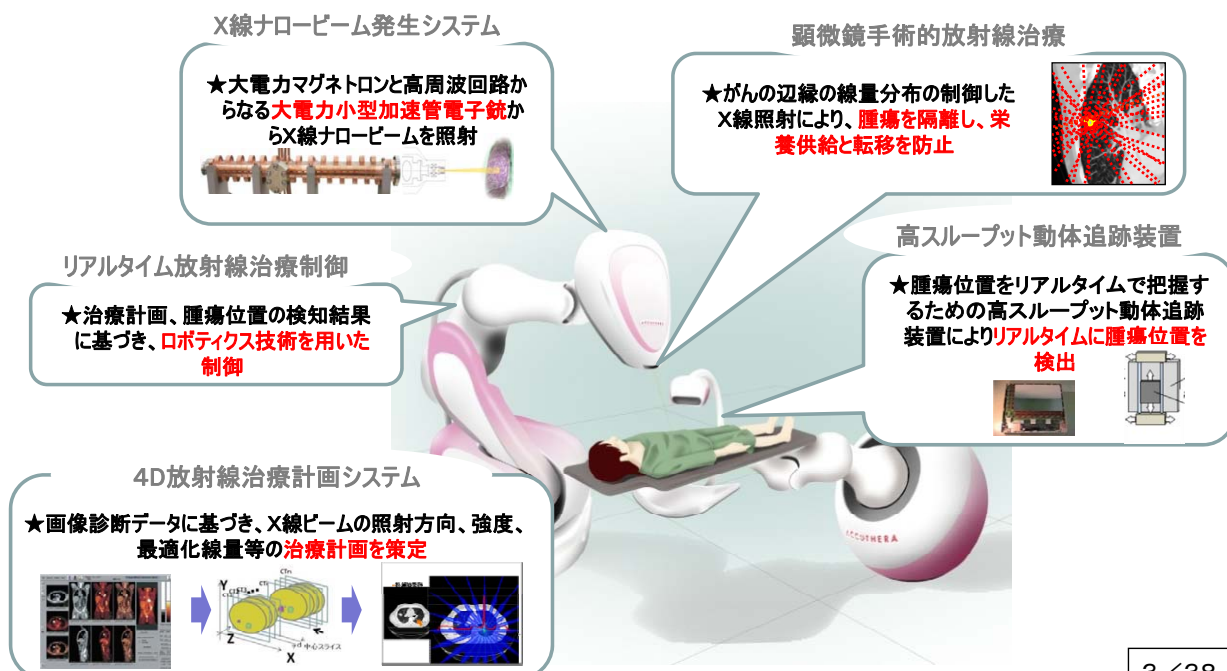
・治療計画、治療時の位置決め、治療までの流れの自動化
とリアルタイムチェック機構

2/38

がんの超早期診断に対応した高精度X線治療システム

開発する次世代放射線治療機器のイメージ

事業原簿Ⅱ.2.4.1



3 / 38

事業の目標(中間目標 or 最終目標)

1)小型高出力X線ビーム発生装置の開発

中間目標

1)小型高出力X線ビーム発生装置の開発

- ①該当加速管と電子銃の設計試作、ビームコントロールシステムを試作。
- ②大電力マグネトロンの試作管の製作。基本特性試験実施。

最終目標

1)小型高出力X線ビーム発生装置の開発

- ①小型加速管、小型電子銃、連続可変X線ビーム発生装置の改良試作開発と小型X線ヘッドのプロトタイプと超高速ビームコントロール機構の試作。
- ②大線量対応大電力マグネトロンの改良試作と小型X線ヘッドへの組込み。

2)動体追跡が可能な高精度X線照射装置の開発

中間目標

- ①動体追跡装置の大面积FPD装置製作に着手。
- ②動体追跡制御、治療装置の協調制御試作、X線発生制御のソフトの試作検証とリアルタイム位置情報検出システム及び体表面監視機構を試作、装置コントロールを行うシステムコンソールを試作。

最終目標

2)動体追跡が可能な高精度X線照射装置の開発

- ①大面积FPD撮像モード切り替えによるハイブリッド型FPDの開発、動体追跡精度・性能の検証および治療装置とのリアルタイム通信評価の実施。
- ②ロボットからの患者の安全性を担保する患者プロテクタの治療台への搭載、およびビームストップ、治療台、動体追跡装置との協調制御を含む次世代多軸ロボットシステムの統合試作、位置合わせ自動化、高精度リアルタイム位置情報検出システムの改良試作および体表面監視機構の試作評価。

3)治療計画作成支援技術の開発

事業原簿Ⅱ.2.4.1

中間目標

- ①治療計画装置の基盤フレームワークの仕様に沿った各機能のソフト開発を実施
- ②放射線発生装置対応治療計画インターフェースにプラグイン方式を採用
- ③多様な放射線治療装置に容易に対応できるソフト開発を行った
- ④ビーム方向、強度、サイズの最適化・精度検証を実施

最終目標

- ①4次元治療計画用ソフト及び最適化／線量計算のインターフェースの構築
- ②リアルタイム4次元画像表示機能として動画上呼吸性移動に伴う腫瘍位置の変動領域に応じたROI入力支援機能のソフトウェア開発
- ③治療計画装置フレームワークとの統合システムの構築、動作試験を実施
- ④ファントム実験及び臨床データを用いた動作確認・性能検証

4)治療検証技術の研究開発

中間目標

- ①a)動体追跡ソフトへ組込むマルチプルゲーティングの基本機能の実装と動作試験の実施
b)マーカーの追跡ログから軌跡や存在密度を可視化しうえて、ネットワーク経由で参照可能なシステムを構築
- ②治療用X線ビームのビーム位置をリアルタイムかつノイズ対策を克服した測定技術の開発

最終目標

- ①a)ハイブリッド型FPDを搭載した動体追跡装置にマルチプルゲーティング機能を実装。
b)ビーム照射位置と計画位置の照合機能の実装及びマーカー位置の存在密度の評価を可能とする
- ②上記測定技術をベースとしたシステム試作及びプロトタイプ完成

5)高精度X線治療システムの試作開発(最終目標)

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。事業化を目指す。

研究開発目標と根拠(必要性)

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選択肢があることから、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。

研究開発項目	研究開発目標	根拠
1)小型高出力X線ビーム発生装置の開発・研究開発目標	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ロンと高周波回路の開発を行う。	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。
2)動体追跡可能な高精度X線照射装置の開発	・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。 ・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。 ・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。	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患者の動きをリアルタイムにモニター監視するため。
3)治療計画作成支援技術の開発	・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。 ・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。 ・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。	医療画像上で超早期がんを的確に素早く見極め4次元線量分布評価を行うため。
4)治療検証技術の研究開発	・金マーカーが比較的長く滞留すると思われる複数箇所にて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。 ・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。	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。

研究開発のスケジュール

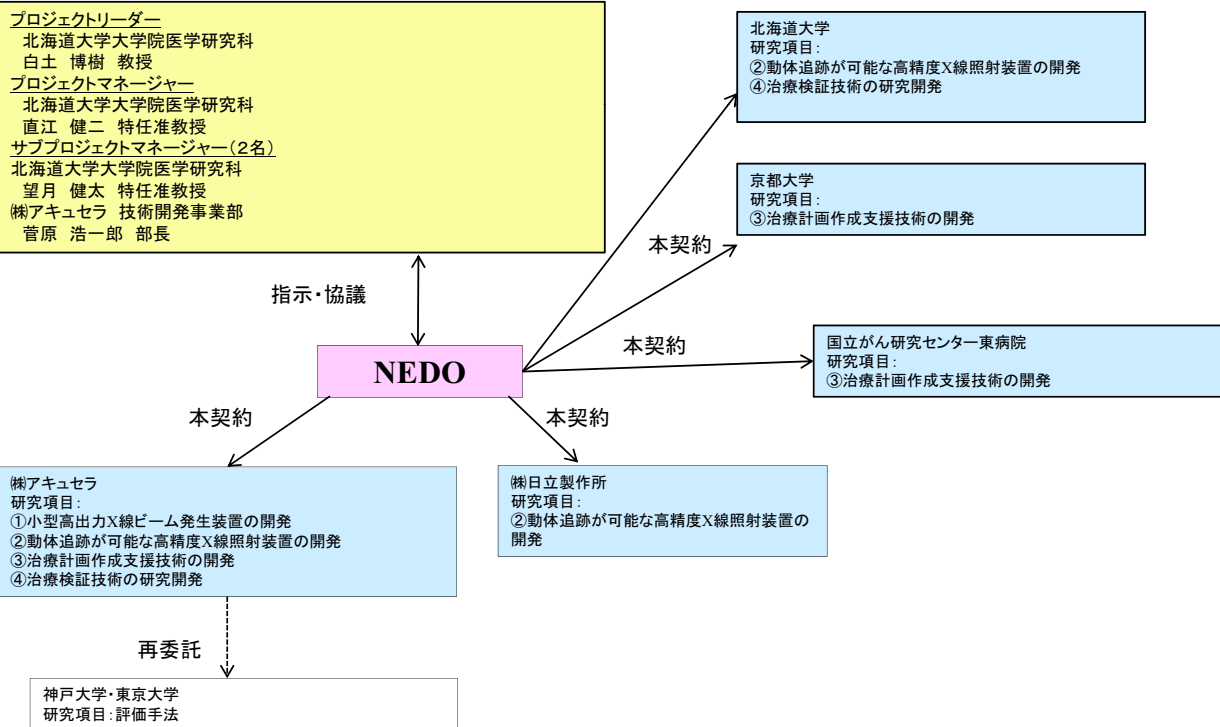
研究開発項目	H22	H23	H24	H25	最終目標値
1)小型高出力X線ビーム発生装置の開発	→				1)ー①小型加速管、小型電子銃、連続可変X線ビーム発生装置の改良試作開発と小型X線ヘッドのプロトタイプと超高速ビームコントロール機構の試作 1)ー②大線量対応大電力マグネトロン改良試作と小型X線ヘッドへの組み込み 2)ー①大面積FPD撮像モード切り替えによるハイブリッド型FPDの開発、動体追跡精度・性能の検証および治療装置とのリアルタイム通信評価の実施 2)ー②ロボットからの患者の安全性を担保する患者プロテクタの治療台への搭載、およびビームストップ、治療台、動体追跡装置との協調制御を含む次世代多軸ロボットシステムの統合試作、位置合わせ自動化、高精度リアルタイム位置情報検出システムの改良試作および体表面監視機構の試作評価。 3)ー①4次元治療計画用ソフト及び最適化／線量計算のインターフェースの構築 3)ー②リアルタイム4次元画像表示機能として画面上呼吸性移動に伴う腫瘍位置の変動領域に応じたROI入力支援機能のソフトウェア開発 3)ー③治療計画装置フレームワークとの統合システムの構築、動作試験を実施 3)ー④ファントム実験及び臨床データを用いた動作確認・性能検証 4)ー①a)ハイブリッド型FPDを搭載した動体追跡装置にマルチプルゲーティング機能を実装 4)ー① b)ビーム照射位置と計画位置の照合機能の実装及びマーカー位置の存在密度の評価を可能とする 4)ー②上記測定技術をベースとしたシステム試作及びプロトタイプの完成
2)動体追跡が可能な高精度X線照射装置の開発	→				
3)治療計画作成支援技術の開発	→				
4)治療検証技術の研究開発	→				
5)高精度X線治療システムの試作開発	→				
事業原簿Ⅱ.2.4.2.1	7/38				

開発予算

(単位:百万円)

会計・勘定	H22	H22補正	H23	合計
一般会計	287	699	95	1081
特別会計	0	0	0	0
総予算額	287	699	95	1081

研究開発の実施体制



事業原簿Ⅱ.2.4.2.2

9/38

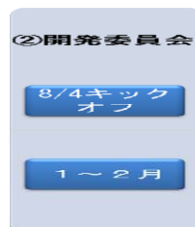
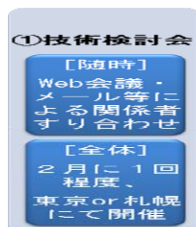
1. プロジェクトマネジメント

平成22年8月のキックオフ以降、現在にいたるまで下記の会議を開催し、研究者間等の情報交換を行い、プロジェクトマネジメントを実施した。

- 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2回:夏季+冬季の会議)
- 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ていく。

なお、議事録については全体技術検討会、開発委員会の議事録はPM・SPMが、随時技術検討会については、代表者又はサポートメンバーが関係者へ共有する。



①- (1)随時技術検討会

サブプロジェクトを中心に進める数名の代表者を選出し、プロジェクトにおける究開発内容、スケジュール、アウトプット(設計・計画等)を随時共有する必要あり。

①- (2)全体技術検討会

2か月に1回(10月上旬、12月上旬、可能であれば1月下旬か2月上旬の2~3回)東京または札幌で開催。4つのサブプロジェクトごとにミーティングを実施し、最後に全体ミーティングを実施。各論・総論とも共通認識をもつイメージ。

※直接関係ないメンバーも積極的に参加し、傍聴・質疑等ができることとする。

②開発委員会

開発委員会は年2回の開催がマストになっている。そのうち1回はキックオフ(8月)同時開催。もう1回は来年2月中旬以降を予定。永田委員長、国枝副委員長、成田委員、芳賀委員が参加。

③運営会議

翌年度以降への総点検。白土教授(サブプロジェクトリーダー)が参加。

事業原簿Ⅱ.2.4.2.3

10/38

2. 知財マネジメント

事業原簿Ⅱ.2.4.2.4

研究開発の進捗により蓄積された知的財産について、国際標準化も視野に入れたマネジメントを実施。

4次元放射線治療に関する国際標準化の推進
～世界市場獲得に向けた③本柱～

平成26年度IS取得。世界市場の獲得へ！

③国際標準共同研究開発事業
・経済産業省 環境生活標準化推進室

体内で呼吸などによって動いているがんを狙い撃ちできる放射線治療(4次元放射線治療)技術の安全性に関わる標準化。
・実施機関:北海道大学、京都大学
・事業実施期間:平成23年度～25年度

国策で
先端医療を
国際標準化

②国際標準化戦略アクションプラン
・内閣府 政策統括官付(科学技術政策・イノベーション担当)参事官 総合科学技術会議事務局
・文部科学省
・厚生労働省 医政局経済課
・経済産業省 医療・福祉機器産業室

「知的財産推進計画2010」における国際標準化戦略策定の指示により、新成長戦略と連動し、「国際標準化特定戦略分野」の国際競争力を向上させるための戦略をオール・ジャパンで2010年度に策定。先端医療分野が特定戦略分野に指定。

アクションプランを取りまとめ、直ちに一部先行実施に着手。平成23年2月の最終集中討議を経て、3月に「国際標準化戦略(アクションプラン第2弾)」を策定し、4月より全面实施。

①最先端分野の研究開発

最先端研究開発支援プログラム
・内閣府 最先端研究開発支援プログラム 担当室
・独立行政法人 日本学術振興会 研究事業部 最先端研究助成課 最先端助成係

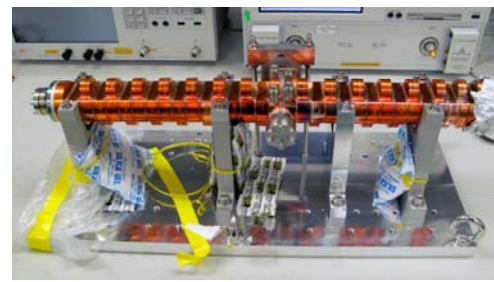
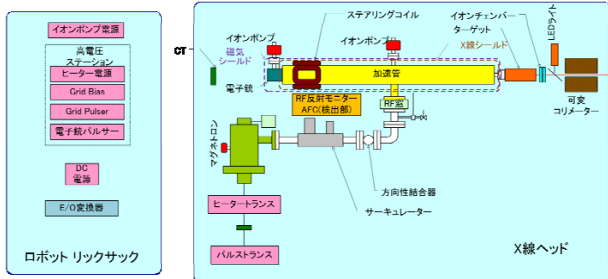
日本が世界に誇る最先端技術を結集し、次世代の世界標準となる「分子追跡陽子線治療装置」と「分子追尾X線治療装置」を開発。
・研究実施機関:白土博樹/北海道大学
・共同実施機関:平岡正寛/京都大学
・研究開発期間:平成21年度～25年度

がん超早期診断・治療機器の総合研究開発
・経済産業省 医療・福祉機器産業室
・NEDOバイオテクノロジー・医療技術部

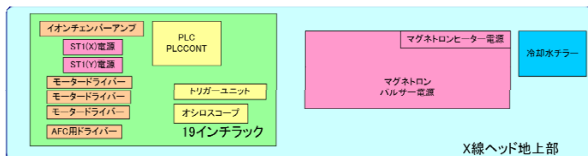
1cm以下の小型がんや超早期高精度診断システム等にて可視化される超早期がんに対し、小型高出力X線ビーム発生装置にて精密照射を行い、その内容をリアルタイムに検証する高精度X線治療機器の研究開発。
・研究実施機関:北海道大学、京都大学、国立がん研究センター、(株)アキュセラ、(株)日立製作所
・研究開発期間:平成22年度～26年度

3. 研究開発成果について

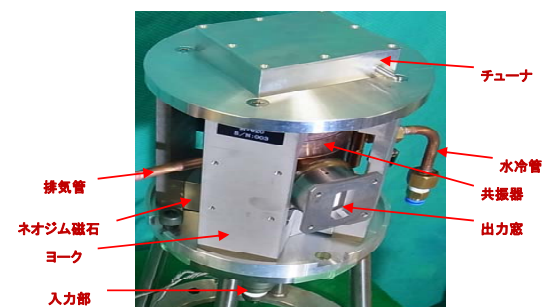
1)小型高出力X線ビーム発生装置の開発



試作加速管



小型高出力X線ビーム発生装置(X線ヘッド)の構成

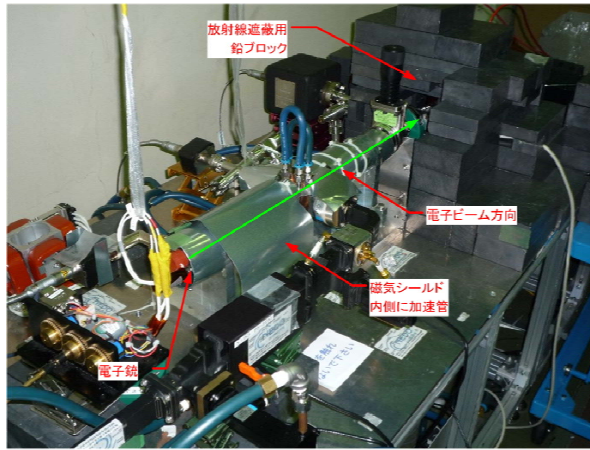


試作マグネロン

1)-①大電力小型加速管電子銃の開発

公開

加速管の測定

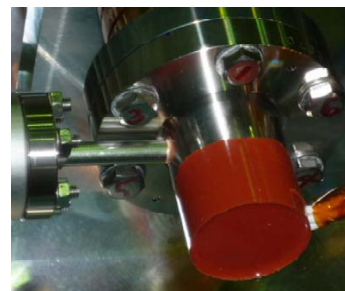
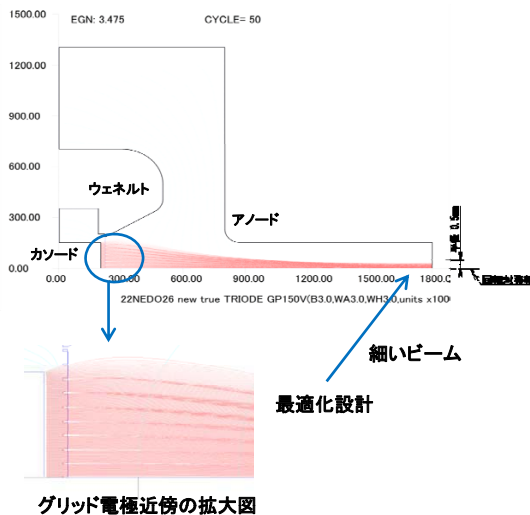


JIS Z4705 (漏洩線量の規格)		加速管 (プロト機)		加速管 (試作機)	加速管 (遮蔽対策)
1. 照射野限定器を透過する漏れX線	主線錐ビーム軸上の吸収線量の2%以下		◎	←	←
2. 患者平面アイソセンターから2mの距離	最大値で主線錐ビーム軸上の吸収線量0.2%、また、平均値で0.1%以下		△	◎ (実測に基づく計算値)	←
3. 加速管中心軸からの1mの距離	主線錐ビーム軸上の吸収線量の最大値で0.5%以下	計算値	○	◎	←
		実測値	△	△	○

加速管試作機は、現在製作中。今後ビーム試験の予定。

1)-①大電力小型加速管電子銃の開発

公開



電子銃の開発 H23年度設計と試作

平成23年度の成果:

該当加速管と電子銃の設計試作、ビームコントロールシステムを試作

平成24年度以降:

小型加速管、小型電子銃、連続可変X線ビーム発生装置の改良試作開発と小型X線ヘッドのプロトタイプと超高速ビームコントロール機構の試作

1)-①大電力小型加速管電子銃の開発

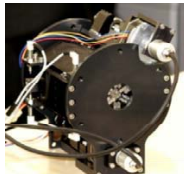
公開

■小型X線ヘッドの開発

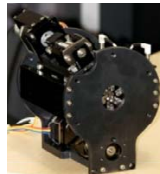
- ・小型化と軽量化：200kg以下
- ・全幅を狭く、高さを低く、軽量化
- ・設計コンセプト
 - 構造的に加速管と他を分離し加速管へのストレスを減少
 - 立体的ベース構造で高剛性、軽量化
 - カバーを三分割、前部、後部、下流部の三つに分けメンテ性向上

連続可変コリメータの設計製作

ロボットヘッドに搭載中のX線ヘッド



コリメータ上流側

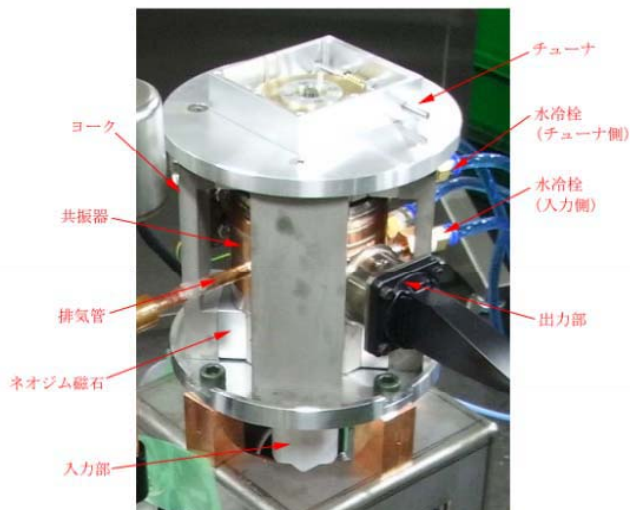


コリメータ下流側



1)-②大電力マグネトロンと高周波回路の開発

公開



動作特性評価試験中の大電力マグネトロン

平成23年度の成果:

該当マグネトロン・高圧パルス発生装置・高周波発生装置の設計試作
出力部の結合を変更した製作中の試作管での1.4MW出力試験

平成24年度以降:

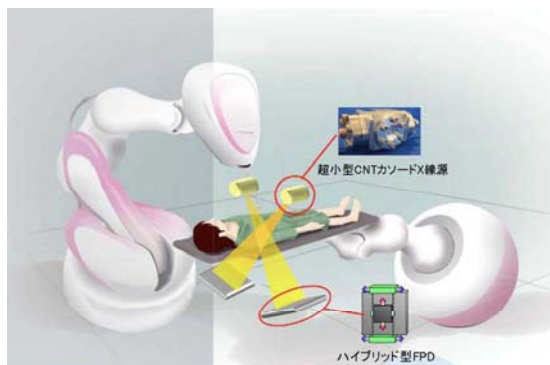
大線量化対応大電力マグネトロンの改良試作開発と小型X線ヘッドへ組み込んでの検証試験

2)動体追跡が可能な高精度X線照射装置の開発

公開

①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

事業原簿Ⅲ.2.4



ハイブリッド型FPDの開発と応用:

- FPDの撮像エリア、撮像レートの利点を活かして、患者位置合わせとマーカ追跡が可能な動体追跡装置を構築する
- 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

動体追跡が可能な高精度X線照射装置の概念図

平成22年度の成果:

- ✓ 大面積FPD動体追跡装置、小面積FPD動体追跡装置の要素技術開発に着手した。

平成23年度の成果:

- ✓ 大面積、小面積の各FPD動体追跡装置開発において、二方向透視システムの基本機能を構築し、所定の撮像レートで透視画像が得られることを確認した。

平成24年度:

- ✓ 性能試験の継続とハイブリッド型FPDの構築。

17/38

2)-②高精度X線照射装置の開発

公開

平成23年度の成果:

動体追跡制御、治療装置の協調制御、X線発生制御のソフトの試作検証とリアルタイム位置情報検出システム及び体表面監視機構を試作

1. 治療装置の操作を行うコンソールの試作(各種インターロックの制御を含む)
2. 新型フラットパネル型動体追跡装置とロボット型治療機の干渉を避けるため、可動型ロボット治療台の設計試作を行った。
3. X線ヘッド搭載ロボットのマルチプルゲーティング照射基本動作の実証検証を行い、実現可能との結論を得た。
4. 呼吸同期する肺癌を追尾しうる追尾型ロボット制御の試作、評価
追尾性能: 200mSec程度の処理時間遅れに起因する追尾精度誤差2mmの実力
5. 小型X線管とFPD(CdTe)を用いた位置情報検出システム試作と画質評価実施
6. 体表面監視機構の試作(ドブラーモジュール)

平成24年度以降:

ロボットからの患者の安全性を担保する患者プロテクターの治療台への搭載、およびビームストップ、治療台、動体追跡装置との協調制御を含む次世代多軸ロボットシステムの統合試作、位置合わせ自動化、高精度リアルタイム位置情報検出システムの改良試作および体表面監視機構の試作評価

2)-②高精度X線照射装置の開発(続き)

公開

呼吸同期する肺癌を追尾しうる追尾型ロボット制御の試作、評価

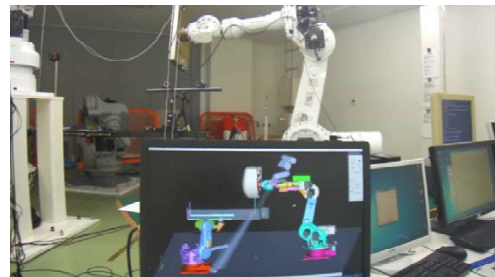
追尾動作中のロボット



追尾動作中のダミーX線ヘッドに取り付けたUSBカメラからのビームズアイビュー



追尾動作中のロボットに同期したVmechシミュレータ



事業原簿Ⅲ.2.4

21 / 38

2)-②高精度X線照射装置の開発(続き)

事業原簿Ⅲ.2.4

公開

小型X線管とFPDを用いた位置情報検出システム試作と画質評価実施

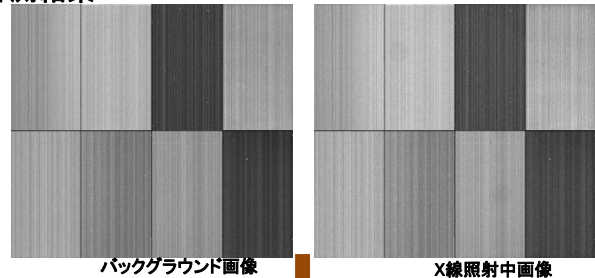


動体水ファントム、FPDとX線発生装置

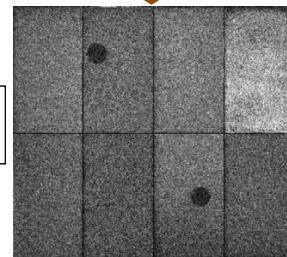
課題・問題と対策

1. X線管の小型化
 - ・放射線の漏れ対策 → タングステン等で遮蔽
 - ・発熱対策 → パルス運転で対応
 - ・電圧 → 60 kVタイプで1/4程度まで小型化が可能
 - ・画像処理 → プログラム改良で対応、計測結果から十分期待
2. 位置検出
 - ・位置検出速度の改善 → 二値化による重心検出ソフト(c))のソフトの共用化

計測結果



バックグラウンド差引き後、画像処理



X線管電圧100 kV、電流0.1 mA、フレームレート25 fps時動体ファントム中金マーカ(φ2mm)

平成24年度

- ・X線管システムの電源は、汎用性が高く最低限の改良で対応(予算を抑えることが可能)
- ・反射型ではなく透過型タイプのX線管を採用することでX線管の小型化、線量の低減化対策を検討

22 / 38

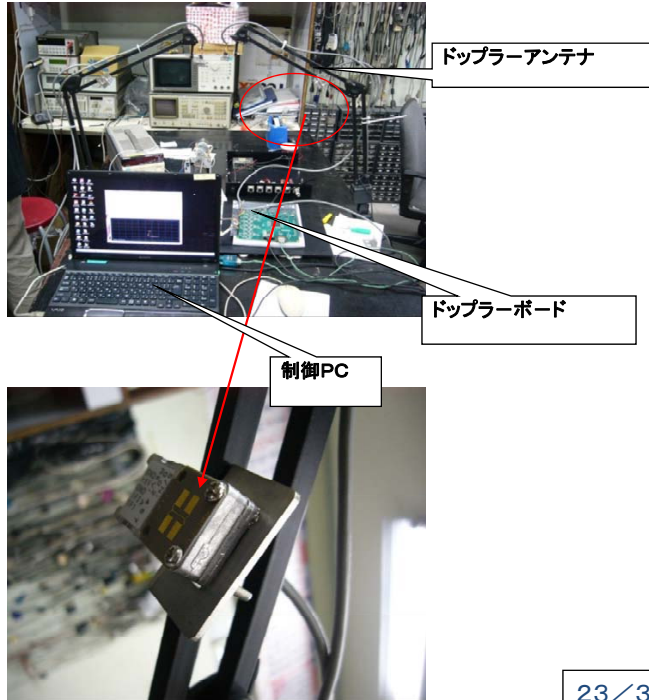
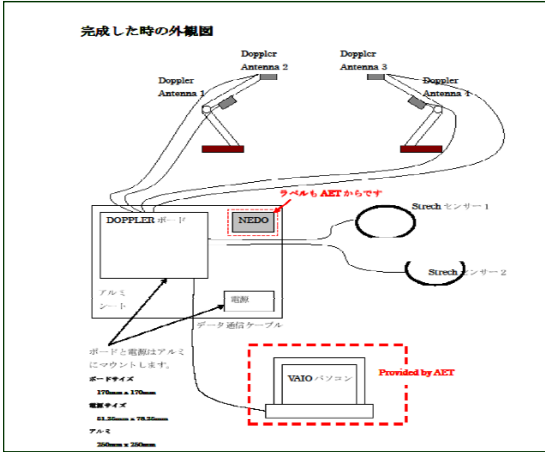
2)-②高精度X線照射装置の開発(続き)

体表面監視機構の開発(ドプラーモジュール)

概要

4個のドプラーモジュールをスタンドに取り付け反射板を変位距離5mm
変位速度2.5mm/sの条件で離反・近接を繰り返し位相を測定しました、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う。

■システム構成



東京大学:NEDO 画像からの腫瘍の動体予測



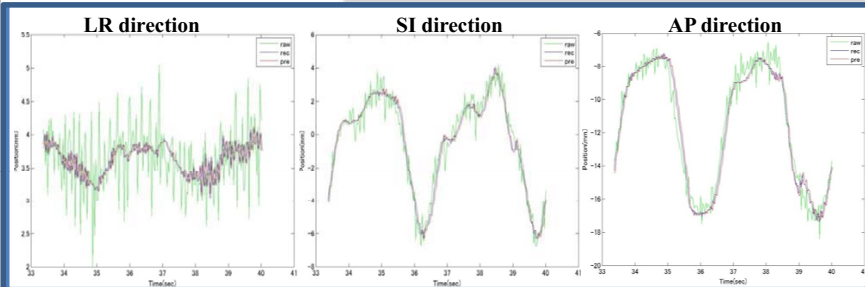
1. 時間遅れの見積もり

カメラシステムの計算時間+予測システムの計算時間+治療ロボットの動き
5 msec以下 + 約10 msec(近傍100点利用時) + ??? msec

≒合計の時間遅れ(実際の機器の遅れから): **200~300 msec**

2. 治療システムへの予測プログラムの組み込み

- 治療システムへの組み込み
- 予測プログラムを含めた動作確認
- 予測プログラム内の時間遅れの設定は可変



腫瘍動体予測結果
(データ解析)

MSSAを利用した予測プログラム
により、肺腫瘍の位置を
平均0.5mmの誤差で予測可能

生データ
ノイズ除去
予測値

その他プログラム

- 予測アルゴリズム内のパラメータの最適値探索プログラム
- 専用の解析プログラム
- Lujanの方程式に基づく擬似肺腫瘍動きデータ出力プログラム
- 予測を用いたインターロックシステムプログラム

H24年度への課題

- 時間制御可能なアクシスユニット(動体ファントム)を用い、予測を用いた正確な実験解析
- より高精度な予測が可能かつ計算時間を短縮した、予測アルゴリズムの改良

東京大学:NEDO 人体モデル開発事業概要

H24 - 25年度 厚み可変型ファントム

公開

- H23年度までの成果
 - ✓ 人工骨強度・表面透明度の向上に成功
 - ✓ 肺等価物質の充填に成功
 - ⇒ 充填物質内での腫瘍の模擬動作可能

- H24年度以降の課題
 - ✕ 腹胸部の厚み可変型ファントムの開発
 - ⇒ 呼吸時の肋骨の動作模擬
 - ⇒ 体表面の情報から、肺腫瘍動作を予測する技術の検証装置
 - ⇒ 呼吸同期照射の精度検証装置としての可能性



H23:最新型

- H21年度:初期型人体モデル
- 人工骨封入に難あり
- ⇒ 骨折部位・樹脂欠損・泡混入
- 表面の透明度に難あり



H21:初期型

事業原簿Ⅲ.2.4



H22:改良型

- H23年度:最新型人体モデル
- 肺等価物質の充填に成功!!
- ⇒ 充填物内で腫瘍模擬動作可能

- H22年度:改良型人体モデル
- 人工骨強度Up!!
- 表面の透明度Up!!
- 3D制御ユニットとの接合部位付加

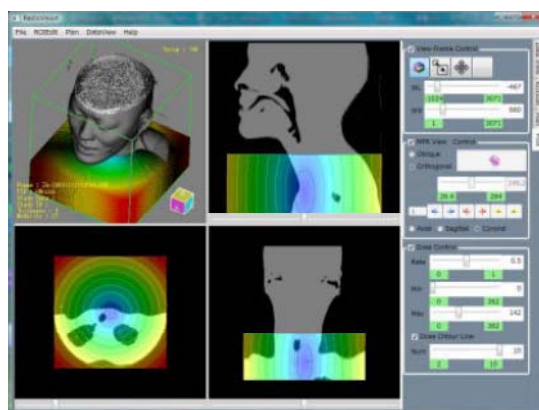
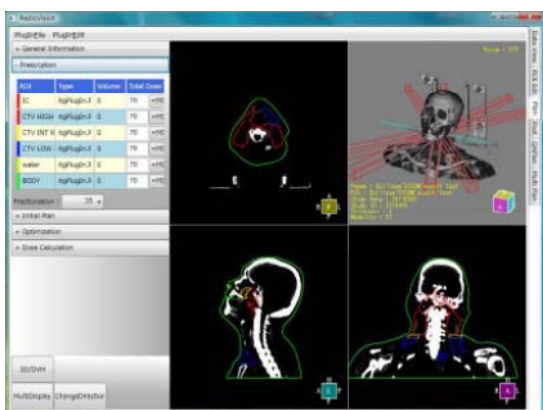
25/38

3)治療計画作成支援技術の開発(平成23年度の成果)

公開

①治療計画装置の基盤的フレームワークの研究開発

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・抽出機能の高精度化するために、3次元CT画像ボリュームデータ作成、高精度なROI入力・編集・抽出機能を持つソフトウェアを開発した。

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、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。

事業原簿Ⅲ.2.4

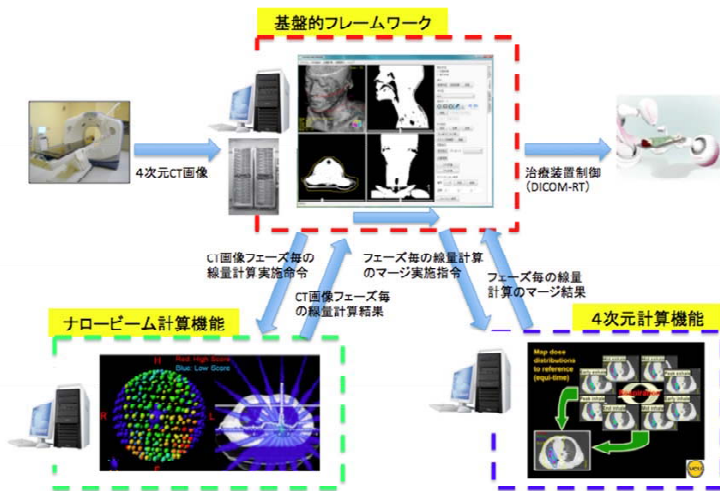
26/38

3)治療計画作成支援技術の開発(平成24年度以降)

公開

①治療計画装置の基盤的フレームワークの研究開発

事業原簿Ⅲ.2.4



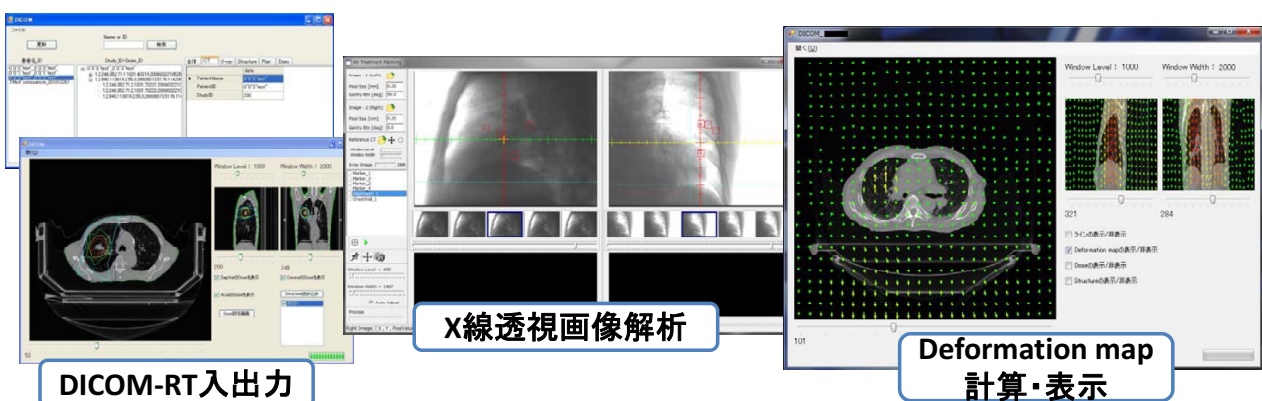
治療計画装置の基盤フレームワークに搭載された各機能のソフトウェア開発を継続して実施する。編集の上でROIの切り直しにより形成される関心領域のボリュームデータの形状再現性を向上させるための開発を継続する。呼吸性移動のある腫瘍に対するマルチフェーズの治療計画の技術開発を進行させ、4次元治療計画用補助技術との連携機能を整備する。

治療計画装置の基盤フレームワークに搭載する4次元治療計画用補助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、動作試験を実施する。多くの医療スタッフから開発したシステムについての改善点などの意見収集を行い、有用性の高いシステムを構築していく。

27 / 38

3)- ②4次元治療計画用補助技術の研究開発

公開



H23年度の成果

- ・4次元線量分布計算に必要な変形移動量(Deformation map)の計算・表示プログラムを試作
- ・DICOM-RTファイルの入出力プログラムを実装
- ・フレームワークとの統合に向けてGUI設計に着手
- ・性能試験用データ(4D-CT、X線透視)を10症例収集し、特徴点位置、変形移動量の解析を実施

H24年度以降

- ・ファントム実験および臨床データを用いた動作確認、性能検証を実施する
- ・不具合の修正及び精度向上のための改良を進める
- ・治療計画装置フレームワークとの統合システムの構築、動作確認を実施する

事業原簿Ⅲ.2.4

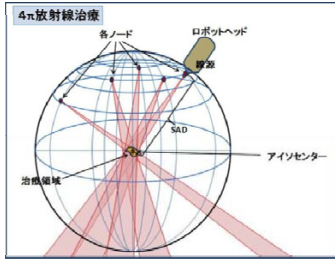
28 / 38

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

事業原簿Ⅲ.2.4

公開

ナロービームによる4π治療計画



- 治療計画の流れに沿った画面試作
- 周辺の臓器への被曝線量が規定以下で、治療部位へ必要線量を照射
インバース計算はP-BEV法を改良
・ビーム方向、強度、サイズの最適化計算
- 4D-CTにおける各位相(フェーズ)毎の線量計算
・モンテカルロ法、スーパーポジション法
- くり抜き照射計算(インバース計算はLP法)



プラットフォームとの統合画面例

- Prescription

ROI	Type	Volume	Total Dose / Constraint
1 PTV	TGT	6.6	70 = MIN
2 Spinal	sOAR	222.2	15 ≥ MAX
3 LungR	pOAR	555.5	45 ≥ V25
4 Fid1	MKR	...	

Fractionation: 35

処方画面例

平成23年度の成果:

治療計画の流れに沿った画面試作(プラットフォームとの結合)
照射ビームの方向、強度の最適化ソフトと線量計算ソフトを試作

平成24年度以降:

インバース最適化/線量計算試作ソフトの高精度高速化、ポート毎の治療台位置最適化、容積線量計算、およびGUI応答性能高速化と治療計画装置の統合インターフェースを構築

29/38

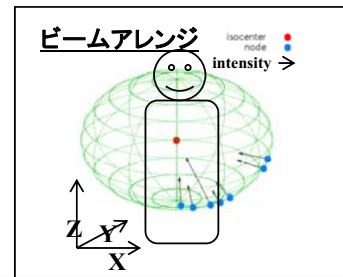
3. 研究開発成果について

3)治療計画作成支援技術の開発

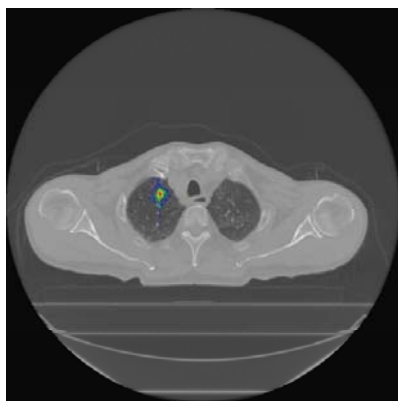
公開

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

- 周辺の臓器への被曝線量が規定以下で、治療部位へ必要線量を照射
インバース計算はP-BEV法を改良
例 ・ビーム方向、強度、サイズの最適化計算

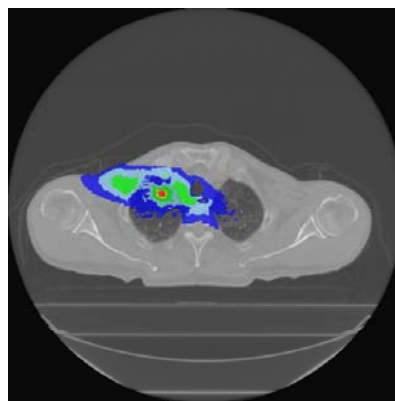


線量計算例(改良前)



- ・速度優先のため簡易計算
- ・単色ペンシルビーム
(インバースプランにも影響)

線量計算例(改良後)



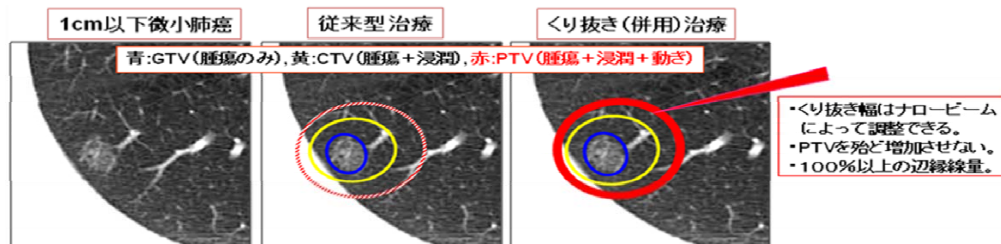
- ・計算を精緻化(不均質補正、畳込み)
- ・ビームモデルを改良中(照射野、線質)

処方:
患部 75Gy以上
脊髄 15Gy以下
肺 45Gy以下
ビーム:
1cmΦ×7本選択

100%~(75Gy+)
50%~(37.5+)
30%~(22.5+)
10%~(7.5+)
5%~(3.75+)
1%~(0.75+)

3)-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

公開



期待効果:

- ・これまで不可能だった100%の辺縁線量分布を実現
- ・非侵襲的に腫瘍を隔離。栄養供給と逃げ道の遮断。
- ・新たな適応拡大。肝癌などの多血管性腫瘍にきわめて有効



精度検証および有効性の検証

平成23年度の成果:

モンテカルロ法によるX線ビームシミュレーションと、試作ソフトの精度比較と誤差要因解析を実施

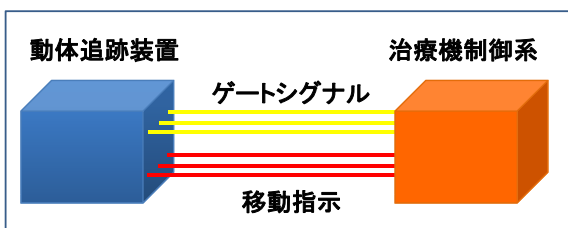
平成24年度以降:

線量計算試作ソフトのモンテカルロ法との精度比較の継続、臨床データの対象症例での実測検証と計算機能へのフィードバック情報作成

4)治療検証技術の研究開発

公開

①-a) マルチプルゲーティングシステムの構築



マルチプルゲーティングシステムでの装置間信号

マルチプルゲーティングシステムの構築と応用:

- ロボット型治療機との連携動作により、ゲーティング照射における治療精度と効率の向上を図る
- 治療ビームを照射できる時間が増えることにより、治療時間を短縮できる
- 治療時間の短縮により、透視による被曝を低減できる

平成22年度の成果:

✓ 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。

平成23年度の成果:

✓ 体内マーカーの待ち伏せ位置と実測位置の位置関係に基づいて、動体追跡装置からのゲート信号とロボット治療機を連携動作させるアルゴリズムを開発した。

平成24年度:

✓ 動体ファントムを利用したゲーティング照射の精度検証を進める。

4)①b) 治療位置検証システムの開発

動体追跡装置で得られるデータ:

- ✓ 数字の羅列

治療位置検証システム:

- ✓ 動体追跡装置で得られるデータを解析し、わかりやすい表示形式でデータを提供、および治療におけるマーカの位置を検証する

効果:

患者や部位毎に有効な動体追跡放射線治療の実現

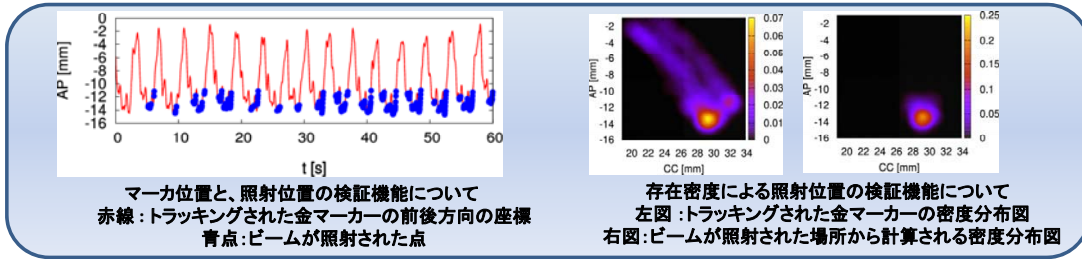
治療位置検証システム

```

1. 0. 506.5, 120.6, 4175.0, 520.0, 128.0, 1540. -1
33. -4.66, +2.71, F, F, F, 0.0, 0.0, 490. 32, 104. 32, 0. 488
32. 94. 32, +0.00, +0.00, +0.00, . . . , 0.0, 0.0000, F, F, F
F, +0.00, +0.00, +0.00, +0.00, 0.0000, 0.0, +0.00, +0.0
0. +0.00, +0.00, 0
2. 0. 514.0, 126.5, 4822.0, 500.2, 104.2, 806. -1
33. -4.66, +2.71, F, F, F, 0.0, 0.0, 497. 32, 103. 32, 0. 488
32. 94. 32, +0.00, +0.00, +0.00, . . . , 0.0, 0.0000, F, F, F
F, +0.00, +0.00, +0.00, +0.00, 0.0000, 0.0, +0.00, +0.0
0. +0.00, +0.00, 0
3. 0. 509.1, 113.2, 2465.0, 503.3, 96.0, 1586. -1
33. -4.66, +2.71, F, F, F, 0.0, 0.0, 483. 32, 96. 32, 0. 488
32. 94. 32, +0.00, +0.00, +0.00, . . . , 0.0, 0.0000, F, F, F
F, +0.00, +0.00, +0.00, +0.00, 0.0000, 0.0, +0.00, +0.0
0. +0.00, +0.00, 0
4. 0. 484.0, 100.7, 3507.0, 512.6, 118.9, 1298. -1
33. -4.66, +2.71, F, F, F, 0.0, 0.0, 467. 32, 84. 32, 0. 488
32. 94. 32, +0.00, +0.00, +0.00, . . . , 0.0, 0.0000, F, F, F
F, +0.00, +0.00, +0.00, +0.00, 0.0000, 0.0, +0.00, +0.0
0. +0.00, +0.00, 0
    
```

動体追跡で得られるデータ

わかりやすい表示形式へ変換



平成23年度の成果:

- ✓ マーカの追跡ログから、マーカの軌跡、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の実装。

平成24年度以降:

- ✓ ビーム照射位置と計画位置の照合機能 (上図左) を実装し、ゲーティングシグナルが送信されたマーカ位置の存在密度 (上図右) の評価を可能にする。

4)②a) 治療線量検証基盤技術の確立

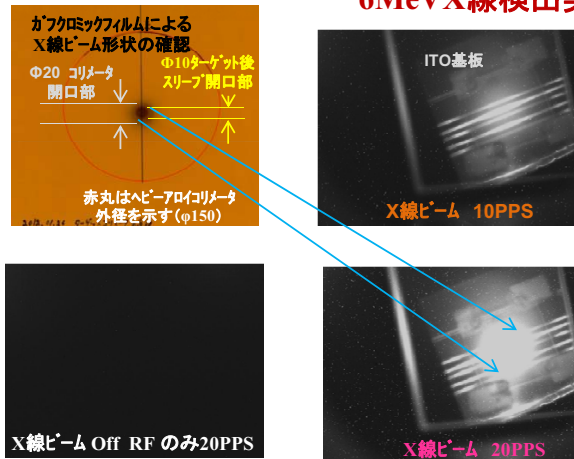
リアルタイム線量測定システムの開発 (治療ビームの位置と線量のリアルタイム計測)

ファイバーシンチレータによる高速線量測定システム開発



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

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年度の成果

1. 治療用X線ビームのビーム位置およびリアルタイム線量測定が可能であることの確認
2. ノイズ対策を反映した測定システムの開発と実験

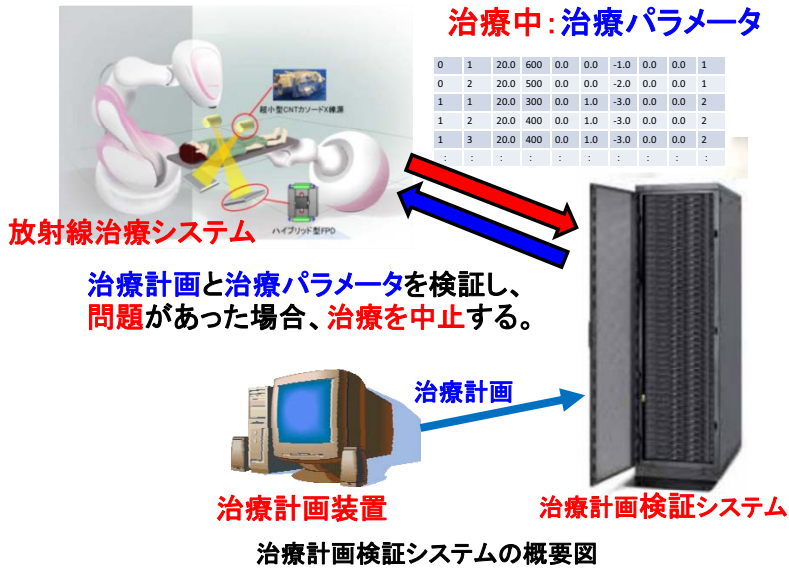
平成24年度以降

1. 治療ビームの位置、線量のリアルタイム測定システムの試作と実験
2. 治療装置へのフィードバック機構による超高精度X線治療システムのプロトタイプ完成

4)②b)治療計画検証システムの開発

事業原簿Ⅲ.2.4

公開



放射線治療ではさまざまな装置が関連:

- ✓ 病院情報システム
- ✓ 放射線情報システム
- ✓ 治療計画システム
- ✓ 画像サーバ
- ✓ 治療装置 (リニアック)

治療計画検証システム:

- ✓ 各システムからのデータを取得し、実際のデータとの検証を行う。リアルタイムの検証を構築予定

効果:

リアルタイムに検証することで安全な放射線治療を実現する

平成23年度の成果:

- ✓ 治療情報システムとしての機能追加。照射後の検証機能の開発。

平成24年度以降:

- ✓ 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の構築および、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を構築する。

35/38

3. 研究開発成果について (3)知財と標準化 及び (4)成果の普及

公開

	H22	H23	計
特許出願(うち外国出願)	0	1	1件
登録(出願)特許 (登録特許がない場合はこの行は削除)	0	0	0件
論文(査読付き)	0	1	1件
研究発表・講演	2	37	39件
受賞実績	0	1	1件
新聞・雑誌等への掲載	0	16	16件
展示会への出展	4	4	8件

分子追跡放射線治療国際会議
ASTRO, JASTRO等における研究発表



平成23年10月、NEDO研究開発事業による高精度X線治療技術の醸成・国際的に通用する市場化に寄与するため、IEC/TC/62Cにおいて、**国内メーカーやJASTROと協力して4次元放射線治療に関する国際基準を提案し**、既存のIGRT基準に我が国主張を組み込んだ。

また、**ASTRO**においてIEC議長、**ESTRO**にも協力を依頼した。これらの動きをさらに加速させるため、**分子追跡放射線治療国際会議**にIEC-SC62C議長等キーマンを招聘し、我が国発の国際標準化に対する国内外の理解を得た。



事業原簿Ⅲ.2.4

◆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。

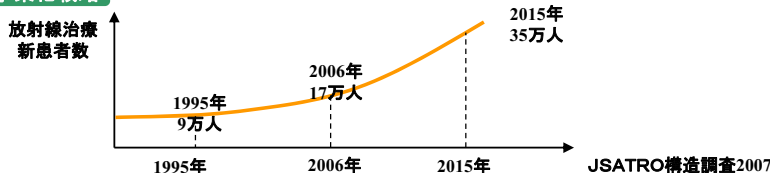
◆実用化までのシナリオ

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本柱として位置づ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



放射線治療ニーズの拡大

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、膵臓)、
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