

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」
中間評価報告書

平成24年10月

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会

平成24年10月

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
理事長 古川 一夫 殿

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会 委員長 西村 吉雄

NEDO技術委員・技術委員会等規程第33条の規定に基づき、別添のとおり
評価結果について報告します。

目 次

| | |
|---|----------|
| はじめに | 1 |
| 分科会委員名簿 | 2 |
| 審議経過 | 3 |
| 評価概要 | 4 |
| 研究評価委員会におけるコメント | 8 |
| 研究評価委員会委員名簿 | 9 |
| | |
| 第1章 評価 | |
| 1. プロジェクト全体に関する評価結果 | 1-1 |
| 1. 1 総論 | |
| 1. 2 各論 | |
| 2. 個別テーマに関する評価結果 | 1-34 |
| 2. 1 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発 | |
| 2. 2 画像診断システムの研究開発 | |
| 2. 3 病理画像等認識技術の研究開発 | |
| 2. 4 高精度 X 線治療機器の研究開発 | |
| 3. 評点結果 | 1-54 |
| | |
| 第2章 評価対象プロジェクト | |
| 1. 事業原簿 | 2-1 |
| 2. 分科会における説明資料 | 2-2 |
| | |
| 参考資料1 評価の実施方法 | 参考資料 1-1 |
| 参考資料2 分科会議事録 | 参考資料 2-1 |
| 参考資料3 評価結果の反映について | 参考資料 3-1 |

はじめに

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構においては、被評価プロジェクトごとに当該技術の外部専門家、有識者等によって構成される研究評価分科会を研究評価委員会によって設置し、同分科会にて被評価対象プロジェクトの研究評価を行い、評価報告書案を策定の上、研究評価委員会において確定している。

本書は、「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」の中間評価報告書であり、第31回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」（中間評価）研究評価分科会において評価報告書案を策定し、第32回研究評価委員会（平成24年10月10日）に諮り、確定されたものである。

平成24年10月
独立行政法人新エネルギー・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」

中間評価分科会委員名簿

(平成24年4月現在)

| | 氏名 | 所属、役職 |
|----------------|----------------------|---|
| 分科 会長 | むかい きよし 向井 清 | 東京都済生会中央病院 病理診断科 部長 |
| 分科 会長 代理 | ありさわ ひろし 有澤 博 | 横浜国立大学大学院 環境情報研究院 社会環境と情報部門 情報メディア学分野 教授 |
| 委員 | あぶらたに ひろゆき 油谷 浩幸* | 東京大学 先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス部門 教授 |
| | えんどう まさひろ 遠藤 真広 | 公益財団法人 佐賀国際重粒子線がん治療財団 技術統括監 |
| | くぼ あつし 久保 敦司 | 国際医療福祉大学 三田病院 放射線治療・核医学センター 教授 |
| | くぼた かずお 窪田 和雄 | 独立行政法人 国立国際医療研究センター 核医学科長 |
| | しらいし たいぞう 白石 泰三 | 三重大学大学院 医学系研究科 生命医科学専攻 教授 |
| | たなか ふみひろ 田中 文啓 | 産業医科大学 医学部 第二外科 教授 |
| | にしむら しんたろう 西村 伸太郎 | アステラス製薬株式会社 バイオイメージング研究所 所長 |
| | ほその まこと 細野 眞 | 近畿大学 高度先端総合医療センター 教授 |
| | まえはら よしひこ 前原 喜彦 | 九州大学大学院 医学研究院 臨床医学部門 消化器・総合外科学分野 教授 |

敬称略、五十音順

注*：実施者の一部と同一大学であるが、所属部署が異なるため（実施者：東京大学工学系研究科原子力専攻）「NEDO 技術委員・技術評価委員規程(平成23年7月7日改正)」第34条（評価における利害関係者の排除）により、利害関係はないとする。

審議経過

● 第1回 分科会（平成24年4月17日、18日）

公開セッション

1. 開会、分科会の設置、資料の確認
2. 分科会の公開について
3. 評価の実施方法について
4. 評価報告書の構成について
5. プロジェクトの概要説明

非公開セッション

6. プロジェクトの詳細説明

公開セッション

7. サブプロジェクトの概要説明

非公開セッション

8. プロジェクトの全体総括説明
9. 全体を通しての質疑

公開セッション

10. まとめ・講評
11. 今後の予定、その他
12. 閉会

● 第32回研究評価委員会（平成24年10月10日）

評価概要

1. 総論

がんの診断・治療機器開発は、高齢化が急速に進む我が国においてニーズの高い課題である。本プロジェクトはがんの早期診断として血中分子、PET 装置と分子プローブ、病理診断、また早期治療として X 線治療をあげ、それぞれにイノベーティブな技術開発を目指していることは高く評価できる。診療の場では、臨床検査、画像検査、病理検査が、がん診断の基盤を成しており、これらをひとつのプロジェクトにまとめたことは意義深く、事業としても実用化の見通しの高いプロジェクトであり NEDO 事業としてタイムリーかつ妥当である。

個々の研究開発は中間目標を概ね達成しており成果として一定の評価ができる。特に、「高精度 X 線治療機器の研究開発」においては、大出力の小型 X 線ビーム発生装置やマルチゲート照射法など重要な要素技術の開発に成功し、製品化・実用化が大いに期待でき高く評価できる。

しかしながら、個々の技術開発には、新規性、完成度などに大きなばらつきがあり、国際的競争が激しく事業化ができるか疑問の残るテーマもある。資源の有効利用からは可能性の高いテーマに集中することも視野に入れるべきである。

また、がんの早期診断から侵襲性の低い治療機器による治療まで一貫した流れを目指したプロジェクトであるが、サブプロジェクト間、およびテーマ間での連携がまだ十分ではない。チーム「日本」として、国際的競争力・優位性を獲得するためには、総合的研究開発を目的とした、それぞれのテーマの緊密な連携と情報の共有、そしてそれにより得られる実用化への迅速性が必要である。

2) 今後に対する提言

革新性・先進性に欠けるテーマや実用化・事業化の見通しの低いテーマも見受けられ、提案・研究・検証された技術の精査を行い、市場化のロードマップをもとに、資金の集約による加速すべきもの、変更・修正・中止すべきものを整理していく必要がある、サブプロジェクト内の各テーマ間やサブプロジェクト間の連携・共同研究開発の促進による有効な資金活用が必要である。情報開示の問題があるのであれば、PL あるいは SPL 間での連携を密にすべきである。

医療分野では、新しい医療機器は、臨床現場からのフィードバックに対応して磨いてこそ完成度も高くなる。新規のアイデアによる技術開発、プロトタイプの完成だけでは市場化や普及は難しく、治験から実用化・製品化へと迅速にステージアップさせる必要がある。臨床試験と共に薬事承認など規制当局の承

認を取得することが重要であり、NEDO が積極的に支援する体制を作ることが望ましい。

また、技術開発後の国際戦略がやや不足しているように見える。この分野における先進技術が海外に多くある以上、海外技術との比較優位化、海外進出戦略にもっと積極的になるべきである。国際市場への参入に関しても民間任せでなく、国家レベルの施策が必要である。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

がん対策は国民の待望するものであって、優れたがんの診断・治療機器開発は、高齢化が急速に進む我が国においてニーズの高い課題である。この分野は、民間の活動のみでは限界があり、国内・海外での競争も激しくリスクが大きい。ため、国がイニシアチブを取って積極的に製品化、事業化を推進することは国益にかなうと考えられ、我が国の医療ビジネスの国際的競争力の強化という意味で公共性・国益性も高い。

また、がん診断・治療には基礎医学（化学）的な分野から工学的手法、装置の開発まで、組織的かつ深い取り組みが必要とされるので、NEDO がこの問題に取り組むことは十分に妥当で必要なことであり、医療機関同士、企業同士の垣根を超えやすくなる。

しかしながら、“早期がん”に対する“診断から治療までの一体化した”研究事業であるとは考え難く、一貫性がない。また、すでに医療機器として認可されている機器の後追い開発が多く、もう少しチャレンジングな技術開発をとりあげても良かったのではないか。

2) 研究開発マネジメントについて

全体的には適切な目標設定がなされている。要素技術の具体化とその順番（フロー）もほぼ妥当である。特に、高精度 X 線治療機器では、世界市場への投入を視野に準備が進んでおり、適切に世界の動向を見定めた開発が進んでいる、など個々のテーマにおいては優れたものが進んでおり、全体としては概ね適切なマネジメントが行われている。

しかしながら、がんの（超）早期診断・（超）早期治療の目的のもとに多くの異なるテーマが1つにまとめられているため、相互の連携が弱く、かつ開発としての成熟度が異なるため統一感がなく、NEDO の一つのプロジェクトとしてのまとまりに欠ける。課題同士で無理に連携する必要はないが、今後の開発には各分野の情報共有と協力・連携がさらに必要である。

また、国内外の技術動向が綿密に分析されていない部分も見受けられる。国

際的にも競合が激しい分野であり、製品化や事業化に際しては、市場の状況を十分に調査した上で、先へ進める決断を行うべきである。なお、国内外のマーケット分析などの調査はプロジェクト当事者にさせるのではなく、NEDO 独自に客観性の高い指標を作成し、評価すべきではないか。技術専門家やその周辺に任せるだけでなく、ニーズ調査は現場の被験者、患者、技師、医師などから、場合によっては海外からも幅広く調査すべきと考える。

この分野は、極めて技術革新が早い分野であるので、当初の基本計画に定められた設定目標や研究課題を絶えず見直し、変更を検討することが望ましい。成果は実用化できることが非常に重要であり、これを念頭において中期的計画を立てる必要がある。

3) 研究開発成果について

個々の研究開発の達成度はほぼ目標値をクリアしている。研究開発テーマ毎に実用化につながる進捗が認められ、進捗状況は、おおむね良好である。

例えば、超高輝度蛍光性ナノ粒子が既に開発され、革新的技術が示されていること、高精度X線治療機器の開発において、ほとんどの項目で目標を達成し、実用化が近いこと等は極めて高く評価できる。

しかしながら、best in class 狙いの既に先行品のあるテーマが多く、いくつかの技術は、革新性に欠ける、先進性が明確ではない、開発されたシステムの優位点が明確ではない、などの問題点も見受けられる。

ニーズや市場変化を分析しつつ、軌道の修正が必要な場合は、タイムリーに行ってほしい。成果の最終目標に向かってその道筋が必ずしも明確でないテーマもあり、今後の見直しが必要である。

4) 実用化、事業化の見通しについて

実用化、事業化に向けた取り組みは、個別には予定を繰り上げて実現しようというものから、はるか遠いものまであるものの、全体的には概ね実用化を視野に入れた研究開発が行われている。成果の事業化によって、がんの治療成績の向上が期待できるので社会的波及効果は大きい。技術的にも医療以外に応用可能なものもあり、波及効果が期待できる。

しかしながら、臨床的有用性の検証が事業化の可否を決定する。国内外激しい競争を考えると迅速性が重要である。

医療機器・薬剤の分野では、技術的に実用化・事業化できるとしても、単にそれだけではなく、競争力を持った製品にして世界市場で戦えるものにすることが必要である。そのプロセスに確固たる戦略で望まれることを期待する。

サブプロジェクト間およびテーマ間の連携を強化し、より効率的に市場の要

求あるはニーズに見合った開発を行うことが必要である。

また、医療機器、診断薬のビジネスは各国の規制、医療施策に大きく依存するところがあるため、国際市場開拓においては技術優位性のみでは対応できない部分もあり、様々な国家レベルの側面支援も必要である。

一方で、実用化、事業化をプロジェクトの目的として強調すればするほど、先行技術の無い革新的な技術開発がやりにくくなり、後追い改良型の実用化見通しのつけやすい安易なテーマが多くなる。このような側面にも配慮する必要がある。

研究評価委員会におけるコメント

第32回研究評価委員会（平成24年10月10日開催）に諮り、本評価報告書は確定された。研究評価委員会からのコメントは特になし。

研究評価委員会

委員名簿（敬称略、五十音順）

| 職 位 | 氏 名 | 所属、役職 |
|-------|-------|--|
| 委員長 | 西村 吉雄 | 技術ジャーナリスト |
| 委員長代理 | 吉原 一紘 | オミクロンナノテクノロジージャパン株式会社 最高顧問 |
| 委員 | 安宅 龍明 | 元一般社団法人ナノテクノロジービジネス推進協議会 企画運営推進会議 副議長 |
| | 伊東 弘一 | 学校法人早稲田大学 理工学術院 総合研究所 客員教授（専任） |
| | 稲葉 陽二 | 学校法人日本大学 法学部 教授 |
| | 尾形 仁士 | 三菱電機株式会社 社友 |
| | 小林 直人 | 学校法人早稲田大学 研究戦略センター 教授 |
| | 佐久間一郎 | 国立大学法人東京大学 大学院工学系研究科 附属医療福祉工学開発評価研究センター センター長／教授 |
| | 佐藤 了平 | 国立大学法人大阪大学 大学院工学研究科 マテリアル生産科学専攻（システムデザイン領域担当） 教授 |
| | 菅野 純夫 | 国立大学法人東京大学 大学院新領域創成科学研究科 メディカルゲノム専攻 教授 |
| | 宮島 篤 | 国立大学法人東京大学 分子細胞生物学研究所 教授 |
| | 吉川 典彦 | 国立大学法人名古屋大学 大学院工学研究科 マイクロ・ナノシステム工学専攻 教授 |

第1章 評価

この章では、分科会の総意である評価結果を枠内に掲載している。なお、枠の下の「○」「●」「・」が付された箇条書きは、評価委員のコメントを原文のまま、参考として掲載したものである。

1. プロジェクト全体に関する評価結果

1. 1 総論

1) 総合評価

がんの診断・治療機器開発は、高齢化が急速に進む我が国においてニーズの高い課題である。本プロジェクトはがんの早期診断として血中分子、PET 装置と分子プローブ、病理診断、また早期治療として X 線治療をあげ、それぞれにイノベティブな技術開発を目指していることは高く評価できる。診療の場では、臨床検査、画像検査、病理検査が、がん診断の基盤を成しており、これらをひとつのプロジェクトにまとめたことは意義深く、事業としても実用化の見通しの高いプロジェクトであり NEDO 事業としてタイムリーかつ妥当である。

個々の研究開発は中間目標を概ね達成しており成果として一定の評価ができる。特に、「高精度 X 線治療機器の研究開発」においては、大出力の小型 X 線ビーム発生装置やマルチゲート照射法など重要な要素技術の開発に成功し、製品化・実用化が大いに期待でき高く評価できる。

しかしながら、個々の技術開発には、新規性、完成度などに大きなばらつきがあり、国際的競争が激しく事業化ができるか疑問の残るテーマもある。資源の有効利用からは可能性の高いテーマに集中することも視野に入れるべきである。

また、がんの早期診断から侵襲性の低い治療機器による治療まで一貫した流れを目指したプロジェクトであるが、サブプロジェクト間、およびテーマ間での連携がまだ十分ではない。チーム「日本」として、国際的競争力・優位性を獲得するためには、総合的研究開発を目的とした、それぞれのテーマの緊密な連携と情報の共有、そしてそれにより得られる実用化への迅速性が必要である。

〈肯定的意見〉

- がんの診断・治療技術を一体的に革新し、がんによる死亡率を減少させ、QOL の向上を目指すことは国民にとって恩恵が大きい。新しい技術開発によりがんの診断技術の向上や低侵襲の治療機器を開発すれば、我が国のみならず、国際的にも貢献できるし、一方で新しい産業の創設や競争力の強化に通じる。今回のプロジェクトのみでがんの治療成績の向上に結びつくわけではないが、培われた技術や経験は将来に向けての大きな財産となりうる。
- 本プロジェクトががんの早期診断として血中分子、PET 装置と分子プローブ、病理診断、また早期治療として X 線治療をあげ、それぞれにイノベティブな技術要素開発を目指していることは高く評価できる。ただ真のイノベーションを引き起すためにはシステム化と製品化が必須であり、しかもどの分野も海外に押されている側面があるので、早期の市場投入を目指して研究開発をスピードアップすることが望まれる。

その中で3年目以降の詳細テーマの中からの集中化、加速化、製品としての

戦略化など、これまでと違った観点からの整理も必要となるだろう。

- がんの診断・治療機器開発は、高齢化が急速に進む我が国においてニーズの高いテーマである。
- 国民的な関心であるがんの克服のための、診断から治療に至る様々な新技術の開発を目指しており、社会の要請に合致したプロジェクトと考えます。いくつもの素晴らしい研究、技術開発が見られますが、特に、ロボット技術を応用し、体の動きをモニターしてピンポイントで照射することを狙った小型の放射線治療機は、日本らしさを発揮した革新的な技術開発であり、実機の完成とともに日本発の医療機器として世界市場への普及を期待します。
- がん超早期発見、という概念はとても魅力的である。
- 本プロジェクトにはがんの診断から治療に至る幅広い分野において、“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”、“画像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”、“高精度X線治療機器の研究開発”、といういずれも先進的かつ市場からのニーズの高いサブプロジェクトが含まれている。計画通りに研究開発が進めばいずれもがん治療成績の向上という国民福祉全体に貢献が期待できるうえに、事業としても実用化の見通しの高いプロジェクトであり NEDO 事業として極めてタイムリーかつ妥当であり多大な予算を投じるにふさわしい事業であると評価できる。

各サブプロジェクトは、NEDO・プロジェクトリーダー・サブプロジェクトリーダーの適切なマネジメントと研究開発計画のもとに、それぞれのサブプロジェクトに含まれる個別の案件に関しては程度の差はあってもこれまでの研究開発期間で中間目標を概ね達成しており成果として一定の評価ができる。

中でも、いくつかの事業(例：“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”におけるオンコチップ社の循環腫瘍細胞 CTC 検出システムやプレシジョンシステムの品質保証付き高品質核酸自動精製装置、“画像診断システムの研究開発”における島津製作所のフレキシブル PET や日本メジフィジックス社のがん特性識別型分子プローブ、“高精度X線治療機器の研究開発”におけるアキュセラ社の小型高出力X線治療機器)においては、中間目標を大きく越える研究開発成果を達成している。更に、一部製品については計画を前倒しにして試作機制作から医療機器としての製造承認認可を視野に入れて規制当局との交渉に入っているプロジェクトもあり、製品化・実用化が大いに期待でき高く評価できる。ちなみに、これらはいずれも企業主導の研究開発プロジェクトであり、参加企業の研究開発実施計画のみならず連携する大学等の研究機関との協力が優れていることを示唆している。

- 「がん」の超早期診断と治療をテーマに掲げたことは、社会ニーズにマッチ

したテーマであり、インビトロからインビボ診断、そして治療まで幅広い領域をカバーし、いくつかのテーマでは既に先行品のある領域で改良・追撃型の事業プランを推進し、事業化・実用化の確度向上と短期間での成果創出を意図していることは評価できる。

- がんの診断・治療の総合開発として、血液検体診断、画像診断、病理診断、高精度 X 線治療の分野のサブプロジェクトを機能的に組織しており、いずれの分野も重要であるとともに、開発技術の実用化・事業化を見通せる環境にある分野である。診療の場では、臨床検査、画像検査、病理検査が、がん診断の基盤を成すが、これらをひとつのプロジェクトにまとめたことは意義深い。一方、高精度 X 線治療はがん診療において強力な治療の柱であり、これに集中して資源を投下し、競争力のある装置を世界市場に投入するのは価値のあることである。
- 血液サンプルをベースとした新しい癌の細胞・分子診断、デジタル病理技術の開発、分子マーカーをベースとした PET 診断および他の画像 modality との融合、より安全かつ効率的な放射線治療技術の開発という、革新的技術開発をテーマとした研究開発である。

〈問題点・改善すべき点〉

- 超早期発見という用語は、今回の対象がすべて早期癌ではないために医療側から見るとそぐわないが、わかりやすいという意味では許容範囲と思われる。プロジェクトごとに将来性の高いものと、競合が激しく事業化ができるか疑問の残るものがある。資源の有効利用からは可能性の高いプロジェクトに集中することも視野に入れるべきである。
- サブプロジェクト間の連携が今の時点ではあまりあるとは言えず、また研究開発のスタンスや進行状況にばらつきがある。たとえば血中がん分子・遺伝子診断においては並立して手法の開発・検証が進むが、どの時点かで整理・見直しが行われ、薬事を通して世に出す技術のロードマップを明確にする必要がある。またサブプロジェクト内でもテーマ間のつながりが希薄であったり、テーマが飛び離れていてプロジェクトとしての目標をカバーできているのかが疑問のところもある。残された期間内であっても検討・修正を行えると思うので、改善を期待する。
- 「超」早期診断に関しては、実用化に向けての対象者の設定などニーズの設定が不明瞭であり、実用化に際しては費用対効果についての検討も必要である。
- 個々の技術開発には、新規性、完成度などに大きなばらつきがあり、相互の連携も十分とは言えません。テーマに沿った公募で、知られていない技術を拾い上げ育てるという NEDO の趣旨からすると、やむを得ない側面もあると思いますが、開発途上での相互の交流、連携の可能性は無いだろうかと思

います。

- 早期のがんの生物学的性状（治療を要するがんと、そうでないがん）に対する理解が不足している。

各研究開発間の整合性が取れてない。

- 本プロジェクトのタイトルは“がん超早期診断・治療機器の総合研究開発”であり、目標は“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、がん患者や生存率や QOL の向上に貢献する”（事業原簿、「概要 i」より）、と規定されている。これを文字通りに解釈すれば、“非常に早期ながんを発見し、体への負担を少なく治療する”ということになる。確かに本プロジェクトで開発される治療法として“高精度 X 線治療機器の研究開発”といった早期がんに対する低侵襲治療の開発が行われているが、一方で診断については、遠隔転移の指標である“血液循環がん細胞”、主に遠隔転移の診断に用いられる PET 等の“画像診断システム”、等が主として検討されている。また、がん腫別にみても、治療として研究開発されている高精度 X 線治療機器の主な対象は呼吸移動により従来法では有効な治療が困難であった肺癌であるのに対し、診断では画像は脳・骨を主たる対象とする PET-MRI が、病理診断は肝臓癌が対象とされており、全く一貫性がない。つまり本プロジェクトは、“早期がん”に対する“診断から治療までの一体化した”研究事業であるとは考え難い。

また、本プロジェクトは“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”、“画像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”、“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に分けて行われているが、サブプロジェクト間の研究連携や協力は驚くべきことにほとんど皆無である。また、サブプロジェクト中の各事業間での協力や連携も欠如しており、特に循環腫瘍細胞検出事業については 4 つの事業者がバラバラに研究開発を進めてお互いの協力が皆無である。NEDO 事業として 3 年間で 30 億円もの資金を投入する事業としての自覚が求められる。

個々のサブプロジェクトに含まれる個別の案件に関しては程度の差はあってもこれまでの研究開発期間で中間目標を概ね達成しており成果として一定の評価ができる一方で、1) 研究開発計画そのものが進んでいない、2) 研究開発コンセプトや計画の“革新的・先進的”点が明らかではなく競合製品との優位点が明確でない、3) 市場ニーズとの乖離、等の理由から実用化・事業化の見通しの低い事業も少なからず認められる(個々に事業については各論を参照されたい)。このような事業についてはプロジェクトの統合・縮小・廃止を考慮し、より有望な事業への資金の集中を図って実用化・事業化を促進することが求められる。

極めて革新的と考えられるいくつかの事業（例：“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”における東ソー社の誘電泳動細胞固定方式やコニカミノルタ社の細胞チップマイクロチャンバー、“病理画像等認識技術の研究開発”における1粒子蛍光ナノイメージング）においては、技術そのものが革新的である一方でこれを利用した診断システムの開発が遅れている。基礎及び臨床研究のみならず薬剤開発などの幅広い分野で様々な用途に用いることのできる技術と考えられ、今回の NEDO プロジェクトに参加していない機関にも広く共同研究機関を募って研究開発を行うことが望ましい。

- 国際的競争の激しい領域であり、5年間の事業期間中、様々な環境変化・市場変化が起こると予想され、スピード感を持った事業運営が求められると共に、確度の高い市場（ニーズ）分析・規制環境分析を元にした、各市場（国内、欧米、アジア）におけるフレキシブルな事業化プランが必要と思われる。
- プロジェクトは順調に進捗しており、中間評価の時点としては申し分ないと考える。プロジェクト名の「がん超早期診断・治療」とは、従来の手法より優れたがん診断・治療であり、プロジェクト実施のうで必ずしも「超早期」という表現に拘泥する必要はないと考える。がんが発見されたあとの治療の個別化に役立つ診断手法であってもかまわないわけである。「超早期」とらわれては、各サブプロジェクトで扱う手法のポテンシャルを十全に発揮できないこともあるであろう。
- 血液循環癌細胞の検出と遺伝子診断分野及び高精度 X 線治療機器では、臨床治験を視野に入れた試作機作成レベルまで研究開発が進行している。また、病理および放射線診断分野では、それぞれナノイメージングあるいは PET と分子マーカーの融合といった新しい分野の開発が進行している。最も大きな問題点は、それぞれのプロジェクトあるいはサブプロジェクト同士の連携がまだ十分ではない。チーム「日本」として、国際的競争力・優位性を獲得するためには、総合的研究開発を目的とした、それぞれの開発プロジェクトの緊密な連携と情報の共有、そしてそれにより得られる実用化への迅速性が必要である。

〈その他の意見〉

- ・ 委員から指摘のあった、医学的な意味での「がん超早期」とプロジェクトの組み立てに違和感があるという事からもわかるように、がんの早期発見・性状診断・早期治療という大目的がここに掲げたジャンルで十分なのか疑問が残る。また他の技術と合わせて最終的に日本のがん医療の未来像に対しトータルな絵を描くためにも、全部は無理としても、最終的には本プロジェクトの位置づけを含むビューを明らかにし、かつ足りない部分を補って加速するための方向性を示すことが今後とも重要であると思う（NEDO の方針も含

む)。

- 全体のタイトルにある、がん超早期診断・治療という言葉は、一般受けするというポジティブな側面とともに、医学用語としてはあり得ない言葉です。また、必ずしも中身を正確に反映しているわけでもありません。予算書と学術論文とは異なるという側面は理解できますが、せめて正確な用語を使っていたらいいと思います。
- 本プロジェクトの目標と、採択されたサブプロジェクトの間に“ずれ”があり、サブプロジェクト採択審査過程に問題がなかったか検証していただきたい。特に、プロジェクトのタイトルである“超早期”がんの“超早期”という用語は臨床の現場からは乖離した用語であり、その定義や意味するものがあいまいである。サブプロジェクト審査委員に内科・外科といった一般的な臨床医がほとんど含まれておらず、プロジェクトの立案とサブプロジェクト採択にあたっては、多様な臨床家の意見を聞く必要があると感じた。
- ユーザー現場でのニーズ把握が不十分なところも散見される。核医学診断機器・治療機器に関しては機器メーカー、核医学医、技師のみでなく、がん専門医など幅広い意見を聴取して製品に反映すべきである。

2) 今後に対する提言

革新性・先進性に欠けるテーマや実用化・事業化の見通しの低いテーマも見受けられ、提案・研究・検証された技術の精査を行い、市場化のロードマップをもとに、資金の集約による加速すべきもの、変更・修正・中止すべきものを整理していく必要があり、サブプロジェクト内の各テーマ間やサブプロジェクト間の連携・共同研究開発の促進による有効な資金活用が必要である。情報開示の問題があるのであれば、PLあるいはSPL間での連携を密にすべきである。

医療分野では、新しい医療機器は、臨床現場からのフィードバックに対応して磨いてこそ完成度も高くなる。新規のアイデアによる技術開発、プロトタイプ completion だけでは市場化や普及は難しく、治験から実用化・製品化へと迅速にステージアップさせる必要がある。臨床試験と共に薬事承認など規制当局の承認を取得することが重要であり、NEDOが積極的に支援する体制を作ることが望ましい。

また、技術開発後の国際戦略がやや不足しているように見える。この分野における先進技術が海外に多くある以上、海外技術との比較優位化、海外進出戦略にもっと積極的になるべきである。国際市場への参入に関しても民間任せでなく、国家レベルの施策が必要である。

〈今後に対する提言〉

- ・ 保険適応やその他の法的規制のために事業化が困難と思われる機器もある。さらに特許紛争も増えているために、知財管理には十分な配慮が望まれる。動体追跡装置については今回の技術が国際標準となるように配慮されたい。
- ・ 終了後の実施・普及の戦略をにらんで、ここで提案・研究・検証された技術の精査を行い、市場化のロードマップをもとに、加速すべきもの、変更・修正・中止すべきものを整理していく必要がある。薬事承認取得など、最終段階までの道筋を見て進めないと真のイノベーションにつながらない恐れがある。またサブプロジェクト全体として一つの目的を達成するものとするためには、現状に留まらず、見直しや新しい視点の研究が始まってもおかしくない。
- ・ 新たに開発される診断機器について、直ちに各医療機関で使用可能と出来るかについてはハードルも高いので、米国の CLIA (Clinical Laboratory Improvement. Amendment) のような形での認証が可能になれば、検査サービスの開始が容易になる。なお、承認後の性能評価のルールを作ることが必要であろう。
- ・ 以下の実現は困難とは思いますが、ご検討いただきたく思います。
 1. 予算当局への説明の容易さではなく、開発の論理にもとづいたプロジェクト編成をはかる。
 2. 真に有望なプロジェクトを精選し、それらを個別に推進する。

3.開発内容及び市場の規模・性格に応じて、きめ細かく対応する。(柔軟な開発期間の設定など)

4.市場化に際しては、パッケージとしての上市だけでなく、競争力のある部分をシステムの一部として提供することやノウハウの提供に絞るなど機動的に対処する。

- ・ 医療分野では、新規のアイデアによる技術開発、プロトタイプ completion だけでは市場化や普及は難しく、臨床試験と共に薬事承認など規制当局の承認を取得することが重要になります。これは不慣れた研究者、企業にとっては大きな壁となる可能性が高く、NEDO が積極的に支援する体制を作ることが望ましいと思います。
- ・ 各テーマ間の情報交換を活発にする必要がある。情報開示の問題があるなら PL あるいは SPL 間での連携を密にすべきである。
- ・ NEDO および (サブ) プロジェクトリーダーへ、以下の提言をします
 - ・ サブプロジェクト内の各事業間やサブプロジェクト間の連携・共同研究開発を促進し、有効な資金活用をお願いしたい。
 - ・ 革新性・先進性に欠ける事業や実用化・事業化の見通しの低い事業については、統合・縮小・廃止を検討していただき、有望な事業への資金の集約による研究開発の加速をお願いしたい。
 - ・ 革新的・先進的技術については、今回の NEDO プロジェクト参加施設以外にも広く共同研究を募って、その用途開発を促進していただきたい。
- ・ 既に製品レベルまで到達した事業に関しては、スピード感を持った開発を進めると共に、現場ニーズを今一度精査し、製品スペックや事業プランのポリッシュアップに努めて欲しい。
- ・ 可能なものは早急に実用化・事業化を進め、市場にて真価を問うということも大事である。新しい医療機器が臨床現場で受け入れられるかどうかは、使ってもらわないとわからない面があるし、また臨床現場からのフィードバックに対応して磨いてこそ完成度も高くなる。またいずれのサブプロジェクトにも共通するが、装置のハードウェアと同時に、ソフトウェアの開発、特にその精度と使いやすさを高めることに力を入れていただきたい。海外メーカーの医療機器は、その点で一日の長があるように感じる。

PET 装置に関して、医療法令上の措置がもし必要であれば、関連学会・団体を通して行政にも働きかけたい。

- ・ 血液循環癌細胞の検出と遺伝子診断分野、そして高精度 X 線治療機器では、各プロジェクトあるいはサブプロジェクトで、臨床治験を視野に入れた試作機作成レベルまで研究開発が進行している。治験から実用化・製品化へと迅速にステージアップさせる必要がある。デジタル病理および放射線診断の分野では、サブプロジェクト間に進捗状況の乖離あるいは連携不足がみられ、全体として実用化への流れが遅れている印象がある。実用化を視野に入れ、

それぞれのプロジェクトの緊密な連携と情報の共有が必要である。

〈その他の意見〉

- 技術開発後の国際戦略がやや不足しているように見えるが、この分野における先進技術が海外に多くある以上、海外技術との比較優位化、海外進出戦略にもっと積極的になるべきである。PCT 出願もより一層積極的に検討されるべき。
- 分科会において、評価委員からは守秘誓約書を取り、非公開セッションでは発表者以外退席しているにもかかわらず、開発物についての情報や、データの細部を秘匿する発表が目立ちます。NEDO がそれなりのチェックをしており、ねつ造データということはありませんが、学术论文におけるデータ捏造が近年は頻回に話題になっており、高額の研究費を投資していることを考えると、それなりの情報開示に基づく検証があってもよいのではないかと思います。
- 分科会全体の進行方法について、個別のテーマの前に、全体像や、競合機や知財の状況など背景説明があったほうがよい。
- 中間評価にあたって、特許等の問題もあると思うが、どういう点が“先進的で事業化の優位点”であるかを明らかにしない事業者が散見された。そのような限られた情報では、十分な中間評価を行えないように感じました。
- 本 PJ は製品化に向けて各種規制対応をどうするかも大きな課題であり、少なくとも国内事業化に向けては NEDO のみならず、枠を越えた国家レベルの対応、対策を講じる必要を感じる。国際市場への参入に関しても同様に民間任せでなく、国家レベルの施策が必要に思える。

1. 2 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

がん対策は国民の待望するものであって、優れたがんの診断・治療機器開発は、高齢化が急速に進む我が国においてニーズの高い課題である。この分野は、民間の活動のみでは限界があり、国内・海外での競争も激しくリスクが大きい。ため、国がイニシアチブを取って積極的に製品化、事業化を推進することは国益にかなうと考えられ、我が国の医療ビジネスの国際的競争力の強化という意味で公共性・国益性も高い。

また、がん診断・治療には基礎医学（化学）的な分野から工学的手法、装置の開発まで、組織的かつ深い取り組みが必要とされるので、NEDOがこの問題に取り組むことは十分に妥当で必要なことであり、医療機関同士、企業同士の垣根を超えやすくなる。

しかしながら、“早期がん”に対する“診断から治療までの一体化した”研究事業であるとは考え難く、一貫性がない。また、すでに医療機器として認可されている機器の後追い開発が多く、もう少しチャレンジングな技術開発をとりあげても良かったのではないか。

〈肯定的意見〉

- がんによる死亡を減らすために治療により治癒を期待できる癌の発見率を上げる、あるいは治癒を期待できる早期に発見して、治療効果の高い機器で治療することは意義のある事業である。個々の癌の特性を明らかにすることは個別化医療の推進にも役立ち、不要な治療を減らすことは医療費削減にも結びつく。
この分野は国内・海外での競争も激しくリスクが大きいために国がイニシアチブを取って積極的に製品化、事業化を推進することは国益にかなうと考える。
- がん診断・治療には基礎医学（化学）的な分野から工学的手法、装置の開発まで、組織的かつ深い取り組みが必要とされるので、国際競争力のある開発を迅速に行うために NEDO がこの問題に取り組むことは十分に妥当で必要なことである。
- がんの診断・治療機器開発は、高齢化が急速に進む我が国においてニーズの高いテーマであり、健康安心イノベーションのテーマ設定として妥当である。医療機関での性能評価が必要な研究開発であるので、産学で進める意義は高い。
- がんの（超）早期診断及び（超）早期治療法の開発は、がん克服に向けて極めて重要。また、独創的な製品開発を目指しているが、要素技術の開発などに長期間を要するものがあり、民間ではリスクが大きい。したがって、NEDO の関与は適切といえる。

- がんの診断、治療にかかわる新規技術開発プロジェクトであり、目標にかなった事業と思います。医療技術分野では巨大多国籍企業による市場支配が進んでおり、優れた発想のシーズがあっても、なかなか新しい国産開発製品が市場に出にくい背景があります。これを踏まえると、今回の事業は、NEDOが関与しないと実現困難な事業であると思います。医療技術分野の特性として、この事業の最終効果ははっきりするのは少なくとも5年以上先になると考えられ、現時点では潜在能力としてか費用対効果費を論ずるのは無理ですが、個々のプロジェクトにより凸凹はあるものの、全体としては良好であると思います。
- がん診療に関わる公共性が高いプロジェクトである。
- 本プロジェクト“がん超早期診断・治療機器の総合研究開発”の目標は“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、がん患者や生存率やQOLの向上に貢献する”ことであり、高齢化が進みがん患者が増加する現在、このような診断治療システムの研究開発は国民福祉の向上に貢献するばかりでなく国際的な市場ニーズも高く、NEDO事業として推進すべき事業である。

個々のサブプロジェクトの評価は以下の通り。

[血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの開発]

- ・ がん治療成績向上のためには、がんの早期診断とともに個々の患者のがんの生物学的特性に基づいて最適化された治療(個別化治療)を行うことが重要である。本サブプロジェクトは、1) 血液中に存在する微量ながん細胞(循環腫瘍細胞 CTC)を高感度に検出して早期診断を目指すとともに、2) 検出されたがん細胞(CTC)から高品質な遺伝子を自動精製して再現性のある遺伝子解析を可能とする、システムの構築を目指したものである。本サブプロジェクトの事業計画が実現すれば、採血という患者への負担が極めて低い方法により、現行の診断技術(CTやFDG-PET等の画像診断や血液中腫瘍マーカー等)では検出できない早期のがんや遠隔転移の検出が可能となる。同時に、遺伝子診断によりがん細胞の生物学的特性が明らかにされることにより、個別化治療の推進にもつながり、臨床的価値は極めて高い。すなわち、本サブプロジェクトは、学術的・臨床的価値とともに臨床現場や薬剤開発現場等の幅広く市場ニーズが高く、NEDO事業として推進する価値が高いと評価できる。

[画像診断システムの研究開発]

- ・ 本サブプロジェクトは、“マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発”と“がんの特性識別型分子プローブの研究開発”から構成され、がん特異的かつその特性を識別する画像診断システムの研究開発を目標としており、がん診断技術の進歩と個別化医療の推進に重要な意味をも

つ。

[病理画像等認識技術の研究開発]

- ・ 本サブプロジェクトは“定量的病理診断技術の研究開発”と“1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発”から構成される。がんの病理診断は、最終的には病理医による“アナログ”診断であり、病理医の経験やスキルに大きく左右される。また最近の病理医不足のために病理診断そのものに支障をきたすことも少なくなく、特に病理医不足が深刻な地方での病理診断支援システムが求められる。定量的病理診断技術の研究開発は、病理標本をコンピュータによりデジタル解析して病理診断支援システムの構築を目指したものであり、熟練した病理医の不足した地域においても遠隔病理診断支援が可能となる点で臨床のニーズは極めて高い。また、1粒子蛍光ナノイメージングは、がん関連分子を一分子レベルで観察可能な蛍光ナノイメージングシステムの研究開発を目的としており、これが実現すればがんの分子生物学的特性をより精密に定量評価することが可能となり、がん治療の個別化に大きな役割を果たすと期待される。

[高精度X線治療機器の研究開発]

- ・ 本サブプロジェクトは“高精度X線治療機器の研究開発”であり、主に早期がんを対象として、体への負担が少なくかつ有効な放射線治療機器の開発を目的としており、本プロジェクト全体の本来の目標である“がん超早期診断・治療機器の総合研究プロジェクト”に合致したプロジェクトである。高齢者のがん増加に伴って低侵襲のがん治療のニーズは増加の一途をたどっており、実用化が非常に期待される。
- がんの早期発見、早期治療に資するテーマである。診断機器・診断薬の開発は国ごとに異なる種々の規制対応や健康福祉施策などの検討課題がある。そのため民間の活動のみでは限界のある事業であり、NEDO が関与することにより円滑な事業推進が期待できる。
- NEDO 事業として実施することにより、医療機関同士、企業同士の垣根を超えやすくなる。医療分野では研究開発にさまざまな手続きが必要であるので、NEDO の枠組みであれば、関係者の協力が促進される。このため、投じた予算以上に医療機関、企業の持つ資源が集約的に投入できる環境が作られると考える。がん対策は国民の待望するものであって、本プロジェクトの内容は、公共性の高い妥当なものである。
- 血液を検体とした低侵襲癌細胞・遺伝子診断、分子マーカーと PET 技術の融合による癌に対する放射線診断、デジタル病理診断技術の開発による癌病理診断の定量化、そして次世代高性能放射線治療装置の開発、いずれも健康安心イノベーションプロジェクトに寄与するものであり、また我が国の医療ビジネスの国際的競争力の強化という意味で公共性・国益性も高い。

〈問題点・改善すべき点〉

- プロジェクト全体のタイトルが超早期発見となっているが、対象は広い範囲にわたっており、必ずしも早期の癌のみを対象としているわけではなく、誤解を招く可能性があるが、わかりやすいという点では許容範囲と思われる。がんあるいはその再発を早期に発見し、有効な治療を行って治療成績の向上を図るという目的を強調すべきである。
- 既に決まった事とはいえ、サブプロジェクトの立て方、サブプロジェクト内のテーマの立て方に若干の違和感・不均質さが感じられる。残り年度内で、少なくともサブプロジェクトごとに包括的に目標とソリューション、その中で各テーマの位置づけ・重要性・進行度（成果）などを明示していただきたい。
- プログラムとして一貫通貫を目指すということであり、シナジーが見込まれるテーマについてはプロジェクトリーダーおよびサブリーダーのマネジメントのもとに積極的に進めるべきである。もっとも「がん」の分野は広汎であり必ずしも容易ではないので、産学の連携を強めることを優先し、課題同士で無理に連携する必要はないだろう。
- 基礎研究段階（3.1 定量的病理診断）から後追い型開発（1.1 CTC 検出装置の開発）まで含んでおり、サブプロジェクトの出口に統一感がない。我が国の国際競争力を高める目的であるならば、大きな市場を対象とした独創的な製品開発に対象を絞るべきである。
- 先行製品に対して有意性を示すための、後追いの開発企画が、少なくないと感じました。NEDO の趣旨を考えるともう少しチャレンジングな技術開発をとりあげても良かったのではと思います。
- すでに医療機器として認可されている機器の後追い開発が多く、臨床的な有用性を示すためには臨床検証が必要であるが、時間と費用を要する。効率的な検証法も同時に開発すべきである。
- 本プロジェクトのタイトルは“がん超早期診断・治療機器の総合研究開発”であり、目標は“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、がん患者や生存率や QOL の向上に貢献する”（事業原簿、「概要 i」より）、と規定されている。これを文字通りに解釈すれば、“非常に早期ながんを発見し、体への負担を少なく治療する”ということになる。確かに本プロジェクトで開発される治療法として“高精度 X 線治療機器の研究開発”といった早期がんに対する低侵襲治療の開発が行われているが、一方で診断については、遠隔転移の指標である“血液循環がん細胞”、主に遠隔転移の診断に用いられる PET 等の“画像診断システム”、等が主として検討されている。また、がん腫別にみても、治療として研究開発されている高精度 X 線治療機器の主な

対象は呼吸移動により従来法では有効な治療が困難であった肺癌であるのに対し、診断では画像は脳・骨を主たる対象とする PET-MRI が、病理診断は肝臓癌が対象とされており、全く一貫性がない。つまり本プロジェクトは、“早期がん”に対する“診断から治療までの一体化した”研究事業であるとは考え難く、NEDO の事業として多額の資金を投入するための大義（“目標”）と、その内容に“ずれ”が感じられる。

個々のサブプロジェクトの問題点は以下の通り：

[血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの開発]

- ・ 血液中のがん分子・遺伝子診断技術は世界中で競争の極めて激しい分野であり、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ず、投入した予算が無駄に終わる可能性がある。

[画像診断システムの研究開発]

- ・ フレキシブル PET に関しては、特に MRI との組み合わせる PET 装置の開発が行われているが、既に先行する MRI-PET 一体装置が海外メーカーから発売されている現状で、果たして事業化に至るか疑問がある。

[病理画像等認識技術の研究開発]

- ・ 病理画像など認識技術の研究開発に関しては、画像から問題の部分を自動的に認識して解析を行い、診断書を作成するという自動診断機器の開発が究極的な目標と思われるが、今回の開発はその前段階として、客観的な形態データを用いて診断や予後予測を行う病理医を支援するシステムの開発と理解される。多くの特徴量を抽出して癌と非癌部の比較を行っていることが報告されたが、それらの要素技術の有用性を具体的に提示する段階には至っておらず、基礎的研究の範疇に入るとと思われる。癌部と非癌部の差をどのように表現し、予後予測に有用な指標をどのように臨床医に提示するのかという詳細を具体的に示す必要がある。
- ・ 現在用いられている画像解析ソフトに勝る優位性をより強調するべきであり、臨床への情報提供が肝細胞癌の診断・治療にどのように寄与するかを明確にする必要がある。
- ・ 本サブプロジェクトは“定量的病理診断技術の研究開発”と“1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発”から構成されているが、プロジェクト全体の目標である“早期がんの診断”における有用性を臨床例を用いて示す必要がある。

[高精度 X線治療機器の研究開発]

- ・ 高度な機器開発は評価できるが、これを使いこなす治療計画作成支援プログラムが開発されなければ臨床現場で普及しない恐れがある。
- 事業化に必要な要素技術は国際的に見てもトップレベルにあるものの、インビトロ・インビボ診断機器は海外製品が市場を席巻しており、またインビトロ診断薬に関しても同様な状況である。またインビボ診断薬は国内市場はま

だ小さく、新規参入するにはあまり魅力のある市場にはなっていない。

- 一般論であるが、国費を投入して事業化に結びつけようというものであるからには、国民、つまり本プロジェクトであれば医療受益者＝患者さんやご家族、その団体などの目線でも事業の位置づけを図ることが、最終的にはプラスに働くであろう。もちろん専門性の観点から事業の妥当性を担保する枠組みを組織することが最重要であり、国民のニーズと専門家の見識とのバランスが求められる。
- 癌に対する早期診断と確実な治療をテーマとした次世代医療機器の開発に於いて、我が国独自のきめ細かい技術（再現性・正確性）などにも重点をおくことで、製品化した場合の付加価値はより高くなると考えられる。公共性および国際的競争力の獲得が非常に重要なテーマである。NEDO を介した公費の投入を、より効率的・効果的に事業の実現化へと繋げるためには、今後の開発には各分野の情報共有と協力・連携がさらに必要である。

〈その他の意見〉

- ・ プロジェクトごとにその重要性や将来性がばらついており、一括した意見を記載することは難しい。高く評価できるのはがんの特性識別型分子プローブ、1粒子蛍光イメージング、高精度X線治療システムであり、これらは世界に先駆けた開発であり、事業化の可能性が高い。
- ・ CTC とイメージング、非侵襲性診断、放射線治療に関するテーマを中核にしたプログラムであり、競争の激しい分野であるので市場動向を見ながらの適切なマネジメントが求められる。
- ・ 本プロジェクトの目標と、採択されたサブプロジェクトの間に“ずれ”があり、サブプロジェクト採択審査過程に問題がなかったか検証していただきたい。特に、プロジェクトのタイトルである“超早期”がんの“超早期”という用語は臨床の現場からは乖離した用語であり、その定義や意味するものがあいまいである。サブプロジェクト審査委員に内科・外科といった一般的な臨床医がほとんど含まれておらず、サブプロジェクト採択にあたっては、多様な臨床家の意見を聞く必要があると感じた。
- ・ 事業内容的に見て、NEDO が組織の壁を越えて、関係省庁、規制当局との連携調整機能を果たす必要性を感じる。

2) 研究開発マネジメントについて

全体的には適切な目標設定がなされている。要素技術の具体化とその順番（フロー）もほぼ妥当である。特に、高精度 X 線治療機器では、世界市場への投入を視野に準備が進んでおり、適切に世界の動向を見定めた開発が進んでいる、など個々のテーマにおいては優れたものが進んでおり、全体としては概ね適切なマネジメントが行われている。

しかしながら、がんの（超）早期診断・（超）早期治療の目的のもとに多くの異なるテーマが1つにまとめられているため、相互の連携が弱く、かつ開発としての成熟度が異なるため統一感がなく、NEDO の一つのプロジェクトとしてのまとまりに欠ける。課題同士で無理に連携する必要はないが、今後の開発には各分野の情報共有と協力・連携がさらに必要である。

また、国内外の技術動向が綿密に分析されていない部分も見受けられる。国際的にも競合が激しい分野であり、製品化や事業化に際しては、市場の状況を十分に調査した上で、先へ進める決断を行うべきである。なお、国内外のマーケット分析などの調査はプロジェクト当事者にさせるのではなく、NEDO 独自に客観性の高い指標を作成し、評価すべきではないか。技術専門家やその周辺に任せるだけでなく、ニーズ調査は現場の被験者、患者、技師、医師などから、場合によっては海外からも幅広く調査すべきと考える。

この分野は、極めて技術革新が早い分野であるので、当初の基本計画に定められた設定目標や研究課題を絶えず見直し、変更を検討することが望ましい。成果は実用化できることが非常に重要であり、これを念頭において中期的計画を立てる必要がある。

〈肯定的意見〉

- がんの治療成績を上げて、がんによる死亡数を減少させるという目標は国民の期待に応えるものである。プロジェクトにより目標達成度に差があるが、概ね事業化に向けて順調に進んでいる。研究開発マネジメントについては専門外の分野は評価が難しいが、成果を上げているという点からは妥当と考えたい。
- 全体的には現在の技術動向・市場動向を踏まえて適切な目標設定がなされている。要素技術の具体化とその順番（フロー）もおおむね妥当である。
- 臨床と機器開発の連携した体制は大変好ましく、さらに連携を強化すべきである。
- 血中がん遺伝子診断システムの開発では、早期に市場に投入するよう計画変更するなど、適切な情勢変化の見極めが行われている。高精度 X 線治療機器では、世界市場への投入を視野に準備が進んでおり、適切に世界の動向を見定めた開発が進んでいる、など個々のプロジェクトにおいては優れたものが進んでおり、全体としては適切なマネジメントが行われていると思います。

- 要素技術の質が高い。
- 概ねそれぞれの研究開発個々のマネジメントは良好に行われていると評価でき、程度の差はあるものの一定の研究開発成果が達成されている。
個々のサブプロジェクトに関する評価は以下の通り
[血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの開発]
 - ・ 個々のサブプロジェクトについては一定の成果が得られており、特にオンコチップ社の循環腫瘍細胞検出システムとMtas デバイスを用いた品質保証付き遺伝子精製装置についてはいずれも試作機が完成して実用化の目途がついており、開発マネジメントは高く評価できる
[画像診断システムの研究開発]
 - ・ 本サブプロジェクトは、“マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発”と“がんの特性識別型分子プローブの研究開発”から構成され、いずれも製品化の目途がついており研究開発マネジメントは評価できる。
[病理画像等認識技術の研究開発]
 - ・ 本サブプロジェクトは、“定量的病理診断技術の研究開発”と“1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発”から構成されており、それぞれにおいて一定の成果が得られていることは評価できる。特に、後者のプロジェクトにおいて革新的な“超高感度蛍光性ナノ粒子”が開発されており、その研究開発マネジメントは極めて高く評価できる。
[高精度X線治療機器の研究開発]
 - ・ 本サブプロジェクトにおいては、海外を含めた競合機器開発の現状を含めた市場調査が十分に行われ、機器開発においては日本の先進的なロボット技術を組み込むと同時に革新的な“マルチプルゲーティング”技術を導入して“動く標的”を的確に捉え、更に臨床使用については日本国内の第一線の臨床現場とタイアップしてこれらユーザーの意見を取り入れ、更に一部の製品については製造承認を念頭に規制当局との交渉に入っている、等の点で実用化・事業化に向けた研究開発を行っている点で極めて高く評価できる。
 - ・ 更に、本サブプロジェクトで開発される“動体追跡X線治療”について、“国際分子追跡放射線治療会議”を開催し、我が国より世界に向けての発信も行っており、世界市場を念頭に置いた研究開発が行われている点も高く評価できる。
- 研究開発目標は無理の無い達成可能な現実的なところにおかれている。先行品のあるものに関しては明確な改良・差別化ポイントを設定している。
- 技術の実用化・事業化に向けて研究開発目標が明確に設定されている。プロジェクトリーダー、サブプロジェクトリーダーの開発体制が十全に機能している。プロジェクトリーダー、サブプロジェクトリーダーはそれぞれの分野

で第一人者の先生方であり、そのリーダーシップのもと、多くの実施者の方々が全力でプロジェクトの実施にあたっている。

- 血液を検体とした低侵襲癌細胞・遺伝子診断、分子マーカーと PET 技術の融合による癌に対する放射線診断、デジタル病理診断技術の開発による癌病理診断の定量化、そして次世代高性能放射線治療装置の開発、4 分野共に癌の個別化診断・治療、低侵襲治療というキーワードにつながるものであり、今後医療の分野で非常に大きなマーケットとなることが予想される。

〈問題点・改善すべき点〉

- いくつかのプロジェクトでは先行技術や先行機器が既に存在しており、それを凌駕するだけの機器が開発できるか、あるいは事業化に際して既にマーケットが先行機器や競合機器に押さえられている可能性がないかなど情報収集が重要である。また、国際標準の策定にあたっては我が国の技術が除外されないような配慮が必要である。
- 問題達成の実施者間連携は十分とは言えない。もともと大きなテーマの間で連携を含むスキームが考えられていたのか疑問である。サブテーマの構成、研究チームの構成も「抜け」が多いように感じられる。むしろ総花的には難しいが、適切な選定がなされているか、今からでも検討できるところはしてほしい。
- CTC 検出については既に臨床検査として用いられている先行技術もあるので、単に検出のみでは新規市場参入は容易ではないため、回収できた CTC を用いた診断までみすえた研究開発を加速させる必要がある。4 種類の研究開発が並行して進んでいるので、連携する医療機関が性能評価を行い、3 年目終了時に特定の手法へ絞り込みが求められる。
病理診断の画像認識技術開発は重要であるが、単体ではニーズが弱く、分子病理学診断と連携させる工夫が望まれる。
分子診断プローブについては実用化へ向けての絞り込みが求められる。
- 多くの異なるプロジェクトが、がんの（超）早期診断・（超）早期治療の目的のもとにまとめられているが、相互の連携が弱く、かつ開発としての成熟度が異なるため統一感がない。これらのプロジェクトを束ねることは、予算当局への説明としては必要かもしれないが、研究開発に内在する論理からは必要性を認めない。
- 本プロジェクトにより 2020 年度までに診断機器で 10%、試料機器で 15% の世界シェア獲得を目指すというのは、医療の市場分析を無視した、荒唐無稽な目標としか思えません。
血中がん細胞検出システムについては、3 つの技術開発が並行して走り、なおかつ先行市場化された機器が存在するなかでの、後追い改良型の開発であり、新規開発ではありません。臨床エビデンスが少ない分野における国産技

術開発の後押しという意義は認めるとしても、3社の並立をどこまで続けるのか問題ではないかと思えます。本来、NEDOはもっと新規性の高い技術開発を集中的に支援することが必要なのではないかと思えます。

一方、東北大学の磁性粒子による血中がん細胞検出システムは、良好な開発の進展にもかかわらず、企業の開発の助成というNEDOの趣旨に合わず、非常に中途半端な支援になっているのも問題点と思えます。

- CTC機器開発は一本化が望まれる。
質の高い要素技術を活かすことを重点に開発の方向性を考えるべきである。
- サブプロジェクト内あるいはサブプロジェクト間の連携が極めて乏しく、NEDOの一つの事業としてのまとまりに欠ける。NEDOあるいはプロジェクトリーダーの強力なリーダーシップが期待される。

個々のサブプロジェクトの評価は以下の通り。

[血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの開発]

- ・ 本サブプロジェクトの事業計画目標は、“採血という患者への負担が極めて低い方法により、現行の診断技術では検出できない早期のがんや遠隔転移を血液中に存在する微量の腫瘍細胞(CTC)の検出により診断し、同時にCTCや血液中遊離核酸からの遺伝子診断により個別化治療の推進する”、という高い目標のもとにNEDO事業として多額の資金が投入されている。この目標のもとに、1)循環腫瘍細胞(CTC)検出システムの開発と、2)遺伝子診断システムの開発、の事業が行われ、更に1)は四つの事業に細分化され、個別に開発が進められている。個々の事業については確かに進行している事業もあるものの、全体として本来の事業計画目標に向かって各事業間の協力関係が全く見られないことが問題である。例えば、1)については、血液からのCTC検出には、“血液からのCTC濃縮(CTC分離(CTCの検証”、の三段階が必要であるが、4つの事業者が別々に三段階のそれぞれに開発を進めており相互の有機的なつながりがない。また、1)と2)は本来連続した事業であるはずであるのに、事業目標に向かった相互間での協力が無い。
- ・ つまり、CTC検出の各事業者間、更に遺伝子診断事業、との間の協力関係に乏しく、事業全体のマネジメントに問題があると考えられる。

[画像診断システムの研究開発]

- ・ “マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発”と“がんの特性識別型分子プローブの研究開発”の個々のプロジェクトについてはそれぞれ一定の成果が得られているが、両者間の連携が問題である。本来出れば、後者のプロジェクトで開発された新規プローブを用いて、前者のマルチモダリティPETでの描出を行い、新しいシステムを開発する予定であるはずなのに両者間の共同研究が全くなされていない。

[病理画像等認識技術の研究開発]

- ・ 有望なプロジェクトに集約して研究開発を加速することが望ましい。特に“超高感度蛍光性ナノ粒子”については広く研究開発施設を公募してその用途拡大を目指すことが望ましい。
- ・ 本サブプロジェクトは“定量的病理診断技術の研究開発”と“1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発”から構成されており、本来は両者が有機的に連携してプロジェクト全体の目標である“がんの早期診断”技術を開発するはずである。両研究を一つの傘の下に入れること自体に無理があったかも知れないが、今後は協力関係や共同開発の模索を行い、融合化を目指すべきである。有機的に連携して、例えば蛍光ナノイメージングで得られた画像の定量的評価、等のシステム開発が望ましい。そのためには、プロジェクトリーダーやNEDOの強力なリーダーシップが期待される。

[高精度X線治療機器の研究開発]

- ・ 本サブプロジェクトの中では、時間の経過に伴う呼吸変動も考慮に入れた“四次元”放射線治療の研究開発が行われているが、機器の開発状況と比較して治療計画を支援するシステム開発が相対的に遅れている。
 - ・ 高度な機器を開発しても、放射線治療専門医が不足している我が国では“宝の持ち腐れ”になってしまう恐れがあり、マーケットは広がらない恐れがある。一方で、放射線治療の盛んな米国での販売を念頭に置くのであれば、米国の放射線治療医も巻き込んだ戦略も必要ではないかと感じる。
- 競合が激しい中、国内外の技術動向が綿密に分析されていない。新技術導入した、改良ポイントが本当に市場が求めているものなのかどうかユーザーサイドの意見が十分に反映されているのかどうかマーケット分析が不足していると疑問を感じることもある。
 - あくまでも一般論であるが、医療分野で研究・開発に従事する研究者がビジネスに強いかという疑問である。したがって、NEDOの医療分野プロジェクトにおいて実用化・事業化に向けたマネジメントを遂行できる主体＝企業家などの参画を強めたほうがよいのかもしれない。
 - 分野間での進捗状況に差がある。また、成果は実用化できることが非常に重要であり、これを念頭において中期的計画を立てる必要がある。

〈その他の意見〉

- ・ 産学共同体は十分機能していると思われる。成果の普及である特許出願なども順調に進んでいると思われる。国際的にも競合が激しい分野であり、製品化や事業化に際しては、環境や市場の状況を十分に調査した上で、先へ進める決断を行うべきである。
- ・ たとえばPETカメラ開発など、現在の世界市場動向からみると、本当に市

場競争力のあるところまで行き着くのか不安である。他にない優位性を出すためにも NEDO としてのマネジメントも必要なのではないか。

- 真に有望なプロジェクトをいくつか精選し、それらを個別に推進することはできないか。なお、その場合、市場の規模や性格に応じてきめ細かい対応はできないか。(開発期間を柔軟に設定するなど)
- 国内外のマーケット分析などの調査は PJ 当事者にさせるのではなく、NEDO 独自に客観性の高い指標を作成し、評価すべきではないか。技術専門家やその周辺に任せるとややもすれば我田引水になる懸念があるのでニーズ調査は現場の被験者、患者、技師、医師などから、場合によっては海外からも幅広く調査すべきと思う。

3) 研究開発成果について

個々の研究開発の達成度はほぼ目標値をクリアしている。研究開発テーマ毎に実用化につながる進捗が認められ、進捗状況は、おおむね良好である。

例えば、超高輝度蛍光性ナノ粒子が既に開発され、革新的技術が示されていること、高精度X線治療機器の開発において、ほとんどの項目で目標を達成し、実用化に近いこと等は極めて高く評価できる。

しかしながら、**best in class** 狙いの既に先行品のあるテーマが多く、いくつかの技術は、革新性に欠ける、先進性が明確ではない、開発されたシステムの優位点が明確ではない、などの問題点も見受けられる。

ニーズや市場変化を分析しつつ、軌道の修正が必要な場合は、タイムリーに行ってほしい。成果の最終目標に向かってその道筋が必ずしも明確でないテーマもあり、今後の見直しが必要である。

〈肯定的意見〉

- 中間目標の達成はほぼ予定通り行われている。高精度 X 線治療機器の開発は非常に期待できる。がんの特性識別型分子プローブの研究開発、1 粒子蛍光イメージングも事業化が十分可能で、国際的な競争力も期待できる。
- 中間点における進捗状況は、おおむね良好であると思われる。
事業体制もほとんどすべてに実施企業がついているので、将来の事業化が期待できる。論文などの発表も徐々に行われているようであり、総合して早期がん診断に関して日本の研究開発が一定レベル押し上げられると思われる。
- 研究開発テーマ毎に実用化につながる進捗が認められる。
- きわめて、進行が早く、高い成果を示し早期に市場に投入を図るメーカーが出たのは素晴らしいことだと思います。早い者、遅い者と凸凹はあるものの、成果についてのそれぞれの設定目標をおおむねクリアしようとしているのは、立派であると思います。大多数の企業で、多数の特許を申請しており、市場化を視野に入れた企業の開発研究の成果を裏付けるものと思います。
- 個々の研究開発の達成度はほぼ目標値をクリアしている。
個別の成果のレベルは高い。
- 本プロジェクトの目標である“がん超早期診断・治療機器の総合開発”のために、診断と治療に至る幅広いプロジェクトが行われている。全体として概ね開発目標をクリアしているが、各サブプロジェクトの評価は以下の通り。
[血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの開発]
 - ・ 血液中の“循環腫瘍細胞(CTC)検出システム”に関しては、がんの早期診断や微小転移の診断有用性が期待される。本サブプロジェクトでは、オンチップ社(マイクロ流路システム)・東ソー(誘電泳動細胞固定方式)・コニカミノルタ(細胞マイクロチップチャンバー方式)の3社は上皮細胞マーカーである EpCAM に依存しないシステムを、東北大学は改良した

磁気ビーズを用いた純国産システム、の開発に取り組み、いずれも細胞株を用いた基礎実験では現行の CellSearch システムよりも優れた結果を得ており計画通りまたは計画をしのぐ速度で開発が進んでいる。

- ・ 一方、遺伝子診断を実現するための“品質保証付きの高品質 RNA 自動精製システム”は実用化されれば、がんにおける遺伝子診断が飛躍的に進むことが期待される。当初の計画よりも研究開発は進んでおり、既に試作機が完成し、実際のがん細胞株から自動精製された RNA の品質が電気泳動やマイクロアレイによる発現解析実験の結果から確認されている。このような成果に基づいて、当初の開発計画が2年以上前倒しとなっており成果は高く評価できる。

[画像診断システムの研究開発]

- ・ 本サブプロジェクトは、“マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発”と“がんの特性識別型分子プローブの研究開発”から構成され、前者では MRI と組み合わせ可能な PET 装置の開発が進んでおり、後者では有望ながんの特性識別型分子プローブが 10 種類以上開発され、評価できる。

[病理画像等認識技術の研究開発]

- ・ 本サブプロジェクトは“定量的病理診断技術の研究開発”と“1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発”から構成されており、前者ではデジタル診断の基礎となる病理標本の集積とこれに基づいたがん診断支援アルゴリズムが構築されており、評価できる。また、後者では革新的な“超高感度蛍光性ナノ粒子”が開発されたことは極めて高く評価できる。すなわち、本サブプロジェクトの核となる、超高輝度蛍光性ナノ粒子が既に開発され、革新的技術が示されていることは極めて高く評価できる。

[高精度 X線治療機器の研究開発]

- ・ 本サブプロジェクトは“高精度 X線治療機器の研究開発”であり、主に早期がんを対象として、体への負担が少なくかつ有効な放射線治療機器の開発を目的としている。この目的のために、1) 小型で高出力の X線ビーム装置、2) 動体追跡可能な X線照射、3) 治療計画支援技術、4) 治療検証技術、の開発が行われ、ほとんどの項目で目標を達成し、実用化に近いことは高く評価できる。
- 許認可のプロセスの部分はややはっきりしない部分もあるが、概ね中間目標は達成できそうな見通しであると思われる。
 - 中間目標の達成度としては良好である。いずれのサブプロジェクトも設定した目標をクリアしており、全体として進捗状況が明確に示されている。
 - 血液中のがん細胞 (CTC) 検出、分子マーカーと PET 技術の融合による癌に対する放射線診断、デジタル病理診断技術の開発による癌病理診断の定量

化、そして次世代高性能放射線治療装置の開発、4分野共に今後医療の分野で非常に大きなマーケットとなることが予想され、また市場の拡大および市場の創造へのつながることが期待できる。研究発表（論文）に関しては適切に行われていると考えられる。

〈問題点・改善すべき点〉

- フレキシブル PET は既に先行機器が市販されている状況で、新たに市場に参入するためには、他社にない斬新さと早急な事業化が望まれるため開発のスケジュールを加速する必要があるように思える。
血液中の CTC 検出システムは先行機器とは異なった CTC 濃縮法を開発しており、それ自体は有望であるが、競争が激しい分野であり、臨床的有用性をいかにアピールするかが鍵となりそうである。
定量的病理診断に関しては肝細胞癌というごく限られた分野のみならず、より汎用性が高く、より需要の多い臓器への応用を視野に入れることも重要である。この機器による解析結果を依頼元に報告して課金するというビジネスモデルは、依頼側の画像診断や治療能力などの状況を十分に把握して成り立つかどうかを判断する必要がある。
- 成果の最終目標に向かってその道筋が必ずしも明確でないテーマも少しあり、今後の見直しが必要である。
本プロジェクトで生まれた発明に関して、知的財産の確保、特に海外に対しては国際特許に基づく権利確保を今後精力的に進めるべきであり、同時に、権利化されたものは国内の研究開発機関の共同財産として利用できるように考えるべきである。NEDO による示唆・指導が望まれる。
- 極めて技術革新が早い分野であるので、当初の基本計画にこだわることなく、絶えず設定目標を見直し、とりわけ 3 年次終了時点での研究開発テーマの中での研究課題の見直し、設定目標の変更に関して検討することが望ましい。
- 企業の場合は特許は当然としても、大学・研究機関の場合は、特許のための経費の捻出は容易でなく、論文発表が中心になります。産学共同研究においても一律に特許の件数で評価するようなことは問題があり、論文についてもどのような論文なのか、きちんと論文の質を評価するべきだろうと思います。これが、開発技術の新規性を評価する指標の一つになるのではないかと思います。
- 他の競合技術との優位性が、単なる「性能」としてしか示されていない。
- [血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの開発]
 - ・ 全体として、1) 循環腫瘍細胞(CTC)検出技術開発、2) 遺伝子診断技術開発、のいずれにおいても既存のシステムと比較した優位性は示されたが、いくつかの技術は革新性に欠ける。例えば CTC 検出に関しては、既存の CellSearch システムと比較した優位性は示されているものの、

CellSearch システムより優位である多くの競合製品が開発中であり、CellSearch システムそのものも数年先にも改良製品の発表が予想される中で、果たして本事業で開発中のシステムのすべてが事業化しうるか疑問である。また、遺伝子診断技術に関しても、臨床検体からの高品質の品質保証付きの自動 RNA 分離が可能なシステム、というだけでは事業化の見込みは疑問である。

[画像診断システムの研究開発]

- マルチモダリティ対応フレキシブル PET とは、研究開発目的は MRI 等の既存の画像診断装置に追加して組み合わせることのできる“フレキシブル”な機器であると同時に、FDG 以外の多様なトレーサーに対応できる“マルチモダリティ対応”の機器の開発である。しかしながら“がんの特性識別型分子プローブの研究開発”という一方のサブプロジェクトとの連携が全く行われていず、これらに対応した“マルチモダリティ対応”機能についての研究成果が示されなかった。
- がんの特性識別型分子プローブの研究開発に関しては、試作されたがん特性識別型プローブは 10 種類以上の多岐にわたるが、その臨床的有用性は不明である。いくつかの分子プローブについては、これまでに *in vivo* や *invitro* でのプローブの有用性を示唆する実験結果は提示されているが、少数の特定のがん細胞株を用いた実験結果であり、果たして結果を一般化することが可能かどうか不明である(例えば、低酸素腫瘍イメージングプローブは真に腫瘍の低酸素領域に集積し、正常組織には集積しないのか?)等については全く不明である。また本サブテーマは、多くの分子プローブに対応する“マルチモダリティ”対応 PET 装置の開発とセットで行われているはずである(少なくとも事業計画では)。こちらとの共同開発はどのようになったているのか、状況が不明である。更に、肺癌では EGFR プローブを合成し活性評価の予定、とのことであるが、肺癌での EGFR チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI、ゲフィチニブやエルロチニブ)の効果を規定する因子は EGFR 発現ではなく EGFR 変異である。EGFR プローブにより EGFR-TKI の効果が予測されるためには、EGFR 変異特異的に EGFR プローブの集積が必要であるが、原理的にそのようなことは可能かどうか疑問ではある。

[病理画像等認識技術の研究開発]

- “定量的病理診断技術の研究開発”についてはその目標が“定量的”な“病理診断技術”、とされているが、本システムの基になる e-pathologist の有用性、正診率、現在の収益などについて明確ではない。e-pathologist の 1 モジュールとするという説明であったが、具体的なイメージが湧くような提示が望ましい。
- 本プロジェクトの特徴はデジタル“定量”評価に基づいた病理診断支援

と考えられ、また、多くの特徴量を抽出して癌と非癌部の比較を行っていると報告されたが、それらの要素技術の有用性を具体的に提示する段階には至っておらず、基礎的研究の範疇に入ると思われる。癌部と非癌部の差をどのように表現し、予後予測に有用な指標をどのように臨床医に提示するのかという詳細を明確にする必要がある。現在用いられている画像解析ソフトに勝る優位性をより強調すべきであり、世界最高レベルの定量が肝細胞癌の診断・治療にどのように寄与するかを明確に示す必要がある。

[高精度 X線治療機器の研究開発]

- ・ 本サブプロジェクトの中では、時間の経過に伴う呼吸変動も考慮に入れた“四次元”放射線治療の研究開発が行われているが、機器の開発状況と比較して治療計画を支援するシステム開発が相対的に遅れている。
 - ・ 高度な機器を開発しても、放射線治療専門医が不足している我が国では“宝の持ち腐れ”になってしまう恐れがあり、マーケットは広がらない恐れがある。一方で、放射線治療の盛んな米国での販売を念頭に置くのであれば、米国の放射線治療医も巻き込んだ戦略も必要ではないかと感じる。
- **best in class** 狙いの既に先行品のある **PJ** が多く、改良ポイントがニーズとマッチすれば当該市場の拡大は期待できる。残された期間内ニーズや綿密な市場変化の分析をしつつ、軌道修正が必要な場合はタイムリーに行ってほしい。
 - 特に指摘すべき点はないが、知的財産権等につき漏れのないよう取り組まれることをお願いしたい。
 - 目標未達成の分野に於いては、基本的研究対象が多くの分野に分散していることで焦点がぼられておらず、そのために規定の中間目標に達していない印象を得た。一方、**CTC** 検出プロジェクトなど一定の中間目標達成が得られている分野では、開発が個別のサブプロジェクトでは進行しているものの、類似テーマであるにも関わらず個別開発により、連携が不十分である。我が国として外国との競争に勝利するためにはプロジェクト同士の連携がより緊密である必要がある。またいずれの分野に於いても、独創性と実用性を意識した研究開発方針が必要である。

〈その他の意見〉

- ・ 競合が激しい領域なので、取得した特許の状況把握（競合特許との関連性調査、ライセンスインの必要性の可否、追加実施例の検討など）を十分に行い、また今後申請の可能性のある知財は事業戦略に照らし合わせてベストのタイミングで申請あるいはノウハウとして内秘するなど十分な検討が必要と思われる。またこのような知財権利保護に必要な費用負担の在り方も

NEDO で検討が必要に思われる。

4) 実用化、事業化の見通しについて

実用化、事業化に向けた取り組みは、個別には予定を繰り上げて実現しようというものから、はるか遠いものまであるものの、全体的には概ね実用化を視野に入れた研究開発が行われている。成果の事業化によって、がんの治療成績の向上が期待できるので社会的波及効果は大きい。技術的にも医療以外に応用可能なものもあり、波及効果が期待できる。

しかしながら、臨床的有用性の検証が事業化の可否を決定する。国内外激しい競争を考えると迅速性が重要である。

医療機器・薬剤の分野では、技術的に実用化・事業化できるとしても、単にそれだけではなく、競争力を持った製品にして世界市場で戦えるものにする必要がある。そのプロセスに確固たる戦略で望まれることを期待する。

サブプロジェクト間およびテーマ間の連携を強化し、より効率的に市場の要求あるニーズに見合った開発を行う必要がある。

また、医療機器、診断薬のビジネスは各国の規制、医療施策に大きく依存するところがあるため、国際市場開拓においては技術優位性のみでは対応できない部分もあり、様々な国家レベルの側面支援も必要である。

一方で、実用化、事業化をプロジェクトの目的として強調すればするほど、先行技術の無い革新的な技術開発がやりにくくなり、後追い改良型の実用化見通しのつけやすい安易なテーマが多くなる。このような側面にも配慮する必要がある。

〈肯定的意見〉

- それぞれのプロジェクトで想定している事業化の可能性はほぼ妥当と考える。先行技術や機器を凌駕できるかの見極めが重要である。動体追跡技術は国際標準となる可能性が高い。1粒子ナノ蛍光イメージも十分な国際競争力を有すると思われる。
- 概ね順調であり、市場化についての戦略・手段は十分に意識されている。
- 概ね実用化を視野に入れた研究開発が行われている。
5年間というプロジェクト期間にとらわれることなく、弾力的に推進されているのは好ましい。
- 実用化、事業化に向けた取り組みは、個別には予定を繰り上げて実現しようというものから、はるか遠いものまであるものの、規制の強い分野の開発としては全体としては上々と思います。
- 実用化の可能性が高い機器が多い。
- [血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの開発]
 - ・ 血液中の“循環腫瘍細胞(CTC)検出システム”に関しては、東ソーとコニカミノルタのシステムは、血液中に存在する腫瘍細胞(CTC)を白血球等の正常細胞とともに独自の技術でチップ上に全て展開するという優れ

た先進的な技術をもとにしたシステムであり、EpCAM 非依存性に腫瘍細胞(CTC)を高感度に検出できるとともに、展開された個々の腫瘍細胞の生物学的特性(遺伝子発現異常など)を *in situ* に検討しうる点で、極めて先進的かつ臨床応用や事業化が期待できる。

- ・ “遺伝子診断を実現するための“品質保証付きの高品質 RNA 自動精製システム”は既に試作機が完成しており、早期実用化が期待される。

[画像診断システムの研究開発]

- ・ マルチモダリティ対応フレキシブル PET に関しては、PET-MRI 一体型と比較して設置場所(と価格)面で利点があり、国土の狭い我が国以外では一定の市場獲得の可能性はある。
- ・ 一方、“がん特性識別型分子プローブの研究開発”については、有望な分子プローブが多数開発され事業化が有望視される。

[病理画像等認識技術の研究開発]

- ・ 本サブプロジェクトは“定量的病理診断技術の研究開発”と“1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発”から構成されている。前者は遠隔病理診断支援が可能となる点で臨床のニーズが高く実用化が期待される。一方で、後者は革新的な超高輝度蛍光性ナノ粒子を用いた一分子レベルで観察可能な蛍光ナノイメージングシステムの研究開発であり、これが実現すればがんの分子生物学的特性をより精密に定量評価することが可能となり、がん治療の個別化に大きな役割を果たすと期待され、実用化・事業化の可能性が十分に期待される。

[高精度X線治療機器の研究開発]

- ・ 高精度X線治療装置の研究開発が進んでおり、特に呼吸とともに移動する治療標的の追跡が可能な高精度X線照射装置の開発については、患者数が多い肺がん等に対して有用性が期待され、実用化されれば事業化が大いに期待できる。
- 参画企業が責任を持って事業化推進するとの NEDO からの説明があり、また各 PJ からの説明内容から判断するに何れの PJ においても積極的な製品化が図られるものと期待できる。
 - いずれのサブプロジェクトも実用化・事業化に向けた取り組みがなされているし、ごく近いうちに市場に投入できるもの明確に示されている。
 - 実用化に関しては、製品のプロトタイプが完成している領域に関しては、その目処は十分たっているものと考えられる。それらの分野がそれぞれ情報を共有し、より有効かつ効率的な開発を行うことが必要である。

〈問題点・改善すべき点〉

- 臨床的有用性の検証が事業化の可否を決定すると思われる。国内外激しい競

争を考えると迅速性が重要である。

- いくつか医療機器としての見極めができていないテーマがある。特にソフトウェア・アルゴリズムの開発が医療機器としての新規性に貢献している場合には、情報科学の視点から見ても新規の手法、アルゴリズムが開発されたのか、それとも既知の手法ではあるがそれを当該課題に適用して顕著に有効であることが示されたのかは区別して説明されるべきである。このどちらかであればソフトウェア開発を中心とするものであっても医療機器開発と言えるが、単純にソフトウェア開発を行っただけのものでは当然そうとは言えない。

技術的なオリジナリティが見えないのも問題である。逆に技術としては面白くても市場が取れるのか不確かに思えるものもある。客観的な精査をする必要がある。

- それぞれのテーマ毎に連携企業における実用化の見通しを明確にすべきである。
- 短期間で開発されるものは、十分な競争力を持たず商品化されても競争力が不十分。一方、独創的な技術は、要素開発などに時間がかかり、商品化を急ぐと中途半端なものになる恐れがある。これらについて、制度的に対応する必要がある。また、パッケージとしての上市だけでなく、競争力のある部分をシステムの一部として提供することやノウハウの提供に絞るなど機動的に対処すべきである。
- 実用化、事業化をプロジェクトの目的として強調すればするほど、先行技術の無い革新的な技術開発がやりにくくなり、後追い改良型の見通しのつけやすい安易な事業がはびこるようになると思います。このような側面に配慮する必要があると思います。
- CTC では競合機器との競争ではなく、開発機器間で競合が生じる。
- [血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの開発]
 - ・ 全体として、1) 循環腫瘍細胞(CTC)検出技術開発、2) 遺伝子診断技術開発、のいずれにおいても既存のシステムと比較した優位性は示されたが、いずれの分野も世界中での競合が激しい分野であって日々研究が進められている。従って、事業として成立するためには、既存のシステムと比較して“圧倒的に”すぐれた革新的な技術が必要であり、これがなければ数年後の競合には勝てないと予測される。その意味で、1),2)のいずれにおいても、“圧倒的な”技術革新が認められない事業が散見され、事業間での選別と統合が必要と考えられる。具体的には、CTC 検出に関しては、既存の CellSearch システムと比較した優位性は示されているものの、CellSearch システムより優位である多くの競合製品が開発中であり、CellSearch システムそのものも数年先にも改良製品の発表が予想される中で、果たして本事業で開発中のシステムのすべてが事業化しうるか疑

問である。また、遺伝子診断技術に関しても、臨床検体からの高品質の品質保証付きの自動 RNA 分離が可能なシステム、というだけでは事業化の見込みは疑問である。

[画像診断システムの研究開発]

- ・ マルチモダリティ対応フレキシブル PET については、既に海外製品の PET-MRI は販売開始されており、海外では既に導入が進み、我が国でも導入が検討される段階である。これに対して本プロジェクトは未だにヒトに対する試作機も設計段階であり、競争の著しい市場において優位性が得られるか疑問である。また、“フレキシブル” PET-MRI の利点は、主として設置場所(と価格)面であり、国土の狭い我が国以外での市場獲得の可能性は低いと言わざるを得ない。また本システムを開発している島津製作所は MRI 装置の販売から撤退した経緯があり、会社として将来的に事業化計画をどのように具体化するかつについても不安が残る。また、PET-MRI の普及が今後徐々に進むとしても、どの程度の市場規模が期待できるか不明である。例えば、PET-CT と PET-MRI を比較した場合、MRI と比べて CT の方が空間分解能には優れ、特にがん死亡原因の第一位である肺癌では圧倒的に MRI よりも CT が有用である。脳や骨等においては MRI が優れると思うが、今後の PET-MRI 市場の広がりについて具体像が提示されなかった。更に、臨床家からみて市場のニーズとしては、PET-MRI や “フレキシブル” PET よりも、現在の PET 画像の解像度上昇、の方が優先度が高いと思われる。“フレキシブル” で現在と同等の画質の PET 装置と、スタンドアロンまたは CT 一体型でより鮮明な画像の PET 装置、が競合した場合、後者が選択されることが多いのではないか？フレキシブル PET 装置の実用化の見通しがついたことは評価できるが、事業化のためには、1) 現行の PET 以上の解像度、2) 海外製の PET-MRI と比較して価格面での相当な優位性、のいずれかまたは両者を実現したうえで、相当に機器開発を推進する必要がある。
- ・ 一方、“がん特性識別型分子プローブの研究開発”については、有望な分子プローブが多数開発されているが、事業として考慮した場合極めて有望な数種のプローブに絞って集中的に臨床試験で安全性と有用性を検証して商品化に持っていく必要がある。また、その他の分子プローブ(EGFR プローブ等)は十分な基礎実験の後に実用化を考慮してください。
- ・ “マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発”と“がんの特性識別型分子プローブの研究開発”の両プロジェクトの有機的な連携と共同研究を強く求めます。すなわち、新規分子プローブと“フレキシブル”対応 PET 装置を組み合わせた臨床開発を強く求めます。

[病理画像等認識技術の研究開発]

- ・ 病理画像など認識技術の研究開発に関しては、画像から問題の部分を目

動的に認識して解析を行い、診断書を作成するという自動診断機器の開発が究極的な目標と思われるが、今回の開発はその前段階として、客観的な形態データを用いて診断や予後予測を行う病理医を支援するシステムの開発と理解される。多くの特徴量を抽出して癌と非癌部の比較を行っていることが報告されたが、それらの要素技術の有用性を具体的に提示する段階には至っておらず、基礎的研究の範疇に入るとと思われる。がん診断や治療の選択にあたって有用な情報をどのような形式で提示するのかと言うことは具体的に示されていない。現在用いられている画像解析ソフトに勝る優位性をより強調すべきであり、臨床への情報提供が肝細胞癌の診断・治療にどのように寄与するかを明確にする必要がある。さらに、肝細胞癌のみを対象とした場合には市場規模が小さいため採算がとれるか疑問が残る。本システムをベースとして肺癌や乳癌などの症例数の多い癌腫への応用可能なシステムが構築できるかについては、将来展望が十分に示されたとは言えず、他の癌腫へも応用できる汎用性の高い技術開発を考慮すべきである。

- ・ 超高輝度蛍光性ナノ粒子については、間違いなく核となる革新技术であると思われるが、提示されたのは抗 HER2 抗体に結合させた免疫染色等少数である。原理的には多くの分子に結合させて多くの研究・臨床使用に応用できる技術であり、NEDO の一サブプロジェクトで検討するのは惜しい。

[高精度 X 線治療機器の研究開発]

- ・ 高度な機器を開発しても、放射線治療専門医が不足している我が国では“宝の持ち腐れ”になってしまう恐れがあり、マーケットは広がらない恐れがある。一方で、放射線治療の盛んな米国での販売を念頭に置くのであれば、米国の放射線治療医も巻き込んだ戦略も必要ではないかと感じる。
- 成果は市場やユーザーのニーズに合致しているかどうかについては、先行品との差別化ポイントが市場に受け入れられるかどうかということに尽きると思われる。高額診断・治療機器の場合、それが買い替えや新規導入するだけの魅力があるかどうかは他の審査員の先生方のご発言を聞いていると微妙に感じる。診断薬の場合に関しても既存薬に比べて被験者や技師・医師にとって新薬に置き換えるほどの魅力があるデータが現時点ではまだ十分に提示されていないので今後の試験結果に期待したい。
- 医療機器・薬剤の分野では、技術的に実用化・事業化できるとしても、単にそれだけではなく、競争力を持った製品にして世界市場で戦えるものにする必要がある。そのプロセスに確固たる戦略で望まれることを期待する。
- プロジェクト間の連携を強化し、より効率的に市場の要求あるはニーズに見合った開発を行う必要がある。

〈その他の意見〉

- がんの治療成績の向上が期待できるので社会的波及効果は大きい。技術的にも医療以外に応用可能なものもある。医療として波及するかどうかは臨床的有用性、規制や保険適応をクリアできるか、などが我が国では大きく影響する。海外での普及を先行させるという戦略も成り立つ。
- 医療機器、診断薬のビジネスは各国の規制、医療施策に大きく依存するところがあるため、国際市場開拓においては技術優位性のみでは対応できない部分もあると思われ、様々な国家レベルの側面支援も必要ではないか。
- 自前で事業化するだけでなく、必要な場合には、プロジェクトで開発した要素技術を海外メーカーと提携して世界市場に送り出す選択肢もあり得ると思う。

2. 個別テーマに関する評価結果

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

「研究開発成果」、「実用化、事業化の見通し」および「今後に対する提言」

本サブプロジェクトの事業計画が実現すれば、採血という患者への負担が極めて低い方法により、現行の診断技術(CT や FDG-PET 等の画像診断や血液中腫瘍マーカー等)では検出できない早期のがんや遠隔転移の検出が可能となる。同時に、遺伝子診断によりがん細胞の生物学的特性が明らかにされることにより、個別化治療の推進にもつながり、臨床的価値は極めて高い。

また、中間目標は概ね達成している。循環腫瘍細胞(CTC)検出技術開発は、主として既存の CellSearch システムの欠点である CTC 検出感度を向上させてより高感度で臨床的に有用な CTC 検出システムの開発を目指したものであり、その目的のために多方面からの適切なアプローチが行われている。遺伝子診断システム・装置開発では、当初の開発計画が2年以上前倒しとなって早期実用化が図れる段階に至ったことは十分に評価できる。

血中循環腫瘍細胞の検出について3つの方法を並立して行い、それぞれに成果を上げている点は興味深く、先行する CellSearch システムで検出困難ながん種において CTC 検出ができるなどの優位性がある。しかし、先行技術もあり、CellSearch システムより優位である多くの競合製品が開発中であり、CellSearch システムそのものも数年先にも改良製品の発表が予想される中で、事業として成立するためには、単に検出のみではなく、既存のシステムと比較して“圧倒的に”すぐれた革新的な技術が必要であり、これがなければ数年後の競合には勝てないと予測される。その意味で、“圧倒的な”技術革新が認められない場合は、テーマの選別、統合が必要と考えられる。

事業化が可能であるかを規定する市場価値は臨床的有用性の証明によると思われる、多数例での検討を早急に行うべく体制を整える必要がある。

〈肯定的意見〉

- 中間目標は概ね達成している。一部は24年度中にずれ込むが大きな遅れはない。
単に CTC の計数から質的診断へ移行することにより、CTC 検査の意義がより明確になっていくと思われる。開発自体は順調に行われている。
- 血中循環腫瘍細胞の検出について3つの方法を並立して行い、それぞれに成果を上げている点は興味深い。先行する CellSearch システムで検出困難ながん種において CTC 検出ができるなどの優位性がある。血中がん遺伝子診断では計画を前倒しして市場への投入を先行させるとのことなので期待がもてる。総じてこのサブプロジェクト全体はがんの進行に対して新しい科学的なデータを出すことにつながり、がん治療に広範な波及効果をもたらすと

考えられる。

- 臨床施設との連携により、機器の評価が進められていることは望ましい。
- 遺伝子診断システムの開発（血中 RNA 検出）ならびに CTC 検出装置開発の少なくとも 1 社は実用化に非常に近い所まで来ており、開発成果には大いに期待できると思います。
- CTC の 3 テーマはいずれも基本技術の質は高い。CTC 機器のみでなく、他分野での展開も視野に置いて開発すべきである。
- がん治療成績向上のためには、がんの早期診断とともに個々の患者のがんの生物学的特性に基づいて最適化された治療(個別化治療)を行うことが重要である。本サブプロジェクトは、1) 血液中に存在する微量ながん細胞(循環腫瘍細胞 CTC)を高感度に検出して早期診断を目指すとともに、2) 検出されたがん細胞(CTC)から高品質な遺伝子を自動精製して再現性のある遺伝子解析を可能とする、システムの構築を目指したものである。本サブプロジェクトの事業計画が実現すれば、採血という患者への負担が極めて低い方法により、現行の診断技術(CT や FDG-PET 等の画像診断や血液中腫瘍マーカー等)では検出できない早期のがんや遠隔転移の検出が可能となる。同時に、遺伝子診断によりがん細胞の生物学的特性が明らかにされることにより、個別化治療の推進にもつながり、臨床的価値は極めて高い。すなわち、本サブプロジェクトは、学術的・臨床的価値とともに臨床現場や薬剤開発現場等の幅広く市場ニーズが高く、NEDO 事業として推進する価値が高いと評価できる。本サブプロジェクトは、1) 循環腫瘍細胞(CTC)検出システムの開発と、2) 遺伝子診断システムの開発、に大きく分かれており、個別に開発が進められている。

1) 循環腫瘍細胞(CTC)検出技術開発

- ・ 循環腫瘍細胞(CTC)は原発巣から遊離して血液中を循環する腫瘍細胞であり、通常の診断装置(CT や FDG-PET 等)では遠隔転移が検出できないような早期から血液中には CTC が存在することが知られている。従って、血液中に存在する微量の腫瘍細胞(CTC)が検出できれば、がんや遠隔転移の早期発見につながり、臨床的価値は極めて高いと期待される。従来、多くの CTC 検出システムの開発が行われてきたが、大量の血液細胞の中に混入した微量の腫瘍細胞(CTC)を再現性を持って検出することは容易ではなく、CellSearch システムが臨床的に用いられている唯一の装置である(但し米国のみ)。
- ・ CellSearch システムは、上皮細胞のマーカーである EpCAM に対する抗体を用いて、血液中を循環する腫瘍細胞(循環腫瘍細胞/CTC)を分離するシステムである。肺癌・胃癌・大腸癌・乳癌等の患者数の多い悪性腫瘍は上皮由来であるため、腫瘍細胞は細胞表面に EpCAM を発現しており、抗 EpCAM 抗体を用いて捕捉可能である。しかしながら、本来上皮に由

来する腫瘍細胞も、血液中に入ると上皮の性質を失って EpCAM 発現が減弱または消失する(上皮間葉移行/EMT)ことが知られており、このような腫瘍細胞は抗 EpCAM 抗体で捕捉することが困難となる。既存の CellSearch システムは血液中循環腫瘍細胞の検出感度が不十分であり(全例で CTC が陽性になると予想される臨床的に明らかな遠隔転移がある症例でも、CellSearch システムによる CTC 陽性率は 50-70%程度)、その理由として EpCAM 発現が低下～消失している腫瘍細胞を捕捉できないことが指摘されている。また、骨肉腫や悪性リンパ腫等の上皮細胞に由来しない悪性腫瘍(肉腫)は、もともと上皮細胞マーカーである EpCAM を発現していないために、抗 EpCAM 抗体を用いた CellSearch システムでは原理的に CTC を検出することは不可能である。

- 本サブプロジェクトは、主として既存の CellSearch システムの欠点である CTC 検出感度を向上させてより高感度で臨床的に有用な CTC 検出システムの開発を目指したものであり、その目的のために多方面からの適切なアプローチが行われている。つまり、オンチップ・東ソー・コニカミノルタはいずれも EpCAM に依存しない CTC 検出システムの開発を目指したものであり、既存の CellSearch システムでは検出できない EpCAM 陰性の腫瘍細胞(CTC)も検出可能であり検出感度の改善が期待できる。また、東北大学は、CTC 分離のための磁気ビーズの改良とこれを組み込んだ独自の国産 CTC 検出システム構築に取り組み、既に基礎検討を終えており CellSearch よりも安価にかつ高感度の CTC 検出システムが期待できる。
- 特に、東ソーとコニカミノルタのシステムは、血液中に存在する腫瘍細胞(CTC)を白血球等の正常細胞とともに独自の技術でチップ上に全て展開するという優れた先進的な技術をもとにしたシステムであり、EpCAM 非依存性に腫瘍細胞(CTC)を高感度に検出できるとともに、展開された個々の腫瘍細胞の生物学的特性(遺伝子発現異常など)を in situ に検討しうる点で、極めて先進的かつ臨床応用や事業化が期待できる。

2) 遺伝子診断システム・装置開発

- 本システムは、高品質の RNA 精製とその品質保証を自動化したシステムである。RNA は容易に壊変するために、臨床検体からの RNA 抽出と精製の際には収量や品質の低下が生じやすい。このために遺伝子発現解析を行っても再現性や信頼性に乏しく、肺癌や胃癌等の多くのがんでは遺伝子発現変化の臨床応用は実用化されていないのが現状である。従って、品質保証付きの高品質の RNA を自動精製する本システムが実用化されれば、がんにおける遺伝子診断が飛躍的に進むことが期待される。
- これまでの研究開発により、RNA 自動精製と品質保証を一体化した自動化システムの試作機が既に製作され、また本システムを用いてがん細胞

株から自動精製された RNA の品質が電気泳動やマイクロアレイによる発現解析実験の結果から確認されている。このような成果に基づいて、当初の開発計画が2年以上前倒しとなって早期実用化が図れる段階に至ったことは十分に評価でき、実用化の見通しは十分であると期待される。

- 参画企業の熱意・努力もあり多くの PJ で製品化の見通しは立っていると思われる。
- 血中循環がん細胞については、ポテンシャルの非常に大きい分野である一方、現段階では、実際の臨床でどの手法が優れ、また将来の発展性があるのかは必ずしも見通せない状況である。したがって、3手法を並行して進められているのは大きなプラスとして評価できる。
- CTC 検出を目標として、より効率的 sorting 法の開発、EpCAM 非依存性の定量的 CTC 検出法、あるいは細胞診断チップあるいは細胞チップとマルチ染色による CTC の可視化、と様々な技術が現実的に応用可能なレベルに近づいている。

〈問題点・改善すべき点〉

- 製品化は問題ないとして、事業化においては海外でも競合機種が開発が行われているため、臨床的有用性の証明が必須と思われる。情報収集と情報発信を十分に行うことが望まれる。
- 実用化、事業化に向けて、製品としてのがん診断装置にどの手法を組み込むかの決断が必要であり、そのうえで商品開発、臨床治験の計画などを具体化する必要がある。残された技術について（基礎医学としての知見は得られているので）どのように措置してゆくかも慎重に考慮することが望まれる。
- CTC 検出については先行技術もあるので、単に検出のみでは新規市場参入は容易ではないため、回収できた CTC を用いた診断までみずえた研究開発を加速させる必要がある。
- CTC 検出、新規抗体ビーズ開発、血中 RNA 検出とそれぞれがばらばらな動きであり、何らかの相互交流があっても良いのではないかと思います。
- CTC は後追い機器の開発であり、迅速な製品化が必要である。機器の検証方法にも工夫が必要である。

- 全体として、1) 循環腫瘍細胞(CTC)検出技術開発、2) 遺伝子診断技術開発、のいずれにおいても既存のシステムと比較した優位性は示されたが、いずれの分野も世界中での競合が激しい分野であって日々研究が進められている。従って、事業として成立するためには、既存のシステムと比較して“圧倒的に”すぐれた革新的な技術が必要であり、これがなければ数年後の競合には勝てないと予測される。その意味で、1),2)のいずれにおいても、“圧倒的な”技術革新が認められない事業が散見され、事業間での選別と統合が必要と考

えられる。具体的には、CTC 検出に関しては、既存の CellSearch システムと比較した優位性は示されているものの、CellSearch システムより優位である多くの競合製品が開発中であり、CellSearch システムそのものも数年先にも改良製品の発表が予想される中で、果たして本事業で開発中のシステムのすべてが事業化しうるか疑問である。また、遺伝子診断技術に関しても、臨床検体からの高品質の品質保証付きの自動 RNA 分離が可能なシステム、というだけでは事業化の見込みは疑問である。

本サブプロジェクトの事業計画目標は、“採血という患者への負担が極めて低い方法により、現行の診断技術では検出できない早期のがんや遠隔転移を血液中に存在する微量の腫瘍細胞(CTC)の検出により診断し、同時に CTC や血液中遊離核酸からの遺伝子診断により個別化治療の推進する”、という高い目標のもとに NEDO 事業として多額の資金が投入されている。この目標のもとに、1) 循環腫瘍細胞(CTC)検出システムの開発と、2) 遺伝子診断システムの開発、の事業が行われ、更に 1)は四つの事業に細分化され、個別に開発が進められている。個々の事業については確かに進行している事業もあるものの、全体として本来の事業計画目標に向かって各事業間の協力関係が全く見られないことが問題である。例えば、1)については、血液からの CTC 検出には、“血液からの CTC 濃縮(CTC 分離(CTC の検証”、の三段階が必要であるが、4つの事業者が別々に三段階のそれぞれに開発を進めており相互の有機的なつながりがない。また、1)と 2)は本来連続した事業であるはずであるのに、事業目標に向かった相互間での協力が無い。

つまり、CTC 検出の各事業者間、更に遺伝子診断事業、との間の協力関係に乏しく、事業全体のマネジメントに問題があると考えられる。

- CTC の領域では Veridex 社 1 社が世界市場で製品をリリースしており、それとの差別化を試みているが、一方で世界では他に追撃している企業が 16 社ほどあり、これらの企業の動向も良く調査して製品に反映すべきと考える。
- 血中循環がん細胞について、早期に、多くの種類の疾患の臨床検体を用いて装置の性能評価を行い、多様な病態の患者さんからの検体に対応できるよう改良を続けることが必要である。そのようなブラッシュアップによって臨床の場から信頼される手法として確立することができるであろう。
- 特に CTC 検出法に関しては、EpCAM 依存性あるいは非依存性のシステムどちらを主に構築すべきかを明らかにすることが、投資効率の向上につながると考えられる。RNA 増幅に関しては、実用化可能なレベルに達していると考えられ、CTC 検出技術との擦り合わせが必要であると考えられる。

〈その他の意見〉

- ・ 事業化が可能であるかを規定する市場価値は臨床的有用性の証明によると思われ、多数例での検討を早急に行うべく体制を整える必要がある。

- ・ 上記（手法の決定と他技術の展開）の判断にあたり、NEDO を含むやや広い視点からの議論・評価も必要になるのではないか。
- ・ 臨床検体を用いた解析については臨床施設における臨床研究としての承認が必要であるが、事業原簿からは詳細不明であるので、各プロジェクトにおいて念のため確認されたい。
- ・ 新規抗体ビーズ開発は、企業が付いていないことも予算規模も中途半端です。このサブプロジェクトの中で企業との連携をつけ、予算措置を講ずるようなことを、NEDO が主体的に考えても良いのではないのでしょうか。たとえば、CTC3 社に援助した分を 2 ないし 1 社に減額し、その分をこちらと組んだ企業に回すなど検討の余地はないのでしょうか。
- ・ <問題点・改善すべき点>で述べたとおり、4つの事業者が独立して行っている CTC 検出事業の選別と相互協力による事業統合が求められる。例えば、CTC 検出の三段階のうち、CTC 分離検出に関しては革新的な技術と考えられる東ソーやコニカミノルタの CTC 展開システムを核とし、CTC 濃縮にオンチップ社の CD45 による negative-selection の自動システムを組み合わせる、といった相互共同開発が望ましい。また、1) CTC 検出と 2) 検出された CTC からの遺伝子精製、間の相互協力も必要である。以上を複合することにより、市場で競争力を有する事業化が期待できる。

研究開発されたそれぞれのシステムの優位点をユーザーの立場に立ったアピールも必要である。つまり、新たに開発されたシステムを用いると従来の臨床診断システムと違ってどのようなことが可能になるのか、等の将来の可能性を含めての臨床的あるいは薬剤開発上の利用法について幅広く検討して提示することが市場拡大と事業化には重要である。そのためには今後、研究成果を幅広く国内の臨床・研究機関と共同研究を行ってユーザーの意見を聞きながら研究開発を進めることが重要であると考えます。

以上の事業の選択と各事業間の協力関係の構築、また広く研究開発を公開して“**All Japan**”として事業化に取り組むためには、NEDO やプロジェクトリーダーの強力なリーダーシップを期待します。

- ・ 事業設定の在り方をどうするのか良く考える必要があるかと思えます。①初期には同じテーマを平行させて競合させ、中間期に評価・絞り込みを行い、後期に一本化するやり方②最初からテーマの選択と集中を行うやり方③なるべくたくさんのテーマを採択し、とりあえずのきっかけだけを与えて後は参画団体に任せるやり方。
- ・ 特に CTC 検出法に関しては EpCAM 依存性あるいは非依存性のシステムを主に構築すべきかを明らかにすることが、投資効率の向上につながると考えられる。RNA 増幅に関しては、実用化可能なレベルに達していると考えられ、CTC 検出技術との擦り合わせが必要。

2.2. 画像診断システムの研究開発

「研究開発成果」、「実用化、事業化の見通し」および「今後に対する提言」

PET を用いたがん診断の精度を上げることは早期がんの発見にとって現在知られている極めて有用な手法であることから、MRI と組み合わせられるフレキシブルPETの開発と新しい感度の高い分子マーカーの開発はどちらも重要なテーマである。また市場ニーズも見込まれることから、このプロジェクトの意義は大きくPET 機器と分子プローブにつき、信頼性のある研究開発結果が提示されている。

フレキシブルPET は、世界市場に受け入れられるポテンシャルがある。多数の分子プローブが開発され蓄積されており、臨床応用に期待が持たれる。

PET-MRI 開発に当たっては、1) MR 磁場の中でのPET 撮影である、2) MRI 装置等に着脱するためにPET 部が部分リングである、という点が通常のPET(-CT)装置と比較して開発が困難な点であるが、既にこれまでの研究開発により良好なPET 画像が得られることが確認されている点は評価できる。

また、がん特性識別型プローブとして、既に10種類以上のプローブの試作とその自動合成装置が開発されており、研究開発は進んでいると評価できる。

しかしながら、現状としては、本サブプロジェクトの実用化の目処はまだたっていないと言わざるを得ない。“がん特性識別型分子プローブの研究開発”については、有望な分子プローブが多数開発されているが、事業として考慮した場合極めて有望な数種のプローブに絞って集中的に臨床試験で安全性と有用性を検証して商品化に持っていく必要がある。EGFR プローブ等の分子プローブは十分な基礎実験の後に実用化を考慮して欲しい。「マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発」と「がんの特性識別型分子プローブの研究開発」から構成され、がん特異的かつその特性を識別する画像診断システムの研究開発を目標としている。がん診断技術の進歩と個別化医療の推進に重要な意味をもつだけに、両者間の連携がないことが問題である。PET は、やはり分子プローブの開発なくして、現状を打開することは困難である。分子プローブの開発が未だ種々手探りな状況であることは否定できない。より安定、高頻度に一定のがん種で発現する分子プローブを早期に決定し、PET 技術との擦り合わせを行う必要がある。

また、PET の開発目標、ゴールの設定がメーカーの視点だけで考えられているような印象を受ける。ユーザーの立場からのこんな使い方ができないか、といった従来のPET では考えられていない文字どおりのフレキシブルな使い方への要望の調査、さらにはニッチ市場の調査研究が乏しく、機械はできたけど1台も売れなかったということにならないよう、事業化に向けた更なる戦略を構築していただきたい。

〈肯定的意見〉

- フレキシブルPETに関しては平成26年に臨床試験を開始できるプロトタイプ作成となっており、当初の目標は達成できる見込みである。
がんの特性識別型分子プローブは平成24年中にはインビボ評価を終え、26年には安全性評価を終えて商品化の予定であり、最終目標の達成は可能である。このようなプローブが臨床応用されるようになれば、がんの診断に大きく寄与すると思われる。フレキシブルPETと組み合わせればさらに診断精度の向上が期待できる。
- PETを用いたがん診断の精度を上げることは早期がんの発見にとって現在知られている極めて有用な手法であることから、MRIとも組み合わせられるフレキシブルPETの開発と新しい感度の高い分子マーカーの開発はどちらも重要なテーマである。また市場ニーズも見込まれることから、このプロジェクトの意義は大きい。
- 診断装置については、他のモダリティとの融合を図っている点がユニークである。
- PETの開発、プローブの開発いずれも順調な進捗を見せており、具体的な成果が得られつつあると思います。
- 本サブプロジェクトは、“マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発”と“がんの特性識別型分子プローブの研究開発”から構成され、がん特異的かつその特性を識別する画像診断システムの研究開発を目標としており、がん診断技術の進歩と個別化医療の推進に重要な意味をもつ。それぞれのプロジェクトについては以下の通り先進的な研究開発が進んでおり評価できる。
 - 1) マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発
 - ・ FGD-PET はがんの診断において重要な役割を果たしているが、現行のPET診断システムはPET単独またはCTと一体化したPET-CT装置が主流である。一方で、脳や骨病変の形態学的描出にはMRIが優れており、MRIと一体化したPET-MRI装置も海外では開発され我が国でも今後導入が進むものと期待される。しかしながらPET-MRI装置は極めて高価であるうえに設置に広大な場所が必要であり、土地の制約のある日本の都市部での導入には困難が予想される。本プロジェクトでは、既存のMRI等の画像診断機器に追加して組み合わせて使用することのできる“フレキシブル”PET撮影装置の開発を目標としている。
 - ・ “フレキシブル”PETが実用化されれば、新規にPET-MRIを購入しなくても既存のMRIに追加してPET-MRI診断が可能となるため、費用や設置場所などの面で非常に有利であり、特に国土の狭い我が国の都市部での需要が期待できる。
 - ・ PET-MRI開発に当たっては、1) MR磁場の中でのPET撮影である、2)

MRI 装置等に着脱するために PET 部が部分リングである、という点が通常の PET(-CT)装置と比較して開発が困難な点であるが、既にこれまでの研究開発により良好な PET 画像が得られることが確認されている点は評価できる。

2) がんの特性識別型分子プローブの研究開発

- ・ 現在臨床で用いられている PET のトレーサー(プローブ)は FDG であり、糖代謝を指標として“がん”病巣の検出が行われる。従って、糖代謝が盛んな炎症部位ではがんが存在しなくても FDG 異常集積が認められ、逆に糖代謝が低い高分化がん等ではがんが存在しても FDG 集積は陰性となる。また、FDG ではがんの存在が示唆されても、その生物学的特性の判定は行えない。本プロジェクトは、このような従来の FDG-PET の欠点を克服すべく、がんにより特異的かつがん特性識別型の分子プローブの開発を目指したものであり、がんのより正確な診断とがんの特性に応じた個別化医療の進歩のために極めて有用なプロジェクトであると期待できる。
 - ・ がん特性識別型プローブとして、既に 10 種類以上のプローブの試作とその自動合成装置が開発されており、研究開発は極めて進んでいると評価できる。特に、低酸素領域に特異的に集積する低酸素分圧プローブや低酸素誘導因子(HIF-1)プローブは、低酸素領域を同定することにより放射線治療計画にも有用性が期待される。
- PET スキャナー、自動合成装置、診断薬すべての事業が NEDO の責任ステージ内では目標を達成するものと思われる。
 - PET 機器と分子プローブにつき、信頼性のある研究開発結果が提示されている。フレキシブル PET は、世界市場に受け入れられるポテンシャルがある。多数の分子プローブが開発され蓄積されており、臨床応用に期待が持たれる。
 - フレキシブル PET データが検出器配置の工夫等により従来 PET と同等以上の病変検出能が得られることが確認できたこと、またプロトタイプ機の検討が行われたことは、PET と他の診断機器の同時使用をイメージする上で重要であると考えられる。分子プローブも、多種にわたり合成はされている。

〈問題点・改善すべき点〉

- フレキシブル PET の市場参入は早いほどよいと思われるが、開発が順調に進むかが鍵である。
- PET-MRI は市場にシーメンス等からすでに製品が出ていて市場の注目を集めていることから、技術の優位性の確保をどこで行うかが重要。また TOF によって本当に精度の高い画像が得られるなら画像診断に画期的な転換をもたらす。分子マーカーの開発と相補って日本発のイノベーションが生まれ

る方向で戦略を立てていただきたい。

- 開発中の分子プローブについての実用化のシナリオが不明瞭な印象を受けた。PET 検査に求められるニーズを踏まえてのプローブ開発が必要。
- PET の開発目標、ゴールの設定がメーカーの視点だけで考えられているような印象を受けます。ユーザーの立場からのこんな使い方ができないか、といった従来の PET では考えられていない文字どおりのフレキシブルな使い方への要望の調査、さらにはニッチ市場の調査研究が乏しいような気がします。機械はできたけど1台も売れなかったということにならないよう、事業化に向けた更なる戦略を構築していただきたいと思います。
- “マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発”と“がんの特性識別型分子プローブの研究開発”の個々のプロジェクトについてはそれぞれ一定の成果が得られているが、両者間の連携が問題である。本来であれば、後者のプロジェクトで開発された新規プローブを用いて、前者のマルチモダリティ PET での描出を行い、新しいシステムを開発する予定であるはずなのに両者間の共同研究が全くなされていない。個々のサブプロジェクトについての問題点は以下の通り。

1) マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発

- ・ 既に海外製品の PET-MRI は販売開始されており、海外では既に導入が進み、我が国でも導入が検討される段階である。これに対して本プロジェクトは未だにヒトに対する試作機も設計段階であり、競争の著しい市場において優位性が得られるか疑問である。また、“フレキシブル”PET-MRI の利点は、主として設置場所(と価格)面であり、国土の狭い我が国以外での市場獲得の可能性は低いと言わざるを得ない。また本システムを開発している島津製作所は MRI 装置の販売から撤退した経緯があり、会社として将来的に事業化計画をどのように具体化するかつについても不安が残る。
- ・ また、PET-MRI の普及が今後徐々に進むとしても、どの程度の市場規模が期待できるか不明である。例えば、PET-CT と PET-MRI を比較した場合、MRI と比べて CT の方が空間分解能には優れ、特にがん死亡原因の第一位である肺癌では圧倒的に MRI よりも CT が有用である。脳や骨等においては MRI が優れると思うが、今後の PET-MRI 市場の広がりについて具体像が提示されなかった。
- ・ 臨床家からみて市場のニーズとしては、PET-MRI や“フレキシブル”PET よりも、現在の PET 画像の解像度上昇、の方が優先度が高いと思われる。“フレキシブル”で現在と同等の画質の PET 装置と、スタンドアロンまたは CT 一体型でより鮮明な画像の PET 装置、が競合した場合、後者が選択されることが多いのではないか？
- ・ 本事業計画によると、研究開発目的は MRI 等の既存の画像診断装置に追

加して組み合わせることのできる“フレキシブル”な機器であると同時に、FDG 以外の多様なトレーサーに対応できる“マルチモダリティ対応”の機器の開発である。しかしながら“がんの特性識別型分子プローブの研究開発”という一方のサブプロジェクトとの連携が全く行われていず、これらに対応した“マルチモダリティ対応”機能についての研究成果が示されなかった。

2) がんの特性識別型分子プローブの研究開発

- ・ 試作されたがん特性識別型プローブは 10 種類以上の多岐にわたるが、その臨床的有用性は不明である。いくつかの分子プローブについては、これまでに *in vivo* や *invitro* でのプローブの有用性を示唆する実験結果は提示されているが、少数の特定のがん細胞株を用いた実験結果であり、果たして結果を一般化することが可能かどうか不明である(例えば、低分子プローブは真に腫瘍の低酸素領域に集積し、正常組織には集積しないのか?)等については全く不明である。
- ・ また本サブテーマは、多くの分子プローブに対応する“マルチモダリティ”対応 PET 装置の開発とセットで行われているはずである(少なくとも事業計画では)。こちらとの共同開発はどのようになっているのか、状況が不明である。
- ・ 肺癌では EGFR プローブを合成し活性評価の予定、とのことであるが、肺癌での EGFR チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI、ゲフィチニブやエルロチニブ)の効果を規定する因子は EGFR 発現ではなく EGFR 変異である。EGFR プローブにより EGFR-TKI の効果が予測されるためには、EGFR 変異特異的に EGFR プローブの集積が必要であるが、原理的にそのようなことは可能かどうか疑問ではある。
- 参画企業が責任を持って推進するのであろうが、課題としては市販までのプロセス(許認可、開発)の道のりが期間・費用の点で大変であると思われる。
- フレキシブル PET は、他の画像機器と容易に組み合わせられるが、その使い勝手の良さに成否がかかっている。ソフトウェア面の開発が非常に重みを持つと思われる。特に融合画像の精度と操作性、他の画像を用いた PET 吸収補正の完成度が重要である。
- PET に関しては、やはり分子プローブの開発なくしては、現状を打開することは困難であると考えられる。分子プローブの開発が未だ種々手探りな状況であることは否定できない。より安定、高頻度に一定の癌種で発現する分子プローブを早期に決定し、PET 技術との擦り合わせを行う必要がある。それにより一定の成果は得られる可能性がある。

〈その他の意見〉

- ・ 分子マーカーも PET も最終製品供給、薬事承認から市場投入までのロード

マップを早急に作成してほしい。医療画像の他分野（市場）への波及効果も大きいと思われる。

- ・ イメージングデータ処理はデータ量の増大と共に重要な領域であるので、一層積極的な取り組みが望まれる。
- ・ PET は製品化のプロセスを加速すべきである。分子プローブはターゲットを絞って開発を進めるべきである。
- ・ “マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発” については、フレキシブル PET 装置の実用化の見通しがついたことは評価できるが、事業化のためには、1) 現行の PET 以上の解像度、2) 海外製の PET-MRI と比較して価格面での相当な優位性、のいずれかまたは両者を実現したうえで、相当に機器開発を推進する必要がある。一方で、“マルチモダリティ対応” については検討が行われていない。

一方、“がん特性識別型分子プローブの研究開発” については、有望な分子プローブが多数開発されているが、事業として考慮した場合極めて有望な数種のプローブに絞って集中的に臨床試験で安全性と有用性を検証して商品化に持っていく必要がある。また、その他の分子プローブ(EGFR プローブ等)は十分な基礎実験の後に実用化を考慮してください。

“マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発” と “がんの特性識別型分子プローブの研究開発” の両プロジェクトの有機的な連携と共同研究を強く求めます。すなわち、新規分子プローブと “フレキシブル” 対応 PET 装置を組み合わせた臨床開発を強く求めます。

- ・ 機器開発・診断薬開発は期間・資金がかかる事業なので NEDO でその事業スキームのどこまでをどのような点（許認可支援等）でカバーするのかももう少し検討が必要と思われる。さもなくば中途半端な投資に終わる危険性がある。
- ・ 現状としては、同プロジェクトの実用化の目処はまだたっていないと言わざるを得ない。総力をあげて分子プローブ領域で一定の成果を出す必要があるが、その際 PET 技術との連携、また CTC 検出技術との連携は不可欠な要素である。

2.3. 病理画像等認識技術の研究開発

「研究開発成果」、「実用化、事業化の見通し」および「今後に対する提言」

本サブプロジェクトは“定量的病理診断技術の研究開発”と“1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発”から構成されており、それぞれにおいて一定の成果が得られていることは評価できる。特に、1粒子蛍光ナノイメージングの研究開発においては、これまでにテーマの核となる超高輝度蛍光ナノ粒子が開発されており、極めて高く評価できる。がんの分子生物学的特性を定量評価することが可能となり、がん治療の個別化に大きな役割を果たすことが期待できる。

デジタル化した病理画像の定量的解析手法、画像認識システムの開発により、病理診断支援を行い、正確な予後予測を行うことは臨床的にも大きな意義がある。早期肝細胞癌は病理診断が困難であり、それに対象を絞って取り組むことは正しい戦略である。我が国では肝細胞癌の病理像についての知識が集積しており、その知識を有効に生かせば世界的にも先進的な病理診断支援システムの構築が可能で、世界市場でも主導権を握れる可能性が高い。しかし、肝細胞癌のみを対象とした場合には市場規模が小さいため採算がとれるか疑問が残る。本システムをベースとして肺癌や乳癌などの症例数の多い癌腫への応用可能なシステムが構築できるかについては、将来展望が十分に示されたとは言えず、他の癌腫へも応用できる汎用性の高い技術開発を考慮すべきである。

また、定量的病理診断に関しては、システムの優位性あるいは臨床との連携関係が具体的に提示されていないため、肝細胞癌の臨床にどのように寄与するかを示す必要がある。画像認識・解析システムについては、既存システムを利用した場合に比べて、技術的な目標レベルが高いとは言えない。開発製品の需要については、国内だけでなく海外を含めて綿密な市場調査を行いユーザーニーズの把握に努めるべきである。実施者が想定している本システムの課金制度は国内の保険制度に馴染まないため、採算のとれるビジネスモデルの構築が必須である。

革新的技術である“超高輝度蛍光性ナノ粒子”については開発を加速するとともに、1粒子蛍光イメージングの早急な事業化へ向けて臨床試験を行うべきである。

〈肯定的意見〉

- 中間目標は達成可能である。成果も上がっている。1粒子蛍光イメージングはその応用範囲も広く、事業化が期待できる成果である。
- 病理画像の解析、定量的評価という分野はこれまで必ずしも精力的に進められてきた分野とは言えないので、新しい技術開発それ自体は有用であると思われる。

- 一定の成果は上がっているものの、事業化に向けてはさらに付加価値を高められたい。
- 画像認識、パターン認識は従来、機械の手が最も入りにくい部分と思われていましたが、IT化が進むことにより、放射線画像で先行しているコンピュータ支援診断などの研究が進むと期待されます。
- 病理診断の統合・システム化が達成される。
- 本サブプロジェクトは“定量的病理診断技術の研究開発”と“1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発”から構成されており、それぞれにおいて以下の通りの成果が得られていることは評価できる。特に、後者のプロジェクトにおいて革新的な“超高感度蛍光性ナノ粒子”が開発されたことは極めて高く評価できる。

[定量的病理診断技術の研究開発]

- ・ がんの病理診断は、最終的には病理医による“アナログ”診断であり、病理医の経験やスキルに大きく左右される。また最近の病理医不足のために病理診断そのものに支障をきたすことも少なくなく、特に病理医不足が深刻な地方での病理診断支援システムが求められる。本プロジェクトは、特に診断が困難とされる肝細胞癌について、病理標本をコンピュータによりデジタル解析して病理診断支援システムの構築を目指したものであり、熟練した病理医の不足した地域においても遠隔病理診断支援が可能となる点で臨床のニーズは極めて高い。
- ・ 本プロジェクトにおいては、デジタル診断の基礎となる病理標本の集積とこれに基づいたがん診断支援アルゴリズムが構築されており、実用化に向けて事業が推進されている点は高く評価できる。

[1粒子蛍光ナノイメージング]

- ・ 本サブプロジェクトではがん関連分子を、一分子レベルで観察可能な蛍光ナノイメージングシステムの研究開発を目的としており、これが実現すればがんの分子生物学的特性をより精密に定量評価することが可能となり、がん治療の個別化に大きな役割を果たすと期待される。
 - ・ これまでに本サブプロジェクトの核となる、超高輝度蛍光性ナノ粒子が既に開発され、革新的技術が示されていることは極めて高く評価できる。
- 計画に沿って目的とする研究成果があげられていると思われる。
 - 病理診断の定量的解析手法・画像認識システムの開発は急務かつ重要なテーマであり、本プロジェクトの枠組みで精力的に取り組まれていることに大きな意義がある。今回、画像認識解析システムの開発にあたって、対象疾患を絞って、肝細胞癌に集中的に取り組まれていることは正しい戦略である。わが国は肝細胞癌の診断治療について、欧米に対してアドバンテージを持っており、病理診断システムの構築に当たっても、主導権を握ることができる。実用化・事業化は間違いなく可能であると思う。

粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん診断についても独自性のある価値の極めて高い技術である。

- 定量的病理診断では、基本的技術としてデジタルスライドのデータベース化や肝腺維化の定量化など行われ、ナノイメージング研究では基本的な技術である蛍光ナノ粒子の実用が行われた。

〈問題点・改善すべき点〉

- 肝細胞癌のみを対象にしており、今回開発される技術の汎用性の検証も視野にいれることが望ましい。
予後予測などの解析結果に対して課金を行うというビジネスモデルは病理分野では普及していない。保険からの支払いは可能性が低いので、課金金額の設定、課金の対象、需要は国内・海外でどれくらいあるのかを十分に調査した上で、ビジネスが成り立つかを検討する必要がある。一方で、臨床例を用いてこのような形での貢献が医療現場でも有用であることを臨床医に認識してもらう努力を続けて行くことが必要であると思われる。
- 定量的病理診断については研究開発で何が新規性なのかを明確に示し、それを差別化材料にしない限り、既存ソフトウェアシステムの拡張であって医療機器開発としての価値がないのではないかとと思われる。1粒子蛍光についてはいくつかの手法と実用化が検討されているが、この市場ニーズまで含めて重要性・有効性を検証する必要がある。また両者の関係が希薄に感じられ、1粒子蛍光にとって病理診断支援システムが有効／必須とも思えない。
- 病理診断システムについては分子診断あるいは蛍光プローブ像との統合などで付加価値を高められるとよい。
- 病理画像認識・解析システムの開発において、既存の要素技術を利用した開発であり、新規性も認められるものの、画期的というわけではない。到達成果のレベルとしては、実用化を目指すという期待値からは高いとは言えないと思います。また普及性や市場性についても、期待できない印象を受けます。
- 放射線診断や臨床検査など他の診療支援部門と比較すると病理診断関係は市場が小さいので他分野への応用を視野に入れた開発が望まれる。
- 本サブプロジェクトは“定量的病理診断技術の研究開発”と“1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発”から構成されており、本来は両者が有機的に連携してプロジェクト全体の目標である“がんの早期診断”技術を開発するはずである。両研究を一つの傘の下に入れること自体に無理があったかも知れないが、今後は協力関係や共同開発の模索を行い、融合化を目指すべきである。また、プロジェクト全体の目標である“早期がんの診断”における有用性を臨床例を用いて示してほしい。

[定量的病理診断技術の研究開発]

- ・ 画像認識・解析システムについては、既存システムを利用した場合に比べて、技術的な目標レベルが優れて高いとは言えない。本システムの基になる e-pathologist の有用性、正診率、現在の収益などについて具体的に示す必要がある。また、本プロジェクトの特徴はデジタル“定量”評価に基づいた病理診断支援と考えられ、また、多くの特徴量を抽出して癌と非癌部の比較を行っていると報告されたが、それらの要素技術の有用性を具体的に提示する段階には至っておらず、基礎的研究の範疇に入ると思われる。癌部と非癌部の差をどのように表現し、予後予測に有用な指標をどのように臨床医に提示するのかという詳細を明確にする必要がある。
- ・ 肝細胞癌のみを対象とした場合には市場規模が小さいため採算がとれるか疑問が残る。本システムをベースとして肺癌や乳癌などの症例数の多い癌腫への応用可能なシステムが構築できるかについては、将来展望が十分に示されたとは言えず、他の癌腫へも応用できる汎用性の高い技術開発を考慮すべきである。

[1 粒子蛍光ナノイメージング]

- ・ 事業化を考慮した場合、超高輝度蛍光性ナノ粒子は間違いなく核となる革新技術であると思われるが、提示されたのは抗 HER2 抗体に結合させた免疫染色等少数である。原理的には多くの分子に結合させて多くの研究・臨床使用に応用できる技術であり、NEDO の一サブプロジェクトで検討するのは惜しい。
- 開発している製品がどのくらいの需要が見込めるのか綿密な市場調査を行い、またユーザー側のニーズを的確に把握する必要があると思われる。
- 病理画像認識/解析技術・システム、粒子蛍光ナノイメージングとも早期に臨床検証を実施していただきたい。
- デジタル病理技術に於いては、現状の繊維化の評価や癌のグレーディングのみでは病理医のサポートにとどまるため、新たな市場開発・国際的競争力いう意味では、ややインパクトに欠ける。また、ナノイメージング研究でも、現実的な活用性に関するイメージを明確にしてほしい。

〈その他の意見〉

- ・ 1 粒子蛍光イメージングは早急な事業化へ向けて臨床試験を行うべきである。定量的病理診断に関しては、その対象や市場環境を再検討すべきではないか。
- ・ ソフトシステム開発については技術面でのイノベーションは何なのかを早急に検討提言されたい。評価者としては中止も含めて今後の対応を検討すべきと考える。
- ・ HER2 に対する診断のみでは実用化は相当困難が予想され、コンパニオン診

断となりうる新薬を想定した開発が望まれる。

- ・ “定量的病理診断技術の研究開発” と “1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発” が有機的に連携して、例えば蛍光ナノイメージングで得られた画像の定量的評価、等のシステム開発が望ましい。

各サブプロジェクトについての提言は以下の通り

[定量的病理診断技術の研究開発]

- ・ 本システムの“先進性”についてもう少し明らかにするとともに、“世界最高レベル”であることの証拠を示していただきたい
- ・ 本システムが実用化された際に、事業として成立するか否かについての展望をもう少し具体的に示していただきたい。それには臨床的有用性の検証を行い、臨床医にとって魅力ある情報を提供できることを示す必要がある。また、他の癌腫へも応用の可能性についても考慮していただきたい。

[1粒子蛍光ナノイメージング]

- ・ 革新的技術である“超高輝度蛍光性ナノ粒子”に集中して開発を加速することが望ましい。附随する“ナノイメージング実用化”や“ナノイメージングの臨床価値の検証”については、“超高輝度蛍光性ナノ粒子”を広く研究機関に提供して、その用途を広げるとともに臨床的価値の検証も行ってもらいたいことが望まれる。これによって事業化が加速されるとともに、用途が広がって市場規模の拡大も期待できる。
- ・ 具体的な成果と、それに基づいた具体的展望を提示して欲しい。特に迅速性・実用性・国際的競争力というキーワードで具体性を打ち出して頂きたい。

2.4. 高精度 X 線治療機器の研究開発（アキュセラ他）

「研究開発成果」、「実用化、事業化の見通し」および「今後に対する提言」

大出力の小型 X 線ビーム発生装置やマルチゲート照射法など重要な要素技術の開発に成功している。研究開発は順調に行われており、ほとんどの項目で目標を達成し、実用化に近いことは高く評価できる。また、動体追跡方法は世界標準となる可能性が高く、その意味でも高く評価できる。国際的にもユニークな技術であり、成果の公表もよく行われている。特に、小型高出力 X 線ビーム発生装置により動体追跡照射を精度よく可能とした点は、今後大幅に求められる小照射野への治療を可能とした点で高く評価される。

ただし、精度検定を精密に行う必要があるため、その検定手法を準備する必要がある。また、治療計画の作成も相当に複雑になることが予想され、機器の保守にもコストがかかる可能性が高い。治療計画の作成に関してはその動作検証も含めて加速化する必要がある。

今後は、実用面からの利点をもっとアピールするとともに X 線技師や、放射線医師だけでなくがん専門医から見た意見やニーズをもっと調査すべきである。プロトタイプを早期に完成し、早期に臨床治験へと進んでほしい。

〈肯定的意見〉

- 研究開発は順調に行われており、事業化が期待できる。また動体追跡方法は世界標準となる可能性が高く、その意味でも高く評価できる。
- 斬新なシステム提案であり、試作開発、治験が順調に進めば、革新的技術として評価、普及が期待できる。
- 国際的にもユニークな技術であり、成果の公表もよく行われている。
- 大出力の小型 X 線ビーム発生装置やマルチゲート照射法など重要な要素技術の開発に成功している。
- 小型高出力 X 線ビーム発生装置により動体追跡照射を精度よく可能とした点は今後大幅に求められる小照射野への治療を可能とした点で高く評価される。
- 新しい動態照射システムの純国産開発が着々と進行し、かつ世界市場への投入が期待できそうな状況で大変優れたプロジェクトであると思います。
- 可動型ロボット治療台、追尾型ロボット制御、位置情報検出システムなど周辺技術のレベルが高い。
- 本サブプロジェクトは“高精度 X 線治療機器の研究開発”であり、主に早期がんを対象として、体への負担が少なくかつ有効な放射線治療機器の開発を目的としている。この目的のために、1) 小型で高出力の X 線ビーム装置、2) 動体追跡可能な X 線照射、3) 治療計画支援技術、4) 治療検証技術、の開発が行われ、ほとんどの項目で目標を達成し、実用化に近いことは高く

評価できる。

特に呼吸とともに移動する治療標的の追跡が可能な高精度 X 線照射装置の開発については、患者数が多い肺がん等に対して有用性が期待され、実用化されれば事業化が大いに期待できる。

以上の研究開発と並行し、特に高精度 X 線ビーム装置については市場調査や規制当局との交渉等の事業化・実用化に向けての努力も行われていることは高く評価できる。

- 計画に沿った十分な研究成果が出ていると思われる。
- わが国の先端技術を結集した高精度 X 線治療装置の開発にあたられ、大きな成果を挙げ、実用化に迫っていることは高く評価できる。
- 出力装置の開発、動体追跡可能な照射装置の開発、治療効果の検証技術と、各要素がバランスよく研究され、実用にむけて開発が行われている。呼吸性変動のある肺癌治療（現在増加中）をイメージしており、非常に分かりやすい。

〈問題点・改善すべき点〉

- 臨床治験において精度検定を非常に精密に行う必要があるため、その検定手法を準備される必要がある。
- 治療計画の作成も相当に複雑になることが予想され、機器の保守にもコストがかかる可能性が高い。前者に関してはその動作検証も含めて加速化する必要あり。
- 対象を直径 1cm 以下のがんのみを対象とするのは、早期診断技術の現状から考えて適用範囲を著しく限定することになる。例えば、1cm と 2cm の腫瘍がある転移がんの患者が来た時、治療しないのか？
- すばらしい開発成果の割に、論文発表 1 篇、特許 1 件というのはバランスを欠くものであり、見直す必要があると思います。知財管理について配慮が必要だと思います。
- 本サブプロジェクトの中では、時間の経過に伴う呼吸変動も考慮に入れた“四次元”放射線治療の研究開発が行われているが、機器の開発状況と比較して治療計画を支援するシステム開発が相対的に遅れている。
高度な機器を開発しても、放射線治療専門医が不足している我が国では“宝の持ち腐れ”になってしまう恐れがあり、マーケットは広がらない恐れがある。一方で、放射線治療の盛んな米国での販売を念頭に置くのであれば、米国の放射線治療医も巻き込んだ戦略も必要ではないかと感じる。
- 機器としての性能は従来品と比べて向上しているとは思いますが、従来からある X 線治療機器としてユーザー側から見たメリットが良く分からない。
- X 線ビーム発生装置、動体追跡、ロボット技術、治療計画、治療検証など高度技術を集約したものであるが、それを総括して組み上げたシステム全体の

有効性と精度をどのように確保するかをもう少し明確にさせていただいたらと考える。

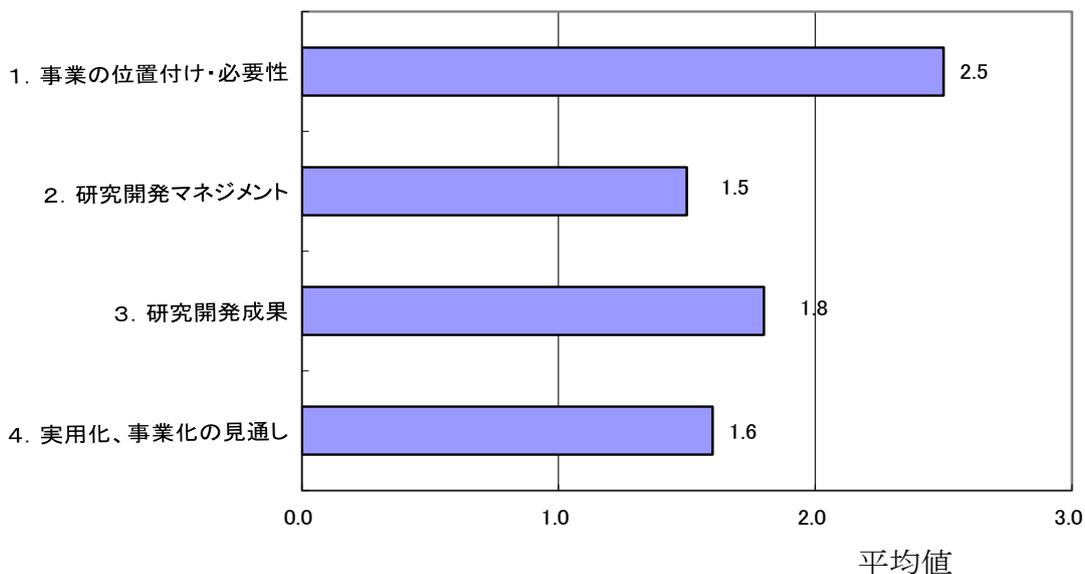
- プロトタイプの早期完成および早期臨床治験へと進んでほしい。また、ソフトウェアの作動環境などの検証により、より正確な治療が行われるための、万全の体制を強固にしておく必要がある。

〈その他の意見〉

- ・ 事業化の促進が望まれる。
- ・ 臨床の現場で早期にテストを開始して、実用化へのハードルを確認することが求められる。
- ・ 治療対象を 1cm 以下に絞るのではなく、定位照射の対象の内、小さい腫瘍（例えば 3cm 以下）を治療対象としてはどうか。
- ・ 動物実験等でその精度が実証されれば我が国はじめ海外でも大きな市場が期待される。
- ・ 手術やラジオ波など、全く異なる治療法との競合を考慮し、本法の優位性を示していく必要がある。
- ・ 本サブプロジェクトが事業化されるためには、機器開発だけではなくこれを使いこなすための治療計画支援プログラムの早急な開発が求められ、開発メンバーの追加も考慮いただきたい
海外での販売も念頭に置いて、研究開発に米国の放射線治療専門医等の意見も聞いてはいかがでしょうか？
- ・ 実用面からの利点をもっとアピールするとともに X 線技師や、放射線医師だけでなくがん専門医から見た意見やニーズをもっと調査すべきでないか。
- ・ 自前の放射線治療計画システムを開発されるとのことであり、その完成度によって本高精度 X 線治療システム全体の成否が左右されるように思われる。今後の進展を心から期待する。
- ・ 各研究パーツの連携をとりつつ、早期プロトタイプ完成へと繋げてほしい。

3. 評点結果

3. 1 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 | 2.5 | A | A | A | B | B | A | B | B | A | A | B |
| 2. 研究開発マネジメントについて | 1.5 | B | B | B | C | B | C | C | C | C | B | C |
| 3. 研究開発成果について | 1.8 | B | B | B | B | B | B | B | C | B | B | C |
| 4. 実用化、事業化の見通しについて | 1.6 | B | C | B | C | B | B | B | C | C | A | C |

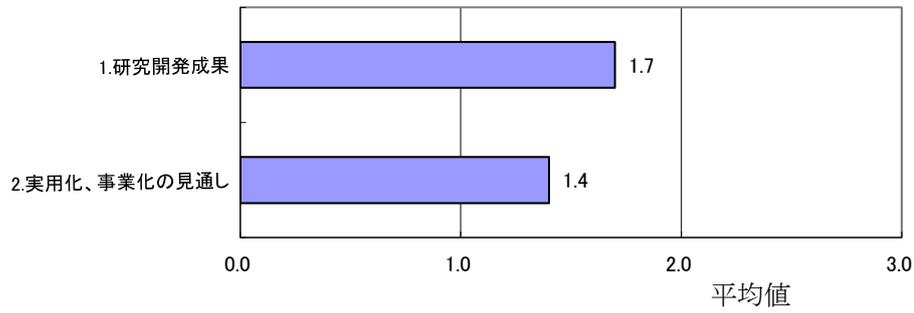
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

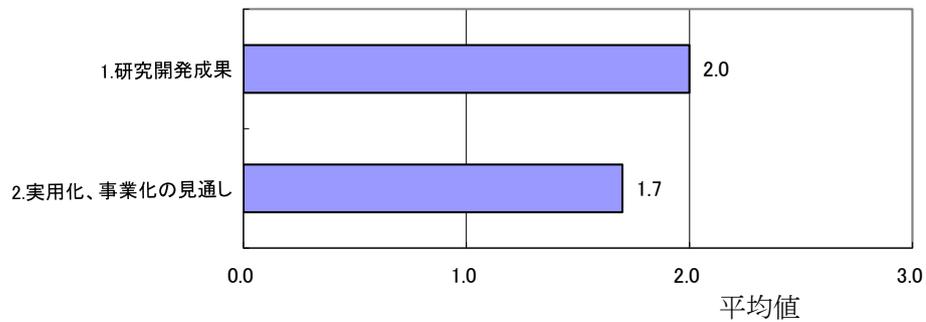
- | | |
|--------------------|--------------------|
| 1. 事業の位置付け・必要性について | 3. 研究開発成果について |
| ・非常に重要 →A | ・非常によい →A |
| ・重要 →B | ・よい →B |
| ・概ね妥当 →C | ・概ね妥当 →C |
| ・妥当性がない、又は失われた →D | ・妥当とはいえない →D |
| 2. 研究開発マネジメントについて | 4. 実用化、事業化の見通しについて |
| ・非常によい →A | ・明確 →A |
| ・よい →B | ・妥当 →B |
| ・概ね適切 →C | ・概ね妥当であるが、課題あり →C |
| ・適切とはいえない →D | ・見通しが不明 →D |

3. 2 個別テーマ

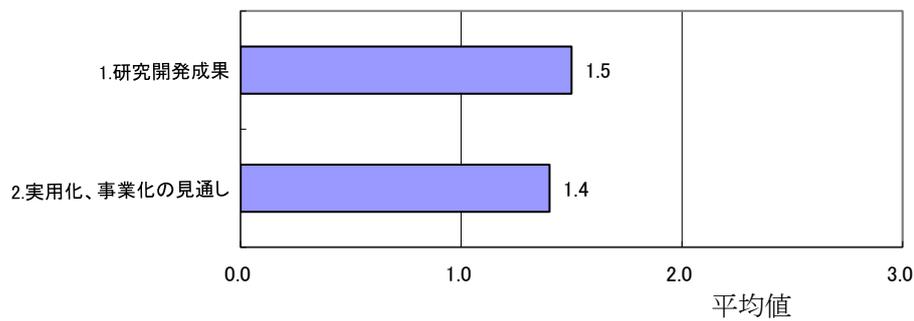
3. 2. 1 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発



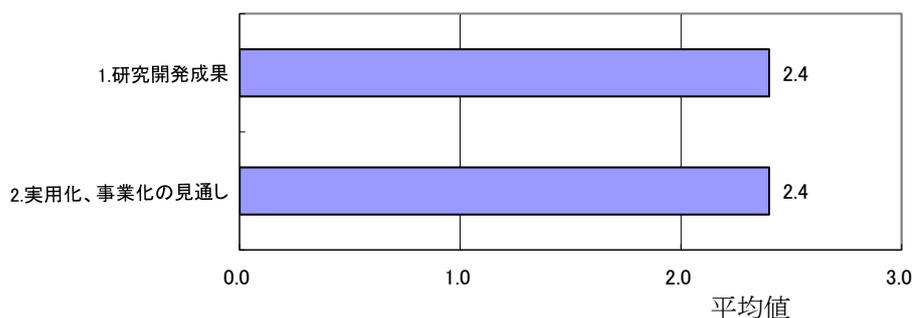
3. 2. 2 画像診断システムの研究開発



3. 2. 3 病理画像等認識技術の研究開発



3. 2. 4 高精度 X 線治療機器の研究開発



| 個別テーマ名と評価項目 | 平均値 | 素点 (注) | | | | | | | | | | |
|--|-----|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3. 2. 1 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発 | | | | | | | | | | | | |
| 1. 研究開発成果について | 1.7 | B | B | C | B | B | B | B | C | C | B | B |
| 2. 実用化、事業化の見通しについて | 1.4 | C | C | C | C | C | C | B | C | B | A | C |
| 3. 2. 2 画像診断システムの研究開発 | | | | | | | | | | | | |
| 1. 研究開発成果について | 2.0 | B | B | B | A | B | B | B | C | B | A | C |
| 2. 実用化、事業化の見通しについて | 1.7 | C | B | B | C | B | B | B | C | B | A | C |
| 3. 2. 3 病理画像等認識技術の研究開発 | | | | | | | | | | | | |
| 1. 研究開発成果について | 1.5 | C | D | B | B | B | C | B | B | C | A | C |
| 2. 実用化、事業化の見通しについて | 1.4 | C | C | C | C | B | C | B | C | C | A | C |
| 3. 2. 4 高精度 X 線治療機器の研究開発 | | | | | | | | | | | | |
| 1. 研究開発成果について | 2.4 | A | B | B | A | B | B | A | B | B | A | B |
| 2. 実用化、事業化の見通しについて | 2.4 | A | B | B | C | B | A | A | B | A | A | B |

(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

1. 研究開発成果について

- ・非常によい
- ・よい
- ・概ね適切
- ・適切とはいえない

2. 実用化、事業化の見通しについて

- A ・明確
- B ・妥当
- C ・概ね妥当であるが、課題あり
- D ・見通しが不明

第2章 評価対象プロジェクト

1. 事業原簿

次ページより、当該事業の事業原簿を示す。

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」

事業原簿【公開】

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

—目次—

概要 プロジェクト用語集

I. 事業の位置付け・必要性について

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

II. 研究開発マネジメントについて

II.1. 事業全体のマネジメント

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

II.2. 研究開発項目毎のマネジメント

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

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

II.2.2. 画像診断システムの研究開発

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

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

II.2.3. 病理画像等認識技術の研究開発

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

II.2.4. 高精度 X 線治療機器の研究開発

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

III. 研究開発成果について

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

IV. 実用化、事業化の見通しについて

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

(添付資料)

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

概要

| | | | |
|--------------------|--|-----------|--------|
| | 作成日 | 平成24年3月9日 | |
| 制度・施策(プログラム)名 | 健康安心イノベーションプログラム/ がん超早期診断・治療機器総合研究開発プロジェクト | | |
| 事業(プロジェクト)名 | がん超早期診断・治療機器の総合研究開発 | プロジェクト番号 | P10003 |
| 担当推進部/担当者 | バイオテクノロジー・医療技術部 森本幸博・磯ヶ谷昌文(24年3月現在) バイオテクノロジー・医療技術部 齊藤泰男(22年7月～23年9月) バイオテクノロジー・医療技術部 江川邦彦(22年7月～23年3月) | | |
| 0. 事業の概要 | <p>より早期にがんを発見し、治療方針を決定するための情報を獲得し、侵襲性の低い治療法の選択を可能とする技術開発を行い、がん患者の生存率やQOLの向上に貢献する。</p> <p>プロジェクトを構成するサブプロジェクトは下記の通り。</p> <ul style="list-style-type: none"> (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・システムが健康安心社会の実現、また医療機器分野の産業競争力の強化に寄与するものである。</p> <p>本プロジェクトでは、肺がん・肝がん・膵がん等、がんの中でも死亡者が多く、かつ5年生存率が低いがんを対象とし、健康診断レベルでのがん診断・がん組織の経時的なモニタリング・確度の高い病理組織診断・早期がんに対する正確な治療をそれぞれ実現すべく、それぞれの目的に対するサブプロジェクトを策定し、プロジェクトを実施している。本プロジェクトの運営にあたっては、ハイリスクな装置開発を担当する企業のみならず、臨床観点からの助言を行う大学等の役割が不可欠であり、これらの機関をつなげ医療産業分野の競争力向上を担うNEDOの支援体制が必要である。</p> | | |

II. 研究開発マネジメントについて

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

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

| | | |
|---------------|--|-------------------------------|
| | <p>加速予算を配賦した。</p> <p>また、研究開発テーマ「血中がん遺伝子診断システム/装置の開発」については、欧州 SPIDIA プロジェクトの進捗を勘案し、遺伝子調製装置の早期市場化のため平成24年度に前倒しで事業を終了し、自社開発へスムーズに移行する計画である。</p> <p>一方、より多くの臨床専門家・実用化想定企業からのニーズを把握するため、プローブ材料提供企業に依るコンソーシアム及び、線量計画システムのユーザー評価フォーラムを平成24年度に開催する予定である。</p> | |
| 中間評価結果への対応 | — | |
| 評価に関する事項 | 事前評価 | 平成21年度に立ち上げ調査を実施の上基本計画を策定し、公募 |
| | 中間評価 | 平成24年度 中間評価実施 担当部:評価部 |
| | 事後評価 | 平成27年度 事後評価実施予定 担当部:評価部 |
| Ⅲ. 研究開発成果について | <p>以下に研究開発項目毎の成果をまとめる。</p> <p>サブプロジェクト①</p> <p>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 μ TAS デバイス上でサンプルRNAが評価出来ることを確認し、診断用 RNA サンプルの精製・評価を一体化して行えるシステムの試作を完了した。</p> <p>サブプロジェクト②</p> <p>画像診断システムの研究開発</p> <p>乳がん・肺がん・前立腺がん・膵がんを対象として、腫瘍集積性を認める有望な分子プローブを見出し、各種癌に対してインビトロ・インビボ評価を実施した。また、これらのプローブを合成する高速・高効率な標識合成装置の試作を行った。マルチモダリティフレキシブルPET装置については、検出系・データ収集系のソフトウェアの試作を完了し、性能を評価した。特に、磁場耐性のある半導体受光素子と組み合わせたDOI-TOF 検出器を実現出来る見通しである</p> | |

サブプロジェクト③

病理画像等認識技術の研究開発

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

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

サブプロジェクト④

高精度 X線治療機器の研究開発

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

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

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

プロジェクト用語集

<血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発>

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

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

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

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

CK (Cytokeratin)

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

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

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

CD45

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

【血中循環がん細胞検出システム／装置(マイクロ流路チップ方式)の研究開発】

セルサーチ・システム(CellSearch® System)

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

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

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

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

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

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

フローサイトメーター(Flow cytometer)

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

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

分子標的抗癌剤

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

【血中循環がん細胞検出システム／装置(誘導泳動細胞固定方式)の研究開発】

誘電泳動

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

BSA(Bovine Serum Albumin)

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

コールターカウンター

溶液中の粒子や、液体培養した細胞を電氣的に計数する装置。

μ TAS(Micro Total Analysis System)

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

フォトリソグラフィ

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

エッチング

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

スパッタ

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

フォトレジスト

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

スピコート

平滑な基材を高速回転させる事により遠心力で薄膜を構成する装置である。

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

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

PE (Phycocerythrin)

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

APC (Allophycocyanin)

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

FITC (Fluorescein isothiocyanate)

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

【血中循環がん細胞の高感度検出技術開発】

CTM (Circulating tumor microemboli)

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

サイトメリー

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

CellSearch® CTC Test (従来名 CellSearch® System)

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

iCeap (intact CTC enumeration and analysis procedure)

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

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

【血中循環がん遺伝子診断システム／装置の開発】

がん細胞株

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

蛍光免疫染色

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

細胞チップ

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

スライドガラス

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

細胞整列

本テーマで、細胞チップ上に細胞を単層に集積化するプロセスを指す。

密度勾配遠心分離

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

細胞固定

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

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

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

共焦点型(の光学系)

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

Magtration

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

Hoechst 33342

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

SPIDIA

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

MAQCプロジェクト

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

コンパニオン診断

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

個別化医療

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

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

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

RT-PCR(Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)

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

脱核

本来細胞内に存在する核が、細胞外へ出ている状態。

μ TAS (Micro-total-analysis-system)

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

電気泳動

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

遺伝子発現プロファイル

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

マイクロアレイ

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

プライマー

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

継代培養

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

PCR (Polymerase Chain Reaction)

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

<画像診断システムの研究開発>

【マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発】

分子イメージング

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

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

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

DOI(depth of interaction)

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

3次元検出器

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

マルチイメージングモダリティ(PET/CT/MRI)

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

TOF(Time Of Flight)PET

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

ASIC (Application Specific Integrated Circuit)

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

画像融合

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

【がんの特性識別型分子プローブの研究開発】

分子イメージング

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

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

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

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

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

悪性腫瘍

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

抗体

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

PET用分子プローブ／PETプローブ

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

SPECT用分子プローブ／SPECTプローブ

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

<病理画像等認識技術の研究開発>

【定量的病理診断を可能とする病理画像認識／解析技術・システムの研究開発】

肝細胞がん

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

病理診断(分子)マーカー

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

線維化

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

免疫蛍光定量デジタルスライド

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

がんグレード

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

針生検

病理検査を行うために、針を用いて生体組織を採取すること。

アノテーション

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

SNAKES アルゴリズム

画像中の対象物から、動的に輪郭を抽出するためのアルゴリズムの一種。

Support Vector Machine (サポートベクターマシーン)

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

2値化

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

細線化

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

距離変換

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

EM アルゴリズム

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

マルチフラクタル

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

正規化相互相関

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

方位選択性フィルタ

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

クラスタリング

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

自己組織化マップ

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

マルチスペクトル画像

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

L*a*b*色空間

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

色差 ΔE

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

デジタル染色

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

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

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

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

HER2

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

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

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

DAB 法

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

奏効率

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

ハーセプチン

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

<高精度X線治療機器の研究開発>

【高精度X線治療機器の研究開発】

4π治療

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

ANSYS

有限要素法を用いて構造問題を3次元で解く計算コード

cGy

放射線の線量の吸収単位。

CTV (Clinical target volume)

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

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

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

医用画像や治療情報をシステム間でやり取りするための標準規格。

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

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

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

EGS5

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

FPGA (Field Programmable Gate Array)

利用者が独自の論理回路を書き込むことの出来るゲートアレイの一種である。

fps (frames per second)

フレーム周波数、毎秒検出する画像フレーム数

GPT

荷電粒子運動を時間に依存する電磁場で計算する計算コード

GTV(Gross tumor volume)

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

GUI(Graphical User Interface)

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

IGBT(半導体)

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

MeV

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

MW-Studio

時間と空間に依存するマクスウェルの方程式を3次元で解く計算コード

OAR:Organs At Risk

正常組織の中でも、放射線に弱い臓器放射線を当てたくない臓器

Poisson

ポアソンの方程式を2次元で解く計算コード

PTV (Planning target volume)

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

Q 磁石

四重極の磁石でビームを収束させることができる

RF 源

高周波を発生させることのできる装置でマグネトロンやクライストロンのこと

RF 出力

高周波電力の大きさ

StarFabric デバイス

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

Xバンド

マイクロ波の周波数帯の一つで、帯域 8~12GHz のもの。

アイソセンター

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

イオンチェンバー

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

インバースプラン(inverse [treatment] plan)

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

エミッタンス

電子ビームの広がりを表わす値であり低いほど良い。

キューブ干渉領域

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

コリメータ

X 線を一定の方向に絞るための装置。

サイドカップル

定在波型加速管の方式の一つで、加速に使われない電場を加速軸から外すことにより加速効率が

よく、より短縮できる。

ターゲット

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

ターゲットコリメータ

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

タッチセンサー

ロボットアームなどに取り付け、何かが触れることを検出する機構。

トリガーコントローラ

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

ナロービーム

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

ビームプロファイル

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

ピンポイント治療

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

ファントム

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

フォーカスコイル

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

直径サイズを細く絞るためのコイル

ペンシルビーム手法

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

マグネトロン

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

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

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

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

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

金マーカー

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

計算ヒストリー数

モンテカルロ計算における対象（フォトンなど）の追跡回数

呼吸同期ゲイティング

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

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

治療計画

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

深部線量率

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

線量率

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

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

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

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

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

電子銃

高電圧をかけて電子を発生させる装置

動体追跡装置

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

半導体モニター

半導体を使って X 線を測定できる装置

動的治療部位

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

動的治療部位と呼ぶ。

放射線治療シミュレータ

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

I. 事業の位置付け・必要性について

1. NEDOの関与の必要性・制度への適合性

1.1 NEDOが関与することの意義

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

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

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

図：健康安心イノベーションプログラムにおける位置付け



1.2 実施の効果（費用対効果）

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

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

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

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

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

（２）「画像診断システムの研究開発」

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

（３）「病理画像等認識技術の研究開発」

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

（４）「高精度X線治療機器の研究開発」

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

2. 事業の背景・目的・位置付け

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

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

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

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

Ⅱ. 研究開発マネジメントについて

Ⅱ. 1. 事業全体のマネジメント

1. 事業の目標

1. 1 事業全体の目標

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

1. 2 研究開発の目標

各サブプロジェクトの最終目標・中間目標は以下の通り設定した。

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

(1) 最終目標

(ア) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

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

(イ) 画像診断システムの研究開発

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

(ウ) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

高信頼性・高効率な診断支援に必要な技術及び判定自動化装置を完成する。

(エ) 高精度X線治療機器の研究開発

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

(2) 中間目標（平成24年度末）

(ア) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

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

(イ) 画像診断システムの研究開発

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

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

(ウ) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

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

(エ) 高精度X線治療機器の研究開発

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

1. 3 過去事業の取り組みとその評価

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

2. 事業の計画内容

2. 1 研究開発の内容

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

(1) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

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

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

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

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

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

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

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

- (エ) 血中循環がん細胞の高感度検出技術開発

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

- (オ) 血中がん遺伝子診断システム/装置の開発

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

(2) 画像診断システムの研究開発

- (ア) マルチモダリティ対応フレキシブルP E Tの研究開発

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

- (イ) がんの特性識別型分子プローブの研究開発

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

(3) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

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

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

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

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

(4) 高精度X線治療機器の研究開発

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

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

(プロジェクト全体の年次計画概略図)

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

2. 2 研究開発の実施体制

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

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

(公募プロセス)

平成 22 年 3 月 22 日 公募開始：NEDOホームページによる公募

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

平成 22 年 4 月 21 日 公募締め切り

平成 22 年 5 月 14 日 採択審査委員会

（書面審査の結果を踏まえ、ヒアリング審査を実施し委託予定先の選考案を決定）

平成 22 年 6 月 1 日 契約・助成審査委員会

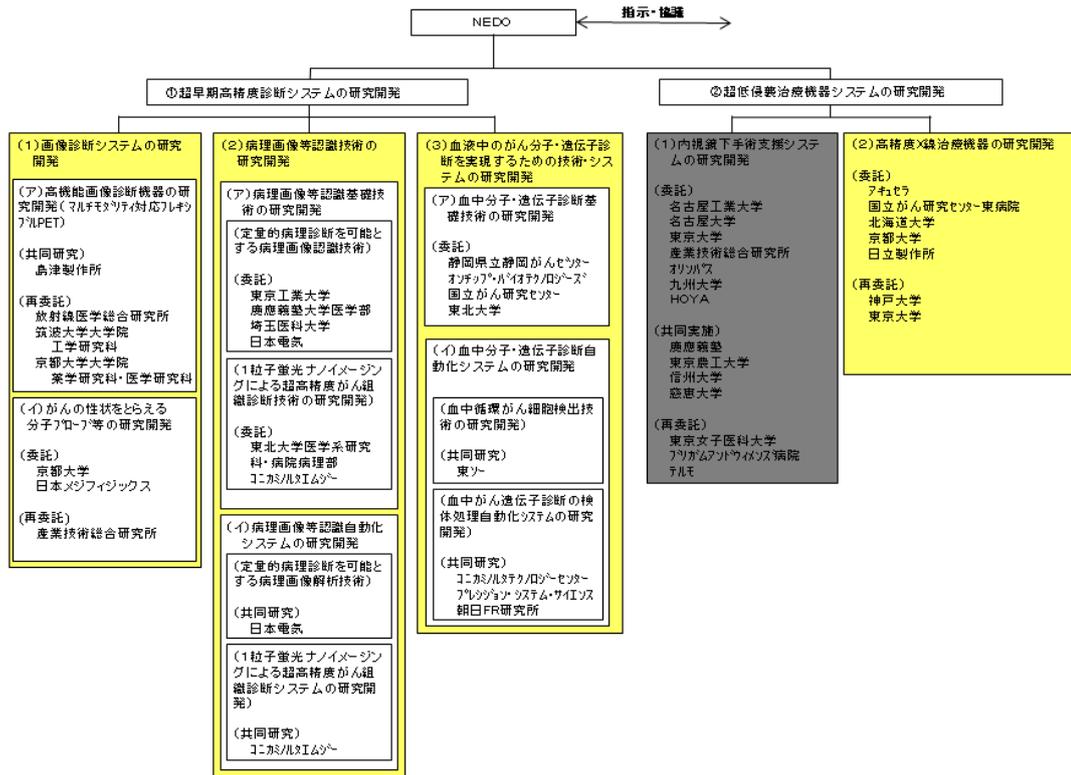
(採択委員名簿)

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」採択審査委員一覧

(委員:氏名五十音順)

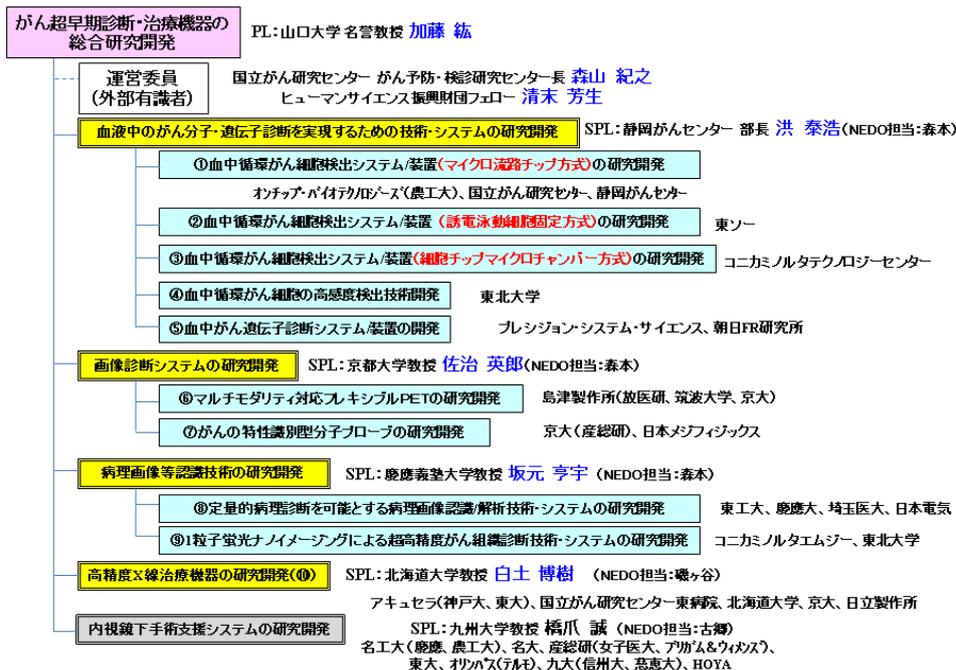
| 区分 | 氏名 | 所属 | 役職 |
|-------|--------|---------------------------------------|---------------|
| 委員長 | 森山 紀之 | 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター | センター長 |
| 委員長代理 | 久保 敦司 | 国際医療福祉大学放射線治療・核医学センター (慶應義塾大学名誉教授) | 教授 |
| 委員 | 荒木 不次男 | 熊本大学 大学院 生命科学研究部保健学系医用画像学分野 | 教授 |
| 委員 | 伊丹 真紀子 | 千葉県がんセンター 臨床病理部 | 部長 |
| 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

(プロジェクト実施体制図)



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

(図：実際の運用に基づくプロジェクト実施体制)



2. 3 研究の運営管理

2. 3. 1 プロジェクトリーダー・運営委員について

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

2. 3. 2 サブプロジェクトリーダーについて

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

【サブプロジェクトリーダー一覧】

①血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための装置・システムの研究開発

静岡県立静岡がんセンター部長 洪泰浩氏

②画像診断システムの研究開発

京都大学大学院薬学研究科教授 佐治英郎氏

③病理画像等認識技術の研究開発

慶應義塾大学医学部教授 坂元亨宇氏

④高精度X線治療機器の研究開発

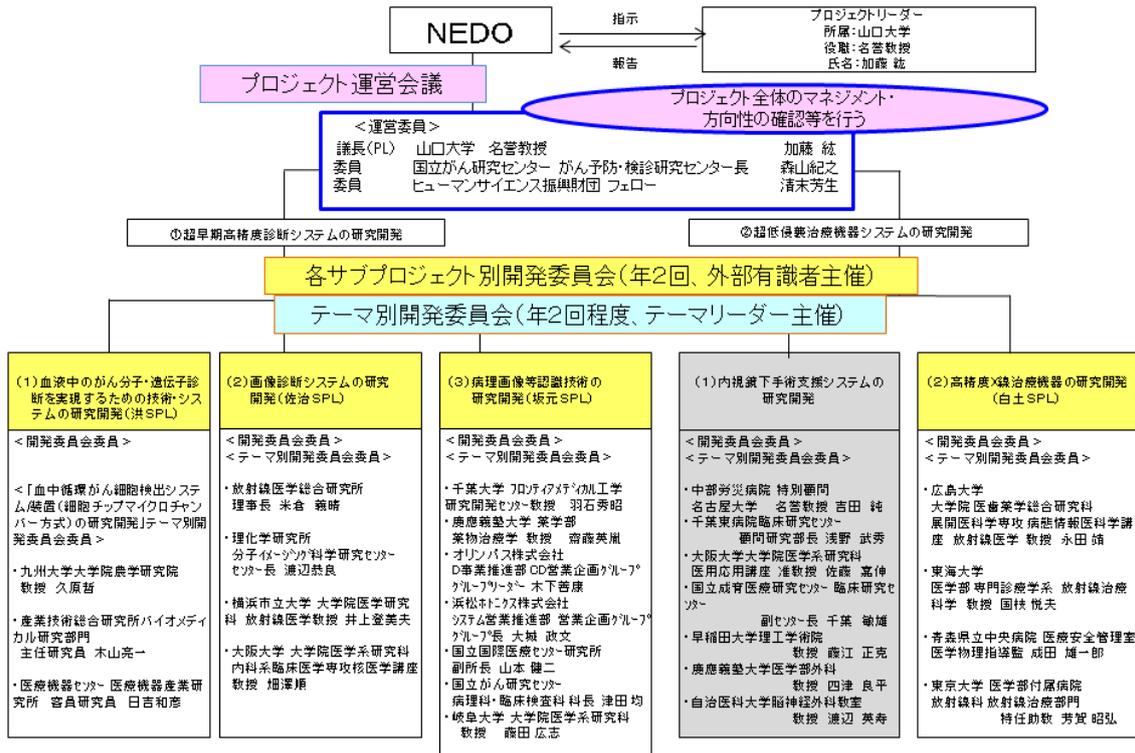
北海道大学大学院医学研究科教授 白土博樹氏

2. 3. 3 運営会議・開発委員会等について

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

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

(図) 運営会議・開発委員会等の体制



2. 4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

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

3. 情勢変化への対応

3. 1 補正予算に伴う予算措置

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

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

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

3. 2 加速制度を活用した予算措置

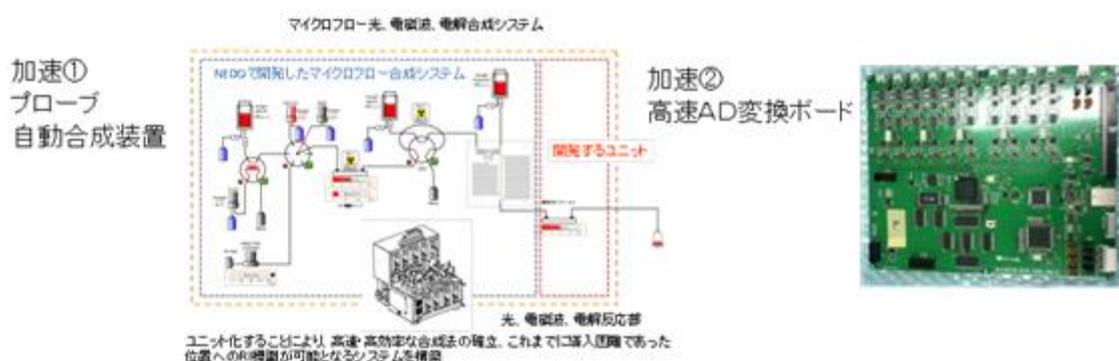
平成23年度に2件の加速を実施した。

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

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

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

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



3. 3 その他の対応

3. 3. 1 研究開発の前倒し・テーマの絞込み

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

3. 3. 2 ユーザーフォーラムの開催等

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

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

4. 評価に関する事項

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

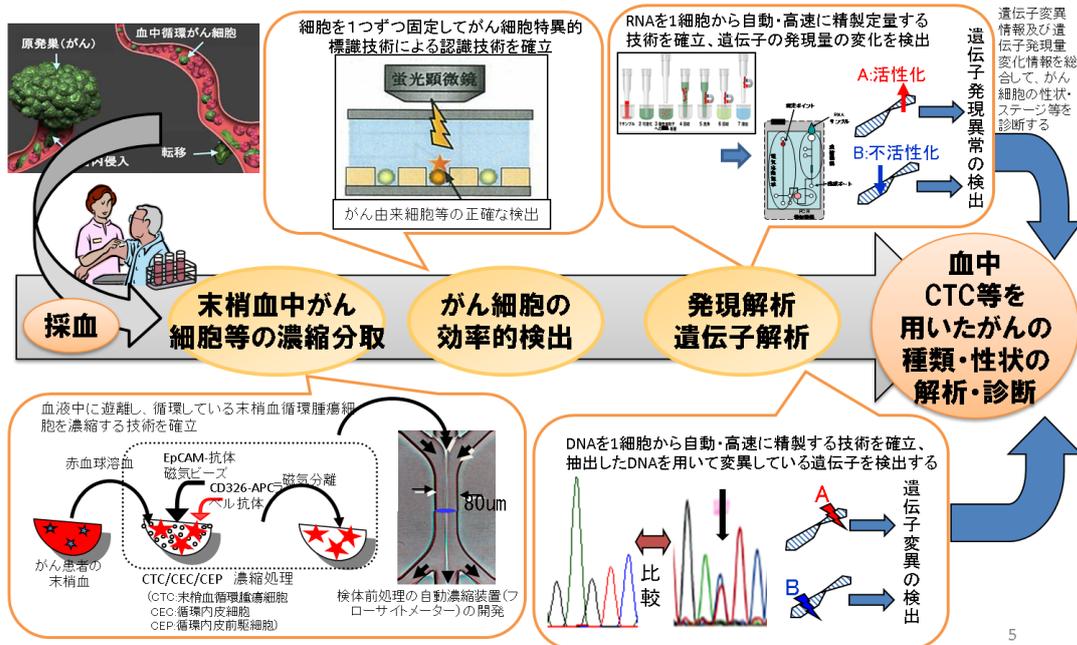
II. 2. 研究開発項目毎のマネジメント

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

1. 目標

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

血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発 概要



2. 計画内容

2. 1 研究開発の内容

1) 血中循環腫瘍細胞の検出技術の開発

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

2) 血中循環腫瘍細胞を利用した遺伝子診断技術の開発

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

3) 単離血中循環腫瘍細胞を用いての次世代シーケンシング

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

4) 血中遊離核酸を利用した遺伝子診断システムの開発

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

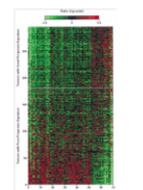
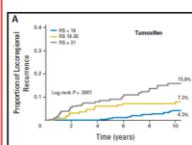
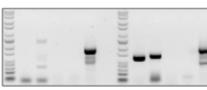
5) 臨床検体を用いての技術検証および臨床開発

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

血中がん遺伝子診断システム/装置の開発 その意義

RNA解析において遺伝子検査用検体処理自動化システムが必要

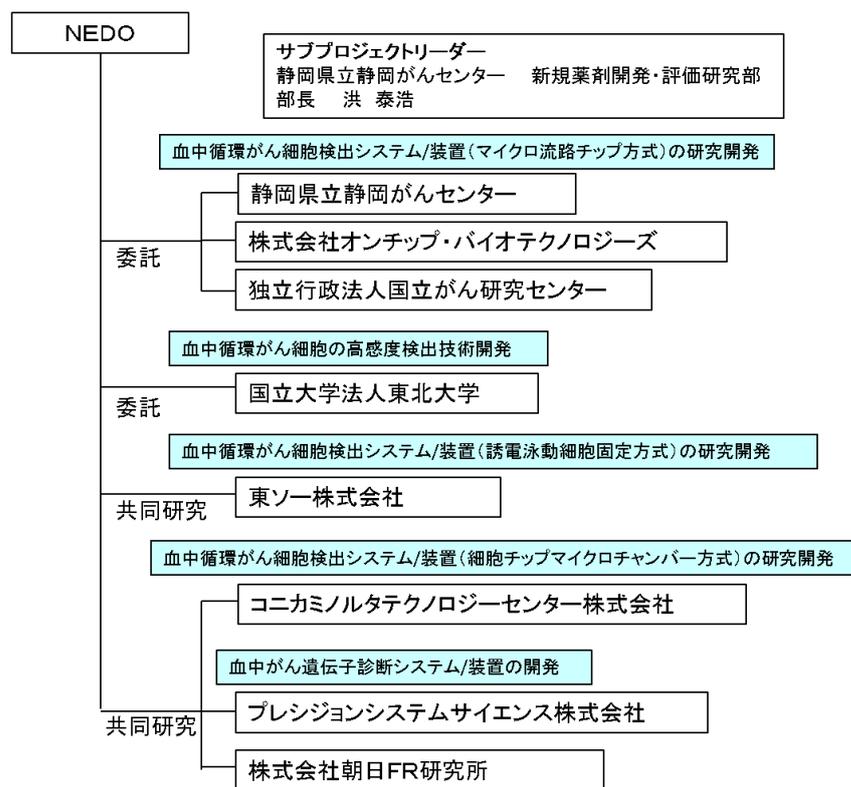
~RNA解析の臨床応用例~

| | | | |
|---|--|---|---|
| <p>MammaPrint</p>  <p>RNAを用いて、70遺伝子シグニチャーによる早期乳癌患者の術後再発リスクを測定</p> | <p>Oncotype DX</p>  <p>RNAを用いて、21の遺伝子を見ることによって乳がん再発のリスクを測定(大腸がん用も確立)</p> | <p>EML4-ALK遺伝子融合の検出</p>  <p>RNAを用いて、EML4-ALKの各variantをマルチプレックスPCR法により検出する。肺がん治療薬であるクリゾチニブのコンパニオン診断として用いる。</p> | <p>RNAシーケンシング</p>  <p>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。</p> |
|---|--|---|---|

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

2. 2 研究開発の実施体制

(体制図)



(予算)

(億円)

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

2. 3 研究の運営管理

①各グループミーティング（5～6回／年）

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

③運営会議（年度末）

これらの場を通じて、進捗や方向性について、検討を行った。

2. 4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

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

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

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

3. 情勢変化への対応

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

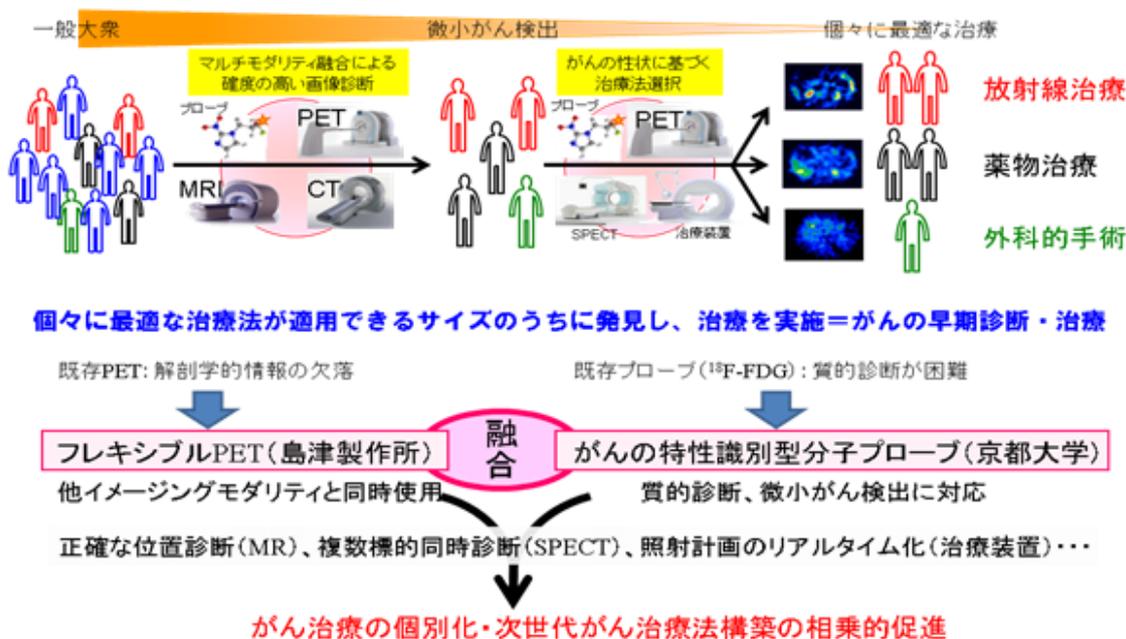
II. 2. 2. 画像診断システムの研究開発

1. 目標

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

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

本プロジェクトの位置づけ、目的



2. 計画内容

2. 1 研究開発の内容

1) マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発

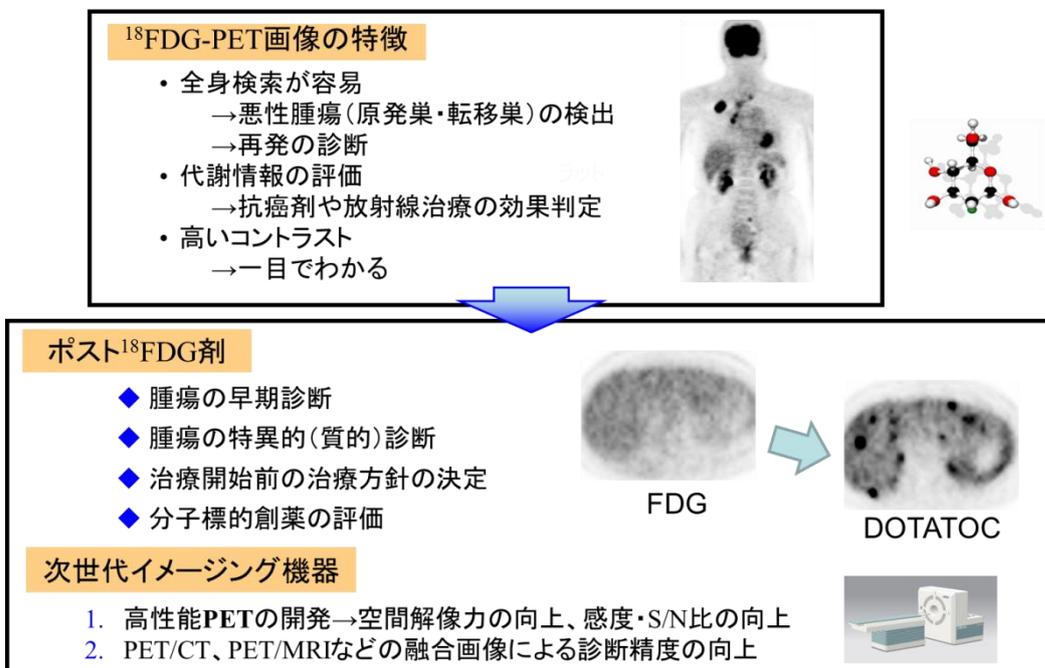
本項目では、検出器を「こ」の字の形状（部分リング）に配置し、組み合わせるモダリティのベッドや被検者のサイズや形状にフレキシブルに対応できることを特徴とするマルチモダリティ対応フレキシブル PET を開発する。検出器には NEDO「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器開発プロジェクト（平成 18-21 年度）」において開発した DOI（Depth Of Interaction）-TOF（Time Of Flight）シンチレーション検出器を発展させ、検出位置深さ情報と検出時間差情報を利用することで、ガンマ線発生位置の特定を容易にする。また、シンチレーション受光部には MRI 磁場に対応できる半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

2) がんの特性識別型分子プローブの研究開発

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

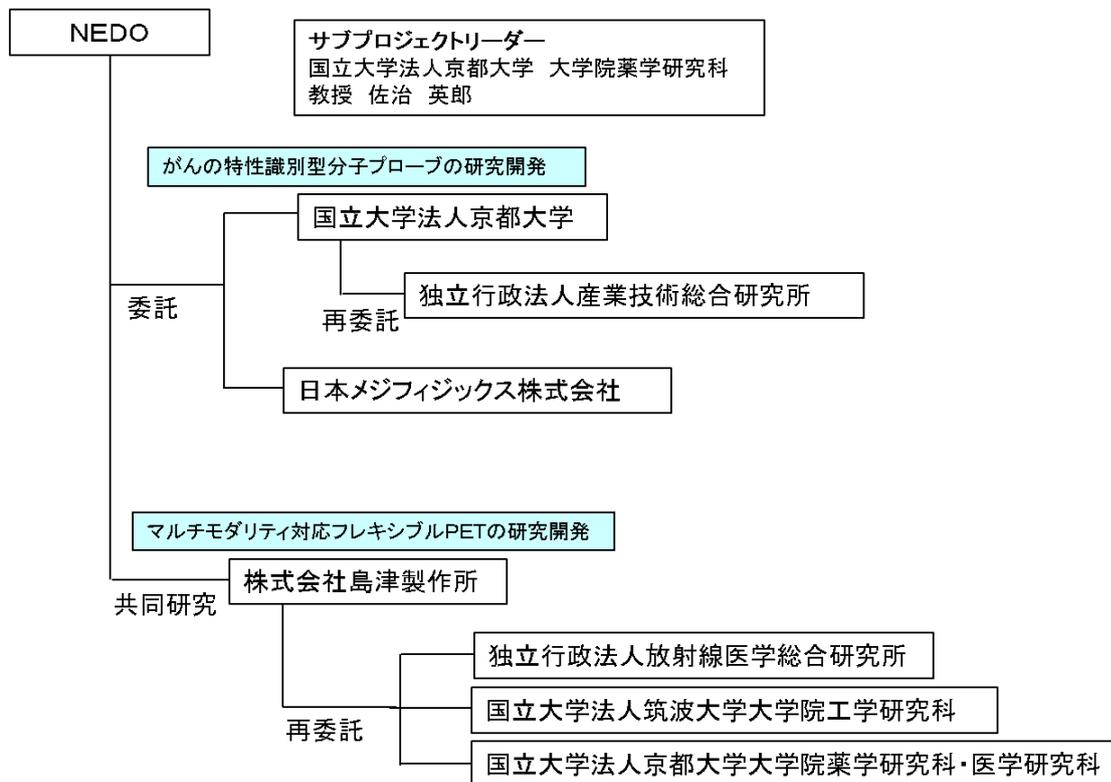
る。なお、腫瘍内低酸素領域は固形がんに普遍的に存在し治療抵抗性の元凶となることから、低酸素領域を対象にした分子プローブ候補化合物の設計・合成を行う。更に、光、電磁波、電解反応などを利用した高速・高効率な標識合成法の確立とマイクロリアクターを基盤とした自動合成装置の試作を行い、分子プローブ開発の効率化を図る。

PETを用いた腫瘍のイメージング



2. 2 研究開発の実施体制

(体制図)



(予算)

(億円)

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

2. 3 研究の運営管理

①各グループミーティング（5～6回／年）

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

登録委員4名と外部有識者3名で開発の進捗と今後の方針について議論を行う。

③運営会議（年度末）

これらの場を通じて、進捗や方向性について、検討を行った。

2. 4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

1) マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発

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

2) がんの特性識別型分子プローブの研究開発

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

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

3. 情勢変化への対応

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

II. 2. 3. 病理画像等認識技術の研究開発

1. 目標

専門性の高い病理医でなければ正確な判定ができない早期がんを含む境界病変に対し、より普遍的に再現性よく判定を可能とするために、高精度、高精細に取得されたデジタルスライドの画像解析に基づく客観的・定量的診断指標の自動算出技術を確立する。そして、e-Pathologist に搭載可能な「肝細胞がん検出モジュール」を完成する。さらに上記確立した技術を実装した「定量的病理診断支援システム」の臨床的有効性を実証する。

また、高輝度蛍光体を用いることで、病理用蛍光顕微鏡を利用して光学装置、および解析システムの追加により1粒子蛍光観察を可能とし、1粒子輝点計測による信頼性の高い病理画像評価法を提供する。

定量的病理診断支援システム



2. 計画内容

2. 1 研究開発の内容

1) 定量的病理診断を可能とする病理画像診断／解析技術・システムの研究開発

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

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

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

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

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

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

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

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

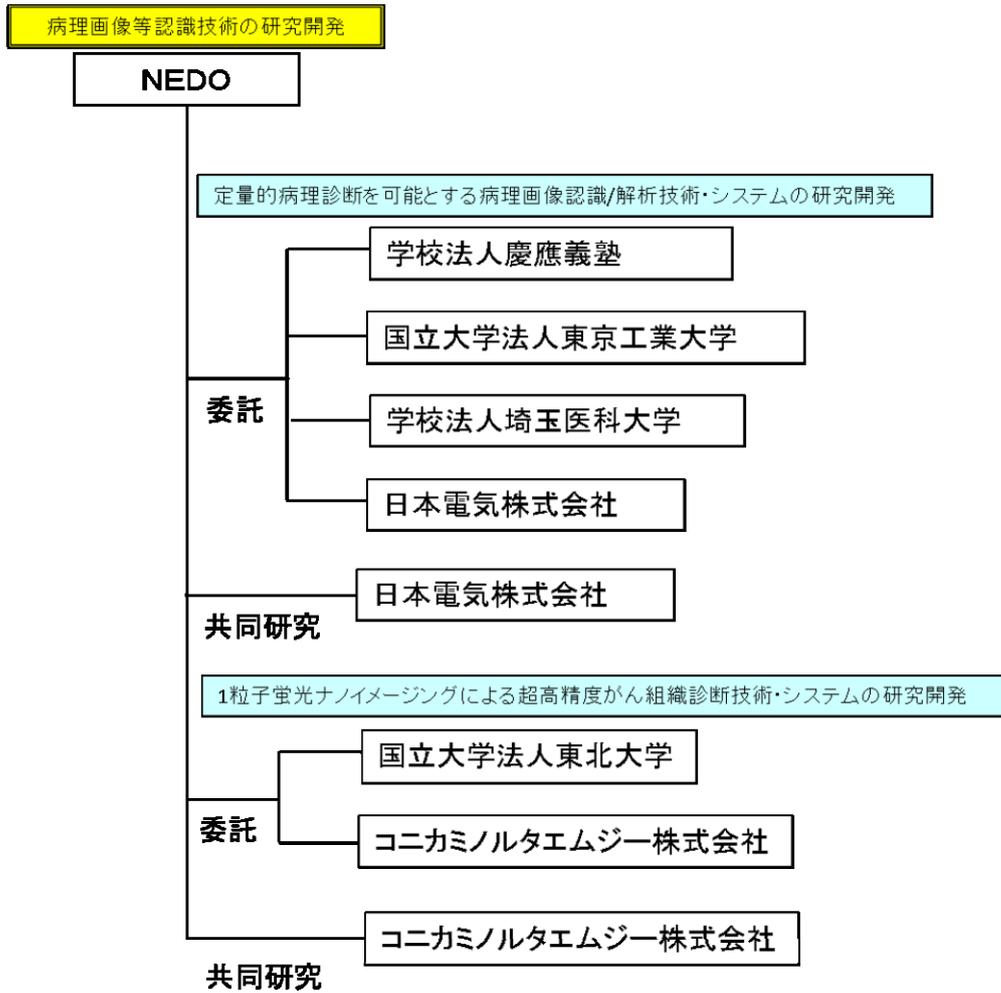
本提案の構想に設計された高輝度蛍光ナノ粒子の開発、特に病理顕微鏡で観察可能な輝度を達成する蛍光体材料の開発を行う。

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

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

2. 2 研究開発の実施体制

(体制図)



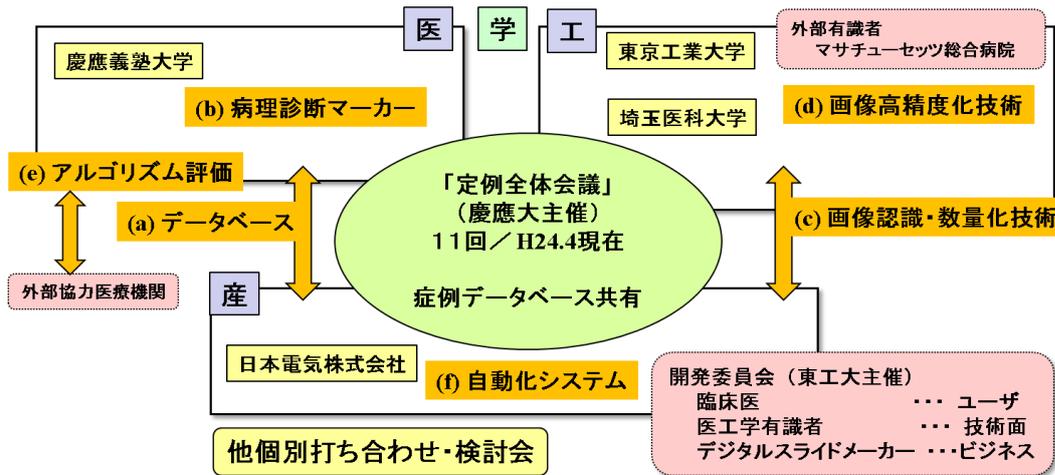
(予算)

(億円)

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

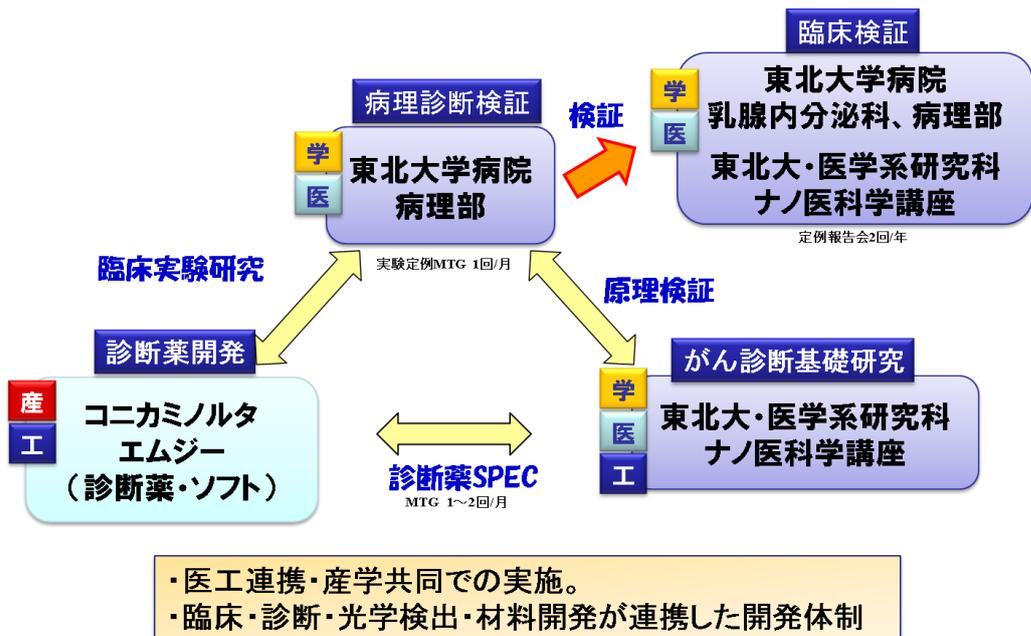
(臨床研究のための体制)

1) 定量的病理診断を可能とする病理画像認識／解析技術・システムの研究開発



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

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



2. 3 研究の運営管理

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

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

②運営会議 (年度末)

これらの会議により、研究内容の進捗を確認し、今後の予定の共有を図る。

2. 4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

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

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

3. 情勢変化への対応

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

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

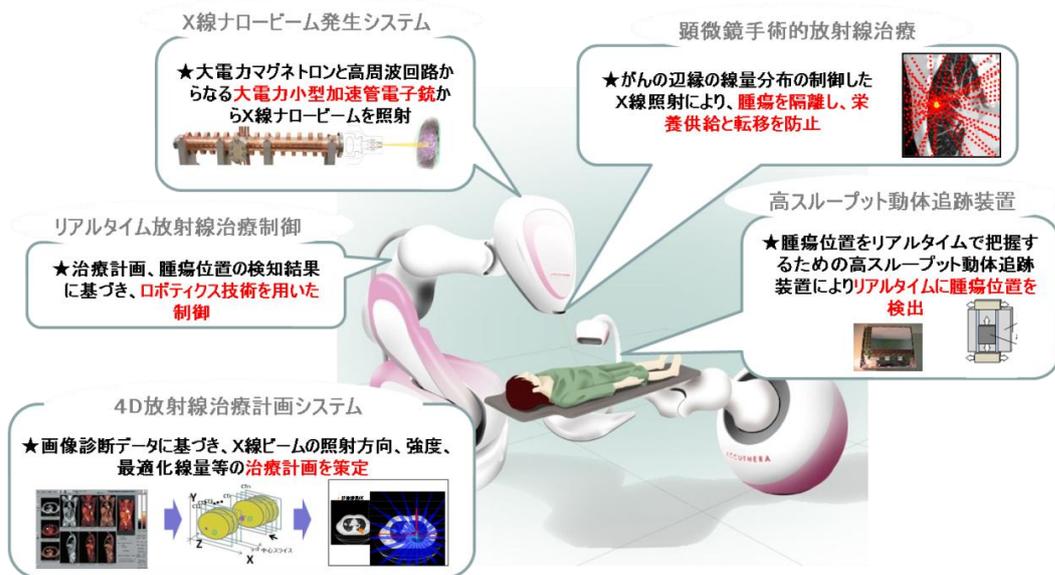
さらに、開発委員会における外部有識者の意見を反映した。実用化・コスト面の懸念に対しては、より簡易なシステムで実現する方策への検討、システムの付加価値の強調、さらに、まずは肝臓にターゲットを絞る完成度の高いシステムを実現することとした。普及への懸念については、すでに成果の得られている技術について、外部機関による臨床的有効性評価を行うこととし、課題を追加した。

II. 2. 4. 高精度 X 線治療機器の研究開発

1. 目標

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

開発する次世代放射線治療機器のイメージ



2. 計画内容

2. 1 研究開発の内容

1) 小型高出力X線ビーム発生装置の開発

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

2) 動体追跡が可能な高精度X線照射装置の開発

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

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

3) 治療計画作成支援技術の開発

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

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

4) 治療検証技術の研究開発

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

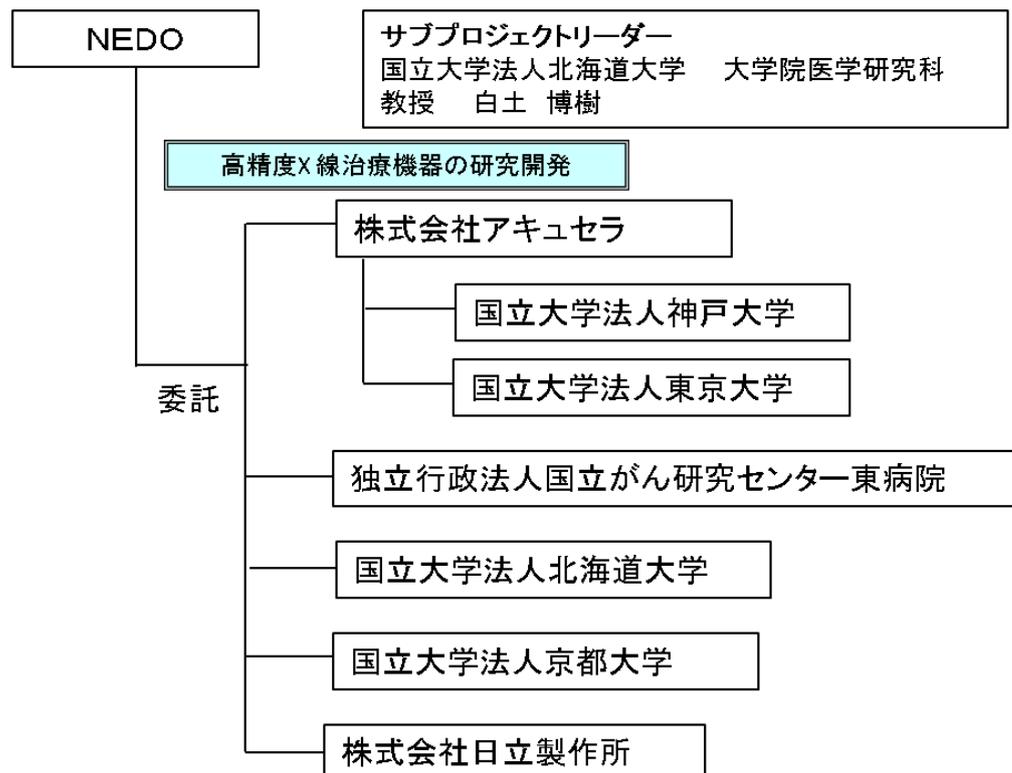
また、リアルタイム線量測定システムの開発と、治療ビームが適切に照射されていることを確認するための治療計画検証システムの開発を行う。さらに病院情報システムとの連携により、患者ごとの照射記録及び確認が可能な治療計画検証システムを構築する。

5) 高精度X線治療システムの試作開発

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

2. 2 研究開発の実施体制

(体制図)



(予算)

(億円)

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

2. 3 研究の運営管理

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

の3つの検討の場を通じて進捗や方向性などの意識合わせをしながら検討した。

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

2. 4 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

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

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

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

3. 情勢変化への対応

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

Ⅲ. 研究開発成果について

1. 事業全体の成果

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

各種がんに対する本プロジェクトのアプローチ状況は下図のとおりである。

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

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

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

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

(図) プロジェクト全体の成果概観

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

2. 研究開発項目毎の成果

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

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

◎:平成23年度末時点で中間目標を超える成果を達成

○:平成23年度末に中間目標を達成

△:平成24年度末には中間目標を達成の見込み

×:平成24年度末でも中間目標未達成の見込み

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

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

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

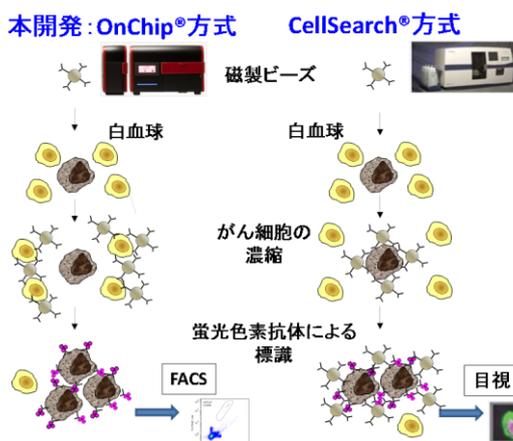
マイクロ流路チップ方式(オンチップバイオテクノロジーズ)

本開発の優位性

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

本開発におけるCTC測定システムは既存システムにおける弱点の克服が可能

EpCAMの発現に依存しない細胞濃縮方法



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

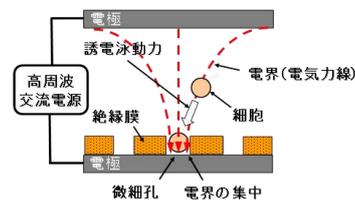
血液前処理技術の開発については、フィルター法を確立した。また、血液細胞固定技術については、微細孔へのがん細胞固定率：94-98%を達成した。がん細胞は、血液 5mL から 1 細胞単位で検出できる事を確認し、自動検出装置の試作・動作確認を完了した。

誘電泳動細胞固定方式(東ソー)

CTC診断工程

| 工程 | ①血液前処理 | ②細胞固定 | ③がん細胞検出 | ④遺伝子解析 |
|---------|---|---------------------------------|------------------------|------------------------|
| 内容 | <p>血液 血液細胞 赤血球(φ8μm) 除去 血小板(φ2μm) 除去 白血球(φ6-20μm) 除去 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 | 血液細胞のサイズ選別を利用しがん細胞分離(フィルター法) | 誘電泳動の利用(差別化技術) | マルチ蛍光標識 | 基本技術確立済み(将来展開) |

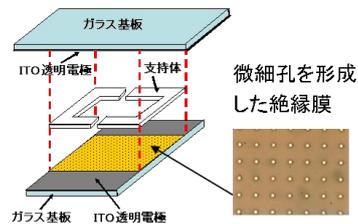
誘電泳動



CellSearchと東ソー法との比較

| | CellSearch | 東ソー法 |
|---------|--|---|
| 血液前処理 | 磁気ビーズ分離 | フィルター分離 |
| CTCカウント | <ul style="list-style-type: none"> EpCAM低発現なCTCの取りこぼし 細胞ダメージあり | <ul style="list-style-type: none"> 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 | <ul style="list-style-type: none"> 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。 | <ul style="list-style-type: none"> 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 | <ul style="list-style-type: none"> 細胞1個単位では難しい | <ul style="list-style-type: none"> 細胞1個単位で将来的に可能 |

誘電泳動容器(細胞診断チップ)の構造



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

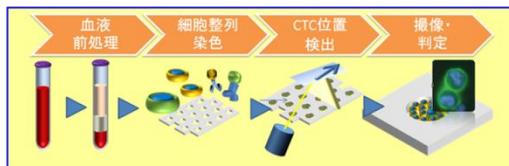
マイクロチャンバー型の細胞チップで浮遊細胞の標本化を実証した。細胞整列した細胞の染色法を確立し、検出評価システムを構築するため、マルチカラー(蛍光)染色を実証し、検出感度達成要件を検証、確認中である。平成24年度中にモデル検体を用いての検証の予定である。

細胞チップマイクロチャンバー方式(コニカミノルタTC)

本技術開発の目標と狙い、特徴

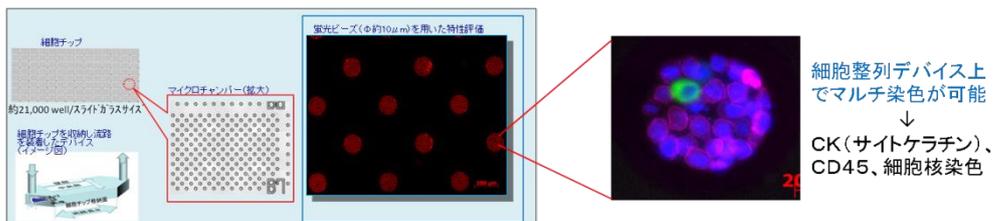
- 概要、特徴
 - ・検体中の**全細胞をEnrichせず全て展開**し蛍光免疫染色
 - ↓
 - ・標本化した細胞の中からCTCを検出同定
- 狙い、目標
 - ・特定抗体によるEnrich無くCTCを高感度検出
 - ・標本化した細胞から1cellの詳細解析が可能
 - ・低コスト、**ハイスループット化**が容易な構成

極微量CTC検出のためのシステム・プロセス



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

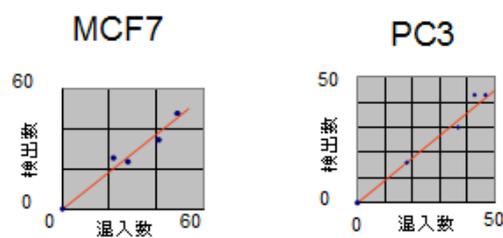
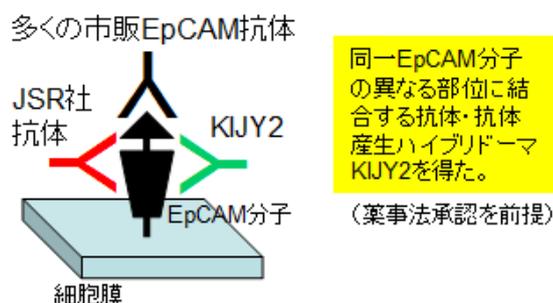
細胞整列技術の確立(前処理した細胞の平面標本化)



4) 血中循環がん細胞の高感度検出技術開発

新規抗 EpCAM 抗体ビーズをモデル検体を用いて検証している。

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



細胞塊 (CTM) 対応

EpCAM 低発現対応

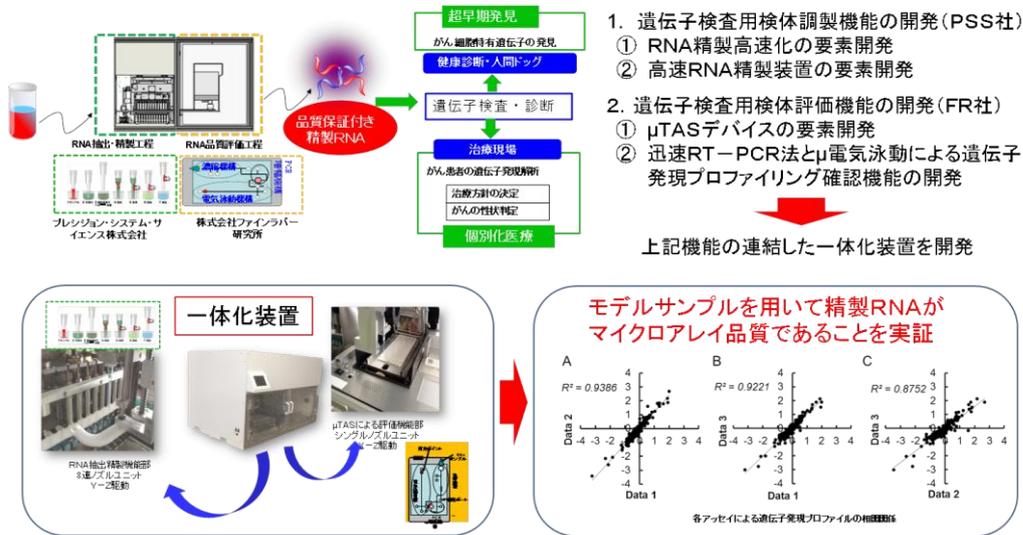
(上) 細胞膜上の EpCAM 分子と EpCAM 抗体の模式図。東北大樹立 KIJY2 抗体と JSR 社提供抗体は、市販の多くの EpCAM 抗体が結合する N 末端とは異なる領域を認識する。(下) JSR 社提供抗体結合磁性粒子と、市販 EpCAM 抗体を用いたサンドイッチ法によるテスト CTC 検出効率 (90%)。MCF7 は凝集性があるため、CTM のモデル細胞として使用した。PC3 は EpCAM 発現の低い癌細胞株であり、EpCAM 低発現 CTC への検出感度確認のために使用した。

5) 血中循環がん遺伝子診断システム / 装置の開発

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

血中がん遺伝子診断システム/装置チーム(PSS/フィンラバー)

～遺伝子検査用検体処理自動化装置の開発～



2. 2. 画像診断システムの研究開発

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

◎：平成23年度末時点で中間目標を超える成果を達成

○：平成23年度末に中間目標を達成

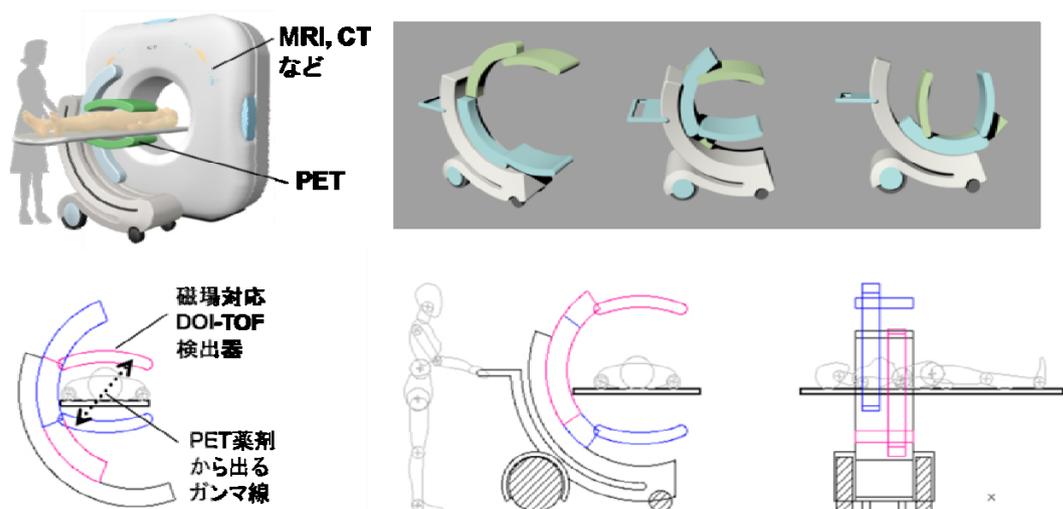
△：平成24年度末には中間目標を達成の見込み

×：平成24年度末でも中間目標未達成の見込み

1) マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発

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

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



ヒト用プロトタイプ機のデザイン例

2) がんの特性識別型分子プローブの研究開発

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

て低酸素環境を標的に分子プローブ開発を行った。

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

| がん種 | 対象 | 進捗 | |
|--------|------------------|--|-------------|
| 肺がん | 低酸素-1 (酸素分圧) | ニトロヘテロ環式化合物プローブを設計・合成し、マウスのインビボイメージングに成功 | → 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 |
| 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 |

2. 3. 病理画像等認識技術の研究開発

1) 定量的病理診断を可能とする病理画像認識／解析技術・システムの研究開発

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

◎：平成23年度末時点で中間目標を超える成果を達成

○：平成23年度末に中間目標を達成

△：平成24年度末には中間目標を達成の見込み

×：平成24年度末でも中間目標未達成の見込み

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

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

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

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

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

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

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

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

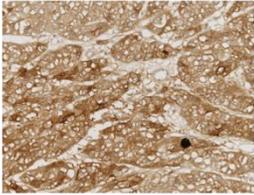
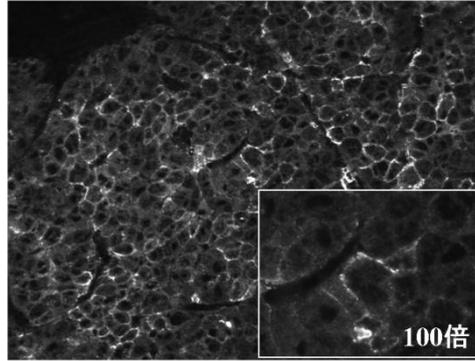
最後に病理画像等認識自動化システムの研究開発として、超早期肝細胞がんの悪性度を認識するための特徴量の探索と、特徴量取得などの画像解析を開始した。また、全自動での特徴量抽出システムの構築を行い、本プロジェクトを市場展開するためのプロトタイプを構築した。まず、細胞核の特徴量のみを用いて、肝細胞がんの識別精度を検証した。1316枚のROIから得た1117個の特徴ベクトルを用いてSVMでがん・非がんを学習させた結果、検出率86%を得た。また、東京工業大学において開発した類洞領域抽出プログラムを用いて、類洞領域の面積、形状を反映した特徴量(数値)についても検討した。さらに、特徴抽出を効率的に進め、がん・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

カメラの高感度化による蛍光分子定量技術の向上

従来カメラ(20倍), 露出時間固定



高感度カメラ(20倍), 露出時間固定



肝細胞がん分子XのDAB染色

市販の量子ドット染色をした場合の従来カメラとの比較

低～高発現まで分子定量可能

2) 一粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断の研究開発

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

◎：平成23年度末時点で中間目標を超える成果を達成

○：平成23年度末に中間目標を達成

△：平成24年度末には中間目標を達成の見込み

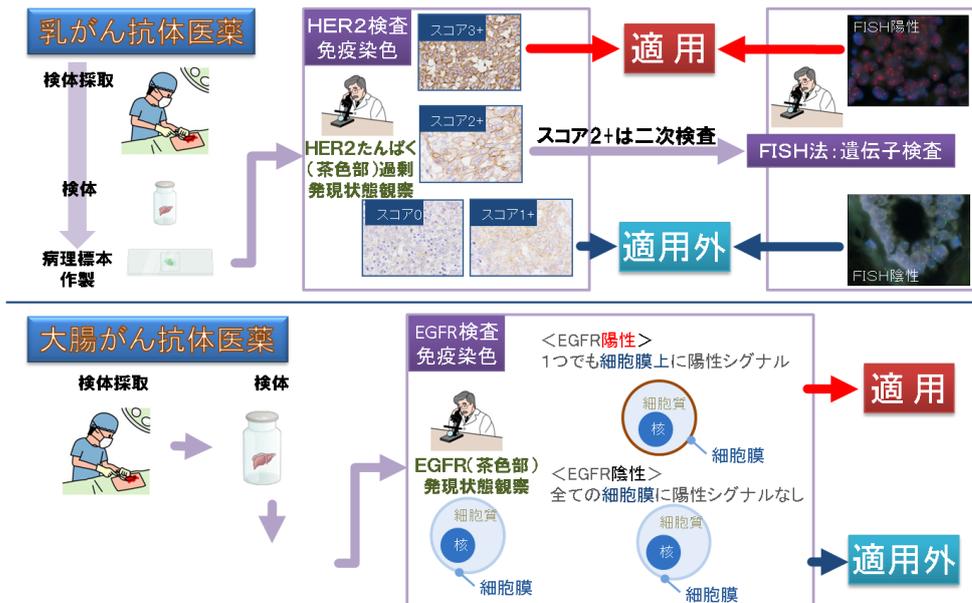
×：平成24年度末でも中間目標未達成の見込み

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

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

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

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



2. 4 高精度 X 線治療機器の研究開発

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

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

1) 小型高出力 X 線ビーム発生装置の開発

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

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

(目標)

a) 大電力小型加速管の開発

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

b) 小型電子銃の開発

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

c) 連続可変ナロー X 線ビーム発生装置の開発

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

d) 超高速ビームコントロールシステムの開発

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

e) 小型 X 線ヘッドの開発

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

(成果)

a) 大電力小型加速管の開発

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

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

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

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

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

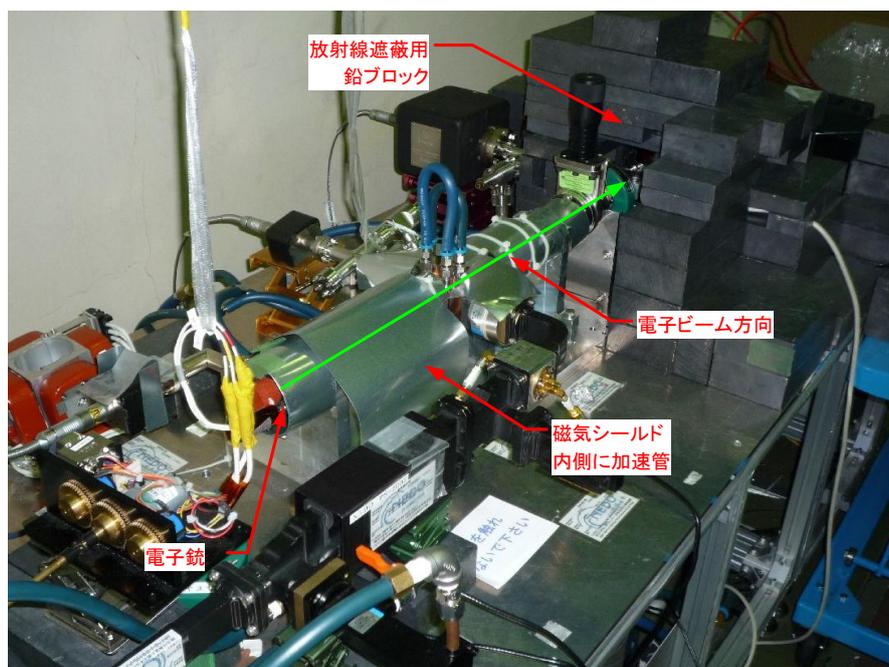


図1 加速器の実験風景。磁気シールドの内側に加速管が設置されている。

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

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

表1 プロト機搭載の加速管と今回試作した加速管の漏洩の比較

b) 小型電子銃の開発

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

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

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

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

c) 連続可変ナローX線ビーム発生装置の開発

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

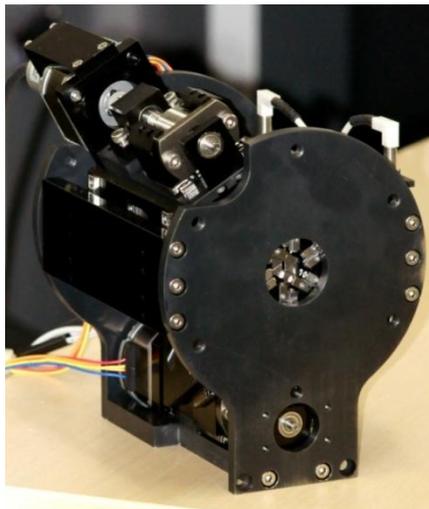


図2 連続可変コリメータ

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

d) 超高速ビームコントロールシステムの開発

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

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

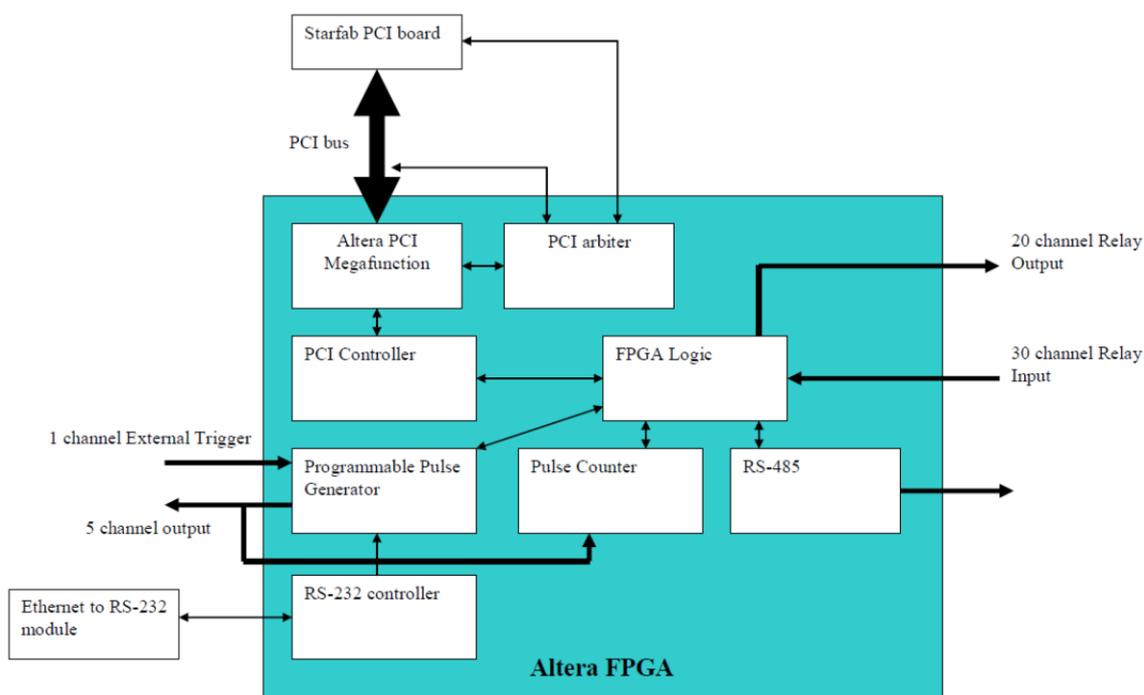


図3 加速器のトリガーをコントロールする装置のブロックダイアグラム

e) 小型 X 線ヘッドの開発

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

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

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

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

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

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

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

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

a) 大電力マグネトロンの開発

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

b) 高圧パルス発生装置の開発

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

c) 高周波回路の開発

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

a) 大電力マグネトロンの開発

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

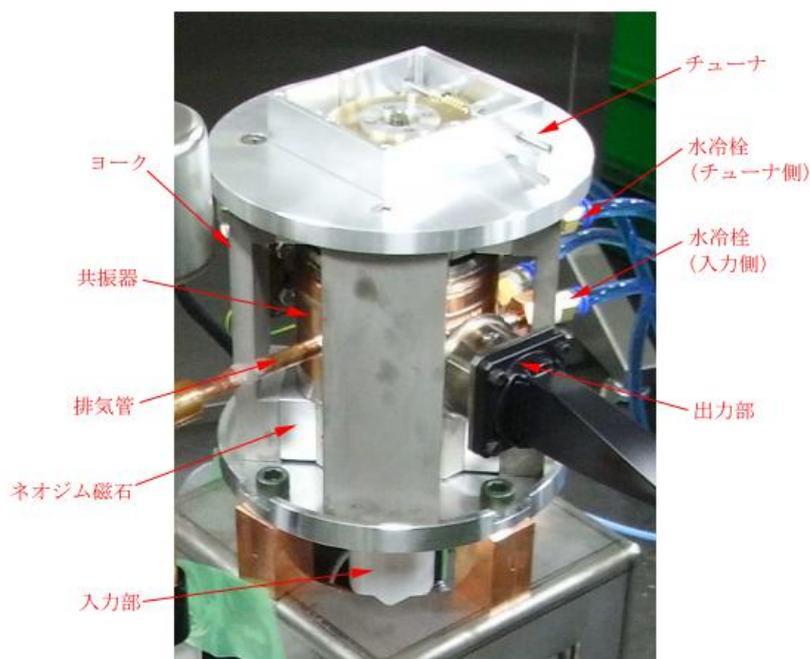
大電力マグネトロンを構成する共振器、カソード、出力部、磁気回路などの設計・製作を実施し、大電力マグネトロンの各部品を組み立てて基礎実験を行い、そのデータを基にして設計改良を行った。

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

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

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

引き続き大電力での試験を行ない試作品の検証を行なう。



動作特性評価試験中の大電力マグネトロン

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

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

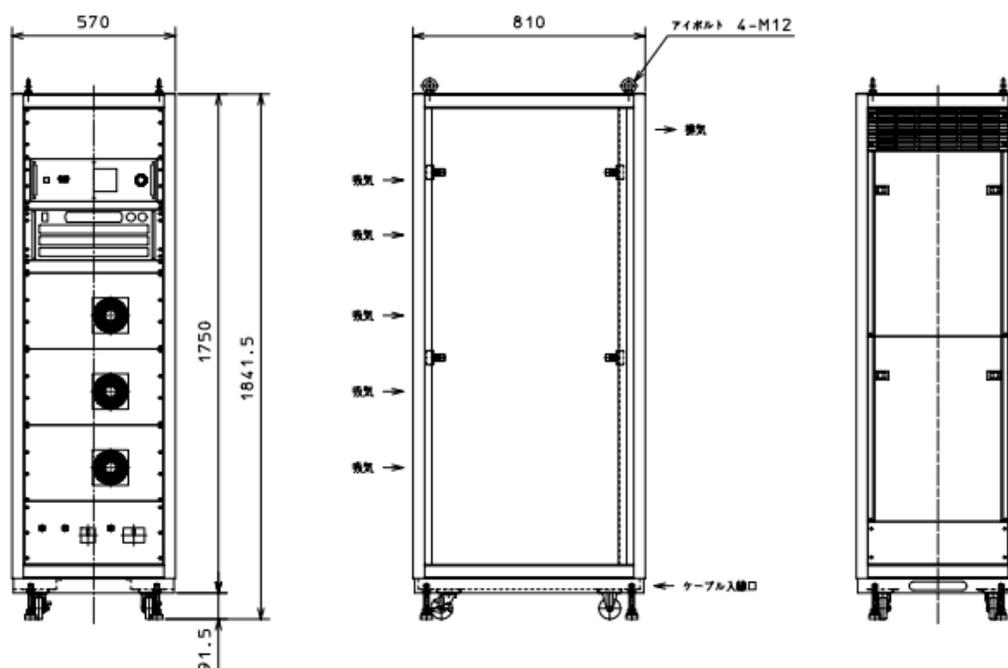
試作した大電力マグネトロン、高周波回路及び高圧パルス発生装置と小型 X 線ヘッドのプロトタイプ機とを組み合わせ、ナロー X 線ビームの実証実験を行う。

b) 高圧パルス発生装置の開発

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

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

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



高電圧パルス電源外形図

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

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

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

c) 高周波回路の開発

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

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

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

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

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

2) 動体追跡が可能な高精度 X 線照射装置の開発

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

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

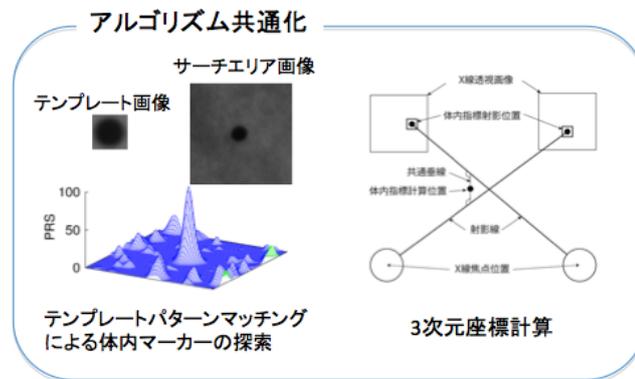
平成 24 年度までの 3 ヶ年で、FPD を利用した動体追跡装置の主要コンポーネントの開発を終えた後、ハイブリッド型 FPD を利用した動体追跡装置を構築し、最終的に本事業で開発する X 線治療ロボットシステムと統合させることで、動体追跡が可能な高精度 X 線照射装置を完成させることを目標とする。



動体追跡が可能な高精度 X 線照射装置の概念図

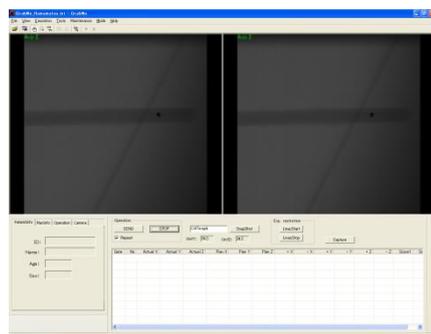
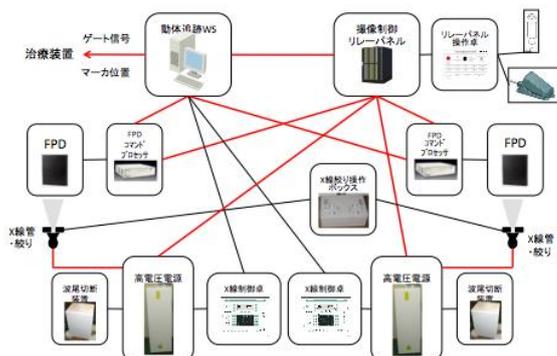
平成 22 年度

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



平成 23 年度

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



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

平成 24 年度研究計画

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

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

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

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

a) ロボット型 X 線治療装置の開発

産業用小型 6 軸ロボットに 1)-①の X 線ヘッド及びビームストッパーを伴った装置

- ・可搬重量:280kg
- ・アイソセンター位置

繰り返し位置決め精度:±0.05 mm

減速・停止速度:50 mm/sec

- ・照射点での精度:±1 mm
- ・動作方向:立体角 360 度方向

b) ロボット型治療台の開発

次世代多軸ロボットを使用した治療台。

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

c) インテリジェント制御システムの開発

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

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

d) 小型X線管及び高精度リアルタイム位置情報検出システムの開発

e) 体表面監視機構の開発

f) 呼吸に伴う肺腫瘍の動体軌跡の予測技術 (FS)

g) 人体動体ファントムの改良

a) ロボット型X線治療装置の開発

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

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

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

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

b) ロボット型治療台の開発

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

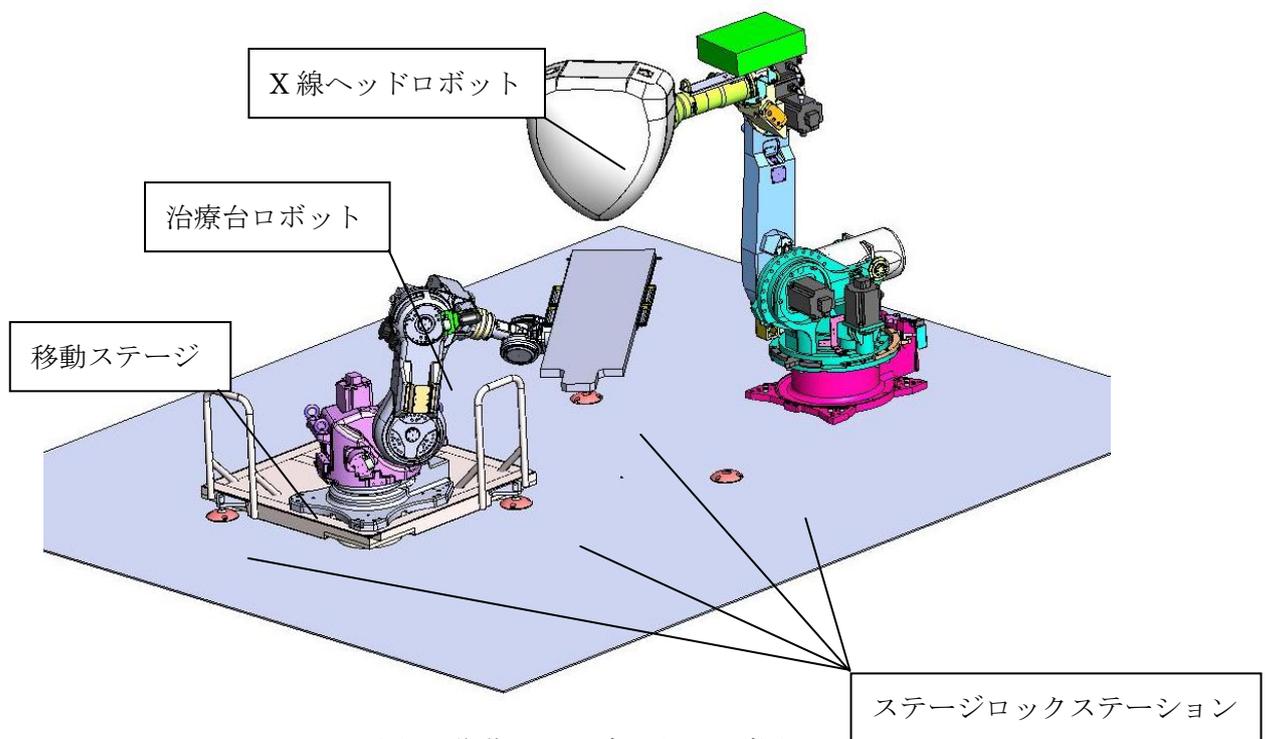


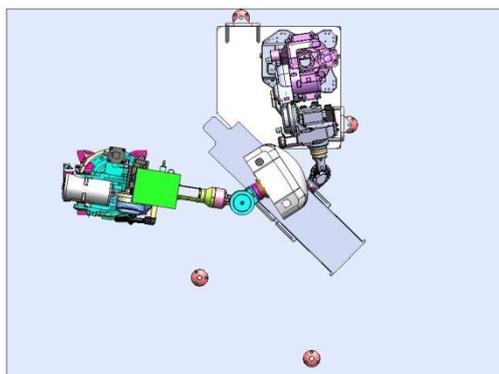
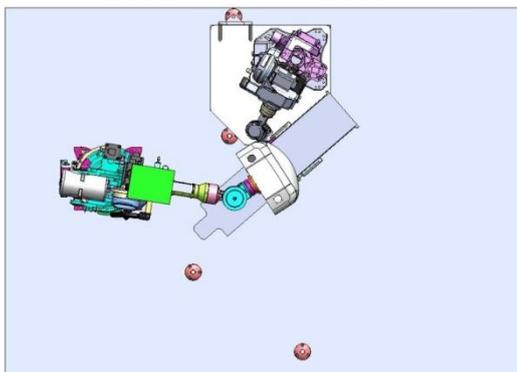
図15 移動ステージのイメージ図

<設計にあたり、以下を考慮>

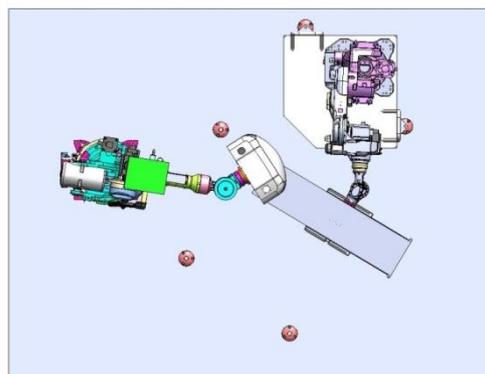
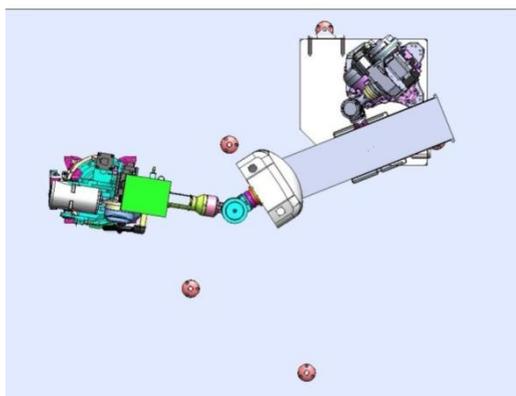
- ・患者位置確認のためのKVビームをロボットの影にならないよう最適な位置に配置するため床上を自由に移動でき、あらかじめ決められた位置でロックできるようにした
- ・現在使用中の治療台をそのまま利用できるような移動ステージとした
- ・移動ステージはエアキャスタにより最小の人力で移動可能とした

以下に、治療台用ステージの移動動作を示す。

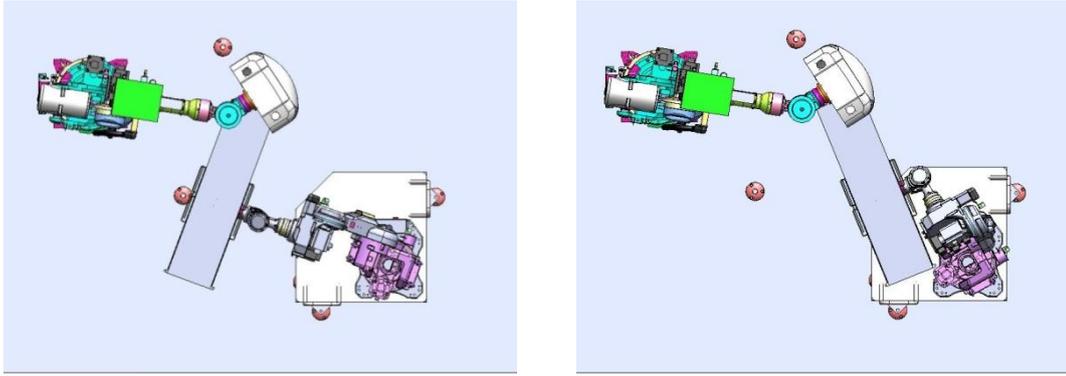
<治療台の振り角を自由に設定可能>



腹部照射例、治療台とヘッドを近づける



頭部照射例、治療台をヘッドより離す



体軸に沿った方向にヘッドを振りやすくステージ角度を変更

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

c) インテリジェント制御システムの開発

平成 22 年度

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

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

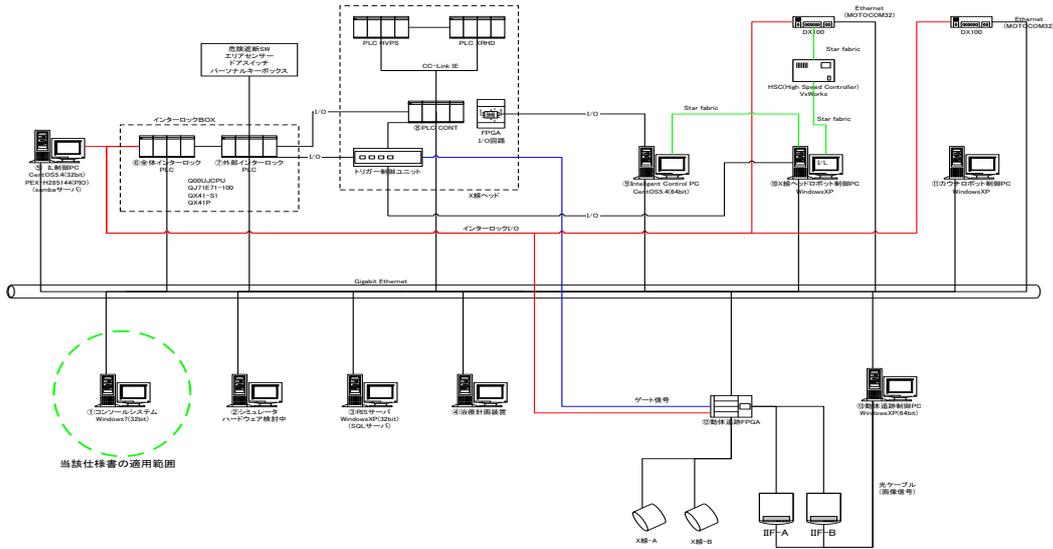
動体追跡装置からの癌の位置情報に基づき、治療用X線ビームの照射位置をX線ヘッドロボットの位置を制御することにより追跡する機能を実現するために、ロボット制御サーバー、動体追跡制御サーバー間のデータの授受時間の目標値を 5 msec 以内とした。また、ロボットの位置をモニターし続け、ロボットの位置に依存した治療用X線を遅滞なく発生させるため、ロボット制御サーバーとシステム制御間のデータ授受時間の目標値も同様に 5 msec とした。この制御システム構築のため、StarFabric デバイス制御のためのライブラリ作成と、StarFabric デバイスを用いたシステム制御のプロトタイプを試作し、通信オ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

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

平成 23 年度

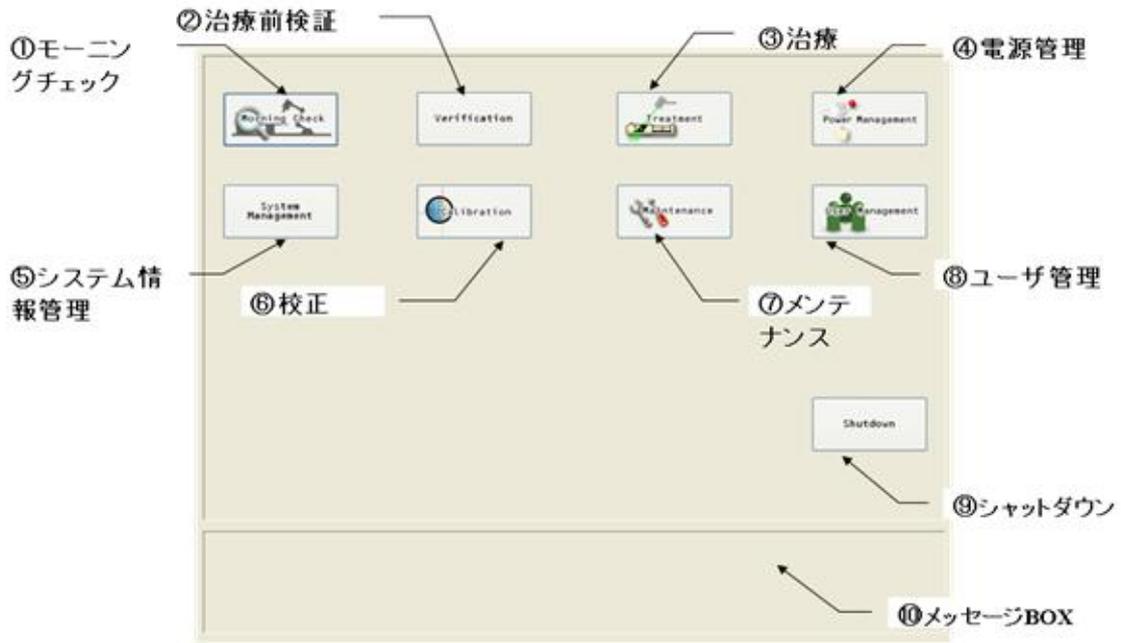
ロボット型 X 線治療装置の基本機能を構成（下図参照）するサブシステムを統合し、装置操作を行う為の装置コンソール（評価用）の試作開発を行った。

H24 年度末に完了の見込みである。



高精度 X 線治療装置のシステム構成

装置コンソールの操作画面（メインメニュー）のサンプルを以下に示す。



治療装置コンソール メインメニュー画面

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

d) 小型 X 線管及び高精度リアルタイム位置情報検出システムの開発

平成22年度は以下のように動体追跡装置の小型化の調査検討を行った。

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

計測結果：

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

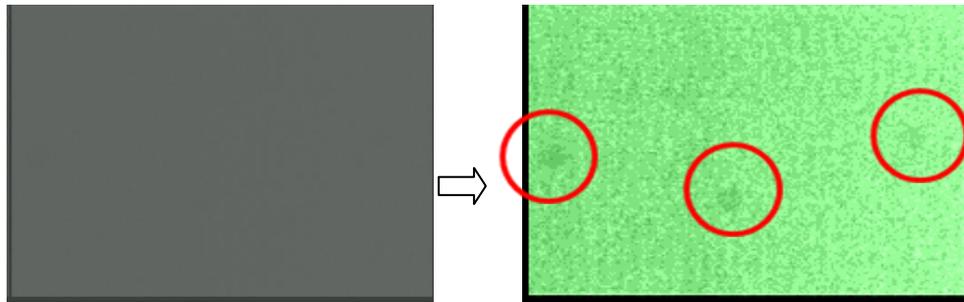


図 画像処理前後の金マーカ―の識別

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



図 FPD で測定した動体ファントム中の金マーカ―を含んだ画像例。

計測結果：

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

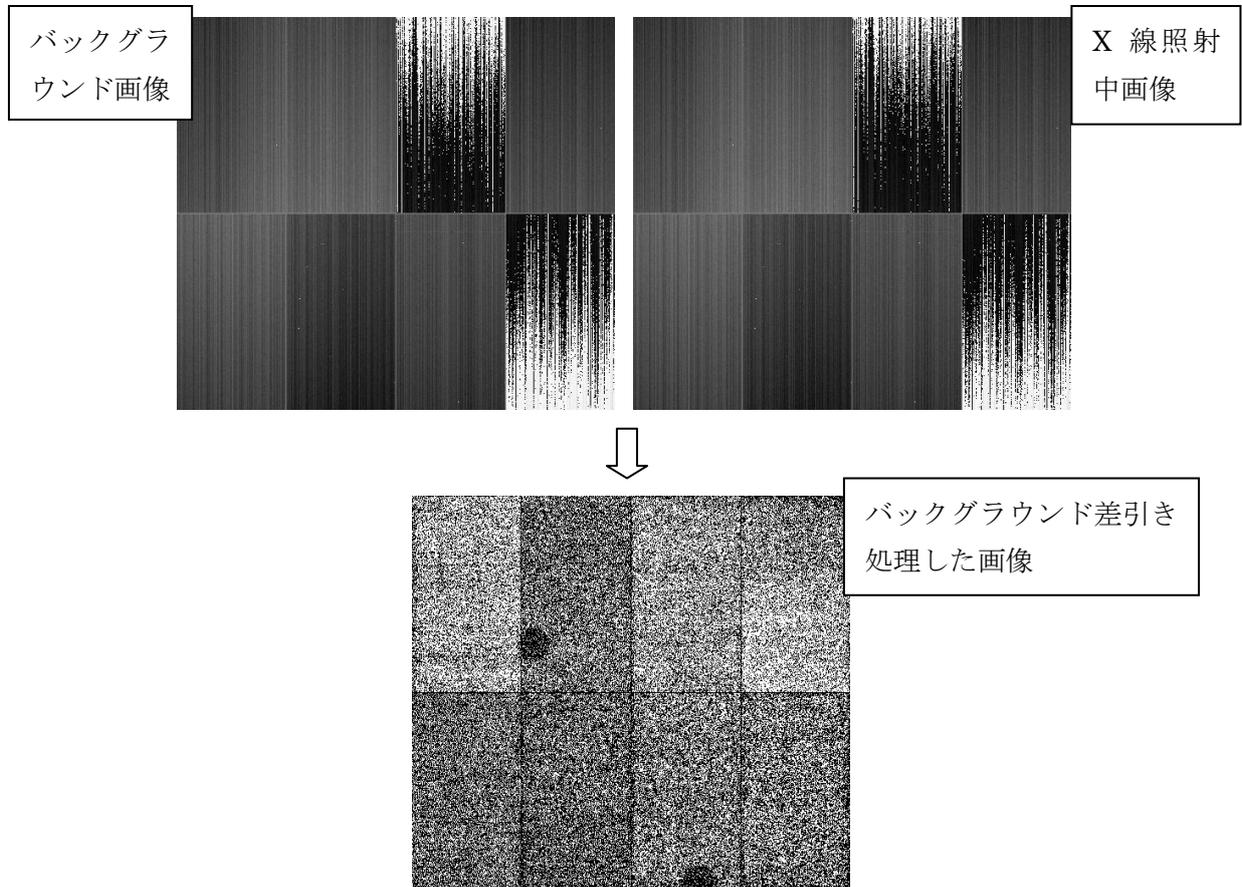


図 バックグラウンドを差引き、画像処理した金マーカの識別画像

課題：

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

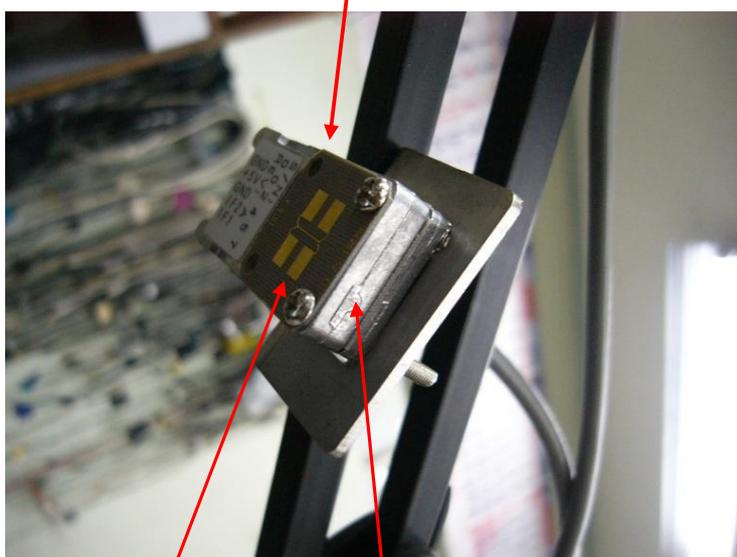
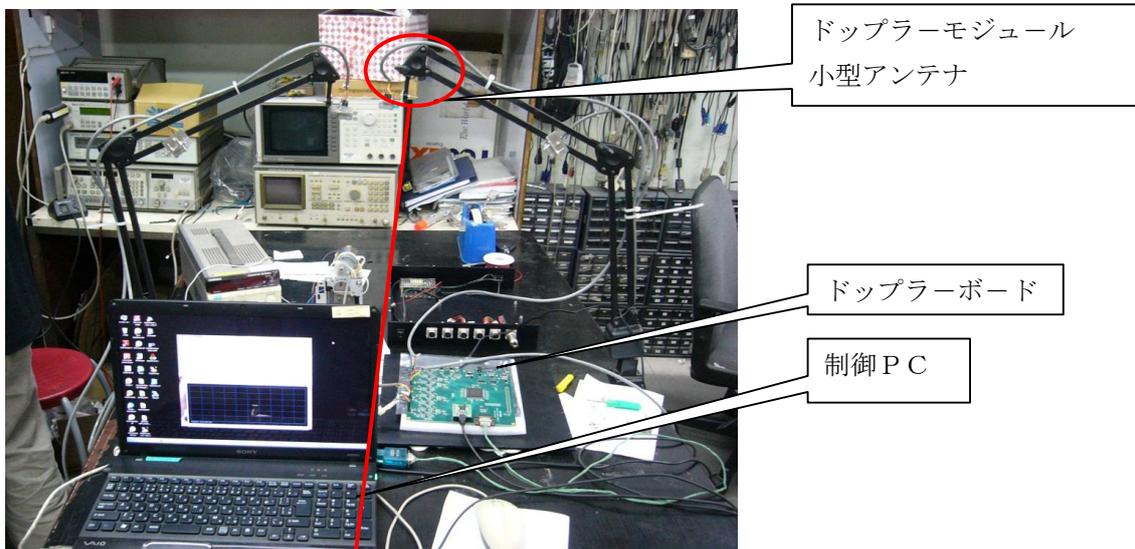
画像処理 → 低出力、高レート時にも高速に安定して処理できるプログラムへの改良と、FPD パネルを増やした場合の複数画像、位置情報処理への対応。

e) 体表面監視機構の開発

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

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

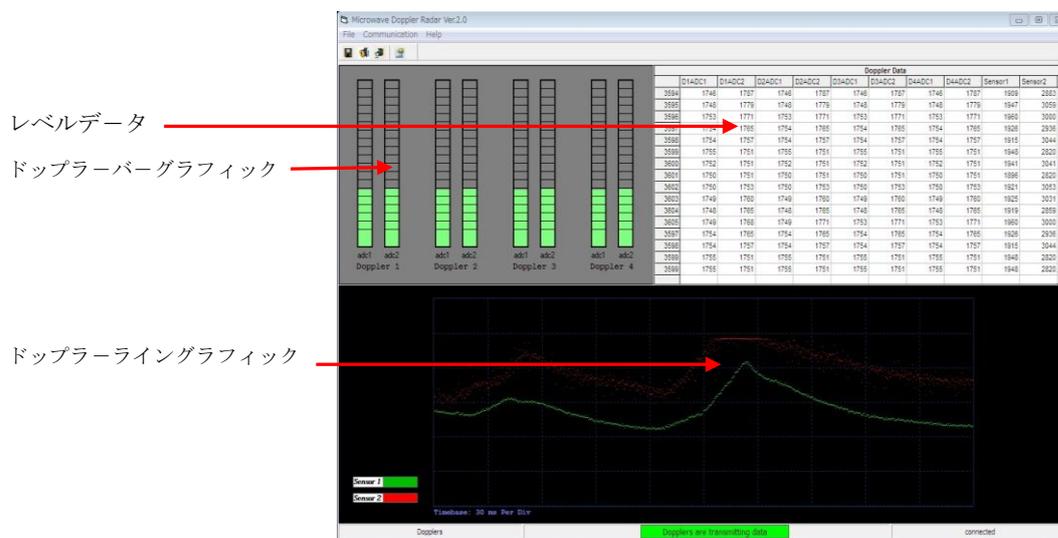
システム全体写真



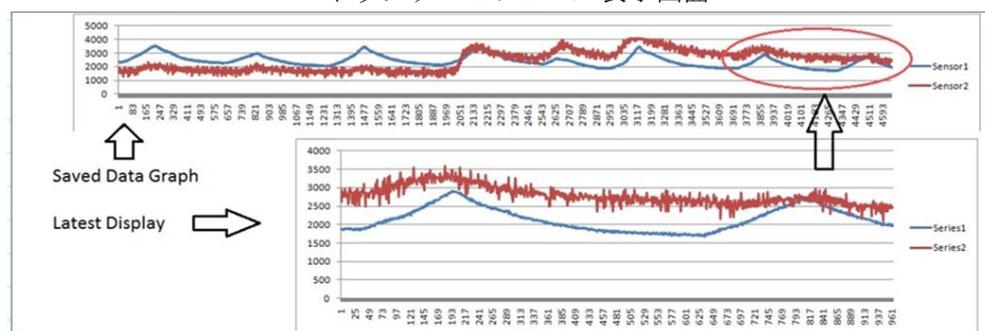
小型アンテナ

ドップラーモジュール

評価結果



ドップラーモジュール表示画面



ストレッチセンサー表示画面

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

f) 呼吸に伴う肺腫瘍の動体軌跡の予測技術 (FS)

平成23年度の研究成果を大きく分けて挙げると次の3つになる。

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

以上のそれぞれについて、詳細を以下に述べる。

3次元Xカメラによる患者の腫瘍軌跡データのSSA法を用いた動体予測解析

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

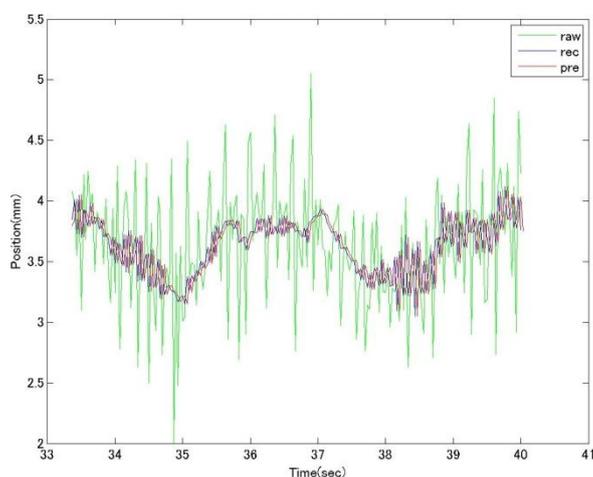
このSSA法に基づく時系列データ予測手法を用い、平成 23 年度はまず、北海道大学病院より提供された肺腫瘍患者の腫瘍近傍に内挿された直径 2mm の金マーカーの軌跡の時系列データに対し、非リアルタイムで腫瘍動体予測を行い、その予測精度の検証を行った。

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

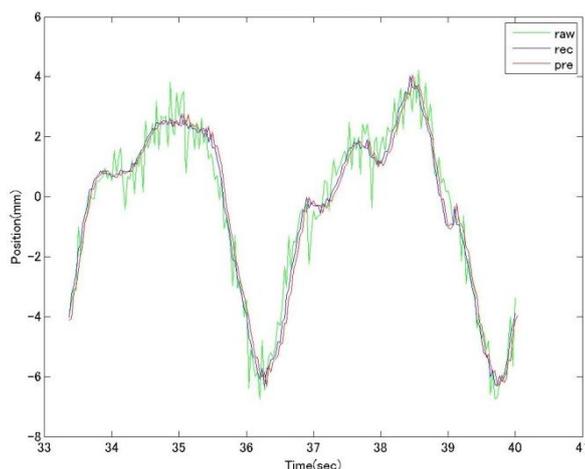
この結果より、予測値が生データ・ノイズ除去データとよく一致していることが分かる。このうち左右方向については予測値と生データ・ノイズ除去データとの誤差が大きいようにも見えるが、これは測定データ自体の振幅が小さく（左右方向約 3 mm、頭尾方向約 10 mm、前後方向約 10 mm）、SN比が小さいためである。一方、ノイズに左右され

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

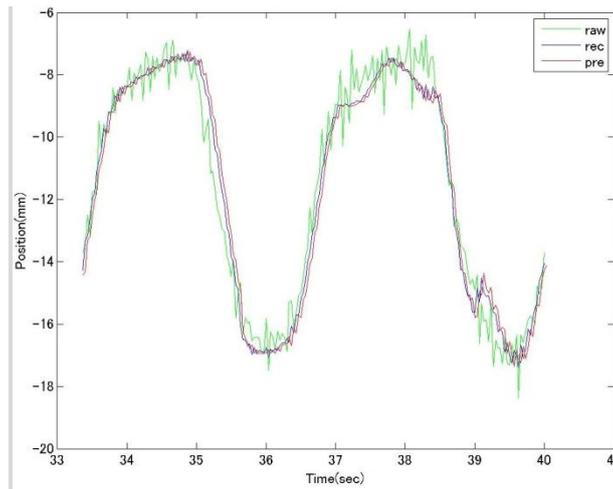
さらに、図 24 にすべての患者の腫瘍軌跡データに対し、SSA 法で行った予測結果と、それぞれ生データ、生データからノイズ除去後のデータとの誤差の平均値を示す。生データはノイズ成分を含むため、ノイズ除去後データに比べて誤差が若干大きくなっている。No. 18, 20, 21 の患者のケースにおいて、予測値との誤差が大きくなっているが、他の患者の腫瘍軌跡データに対しては、SSA 法によりおおむね 1mm 以下の誤差での予測ができています。



(a) 左右方向



(b) 頭尾方向



(c) 前後方向

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

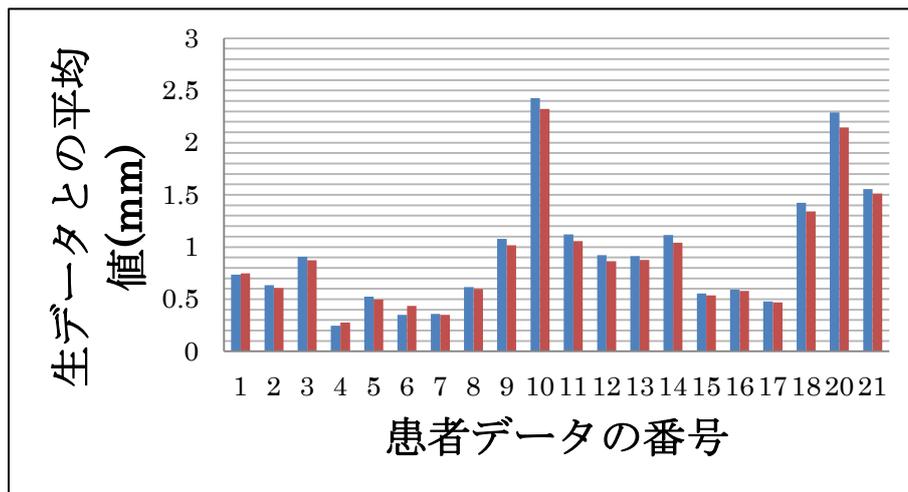
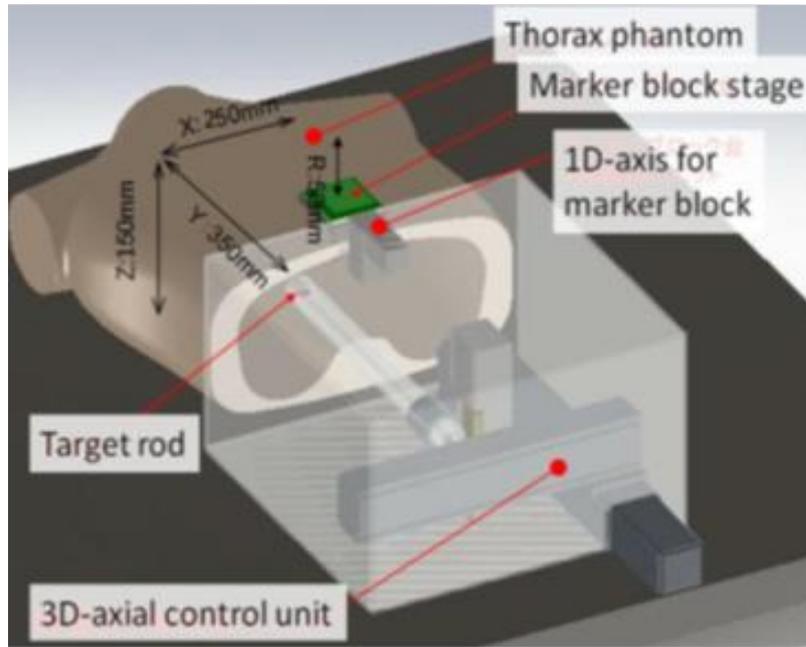


図 24： 実際の患者の肺腫瘍の軌跡データの予測結果の誤差
(生データに対する誤差：青、ノイズ除去後データに対する誤差：赤)

g) 人体動体ファントムの改良

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

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



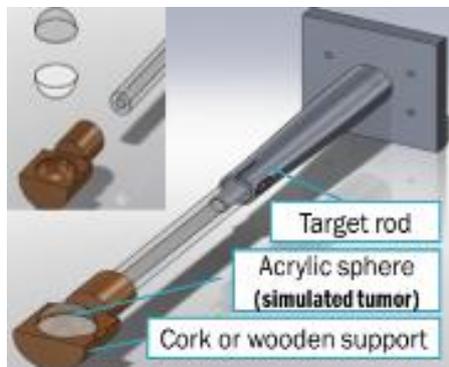
(a) 全体構成



(b) 人体モデル部 (胸部)



(c) 3次元駆動装置



(d) 模擬腫瘍部

図 25 人体動体ファントムの構成図

平成 24 年度

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

a) ロボット型 X 線治療装置の開発

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

b) ロボット型治療台の開発

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

c) インテリジェント制御システムの開発

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

3) 治療計画作成支援技術の開発

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

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

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

a) 医療画像データの高速読み込み機能の開発

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

b) 医療画像データの精密表示機能の開発

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

c) 関心領域抽出機能の開発

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

d) 4 次元治療計画機能の開発

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

e) 放射線発生装置別対応治療計画インターフェース機能の開発

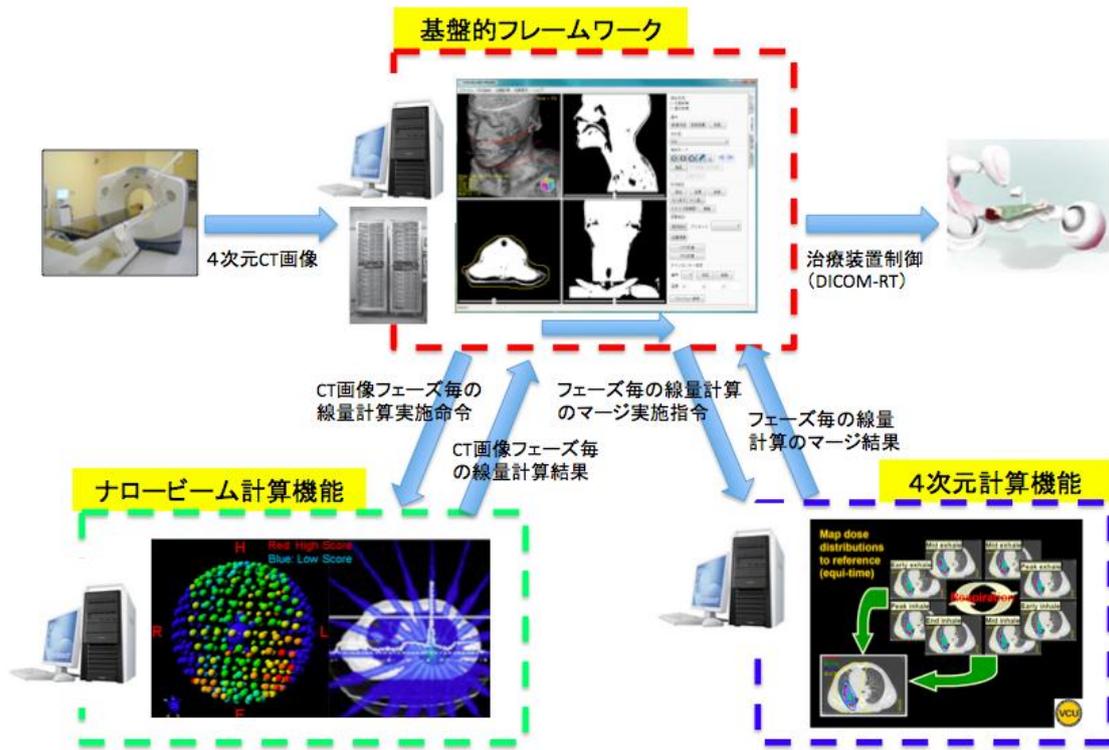
放射線発生装置別に特化した治療計画装置インターフェースを構築し、画像表示系との連結を可能とする。

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

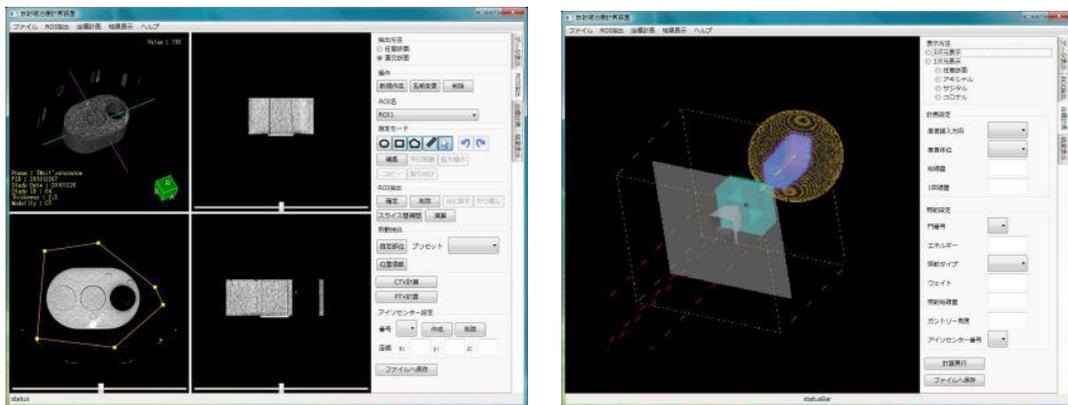
国立がん研究センター東病院で開発した陽子線治療計画装置を基に治療計画装置の基盤的フレームワークの仕様を決定した。

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

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



(治療計画装置の基盤的フレームワークの概要図)



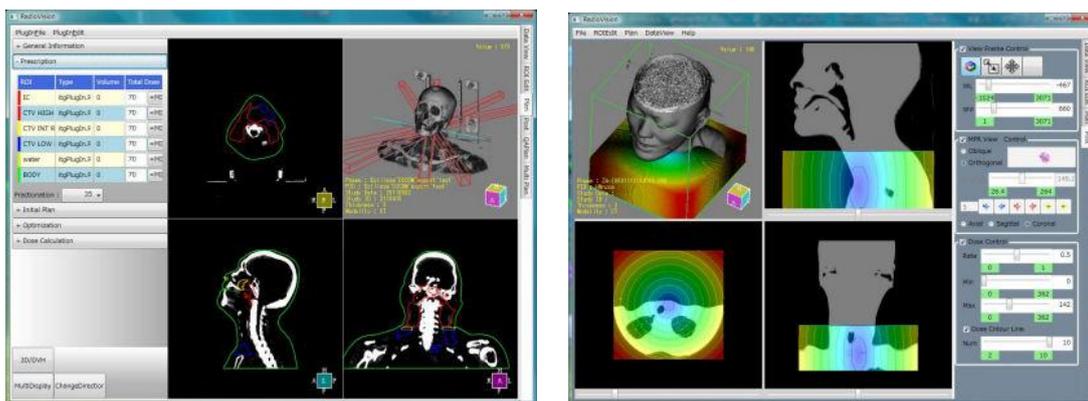
(開発した画像表示機能ソフトウェアのファントムデータによる初期検証例)

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

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

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

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



(開発した治療計画装置の基盤フレームワークに搭載された各機能の画像表示例)

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

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

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

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

②4 次元治療計画用補助技術の研究開発

(実施体制：京都大学)

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

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

a) 4 次元線量計算・評価モジュールの開発

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

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

各位相の線量分布積算による 4 次元線量分布の算出、表示機能を備える。

従来の 3 次元治療計画における線量分布との比較機能を備える。

b) インターフェースの開発

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

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

平成 22 年度研究開発目標

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

平成 22 年度研究開発成果と目標達成度

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

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

平成 23 年度研究開発目標

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

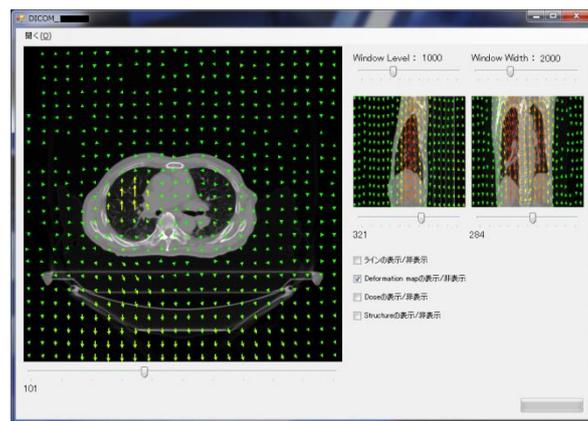
4 次元線量計算・評価モジュール単体の性能試験を開始する。

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

平成 23 年度研究開発成果と目標達成度

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

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



Deformation map の計算・表示

平成 24 年度研究開発目標

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

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

③ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトの研究開発

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

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

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

a) ナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトの開発

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

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

- ・容積線量計算:

治療の妥当性判断のための機能で、治療部位、周辺臓器の容積の吸収線量積算と

結果のヒストグラム表示

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

平成 22 年度

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

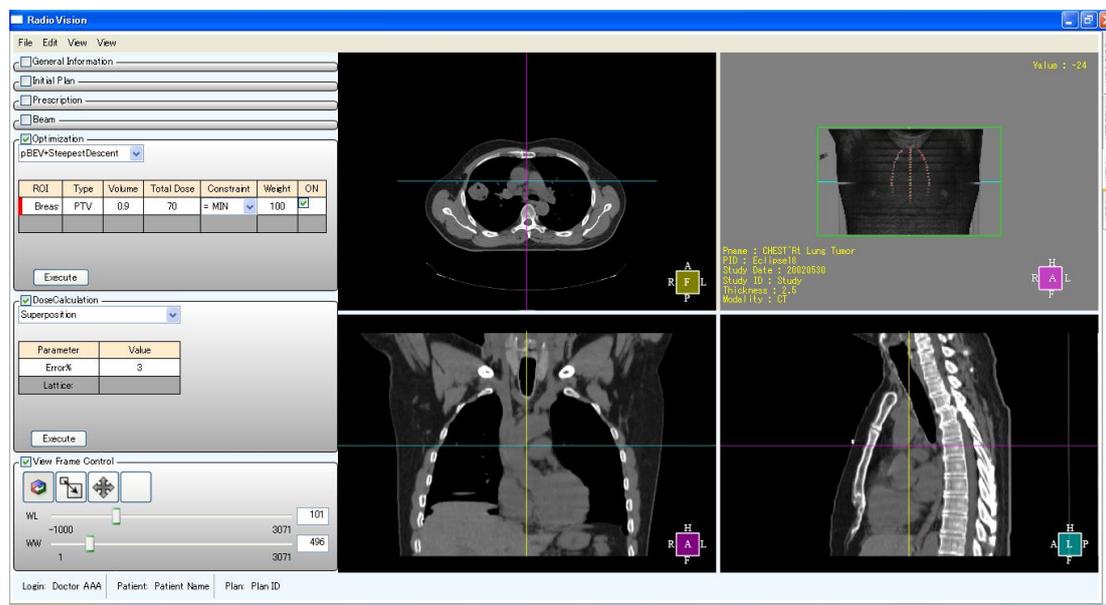
治療計画装置におけるナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトの試作を完了すると共に、関連システムとのデータのやりとりを行う DICOM-RT の仕様の草案を作成した。試作ソフトは計算機能ソフト及び操作 GUI ソフトからなり、対象とする治療装置に関する線量計算に必要なビームデータを備え、既存治療計画装置により作成された治療対象となる患者の情報と共に CT 画像から抽出された輪郭情報（体輪郭、治療部位領域、関心領域情報）を有する DICOM-RT 形式データを入力し、治療領域に対して、X 線照射可能なノード（線源位置）セットからのビーム選択によるビーム方向とビーム強度の最適化計算（強度変調）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

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

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

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

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



治療計画プラグインの最適化、線量計算画面

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

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

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

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

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

④X 線ナロービームを用いた顕微鏡手術的な放射線治療の研究

(実施体制：株式会社アキュセラ ー再委託 神戸大学)

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

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

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

a) X 線ナロービームの物理特性の解析

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

b) X 線ナロービームを用いた顕微鏡手術的な放射線治療に対する線量検証

フィルム法及び 4D ファントムを用いた実測検証

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4) 治療検証技術の研究開発

① 治療位置検証基盤技術の確立

(実施体制:北海道大学)

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

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

a) ゲーティング照射システムの構築

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

b) 治療位置検証システムの開発

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

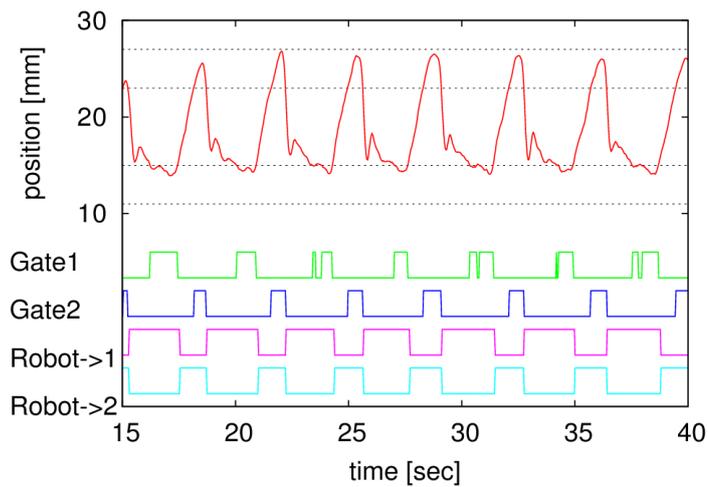
平成 22 年度研究開発成果

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

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

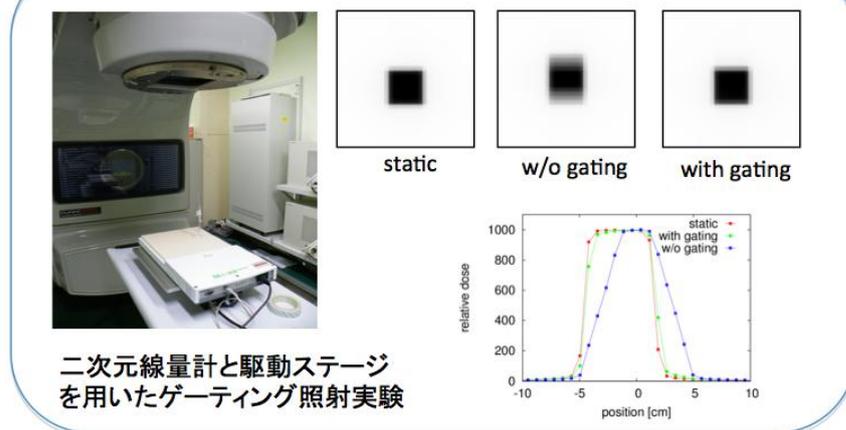
平成 23 年度研究開発成果

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



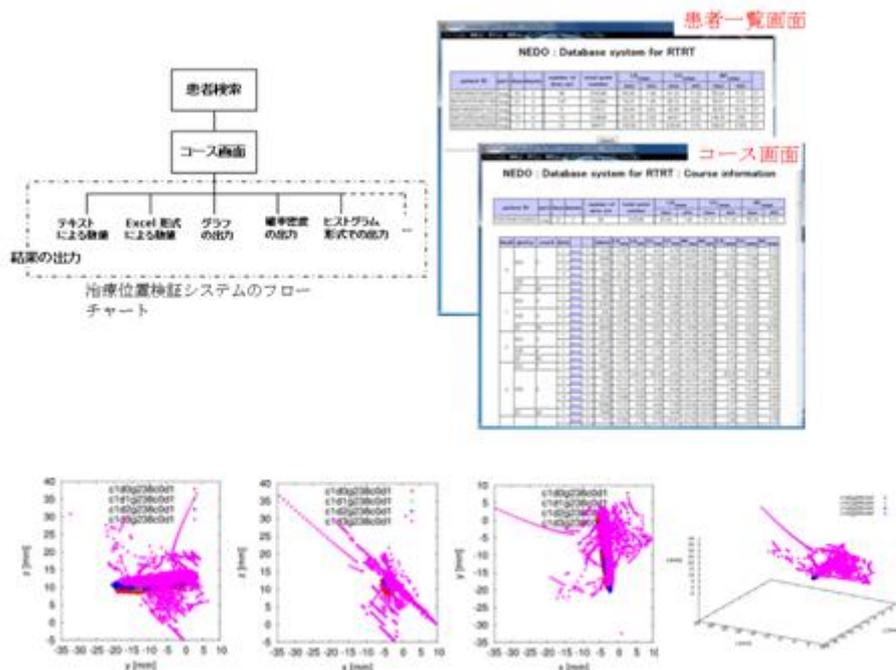
ゲーティング照射システムでの装置間信号；体内マーカーの位置に応じて、治療ビーム信号とロボット型治療機の姿勢制御をおこなう

ゲーティング照射模擬実験システムの構築



ゲーティング照射模擬実験システムの構築

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



マーカーの軌跡図

②治療線量検証基盤技術の確立

(実施体制：株式会社アキュセラ、北海道大学)

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

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

a) リアルタイム線量測定システムの開発

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

b) 治療計画検証システムの開発

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

平成22年度

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

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

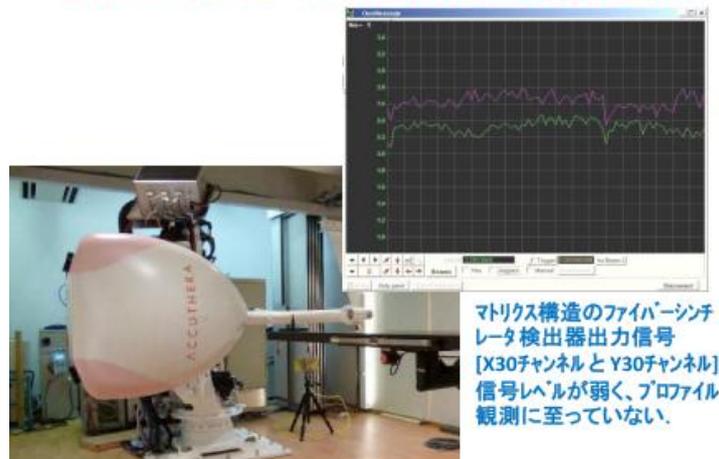
平成23年度

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

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

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

ファイバースynchレータによる高速線量測定システム開発

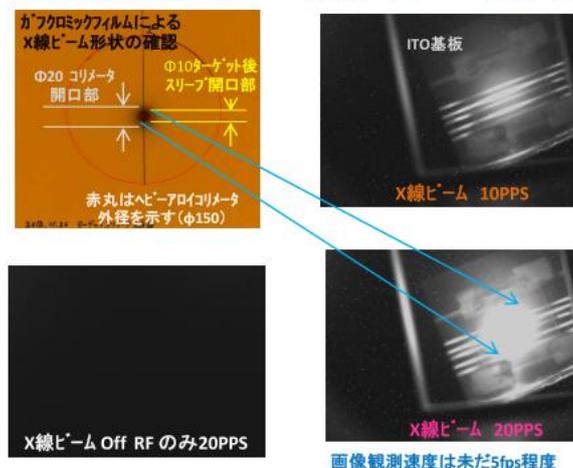


マトリクス構造のファイバースynchレータ検出器出力信号
[X30チャンネルとY30チャンネル]
信号レベルが弱く、プロファイル観測に至っていない。

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

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

ITO透明電極基板・ガスチェンバー検出器による6MeV X線検出実験



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

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



治療計画検証システムの概要図

平成 24 年度

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

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

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

5) 高精度 X 線治療システムの試作開発

①高精度 X 線治療システムの試作・評価

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

平成 24 年度

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

IV. 実用化・事業化の見通しについて

1. 事業全体の実用化・事業化の見通し

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

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

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

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

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

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

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

2. 研究開発項目毎の実用化・事業化の見通し

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

～実用化へ向けて～

がんの先端医療を担う施設が参画するメリットを利用

静岡県立静岡がんセンター



ふじのくに先端医療総合特区



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

+

国立がん研究センター



がん医療イノベーション拠点



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

先進医療の実施や未承認体外診断薬の早期開発を進めることが可能

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

実用化においては、株式会社オンチップ・バイオテクノロジーが自ら又は医療機器や診断薬のパートナーを通じて、上記の製品の薬事法の届出・承認を行い、事業化を実施する。2015年から2016年において装置及び試薬について医療用として薬事法上必要な届出・承認の手続きを実施する。

上記の後、2016年度より、国立がん研究センター、静岡がんセンター等で、先進医療での事業化を図る。2017年に本開発の診断法について保険承認を受け、2018年より全国の癌拠点病院を対象に事業化を図る計画である。

2) 血中循環がん細胞検出システム／装置（誘導泳動細胞固定方式）の研究開発

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

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

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

4) 血中循環がん細胞の高感度検出技術開発

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

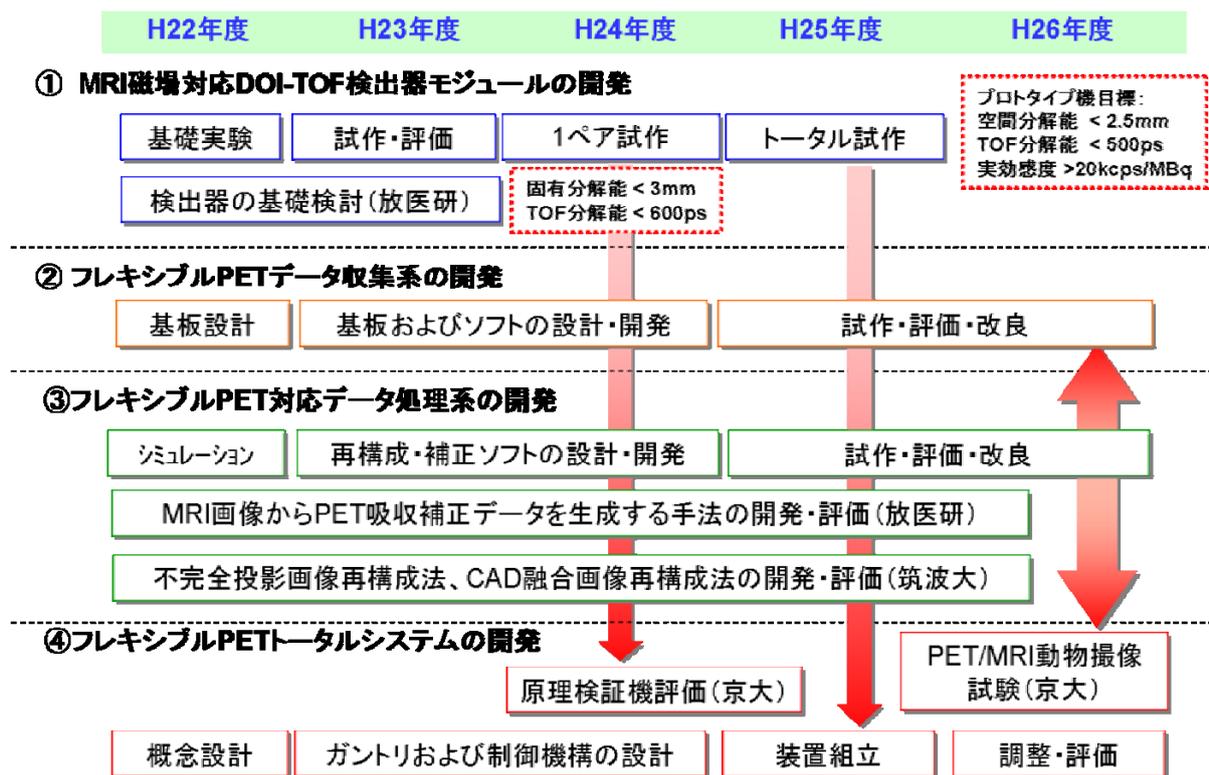
5) 血中循環がん遺伝子診断システム／装置の開発

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

2. 2. 画像診断システムの研究開発

1) マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発

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



2) がんの特性識別型分子プローブの研究開発

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

①研究用試薬としての事業化

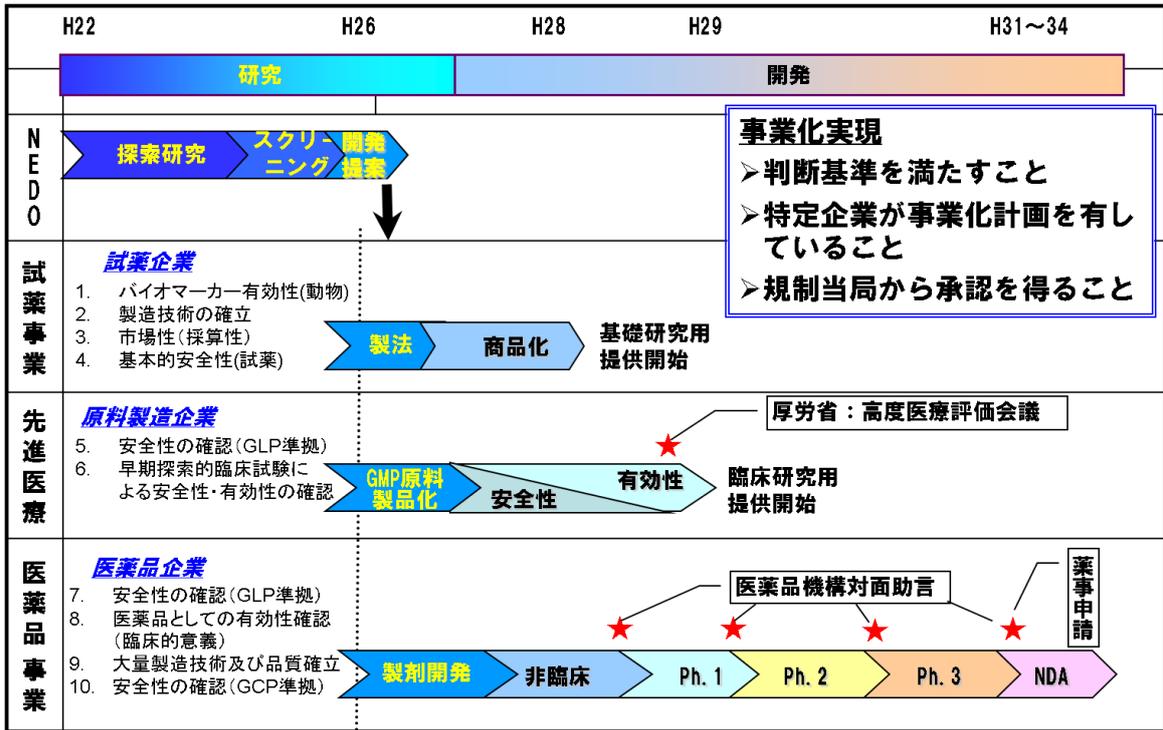
細胞や動物を対象としたイメージング実験用の試薬としては、本研究開発事業終了後の比較的早い段階で事業化の可否判断が可能と予想され、製法・規格等が問題なく設定できれば平成 29 年度からの市場投入が可能と考えられる。研究用試薬を業とする企業複数社によるコンソーシアムの形成を検討し、幅広い研究への利用拡大を図る。

②医薬品としての事業化

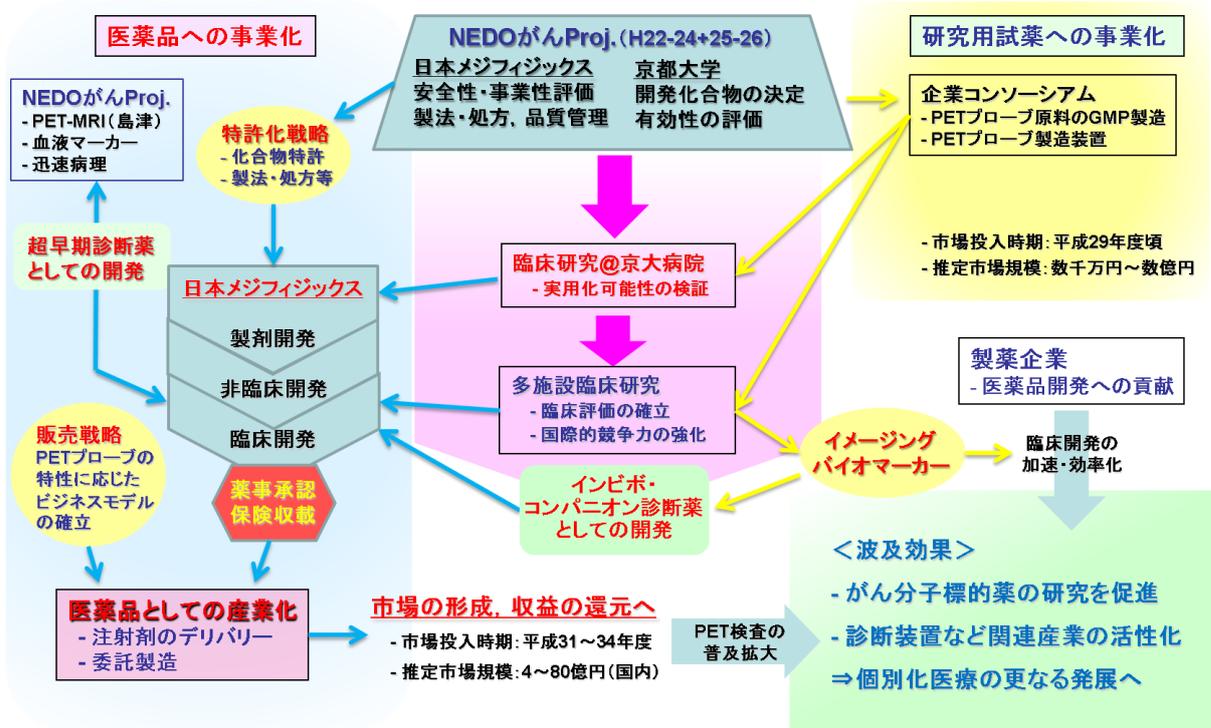
本プロジェクトにより有効性と安全性が確認されたがんの特性識別型分子プローブについて、プロジェクト完了後の臨床研究によってヒトでの有効性と安全性を確認する。更に、多施設臨床研究により臨床評価の確立と国際的競争力の強化を目指す。その後、医薬品として事業化するためには非臨床試験、臨床試験および承認申請が必要となるが、薬事戦略相談の活用などにより開発期間を短縮できれば、平成 31 年～34 年頃の上市も可能になるものと見込まれる。日本国内において PET/SPECT 検査用分子プローブの販売および開発を行っているメーカーは日本メジフィジックスのみであり、がんの特性識別型分子プローブの実用化および事業化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

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

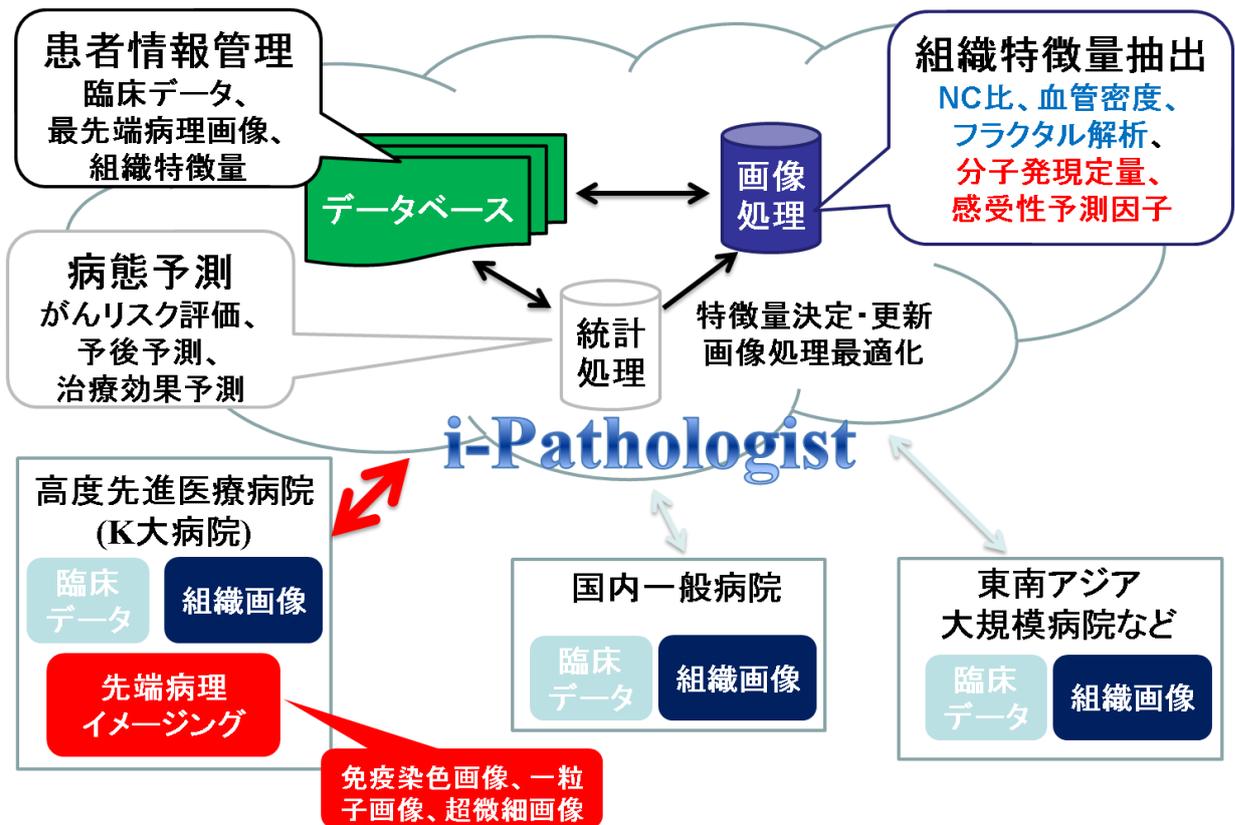
事業化計画



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



2. 3. 病理画像等認識技術の研究開発



1) 定量的病理診断を可能とする病理画像認識／解析技術・システムの研究開発

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

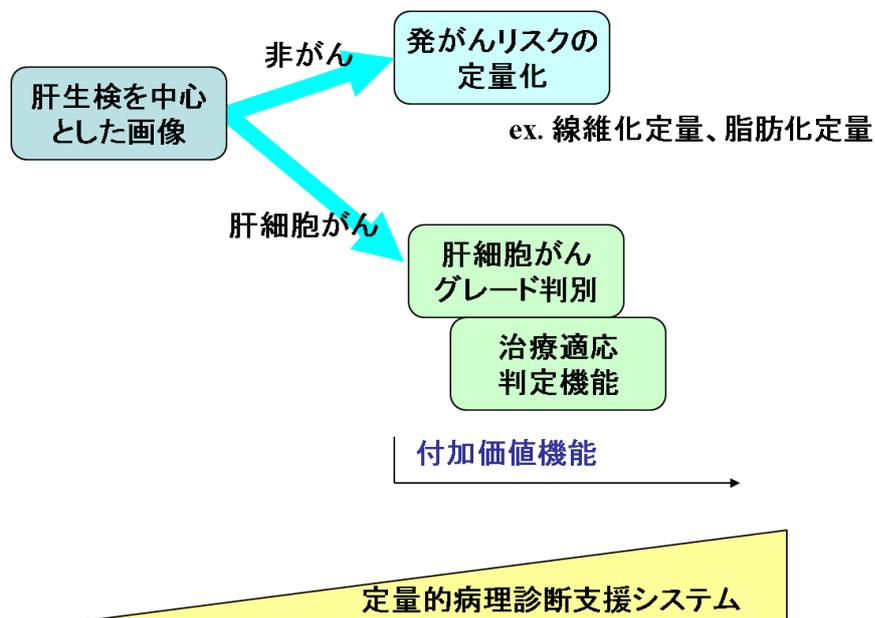
さらに、本研究成果の組み込みについては、すでに、肝線維化の程度を測定する手法を確立しており、e-Pathologist への組み込み、実用化を検討している。今後は、より臨床情報との総合化を行い付加価値診断への探求を行い、ビジネス化を模索する。また、現在の e-Pathologist の普及とともに、できるだけ早い時期から、専門医などの意見を集める場を用意し試用する機会を提供し、幅広い認知の獲得を目指す予定である。

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

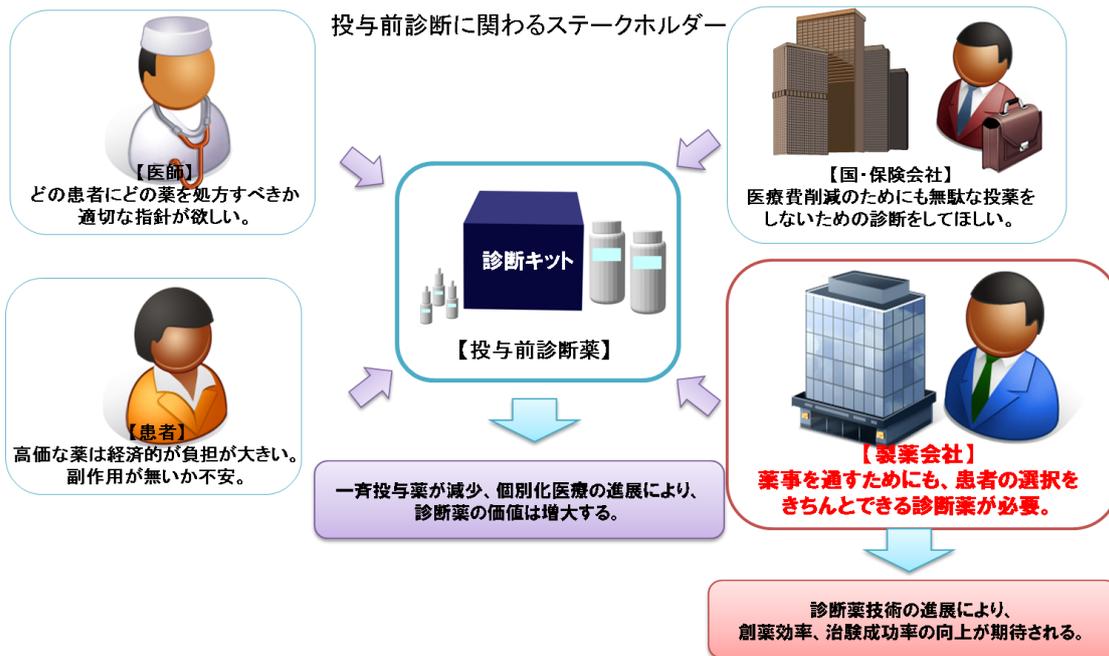
モジュール追加における課題と対策

| 課題 | 対策 |
|-------------|--|
| 診断精度の向上 | <ul style="list-style-type: none"> ・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



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



2. 4 高精度X線治療機器の研究開発

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

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

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

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

◆プロジェクトが考える実用化のイメージ

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

◆実用化までのシナリオ

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

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

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

事業化戦略



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

放射線治療ニーズの拡大

(添付資料)

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

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

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

①政策的な重要性

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

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

②我が国の状況

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

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

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

③世界の取り組み状況

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

④本事業のねらい

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

(2) 研究開発の目標

①過去の取り組みとその評価

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

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

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

②本事業の目標

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

(1) 超早期高精度診断システムの研究開発

(ア) 画像診断システムの研究開発

(イ) 病理画像等認識技術の研究開発

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

(2) 超低侵襲治療機器システムの研究開発

(ア) 内視鏡下手術支援システムの研究開発

(イ) 高精度 X 線治療機器の研究開発

③本事業以外に必要とされる取り組み

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

④全体としてのアウトカム目標

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

(3) 研究開発の内容

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

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

① 超早期高精度診断システムの研究開発

(1) 画像診断システムの研究開発

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

(イ) がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発 [委託事業]

(2) 病理画像等認識技術の研究開発

(ア) 病理画像等認識基礎技術の研究開発 [委託事業]

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

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

(ア) 血中分子・遺伝子診断基礎技術の研究開発 [委託事業]

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

② 超低侵襲治療機器システムの研究開発 [委託事業]

(1) 内視鏡下手術支援システムの研究開発

(2) 高精度 X 線治療機器の研究開発

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

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

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

(2) 研究開発の運営管理

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

3. 研究開発の実施期間

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

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

4. 評価に関する事項

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

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

5. その他の重要事項

(1) 研究開発成果の取扱い

① 共通基盤技術の形成に資する成果の普及

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

② 知的基盤整備事業又は標準化等との連携

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

③ 知的財産権の帰属

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

④ 成果の産業化

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

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

(2) 基本計画の変更

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

(3) 根拠法

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

6. 基本計画の改訂履歴

(1) 平成22年3月、制定。

(別紙) 研究開発計画

研究開発項目① 「超早期高精度診断システムの研究開発」

1. 研究開発の必要性

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

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

2. 研究開発の具体的内容

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

(1) 画像診断システムの研究開発

(ア) 高機能画像診断機器の研究開発

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

(イ) がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発

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

なお、本プローブ等は、上記1)で開発する診断機器での使用を目指す。

(2) 病理画像等認識技術の研究開発

(ア) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

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

(イ) 病理画像等認識自動化システムの研究開発

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

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

(3) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

(ア) 血中がん分子・遺伝子診断のための基礎技術の研究開発

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

(イ) 血中がん分子・遺伝子診断自動化システムの研究開発

(ア)に基づき上記の方式を実現する装置（自動処理装置等）等を開発する。

3. 達成目標

【中間目標（中間評価まで）】

(1) 画像診断システムの開発

(ア) 高機能画像診断機器の研究開発

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

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

(イ) がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発

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

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

(2) 病理画像等認識技術の研究開発

(ア) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

高信頼性、高効率な病理診断支援に必要な技術を開発する。

(イ) 病理画像等認識自動化システムの研究開発

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

(3) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

(ア) 血中がん分子・遺伝子診断のための基礎技術の研究開発

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

(イ) 血中がん分子・遺伝子診断自動化システムの研究開発

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

【最終目標（平成26年度末）】

(1) 画像診断システムの開発

(ア) 高機能画像診断機器の研究開発

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

(イ) がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発

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

(2) 病理画像等認識技術の研究開発

(ア) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

高信頼性、高効率な診断支援に必要な技術を完成する。

(イ) 病理画像等認識自動化システムの研究開発

上記の支援技術を実現する判定自動化装置を完成する。

(3) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

(ア) 血中がん分子・遺伝子診断のための基礎技術の研究開発

血中がん分子・遺伝子診断のための検体前処理プロセス等の標準化を行う。

(イ) 血中がん分子・遺伝子診断自動化システムの研究開発

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

研究開発項目② 超低侵襲治療機器システムの研究開発

以下の項目を実施する。

(1) 内視鏡下手術支援システムの研究開発

(2) 高精度 X 線治療機器の研究開発

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. 研究開発の具体的内容

以下の特徴を有する内視鏡手術支援機器を開発する。

(1) リアルタイムセンシング

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

(2) 計測データの高速な情報処理

・リアルタイム計測したデータと内視鏡画像等の情報処理技術による統合

(3) 力覚呈示による微細なマニピュレーション

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

(イ) 力触覚情報等を術者にフィードバックして呈示する操作機構の開発

(ウ) 上記の機構の有機的な統合

(4) トレーニング機能

・術者が機器を活用して手術訓練を行う環境の提供

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

以下に、各研究開発要素の詳細を述べる。

(1) リアルタイムセンシング技術

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

・力触覚計測技術

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

(2) 情報処理技術

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

(ア) リアルタイム情報統合・呈示技術

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

(イ) ロボット基盤ソフトウェア技術

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

(ウ) 手術戦略ヘッドクォータ技術

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

(3) マニピュレーション技術

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

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

(ア) 力覚呈示操作機構技術

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

(イ) 硬性内視鏡統合機構

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

(ウ) 微細操作技術 (マルチスケール手術ロボット)

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

(4) トレーニング技術

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

3. 達成目標

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

【最終目標 (平成 23 年度末)】

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

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

1. 研究開発の必要性

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

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

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

を行う。

2. 研究開発の具体的内容

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

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

（１）リアルタイムセンシング技術

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

・局所生理情報計測

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

（２）マニピュレーション技術

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

・多節・半硬性内視鏡統合機構

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

（３）トレーニング技術

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

3. 達成目標

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

【最終目標（平成23年度末）】

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

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

1. 研究開発の必要性

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

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

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

2. 研究開発の具体的内容

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

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

（１）リアルタイムセンシング技術

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

（ア）局所生理情報計測

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

（イ）内視鏡的分子イメージングによるリンパ節可視化技術

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

（２）情報処理技術

・擬似 3D 可視化技術

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

（３）マニピュレーション技術

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

術として以下を開発する。

(ア) 多節・半硬性内視鏡統合機構

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

(イ) 収束超音波誘導技術

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

(4) トレーニング技術

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

3. 達成目標

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

【最終目標（平成 23 年度末）】

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

研究開発項目②（2） 「高精度 X 線治療機器の研究開発」

1. 研究開発の必要性

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

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

2. 研究開発の具体的内容

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

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

(1) 小型高出力 X 線ビーム発生装置の開発

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

(2) 動体追跡が可能な高精度 X 線照射装置の開発

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

技術を開発する。

(3) 治療計画作成支援技術の開発

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

(4) 治療検証技術の開発

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

3. 達成目標

【中間目標（中間評価まで）】

以下の要素技術について開発を行う。

(1) 小型高出力X線ビーム発生装置の開発

・小型高出力X線ビーム発生に必要な基盤技術の確立

(2) 動体追跡が可能な高精度X線照射装置の開発

・動体追跡照射に必要な基盤技術の確立

(3) 治療計画作成支援技術の開発

・治療計画作成を支援する基盤技術の確立

(4) 治療検証技術の開発

・実際に照射されている位置及び線量をリアルタイムで検証する基盤技術の確立

【最終目標（平成26年度末）】

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

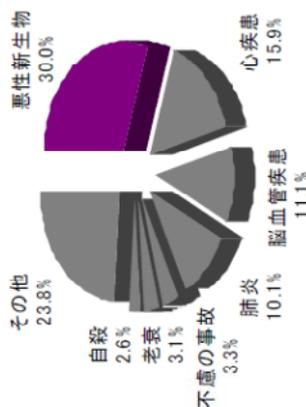
がん

年間 100 万人の治療に対応できる技術と体制の確立

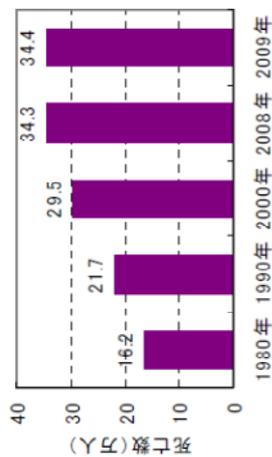
■ 疾患の位置づけ

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

◆ 主な死因別死亡数の割合 (2008 年)

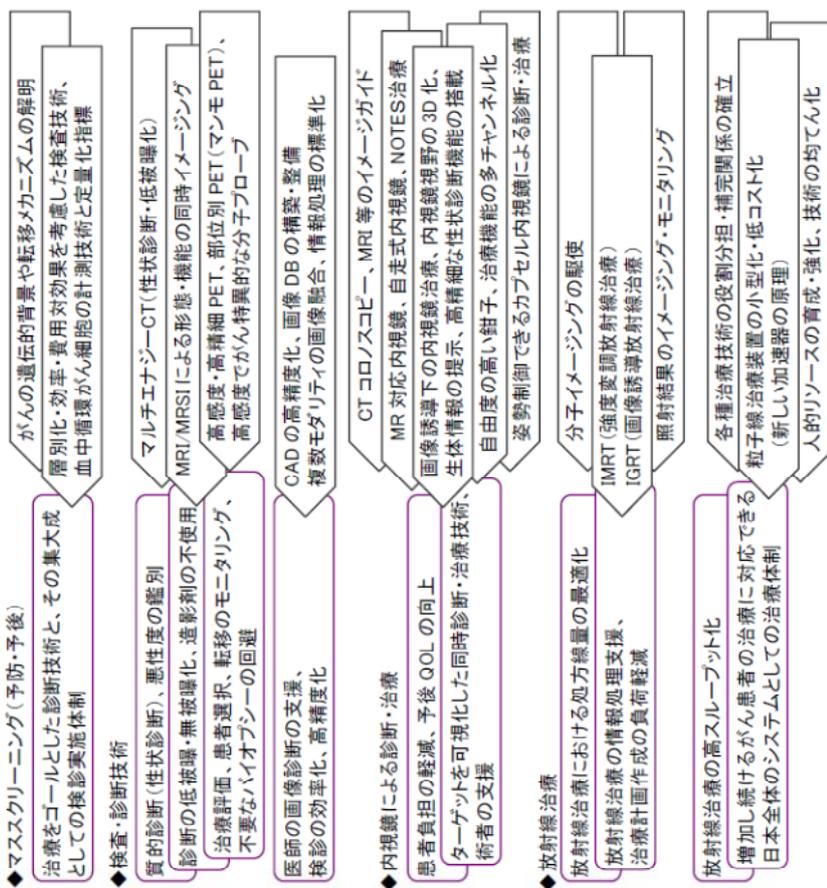


◆ がんによる死亡数の推移



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

■ ニーズと課題解決に向けた技術開発のアプローチ



■ 2030 年の医療

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

＜がん＞ 技術ロードマップ 1/2

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

＜がん＞ 技術ロードマップ 2/2

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

事前評価書

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

(2) 研究開発目標の妥当性

<目標>

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

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

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

<妥当性>

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

(3) 研究開発マネジメント

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

(4) 研究開発成果

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

(5) 実用化・事業化の見通し

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

(6) その他特記事項

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

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

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

5. 総合評価

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

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

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

・パブリックコメント募集の結果

(平成 22 年 3 月 16 日公開、基本計画案の変更はせず)

1. パブリックコメント募集期間

平成 22 年 2 月 22 日～平成 22 年 3 月 3 日

2. パブリックコメント投稿数<有効のもの>

計 22 件

3. パブリックコメントの内容とそれに対する考え方

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

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

| | |
|--|--|
| <p>○米国では強度変調放射線治療 (IMRT) が放射線治療全体の半数以上で実施されているとのことですが、日本では 1 割以下の実施です。要因はいくつかありますが、その一つに高精度 X 線治療機器・治療計画策定支援技術の開発があげられます。これらの開発と普及によって、がん治療の成績が 10% 改善されれば、年間の死者数は数万人減少することになります。したがって、本プロジェクトの与える社会的影響は非常に大きいと思います。</p> <p>○患者の身体的負担を軽減する X 線治療器の開発は日々の生活にも安心感をもたらすことでしょう。是非とも「高精度 X 線治療機器の研究開発」を促進して頂きたいと思います。</p> <p>○今後のがん治療では、QOL の向上を望みます。がん細胞は取り除いたが、生活に支障が出るようでは、豊かな生活が望めないからです。そのようなことから、「超低侵襲治療機器システムの研究開発」に大きな期待をします。もし、これができるならば、がん治療の大変革だと思います。</p> <p>がん治療の選択肢を増やすことは、患者にとっても重要なことと考えます。欧米では、外科手術と化学療法、放射線治療が使われており、患者に最も良い治療方法が選択されると聞いています。それに対して、日本では放射線治療が遅れていると聞いています。これは、患者にとって不幸なことと考えます。「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」で、欧米並みのがん治療装置が開発されることを期待します。</p> <p>○放射線で、患者さんへの負担が少ないガン治療が可能となり、ガンによる死亡者が少なくなれば本当にいいと思います。</p> <p>○X 線治療は、早期の癌治療には非常に有効だと聞いています。このプロジェクトが成功すれば仕事を続けながら治療が出来るので、体の負担、経済的負担、が軽減されます。“まさか自分の家族が” “癌=死” と言った考え方も変わって来るかも知れません。</p> | |
|--|--|

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

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

1. 研究開発の目的について

(1) 超早期高精度診断システムの研究開発

(ア) 画像診断システムの研究開発

[意見 6]

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

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

貴重なご意見ありがとうございました。

がんを超早期に発見する診断機器の実用化に努力いたします。

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

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

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

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

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

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

・特許論文リスト

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

<血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発>

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

【論文】

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

【血中循環がん細胞の高感度検出技術開発】

【論文】

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

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

【血中循環がん遺伝子診断システム/装置の開発】

【特許】

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

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

(※Patent Cooperation Treaty :特許協力条約)

<画像診断システムの研究開発>

【マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発】

【特許】

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

【論文】

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

【学会発表(国内)】

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

【学会発表(海外)】

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

【フォーラム等】

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

【がんの特性識別型分子プローブの研究開発】

【特許】

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

【論文】

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

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

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

<病理画像等認識技術の研究開発>

【定量的病理診断を可能とする病理画像認識／解析技術・システムの研究開発】

【特許】

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

(※Patent Cooperation Treaty :特許協力条約)

【論文】

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

【学会発表, 解説記事, 招待講演】

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

※特記事項

2012 年 1 月医用画像フォーラムにおいて特別講演 (No.11)

2012 年 4 月病理学会ランチョンセミナーでの講演予定

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

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

【原著論文】

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

【著書・総説等】

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

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

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

【外部発表(招待講演)】

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

【外部発表(一般講演)】

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

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

【報道】

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

<高精度X線治療機器の研究開発>

【高精度X線治療機器の研究開発】

【査読付き論文】

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

【学会発表, 解説記事, 招待講演】

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

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

2. 分科会における説明資料

次ページより、プロジェクト推進・実施者が、分科会においてプロジェクトを説明する際に使用した資料を示す。

健康安心イノベーションプログラム

「がん超早期診断・治療機器の

総合研究開発」(中間評価)

(2010年度～2012年度 3年間)

プロジェクトの概要説明資料 (公開)

事業の位置付け・必要性／研究開発マネジメント

NEDO

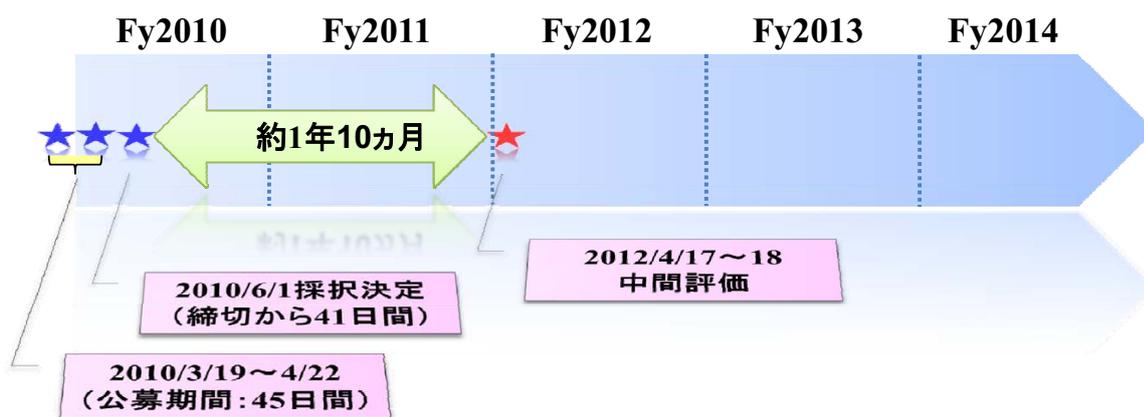
バイオテクノロジー・医療技術部

2012年 4月17日

1/21

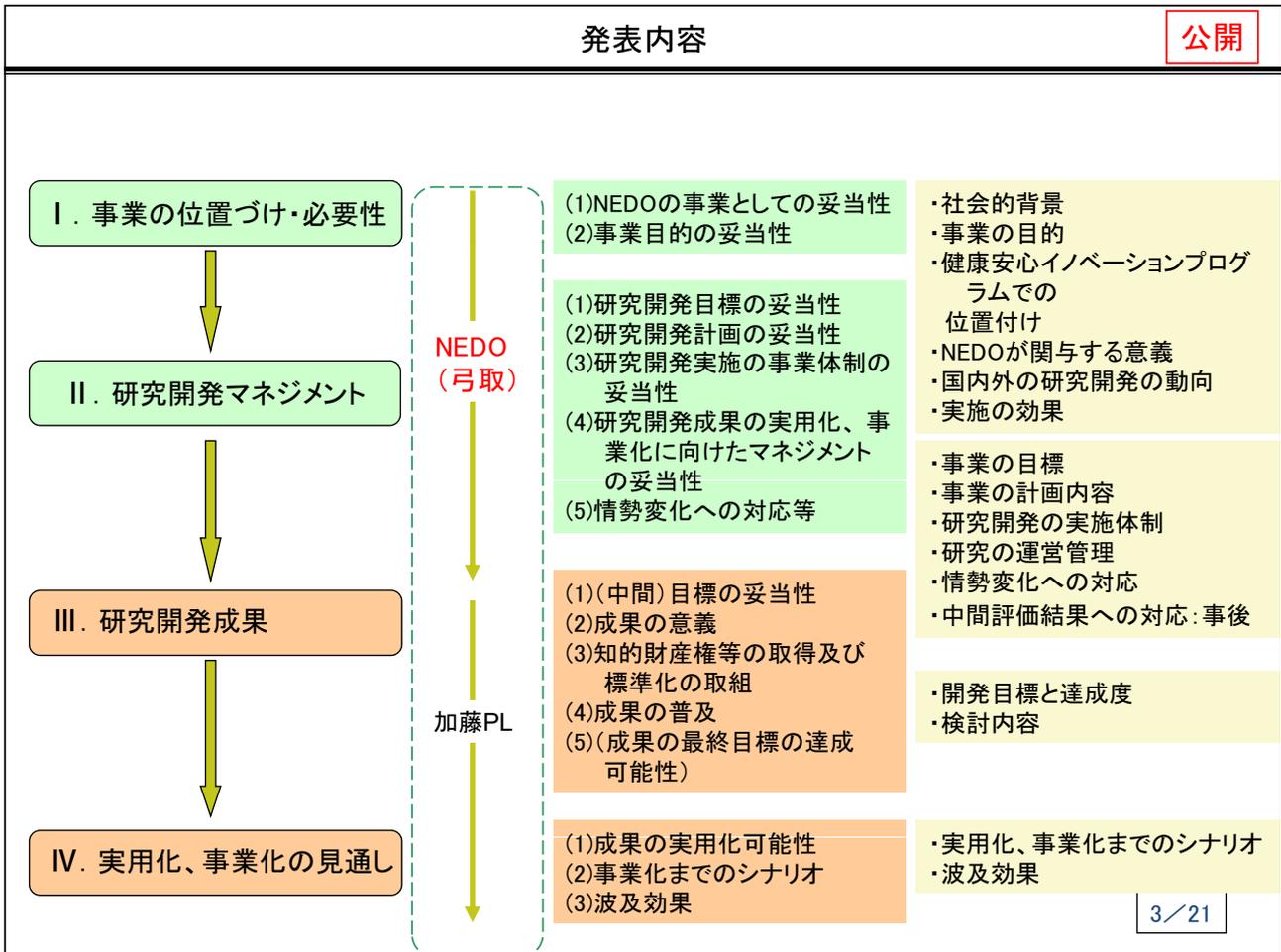
はじめに

公開



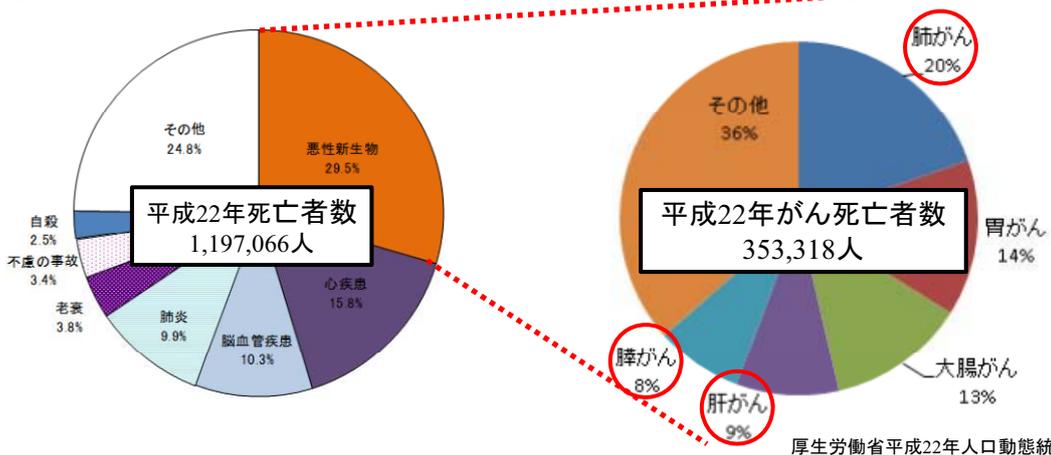
| | 応募件数 | 採択件数 | 倍率 |
|-------------------|------|------|------|
| 超早期高精度診断システムの研究開発 | 34件 | 9件 | 3.8倍 |
| 超低侵襲治療機器システムの研究開発 | 3件 | 1件 | 3.0倍 |

2/21



1. 事業の位置づけ・必要性について (1)NEDOの事業としての妥当性-社会的背景-

■がんの現状



平成22年度日本人死亡者数＝約120万人

- ・3人に1人の死因はがん(約35万人)。
- ・がんによる死亡率は増加の一途。
- ・肺がん・肝がん・膵がんはがんの中でも死亡者が多く、5年生存率が低い。

予後の悪いがん種を対象に、さらなる早期段階での診断を可能にする装置・システム、より多くの患者に対して低侵襲な治療を可能にし、診断治療を一体的に実現することが必要

1. 事業の位置付け・必要性について

(1)NEDOの事業としての妥当性-事業の目的、政策における位置づけ-

公開

■がん対策基本法(平成19年4月施行)

- ①がんに関する研究の推進と成果の普及、活用
- ②がん医療の均てん化の促進
- ③がん患者の意向を十分尊重したがん医療提供体制の整備

■新成長戦略-ライフ・イノベーション分野(平成22年6月閣議決定)

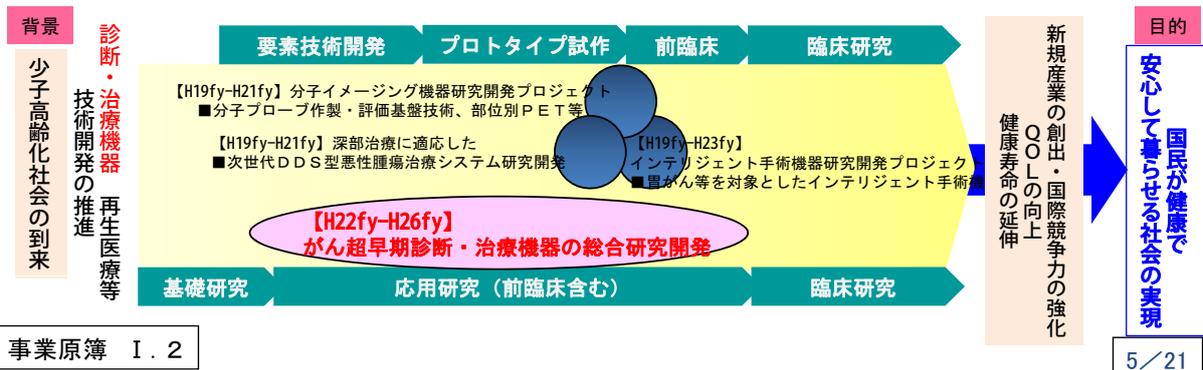
がんや認知症などの重点疾患ごとに、専門的医療機関を中心としたコンソーシアムを形成し、研究費や人材を重点的に投入する。

■総合科学技術会議における位置づけ

「科学技術重要施策アクション・プラン」における政策課題「がん、生活習慣病の合併症等の革新的な診断・治療法の開発による治療率の向上等」に位置づけられている。

■健康安心イノベーションプログラム(経済産業省)での位置づけ

医療福祉機器開発による疾患の早期診断・治療法の提供を実現し、関連産業の競争力強化に資するための技術開発プロジェクトと位置づけられている。



1. 事業の位置付け・必要性について

(1)NEDOの事業としての妥当性-事業のねらい、目標

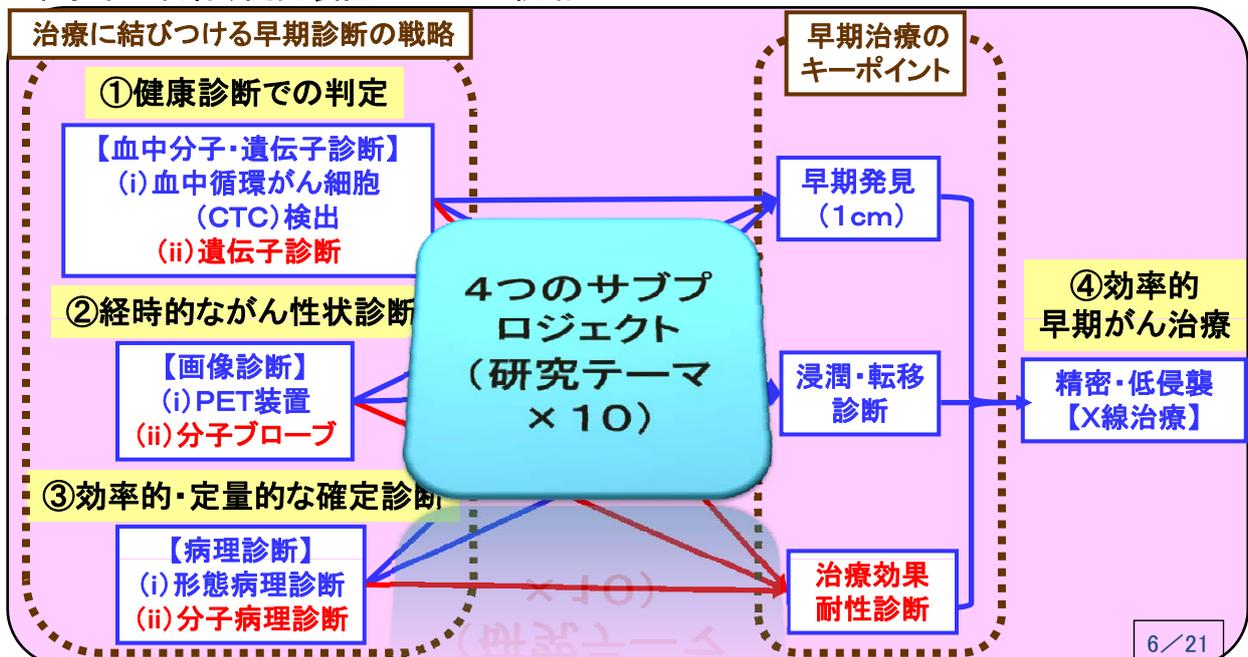
公開

■事業のねらい(プロジェクト基本計画より)

- ・がんの診断・治療技術を一体的に革新。
 - ▼予後の悪いがんに対してより早期の診断を可能にし、治療法の選択肢を拡大。
 - ▼患者のQOL向上に資する低侵襲治療を可能にし、患者のQOL向上。

事業原簿 I. 1

■本事業の目標、開発装置・システム戦略

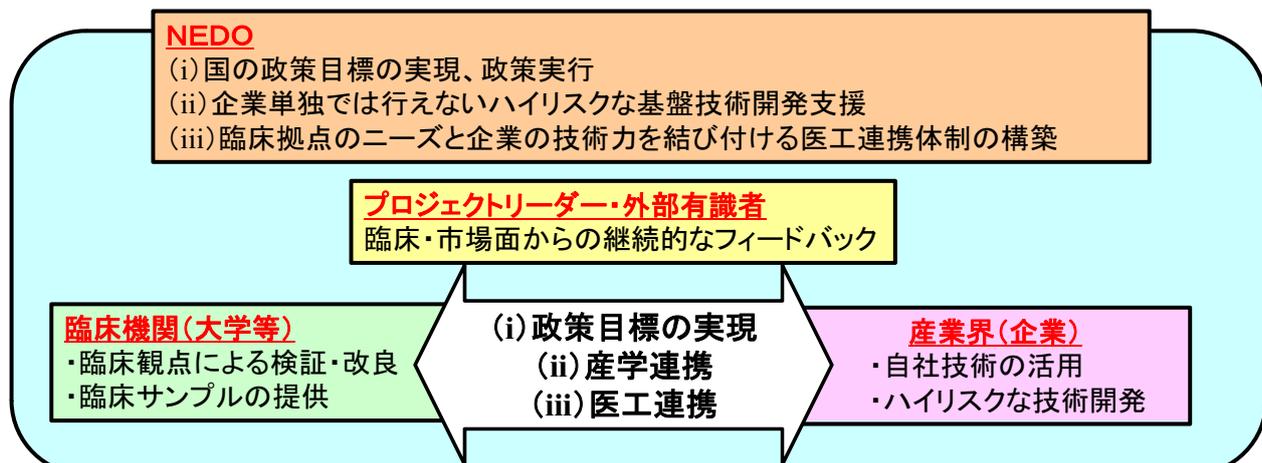


がん対策推進基本計画: 死亡率の減少、患者及び家族の苦痛軽減と療養生活の質の向上

■本事業のアプローチ

治療対象となる微小がんをいち早く検出する技術・装置を確立し、我が国発の診断・治療機器を展開し、産業競争力強化に資する。

■医工連携体制とNEDOの意義: 臨床機関・産業界をつなぎ国家目標の達成に貢献する



■(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

- ・より早期段階で、かつ生理検体を採取することなく血液から簡便にがんの可能性を判定可能。特に、遺伝子診断によって抗がん剤の効きやすさ、また放射線耐性等、治療法の選択も可能。
- ・世界各社が競合する中、CTCの高精度な分離・精製・遺伝子診断を可能とするシステムで市場獲得。

■(2) 画像診断システムの研究開発

- ・乳がん、前立腺がん、膵がんの3がん種に対するプローブについては新規プローブ剤が市場化されれば、2020年でおおよそ195億円の市場規模が想定される。
- ・予後の悪いがんについても、随時がんの進行等を画像化することができる。
- ・PET装置市場は2018年には世界で1,400億円に拡大。高精度、かつ深さ位置も弁別できるマルチモダリティPET装置の市場獲得。

■(3) 病理画像等認識技術の研究開発

- ・これまで目視では確認できなかった新たな形態指標・分子指標による病理組織診断が可能となり、より効率的かつ正確な指標に基づいた病理診断が実現する。
- ・病理画像スキャナをはじめとして研究用途としての装置開発が活発化。本プロジェクトではさらに臨床として価値のある装置、診断指標の実現を目指す。

■(4) 高精度X線治療機器の研究開発

- ・放射線治療装置の市場規模: 38億ドル(2008年)。10~26%/年で市場規模拡大。
- ・より簡便に、より短時間の照射で入院を要しないがん治療が可能になり、患者のQOLを可能な限り維持した治療を実現する国産治療装置市場獲得を目指す。

■(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

・【血中循環腫瘍細胞検出】従来製品(CellSearch)と比較した強み

本事業で開発する検出システムは、CellSearchシステムが苦手とするEpCAM以外を表面抗原とするCTCに対しても高精度で検出が可能である。検体処理からCTC検出までを短時間で自動化が可能。

・【遺伝子診断装置】欧州SPIDIAプロジェクトにおいても血中遺伝子サンプル調製技術の標準化が進行。遺伝子診断により、分子標的薬剤の奏功性を早急に明らかにでき、効率的な治療法の選択に貢献。

■(2)画像診断システムの研究開発

・従来製品(PET/MRI等)と比較した強み

本事業で開発するフレキシブルPET装置はDOI検出器を搭載し、深さ方向の位置情報も得られる高精度診断可能なPET装置である。また、モダリティに応じて取付可能なため価格も抑えることが可能。

■(3)病理画像等認識技術の研究開発

・従来製品(DAB染色)と比較した強み

視野範囲・感度ともに従来以上の高輝度蛍光分子を用いた診断系を確立し、特殊な顕微鏡を購入せずに低コストで高精度な蛍光分子診断を病理切片上で行える。

■(4)高精度X線治療機器の研究開発

・従来製品(Cyberknife)と比較した強み

本事業で開発する製品は微小がんや再発がんに対して、患者の動きにリアルタイムに対応した照射が可能になる。

(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・遺伝子診断の結果に対する信頼性向上のための検体処理システム等に要素技術、自動化のために必要な技術を開発する。

(2)画像診断システムの開発

目標がんを定め、その性状・位置等を特異的に検出できる分子プローブ等の薬剤の開発を行うことにより、早期のステージで高精度にがんを検出し、悪性度等の治療に資する性状診断を可能とする技術を開発する。また、開発する分子プローブ等を用いて、早期のステージでその性状・位置等を高精度に診断する機器の基礎技術を1つ以上提案する。

(3)病理画像等認識技術の研究開発

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

(4)高精度X線治療機器の研究開発

小型X線ビーム発生に必要な基盤技術、動体追跡照射に必要な基盤技術、治療計画作成を支援する基盤技術、実際に照射されている位置及び線量をリアルタイムで検証する基盤技術を確立し、要素技術1つ以上について開発と目標がん治療の提案と検証評価を行う。

2. 研究開発マネジメントについて (1)研究開発目標の妥当性-事業内容

公開

| 研究開発項目 (サブプロジェクト) | 研究開発テーマ | 研究開発内容 |
|--|--|--|
| ①超早期高精度診断システムの研究開発(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) | (テーマ1~3)血中循環がん細胞検出システム/装置の研究開発 (テーマ4)血中循環がん細胞の高感度検出技術開発 (テーマ5)血中がん遺伝子診断システム/装置の開発 | より早期に治療すべきがんを診断するには、がんの位置・性状を血液中のがん細胞や遺伝子から確実に取得することが必要。がんの再発・転移の診断のため、血中を循環するがん細胞の高精度検出、また細胞中の遺伝子診断から治療法選択に必要な情報を抽出する技術開発を行う。 |
| ②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開発) | (テーマ6)マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発 (テーマ7)がんの特性識別型分子プローブの研究開発 | がんの位置、性状をとらえるため、その情報を特異的に検出できる分子プローブ等の薬剤、またそのプローブを用いて、他モダリティに据付可能で、高精度に全身を診断できるPET装置を開発する。 |
| ③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) | (テーマ8)定量的病理診断を可能とする病理画像認識/解析技術・システムの研究開発 (テーマ9)1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発 | 正確な判定が難しい早期がんを普遍的に再現性よく判定する必要がある。高輝度蛍光ナノ粒子を用いた1粒子ナノイメージング技術と定量的病理診断を備えた信頼性の高い病理画像解析システムの開発を行う。 |
| ④超低侵襲治療機器システムの研究開発/高精度X線治療機器の研究開発 | (テーマ10) 【開発項目】 ・小型高出力X線ビーム発生装置の開発 ・動体追跡が可能な高精度X線照射装置の開発 ・治療計画作成支援技術の開発 ・治療検証技術の研究開発 | 患者のQOL向上のためには、低侵襲な治療方法が必要となる。がんの病巣に対してピンポイントでX線を照射し、かつ呼吸などの動きに即したリアルタイム動体追跡照射を可能にするX線治療機器を開発し、より効率的かつ低侵襲な治療機器システムを開発する。 |

2. 研究開発マネジメントについて (2)研究開発計画の妥当性-年次計画

公開

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

◆ 予算額

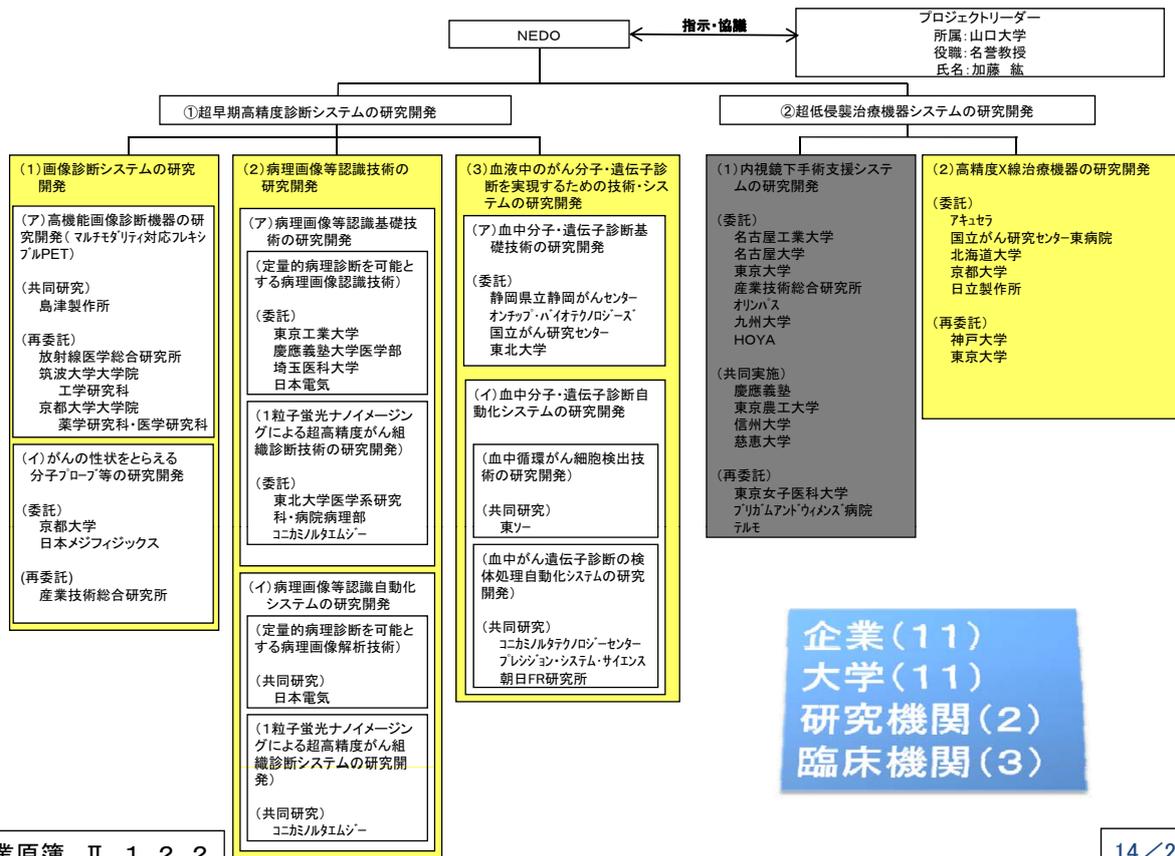
(単位:億円)

| サブプロジェクト名 | '10 | '11 | '12 | 合計 |
|-------------------------------------|-----|-----------------------------|------|------|
| 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 | 1.5 | 2.4 (うち加速予算0.1) | 1.6 | 5.5 |
| 2) 画像診断システムの研究開発 | 1.5 | 5.4 (うち補正予算4.0, 加速予算0.4) | 2.0 | 8.9 |
| 3) 病理画像等認識技術の研究開発 | 1.4 | 2.3 | 2.6 | 6.3 |
| 4) 高精度X線治療機器の研究開発 | 2.9 | 7.9 (うち補正予算7.0) | 4.2 | 15 |
| 合計 | 7.3 | 18.0 | 10.4 | 35.7 |

事業原簿 添付資料

1年目~2年目:25.3億円

13/21

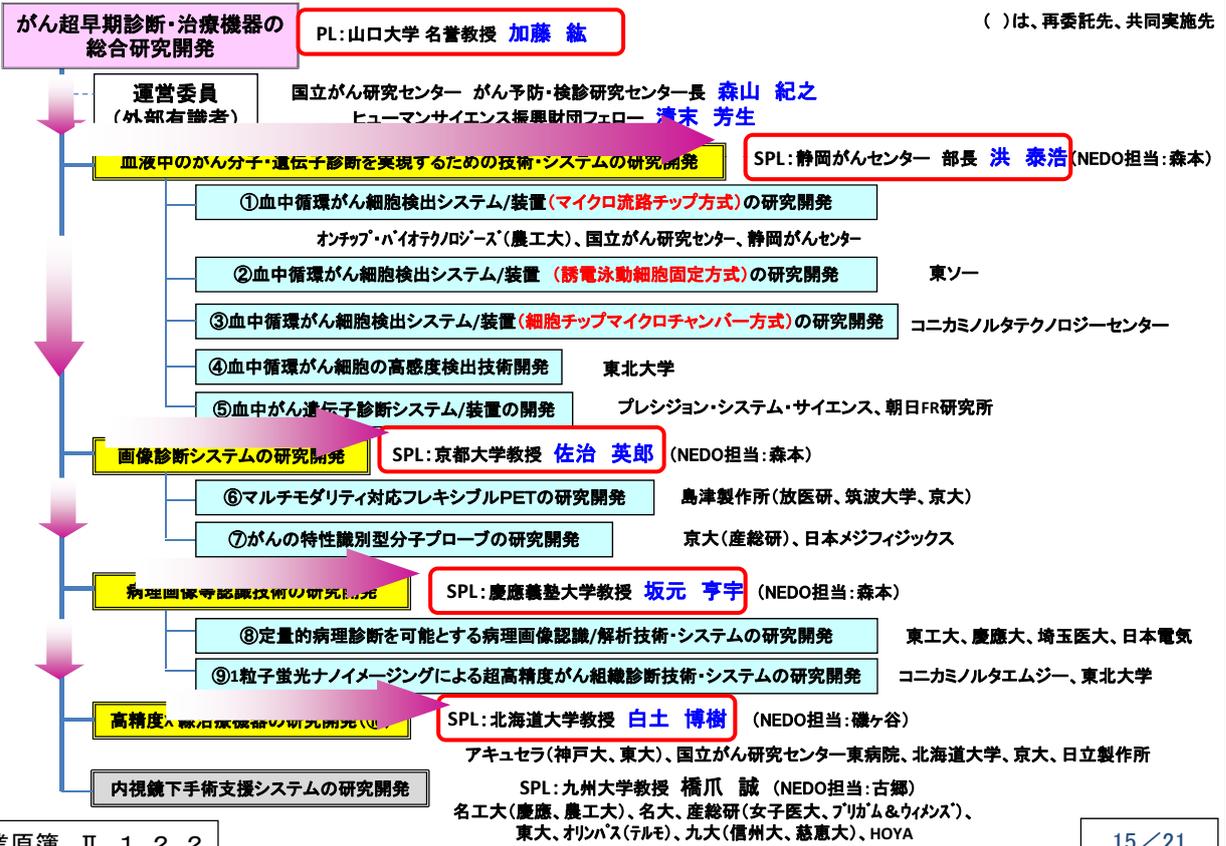


事業原簿 II. 1. 2. 2

14/21

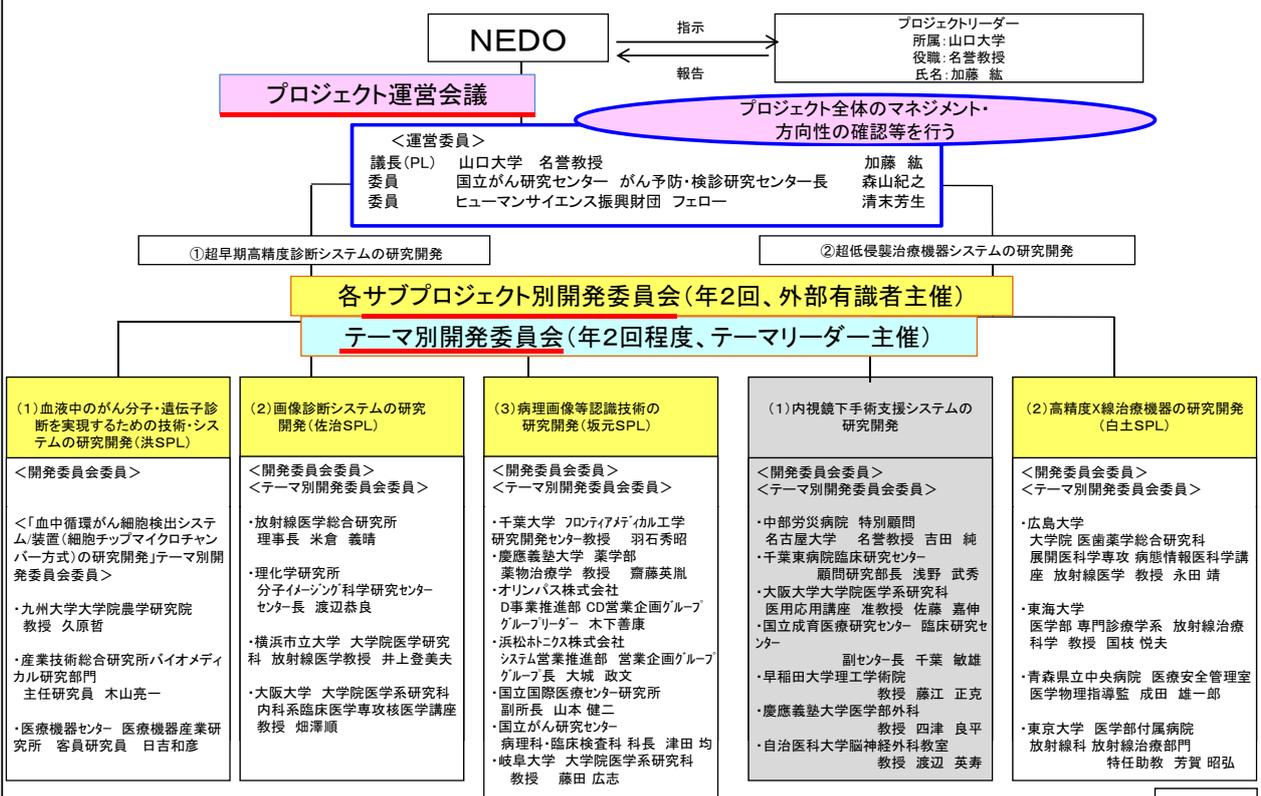
2. 研究開発マネジメントについて (3)実際の研究開発実施体制、研究の運営管理

公開



2. 研究開発マネジメントについて (3)研究開発の運営管理、情勢変化への対応体制

公開



・プロジェクトリーダー主催による「運営会議(年1回)」開催 外部有識者の意見を運営管理に反映

■独立行政法人国立がん研究センター

がん予防・健診センター 森山 紀之センター長 (臨床応用視点から助言)

■財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 清末 芳生 フェロー(実用化視点から助言)

(1) 次年度予算ヒアリングを踏まえたサブプロジェクトの予算・開発計画の承認

(2) 開発委員会の議事を踏まえた実施計画変更

(実用化に向けた前倒し開発・ユーザーフォーラムの開催)

・その他、以下の開発会議等を開催

「運営委員会(随時/プロジェクトリーダー主催)」

PL・運営委員とNEDOにて、開発委員会・予算ヒアリングの議事の総括、運営会議への論点の整理

「サブプロジェクト別開発委員会(年2回/サブプロジェクト、外部有識者主催)」

外部有識者・サブプロジェクト構成員・NEDOにて、実施状況の確認、成果の評価と実用化に向けた方針を協議

「テーマ別開発委員会(年2回程度/テーマ、テーマリーダー主催)」

外部有識者・テーマ構成員にて、構成する各テーマの研究内容進捗状況確認と今後の方針を協議

◆知財マネジメント

開発委員会等で議論、実施者の認識の摺り合わせ・・・
・事業戦略上のタイミングによって出願や権利化時期を十分に検討
・ノウハウとして秘匿すべきものは敢えて知財化を急がず

<競合技術の研究開発の推進に向けて>

■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

・一部の研究開発の基盤技術はノウハウとして秘匿。

<先行技術に関する基本・周辺特許の確保に向けて>

■画像診断システムの研究開発

・フレキシブルPET装置における要素技術の積極的特許出願を奨励。
(磁場対応検出器及びそれに付随したデータ集積回路・吸収補正技術)
・プローブの物質特許のみならず製造手法に係る特許出願を奨励。

■病理画像等認識技術の研究開発

・高輝度蛍光剤を含む検出抗体・HE染色との同時検出技術に係る特許出願を奨励。
・スクリーニングシステムの改良にあたって、出願名義および不実施補償等権利義務の明確化を助言。

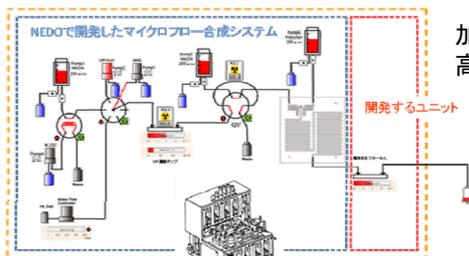
■高精度X線治療機器の研究開発

・動体追跡技術・ナロービーム照射技術における基本・周辺特許の早期出願を奨励。

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

マイクロフロー光、電磁波、電解反応システム

加速①
プローブ
自動合成装置



加速②
高速AD変換ボード



光、電磁波、電解反応部

■平成22年度補正予算の投入実績

- ・画像診断システムの研究開発
(1.5億円)マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発: 検出器等要素技術の確立を加速。
(2.5億円)がんの特性識別型分子プローブの研究開発: 肝・肺がんプローブ作製、他プローブ合成を加速。
- ・高精度X線治療機器の研究開発(7億円): 各種要素試作の前倒し。

■テーマの絞込み

- ・血中循環がん細胞検出システム/装置の研究開発
海外先行事例と比較した強みを評価すべく、臨床検体を用いた原理検証・装置改良のフェーズに移行

■研究開発の前倒し

- ・血中がん遺伝子診断システム/装置の開発
欧州SPIDIAプロジェクトの進捗を勘察し、本事業で開発する遺伝子調製装置をいち早く市場に出すことが望ましい。
当該テーマは平成24年度で終了し、自社開発へスムーズに移行する。
- ・高精度X線治療機器の研究開発: 補正予算投入に伴う終了1年前倒し

■テーマ間の連携強化

- ・「病理画像等認識技術の研究開発」サブプロジェクト
テーマ9で開発した蛍光粒子及び検出システムを、テーマ8の分子病理診断にも適用を想定。

■ユーザーフォーラムの開催、先行事例調査を計画

- ・がんの特性識別型分子プローブの研究開発: プローブ材料提供企業によるコンソーシアム
- ・高精度X線治療機器の研究開発: 線量計画システムのユーザー評価、海外の実態調査

2. 研究開発マネジメントについて (5)情勢変化への対応等

公開

| 年次計画 | | 平成22年度 | 平成23年度 | 平成24年度 | 平成25年度 | 平成26年度 |
|--------------------|------------------|------------------------------|--------|----------------|-------------------------------|-------------------|
| プロジェクト | | 各種条件検討 | 原理検証 | | 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 | | | 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 | | | 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 | | | 評価 | 実用分子プローブの評価 |
| (3) 病理診断 | 病理画像デジタル 形態指標 | | | 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 |
| | 分子 診断 | | | 少数病理検体での 評価 | | 大規模病理検体を用いたシステム改良 |
| (4) X線治療 | X線治療 機器 | 照射制御・動体追尾等 各要素試作 | 動作試験 | 統合システム化 | システム改良 | 薬事申請 データ収集 |
| | | | | | | |

平成23年度加速②
(0.1億円)

研究開発
前倒し

平成22年度
補正予算
(1.5億円)

平成22年度
補正予算
(2.5億円)

平成23年度
加速①
(0.4億円)

平成22年度
補正予算
(7億円)

研究開発
前倒し

健康安心イノベーションプログラム

「がん超早期診断・治療機器の 総合研究開発」(中間評価)

(2010年度～2012年度 3年間)

プロジェクトの概要説明資料 (公開)
研究開発成果/実用化・事業化の見通し

NEDO
バイオテクノロジー・医療技術部

2012年 4月17日

1 / 16

発表内容

公開

I. 事業の位置づけ・必要性



II. 研究開発マネジメント



III. 研究開発成果



IV. 実用化、事業化の見通し

NEDO
(弓取)

加藤PL

- (1)NEDOの事業としての妥当性
- (2)事業目的の妥当性

- (1)研究開発目標の妥当性
- (2)研究開発計画の妥当性
- (3)研究開発実施の事業体制の妥当性
- (4)研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性
- (5)情勢変化への対応等

- (1)(中間)目標の妥当性
- (2)成果の意義
- (3)知的財産権等の取得及び標準化の取組
- (4)成果の普及
- (5)(成果の最終目標の達成可能性)

- (1)成果の実用化可能性
- (2)事業化までのシナリオ
- (3)波及効果

- ・社会的背景
- ・事業の目的
- ・健康安心イノベーションプログラムでの位置付け
- ・NEDOが関与する意義
- ・国内外の研究開発の動向
- ・実施の効果

- ・事業の目標
- ・事業の計画内容
- ・研究開発の実施体制
- ・研究の運営管理
- ・情勢変化への対応
- ・中間評価結果への対応:事後

- ・開発目標と達成度
- ・検討内容

- ・実用化、事業化までのシナリオ
- ・波及効果

2 / 16

3. 研究開発成果について (1)中間目標の達成度

公開

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

| | 目 標 | 研究開発成果 | 達成度 |
|--|-----------------------------------|---|--------|
| 血中循環がん細胞検出システム／装置 (マイクロ流路チップ方式)の研究開発 | CTC検出前処理プロトコルの確立 | 非臨床検体において セルサーチシステムとの同等性、優位性を確認 | ◎ |
| | 技術検証のための臨床試験 | 肺癌患者22名 で臨床試験を開始 | ○ |
| | 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 | ○ |
| 血中循環がん細胞検出システム／装置 (誘導泳動細胞固定方式)の研究開発 | 血液前処理技術の開発 | フィルター法を確立 | ○ |
| | 血液細胞固定技術の開発 がん細胞検出 | 微細孔への がん細胞固定率：94-98% を達成 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 | ○ △ |
| 血中循環がん細胞検出システム／装置 (細胞チップマイクロチャンバー方式)の研究開発 | マイクロチャンバー型の細胞チップでの標本化 | 浮遊細胞の標本化を実証 | ○ |
| | 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 | △ |
| | モデル検体を用いての検証 | 平成24年度中に達成見込み | △ |
| 血中循環がん細胞の高感度検出技術開発 | 新規抗 EpCAM抗体ビーズ の開発 | モデル検体を用いての検証中。 | △ |
| 血中循環がん遺伝子診断システム／装置の開発 | 遺伝子検査用 検体調製機能 の開発 | 新抽出試薬を開発し、 精製時間のバッチ30分以下を達成 | ◎ |
| | 遺伝子検査用検体 評価機能 の開発 | 迅速RT-PCR法とμ電気泳動による 遺伝子発現プロファイリング確認機能 を達成 | ○ |
| | 上記機能の連結した 一体化装置 を開発 | 装置の一体化および小型化を実現 | ○ |

事業原簿 Ⅲ. 2. 1

◎: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**

3/16

3. 研究開発成果について (1)中間目標の達成度

公開

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
 高機能画像診断機器の研究開発

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

事業原簿 Ⅲ. 2. 2

◎: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**

4/16

3. 研究開発成果について (1)中間目標の達成度

公開

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
 定量的病理診断を可能とする病理画像認識/解析技術・システムの研究開発

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

◎: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

事業原簿 Ⅲ. 2. 3

5/16

3. 研究開発成果について (1)中間目標の達成度

公開

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

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

◎: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

事業原簿 Ⅲ. 2. 3

6/16

超低侵襲治療機器システムの研究開発:高精度X線治療機器の研究開発

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

◎: 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

| 「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」成果の概観 | 血中がん分子・遺伝子診断 | 画像診断 | 病理診断 | X線治療機器 |
|--|--|--|---|--|
| | <p>(がん種に共通)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●EpCAMIによらないCTC検出 ●検出したCTCの遺伝子診断用サンプル調製・解析 <p>※1 生検検査に先立ち簡便に診断するニーズを踏まえ肺がんに注力</p> | <p>(がん種に共通)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●フレキシブルPET装置(FDGプローブ)に高精度診断 <p>※2 各がん種特異的な分子をターゲットとしたプローブ開発に注力</p> | <p>(がん種に共通)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●蛍光粒子による分子病理診断自動化 <p>※3 肝がん病変の形態病理診断基準の策定はハードルが高くニーズも大きい注力。※4 分子標的薬の奏効性診断に分子病理診断技術を活用するため乳がん注力。</p> | <p>(がん種に共通)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●ナロービームによる微小がん治療 <p>※5 動体追跡照射による治療効果が期待される肺がん注力。</p> |
| <p>肺がん</p> <p>5年生存率が低く、死亡者数が最も多い。生検採取検査の侵襲性が高い。分子標的薬のターゲットが判明しており、薬剤耐性遺伝子診断のニーズあり。</p> | ◎※1 | ◎※2 | ○ | ◎※5 |
| <p>膵がん</p> <p>5年生存率が低い難治性のがん。予後の急激な悪化に先立つ診断ニーズが大きい。</p> | ○ | ◎※2 | ○ | ○ |
| <p>肝がん</p> <p>5年生存率の低いがん。がん病変か否かを高精度で診断するニーズが大きい。</p> | ○ | △ | ◎※3 | ○ |
| <p>乳がん</p> <p>早期病変に対する治療効果が高い。分子標的薬のターゲットが判明しており、薬剤耐性遺伝子診断のニーズあり。</p> | ○ | ◎※2 | ◎※4 | △ |
| <p>その他注力するがん領域</p> | | <p>■PSMA等、前立腺がん特異的な分子に対応したプローブ開発</p> <p>■生物学的低酸素領域の指標分子(HIF-1)をターゲットとしたプローブ開発</p> | <p>■HER2等、分子標的薬のターゲットが判明しているため、蛍光分子病理診断に注力</p> <p>■前立腺がん、消化管がんに対応した自動診断システムの開発</p> | <p>■臓器の周期的な動きに対応した動体追跡照射を行うため、肺がん注力</p> <p>■治療効果については今後検証が必要</p> |

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

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

| | 最終目標(平成26年度末) | 達成の見通し |
|--|--|---|
| 血中循環がん細胞検出システム/装置(マイクロ流路チップ方式)の研究開発 | 平成26年度末までに、複数の癌腫において、多数の例の臨床検体で測定を行い、検出されるCTC数が臨床症状と有意な相関があることを確認する。 加えて、臨床検体からCTCの分離・回収、それを用いたがんとの関連が深い特定の遺伝子異常の解析が可能であることを確認する。 | CTC診断の意義確立とそのための臨床試験や濃縮自動前処理装置の試作と評価などについて、今後着手をし、達成の見通しである |
| 血中循環がん細胞検出システム/装置(誘導泳動細胞固定方式)の研究開発 | がん細胞を含む血液から赤血球と血小板及び大部分の白血球を除去し、血液細胞数を大幅に削減できる血液前処理技術を確立する。また、削減した血液細胞から少数のがん細胞を1細胞単位で検出する基本技術を確立する。 | 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を達成できる見通しである。 |
| 血中循環がん細胞検出システム/装置(細胞チップマイクロチャンバー方式)の研究開発 | 血液検体評価機能: CTC検出のための自動化統合システム(プロトタイプ)を開発し技術検証を終えたとともに、プロトタイプに対し臨床検体を用いた試験を実施し実効感度を検証する | 中間目標達成後、画像処理による細胞のスクリーニング技術の開発等着手し、達成する見通しである。 |
| 血中循環がん細胞の高感度検出技術開発 | 血液処理プロセスの自動化や遺伝子診断 | 診断内容などについて、関連企業と協議を進めており、達成の見通しである。 |
| 血中循環がん遺伝子診断システム/装置の開発 | 遺伝子検査用の自動精製装置と遺伝子検出用のµTASデバイスの機能の統合 ・実サンプルに対応する試薬の改良と装置とデバイスの運動性を配慮したシステム化を行いモデルサンプルによるシステム妥当性を検証する。 | 加速する遺伝子検査の外部環境変化に対応していくため、早期事業化を目指す。また、計画の前倒しを行い、システムの試作と実サンプル等を用いた性能評価を進め、早期に市場投入ができる見通しである。 |

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

| 研究課題 | 最終目標(平成26年度末) | 達成見通し |
|------------------------|---|---|
| マルチモダリティ対応フレキシブルPETの開発 | 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。 |
| がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発 | 目標がんを定め、早期のステージで高精度にがんを検出し腫瘍組織の悪性度等を判定できる分子プローブ等の薬剤について 臨床研究を開始できるレベルで開発 する。 | 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、インビトロ・インビボ試験結果、安全性試験結果から達成できる見込み |

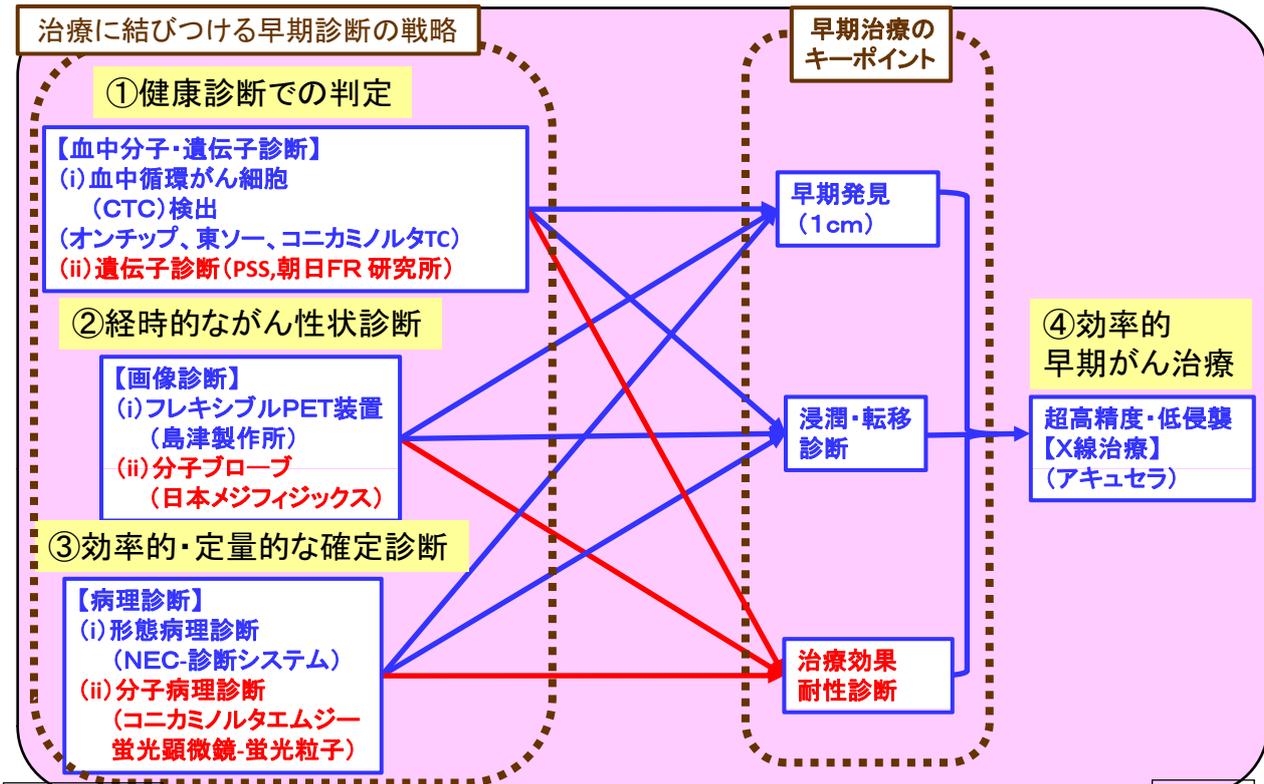
超早期高精度診断システムの研究開発: 病理画像等認識技術の研究開発

| 研究課題 | 最終目標(平成26年度末) | 達成見通し |
|--|--|--|
| 定量的病理診断を可能とする病理画像認識／解析技術・システムの研究開発 | 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。 | 今後、外部機関との連携による臨床的評価を開始し、アルゴリズム評価も開始する。 |
| 1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発 | 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。 | 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構築まで完了している。 |

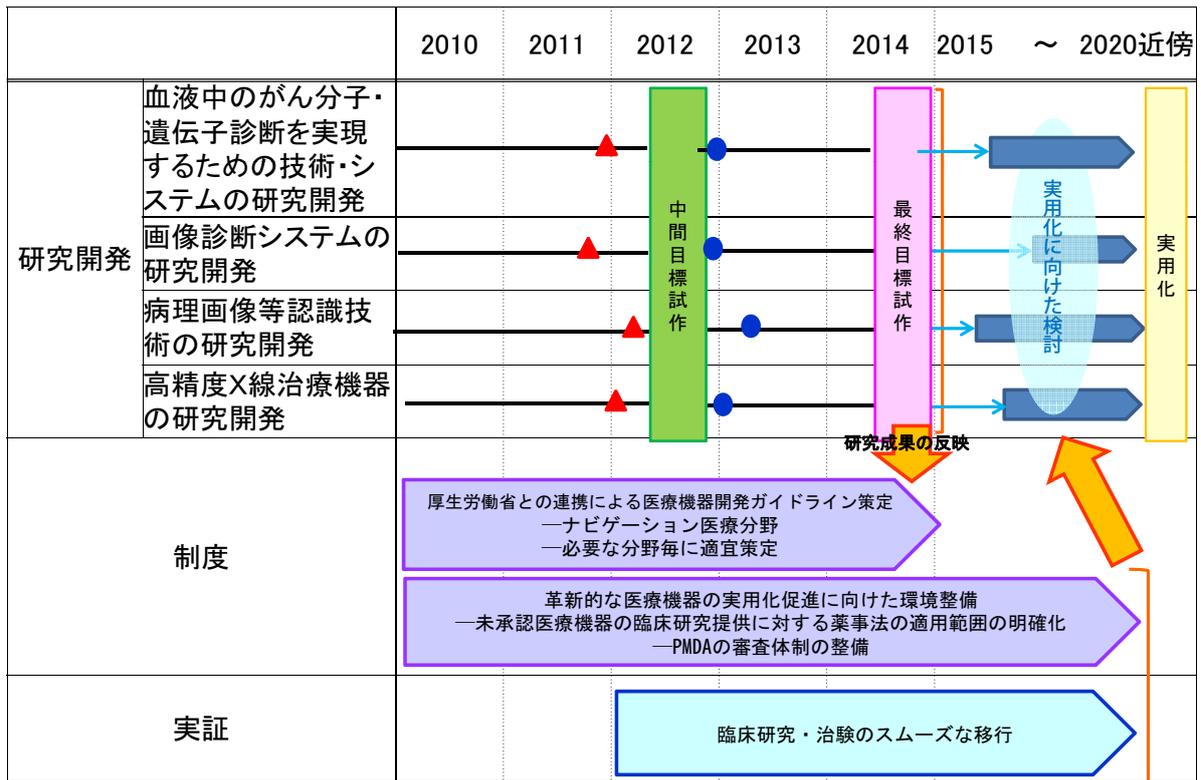
超低侵襲治療機器システムの研究開発: 高精度X線治療機器の研究開発

| 研究課題 | 最終目標(平成26年度末) | 達成見通し |
|----------------|--|--|
| 高精度X線治療機器の研究開発 | 要素技術を組み込んだ小型の超高精度X線治療機器の プロトタイプを開発し、臨床研究に適用するための検証 を行う。 | 平成24年度以降に超高精度低侵襲X線治療システムの プロトタイプを開発予定 。 |

■ 開発戦略と実用化担当企業



4. 実用化、事業化の見通しについて (1) 成果の実用化可能性 及び (2) 事業化までのシナリオ 公開



▲: 原理検証 ●: プロトタイプ試作評価

4. 実用化、事業化の見通しについて (3) 波及効果 公開

早期診断・治療が困難な肺がん、肝臓がん、膵臓がん等に対し、以下の診断・治療を実現

| 研究開発項目 | プロジェクトの波及効果 |
|------------------------------------|---|
| 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 | 機器だけでなく、試薬・チップのビジネスを展開。 血液検査による簡便かつ確実ながん診断法 を実現する。 |
| 画像診断システムの研究開発 | PETと分子プローブの両方のビジネスを展開。 画像診断において、微小ながんの正確な 位置 とともに、悪性度などの 性状 についても 経時的な診断 を実現する。 |
| 病理画像等認識技術の研究開発 | 現在のe-Pathologistに画像診断と分子定量を組み込んだ新しいシステムを実現する。 悪性度等の定量的に示す病理診断指標 を策定するとともに、微小ながんの段階に対しても定量的かつ効率的な病理診断を実現する。 |
| 高精度X線治療機器の研究開発 | 健常組織への被ばくを最小限に抑えたX線治療の実現により、 通院による低侵襲・効率的ながん治療 を実現する。 |

本プロジェクトを経て2020年度までに、
診断機器で10%、治療機器で15%の世界シェア獲得を目指す。

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

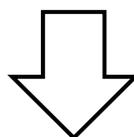
1

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。

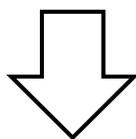


国民の健康に資するがんの超早期診断を可能とする機器を開発し、日本発の革新的な診断薬として事業化および産業化を実現する

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



低侵襲外科施術の提供

高精度X線治療機器



高機能放射線治療の提供
(在宅治療の可能性拡大)

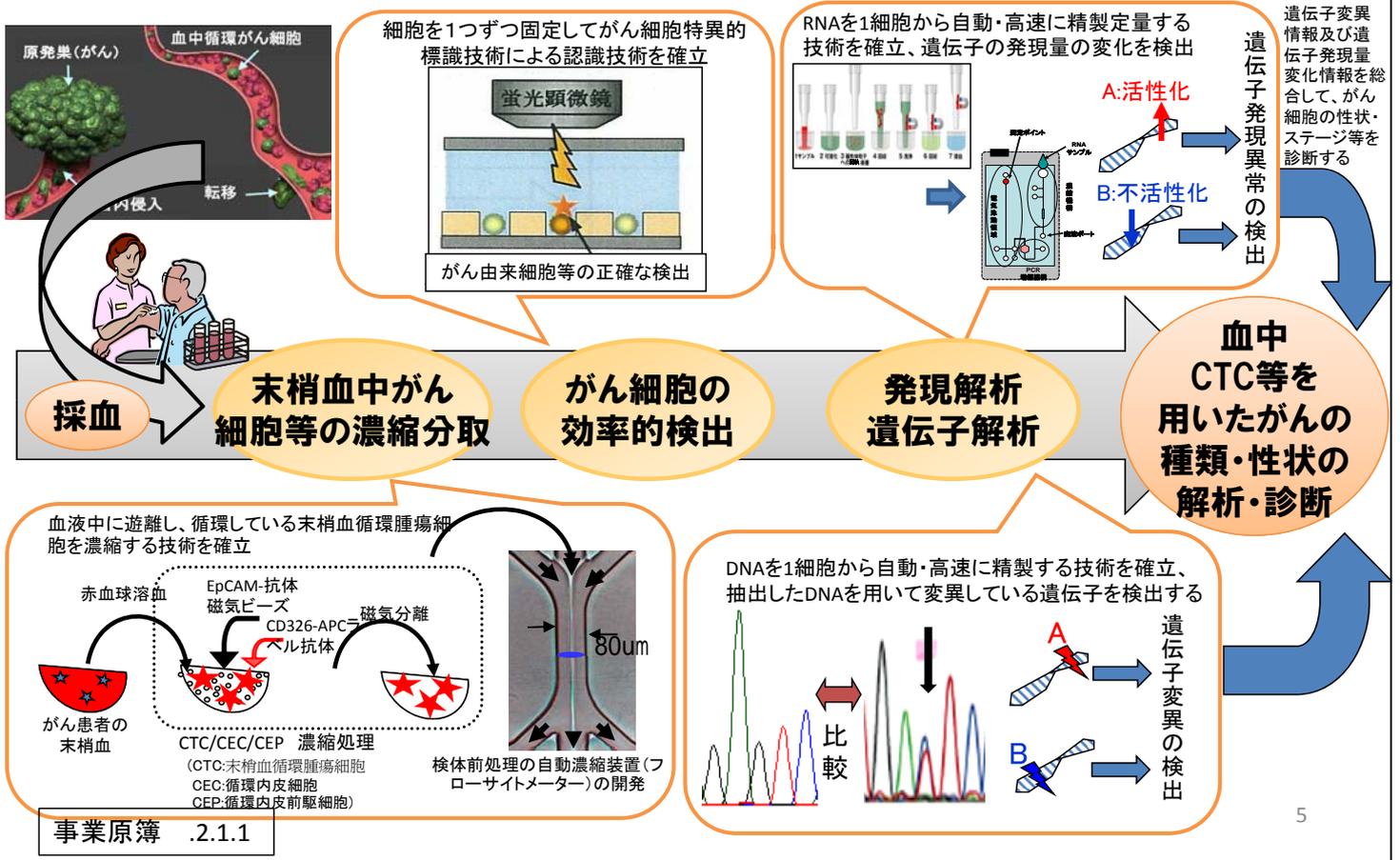
抗がん剤による治療

免疫治療

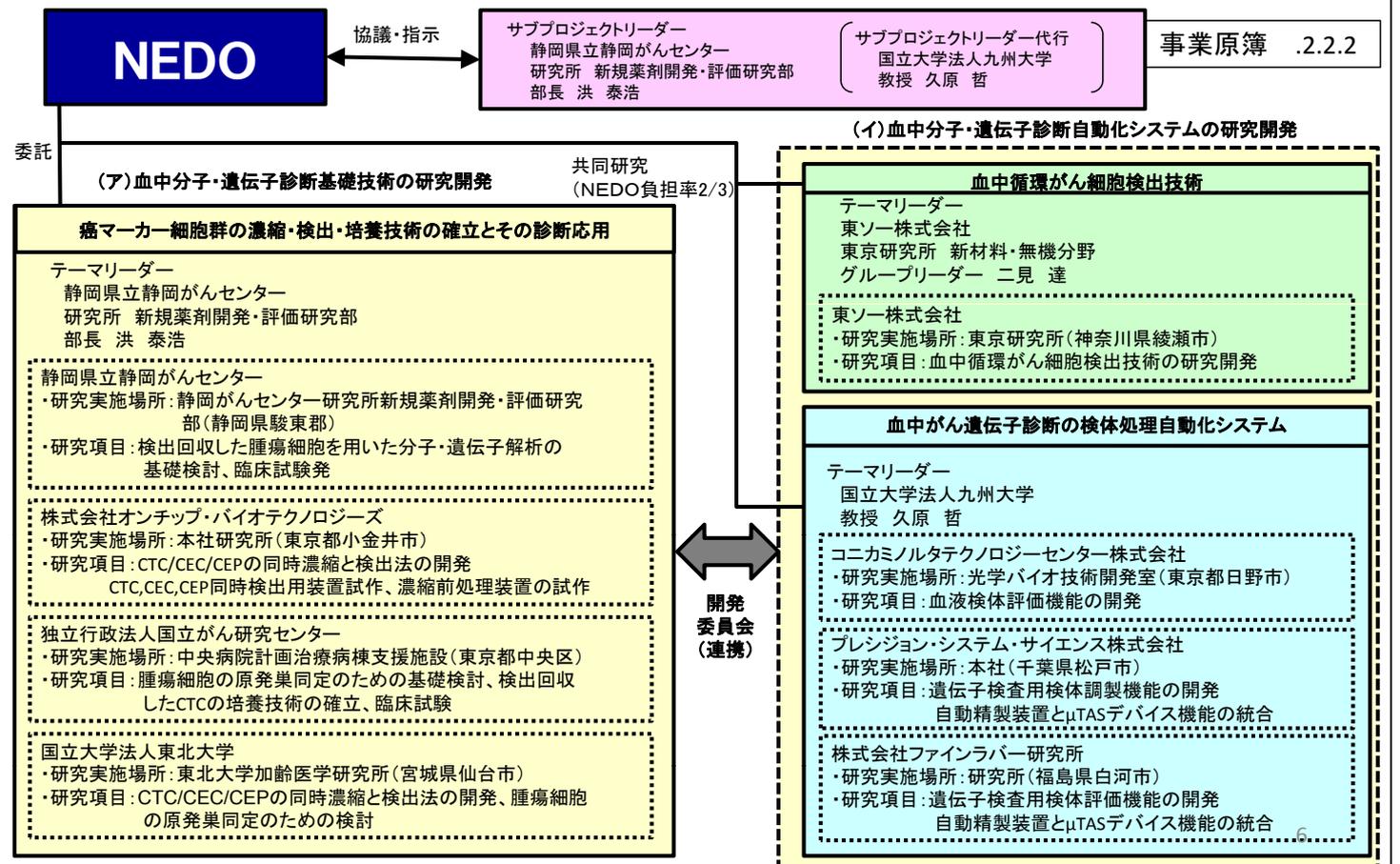
外科治療

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.

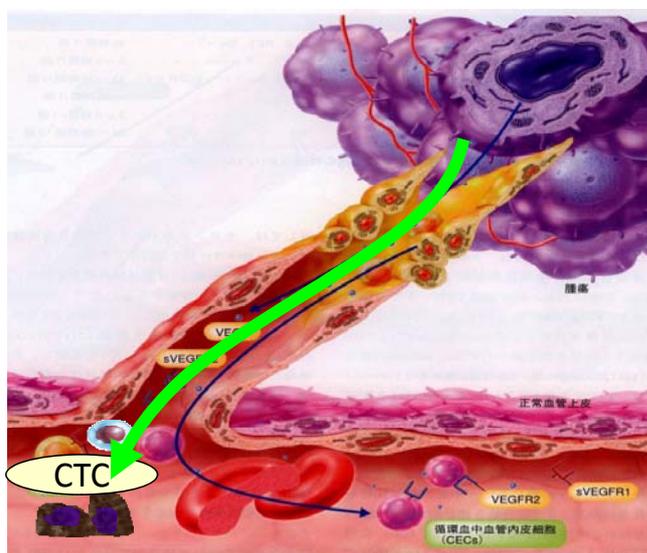
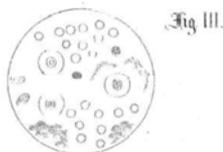
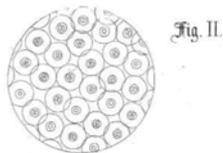
MELBOURNE HOSPITAL.

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.)

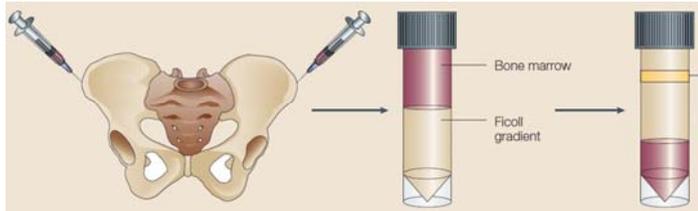
Richard J.—, et. 35, was admitted on Oct. 9th, 1868, suffering from what was understood to be "Rheumatism and Debility." He died of Marasmus on the 10th of the following March. He had a number of subcutaneous tumours (about thirty) situated over the anterior wall of the thorax and abdomen, varying in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

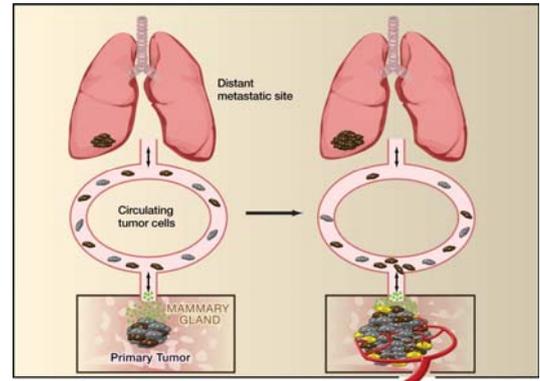
- 従来より、乳がんや前立腺がんにおいて、骨髄が手術後などの微小な残存がんの潜伏臓器であることが示唆されていた
- 骨髄中の腫瘍細胞(Disseminated Tumor Cells, DTC)を検出することが再発や予後のマーカーとなり得るとの報告がされている



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



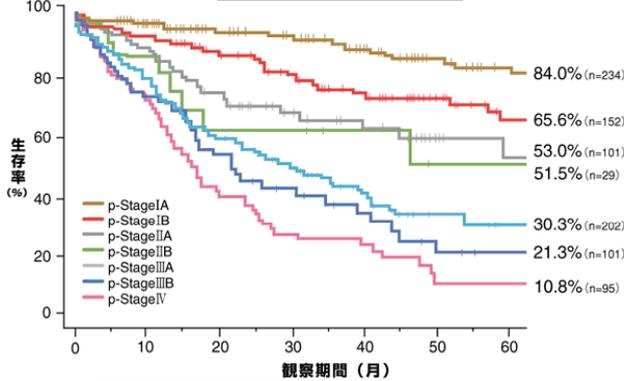
Leung CT et al. Cell 2010

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

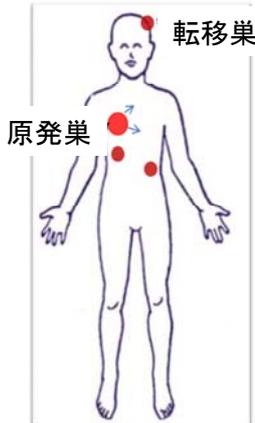
遠隔転移の原因となるだけでなく、局所再発の原因になる可能性が提唱されている

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

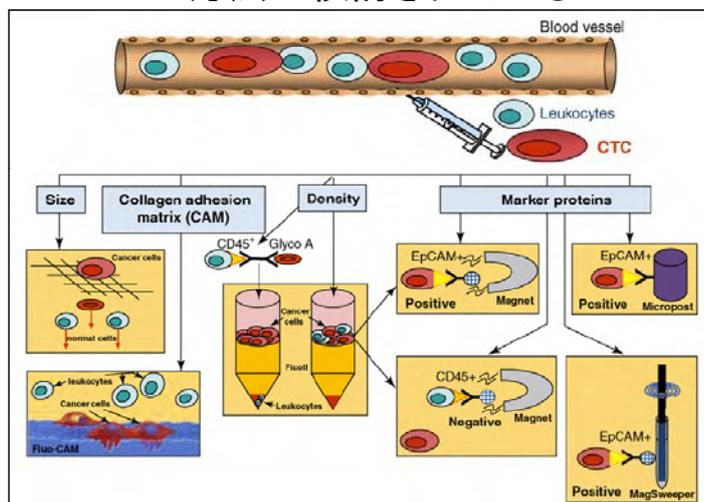
好塩基球: 25-100/uL

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

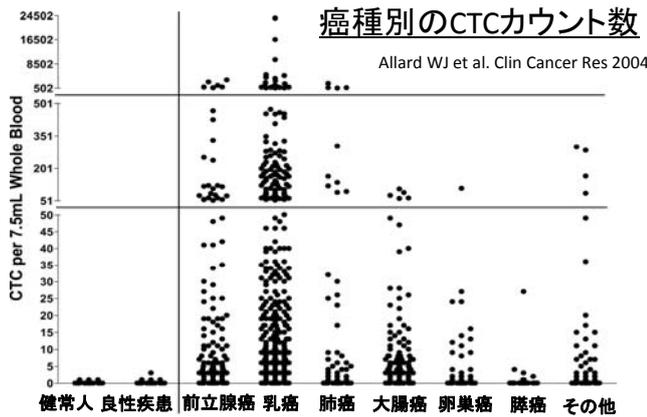


- 現在までにおいて、CTC診断における唯一の米国FDA承認診断システム
- 進行乳がん、進行前立腺がん、進行大腸がんにおいて承認
- 半自動化システム
- 高い再現性を実現
- 診断に7.5mlの末梢血が必要(採取から測定まで72時間保存可能)
- 末梢血濃縮に40分間、その後の測定に2-3時間を要する

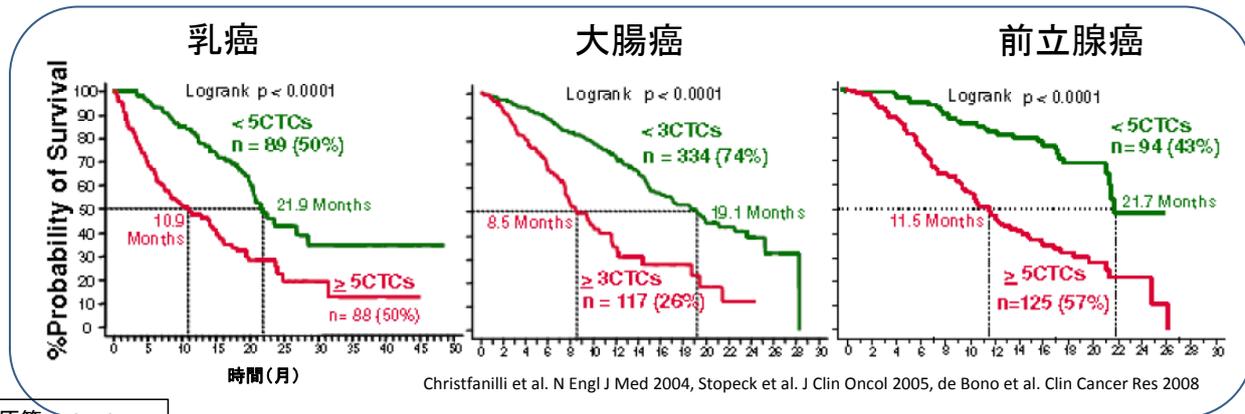
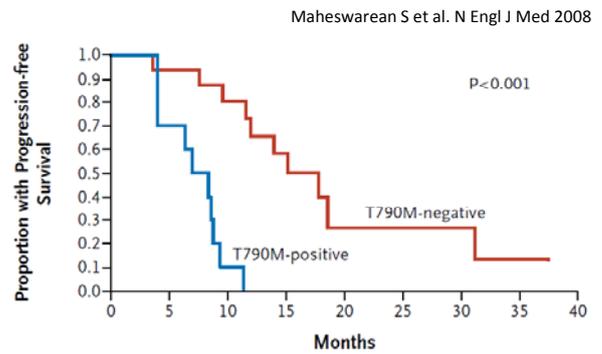
事業原簿 .2.1.2.1

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



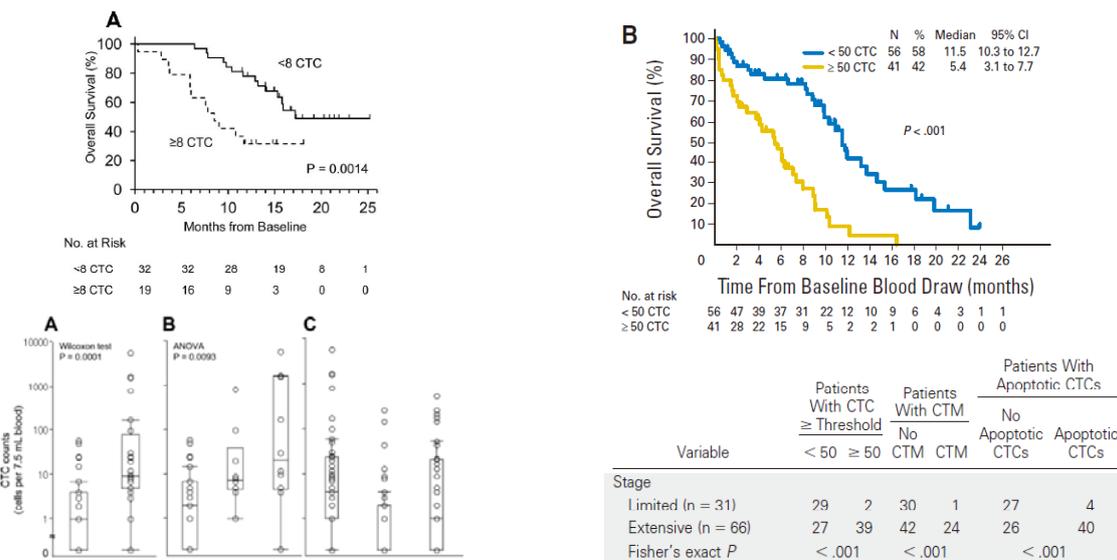
CTCを利用した肺癌遺伝子変異解析



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



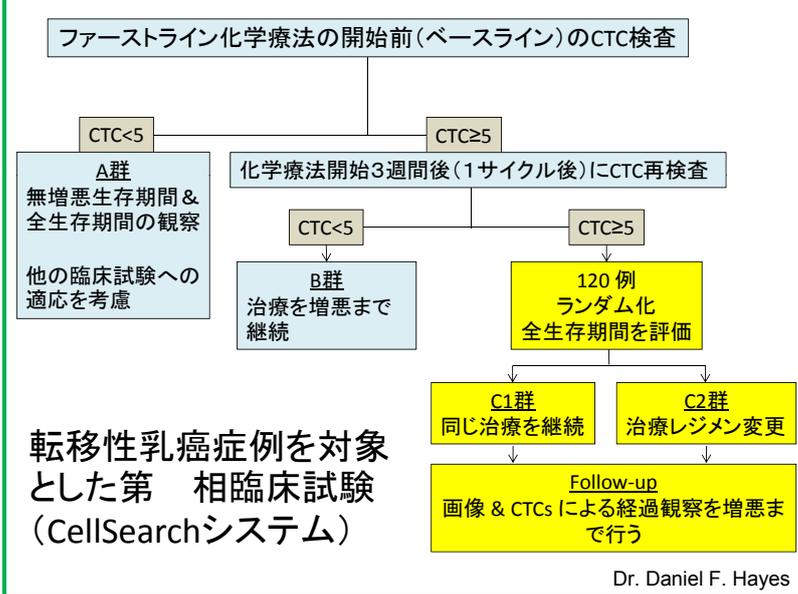
より正確な診断(病期)、予後予測および治療効果のモニタリング等における
有用なマーカーとなり得る可能性

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)、

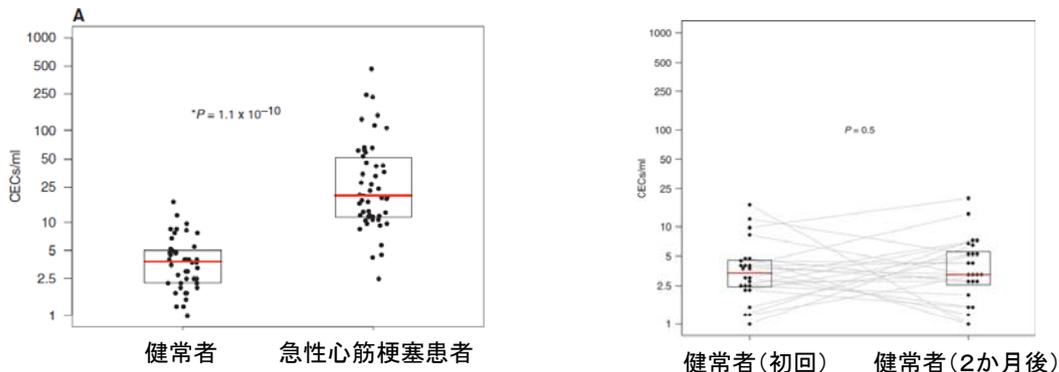
- ・薬剤の変更を行わない群
- ・薬剤の変更を行う群

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



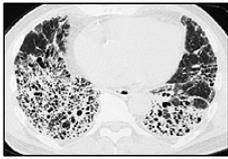
血中循環内皮細胞を検出することにより、急性心筋梗塞の原因となるプラーク破裂を鋭敏に予測できる可能性が示唆されている

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)

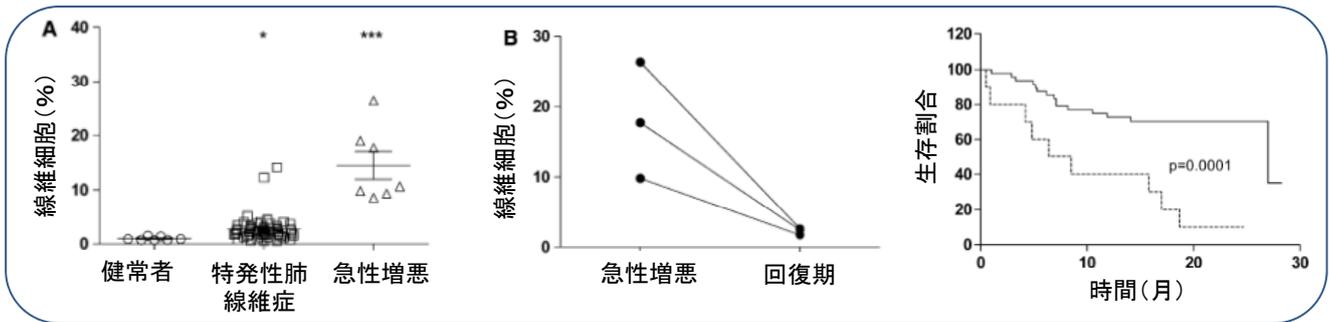
閉塞性細気管支炎症候群、肺動脈性肺高血圧症、肝硬変、腎線維症、皮膚の創傷治癒など

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

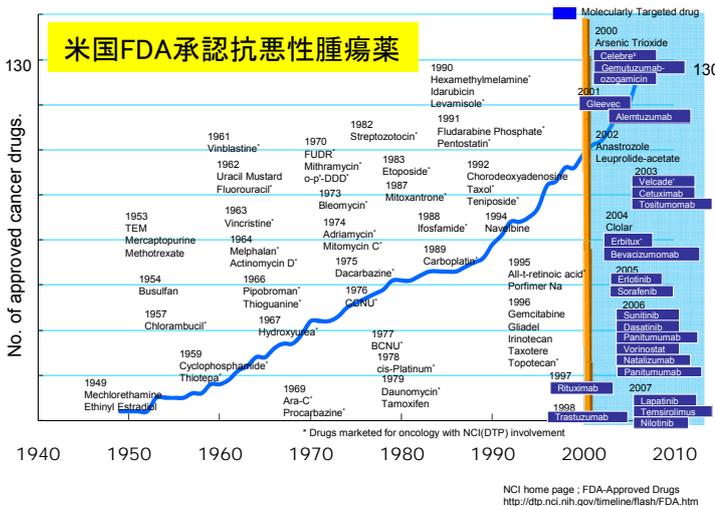
特発性肺線維症における新たな診断方法となる可能性

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

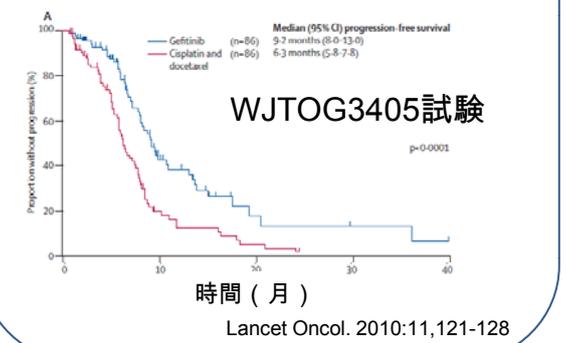
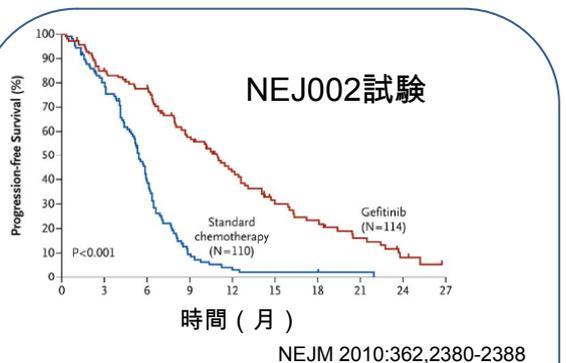
EGFRチロシンキナーゼ阻害剤(ゲフィチニブ)を用いた肺がん治療において、日本で実施された臨床試験にて、効果予測バイオマーカーに基づいた患者選択により、治療成績の大幅な改善が証明されている



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



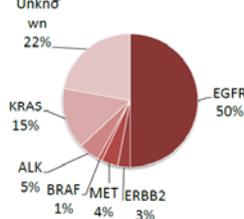
The tissue is the issue!

(診断、治療選択において組織が必要不可欠)

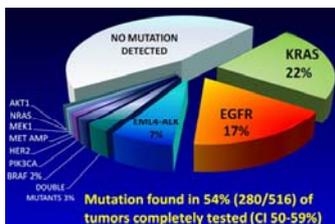
肺がん治療において分子標的治療薬の開発が進み、薬剤の効果予測バイオマーカーを調べるために、腫瘍検体が必要

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

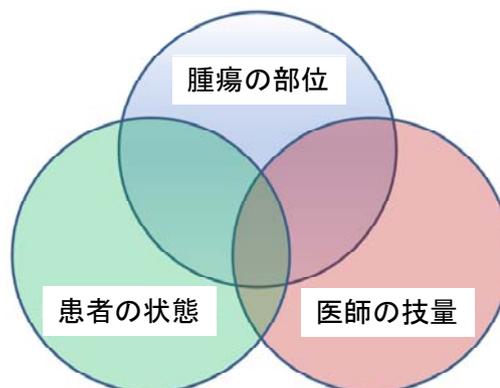
Oncogene in Adenocarcinoma



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

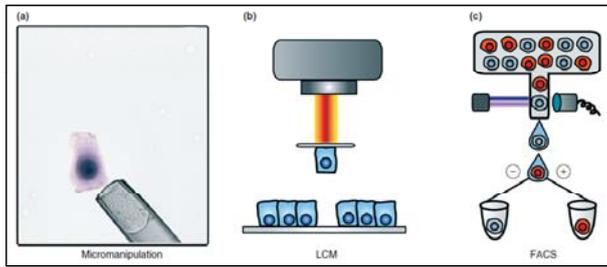
現実的には非常に困難

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

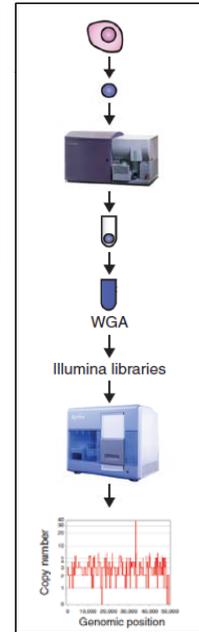
単離細胞からの遺伝子配列解析

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



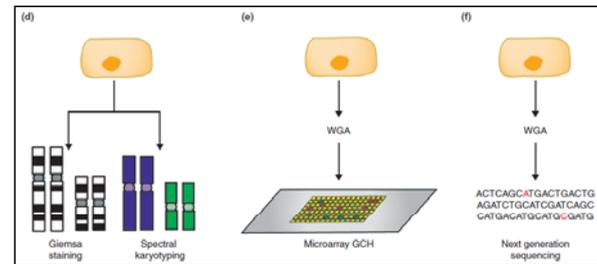
単一細胞からの遺伝子配列解析



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



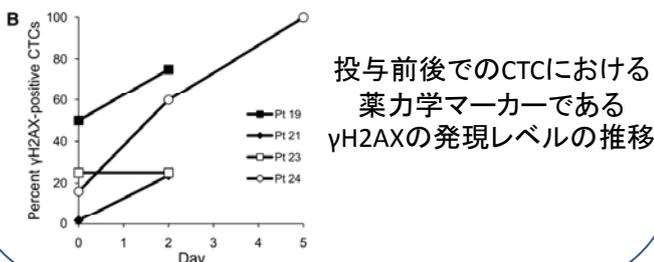
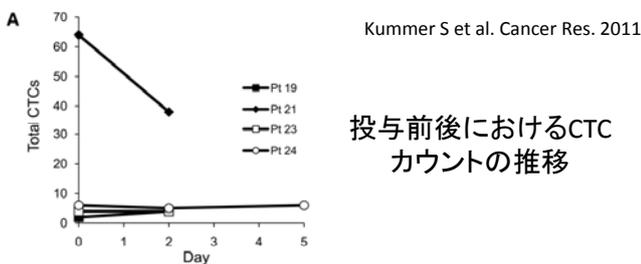
Navin N et al. Genome Medicine 2011

事業原簿 .2.1.2.1

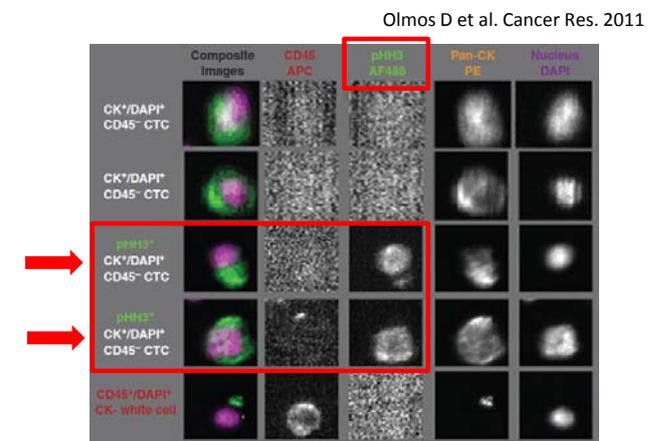
21

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



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

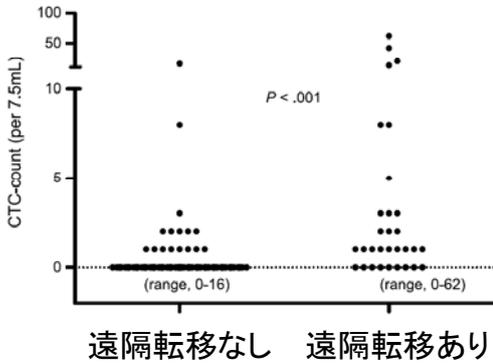


投与後のCTCにおけるリン酸化Histone H3 (γH2AX)の発現を検出→細胞分裂停止を示唆

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 |

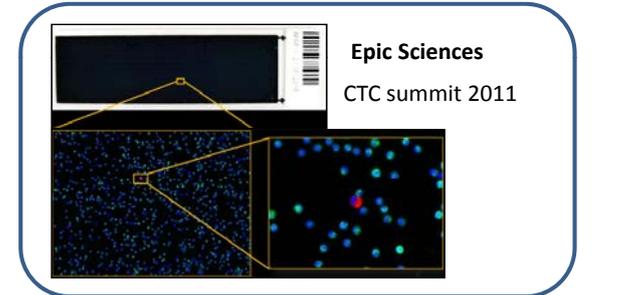
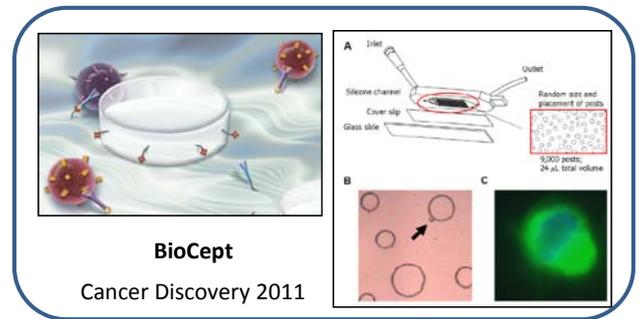
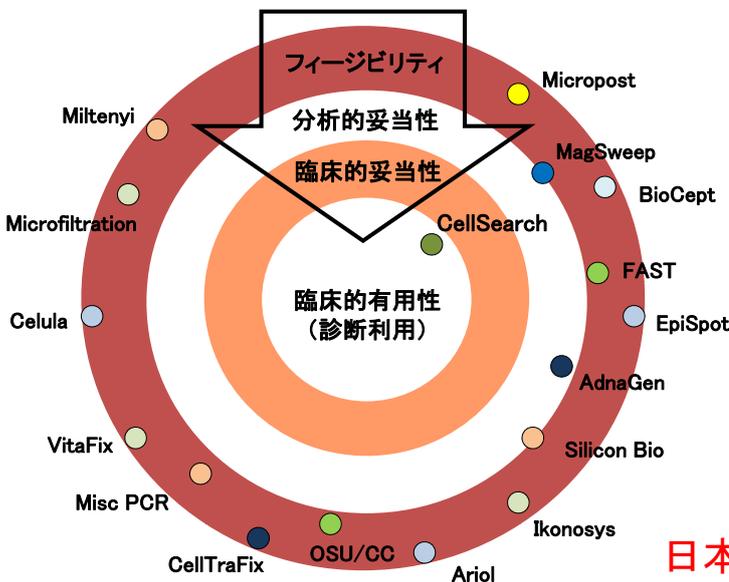
Dr. Albelda, ADAPT 2011

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



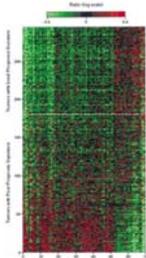
日本発の検出技術の開発が強く求められる

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

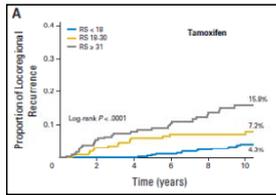
～RNA解析の臨床応用例～

MammaPrint



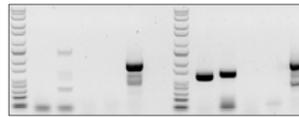
RNAを用いて、70遺伝子シグニチャーによる早期乳癌患者の術後再発リスクを測定

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 |



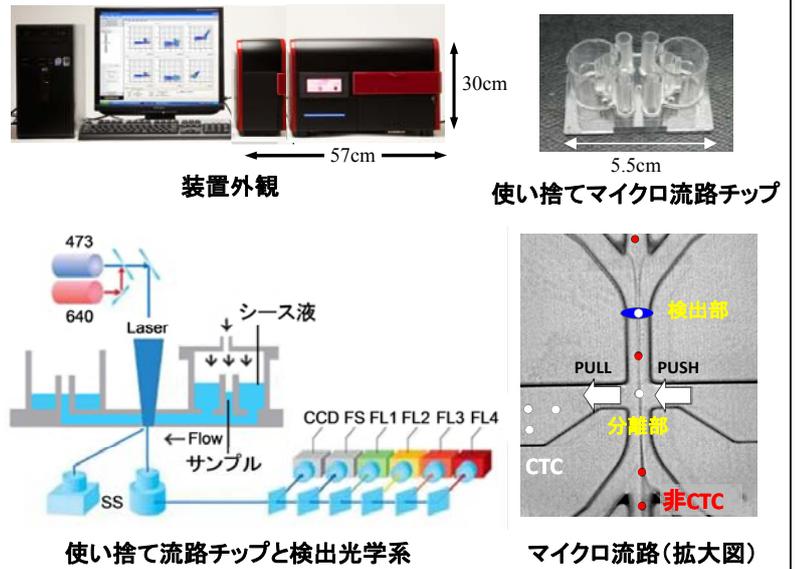
3技術ともに、CellSearch法(EpCAMを標的とした濃縮)によるCTC検出が困難ながん種においてのCTC検出が可能

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 |



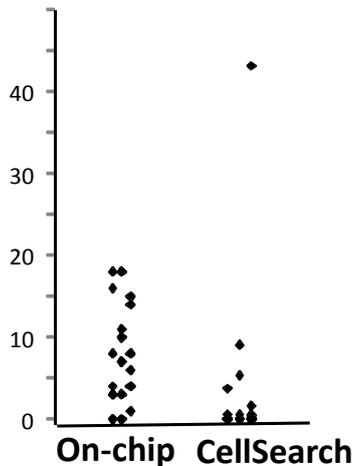
1. 世界初の交換型流路チップ蛍光検出セルソーター
2. 細胞数絶対測定(サンプル全量測定)
3. 検体間コンタミ無し

(特許技術)

事業原簿 .2.1

【CTC検出】

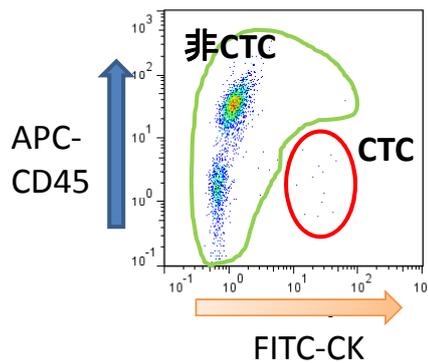
技術検証のための臨床試験(肺がん)



CellSearchより優れた検出感度を確認

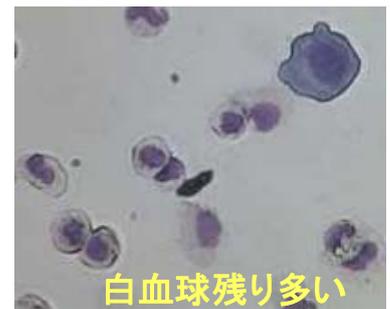
【CTC分離】

CTCソーティング技術の開発

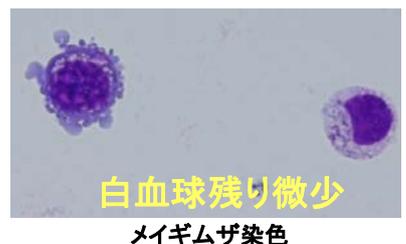


ソーティングによりCTCのみを回収することで、その後の診断利用における感度、特異度が大幅に向上する

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

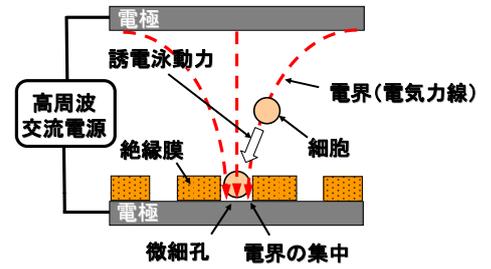
保険承認を得て 全国のがん拠点病院での診断の開始

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) |

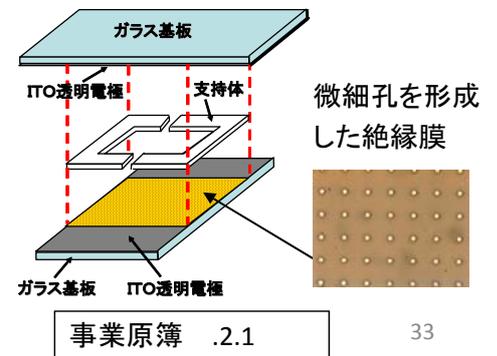
誘電泳動



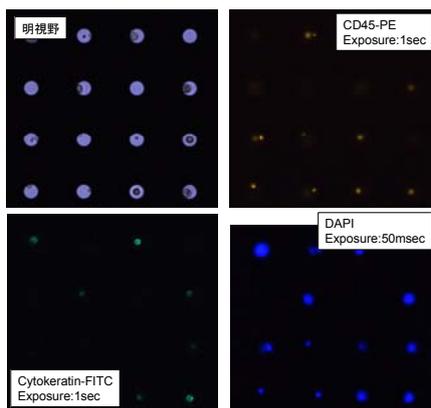
CellSearchと東ソー法との比較

| | 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

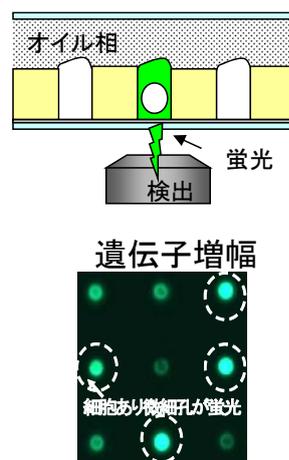


がん細胞標識・検出技術の開発



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

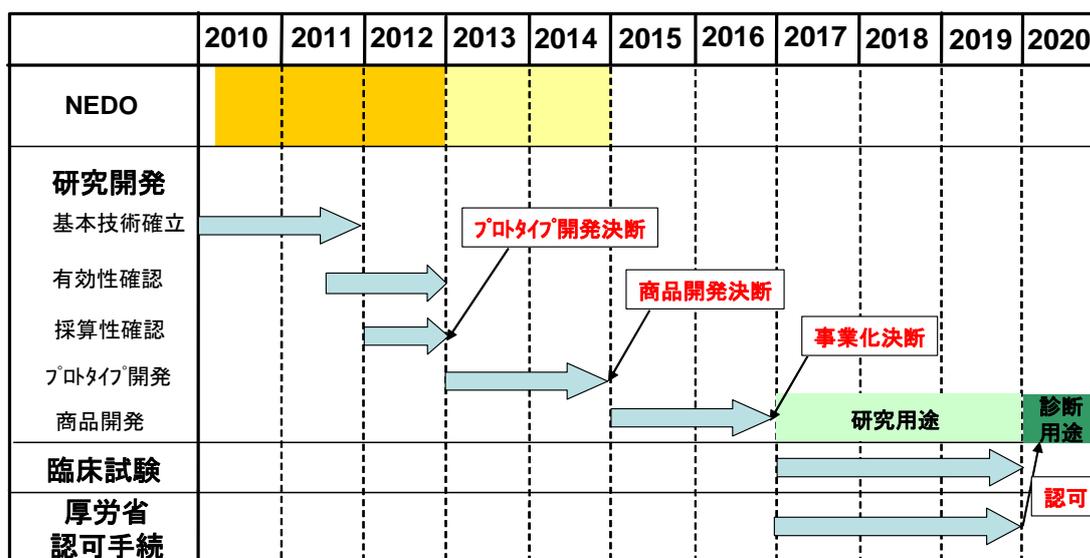
| 課題 | 2011年度目標 | 成果 | 達成度 | 今後の課題 |
|-----------------|---|--|-----|--|
| (1) 血液前処理技術の開発 | <ul style="list-style-type: none"> EpCAMに依存しない前処理系の確立 血中細胞数50億個/mLから赤血球を除去⇒1000万個/mL未満に削減 | <ul style="list-style-type: none"> フィルター法を確立 血中細胞250億個/血液5mLから赤血球を除去⇒3~5万個に削減(がん細胞回収率:82%) | ○ | <ul style="list-style-type: 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 | 微細孔へのがん細胞固定率>90% | 微細孔へのがん細胞固定率:94~98% | ○ | 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

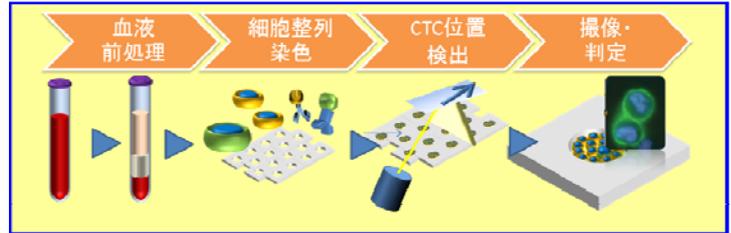


・標本化した細胞の中からCTCを検出同定

●狙い、目標

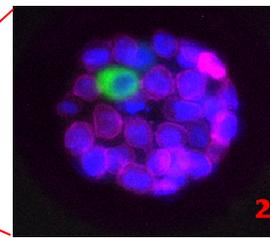
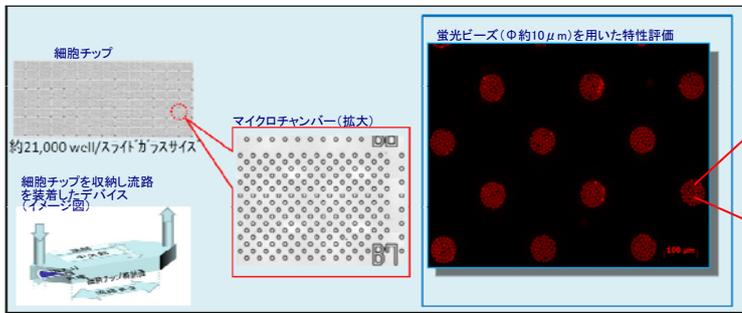
・特定抗体によるEnrich無くCTCを高感度検出
・標本化した細胞から1cellの詳細解析が可能
・低コスト、**ハイスループット化**が容易な構成

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)



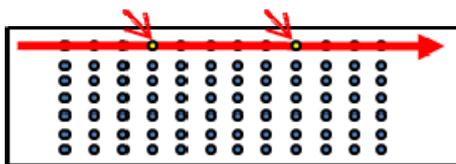
細胞整列デバイス上でマルチ染色が可能
↓
CK(サイトケラチン)、
CD45、細胞核染色

事業原簿 .2.1

37

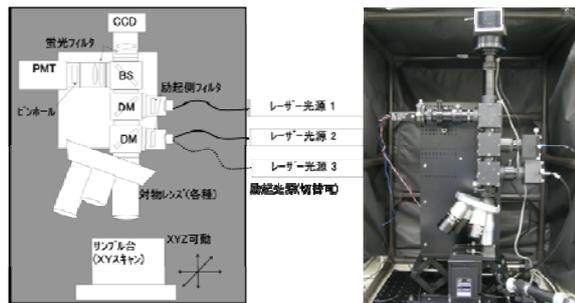
検出技術

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

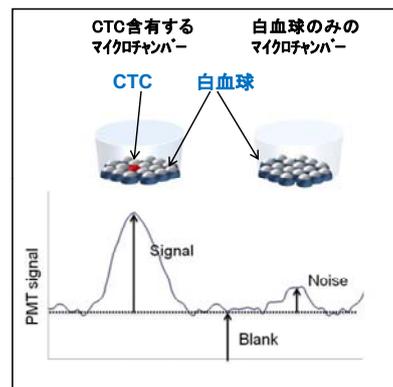


細胞チップをレーザー励起走査しながらがん細胞が存在するマイクロチャンバーを漏れなく検出する
⇒検出した位置を撮像し判定する

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）

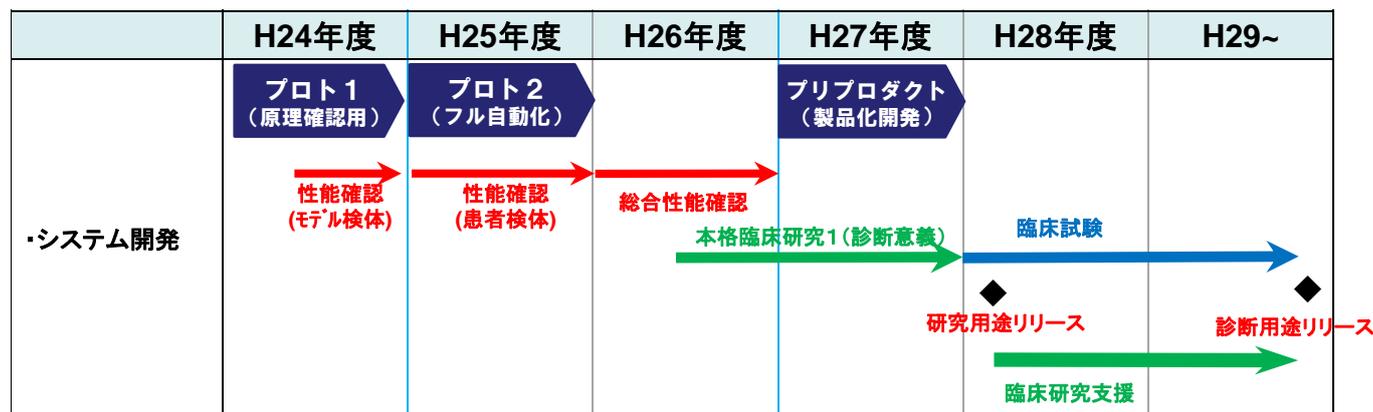


中間目標の達成度 : △ * 検出プロセス毎の検証をほぼ完了、安定化に注力中
 * 原理確認用プロトシステムとモデル検体を用いてH24中に性能実証する

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

実用化、事業化への見通し

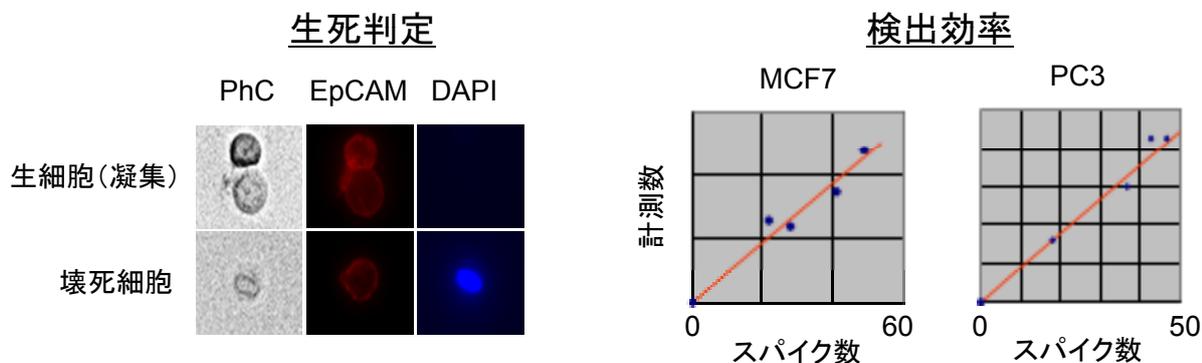


- ◆ H24年度にこれら開発技術を統合した検出原理確認用のプロトシステムを構築する
- ◆ 従って、モデル検体を使った性能評価のあとは、がん患者検体を用いた研究に本機を提供可
 * 臨床検査用の実用化開発は、短期に完成できる予定
- ◆ 核酸検査と連動したシステムでもスタンドアロンのCTC検査装置のいずれの機能も実現可能

新規抗EpCAM抗体ビーズを利用した開発(東北大)

従来の抗EpCAM抗体および磁性粒子によるCTCの濃縮は満足できるレベルではない

白血球の非特異的吸着を極限近くまで抑えた超常磁性粒子+EpCAM抗体(JSRライフサイエンス社)の利用しての検討



- 独自にEpCAMの膜近傍の領域に結合する抗体産生を試みており、現在KIJY1抗体産生ハイブリドーマを樹立した。
- 今後更にバリエーションを増やし、磁性濃縮または蛍光標識に用いる抗体の選別を実行する予定である

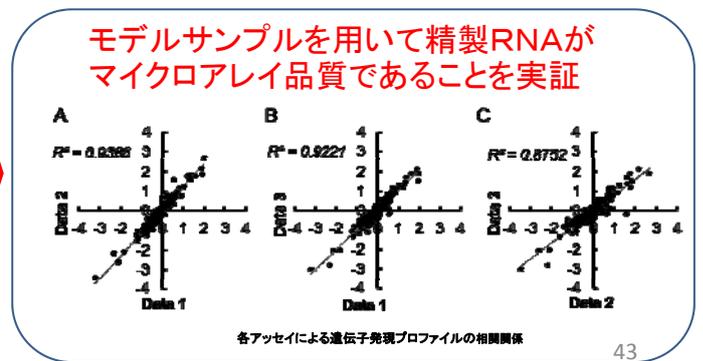
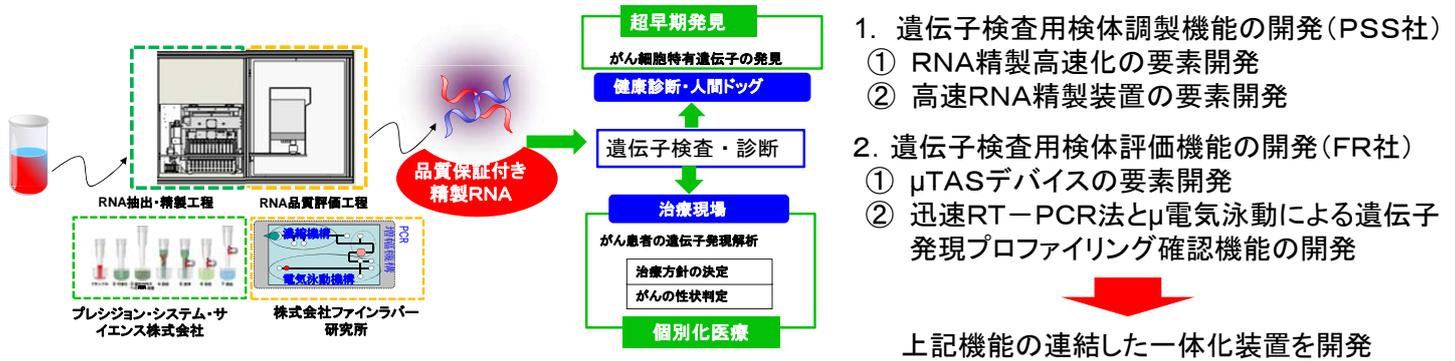
血中がん遺伝子診断システム/装置の開発

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

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抗体ピーズの開発 | 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を達成 | ○ |
| | 上記機能の連結した一体化装置を開発 | 装置の一体化および小型化を実現 | ○ |

～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

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

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

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】

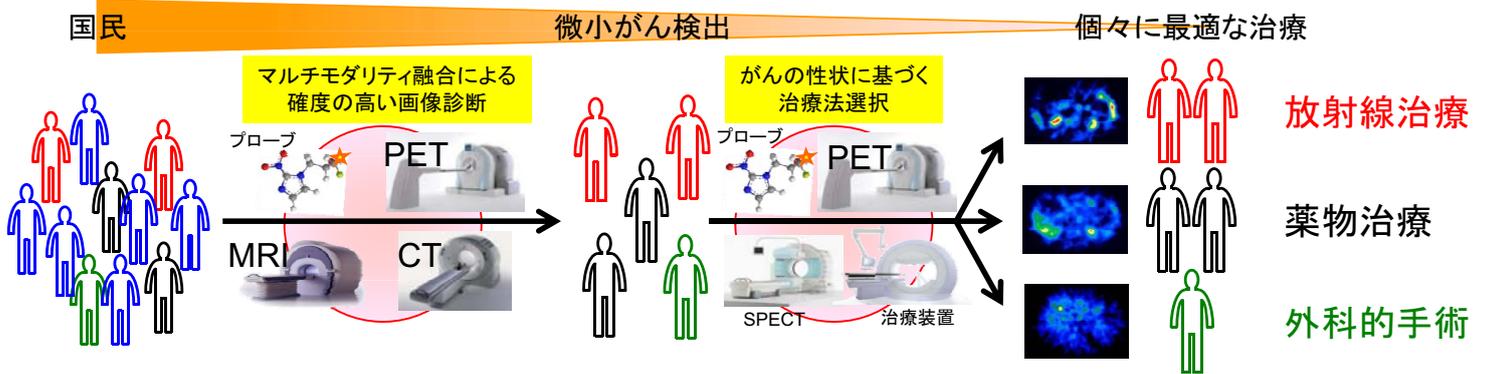
2012年4月18日

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 (^{18}F -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

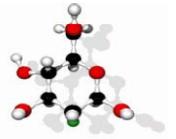
正確な位置診断 (MR)、複数標的同時診断 (SPECT)、照射計画のリアルタイム化 (治療装置) . . .

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

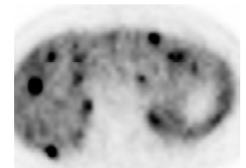


ポスト¹⁸F-FDG剤

- ◆ 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

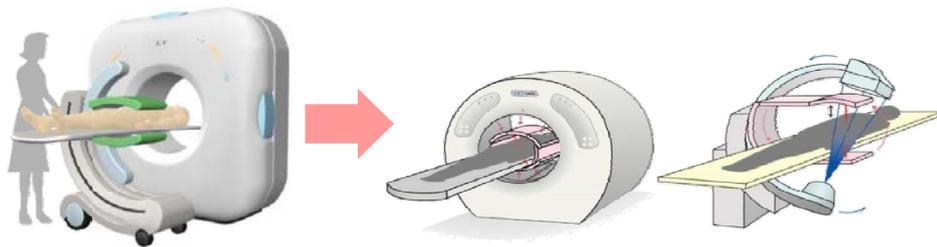
画像診断システムの研究開発

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)

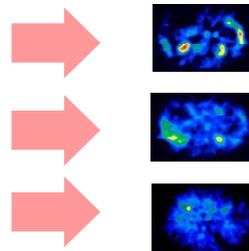


2. がんの特性識別型分子プローブの研究開発

: 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

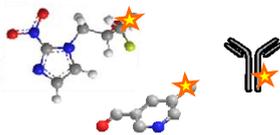
島津製作所（京大、放医研、筑波大）



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

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

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

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

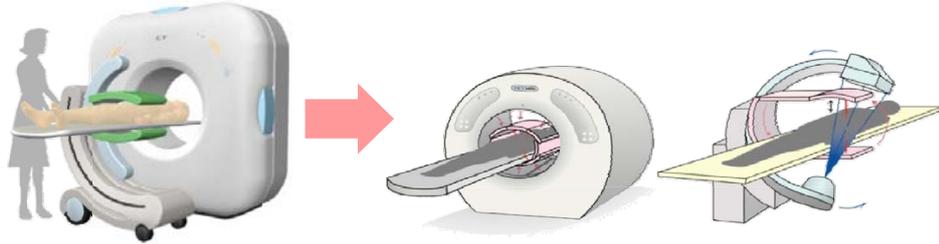
画像診断システムの研究開発

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)

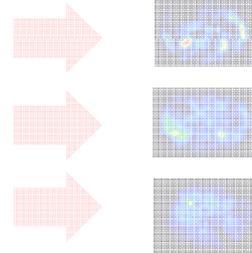


2. がんの特性識別型分子プローブの研究開発

: 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)

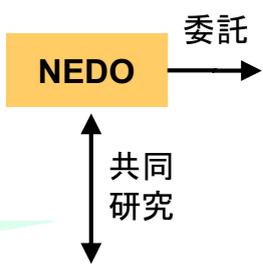


研究開発体制

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

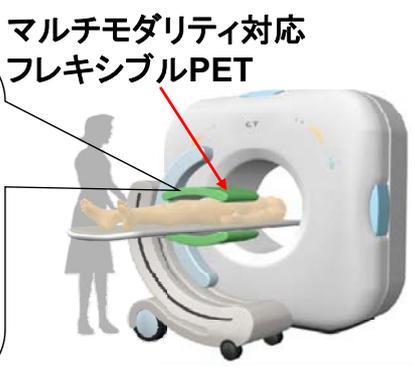
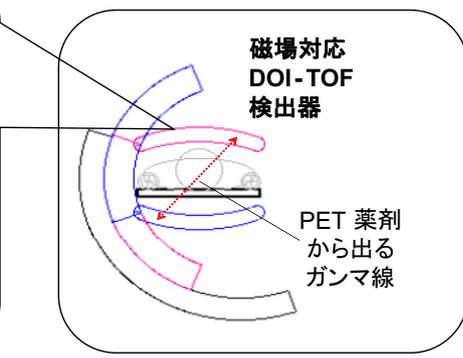
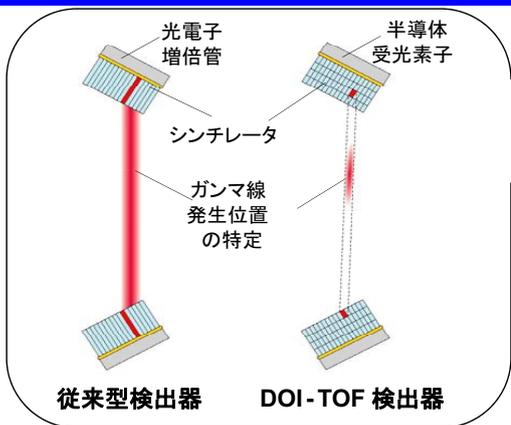
筑波大学大学院
工学研究科

京都大学大学院
薬学研究科・医学研究科

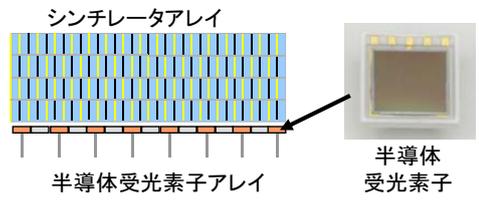
検出器の基礎検討、MRI画像からPET吸収補正を行う手法の開発 不完全投影画像再構成法、CAD融合画像再構成法の開発 原理検証機評価とPET/MRI動物撮像試験

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



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

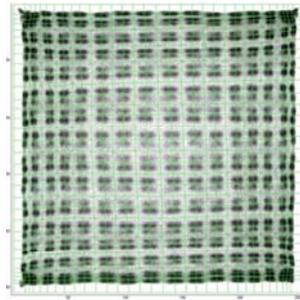
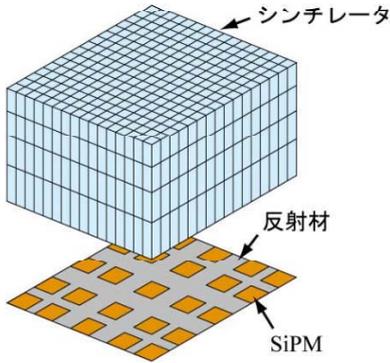
③フレキシブルPET対応データ処理系の開発:
部分リング(不完全投影)やMRI吸収補正に対応したデータ処理ソフトウェアを開発

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

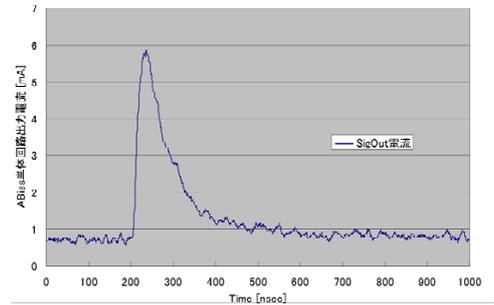
研究開発成果：①MRI磁場対応検出器モジュール

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。

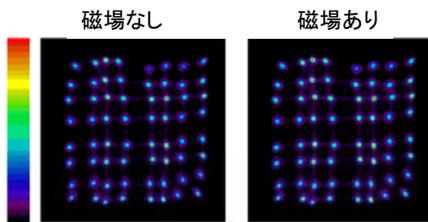


DOI-TOF-PET検出器の位置弁別マップ

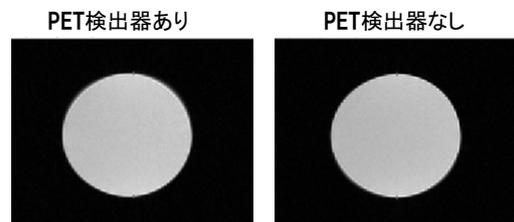


SiPM信号読み出し用試作回路の出力波形

- 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

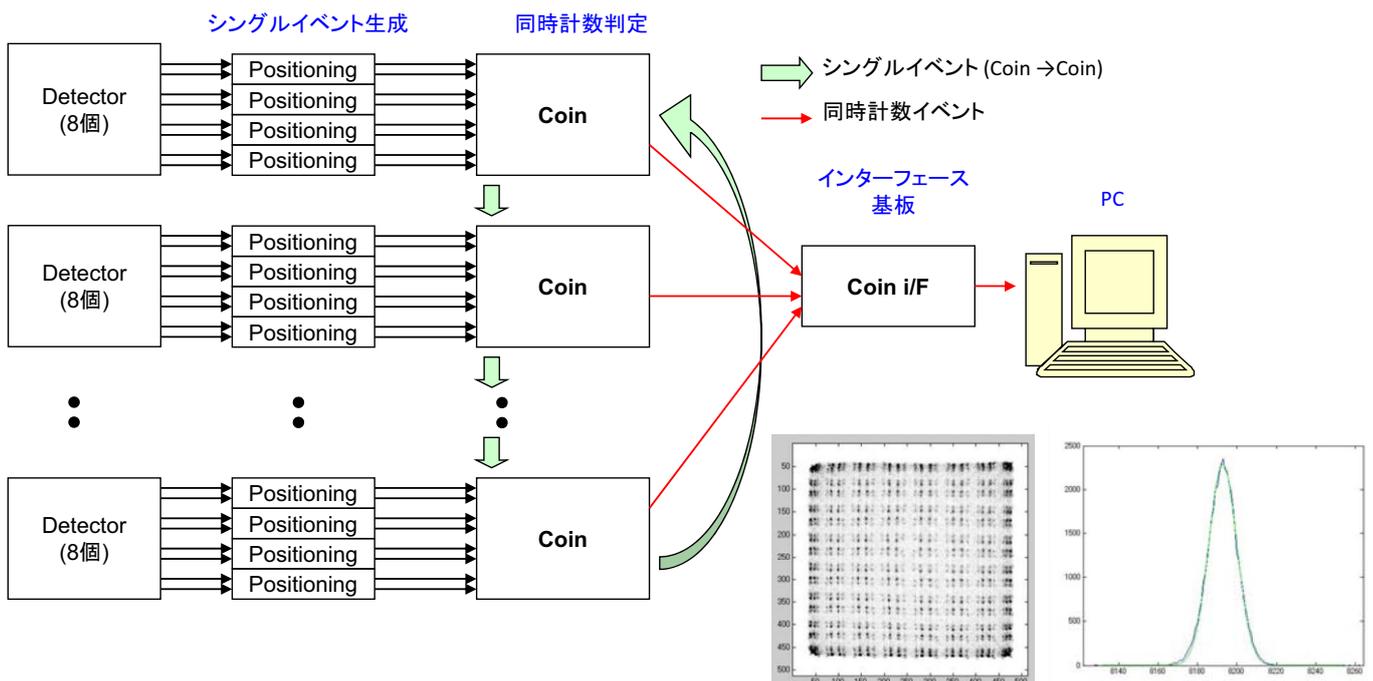


MRIのファントム画像

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)

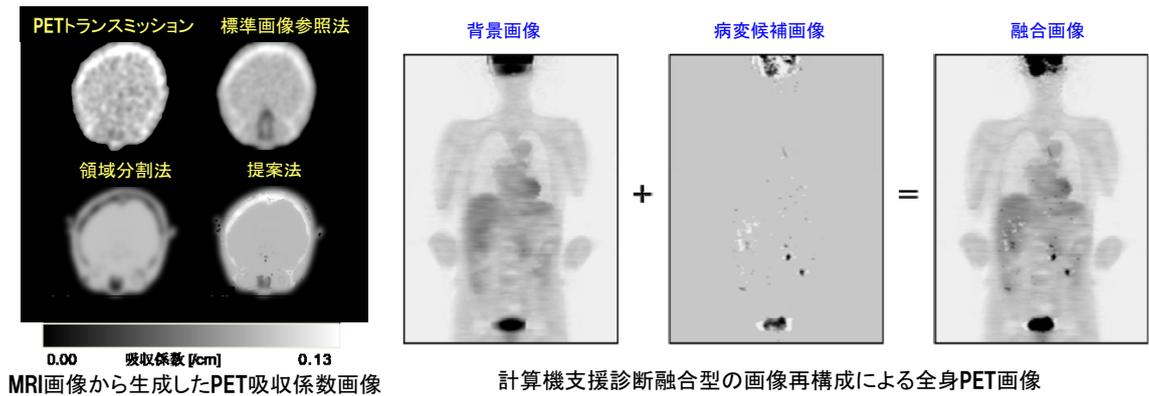
研究開発成果：③フレキシブルPET対応データ処理系

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

MRI画像から生成したPET吸収係数画像

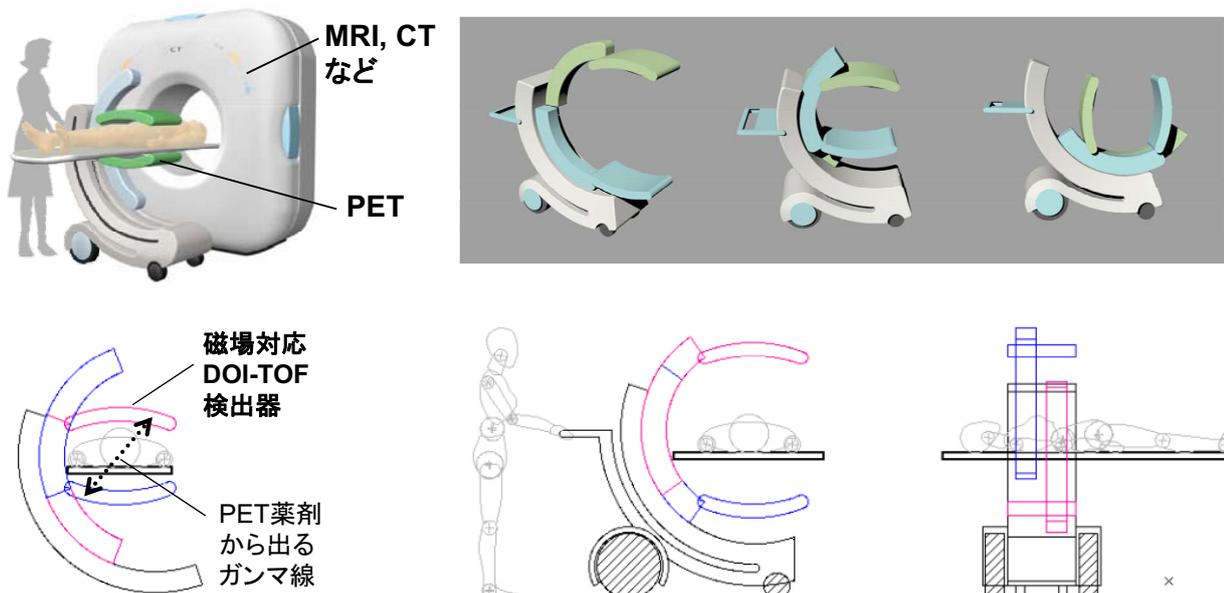
計算機支援診断融合型の画像再構成による全身PET画像

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

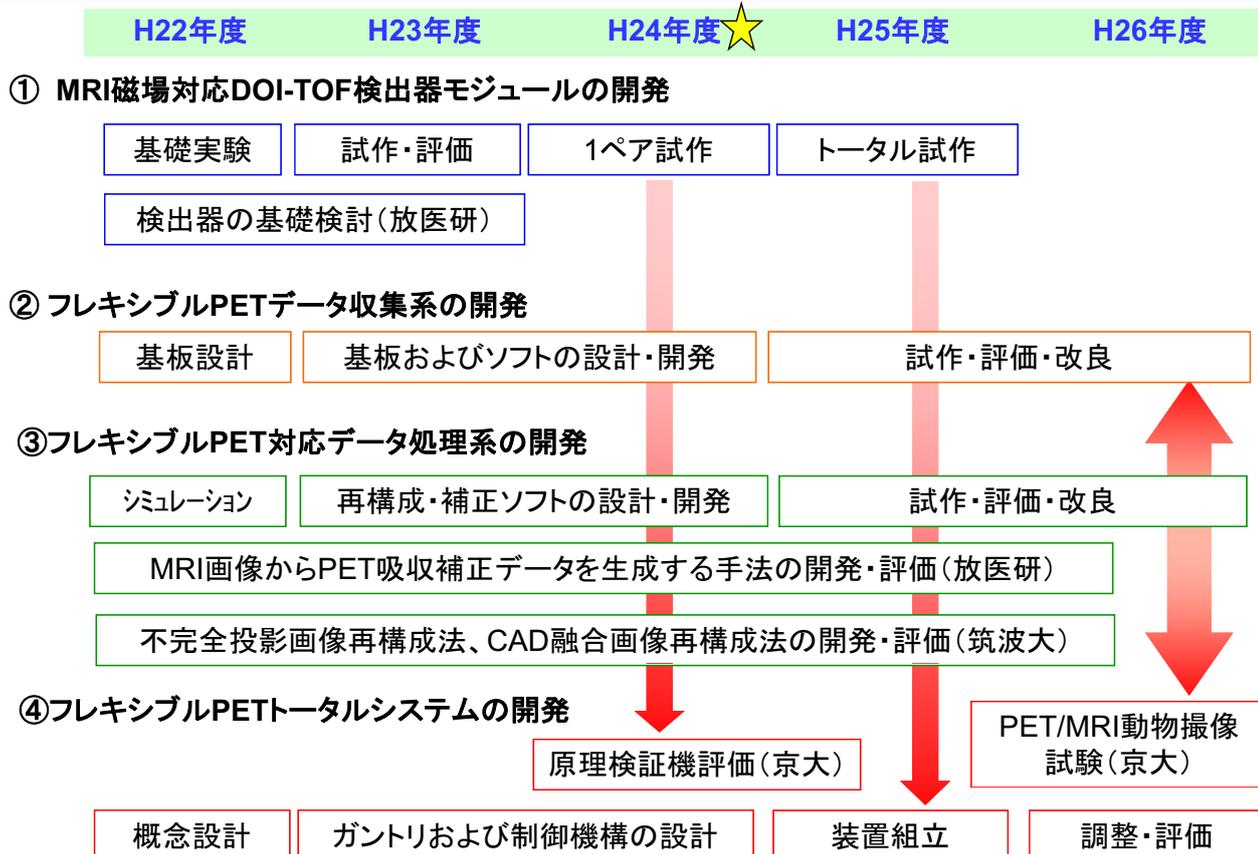
| 中間目標(平成24年度末) | 成果 | 達成度 |
|---|--|-----|
| 早期のステージでがんの性状・位置等を高精度に診断する機器の基礎技術を1つ以上提案する。 | MRI、CT、SPECTなどさまざまなモダリティと組み合わせて診断が可能なマルチモダリティ対応フレキシブルPETを提案した。 | ○ |
| 治療方針を決定するために必要な良性悪性等に関する質的情報を得るための技術を開発する。 | MRI磁場対応DOI-TOF検出器モジュールやフレキシブルPET対応データ収集基板・データ収集ソフトウェアの要素技術を開発した。 | △ |

◎: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

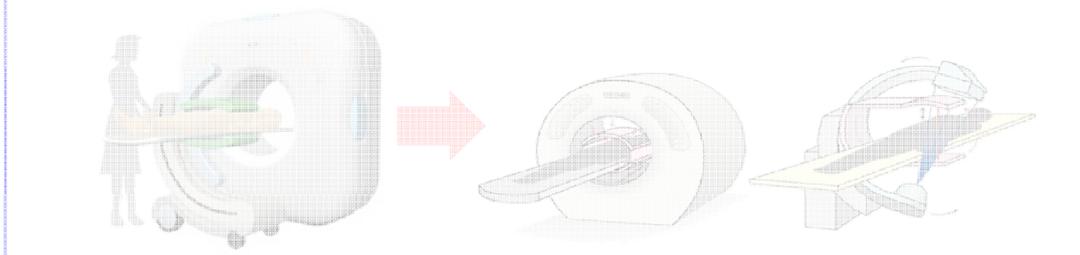
画像診断システムの研究開発

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)

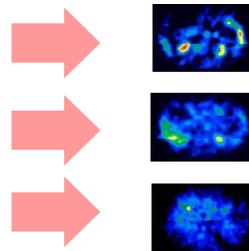
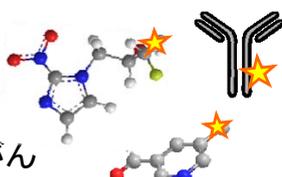


2. がんの特性識別型分子プローブの研究開発

: 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)

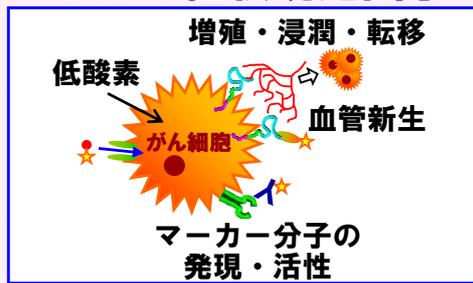
- 膵がん
- 肺がん
- 乳がん
- 前立腺がん



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

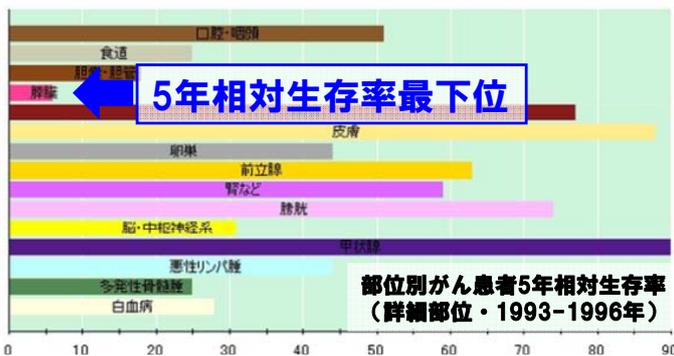
事業原簿Ⅱ 2.2.2.1

19/38

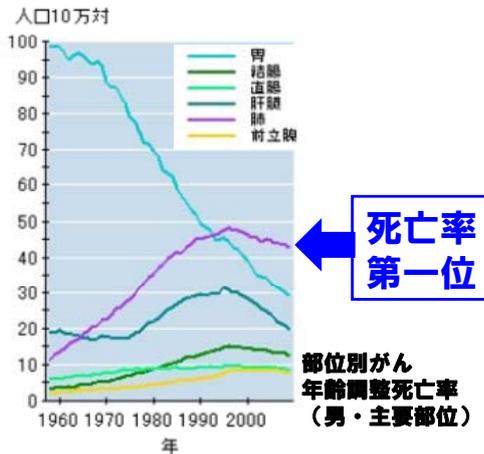
社会的背景

公開

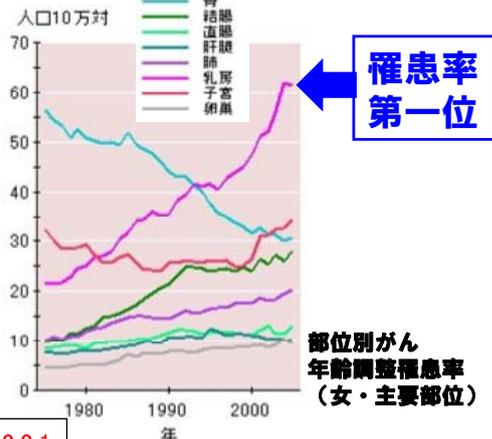
膵がん



肺がん



乳がん



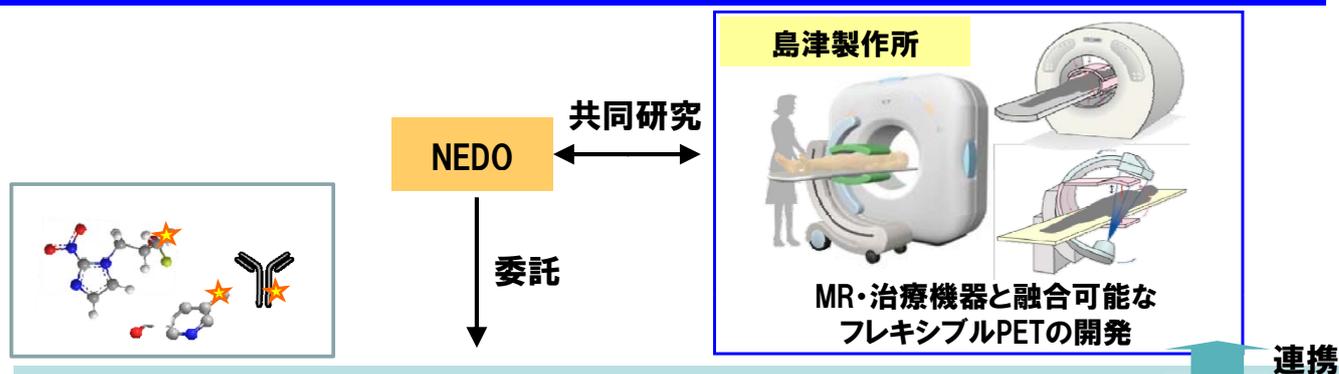
前立腺がん



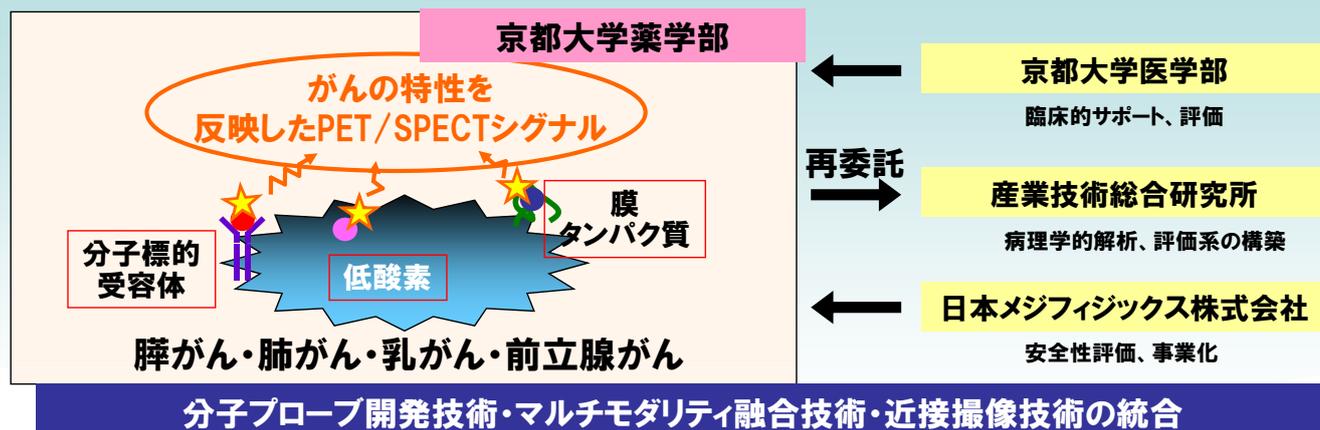
事業原簿Ⅱ 2.2.2.1

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



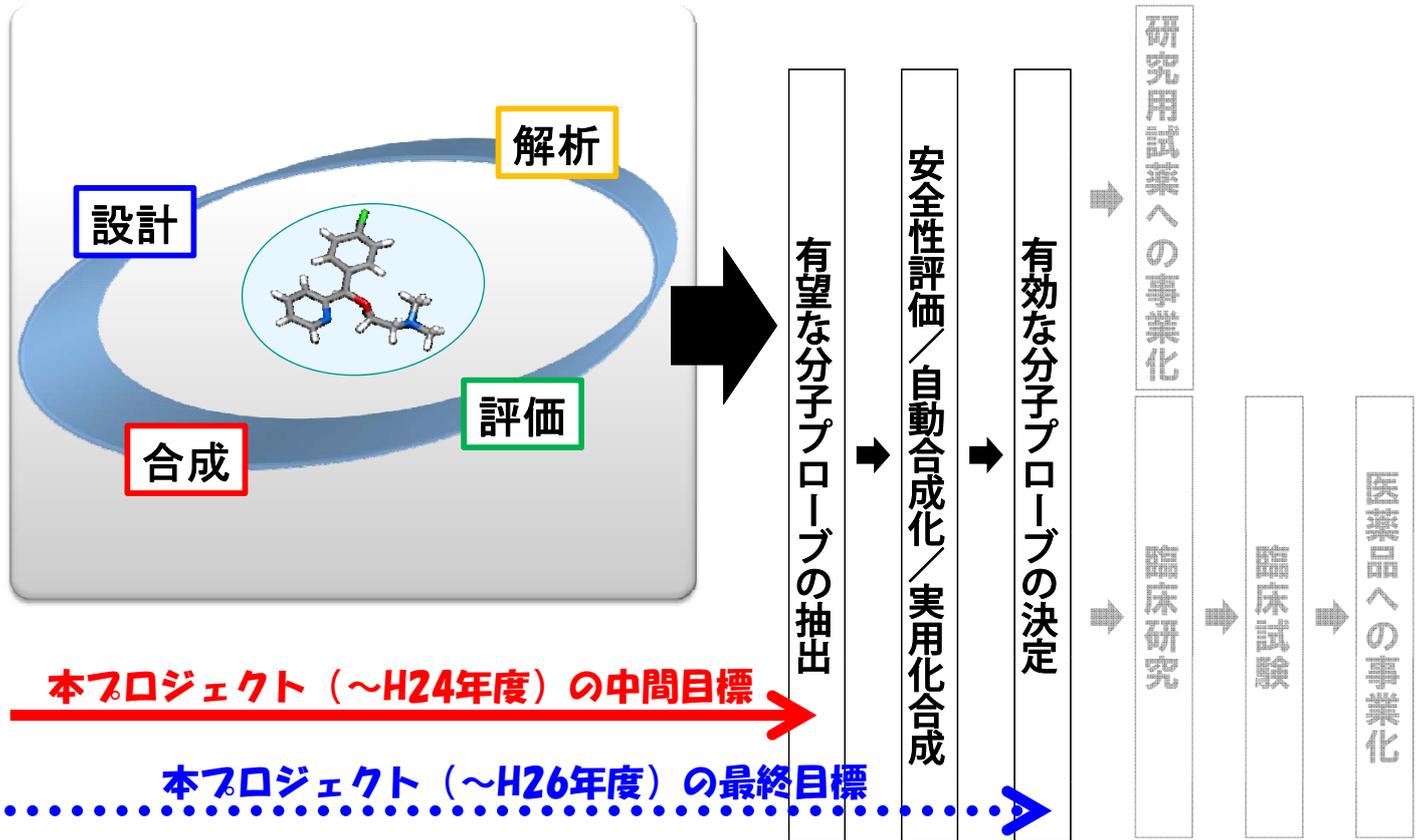
がんの特性識別型分子プローブの研究開発



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

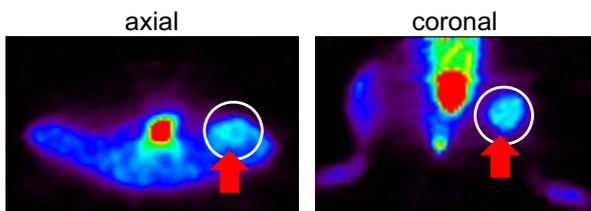
GLP-1…グルカゴン様ペプチド-1

(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

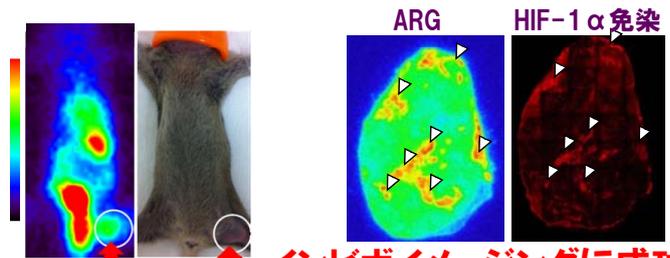
ニトロヘテロ環式化合物



インビボイメージングに成功

①-2 HIF-1

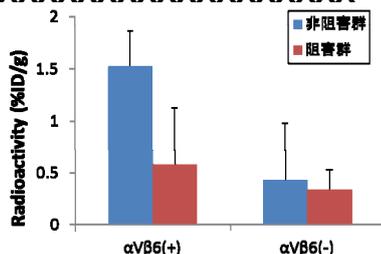
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX(C-[¹²³I]IPM)



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

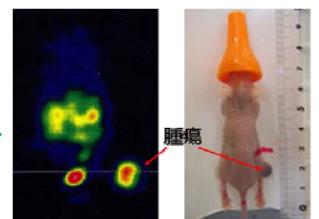
③ ソマトスタチン受容体 ⁶⁸Ga-DOTATOC

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

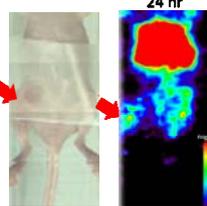
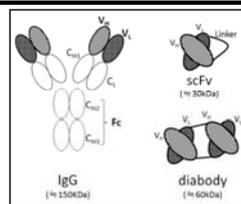
狙い

- 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

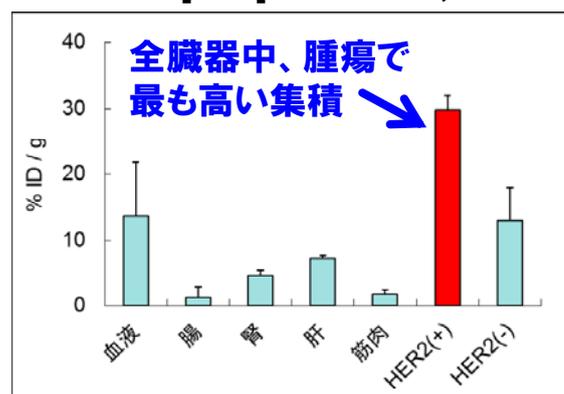
① ER ¹⁸F-FES
合成方法を確立

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

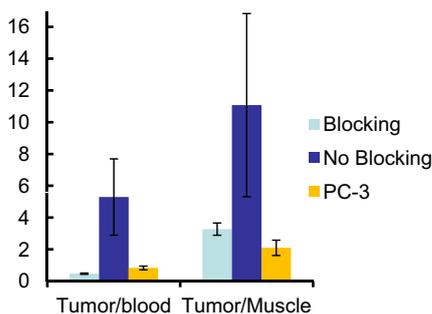
成果

① PSMA

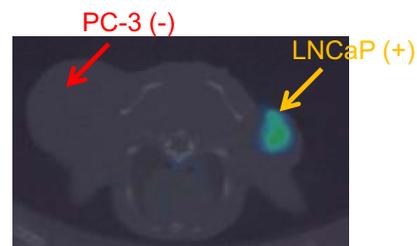
^{123}I -IGLCE

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

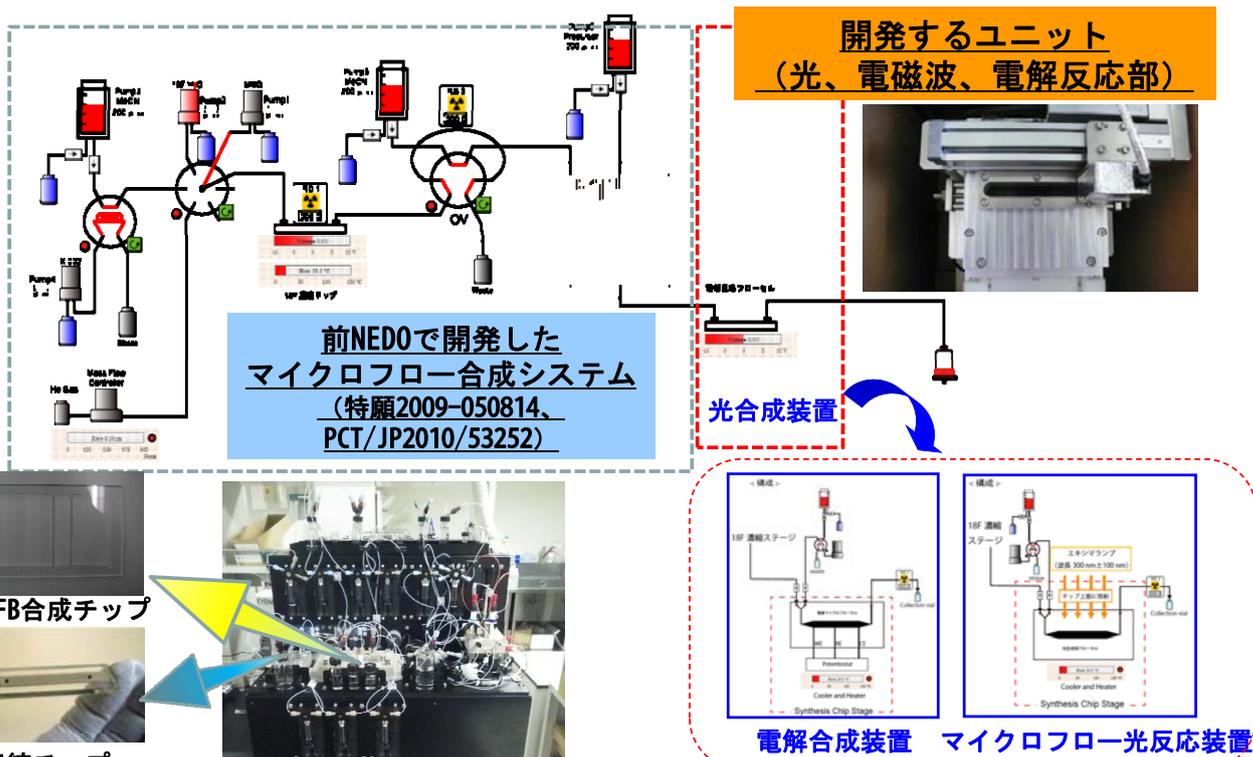


腫瘍血液比: 10
腫瘍筋肉比: 60

(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

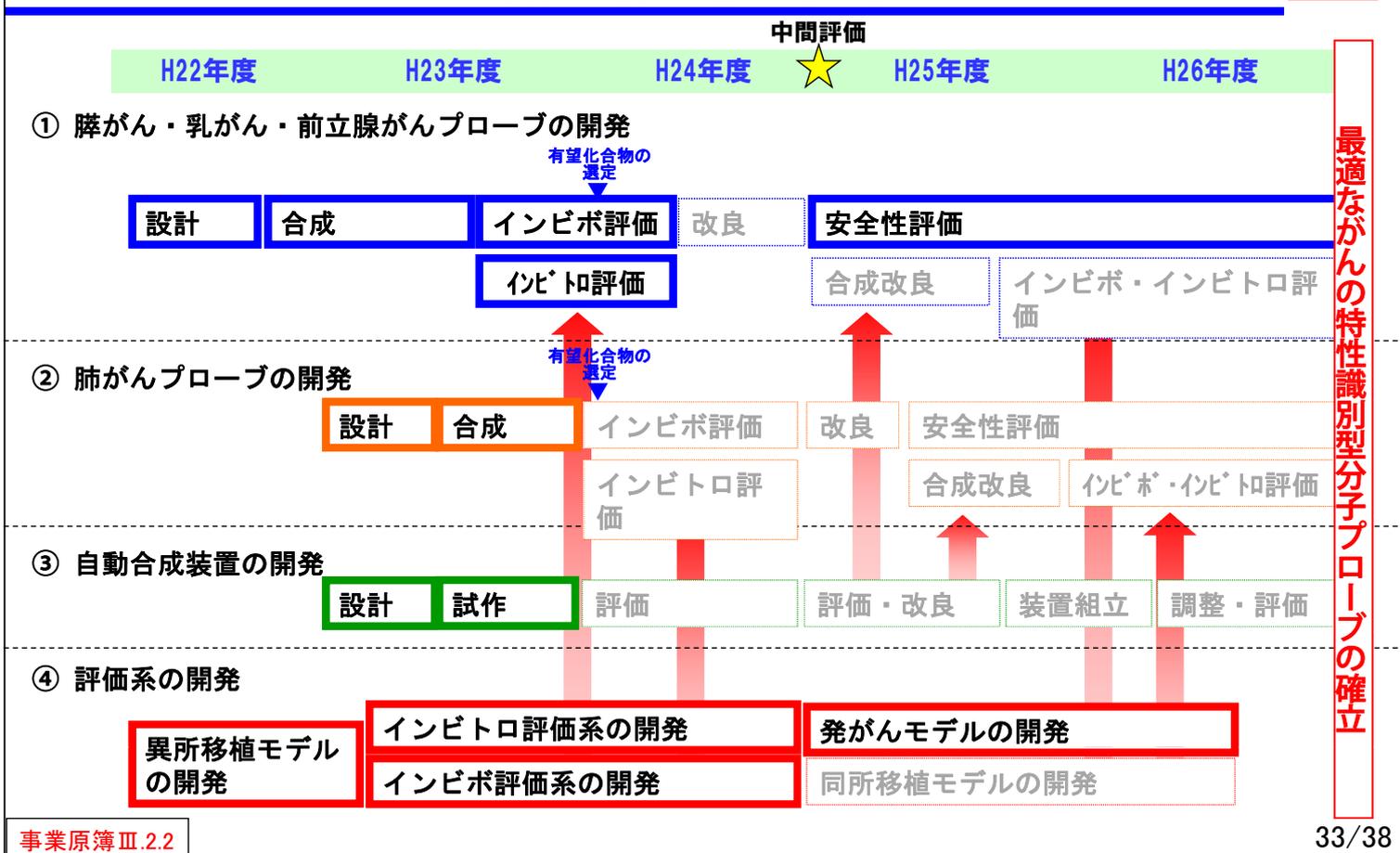
| 最終目標(平成26年度末) | 達成見通し |
|--|--|
| 目標がんを定め、早期のステージで高精度にがんを検出し腫瘍組織の悪性度等を判定できる分子プローブ等の薬剤について臨床研究を開始できるレベルで開発する。 | 膵がん・肺がん・乳がん・前立腺がんの治療法・病態に基づく分子プローブの精密設計、自動合成装置の開発、評価系の構築、インビボ・インビト試験結果、安全性試験結果から達成できる見込み |

事業原簿Ⅲ.2.2

32/38

最終目標達成の可能性

公開



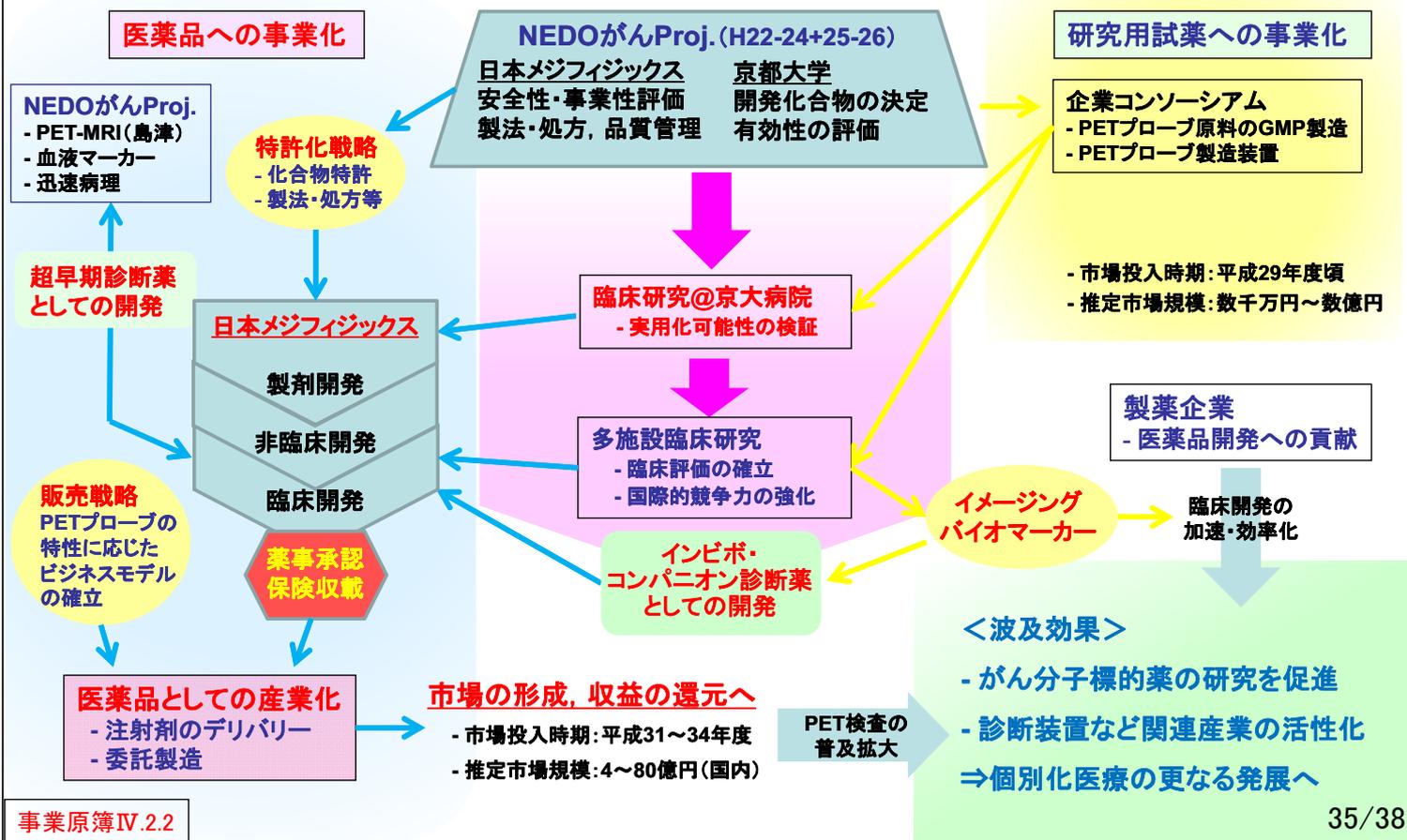
SPECTからPETへの展開

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 |

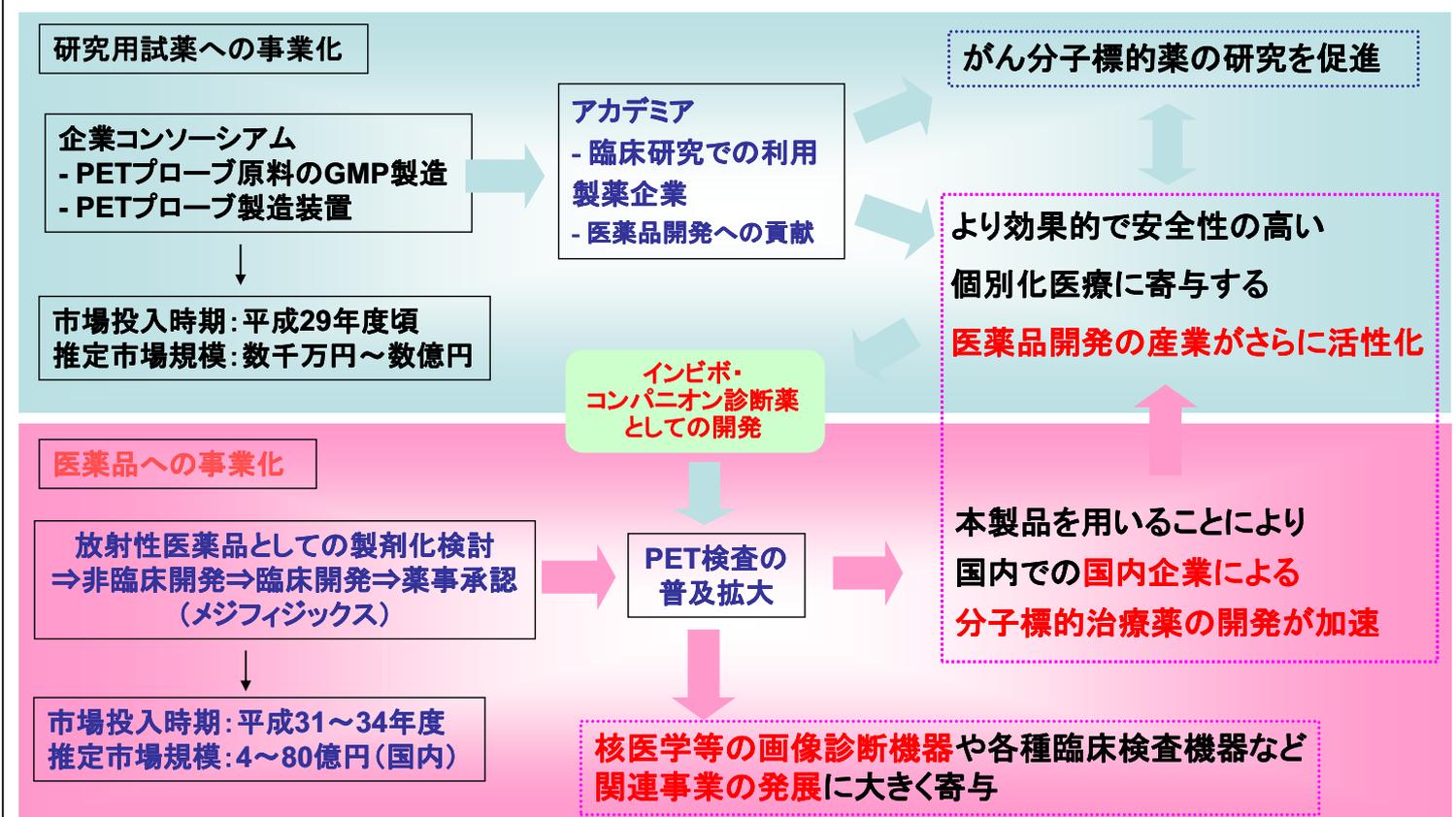
実用化・事業化の見通し

公開



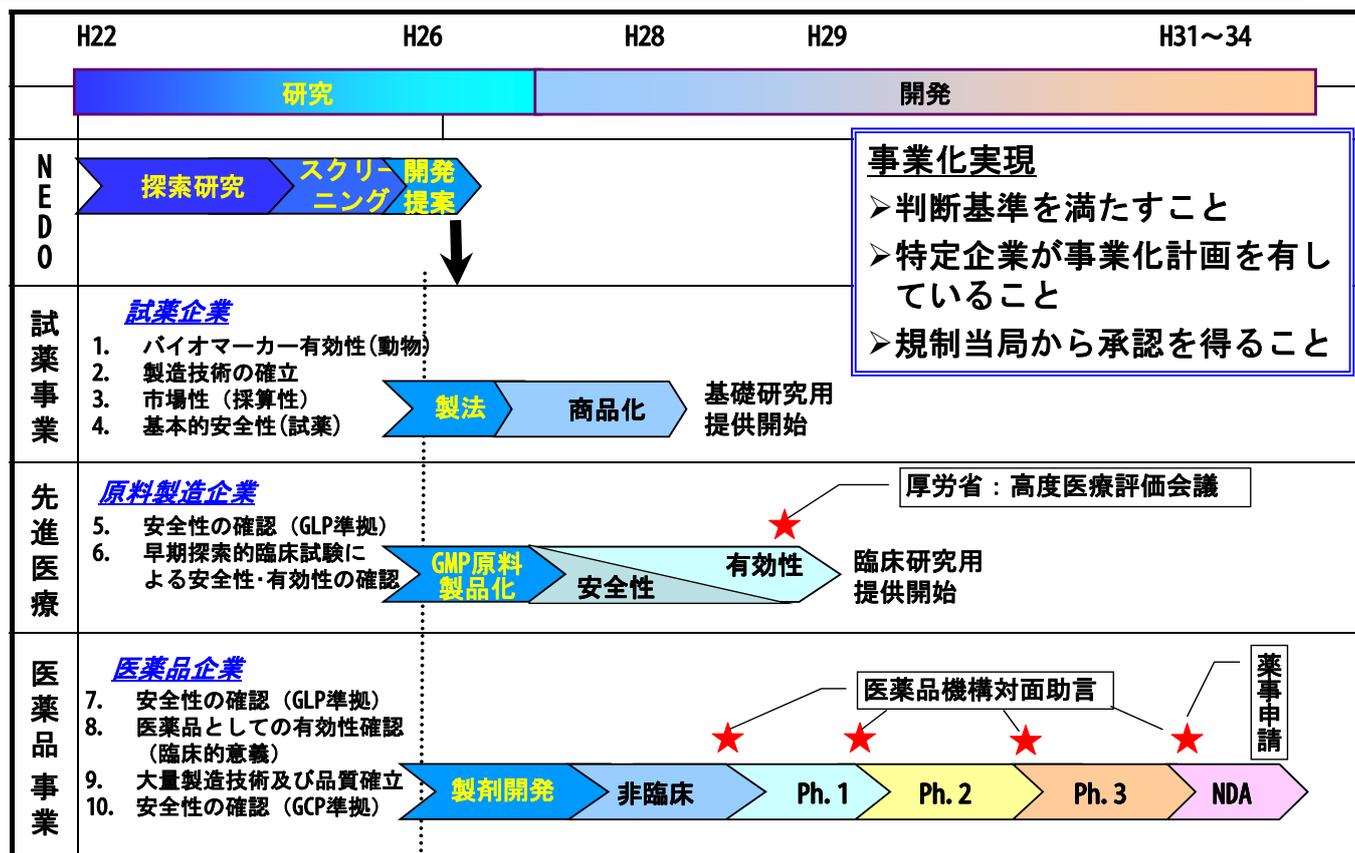
波及効果

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

38/38

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

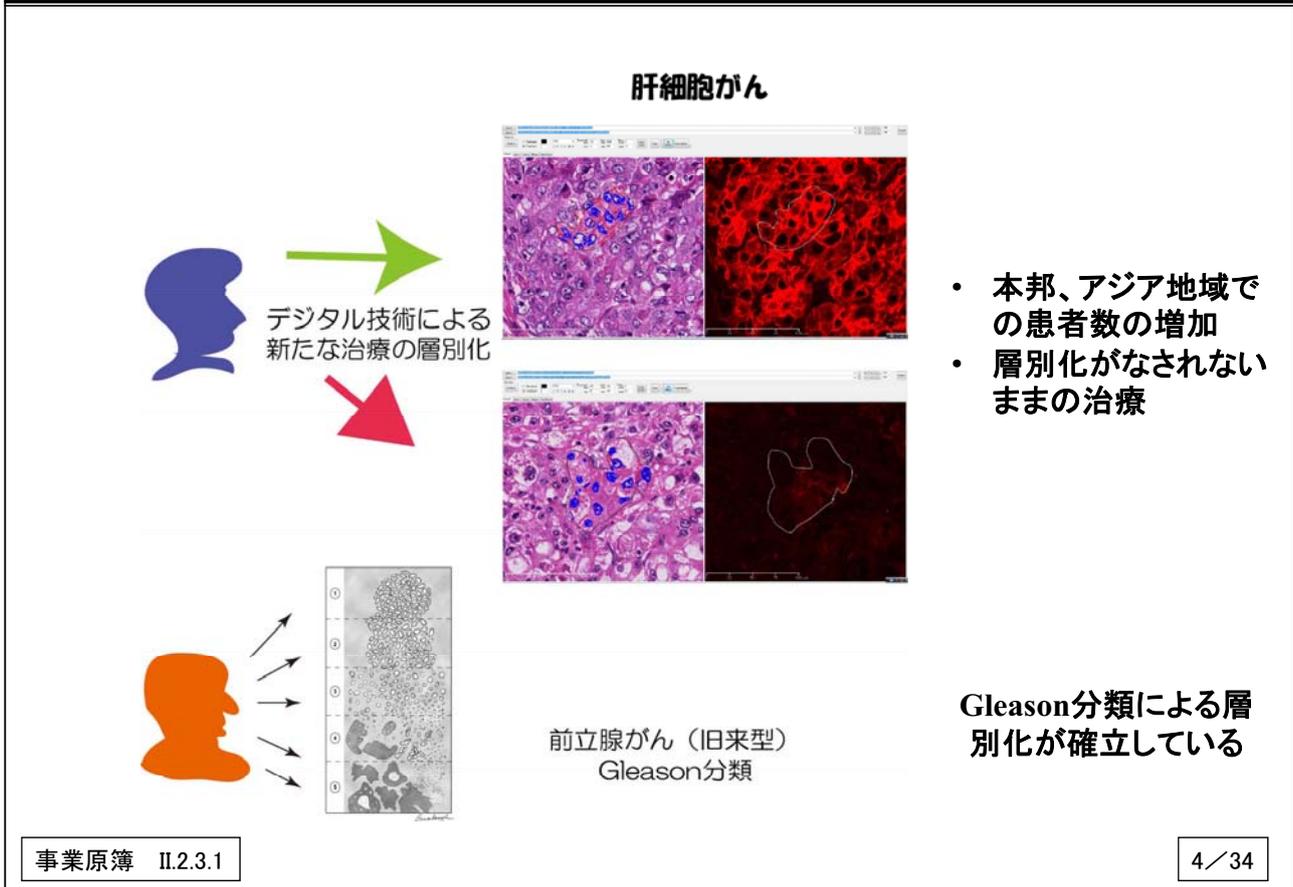
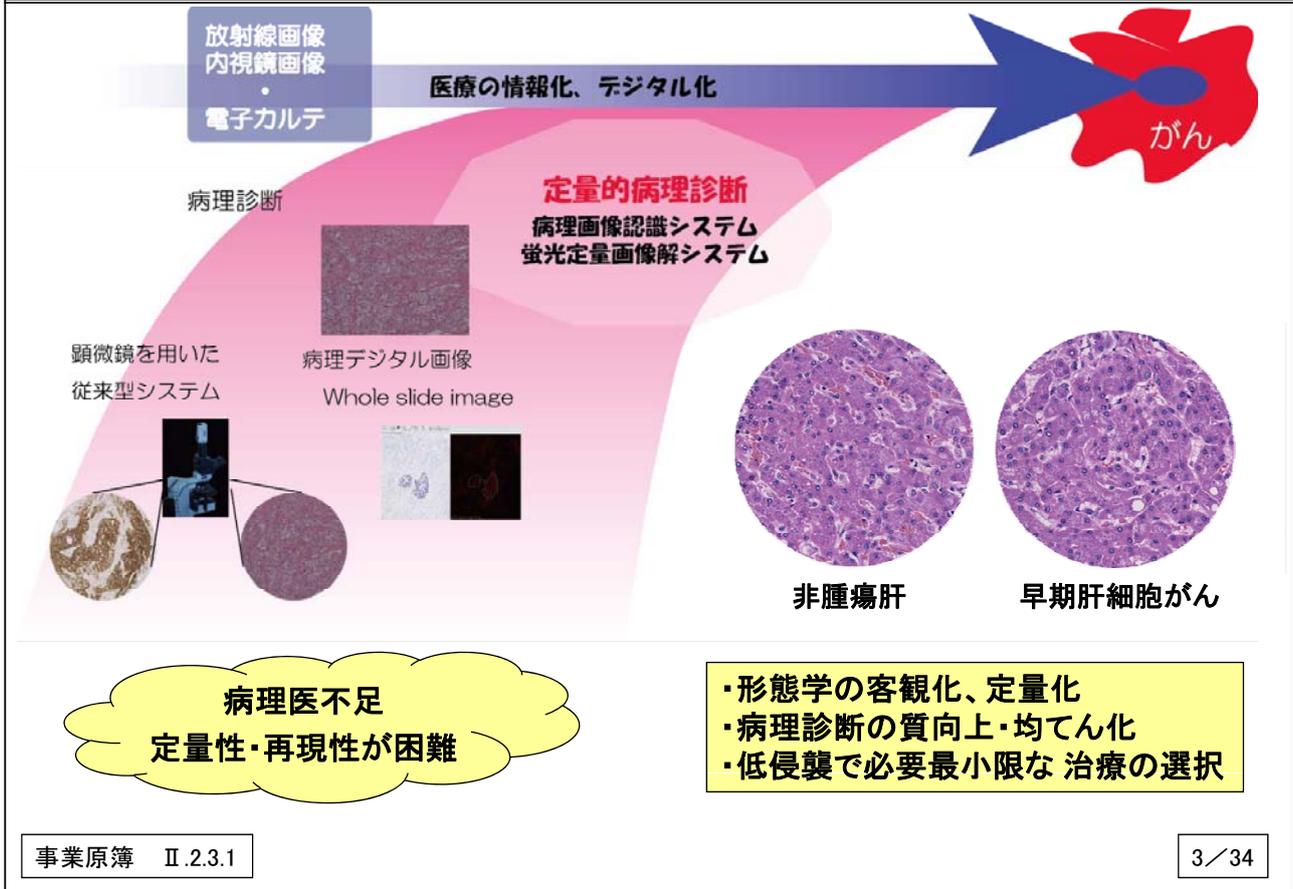
がん超早期診断・治療機器の総合研究開発 病理画像等認識技術の研究開発

「定量的病理診断」

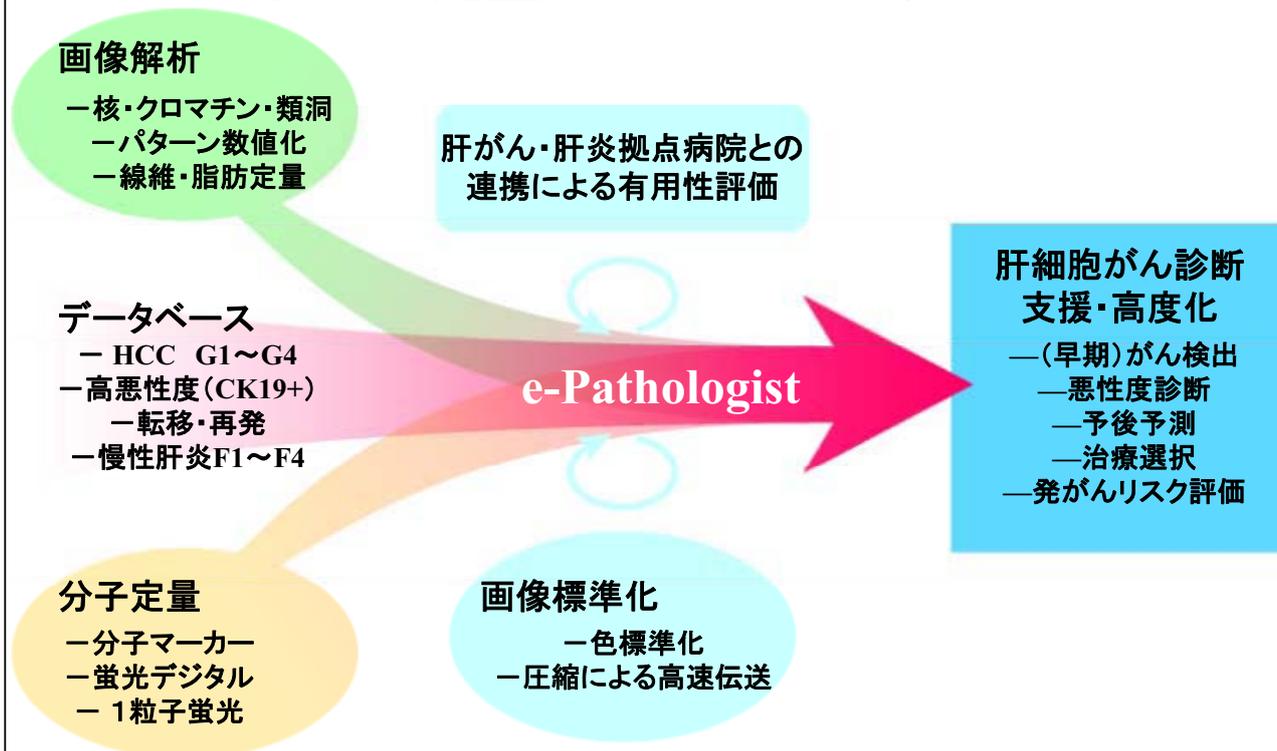
- (ア) 病理画像等認識基礎技術の研究開発
- (イ) 病理画像等認識自動化システムの研究開発

「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

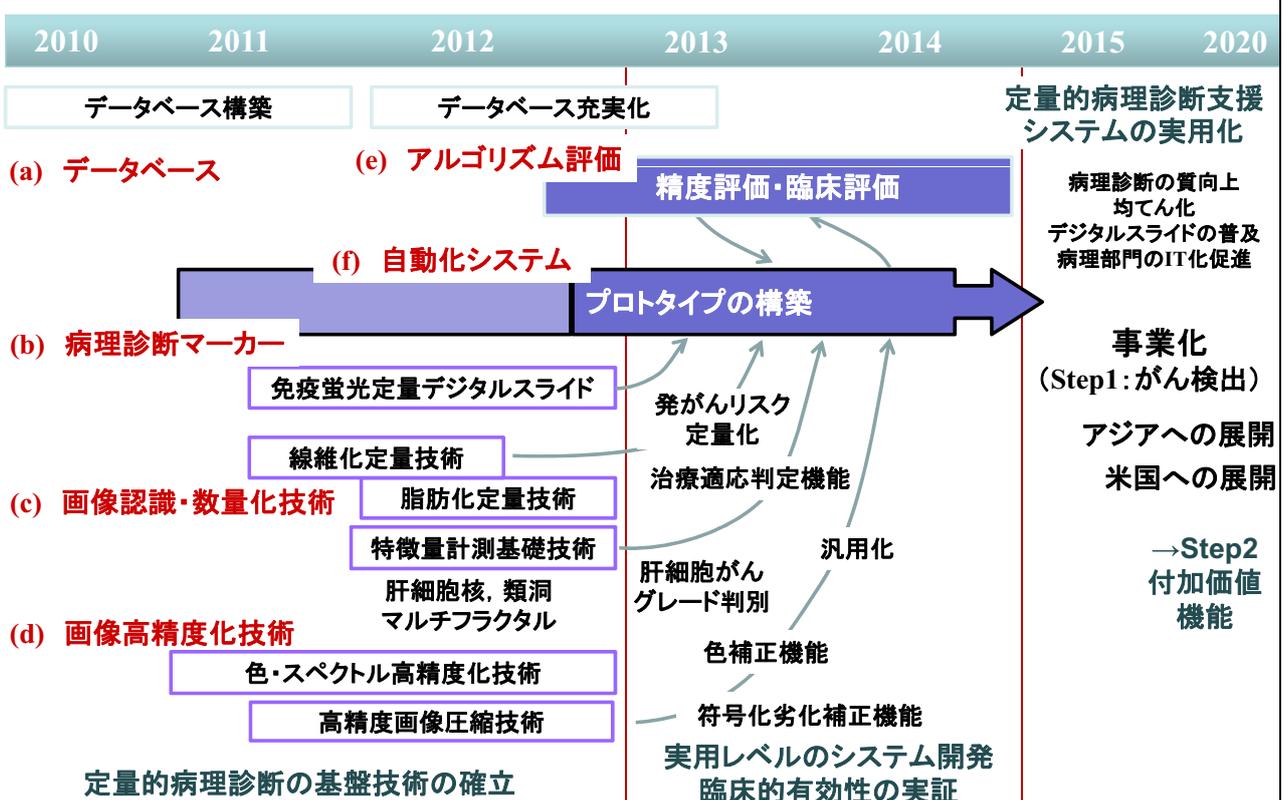


| | 目標 | 根拠 |
|-----------------|--|---|
| 定量的病理診断 中間目標 | <ul style="list-style-type: none"> • 病理画像から形態学的指標の抽出・計測を行うための画像解析・認識の基本技術を開発し、プロトタイプシステムへの統合化を開始する。 • 「肝細胞がん検出システム」のプロトタイプを構築する。 | <p>従来の画像解析システムは、マニュアル操作が必要で操作者の主観が結果に影響する。また自動化がなされていない。さらに、これまで病理診断をGold Standardとした研究が行われているが必ずしも臨床的有効性に結び付いていない。</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。 |

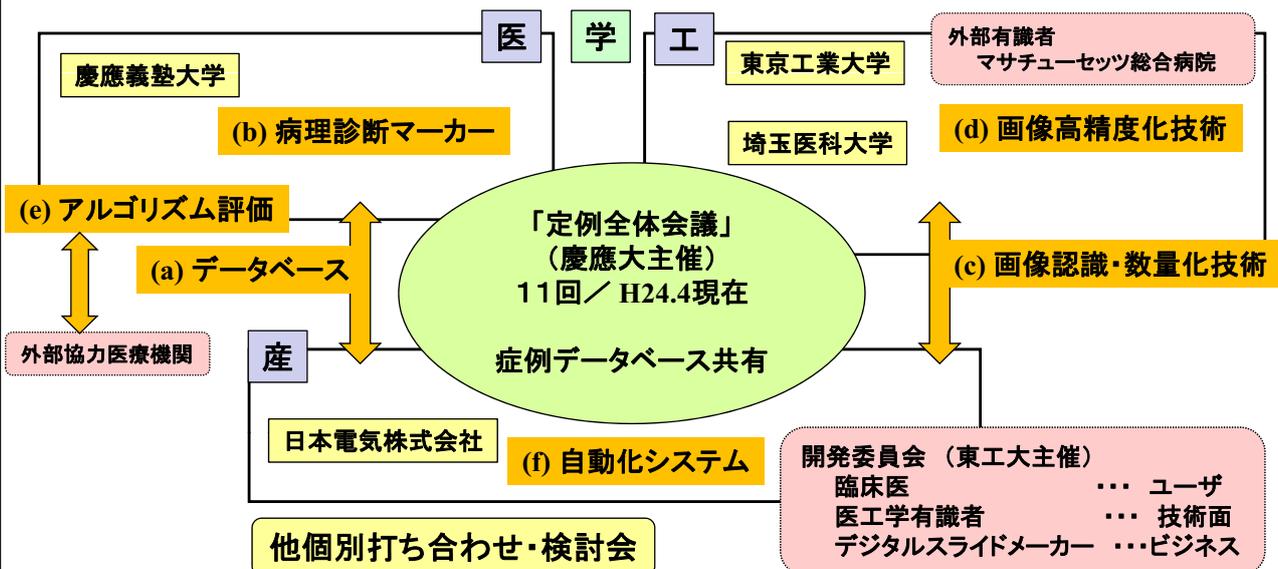
| 個別研究開発項目 | 中間目標 | 根拠 |
|--|--|---|
| (ア、イ) 1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断の研究開発 | | |
| ①がん病理組織ナノイメージング基礎技術の研究開発 | ・プロトタイプ ハイスペック顕微鏡と市販蛍光粒子を用いて、 蛍光での切片観察法の妥当性、有用性を検証する。 | 本プロジェクト提案の 1粒子蛍光ナノイメージング法の原理的な有用性 を、専用システムを用いて検証しプロジェクトを進める事の 妥当性を早期に検証 する。また、必要課題・開発仕様を抽出し、下記開発項目に反映を行う。 |
| ②超高輝度・超耐光性の蛍光性ナノ粒子の研究開発 | ・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



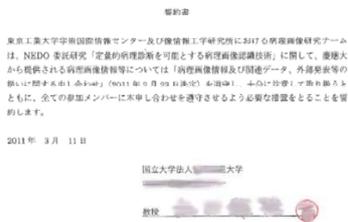
医工連携・産学共同の実施体制を確立した
事業化に向けたユーザ・パートナーとの連携体制

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

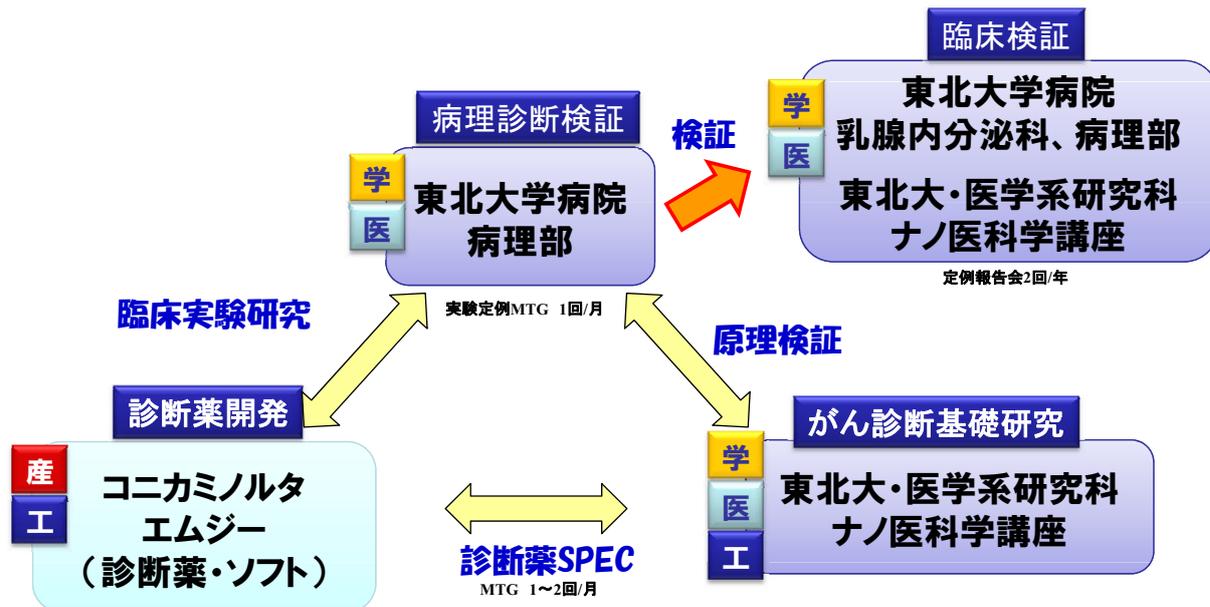
他個別打ち合わせ・検討会

- 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

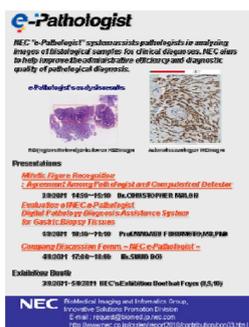
- 知財の扱いに関して
 - 成果発表、知財の扱いに関する取り決めに覚書として合意した。
 - 開発された技術については事業化を視野に入れた産学での共同出願を実施。
- 実用化・事業化に向けたマネジメント
 - Step1:がん検出システム、Step2:付加価値機能として段階的な実用化を想定した計画とする。
 - 大学において開発された技術は早期に企業へ技術移転を行い、システムへの反映を進める。
 - 新しい診断指標の妥当性・有用性の発表を積極的に実施。
 - 臨床現場での有効性を客観的に評価するため、外部機関と連携した評価実験を行う。
 - 技術の普及に向けたフォーラム開催を計画。
 - 事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

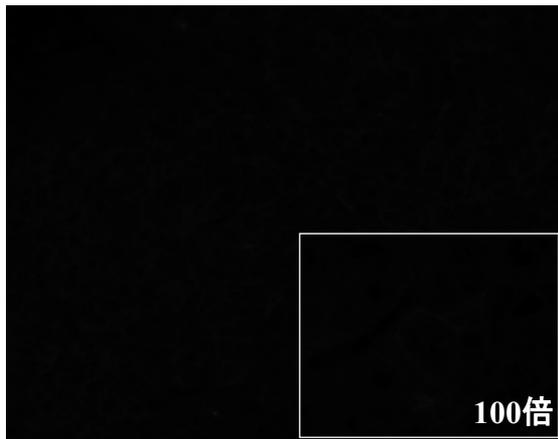
- テーマ間の情報共有
- 産学医工の登録委員の意見を反映

「がんPJ:病理画像等認識技術の研究開発SPJ」開発委員会

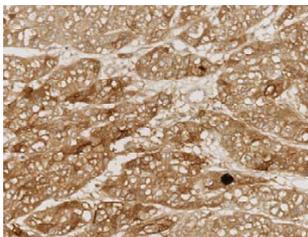
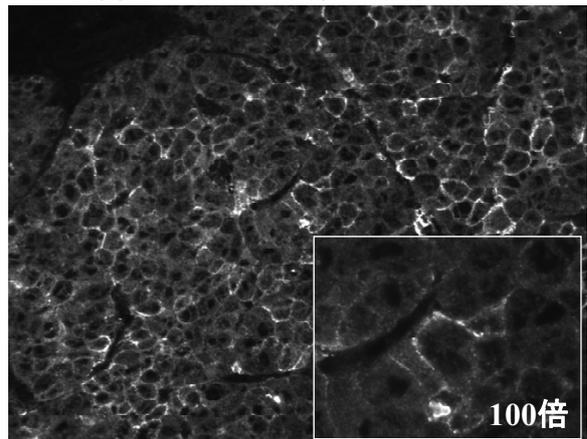
| | |
|------------|---------------|
| 2011/2/3 | 第1回開発委員会@川崎 |
| 2011/10/28 | 第2回開発委員会@川崎 |
| 2012/2/9 | 第3回開発委員会@慶應大学 |

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

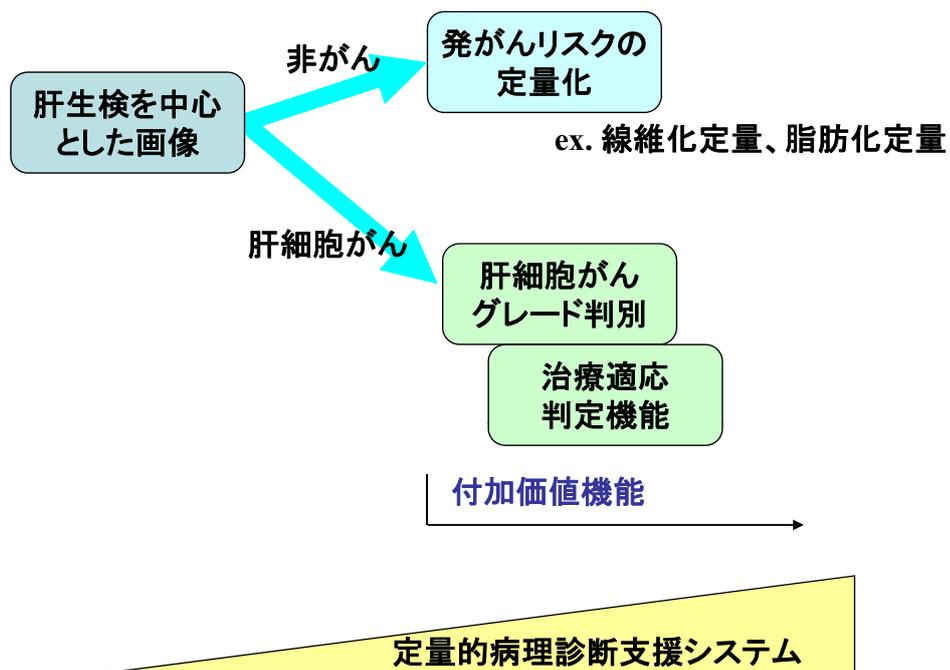
| | |
|----------------|---|
| デジタル病理の事業環境の変化 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 病理部門において病理支援システム(LMS)などIT化が加速 ・ デジタル病理の学会が多数設立されてきている ・ 世界的に病理医不足 特に日本では深刻な状況が継続 ・ 近年多くのメーカーが病理標本を画像化するスキャナーを販売(国内外ともに) ・ 免疫染色 細胞診断などを中心にデジタル病理が世界的に製品化されつつある |
| 肝細胞がんでのビジネス | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細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。

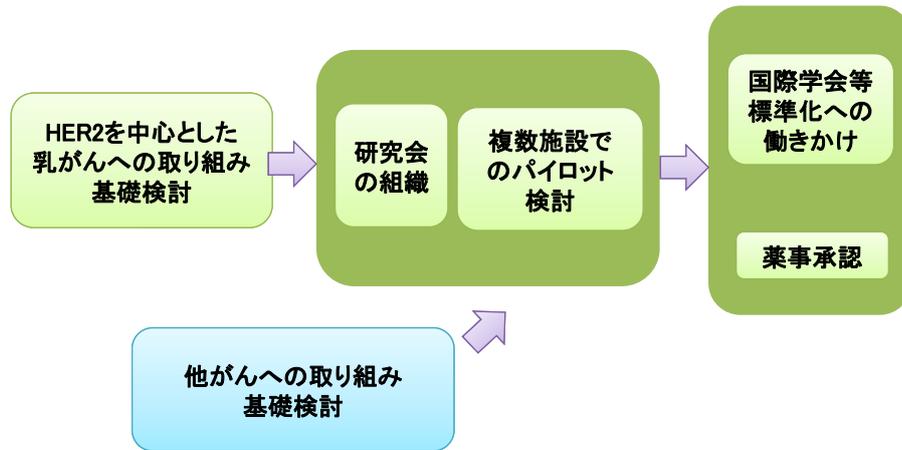
モジュール追加における課題と対策

| 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 |

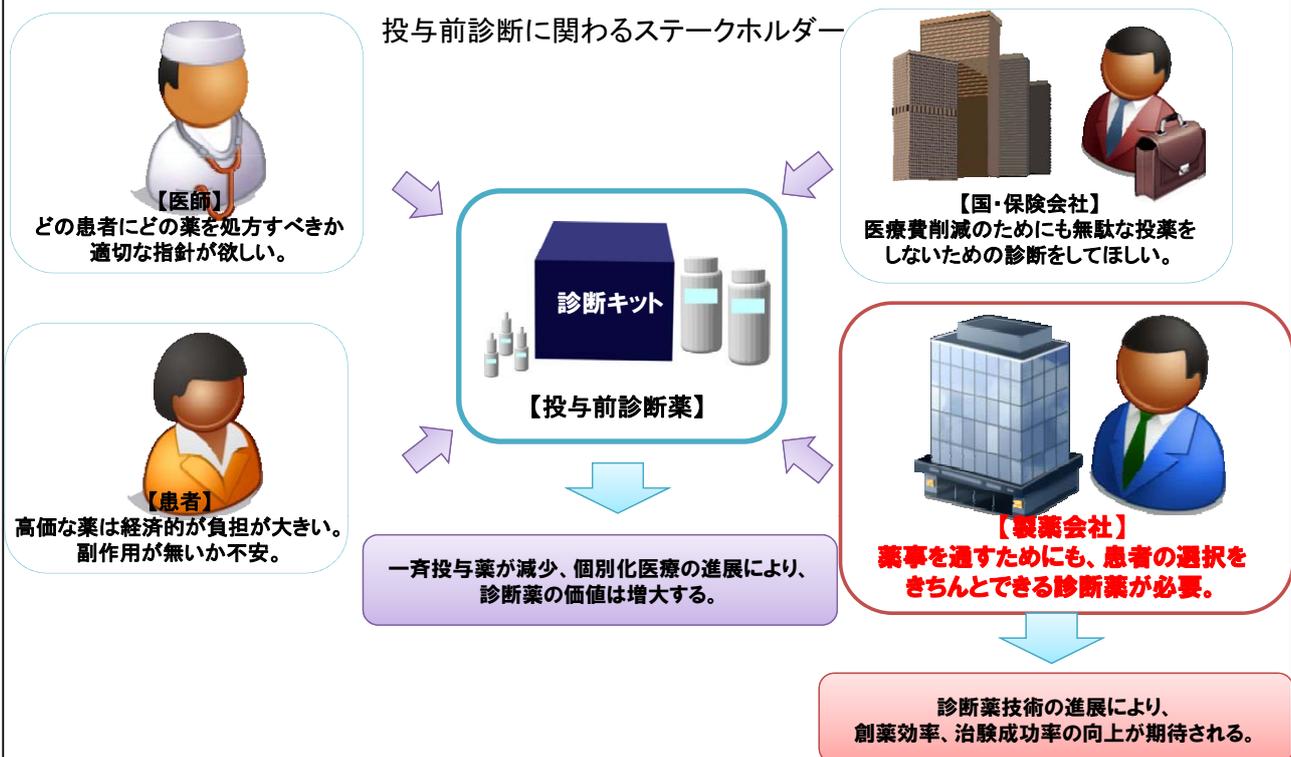
Step2: 肝生検を中心とした組織画像解析による付加価値診断のビジネス化



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

病理医

診断最適化・
個別化

客観的特徴量
統計予測値

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

画像処理

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

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」

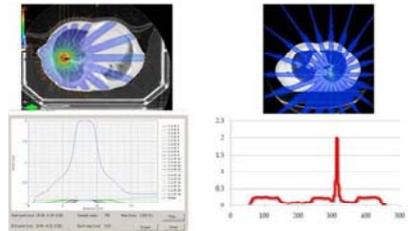
■高精度早期がん、再発転移がんの治療

・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

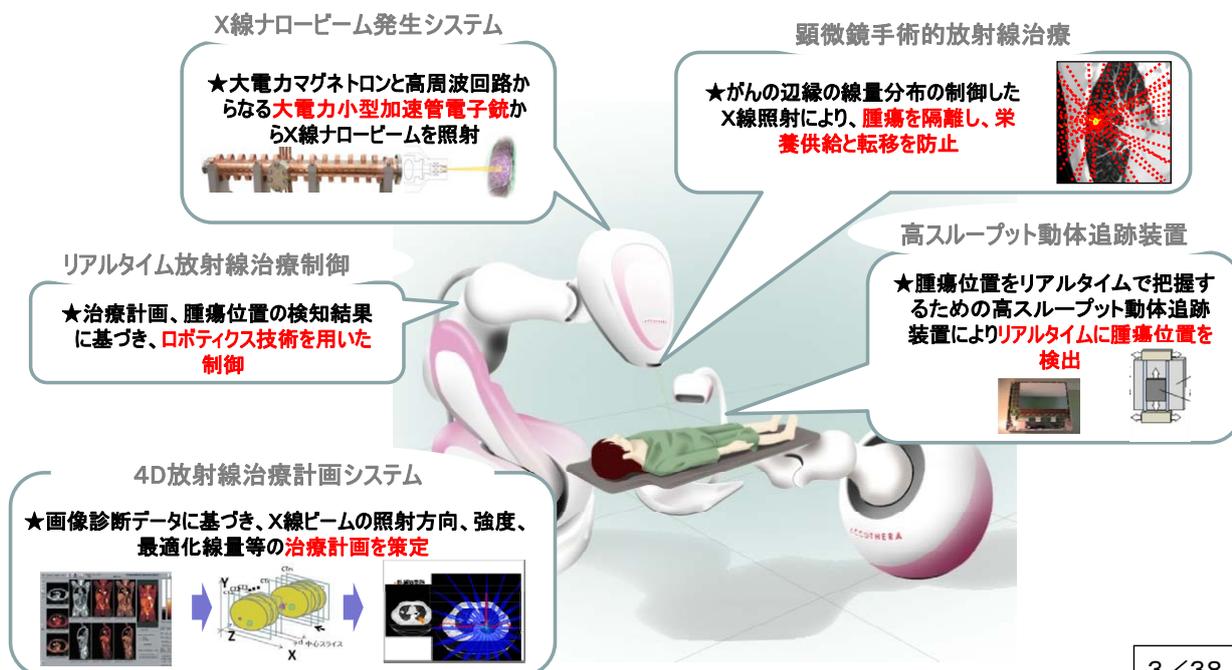
・治療計画、治療時の位置決め、治療までの流れの自動化
とリアルタイムチェック機構

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線ヘッドへの組み込み。

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ト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

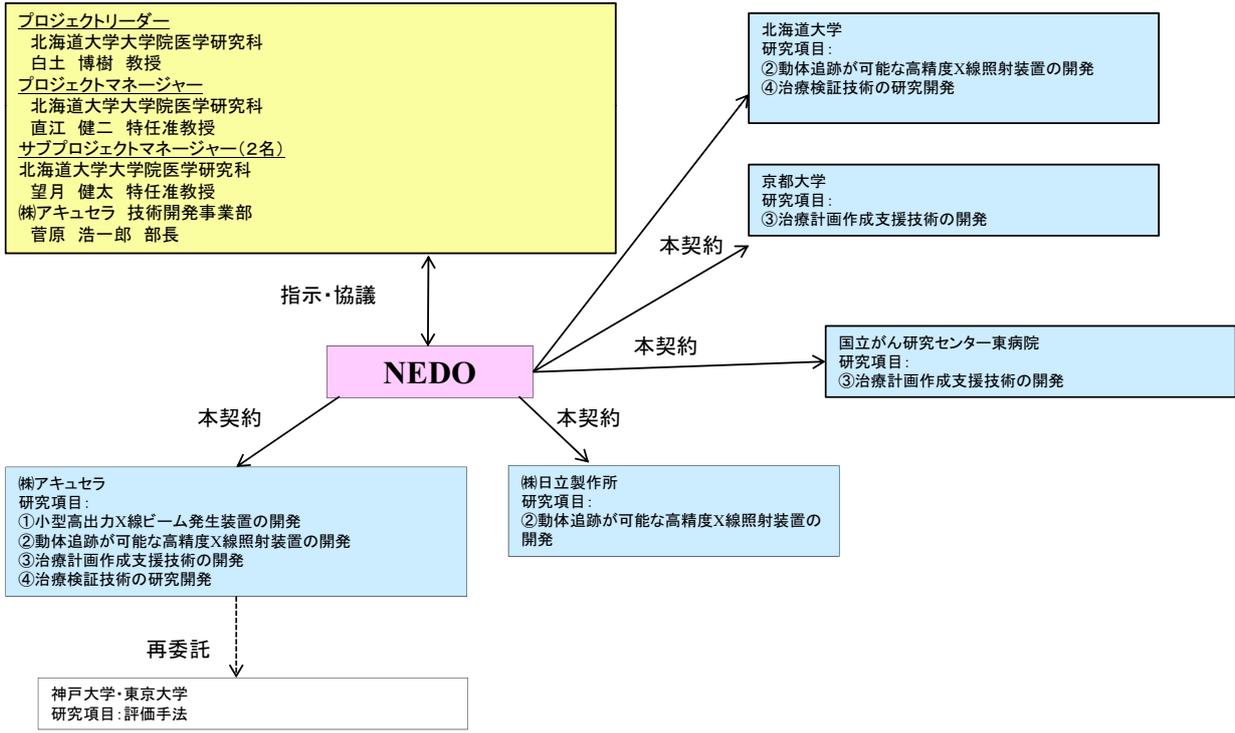
| 研究開発項目 | H22 | H23 | H24 | H25 | 最終目標値 |
|------------------------|------|-----|-----|-----|--|
| 1)小型高出力X線ビーム発生装置の開発 | → | | | | 1)ー①小型加速管、小型電子銃、連続可変X線ビーム発生装置の改良試作開発と小型X線ヘッドのプロトタイプと超高速ビームコントロール機構の試作 1)ー②大線量対応大電力マグネトロン改良試作と小型X線ヘッドへの組み込み 2)ー①大面積FPD撮像モード切り替えによるハイブリッド型FPDの開発、動体追跡精度・性能の検証および治療装置とのリアルタ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



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。

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

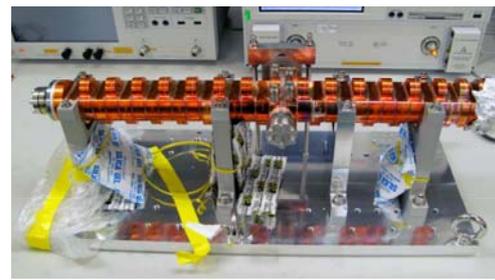
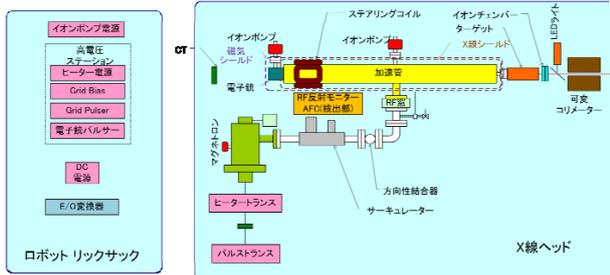
日本が世界に誇る最先端技術を結集し、次世代の世界標準となる「分子追跡陽子線治療装置」と「分子追尾X線治療装置」を開発。
・研究実施機関:白土博樹/北海道大学
・共同実施機関:平岡正寛/京都大学
・研究開発期間:平成21年度～25年度

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

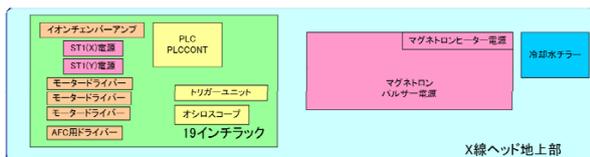
1cm以下の小型がんや超早期高精度診断システム等にて可視化される超早期がんに対し、小型高出力X線ビーム発生装置にて精密照射を行い、その内容をリアルタイムに検証する高精度X線治療機器の研究開発。
・研究実施機関:北海道大学、京都大学、国立がん研究センター、(株)アキュセラ、(株)日立製作所
・研究開発期間:平成22年度～26年度

3. 研究開発成果について

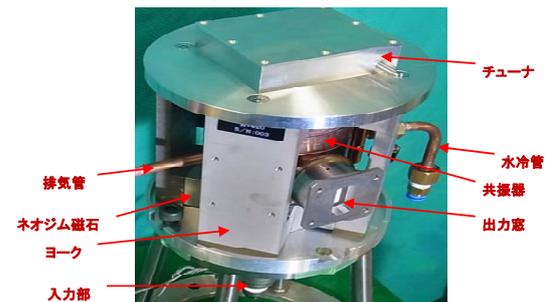
1)小型高出力X線ビーム発生装置の開発



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

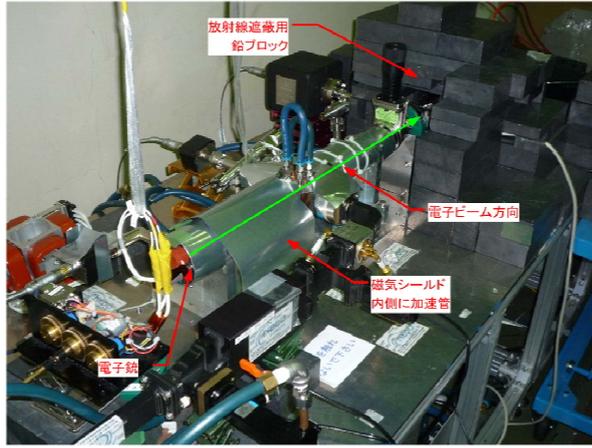


試作マグネロン

1)-①大電力小型加速管電子銃の開発

公開

加速管の測定

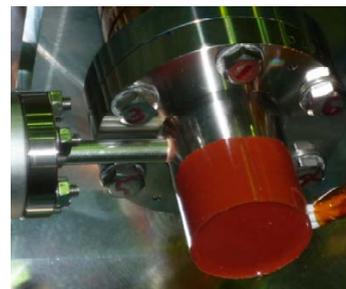
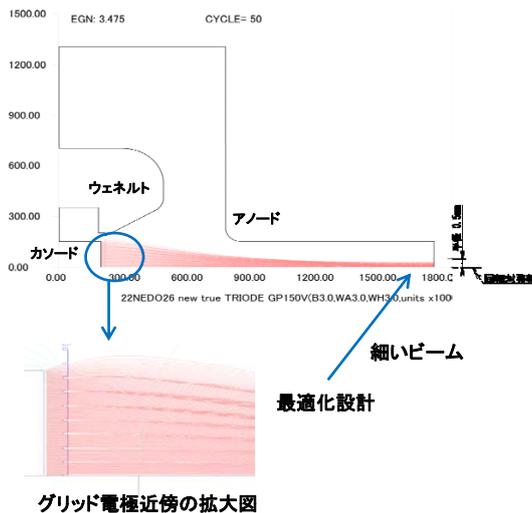


| JIS Z4705 (漏洩線量の規格) | | 加速管 (プロト機) | | 加速管 (試作機) | 加速管 (遮蔽対策) |
|-----------------------|-------------------------------------|------------|---|---------------|------------|
| 1. 照射野限定器を透過する漏れX線 | 主線錐ビーム軸上の吸収線量の2%以下 | | ◎ | ← | ← |
| 2. 患者平面アイソセンターから2mの距離 | 最大値で主線錐ビーム軸上の吸収線量0.2%、また、平均値で0.1%以下 | | △ | ◎ (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

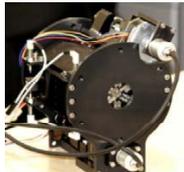
公開

■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

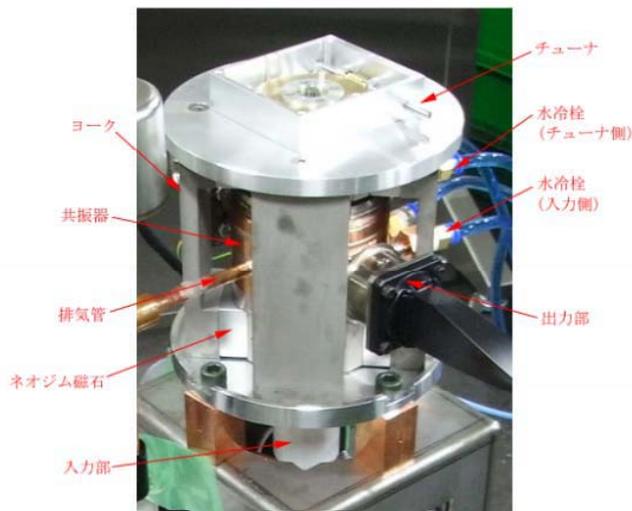


事業原簿Ⅲ.2.4

15 / 38

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

事業原簿Ⅲ.2.4

16 / 38

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:

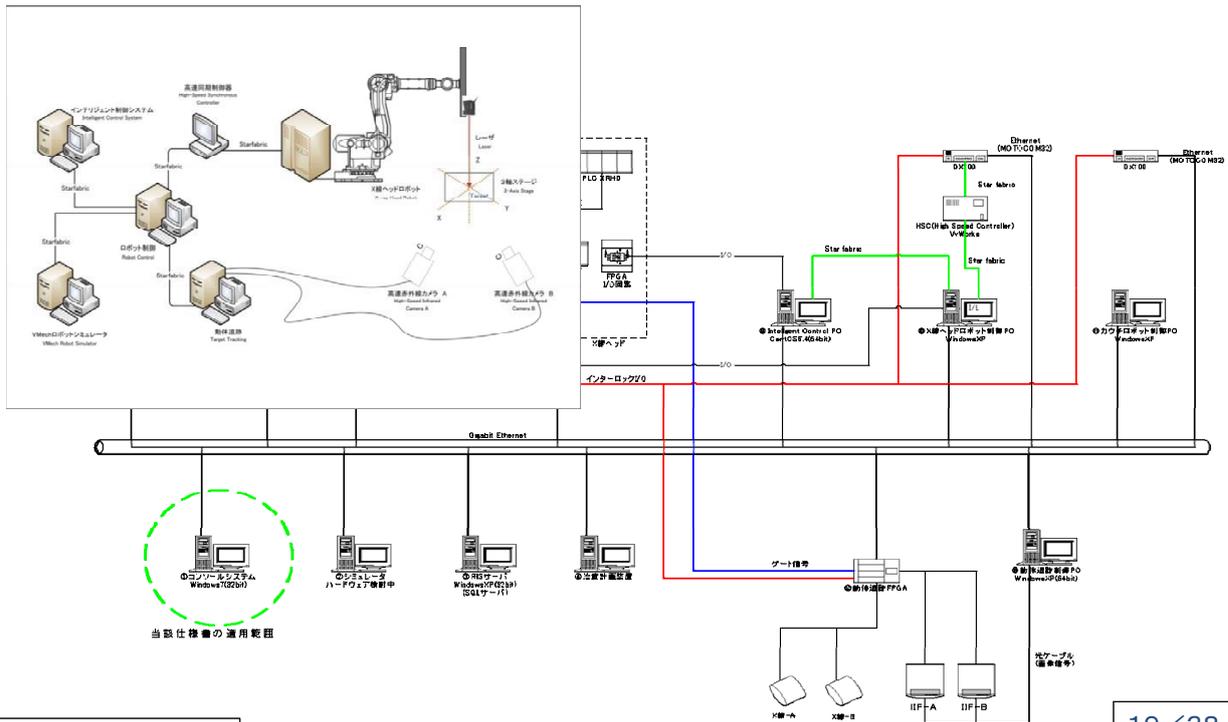
動体追跡制御、治療装置の協調制御、X線発生制御のソフトの試作検証とリアルタイム位置情報検出システム及び体表面監視機構を試作

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

高精度X線治療装置のシステム構成

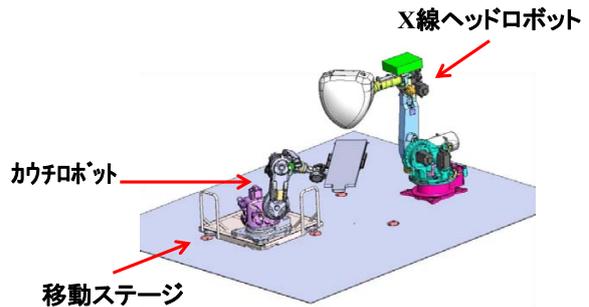


②高精度X線照射装置の開発

1. 治療装置コンソール メインメニュー画面とコンソールボックスの試作



2. 可動型ロボット治療台の試作

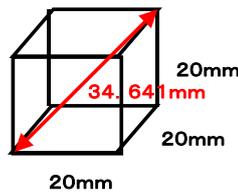


■ロボット型治療台の可動範囲の拡大: 治療時の干渉領域回避位置設定可能

3. マルチプルゲーティング時のロボット動作検証



ロボットの運動



- ・2点間の移動時間は1秒以下
- ・移動後の振動の減衰時間:200mSec程度
- 呼気、吸気間の移動は対応可能。



試作治療台

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する追尾型ロボット制御の試作、評価

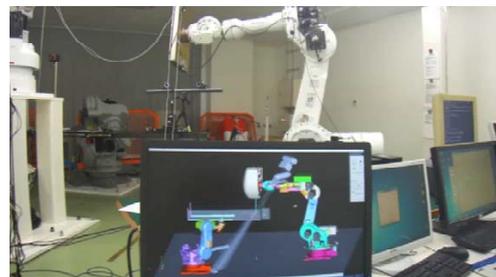
追尾動作中のロボット



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

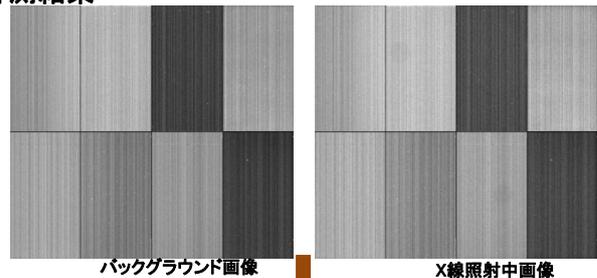


動体水ファントム、FPDとX線発生装置

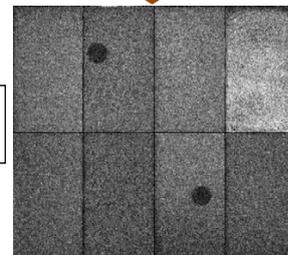
課題・問題と対策

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(ϕ 2mm)

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

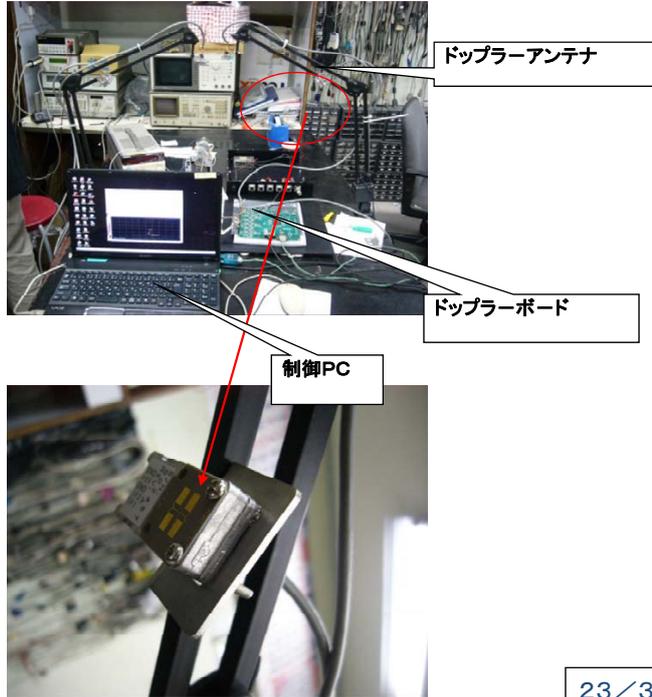
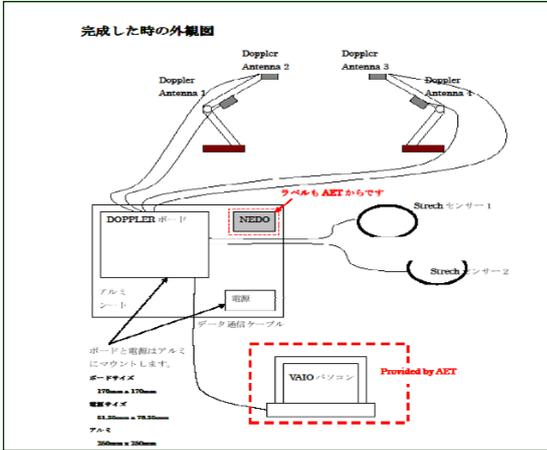
2)-②高精度X線照射装置の開発(続き)

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



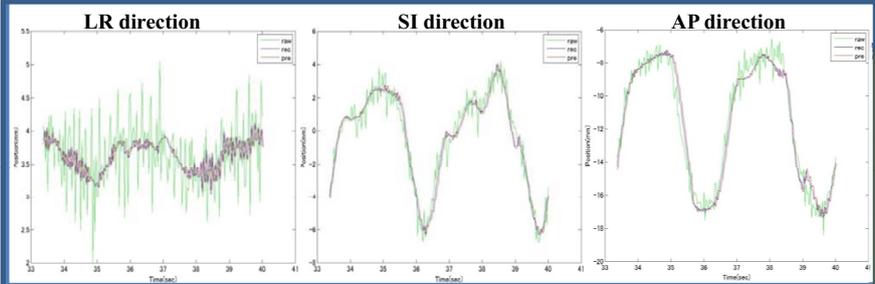
東京大学:NEDO 画像からの腫瘍の動体予測



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



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

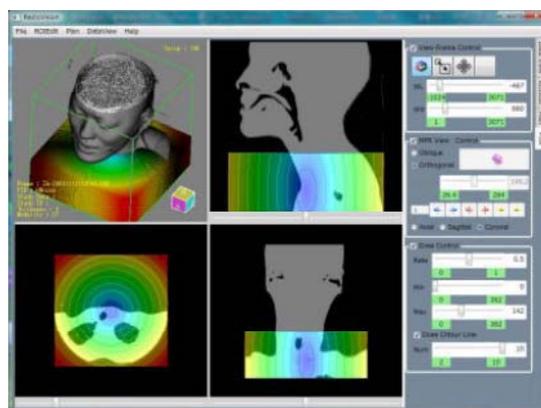
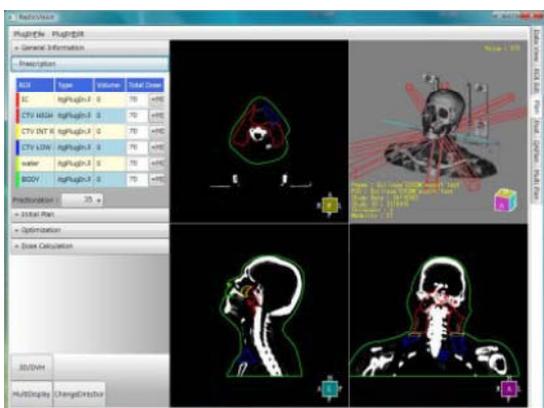
25/38

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

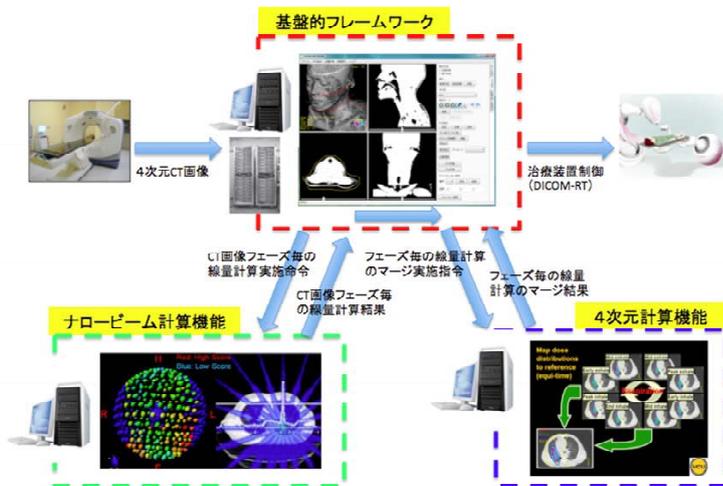
26/38

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



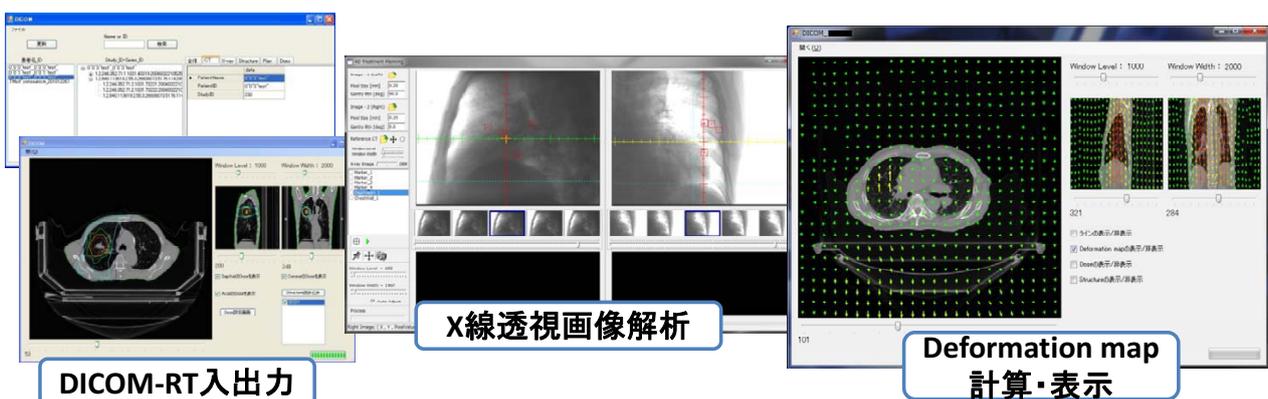
治療計画装置の基盤フレームワークに搭載された各機能のソフトウェア開発を継続して実施する。編集の上でROIの切り直しにより形成される関心領域のボリュームデータの形状再現性を向上させるための開発を継続する。呼吸性移動のある腫瘍に対するマルチフェーズの治療計画の技術開発を進行させ、4次元治療計画用補助技術との連携機能を整備する。

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

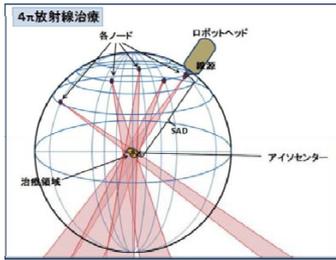
28 / 38

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

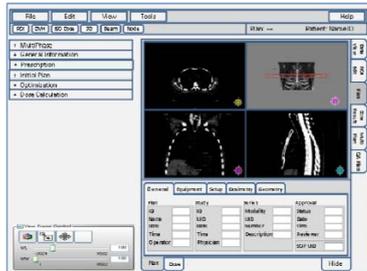
事業原簿Ⅲ.2.4

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

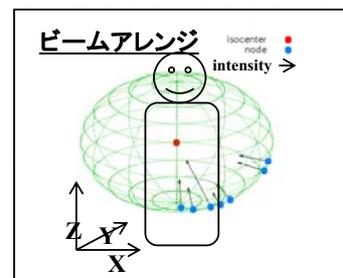
3. 研究開発成果について

3)治療計画作成支援技術の開発

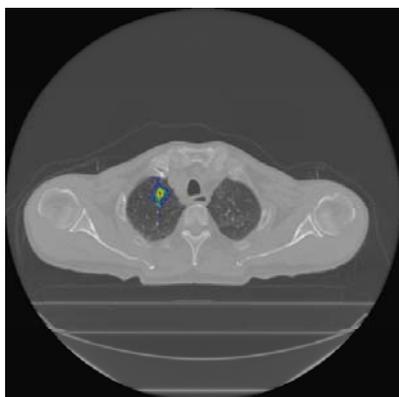
公開

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

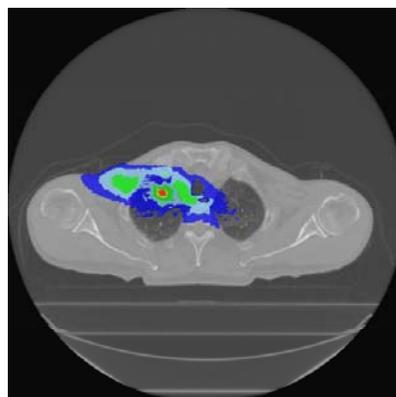


線量計算例(改良前)



- ・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)



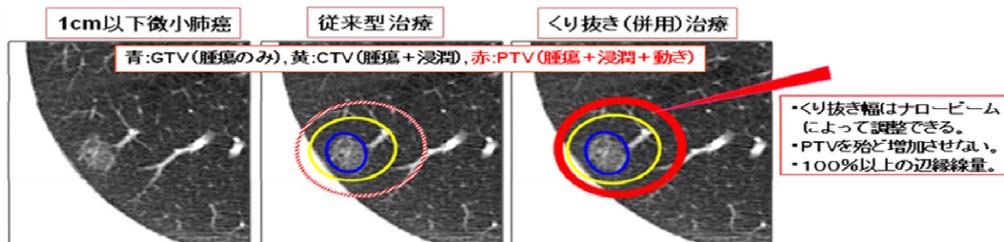
- ・計算を精緻化(不均質補正、畳込み)
- ・ビームモデルを改良中(照射野、線質)

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

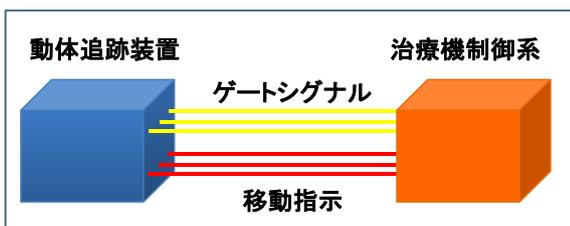
事業原簿Ⅲ.2.4

31 / 38

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。

事業原簿Ⅲ.2.4

32 / 38

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

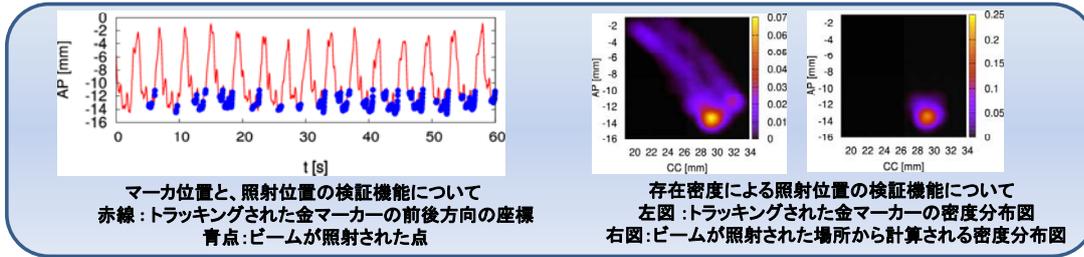
```

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, ., ., 0.0000, F, F,
F, +0.00, +0.00, +0.00, +0.00, 0.0000, 0, 0, +0.00, +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, ., ., 0.0000, F, F,
F, +0.00, +0.00, +0.00, +0.00, 0.0000, 0, 0, +0.00, +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, ., ., 0.0000, F, F,
F, +0.00, +0.00, +0.00, +0.00, 0.0000, 0, 0, +0.00, +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, ., ., 0.0000, F, F,

```

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

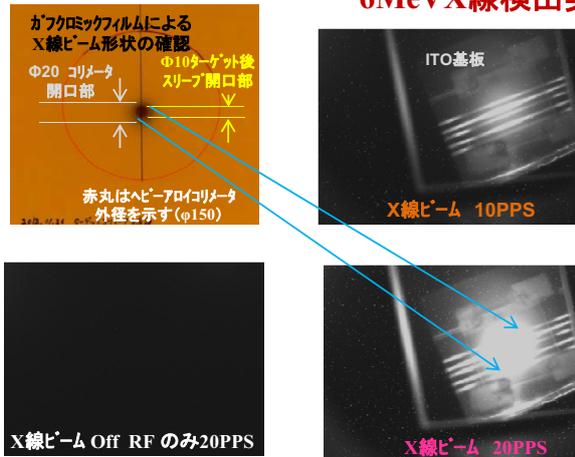
リアルタイム線量測定システムの開発(治療ビームの位置と線量のリアルタイム計測)

ファイバースynch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

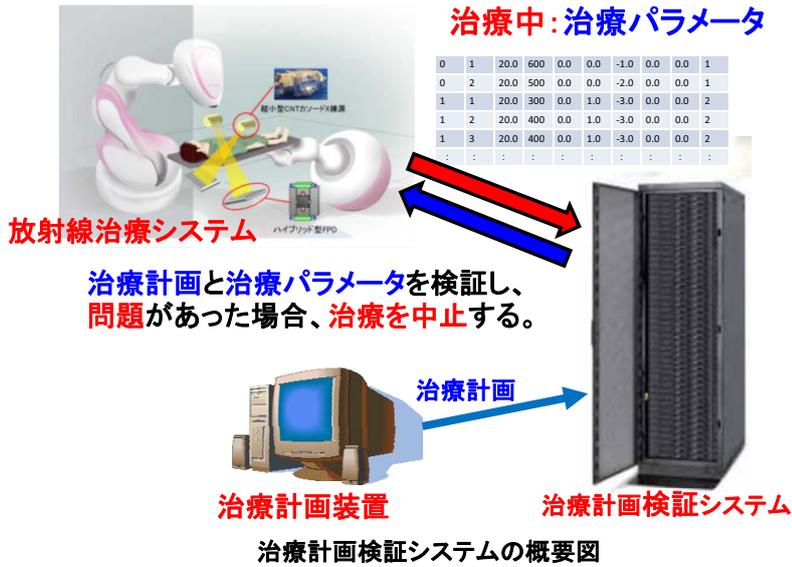
平成24年度以降

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、膀胱)
5. 対象ステージの拡大(超早期)、新しい定位照射の市場拡大

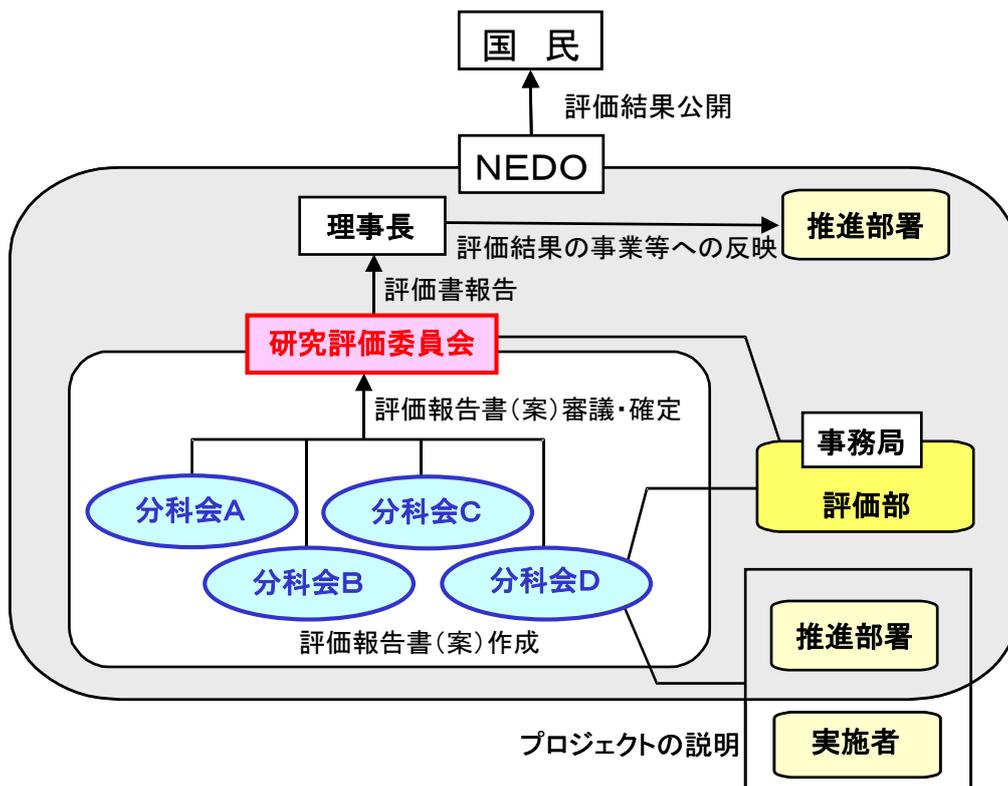
事業原簿Ⅳ.2.4

参考資料 1 評価の実施方法

本評価は、「技術評価実施規程」（平成 15 年 10 月制定）に基づいて研究評価を実施する。

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）における研究評価の手順は、以下のように被評価プロジェクトごとに分科会を設置し、同分科会にて研究評価を行い、評価報告書（案）を策定の上、研究評価委員会において確定している。

- 「NEDO 技術委員・技術委員会等規程」に基づき研究評価委員会を設置
- 研究評価委員会はその下に分科会を設置



1. 評価の目的

評価の目的は「技術評価実施規程」において。

- 業務の高度化等の自己改革を促進する
- 社会に対する説明責任を履行するとともに、
経済・社会ニーズを取り込む
- 評価結果を資源配分に反映させ、資源の重点化及び業務の効率化を
促進する

としている。

本評価においては、この趣旨を踏まえ、本事業の意義、研究開発目標・計画の妥当性、計画を比較した達成度、成果の意義、成果の実用化の可能性等について検討・評価した。

2. 評価者

技術評価実施規程に基づき、事業の目的や態様に即した外部の専門家、有識者からなる委員会方式により評価を行う。分科会委員選定に当たっては以下の事項に配慮して行う。

- 科学技術全般に知見のある専門家、有識者
- 当該研究開発の分野の知見を有する専門家
- 研究開発マネジメントの専門家、経済学、環境問題、国際標準、その他社会的ニーズ関連の専門家、有識者
- 産業界の専門家、有識者
- ジャーナリスト

また、評価に対する中立性確保の観点から事業の推進側関係者を選任対象から除外し、また、事前評価の妥当性を判断するとの側面にかんがみ、事前評価に関与していない者を主体とする。

これらに基づき、分科会委員名簿にある11名を選任した。

なお、本分科会の事務局については、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構評価部が担当した。

3. 評価対象

平成22年度に開始された「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」プロジェクトを評価対象とした。

なお、分科会においては、当該事業の推進部署から提出された事業原簿、プ

プロジェクトの内容、成果に関する資料をもって評価した。

4. 評価方法

分科会においては、当該事業の推進部署及び研究実施者からのヒアリングと、それを踏まえた分科会委員による評価コメント作成、評点法による評価及び実施者側等との議論等により評価作業を進めた。

なお、評価の透明性確保の観点から、知的財産保護の上で支障が生じると認められる場合等を除き、原則として分科会は公開とし、研究実施者と意見を交換する形で審議を行うこととした。

5. 評価項目・評価基準

分科会においては、次に掲げる「評価項目・評価基準」で評価を行った。これは、研究評価委員会による『各分科会における評価項目・評価基準は、被評価プロジェクトの性格、中間・事後評価の別等に応じて、各分科会において判断すべきものである。』との考え方に従い、第1回分科会において、事務局が、研究評価委員会により示された「標準的評価項目・評価基準」（参考資料1－8頁参照）をもとに改定案を提示し、承認されたものである。

プロジェクト全体に係わる評価においては、主に事業の目的、計画、運営、達成度、成果の意義や実用化への見通し等について評価した。各個別テーマに係る評価については、主にその目標に対する達成度等について評価した。

評価項目・評価基準

1. 事業の位置付け・必要性について

(1) NEDOの事業としての妥当性

- ・ 健康安心イノベーションプログラムの目標達成のために寄与しているか。
- ・ 民間活動のみでは改善できないものであること、又は公共性が高いことにより、NEDOの関与が必要とされる事業か。
- ・ 当該事業を実施することによりもたらされる効果が、投じた予算との比較において十分であるか。

(2) 事業目的の妥当性

- ・ 内外の技術開発動向、国際競争力の状況、エネルギー需給動向、市場動向、政策動向、国際貢献の可能性等から見て、事業の目的は妥当か。

2. 研究開発マネジメントについて

(1) 研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2) 研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。

- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4)研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

- ・ 成果の実用化、事業化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・ 成果の実用化、事業化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5)情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1)中間目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながる事が期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。

- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

(5)成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見込みか。
- ・ 最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示され、かつ妥当なものか。

4. 実用化、事業化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 産業技術（医療機器技術）としての見極め（適用可能性の明確化）ができているか。
- ・ 実用化に向けて課題が明確になっているか。課題解決の方針が明確になっているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。

(2)事業化までのシナリオ

- ・ 成果は市場やユーザーのニーズに合致しているか。
- ・ 市場の規模や成長性、コストダウン、競合技術との比較、導入普及、事業化までの期間、事業化とそれに伴う経済効果等の見通しは立っているか。
- ・ 開発した技術の国際競争力が確立されており、知的財産、薬事承認、保険収載、流通、保守・点検等、事業化に向けた見通しは現実的か。

(3)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ 医療としての波及が期待されるものか。またそのための計画に実現性があるか。

- ・プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

標準的評価項目・評価基準（中間評価）

2010. 3. 26

【中間評価 標準的評価項目・評価基準の位置付け（基本的考え方）】

標準的評価項目・評価基準は、第25回研究評価委員会（平成22年3月26日付）において以下のとおり定められている。（本文中の記載例による1…、2…、3…、4…が標準的評価項目、それぞれの項目中の(1)…、(2)…が標準的評価基準、それぞれの基準中の…が視点）

ただし、これらの標準的評価項目・評価基準は、研究開発プロジェクトの中間評価における標準的な評価の視点であり、各分科会における評価項目・評価基準は、被評価プロジェクトの性格等に応じて、各分科会において判断すべきものである。

1. 事業の位置付け・必要性について

(1) NEDOの事業としての妥当性

- ・ 特定の施策（プログラム）、制度の下で実施する事業の場合、当該施策・制度の目標達成のために寄与しているか。
- ・ 民間活動のみでは改善できないものであること、又は公共性が高いことにより、NEDOの関与が必要とされる事業か。
- ・ 当該事業を実施することによりもたらされる効果が、投じた予算との比較において十分であるか。

(2) 事業目的の妥当性

- ・ 内外の技術開発動向、国際競争力の状況、エネルギー需給動向、市場動向、政策動向、国際貢献の可能性等から見て、事業の目的は妥当か。

2. 研究開発マネジメントについて

(1) 研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・ 研究管理法人を経由する場合、研究管理法人が真に必要な役割を担っているか。
- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4)研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

- ・ 成果の実用化、事業化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・ 成果の実用化、事業化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5)情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1)中間目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。

- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながる事が期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓する事が期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

(5)成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見込みか。
- ・ 最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示され、かつ妥当なものか。

4. 実用化、事業化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 産業技術としての見極め（適用可能性の明確化）ができているか。
- ・ 実用化に向けて課題が明確になっているか。課題解決の方針が明確になっているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備

に向けた見通しが得られているか。

(2)事業化までのシナリオ

- ・ 成果は市場やユーザーのニーズに合致しているか。
- ・ 市場の規模や成長性、コストダウン、競合技術との比較、導入普及、事業化までの期間、事業化とそれに伴う経済効果等の見通しは立っているか。

(3)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

※基礎的・基盤的研究及び知的基盤・標準整備等の研究開発の場合は、以下の項目・基準による。

*基礎的・基盤的研究開発の場合

2. 研究開発マネジメントについて

(1)研究開発目標の妥当性

- ・内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・研究管理法を經由する場合、研究管理法が真に必要な役割を担っているか。
- ・全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4)研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

- ・成果の実用化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・成果の実用化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5)情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1)中間目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることを期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

(5)成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見込みか。
- ・ 最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示され、かつ妥当なものか。

4. 実用化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 実用化イメージ・出口イメージが明確になっているか。
- ・ 実用化イメージ・出口イメージに基づき、開発の各段階でマイルストーンを明確にしているか。それを踏まえ、引き続き研究開発が行われる見通しは立っているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。

(2)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

*知的基盤・標準整備等の研究開発の場合

2. 研究開発マネジメントについて

(1)研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定しているか。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・ 目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているか。
- ・ 研究管理法人を経由する場合、研究管理法人が真に必要な役割を担っているか。
- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、関与を求める体制を整えているか。

(4)研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

- ・ 成果の実用化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・ 成果の実用化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5)情勢変化への対応等

- ・ 進捗状況を常に把握し、社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応しているか。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1)中間目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることが期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。

- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は公開性が確保されているか。

(3) 知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 研究内容に新規性がある場合、知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4) 成果の普及

- ・ 論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているか。
- ・ 成果の受取手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

(5) 成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見込みか。
- ・ 最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示され、かつ妥当なものか。

4. 実用化の見通しについて

(1) 成果の実用化可能性

- ・ 整備した知的基盤についての利用は実際にあるか、その見通しが得られているか。
- ・ 公共財として知的基盤を供給、維持するための体制は整備されているか、その見込みはあるか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。
- ・ J I S 化、標準整備に向けた見通しが得られているか。注) 国内標準に限る
- ・ 一般向け広報は積極的になされているか。

(2) 波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。

- ・プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じているか。

参考資料 2 分科会議事録

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」

(「超早期高精度診断システムの研究開発」および「超低侵襲治療機器システムの研究開発／高精度 X 線治療機器の研究開発」)(中間評価)分科会

議事録

日 時：平成24年4月17日(火) 9:15~18:00

平成24年4月18日(水) 10:00~16:55

場 所：大手町ファーストスクエアカンファレンス Room A

出席者(敬称略、順不同)

<分科会委員>

| | | |
|--------|--------|---|
| 分科会長 | 向井 清 | 東京都済生会中央病院 病理診断科 部長 |
| 分科会長代理 | 有澤 博 | 横浜国立大学大学院 環境情報研究院 社会環境と情報部門 情報メディア学分野 教授 |
| 委員 | 油谷 浩幸 | 東京大学 先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス部門 教授 |
| 委員 | 遠藤 真広 | 公益財団法人 佐賀国際重粒子線がん治療財団 技術統括監 |
| 委員 | 久保 敦司 | 国際医療福祉大学 三田病院 放射線治療・核医学センター 教授 |
| 委員 | 窪田 和雄 | 独立行政法人 国立国際医療研究センター 核医学科 科長 |
| 委員 | 白石 泰三 | 三重大学大学院 医学系研究科 生命医科学専攻 教授 |
| 委員 | 田中 文啓 | 産業医科大学 医学部 第二外科 教授 |
| 委員 | 西村 伸太郎 | アステラス製薬株式会社 バイオイメーキング研究所 所長 |
| 委員 | 細野 眞 | 近畿大学 高度先端総合医療センター 教授 |
| 委員 | 前原 喜彦 | 九州大学大学院 医学研究院 臨床医学部門 消化器・総合外科学分野 教授 |

<推進者>

| | | | |
|--------|------|-----------------|-------|
| 森田 弘一 | NEDO | バイオテクノロジー・医療技術部 | 部長 |
| 弓取 修二 | NEDO | バイオテクノロジー・医療技術部 | 主任研究員 |
| 森本 幸博 | NEDO | バイオテクノロジー・医療技術部 | 主査 |
| 磯ヶ谷 昌文 | NEDO | バイオテクノロジー・医療技術部 | 主査 |
| 古郷 哲哉 | NEDO | バイオテクノロジー・医療技術部 | 主査 |
| 菅原 武雄 | NEDO | バイオテクノロジー・医療技術部 | 主査 |
| 戸瀬 浩仁 | NEDO | バイオテクノロジー・医療技術部 | 職員 |
| 中村 茉央 | NEDO | バイオテクノロジー・医療技術部 | 職員 |
| 石倉 峻 | NEDO | バイオテクノロジー・医療技術部 | 職員 |

<オブザーバー>

| | | | | |
|-------|--------------------|-------------|------------|-------|
| 早川 貴之 | 経済産業省 | ヘルスケア産業課 | 医療・福祉機器産業室 | 室長補佐 |
| 古谷 全都 | 経済産業省 | ヘルスケア産業課 | 医療・福祉機器産業室 | 担当官 |
| 森山 紀之 | 独立行政法人国立がん研究センター | がん予防・健診センター | | センター長 |
| 清末 芳生 | 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 | | | フェロー |

<実施者>

| | |
|----------------|---|
| 加藤 紘(PL) | 山口大学 名誉教授 |
| 洪 泰浩(SPL) | 静岡県立静岡がんセンター 新規薬剤開発・評価研究部 部長 |
| 佐治 英郎 (SPL) | 京都大学 大学院薬学研究科 病態機能分析学分野 教授 |
| 坂元 亨宇 (SPL) | 慶應義塾大学 医学部病理学教室 教授 |
| 白土 博樹 (SPL) | 北海道大学 大学院医学研究科 病態情報学講座 放射線医学分野教授 |
| 小林 雅之 | 株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ 代表取締役社長 |
| 武田 一男 | 株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ 開発部長 |
| 小泉 史明 | 独立行政法人国立がん研究センター 腫瘍ゲノム解析情報研究部 遺伝医学研究分野 ユニット長 |
| 二見 達 | 東ソー株式会社 東京研究センター 東京研究所 グループリーダー |
| 村山 敬一 | 東ソー株式会社 東京研究センター 東京研究所 主席研究員 |
| 須田 美彦 | コニカミノルタテクノロジーセンター株式会社 光学バイオ技術開発室 室長 |
| 澤住 庸生 | コニカミノルタテクノロジーセンター株式会社 光学バイオ技術開発室 課長 |
| 福田 寛 | 東北大学 加齢医学研究所 教授 |
| 住谷 知明 | プレジジョン・システム・サイエンス株式会社 営業本部 事業開発担当部長 |
| 東條 百合子 | プレジジョン・システム・サイエンス株式会社 品質保証部 薬事部長 |
| 高木 和久 | 株式会社朝日F R研究所 取締役部長 (平成23年度まで：株式会社ファイナラバー研究所) |
| 岩崎 宏祥 | 株式会社朝日F R研究所 研究員 (平成23年度まで：株式会社ファイナラバー研究所) |
| 中本 裕士 | 京都大学 大学院医学研究科 講師 |
| 上田 真史 | 京都大学 大学院医学研究科 助教 |
| 天満 敬 | 京都大学 大学院薬学研究科 助教 |
| 松本 博樹 | 日本メジフィジックス株式会社 創薬研究所 主任研究員 |
| 関 育也 | 日本メジフィジックス株式会社 研究開発推進部 アシスタントマネージャー |
| 池原 穰 | 独立行政法人産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター 分子医用技術開発チーム 研究チーム長 |
| 北村 圭司 | 株式会社島津製作所 基盤技術研究所 分子イメージングユニット PET グループ長 |
| 橋口 明典 | 慶應義塾大学 医学部 助教 |
| 阿部 時也 | 慶應義塾大学 医学部 特別研究助教 |
| 山崎 剣 | 慶應義塾大学 医学部 特別研究助教 |
| 山口 雅浩 | 東京工業大学 学術国際情報センター 教授 |
| 石川 雅浩 | 東京工業大学 学術国際情報センター 研究員 |
| 木村 文一 | 東京工業大学 学術国際情報センター 研究員 |
| 村上 百合 | 東京工業大学 学術国際情報センター 研究員 |

| | |
|---------------|---|
| SercanTahaAHI | 東京工業大学 学術国際情報センター 研究員 |
| 小林 直樹 | 埼玉医科大学 保健医療学部医用生体工学科 教授 |
| 加藤 綾子 | 埼玉医科大学 保健医療学部医用生体工学科 講師 |
| 齋藤 彰 | 日本電気株式会社 イノベティブサービスソリューション事業部 シニアエキスパート |
| 大橋 昭王 | 日本電気株式会社 イノベティブサービスソリューション事業部 マネージャー |
| 中野 寧 | コニカミノルタエムジー株式会社 開発本部 開発部 LS 開発 開発リーダー |
| 関口 満 | コニカミノルタエムジー株式会社 開発本部 開発部 LS 開発 課長 |
| 岡田 尚大 | コニカミノルタエムジー株式会社 開発本部 開発部 LS 開発 係長研究員 |
| 権田 幸祐 | 東北大学大学院医学系研究科 ナノ医科学寄附講座 講師 |
| 直江 健二 | 北海道大学大学院医学研究科 最先端研究開発事業支援室 特任准教授 |
| 望月 健太 | 北海道大学大学院医学研究科 最先端研究開発事業支援室 プロジェクト・マネージャー補佐 |
| 宮本 直樹 | 北海道大学大学院医学研究科 医学物理工学分野 特任助教 |
| 鈴木 隆介 | 北海道大学病院 分子追跡放射線医療寄与研究部門 特任助教 |
| 田辺 英二 | 株式会社アキュセラ 代表取締役社長 |
| 菅原 浩一郎 | 株式会社アキュセラ 技術開発事業部 担当部長 |
| 佐々木 淑江 | 株式会社日立製作所 医療・核装置生産本部 放射線システム設計部 主任技師 |
| 西尾 禎治 | 独立行政法人国立がん研究センター東病院 臨床開発センター 粒子線医学開発部 粒子線生物学室 室長 |
| 宮部 結城 | 京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用学 特定助教 (産学官連携) |

<企画調整>

| | |
|-------|---------------|
| 浅井 美佳 | NEDO 総務企画部 職員 |
|-------|---------------|

<事務局>

| | |
|--------|-------------|
| 竹下 満 | NEDO 評価部 部長 |
| 三上 強 | NEDO 評価部 主幹 |
| 吉崎 真由美 | NEDO 評価部 主査 |
| 松下 智子 | NEDO 評価部 職員 |
| 室井 和幸 | NEDO 評価部 主査 |

一般傍聴者 なし

議事次第

<1日目> 4月17日(火)

【公開セッション】

1. 開会、分科会の設置、資料の確認
2. 分科会の公開について
3. 評価の実施方法
4. 評価報告書の構成について
5. プロジェクトの概要説明
 - 5.1. 事業の位置付け・必要性／研究開発マネジメント
 - 5.2. 研究開発成果／実用化・事業化の見通し
 - 5.3. 質疑

【非公開セッション】

6. プロジェクトの詳細説明
非公開資料取り扱いの説明
 - 6.1. 高精度 X 線治療機器の研究開発
 - 6.2. 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テーマ構成の説明
 - 6.2.1. 血中循環がん細胞検出システム/装置
(マイクロ流路チップ方式)の研究開発
 - 6.2.2. 血中循環がん細胞検出システム/装置
(誘電泳動細胞固定方式)の研究開発
 - 6.2.3. 血中循環がん細胞検出システム/装置
(細胞チップマイクロチャンバー方式)の研究開発
 - 6.2.4. 血中循環がん細胞の高感度検出技術開発
 - 6.2.5. 血中がん遺伝子診断システム/装置の開発
 - 6.3. 画像診断システムの研究開発
サブプロジェクトのテーマ構成の説明
 - 6.3.1. マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発
 - 6.3.2. がんの特性識別型分子プローブの研究開発
 - 6.4. 病理画像等認識技術の研究開発
サブプロジェクトのテーマ構成の説明
 - 6.4.1. 定量的病理診断を可能とする病理画像認識/解析技術・システムの研究開発
 - 6.4.2. 1粒子蛍光ナノイメージングによる
超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発

< 2日目 > 4月18日(水)

【公開セッション】

7. サブプロジェクトの概要説明(マネジメント/成果/実用化・事業化の見通し)
 - 7.1. 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
 - 7.2. 画像診断システムの研究開発
 - 7.3. 病理画像等認識技術の研究開発
 - 7.4. 高精度X線治療機器の研究開発

【非公開セッション】

8. プロジェクトの全体総括説明
9. 全体を通しての質疑

【公開セッション】

10. まとめ・講評
11. 今後の予定、その他
12. 閉会

議事要旨

< 1日目 > 4月17日(火)

【公開セッション】

1. 開会、分科会の設置、資料の確認
 - ・開会宣言(事務局)
 - ・研究評価委員会分科会の設置について、資料1-1、1-2に基づき事務局より説明。
 - ・向井分科会長挨拶
 - ・出席者(委員、推進者、実施者、事務局)の紹介(事務局、推進者)
 - ・配布資料確認(事務局)
2. 分科会の公開について
 - 事務局より資料2-1~2-4に基づき説明し、議題6.「プロジェクトの詳細説明」、議題8.「プロジェクトの全体総括説明」、議題9.「全体を通しての質疑」を非公開とすることが了承された。
3. 評価の実施方法
 - 評価の手順を事務局より資料3-1~3-5に基づき説明し、了承された。
4. 評価報告書の構成について
 - 評価報告書の構成を事務局より資料4に基づき説明し、事務局案どおり了承された。
5. プロジェクトの概要説明
 - 5.1. 事業の位置付け・必要性/研究開発マネジメント

推進者より資料5-1に基づき説明が行われた。

5.2. 研究開発成果／実用化・事業化の見通し

実施者より資料5-2に基づき説明が行われた。

5.3. 質疑

5.1. および5.2. の発表に対し、以下の質疑応答が行われた。

【向井分科会長】 それでは、ただいまの説明に対してご意見、ご質問をお願いします。技術的な面は、後ほどの各論で議論いたします。ここでは主に、事業全体について、位置づけや必要性、マネジメントについてのご意見ををお願いします。

【遠藤委員】 プロジェクトのマネジメントという余り行ったことのない評価対象があるのでお聞きします。4つのサブプロジェクトから成り立ち、その4つのサブプロジェクトは、今まで聞いている範囲では非常にすばらしいプロジェクトだと思います。ただ、その4つを1つにまとめて行うことに関してどのような議論がなされていたのか。私もプロジェクトを管理したことがあります。マネジメントの評価軸は、幾つものプロジェクトを分けるということは、それらがそれぞれ成果を出すと同時に、人や技術の相互乗り入れ、場合によってはテーマの相互乗り入れが出てくるかどうかということであると思います。そうでなければ4つを別々に進めてもそう問題ないはずですが。そういうことに関してどのように評価するのか、またはこの研究テーマでは別に評価しなくてよいのか。その辺のことがよくわからないので、お聞かせ下さい。

【山口大学：加藤教授（PL）】 その質問が出ると思っていました。後半の今からの3年目、4年目、5年目でそれは大いに問題になると思います。私は全部の開発委員会に出ています。運営会議では、お互いの内容を報告し合い、お互いに利用できる業績は利用し合おうという意見交換をしています。例えば、病理診断で出てきた高輝度のナノイメージングは血中のがん診断にも使用できる、がんに対して特別な腫瘍分子マーカーができれば、それは血中に使用できる、あるいは画像に使用できるという情報交換をしています。

最初に議論になったのは、がんプロジェクト全体として、どのようながんは放射線です、では放射線ですためにはどのようながんを診断したらよいか、その共通な概念がないと行えないという運営会議での議論がありました。共通の認識を1つにするために、超早期診断とはどういうことか意見統一をしようという議論がありました。この点については、放射線科の実際の治療を担当される方から、1cm以内ぐらいで見つければかなりの率でがんは治せるだろうという意見が出ました。それを参考に、3つのサブプロジェクトでは、1cm未満のがんを何とか見つけることを対象に診断を開発してみようということになりました。そういう意識の統一ということを考えながら、4つのサブプロジェクト全体の意識の

統合を図ってきました。

【遠藤委員】 そういう議論はされているということですね。

【山口大学：加藤教授（PL）】 はい。

【遠藤委員】 そういうことを踏まえて考えたいと思います。

【NEDO：弓取主任研究員】 ただいまのご質問について、例えば、PLからお話がありました1 蛍光粒子、この技術とリンクさせていく、また、形態病理にリンクさせていくという話。あるいは、CTCの技術について、今3つの技術が個別に走っていますが、これらについて、今後、それぞれアドバンテージ・ディスアドバンテージもあるので、できるだけ情報を共有しつつ、どれを一番先に出していくのか、集中するのか、それともこれをパラレルで走らせていくのか、という議論も行っています。ただ、もともとこのプロジェクトは1つのコンソーシアムで提案書として出されてきたものではありません。一つ一つのテーマが個別に提案書として出され、一番よいと思われるものを我々が採択しています。個別テーマは、それぞれ事業化戦略を持った企業が入っています。これから徐々にそういう議論を始めていくのですが、最初から全部のテーマを統合して1つで進めようというのは、事業化戦略の問題があって、なかなか難しい点もあります。これからそれぞれのプロジェクトのテーマの進捗も違ってきますし、位置づけも違ってきますので、事業化戦略とあわせつつ、我々がコーディネートして、連携できるところは連携していくというプロセスを踏んでいきたいと思っています。

【遠藤委員】 私はそこまでのことを期待して聞いたわけではありません。個々のプロジェクトを走らせることにより、技術の相互乗り入れ、場合によっては人材の相互乗り入れ、それから、PLが言われた意識の統一、そういうものがバイプロダクトとして出るのがプロジェクトであろうということです。そういう意味で申し上げていたので、そういう意味では非常に意識して進められていると考えました。

【西村委員】 非常に興味のある課題で、素晴らしいと思います。5年という期間は非常に長いため、今回のような中間評価があるわけです。その間の環境変化の分析が全体をコーディネートする上で非常に重要ではないかと思います。その辺の市場解析や、コンペティターは今どうなっているのか、それに対して事業化するとした場合にどのようなアドバンテージがあるのかといった部分について、多分今日これからいろいろ詳しい説明があると思います。そういう全体のマネージング、調査が大変重要な気がします。その辺がどうかということと、先ほども説明されていた、CTCの分析で3つのプロジェクトが同時に走っているのはどういうことなのか。競争させて1個残すのかとも思ったのですが、先ほどのお話ではどうも違いそうです。その辺のプロジェクトのマネージング、環境分析や、コンペティターはどうなのかといった部分、それから同時に走っている3つのプロジェクトをどのようにまとめるのかという部分が気になりました。

【山口大学：加藤教授（PL）】 環境分析もご指摘のとおりです。5年間は非常に長いので、その間に最初は新しいと思っていたものも陳腐化することがあります。そのことについては、企業が非常に真剣に考えており、情報分析をしています。具体的には、先ほど言いました、プレジジョン（プレジジョン・システム・サイエンス株式会社）あるいはファインラバー（株式会社ファインラバー研究所、現株式会社朝日FR研究所）が取り組んでいる血中の遺伝子診断はもう待てないというところからです。そのため、できたのでスピアウトして行おうということになりました。もし途中で、競合商品で強いものが出てくれば、さらにそれに勝るものを狙いますが、もし駄目であれば絞っていくことも考えなければいけないとは思っています。そのことについては、むしろ企業の方が一生懸命取り組まれていると思います。

【NEDO：弓取主任研究員】 状況変化については、委員会をいろいろと立ち上げているというお話をしました。実施者の皆さんは専門家であるため、海外発表の場や学会等の場で情報収集を行い、それを展開しています。しかし、それだけでは不足してくるケースも考えられます。そのため、その分野の専門家の方々に、リベラルな立場、ニュートラルな立場で委員会に参加していただいて、我々はよいと思っ

て取り組んでいます。しかし、「それはもう遅い。今ごろそのようなことをやっていたのではだめだ。もっと方向を変えるべきだ、あるいは加速させるべきだ」といった意見をいただいています。できるだけいろいろな専門家の方からご意見を伺うようにはしています。

【山口大学：加藤教授（PL）】 CTC分析の3つのテーマは最初から気になっていました。同じCTCを見つけるために3つのテーマに同時に取り組む必要があるのか、私は実は絞りたいと思った時期もあります。しかし、臨床の先生方に聞くと、CTCの診断的意義ということ自体を議論しないといけないという方がおられました。遺伝子を測るのか、それとも形態を見ればよいのか、予後を見るのか、それとも薬の感受性を見るのか。どのようなCTCをとってくるのが一番よいかという条件さえもはっきり決まっていないうちに方法論だけ決めてしまうのは、大事なものを逃す可能性がある。だから、しばらく一緒に頑張ってみて、どのような臨床結果を見ながら、どのような優位性があるかを見た上で絞るなら絞る、ということでもよいのではないかというご意見をいただきました。そのため、先ほど言いましたように、今年度いっぱい様子を見て、その上で、はっきりしたデータが出るか判断してもらおうという考えで取り組んでいます。

【西村委員】 会社でもマネージングの手法として、同じテーマを2つのチームに与えて競争させるということをよくやります。それによって pros/cons をはっきりさせて、できれば統合していくという形もあると思ひ聞いてみました。

もう1つ、審査する我々としては、市場分析や環境変化に関するやりとりも情報提供していただけると判断しやすいと思います。それぞれのプロジェクトの予

定から見てここまで進んでいるという部分は資料にたくさん書かれていると思いますが、各方面の専門家の先生たちから環境分析として、どのようなことが話し合われたのかというところが聞ければと思います。

【NEDO：弓取主任研究員】 いろいろな話が出たのですが、端的に言うと、私が最後に申し上げた環境変化への対応ということで、テーマを前倒ししていくということです。遺伝子診断は、もう今はそういう状況ではないといえますか、早く出ていった方がよいと指摘されました。今はナショナルプロジェクトの中で行っているよりも早く市場に出て行って標準化に対してイニシアチブを持って取り組んだ方がよいというご意見がありました。開発委員会、運営会議で何段階かの議論を経て、情勢変化に対応すべきであると決めました。これが一例として最後に申し上げたことです。ほかにもいろいろと検討させていただいたことがあります。すべてお話しすることは難しいのですが、端的に言うとそういうものがありました。

【窪田委員】 すばらしいプロジェクトで感銘を受けました。アイデア、技術開発、研究開発という点ではそれぞれすばらしいテーマだと感じます。しかし、実用化、特に最後に出てきた「本プロジェクトを経て 2020 年までに、診断機器で 10%、治療機器で 15%の世界シェア獲得を目指す」という文言には非常に違和感を持ちます。ほかの工業技術や環境技術、NEDO のホームページを見ると様々なことに取り組まれているのがわかります。そういうものと比べて、医療技術の場合は、臨床的な検証、薬事承認、そういった国あるいは厚労省関係の規制の問題が出てきます。そういうプロセスを経て実用化に行くので、実用化の視点はどのように評価すればよいのか、あるいはどのように考えてゆけばよいのか、その辺に関してどのような議論が行われたのか、お聞かせ下さい。

【山口大学：加藤教授 (PL)】 ご指摘された最後の数字は私も少し違和感を持っています。X 線の診断機器のところで申し上げましたように、現在の X 線とは違う性能のナロービーム、動体追跡で、結果的に一つの病巣に対するトータル線量を増やすことができる治療機器が出来れば、従来の性能で対象とした疾患とは違う種類の適応疾患も出てくる可能性がありますので、市場ということも含めてなかなか予想が付きません。薬もそうなのでしょうが、そういう点では医療機器、医療材料の市場性は流動的で、増えるかもしれないし、競合するもの次第では減るかもしれません。予想がつかないというのは本当にご指摘のとおりです。そのことは運営会議あるいは各開発委員会の中でも皆さんがいつも気にしておられます。一体どういう症例に対してこの要素技術を使うことができるかという議論は常に行っています。ご指摘のように、この点は医療以外の分野とは違うため、注意しながら議論していかなければいけないと我々も考えています。

【白石委員】 加藤 PL が先ほど、全体会議で、どのようながんを見つけるかという時に、例えば 1cm 以下のものを超早期と言われました。小さいがんになればなる

ほど、治療を要するがんと、治療を要しないようながんも出てくると思います。最初とにかく小さいものを見つける戦略でいくのか、当初から小さいがんの中には治療を要しないものもあるということ想定していくのか、また、そういう中で、病理の方ではいろいろな分子マーカーという話も出ていました。1番の CTC などを探っていく研究でも、そういう治療を要しないがんも想定して進めていくのかということについて議論があったのかどうか、お聞かせいただけますか。

【山口大学：加藤教授（PL）】 ございました。特に肝臓がんを研究している先生方からはその意見が出ました。余り小さいのに治療して負担をかけると、逆にほかのところがおかしくなるので、様子を見るという意見もありました。異常を見つけることと、治療するかどうかはまた別の話です。ただし、そこに分子マーカーのような別の情報が入ると、これは治療した方がよいというもう一段進んだ判定もできるかもしれない。そういうことは期待していますが、必ずしも見つけたから治療しろということだけではありません。ご指摘のとおりで、我々も理解しています。

【細野委員】 白石委員、窪田委員のお話にもありましたが、今回のプロジェクトは、分子診断、病理診断、画像診断、高精度 X 線治療ということで、非常にバランスよく診断から治療まで構成していると思います。

そこで研究組織の構成についてお伺いします。早期の臨床検証や、それを通じた事業化・実用化を見据えた場合に、研究組織の上からも、早い時期から、例えば外科や腫瘍内科などの臨床の第一線で活躍されている先生方のご意見を聞きながら、あるいは研究組織に入っていった研究を進めた方が効率よく円滑に進むように思います。今回、研究組織の中では、外科の先生あるいは腫瘍内科の先生がどのように入っているか、お聞かせいただけますか。放射線治療は白土先生が入っていらっしゃるのですが、よろしいかと思いますが、外科や腫瘍内科などの先生方はどのような構成で役割を果たしておられたのか、お聞かせ下さい。

【NEDO：弓取主任研究員】 これは体制図です。島津製作所につくってもらっている画像診断システムは、京都大学大学院の薬学研究科、医学研究科が入っています。病理画像は、慶應義塾大学の医学部、坂元先生にサブプロジェクトリーダーをしていただいています。粒子蛍光ナノイメージングでは、東北大学の医学系研究科の外科の先生が入っています。血中がんは、静岡県立がんセンターの洪先生がサブプロジェクトリーダーです。また、国立がん研究センターの小泉先生にも入っていただいています。また東北大学も入っています。大学では、放射線では白土先生に入っていただいています。また、神戸大学の医学部の先生も入っています。京都大学もそうです。大学 11 機関のうち 6 大学は医学系の大学です。

【山口大学：加藤教授（PL）】 追加になりますが、例えば佐治先生のやっている分子マーカーの開発委員会には京都大学の臨床系の先生も入っていただいております、いろいろな意見をお伺いしています。各開発委員会の中にはそれぞれのサブプロジェク

トリーダーの配慮によって、様々な臨床的意見を取り入れる場が現在進んでいます。ある程度これで体制ができたので、今からこれを使うコンソーシアムを組んだり、委員会・研究会を組んで、具体的に使いものになるかどうか、これは臨床の先生方に入っていただかないと仕方がないと考えています。

【田中委員】 今までの議論とも非常に関連しますが、臨床系の先生方の中でも、いわゆる現場で働いておられる感覚と少しずれている部分があります。と申しますのは、この事業のタイトルは「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」になっています。早期発見、早期診断することが目標で、1cm と設定されています。この主たるがん種の対象になる肺がんや膵臓がんは、原発巣が非常に小さくても遠隔転移が非常に高頻度に起き、それが予後を悪くしている因子です。1cm で早期発見と言われても、現場ではぴんときません。もう 1 つは、治療のターゲットが、その 1cm の小さなもの、見えるものをターゲットにしています。それを治療しても、目に見えない微小転移を制御しないと予後はよくなりません。タイトルと個々の内容、例えば CTC になりますと、これは基本的に全身に遠隔転移がある病気のため、少しタイトルと全体の進む方向、標的がずれている気がします。その点が先ほどの臨床の現場で働いている、がんを治療している先生方の意見をもう少し入れられたらどうかというところにも関係すると思います。その辺はいかがですか。

【山口大学：加藤教授（PL）】 先生がご指摘されたところは運営会議でも議論になり、皆さん悩んだところ。「超早期」とは何だということですが、このプロジェクトは治療法に手術ではなく、放射線治療がまずありました。放射線の先生方に、見えないのは仕方がないが、どれぐらいまでなら治せる可能性が高いかという議論からしていただき、少なくとも 1cm ぐらいまでとご指摘されました。この 1cm がひとり歩きしています。先生が言われたように、本当にたちの悪いがん細胞は 10 個や 20 個、100 個程度で悪い状態になります。それをどうするかが本当は大事です。例えば CTC の中でも 1 個の細胞を分析する機器がありました。ほかの部分は正常だが、その中の 2~3 個が悪いというのがあった場合、これは化学療法、免疫療法も含めてほかの治療の対象になるという別の選択が出ると思います。そういう部分はみんな悩みながら取り組んでいます。

【田中委員】 気になっていたもので、非常に細かいことですが指摘します。スライドの肺がんの説明で、「5 年生存率が低く、患者数が最も多い」という記述は死亡数の誤りで、患者数は胃がんです。公文書だと思いますので、訂正をお願いします。

【NEDO：弓取主任研究員】 ご指摘は非常に重要です。私達も、このように示していますが、今回のがん対策ですべてできるとはもちろん思っていない。出口にしても本当はいろいろな出口に取り組みたい、総合対策を行わせてほしいのですが、今回は X 線を治療の出口としました。先ほどの 1cm という話が出てきました。その中でストーリーをつくって、ぜひこのプロジェクトの中で効果を、こういう技術

開発の成果が治療実績につながるということを示す。そのことで、続けて NEDO にこういったプロジェクトをさせた方がよいと判断していただくと、我々も総合的ながん対策ができると思います。今日の評価の中でそういう点についても評価してほしいと思います。

【田中委員】 出口が X 線治療で、低侵襲治療ありきであれば、研究の主体が主に微小遠隔転移のサーチである血中のがん分子・遺伝子診断というのは少し違和感があります。その点はいかがですか。

【NEDO：弓取主任研究員】 おっしゃるとおりです。先ほど X 線の場合は 1cm と言いました。CTC、血中のがん分子をなぜこの中で行うのかという質問だと思います。確かに X 線治療と血中の循環がん分子は直接的には関係していません。ただ、X 線で治療した後、予後のことを考えるとこういった指標が必要であるという観点で、実際に臨床の現場でも、X 線で治療したとしても予後が悪くしたら、それは一体何で見ればよいのかというニーズもあります。これについてはそういった点について取り組む必要があるという位置づけで実施しています。

【前原委員】 何点か質問します。まず、私も臨床の現場からすると非常に違和感を持ちます。現在、私は厚労省のがん対策協議会の委員もしていますが、生物学的ながんの特性を認識して治療に反映させていくという観点からすると、余りにもがんを画一的にとらえている感じがします。それぞれのがんの特性が何なのかということをしっかり認識して研究を進めていくことが必要だと思いました。

2 点目は、将来的な診断・治療機器の開発を目指していますが、非常に楽天的な感じがします。最初から(独)医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と相談してこういう機器の開発等を進められているのですか。今からの相談なのですか。

3 点目は、それぞれプロジェクトについて、大学だけで取り組んでいるものと大学と企業と一緒にしているものがあります。それぞれ内容のレベルにかなり差がある気がします。どちらかという与企业主導のものが進んでいるように思います。これだけ多額の費用を使って行うため、各プロジェクトでの企業と大学の立場の重みというか、企業と大学が羅列されているだけでお互いの連携も見えない気がしました。以上、私の感想です。

【山口大学：加藤教授 (PL)】 3 点本質的な問題のご指摘をいただきました。がんの特性をもっと見るべきだというのはご指摘のとおりです。どうやってそれを見るかが問題です。何とかあがいて、分子マーカー的なことで、ある・ない、大きさだけではなくて、もう少し違う性格を見ることが出来る方向でやろうということになりました。先生がおっしゃるように、がんはしたたかで、そんなに容易いものではないということは認識しています。これで全部治るとは思っておりません。次はどのような手を考えなければいけないか、様々なご意見をいただくべき大きなプロジェクトだと思います。

PMDA との相談あるいは実際の実用化の道筋を、どの程度しっかりと考えているかというご指摘だと思います。私はあえて企業名をスライドで出ささせていただきました。あの企業の方々は実用化を見据えて一生懸命取り組んでおられます。市場調査はもちろん、薬事申請のステップも踏みながら段階を追って取り組んでいただく。私が PMDA との交渉にコンタクトしたことはありませんが、企業と相談しながら積極的に行うようには指導したいと思います。

大学と企業の羅列と言われたことに関しては、私は、どちらかという企業の方が主導権を持っていて、それを大学の要素技術あるいはシーズがバックアップしながら物をつくろうという方向で行われていると思います。単に羅列、おまえはおまえ、わたしはわたしということだけではない、と思っています。しかし、そういう印象を受けられたかもしれないので、後半注意しようと考えています。

【向井分科会長】 結局この研究のエンドポイント、成果を見るには、がんの生存率が伸びる、死亡が減るというデータが必要です。それに関しては NEDO の範囲ではないという気がします。その辺に関して、将来的にどのようなお考えなのかを伺いたいと思います。

【NEDO：弓取主任研究員】 治療実績としてどうなっていくかまで、NEDO は研究成果について追跡調査を行います。その成果がどのように使われて、どのように波及していったかを評価部に情報提供し、また公表します。それによって、技術が死蔵されないように、きちんと市場、あるいは臨床の現場に出ていくようにというドライビングフォースにしていくということが1つです。

では、NEDO が積極的に関与して、治療するための技術開発にさらに取り組むのかということ、それは難しいと思います。これはもう1つ上の、経産省と厚労省の連携という話になると思います。私達の立ち位置は、よい成果が出たのでぜひそういうところにつなげてほしいと、国に対してアピールしたいと思っています。

【山口大学：加藤教授（PL）】 医者立場としては、先生がおっしゃるように、これでがんの5年生存率がよくなったかと言われると、どうかという部分はあります。がんですから耐性が出てきます。放射線に対しても耐性が出てくるはずですが、先ほど指摘されたように、目に見えないたちの悪いがん細胞もあります。それを全部治療しないと、本当に5年生存率がよくなっていくがん治療には結びつかない。このプロジェクトの中で幾つか、私の目で見ても将来の課題が浮かび上がってきています。例えば放射線耐性のがんはどうするといったことが出てきています。そういう部分も含めて次に何をつくり上げていくか、そういう点のご意見もお聞かせいただければと思います。

【向井分科会長】 もう1つ伺いますが、海外との協力はこのプロジェクトの中では特に考慮していないということでもよろしいですか。

【NEDO：弓取主任研究員】 現状では海外との連携はしていません。しかし、それは排除

するものではなく、必要であれば、もちろん我が国の利益を損なわない、事業者さんの戦略を損なわない中で、できる限りの連携は考えるべきだと思っています。

【非公開セッション】

6. プロジェクトの詳細説明
省略

< 2日目 > 4月18日(水)

【公開セッション】

7. サブプロジェクトの概要説明(マネジメント/成果/実用化・事業化の見通し)

7.1. 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

実施者より資料7-1に基づき説明が行われた後、以下の質疑応答が行われた。

【遠藤委員】 今日の話聞いて、プロジェクト全体がよくわかりました。やはり3つのテーマが並行で走っているCTCの検出に関して、そのストラテジーがわかりません。これは場合によっては3つとも上市する可能性があります。その場合、お互いが競合します。そういうことまで見通して取り組まれているのですか。それともどこかで見極めをつけて1つに絞るのですか。

【静岡がんセンター: 洪部長(SPL)] 先生の疑問はもっともです。泥臭い話になりますが、予算規模等を考えても、それぞれが今後残りの開発期間内で大規模な症例を集めて臨床評価を行うことは不可能だと考えています。現実的には、今年度の成果で一番有望なもの、次に有望なもの、だめなものとは言いませんが、そういった判断は必要になってくると考えています。その時に一番集中して開発するものと、そうでないものに分かれる可能性は当然あります。しかし、診断用ではなくても、例えば研究用のツールとして開発できる可能性もあります。そういった判断は間違いなく本年度に必要になってくると思います。こちらは、今後、NEDOのマネジメントの方針、NEDOがどのように考えているか、ということを含めて詳細に協議していく必要があると考えています。

【田中委員】 私もCTCの研究を行っていて、非常におもしろいと思いました。私自身も、非常にクリティシズムというか質問を受けることがあります。それは、そもそもCTCは本当によいのかどうか、特に事業化を進めるに当たって本当に有望なのかどうかという点についていくつかお聞きしたいと思います。まず1つは、CTCで早期診断を行う、治療効果を見るといった場合に、単なる腫瘍マーカーとどう違うのか。CTCでなければならぬ理由がなかなか見つからないという点について、どのように考えているのか。

2点目は、採取したCTCと称するものが、例えばサイトケラチンで陽性である

からといって、本当に腫瘍細胞であるのかどうか、その確証をどうやってとるのか。

3点目は、例えば遺伝子診断です。得られた CTC から EML-ALK の異常が見られれば、それは非常によい。しかし、全血から直接遺伝子をとった方がロスは少ないので、わざわざ CTC を精製してとらなくてもよいのではないかという、いわゆる cons という意見があります。このプロジェクトを進めて事業化するに当たって、その批判をどう考えているのか、教えて下さい。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 先生のご質問は本当にだれしもが抱く疑問だと思います。まず1つ目の、CTC を腫瘍マーカーと比べてどうか、採算も考えて本当にどうかという点について、現時点では、本当に従来の腫瘍マーカーを上回る感度や特異度が実現できるか、正直わかりませんと思います。ただ、コストなどを考えた場合、現状では非常に高価なシステムであるため、厳しい面はあると思います。我々研究者でも医療に近い側の人間の感覚として、数を数えるだけではビジネスとして成り立たないと考えています。

先生の2番目、3番目の質問につながっていくと思いますが、やはり回収した CTC を質的な診断につなげていくことが欠かせないと思います。

非常に大事な質問は、本当にその CTC ががん細胞か、あるいは別のどういった細胞か、ということだと思います。これを証明するのは現実的には非常に困難です。我々の施設などでも、回収した CTC を病理の研究者や細胞診を担当している人と一緒に見っていますが、がんとは断定できないことが多く、形態学的には非常に難しい。

もう1つ証明する方法は、セルサーチがそうだと思いますが、臨床的な何らかのシグニフィカンスと申しますか、予後に非常に差があるという結果を出すことです。しかし、これは非常に時間とお金がかかるため、セルサーチに続く新規技術ですべて実現可能か、研究費の面からもなかなか難しいと思います。

現実的には、がんであることを証明としては、原発巣の遺伝子変異などと、全部同じである必要があるかはわかりませんが、ある程度一致した遺伝子変異のプロファイルなどを得られる、例えば肺がんの EGFR 変異がある患者さんから回収してきた CTC では EGFR 変異が同じようなものが検出できる、といったことが現実的には一番、がん細胞であることを証明する手段になると考えています。

3つ目ですが、手間をかけて回収した CTC を使って EML4-ALK などを調べることについては様々な意見があると思います。例えば EGFR の変異に関して言いますと、血中を遊離している DNA を用いての検討も今まで行われています。続々と感度が高い検出方法が開発され、成績もよくなっています。しかし、現状ではかなりのフォールスネガティブがあると考えられています。それらを上回る方法として、CTC、直接がん細胞をとってきて、そのがん細胞を使って検出すること

がよいと個人的には考えています。

【田中委員】 ただ、原理的には CTC を分離するところでロスが出ます。効率が悪くなります。CTC から遺伝子変異を検出するより、全血あるいは血清であれば。

【静岡がんセンター：洪部長 (SPL)】 CTC を含めてということですね。

【田中委員】 はい。

【静岡がんセンター：洪部長 (SPL)】 ご指摘のとおりです。ただ、その場合は、私は直接試したことがないため推測になりますが、血液全体の中、遊離核酸などの中に CTC がどの程度存在するかによって検出感度が下回る可能性もあると思うので、その兼ね合いだと思います。実際に自分で取り組んだわけではないので想像の域を出ませんが、そういう問題があると考えます。

【国立がん研究センター：小泉ユニット長】 補足します。国立がん研究センターの小泉です。私の経験では、実際の臨床試験の名前は言えませんが、血清を用いた場合、ARMS 法で EGFR の検出の効率は約 50%です。このことは、論文にしたことはありません。New England Journal で CTC を用いた時は 90%以上の特異性があるとの報告もあるので、血清を用いるよりも CTC を用いた方が高い検出率を実現する可能性を考えています。そのための臨床試験も用意しています。血清で行う場合と、血清と CTC 両方混ぜて行う場合、CTC 単独で行う場合の検出率でどの程度差があるかという臨床試験も今年度走らせようと思っています。その結果を報告できると考えています。

【油谷委員】 今発言された、CTC で遺伝子検査を行い 90%という場合、それは CTC が何%検出されて、そのうち幾つがモレキュラー解析で 90%になったのですか。

【静岡がんセンター：洪部長 (SPL)】 あの報告はバルクで回収してきた報告です。基本的に非常に感度が高く、たくさんの CTC を回収できたという報告で、我々も非常に衝撃を受けた報告でした。

【油谷委員】 基本的に全例解析しているのですか。

【静岡がんセンター：洪部長 (SPL)】 症例においてですか。

【油谷委員】 はい。

【静岡がんセンター：洪部長 (SPL)】 あれはほぼ全例です。ただ、当然ばらつきはあります。基本的にはたくさん回収した方が検出の感度は上がると思います。

【油谷委員】 あとは質問というよりはコメントです。濃縮するプロセスが絶対必要なので、検出の時にフォールスポジティブの方もでてきます。次世代シーケンサーなどを使っていくことになると、セカンダリーミュレーションなどを検出する場合はある一定の割合でシーケンサーのエラーも現時点では出てきます。1/1,000 が CTC ですといった場合、1,000 回に 1 回間違えることは十分あり得るので、それをせめて 1/100、その程度の濃縮度までは高めてもらわないと、実際に臨床の現場で新しいミュレーションを見つけたとしても、フォールスポジティブをかなり含んでい

る可能性があります。ある程度濃縮したサンプルを回収して次の解析に結びつけるデバイスは非常に有効だと思います。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 ご指摘のとおりです。我々もソーティングなどを含めて CTC を回収して、次の遺伝子解析に用いたいと考えています。最低でも 10% はポピュレーションの中に CTC が存在することを目標にしています。

【油谷委員】 そこまでいなくても大丈夫ではないでしょうか。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 はい。

【前原委員】 本日、全貌をお聞きしてよく理解できました。まず我が国が世界に対応していくためには、3つのプロジェクトがばらばらに動くのではなく、連携して、今後それぞれよいところをとり 1つのものに淘汰していく方向性も必要だと思いました。それぞれ 3つが市場に出ていくことはあり得ない気がします。それと、東北大学が行っている研究には、企業はついていないのですか。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 企業とも行われているようですが、今は NEDO のサポート下の企業ではないため、名前は出せないと聞いています。

【前原委員】 あえて NEDO の中で行うのか、私としては文部科研の基盤研究等で対応していくのが通常の道ではないかと思いました。それと、今回の臨床的な意義として、血は末梢血から採血するのですか。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 はい、末梢血です。

【前原委員】 がんの動態を考えると、例えば肺がんや乳がんは、すぐ全身にがんが散らばっていきます。腹部のがん、大腸がんであれば、まずは肝臓に行き、門脈血流で肝臓の網内系でトラップされて、次は肺の網内系でトラップされる。押しなべてすべてのがんを一律に末梢血で対応していくのが本当に臨床的に意義があるのか、という感じがします。

さらに、それぞれの基礎検討で末梢血に継代がん細胞を 1 個、50 個、100 個とか混ぜて検出しています。そこにがん細胞が入っているということは検出する側はわかっているのですね。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 最初はそういう環境で行っていました。ある程度検出できそうだと確認した後は、入れていないものと入れた個数を伏せたものを複数用意して、いわゆるブラインドテストという形で確認を行っています。

【前原委員】 それでは感度は変わらないのですか。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 多少のぶれはありますが、おおむね良好な結果を今のところは得ています。

【前原委員】 あるものをあると検出するだけではなくて、ないものをあるとすることもありますか。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 そうです。

【前原委員】 どの程度であるか、データがどこにも出てきていませんね。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 ご指摘のとおり、入っていないものが存在するというとも言わずに確認するようにしています。

【前原委員】 もう1点は、遺伝子診断のところでRNAの品質が非常に高いものが出ているという説明として、マイクロアレイでのカーブが出てきています。採ったRNAをゲルに流して、分解なくきれいなものが採れたという証拠がどこにも出てきていませんが、確認されているのですか。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 企業の方、説明よろしいですか。

【プレジジョン・システム・サイエンス：住谷部長】 プレジジョン・システム・サイエンスの住谷です。当然それは確認した上でのデータです。基本的にどういう分子量分布になっているかは、当然確認した上でのデータです。

【前原委員】 実際にマイクロアレイにかかるということと、採れたRNAがどうかは別の問題です。そこはデータとして示す必要があると思います。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 先生が言われることはもっともだと思います。

【プレジジョン・システム・サイエンス：住谷部長】 狙いとしては、とにかくマイクロアレイにかかるかどうかです。通常はアジレントのアナライザで分子量分布をはかると思うのですが、それだけではなかなかわかりません。実際にマイクロアレイにかけてみないと、どの様なものか、わからないと思います。必要条件はクリアした上での十分条件を出していると、ご理解ください。

【窪田委員】 全体像を伺ってやっとわかってきた気がします。この分野は素人ですが、伺っていて感じることは、クリニカルサイエンスとしてのエビデンスが非常に乏しい分野だと思います。そういう中で、それに対する技術開発、産業基盤の創成といえますか、そういう中でプランニングされているところがユニークと言うべきか、チャレンジングと言うべきか、そこがほかの分野と違って非常に特徴的だという印象を持ちました。そういうところをねらうのがNEDOなのだという立場なのかもしれません。これはコメントです。

クリニカルエビデンスということに関して気になったのですが、プログノスティック・インディケータというのはよく理解できます。血中ががん細胞が出てくる、これは転移が起りやすい状態である、ではそういう人には化学療法をしっかりと行うとよいということは、直ちに考えるところだと思います。そうやって化学療法を行うとCTCは減った、つまり治療のレスポンスのマーカーとして役に立つという「キッチリ」としたクリニカルエビデンスは出ているのですか。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 先生の言われた「キッチリ」がどのレベルかというのが難しいのですが、カットオフ値が5個で予後が非常によい群と悪い群に分かれる場合に、5個以上検出しているものに治療を行うと、それが5個より少なくなったか、5個以上保っているのかというところでさらに分かれるという報告があります。一定の治療効果の判定に使える可能性は、今までも示唆は行われていると

思います。治療を行っても CTC の数が改善しない群は予後が非常に悪いということはデータとして出ています。

【NEDO：弓取主任研究員】 NEDO の弓取です。先ほど委員からご指摘がありましたように、ハイリスクな、本当にこれはどうか、この技術の必要性は認めるが事業化はどうかと企業が若干及び腰になるところを、あえて私どもが呼び水となるために打って出る。そのことはNEDOの重要な役割の1つであると思っています。ただ、何でも、というわけにはいきません。私どもは採択審査委員会や有識者の先生方の意見を聞きながら、重要性があつて将来につながりそうなものについて取り組むという姿勢でいます。

【西村委員】 ビジネスモデルに関する質問をします。今、CTCの話が出ています。昨日も言いましたが、このプロジェクトは、先行事例があつてそれを追撃する、要するにベスト・イン・クラスを狙うものと理解しています。先行のセルサーチとの差別化ポイントはどこか。今日も感度や、技術的な部分の説明はありましたが、こちらのセールスポイントも、製品化したわけですから、果たしてどういう事業モデルでやろうとしているのか、やってきたのか、教えて下さい。

それと、何社も競合があるという話でした。その競合している会社の分析があまり聞けませんでした。先行しているところも大事ですが、横で競争しているほかの会社がどういう技術をどういうところで狙っているのか。しかも先行例がある。先行するセルサーチをどういうビジネスモデルで凌駕しようとするのかというところが、事業化ができるかどうかを我々が判断するために必要な情報だと思います。そのあたりをもう少し説明してほしいのですが。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 競合技術に関しては、現状で言いますと、主に海外のシンポジウム、こういった開発に取り組んでおります研究者、開発者が集まるシンポジウム、学会を含めて、そういうところでの情報収集がメインになっています。そういった多数の熾烈な競争、競合技術がある場合に一体どういうところにビジネスモデルを構築していくのかということですが、正直言ひまして、後続の技術はすべてセルサーチを凌駕することをうたい文句にしています。抜きんでてここがよい、うちがよいということはなかなか難しい状況です。

研究者と企業の方とでどの程度見解が一致しているかわかりませんが、やはり大事なのは、コストをかけず、非常に容易に回収できる技術、これが最終的には重要だと私は思っています。NEDOで手がけているこの技術は、そういうところを非常に注意して、実現できるものにしてほしいと考えています。

【西村委員】 まだまだクリニカルなプルーフ・オブ・コンセプトがとれていない部分もある。しかし、技術的に面白そうだということであれば、何かしらの仕組みをつくり、クリニカルなエビデンスをとりつつも企業として利潤追求できる形を模索すべきだと感じました。

【NEDO：弓取主任研究員】 ビジネスモデルは、言った瞬間にといいところもあります。そのため、なかなか各社、公の場では言えないところもあります。ぜひご勘案いただきたいのは、各社の昨日のプレゼンの中で何年度までには事業化を考えると明言していたことです。これは委員の先生方だけではなく、実は私ども NEDO に対するメッセージでもあります。NEDO に対してプロジェクトの中で行うのだという覚悟を示されたということは、我々は後々、それを行うという前提条件のもとで追跡調査も行い、その成果の成り行きを見ていきます。したがって、そこまでの覚悟と企業内での検討、ビジネスモデル、例えば消耗品で稼ぐのか、それとも自らがそういうサービスを実施するのか、いろいろあると思います。そこまでの検討は行っている状況であるということをご理解いただきたいと思います。

【白石委員】 手元のハンドアウトで言うと 4 枚目のスライドに全体のプロジェクトの概要があります。その中に、このサブプロジェクトは「スクリーニング」と下に書いてあります。昨日も少し話題になっていましたが、CTC はどうしてこれが早期診断なのだということがあります。確かに転移のあたりかもしれませんが、もっと早期の段階で出ている可能性もあります。先ほどの細胞のカウントで見ると、前立腺がんや、乳がんは結構数多く出ています。方向性として、早期診断、スクリーニングということも目指しているのか、それとも基礎実験などからは全くその見込みがないのか。先行企業よりも感度がよい、少ない細胞をディテクトできるとというのが開発中のものの特徴とするならば、そちらの方向を目指すという可能性もあると思います。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 先生の質問に対しては、昨日も委員の先生方からコメントがあったと思います。画像診断では早期と診断されても実際はそうではない症例も臨床現場ではたくさんあるということであれば、画像では早期で、手術したら治るといふ患者にも、セルサーチや我々が開発しているシステムで診断することで、あなたは画像では早期ですが実はそうではないので化学療法を超えた治療をやりましょうということも可能だと思います。ただ、それを全症例に行う場合、コストなどを考えて、本当にコストとベネフィットがとれるのかという問題があります。今までのデータを見ると、基本的には早期がんは検出数が少ないということは事実です。本当に血中に早期がんの CTC 自体が少ないのか、今までのシステムが十分な感度を持っていないのか、両方考えられると思いますが、この場で断定的なことは言えません。可能性はあると思いますが、現状、そこに労力を注ぐのは少し。やはり転移などの早期診断がメインになると思います。

【山口大学：加藤教授（PL）】 プロジェクトリーダーの加藤です。この提案が出てきた時に、この健診という言葉が出ていました。私としては血中でわかるのかという疑問を持ちながら行っているのですが、血液中のフリーの RNA を RT-PCR でやって早期がんでかなり出てきたというデータもあります。ただ、その RNA ががん細

胞から出てきたのか、どこから出てきたのかの議論が行われており、いずれにせよ血中の遊離核酸や遊離蛋白の測定は偽陽性が多くてスクリーニングにはあまり適さない。しかし CTC を見つけるのは偽陽性がないので検診にも使える可能性があると思います。洪先生は、そういうことにはエネルギーを使いたくないと言われましたが、どれぐらいのステージで、どういう組織分類で、どういう場合にどれぐらいの率で出てくるという程度の基礎的データはやはり欲しいと思います。申しわけありませんが、それはお願いしたいと思います。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 ごもっともだと思います。それは必要だと思います。

【細野委員】 CTC に関して、先ほど来、3つの手法を絞り込んでどうか、という議論がありました。非常に大事な視点だと思います。しかし、現時点でどの手法がどのような臨床局面で、本当に正確な値が出るか、まだデータが不足していると思います。回収した細胞から遺伝子を解析する場合にしても、どの手法が本当に正確に遺伝子解析に向いているのか、患者の臨床状態も様々です。いろいろな合併症もあります。それから、3つも4つもがんを持っている方もいます。いろいろな臨床局面で本当にどの手法が優れているか、まだデータの蓄積が必要です。余り早い時期に見切りをつけない方がよいという気もします。

むしろ、この CTC 手法自体が大事なのであれば、より選択の幅を広くして、あとはマーケットと臨床家に任せるといったのも1つの考え方だと思いましたが、あえてコメントさせていただきました。

【静岡がんセンター：洪部長（SPL）】 ありがとうございます。

7.2. 画像診断システムの研究開発

実施者より資料7-2に基づき説明が行われた後、以下の質疑応答が行われた。

【有澤分科会長代理】 1つのサブプロジェクトのもとで、2つのテーマが非常にエネルギーシユ、かつ成果を上げていることに感銘しました。お話を伺っていて、この2つのテーマが本当に相互にリンクしているのか、理解できないところがあります。前半のフレキシブル PET の技術は、PET と MRI を融合させたものを早く作ることに重きが置かれているように感じます。それ自身は非常によい、新しい技術です。Time of Flight をメインに使うなど、非常におもしろい工夫をしています。磁気との相互作用をうまく減らすなど、いろいろな工夫をしていることはよくわかります。ただ、御承知のように、シーメンスはインナーリング、アウターリングと2つに分けた PET-MRI を展示会で実物展示しています。もし PET-MRI あるいはそれ以外にも使うことのできるフレキシブル PET という機能を売るのであれば、もっと加速して早く世に出す必要があります。このタイムスケジュールでは、とても競争力のある形にはならないという気がします。

もう一方の特徴として、この新しいフレキシブル PET は、同時に精度が非常に高くなる、あるいは定量的な評価ができるといった、画質だけではない精度の高さがあるという話もされました。もしそういうところが後半の新しい核種といたしますか、分子プローブを開発するところに結びつくのであれば、これはなかなか苦しい決断だと思いますが、むしろそちらの方、PET-CT、PET-MRI、何でもよいですが、今までよりも数十倍精度の高い画像が得られる PET 装置をつくる、できるという方向にシフトしていかなければいけないはずですが、もちろんビジネス戦略があり、こういうプロジェクトを作る時には、とは言いつつもそれぞれの得意なところでうまく戦うということで、申請書を書くのに苦労する気持ちはよくわかりますが、1本のサブプロジェクトにまとめるというスタンスから見た時に、この2つの関係はどのように整理されるか、気になりました。

【京都大学：佐治教授（SPL）】 PET の事業化の部分、感度の上昇等に関しては、実際に作っている島津製作所にお答えいただくことにします。

この2つをつなぐのは、それぞれ別々に存在していてももちろん可能性はあるかもしれないということはあるのですが、先生が言われたように、この手法を使うと極めて感度よくそれができるとということと、解像力が非常に上がるということがポイントです。治療できるサイズで、きちんと性状を評価できれば、その情報は非常に有効に生きると考えています。したがって、PET と分子プローブの2つを結びつけて対応していくことは非常に意味があると思います。さらに、PET/MRI の場合には、分子プローブとの組み合わせにより、位置情報も含めた性状に関する情報を得られるという点が1つのポイントと思っています。

【有澤分科会長代理】 そうであれば、その真ん中に1つ抜けていると思います。つまり、新しい分子プローブによって多様な画像が得られるとして、かつそれが新しいモダリティによって精度よくとらえられるのだとすれば、それを使ってどのような画像診断としての向上が見られるのか、あるいはどういう診断支援ができるのかというソフトウェアの部分です。そういう部分のプロジェクトが抜けている気がします。もし可能であれば、この部分はつけ加えて加速する必要があるのではないか。そうすれば全体的に、非常に有意義なものになると思います。

【京都大学：佐治教授（SPL）】 ありがとうございます。技術的なことは、島津製作所の北村さんからお答えいただければ。

【島津製作所：北村グループ長】 島津製作所の北村です。最初の機器開発の戦略について、ご指摘のように海外メーカーが既に一体型の PET-MRI を上市しているため、私どももなるべく早期に市場に投入できるように進めていきたいと思っています。本日の公開の中では具体的な競合との差別化ポイントについては伏せましたが、十分に戦うことのできる装置のスペックになっていますので、この方向で進めていって問題ないと考えています。

分子プローブとの関係ですが、画像処理の面で何か工夫できる点がないかとのご指摘でした。今は FDG を前提にした画質で評価をしていますが、佐治先生が開発されているプローブは FDG よりコントラストの高い画像が得られると期待されます。そういったものを前提にして今回のフレキシブル PET でどのような絵が得られるかということは今後評価していきたいと思っています。特にフレキシブル PET の部分リングでは、画像のコントラストが上がれば上がるほど有利に働くと考えています。そういった点でもプローブとの連携が十分に期待できます。

【遠藤委員】 フレキシブル PET のことでお聞きします。この絵を見ると、4 番目のスライドでは非常にコンパクトに絵が描いてあります。本当にこの様にコンパクトに、例えば昔のポータブルの X 線装置程度ですが、全身を撮ろうとすると、多分全身用 PET を 2 つに割って多少簡素化する程度の大きさになります。本当にこのような簡単な C アームに載る程度の装置になるのだろうか、この絵を見ての素朴な疑問を感じましたので、教えていただければ。

【島津製作所：北村グループ長】 確かにご指摘のとおりです。このポンチ絵は簡略化し過ぎております。昨日非公開のところでもう少し具体的にメカニズムを考慮した設計を最後に載せましたが、検出器の重量等を考えますと、これとは少し違った形になる予定です。ただ、先生が言われたような全身用 PET に近いサイズにはなりません。十分コンパクトな形に収めることができる見込みはあります。

【遠藤委員】 今あった MRI-PET は一体型になるのか別置きになるのかという設計はされていますか。MRI-PET を一体型にするのか、別置きにするのか。

【島津製作所：北村グループ長】 MRI-PET も、既存の MRI と簡単に組み合わせられるように、一体型ではなくて別置き型で対応していきたいと思っています。

【久保委員】 先ほどからお話が出ているように、最近の PET の世界では PET-MRI が主流になっています。世界的な共通のテーマです。既に今年ぐらいから日本にも上陸を始めています。ここに、2018 年には PET-MRI で約 280 億円の市場が見込まれると予測が書いてあります。この市場に参入するには、この研究開発のスピードではとても間に合わないと私は思います。これで見ると平成 26 年度に動物のための MRI-PET の試作がスタートします。既に MRI-PET が人体に使われる時代になってきていますので、もう少し前倒しにして、急いで、新しい、日本発の MRI-PET を。今回の島津の仕様は、他社と違うよいところが必ずあるはずですので、そこを生かして、とにかくスピードを上げるのが何といても大事だと思います。ぜひその努力をしてほしいと思います。

【島津製作所：北村グループ長】 どうもご指摘ありがとうございます。先生が言われるように、既にある海外メーカーが国内上陸を果たしています。ただ、価格を考えると、とても普及できるような装置にはまだなっていません。そういった意味で、本格的な PET-MRI の普及期はもう少し先になると考えています。ただ、私どもは、

当然海外メーカーの動きを見て、前倒しするように努力したいと思っています。

【久保委員】 価格的に 6 億、7 億という値段が予想されていました。確かに高いですが、MRI-PET は臨床家に絶対必要、場合によってはその程度の値段をかけても買いたくなる施設が日本でも出てくると思います。値段を下げることも非常に大事ですが、とにかく出すことが一番だと思います。ぜひお願いします。

【京都大学：佐治教授 (SPL)】 できる限り加速するように進めたいと思います。ただ、例えば RI の施設の中で MRI を使う環境をどうするか、薬事申請の問題、いろいろな問題があります。もちろんこれらの課題を解決するために、学会とも協力し、また、スーパー特区を通して PMDA とも相談しながら進めていこうと現在考えています。

【久保委員】 がんは全身にできる病気であるため、頭頸部だけでは意味がありません。全身用の PET、最初からそれをねらってほしいと思います。とにかく検出域が小さくなっては余り意味がないということをぜひ御考慮願いたいと思います。

【京都大学：佐治教授 (SPL)】 はい。ありがとうございます。

【窪田委員】 分子プローブについて、幾つかの新しいトレーサについて、in vivo イメージングに成功として画像を出されていますが、順番に羅列的になっている感じがします。例えば、どれか 1 つ、どれが一番有望で、どれが最初にファースト・イン・ヒューマンに行きそうであるという見込みがあれば、少し解説していただくと非常にわかりやすいと思います。

【京都大学：佐治教授 (SPL)】 全体的なお話をする段階であったため、その点を抜かしていました。申しわけございません。

基本的には、既に臨床研究を始めているもの、海外で開発されているもので合成の効率化を達成しているものはもちろん、臨床を進めていきます。たとえば DOTATOC などがあります。それ以外に、我々が開発したプローブの中で一番早く臨床研究を展開しようとしているのは、インスリンノーマ対応の GLP-1 レセプター、それから前立腺がんの PSMA をそれぞれ標的とする化合物で、この 2 つはおそらく早く進めることができると思います。もう 1 つ、それに続くという段階かもしれませんが、低酸素の化合物が完成しています。これは使うことができると実感していますので、恐らくこのような順番で進んでいくと考えています。我々が開発したものを一つずつでも確実に臨床研究に向かって進めていこうと考えています。

【久保委員】 今お話しされたようにたくさんのプローブが同時に進行するのもよいのですが、とにかく 1 つ出していただく。最初に日本を出していただくということが大事だと思います。そうしませんと、プローブを使った体外イメージングが、そうでなくとも場合によっては下火になりつつあるところがあるので、それを活性化するためにも、この手法を世の中に忘れないでもらうためにも、ぜひ新しいもの

を1つ、とにかく世に出してほしいと思います。先ほどのPETと同じように、なるべく急いで1つお願いします。

【前原委員】 分子プローブについて1点お聞きします。現在、FDG-PETを臨床で使っていて、スペシフィシティは炎症など様々なところで引っかかってくると思いますが、センシティブティという観点からするとがんは必ず拾えてくると思います。そうした場合に、今回のいろいろなプローブはセンシティブティという点ではいかがですか。FDG-PETといいますか、考え方が、細胞の代謝ということと、がん特異性のいろいろなプローブということでの検出能はいかがですか。

【京都大学：佐治教授（SPL）】 とにかくがんを拾い上げてくるタイプのものと、がんの性状をきちんと見ていくものは感度、そして検出能は違うと思いますし、またそれに伴いプローブ開発の方向も違うと思います。極端に言えば、がんがあるかないかを拾い上げてくるタイプのものであれば、ある程度特異性が低くてもとにかく拾い上げてくれればよい。それはFDGである程度できるかもしれませんが、しかし、それが治療対象としてどういう治療が有効か、あるいはそれが今のステージで治療できるのかどうか、あるいは範囲がどれだけなのか、リスクはどうなのか、そういうことを考えると、もう1つのファクターを組み合わせないと絶対に有効な方向にならないと考えています。それは形態と機能、この2つを組み合わせることによってできるのではないかと考えています。

【前原委員】 現実的には、将来的には併用していくということになるのですか。

【京都大学：佐治教授（SPL）】 併用する場合か、あるいは、ほかのものでもともと疑われる可能性、あるいは形態学的にわかるというものもあるかもしれません。ただ、それがどのステージにあるか、わからなければ、先にこちらで行うということも考えられると思います。

【前原委員】 例えば、今言われた、前立腺がんでPSMAをもって検出した場合に、どれだけ小さいものがFDGと比べてディテクトできるのかという点ではいかがですか。

【京都大学：佐治教授（SPL）】 その点は、かなり小さなものが検出できると思っています。FDGで一番の問題は、尿に排泄されることです。膀胱にたまってきます。そこで膀胱が映ってしまうと全然見えないという状況になります。これは話をしなかったのですが、このPSMAに非常によく似た、80%相同性のあるものが腎臓に存在しています。そこに来たもの、腎臓から尿に流れる部分は腎臓でまず全部トラップされ、全然尿に流れてこないのです。結果的に膀胱の部分への腫瘍の広がりを非常に選択的に見えることになり、これは明らかにFDGよりも有効だと思います。

【京都大学：中本講師】 京都大学の中本です。FDG-PETは比較的感度がよい方ですが、必ずしもすべての悪性腫瘍はわかりません。特に前立腺がんはFDGが入らない腫瘍の方が多いかもしれません。また、今回はありませんが、肝細胞がんや、その他もろもろの小さな腫瘍はFDGでも難しいところがあります。より特異度も高く、

かつ FDG と比べると感度の高いプローブの開発につながると考えています。

7.3. 病理画像等認識技術の研究開発

実施者より資料7-3に基づき説明が行われた後、以下の質疑応答が行われた。

【有澤分科会長代理】 10枚目のスライドを見せていただけますか。先生が説明された病理のところを定量化してデータベース化しなければいけないという、その趣旨はよくわかりました。この10枚目の絵に病理診断のデータベースの全イメージがあらわれていると思います。これをそのまま素直に拝見しますと、これはソフトウェアシステムの絵であって、医療診断機器ではないと思います。したがって、これ自身が今回の全体のプロジェクトとマッチングがよいか、少し疑問を感じます。

この中で書かれている要素技術的な部分をよく見ますと、画期的な、今までなかった手法やアルゴリズムが提案されているか、どれがそうなのかわかりません。色補正の説明がありましたが、色補正もカラーテンプレートのキャリブレーションはどこでも行われている話だと思います。そういう点でいうと、どこが一番重点なのか、この絵からは見えません。

私はデータベース40年の専門家です。データベースという言葉がここで使われると抵抗があります。これは単に原データを集積している集積体であって、それに対して多少処理をした結果を、先ほどインデックスのように統計データを外に出す、あるいは特徴量を別なところでインデックス化するお話をされていましたが、仮にそうしたとしても、それはいろいろな研究者たちが研究成果をそういう形でまとめて、これを標準インデックス化しようという話はあるかもしれませんが、それは、医療先端機器をここで開発するという目標からすると、随分離れた話になります。ここでいうデータベースとは一体何なのか。うがった見方をすれば、最近、HERのように大容量クラウドデータベース化しようということがメーカー主導で行われるようになっていきます。その一環ではないか。メーカー主導でのヘルスレコードのデータベース化というのは、それはそれで1つのマーケットにはなるのかもしれませんが、しかし、それはこのNEDOの先端診断医療機器開発ではないと思うのです。その辺の関係がどうなっているのか。昨日詳細なことをお伺いした後にこういうことを今さら質問するのは大変失礼かもしれませんが、全体像が全然わからなくなってしまいました。ご説明をお願いします。

【慶應義塾大学：坂元教授（SPL）】 ありがとうございます。まず、最初のご質問に関しまして、少し申し上げるのを忘れてしまったことがあります。このプロジェクト自体は、そういう意味でもほかのプロジェクトと非常に異なっています。最初から機器の開発を目的とするものではなく、先生ご指摘のようにソフトウェア、すなわち診断の支援をする e-Pathologist というソフトと申しますか、診断システムの

モジュール作成自体を目的としています。このソフトを実際はスキャナーに載せてもよいですし、そういう機械とセットで事業化するという事です。このソフトウェアを使って実際の定量解析をするというところで収益を得る、あるいはそのソフトウェアを売ることによって収益を得るというモデルです。

機器開発ではないということで当初からスタートいたしています。デジタルスキャナーをよりよくする、よりこういったことを可能とする、より高度なデジタルスキャナーを開発するという機器開発ではありません。そのメーカーは、先ほど申し上げました開発委員会の評価委員には入っているのですが、今回の目的とはしていません。

さらに、データベースに関してですが、ここでは仮にデータベースと呼んでいます。先生のおっしゃるとおり、とてもこれが本来あるべき、あるいは目指すべきデータベースではないと思います。とりあえずはこのチームの中で共有して使えるものになる病理画像と、それに対応した臨床情報、例えば再発の有無、転移の有無、病理情報、分子の発現情報を1つにまとめた情報データということです。これから目指すべき、今の時代のインフォマティクスを活用したデータベースというものでは決してありません。これ自体は決して開発目標ではなく、ここで必要になる基盤の資源ということでご理解いただければと思います。

それぞれの中的一个一個がどれ程度高度であるか、すごいものであるかということは正直私にはうまくお答えできません。しかし、例えば我々のところで独自に研究している蛍光定量デジタルスライドは、アメリカではAQUAという方法でTissue Microarrayで定量する方法を早くから提言されています。しかし、これ自身は恐らくルーチンの病理診断にすぐ使える技術ではありません。我々はその中で、実際、病理医が病理診断する時に、なぜDABがいまだに使われて、蛍光を一般の病理医が使わないかということ、結局、DABの場合には形態情報が一緒に見られるというメリットがあります。したがって、このデジタルスキャナーのメリットを生かして、同じ標本のヘマトキシリン情報と蛍光情報をスキャンして重ねたり、一緒に並べて見るということで、実は非常にカンファタブルに、実用的に免疫染色と形態情報が得られることを発表しました。この技術を使って、この定量化システムとセットで行うということです。

あるいは、東工大や埼玉医大がそれぞれに行っている工学的な技術を、まずは肝がんに応用して、肝がんの診断に役立つ形に持っていくことが一番重要なのだと思います。当初我々が一緒に会議を行いますと、例えばNECが抽出した核は、我々から見ると、とても肝細胞がんを正しく抽出しているとは言えないという結果が返ってきました。何度もやりとりをする中で、我々が見て、これは肝細胞がんの核で、これは絶対見落としてはいけない、これは間違いだということの精度が徐々に上がってきました。それでもまだ精度は90%前後だと思っています。90%の

精度という一見高そうですが、例えば有意差が出ると話し合っても、とても病理医から見ればその程度のもでは実用にはならないというレベルです。恐らくこういった技術について、肝がんという実例において有用な画像認識、そして数量化ということを確認したという仕事はないと理解しています。そのような仕事として確立していないものを目指すということで行いたい。したがって、この3施設間における常に行ったり来たりが非常に重要です。医工連携を単に絵にかいたもちではなくて実際に行っていくということが必要だと思っています。それをNEDOにバックアップしていただいていると理解しています。

【遠藤委員】 病理画像という、今まで必ずしも定量化、計量化にかからなかったことに関して、そういう方向の努力をされていることは非常に感銘しました。しかし、NEDOのプロジェクトは事業化を想定しています。すると、本当はこれは昨日聞くべきだったのかもしれませんが、例えば3年後の事業化において、どのくらいのマーケットがあって、どういうものを売り込んでいくのかということが必要だと思えます。その傍証としてe-Pathologistを出されていますが、これは国内にどのくらい入っているものですか。それから、3年後以降の事業化について少しお聞きしたいと思います。答えることができないのであれば結構ですが。

【慶應義塾大学：坂元教授（SPL）】 それはNECの齋藤さんをお願いします。

【日本電気：齋藤 SE】 NECの齋藤です。事業化という形で、今の先生のご質問に対してお答えしたいと考えています。

まず、どのくらい入っているか、この公開の場では申し上げられませんが、現在、臨床検査会社で使われています。先ほど先生が言われたとおり、これはソフトウェアです。まずソフトウェアとして、1枚のスライドに対して実際に解析を行い、その情報を返したところから対価をいただくビジネスモデルです。機械が幾らという話ではなく、要するにスライドをどのくらいこなすかといったところがとても重要なマーケットであると考えています。

では、実際に肝臓がんはということになります。先生ご指摘のとおり、1枚当たりの単価がどの程度かが重要になります。肝臓がん自体の数が多くないといったところに対して、先ほど坂元先生がご説明になられたとおり、付加価値の情報をどれだけ出すことができるかということで1枚当たりの単価が当然上がってくると考えています。一方で、昨日申し上げましたが、海外から画像を送ってもらえば、その解析を行うといったことが当然考えられます。物理的にスライドがここに存在しないとしても、画像を送ってもらいながらビジネスを展開できるという状況を考えています。1つは、肝臓がんだけではなくていろいろなものに対する波及効果という形で、実際にデジタルになった情報あるいは計測した情報を病理の先生に返させていただいて、それが有効であれば、それに対する1枚当たりの単価という形でビジネスモデルを行っていくという状況です。

先ほどから出ていますが、日本において医療機器という問題はどのようなものなのかということの定義ですが、残念ながら、ソフトウェアだけでは医療機器という扱いにはなりません。保険の点数や、精度管理加算といったものを考えていく時には、先ほど先生がご説明になられましたスキャナーなどと合体させて、本当の医療機器という定義のもとに申請を行った上で、保険制度を利用するといった状況は当然考えられると思っています。

最後になりますが、そういった保険の中で病理医の支援の状態という格好をとっていくビジネスも当然存在しますが、独自に想定されている、測定された情報が有効であるならば、別に保険の中で考える必然性もありません。その点では、どういう情報が返せるかが、今回のビジネスの中では大きなウエートを占めると考えています。それで答えになりますか。

【遠藤委員】 要するに、病理診断そのものではなくて、病理診断の補助機能としての付加価値を出していこうということですか。

【日本電気：齋藤 SE】 はい。早期に事業化するにはそれから入っていかざるを得ないと思っています。それで、たくさんの症例を回し、いろいろな状況を見ていただいて、これは信頼できるという状況になってきた時に初めてスクリーニングなどへの情報になってきます。最初のビジネスとして、スタートは補助から当然入らざるを得ないと考えています。

【慶應義塾大学：坂元教授 (SPL)】 繰り返しになるかもしれませんが、今はまだデジタルスキャナーは非常に優れていても、実際の医療現場ではほとんど使われていません。教育や研究だけに使われているという実情があります。恐らくそういった状況は、このような診断システムが開発され、ソフトがより充実してくると、臨床側からも必要だということになり、日常診療の一部に入ってくると思います。それによって、デジタルスキャナー市場が飛躍的に拡大するというような効果が考えられます。そういう意味では、機械の普及という意味での効果はかなりあると思います。恐らく、機械がよりよくなるということと、このシステムがより充実するということがないと、多分普及はしないと考えています。

【細野委員】 今の議論にもありましたが、このシステムが必ずしも最初から保険診療の中でカバーされなくても道があると申し上げたいのです。例えば放射線画像の世界で遠隔診断を行う業務あるいはビジネスもあります。各病院の医療画像を遠隔診断センターで診断をつけるということもあります。それに類することが病理診断においてもできるのであれば、病理診断拠点においてこのシステムを使って診断をするということもあり得ます。そういう使い道もあると思い、そのようなビジネスソリューションも織り込まれてはいかかと思いました。もしそれについてコメントいただけたらということが1点です。

もう1つ、このテーマは定量的病理診断という名前のもとに行われていますが、

プレゼンテーションの中にデジタルパソロジー協会が紹介されていました。この分野のテクノロジー、手法を一番的確に言いあらわすには、どういう名称がよいのか、もしこの機会に教えていただければ。定量的病理診断というと、少し別のもの、数値が先に出るようなものを思いついてしまうので、今後我々は何と申し上げると先生方の意図に一番フィットするのか、教えていただけますか。

【慶應義塾大学：坂元教授（SPL）】 後のご質問は少し難しいのですが、定量病理というのは、デジタル病理のソサエティの中で、あるいはパソロジー・インフォマティクスというような言い方もよくしますが、その中のごく一部の課題だと思います。全体としては多分、パソロジー・インフォマティクスや、病理のデジタル化という流れになると思います。病理の情報化・デジタル化。ただ、定量情報は、常に病理診断が主観的である、半定量的であるという中で再現性の問題があると言われています。病理診断ではなく、遺伝子診断を、例えば臨床試験でも層別化に使うという話が常にありますので、すごく古い言い方ですが、何度考えても定量診断ではないかと思います。よい名前があり、もっとアトラクティブであれば、ぜひ私も教えていただけると、より普及すると思います。

最初のお話の遠隔診断はまさしく先生の言われるとおりで。このような技術がよりよくなり、環境が整うことで、遠隔支援も非常によくなります。遠隔医療と極めてマッチングのよい、画像診断を見本にぜひ体制を構築したいと考えています。

【向井分科会長】 今の点について私から申し上げますと、遠隔病理診断拠点を作ってしまうと、その専門家は大変忙しくなり、ほかの仕事ができなくなるというもろ刃の剣です。

それから、呼び方は結局、病理診断のIT化だと思います。全体的に考えてみれば、遠隔診断もデジタル画像も計測も含めてみればそういうことになると思います。

【白石委員】 先生は説明の最初の方で、非常に早期の、非常に診断が難しい肝細胞がんという写真を出されました。病理の診断を突き詰めていくと、まずは病変を見つけ、そこから生検してくるということになります。将来的にはやはり、特に放射線画像あるいはエコー、そのあたりでどう見つけるかということのリンクが必要になってくると思います。

それとも関連しますが、やはり肉眼像というか、マクロというか、もう少し肝臓全体、広い範囲でどの様な病変があり、どう見えるかという部分も観点に入れていくと、病理診断の深まりだけでなく、ほかの画像診断との関連も出てくると思います。そのあたりをどう考えられているか、ご意見をお願いします。

【慶應義塾大学：坂元教授（SPL）】 ありがとうございます。多分、先ほど向井先生からコメントいただいたこととも重なると思うのですが、要するに病理診断のIT化とい

うことを考えた時に、今行おうとしているものは本当にそのごく一部です。形態情報を定量化してその中に載せるということですので、今、白石先生が言われたようなマクロとの対応は非常に重要です。それによって画像診断との対応も非常に急速に進み、容易になることで、医療における教育効果も、医療のレベルも非常に高くなっていく、あるいは精度管理も非常によくなります。今はほとんど手作業です。前立腺がんの全割のマッピングは、病理医が1週間をかけて作成して、それをフィードバックし、臨床のカンファレンスで使うということが行われています。そういったことも、IT化が進めばできるということだと思います。

恐らくその時に必ず基盤になるのは、病理標本から要素技術が正しく認識できているかということです。そこにある形態的な情報を正確に切り出してくる、実はこれがすごく難しいと思います。幾らデジタル化されていても、そこにある、これは上皮細胞、これは間質細胞、これは炎症細胞ということを経験できる細胞の形の情報や核の情報を認識することがすべての基本になってきます。その第一歩の要素技術として、今回の技術はそういった情報で定量診断をしようという流れに一応なっています。

要素技術は共通だと思います。そこには工学の技術をインテグレートすることが極めて大事で、それなくしては、病理医がとても役立たないと言っているだけではなかなか進まないと思っています。ですから、これをきっかけにさらに進むことを期待しています。ありがとうございます。

【油谷委員】 今、前立腺がんのことを先生は言われたのですが、例えば胃がんでも EMR のようなことを行くと、全割して、どこにがんが浸潤しているか。たしか e-Pathologist は胃がん随分経験があるということですが、胃がんですら実際に役に立っているのですか。少し話がずれますが。あと、実際に今回開発する技術がさらに胃がんの診断自体にも波及効果があるのか、教えて下さい。

【慶應義塾大学：坂元教授 (SPL)】 私の理解では、今の技術で、いわゆる EMR の対象になるような非常に異型度の弱いがんを、正確に範囲を認識する、しかも慢性胃炎の背景の中で認識するのは、まだできていないと思います。そのレベルはやはりまだ病理医が介入しないといけません。その精度チェックや、事前にある程度この辺が怪しいという部分を今はある程度支援していると理解しています。この開発には最初から病理医が一緒に行くことが非常に重要です。恐らく今まではそういう体制で取り組むことができていなかったと私は想像します。このようなプロジェクトで最初から病理と一緒にすることで、本当に必要な……

【油谷委員】 波及効果が期待できるということですか。

【慶應義塾大学：坂元教授 (SPL)】 はい。

【日本電気：齋藤 SE】 NEC の齋藤です。ビジネスの観点ということで、今の部分で状況だけ少しお話をしておきます。病理の先生は、それぞれの素材、例えば生検と先

生が今言われた EMR とでは当然見ることが違ってきています。簡単に言いますと、EMR では、どこまでがんがあるか、どこまで浸潤しているか、いろいろな情報が必要になってきます。そういう状況で、今の e-Pathologist の中でやっているのは、あくまでも生検を対象にしています。がんのディテクションはほとんど変わりがありませんが、どこまで浸潤しているのか、そういう情報までは実は出していません。生検が対象になっているという状況です。

一方で、先ほどの先生のご質問の中にも遠隔でという話があります。坂元先生のご説明にあったように、1枚のスライドで1ギガを超えるものもいっぱい出てきています。1枚のスライドをサッカーフィールドの大きさに伸ばしてしまうと、そこに落ちている五百円玉を1個探しているようなものです。非常にたくさんの情報量が転送されます。そうすると、圧縮技術とか様々なことを今研究も一緒になって行っていますが、送るだけですから時間がかかります。こういった機械の中で一番怪しい部分だけを小さく選んで、それをまず遠隔で送って見てもらうなどの様々な情報のサービスが今後考えられると理解しています。今回のプロジェクトで行わせていただいているように、肝細胞がんにおいても、この辺が一番怪しいというものをもし選べるのであれば、非常に高精度で小さい画像を送って診断していただく自動抽出といったビジネスができると考えています。そういう意味での応用性が高いと今考えています。

【向井分科会長】 病理診断が危ないというのは余り宣伝してほしくありません。数百万件の病理検査が行われていて、それで医療は回っています。さらに精度を上げようというのはよいが、病理医も頑張っているのです、そこは余り強調してほしくありません。

【慶應義塾大学：坂元教授 (SPL)】 そういうふうに強調する気は全くなかったのですが、済みません、少しそういうふうに。失礼しました。

【向井分科会長】 それから、正診率の問題ですが、正診率の計算の仕方として、例えば正確に怪しい場所を見つければ正診とするのか、質的に非腫瘍と境界病変と早期がんと進行がんを見分けて初めて正診とするのか、そのあたりはどうですか。

【慶應義塾大学：坂元教授 (SPL)】 おっしゃるとおりです。今は病理診断との一致率という意味でのパーセントしか出ておりません。実際の正診率は、先生が言われたように様々なシチュエーションがあります。それぞれで厳格に評価していかないと多分実用レベルにはならないと思います。私も何度も強調したつもりですが、最終的に判断するのも含めて病理医の病理診断であることは何ら変わりません。そこにプラスされる情報をこれでは提供する、あるいは全く病理医がいない場合にある程度のことのできる情報を提供するということです。

【向井分科会長】 それは恐らく今の保険制度ではできないと思います。病理診断は医療行為であるため、医療機関でないといけないのです。大学の講座では行ってはいけ

ないのです。病院の病理部でないといけないという縛りがあるので、その辺も打開していかないと、遠隔診断は恐らく成り立たない可能性があります。

それから、最終的に病理医が全例見なくてはいけないとなると、どこまで省力化というか、病理医の負担が軽くなるかもよく検証しないと難しいと思います。

【慶應義塾大学：坂元教授（SPL）】 ワークフローの改善は非常に重要だと思います。

【有澤分科会長代理】 コメントですが、データが大きいというお話をされましたが、どうかと思います。医療データはもともと非圧縮であれば大きいに決まっています。1ギガあるといっても、RAW データはもともと大きいものなので、余りそれを言うのはどうかと思います。

既に e-Pathologist は商品として世の中に出ています。NEDO のこのプロジェクトは 1 企業ではとてもチャレンジングで取り組めないことへの支援という趣旨から考えた時に、どこがチャレンジングなのか、確かに病理の世界に対して IT が遅れていたというのはそうかもしれませんが、だからといって、どの部分がチャレンジングになるのか、リスクを背負わなくてはいけないのか、もう少し整理すると、このプロジェクトは意味を持つと思います。

【東京工業大学：山口教授】 東工大の山口です。画像データの容量の件ですが、1GB、数百MBと言っているのは圧縮した状態です。非圧縮ですと数GB以上になります。スキャナー自体が、非圧縮で取り込むとスピードが追いつかないので、画像でスキャンした時点で圧縮して保存するのが、ほとんど通常の使い方になっています。

【向井分科会長】 病理画像の自動診断は随分昔から行われています。行き方の 1 つは、類似画像検索でたくさんの画像をためておいて似たものを探す。もう 1 つは、今回行われているような計測値を用いるやり方ですが、なかなか実用化まではいきません。結局、病理医が見た方が早いということになります。その辺を打ち破ることを考えてほしいと思います。それから、何でもコンピュータにやらせればよいというものでもありません。人が行った方が簡単なこともあります。例えば領域の抽出は人がやっても構わないと思います。そういう視点で、早く実用に結びつくものを考えてほしいと思います。

【NEDO：弓取主任研究員】 1点よろしいですか。先ほど委員から、NEDO であるので、1 企業ではできないチャレンジングなというお話をいただきました。まさにおっしゃるとおりです。ありがとうございます。e-Pathologist は、私どもも利用させていただくツールといたしますか、メインはやはり特徴量をいかにとってくるかということと、ナショナルプロジェクトならではのアドバンテージとして、こういった病理の中で、いかに坂元先生がお一人、これでよい、これができる、それを e-Pathologist に載せると、この様なことができると言われても、ご理解いただき、普及していくのにはハードルが高いと思います。こういったナショナルプロジェクトに乗っていただいて、これを導入・普及のためのドライブとしてもらうこと

が重要な点ではないかと考えていますので、ただ e-Pathologist を支援しているということではありません。

7.4. 高精度 X 線治療機器の研究開発

実施者より資料7-4に基づき説明が行われた後、以下の質疑応答が行われた。

【遠藤委員】 治療計画のことに關しては、昨日多少意見が違ったのですが、フレームワークということで作成されて、それを公開というのは少し無理にしても、ある程度他の研究者と共有できるようにしてもらいたいというのが1点。

もう1点、これは非常に単純な質問です。1cm以下の腫瘍を対象にしていますが、現実装置化すると1cm以下だけというわけにはいかないと。今日見ていると、ヘッドのところに変可変コリメータがついています。あれはどのくらいのサイズまで治療できるのですか。

【アキュセラ：田辺社長】 アキュセラの田辺です。3cmまでです。

【遠藤委員】 すると、体幹部定位のあたりとかぶってくるあたりまで狙っているのですね。

【アキュセラ：田辺社長】 はい、そうです。

【国立がん研究センター：西尾室長】 国立がん研究センターの西尾です。フレームワークの件ですが、遠藤先生からご指摘があったように、研究者にも幅広く使ってもらえるように、現在作っているところです。

【久保委員】 1cm程度のがんを、一番の狙いとしてはその辺を治療するということが、画像診断が進んで、1cm程度のがんがこれからたくさん見つかってきます。ただ、肺がんを例にとっても、1cm程度であれば、外科医ならばまず手術をしたがります。小さければ小さいほど治療成績も間違いなくよいですし、RFもその程度小さければ一番よい適用でぜひ治療したい。そこに割り込まなくてはいけないことが難しい。先生の治療装置は動体追跡、特に今までなかった体内にゴールドマーカーを注入して、それをマーカーとして正確に動きをとらえる、そして照射するということが、非常に高い精度を持っています。その辺の優位性をぜひPRしつつ、最終的には、肺がん1つとっても、いろいろな治療法がよいわけですね。手術を希望する人は手術。患者さんが最終的には選択するわけですね。いろいろな選択肢の中の1つに当然入る。絶対これでなくてはいけないというものでなくてよいわけですから、いろいろな選択肢の1つに入る治療法になるためのPRが今の時期から大事だろうと思います。むしろ一般の人に、国民に知っていただく治療方法にぜひ持って行ってほしいと思います。よろしくお願ひします。

【北海道大学：白土教授（SPL）】 ありがとうございます。

【有澤分科会長代理】 治療計画は実は大変な作業です。こういう装置が開発されていくのは、しかもオリジナリティがあるので大変結構だと思います。ただ、実際の治療

計画は、患者、多分 CT か何かで最初撮影し、治療計画の専門医が 10 時間程度の時間をかけて、照射方向、線量、コリメータの形をどうしたら一番該当腫瘍部だけに必要な線量が確保されるか、かなり精密に計画を立てていると思います。そういう治療計画ソフトも売られているわけですが。今回、4次元ということは、つまりその自由度がもっと増えてきます。どこと同期させるかということに関しては、それは別にある場所に来た時に同期して、そこで照射させるということでは、いかもかもしれませんが、それ以外にも、どの方向から、あるいは動きまで関与して、この場所に来たらという時に、手前で遮るものがないかということも含めて線量計算をし直さなければいけないと思います。何を言いたいかというと、従来の治療計画ソフトよりももっと精密に線量計算を行うオプションがないとできないと思うのです。あるいは、その検証もしなければいけません。これはハードウェア的に非常に精密に一生懸命作られています、実はソフトウェア的なモデルあるいはその評価というところを相当頑張らないと、最終的な製品にならないという気がします。その辺はどうでしょうか。

【国立がん研究センター：西尾室長】 国立がん研究センターの西尾です。私はこのプロジェクトの中で治療計画の研究開発を担当しています。今のご指摘は意識しながら取り組んでいます。どの方向から照射すると臓器や腫瘍の動きに対して精度の高い治療計画となるか、そういったアルゴリズムについての研究要素はまだたくさん残っています。そういう部分を視野に入れて今も開発しているところです。

【有澤分科会長代理】 本当は治療計画をされる読影担当者といいますか、医師の負荷を減らすための最適化や、リコメンデーションを行う、そういうところまで行ってくるとよいのですが、それは別の話になりますね。

【国立がん研究センター：西尾室長】 いいえ、今の機能の中にもその辺のサポートが入っています。4次元という動きを考慮しなければならないので、その4次元治療計画ができるだけ治療計画上で簡便に扱えるようにしています。また、臨床医が一番時間をかけているのは、どこに線量を照射するかターゲットングを行う部分だと思います。先ほど白土先生からご紹介があったように、ビームの入射方向や様々な断面で画像をスライスし、計画された線量分布がどうなっているか、その分布から判断して ROI をどのように修正していくか、そういった機能に特徴を持たせています。また、動く臓器に関してどういったターゲットングをすべきかを機能に盛り込んで今作っているところです。

【有澤分科会長代理】 その開発はどこで行われているのですか。通常の医療の方とは違った専門家でないといけないと思います。それはどこで行われているのですか。

【国立がん研究センター：西尾室長】 我々の治療計画の開発部隊で作っています。プログラム等々は外注の形で、こちらの指示したものを作ってもらっています。

【北海道大学：白土教授 (SPL)】 今のことで1つ追加しますと、ここに来ている研究者の

多くは医学物理士、Medical Physicist という Ph.D.です。この方達が基本的には中心になっています。私のような医者はほとんど、こうしてほしいという仕様書の方にはかかわっていますが、実際のプログラミングはむしろ彼らが中心です。

【アキュセラ：菅原部長】 アキュセラの菅原です。治療計画を含めた開発を担当しています。先ほど先生が、装置が非常に高精度なものができたのだが、シミュレーション自身がどの程度の精度があるのか、検証はどうかと言われました。治療計画では精度が命です。国際ガイドでも、実測との誤差が5%以内というガイドがあります。我々も当然その検証を行っていきます。治療計画のとおりビームが出たか、どれくらい本当にそのとおりになっているか。これは昔からファントムという、水の中に線量計を置いて計測する仕組みがあります。今回我々は4次元の動く臓器に対する照射について、先ほど白土先生からご紹介があった東京大学が作った人体モデル、動く臓器としてのテスト用ファントムを開発しました。これを使って、その中に計測器を入れて、本当にどの程度実測と合うか検証していきます。今、スタティカルには、ほとんど4%程度をクリアしていますが、現実動く臓器に対してどうなのかという点も検証していく予定です。

【窪田委員】 この治療装置の売りの1つが4D、つまり患者の呼吸や心臓の動きに対応することだと思います。モニタリングのために金マーカーを使う。フラットパネルディテクタでモニタリングを行いながらということでしたが、お話の中にドップラーモニタも出てきました。こういう複数のモニタはどのように連携するのですか。もう少し詳しく教えて下さい。

【北海道大学：白土教授（SPL）】 1カ所で待っていた今までの治療の時には、ドップラー装置のような体表面の動きを知る必要はありませんでした。今回、マルチプルゲーティングといって2カ所以上で待とうということになった時に、呼吸のフェーズをしっかりとらえていかないと危ないことが起きることがわかりました。体表面でなくてもよいのですが、ある呼吸フェーズを見ているということが非常に重要です。位置は同じでも違う呼吸フェーズが今まではなかったパラドックスとして出てきます。そこを避けるために、常に呼吸のフェーズを把握するためにこれが必要になりました。そういう形で今回これを使うことになりました。

【前原委員】 これだけ新しい機械を開発している中で、知財として特許出願が1件だけですが、このようなものなのですか。ここで多くの治験が加えられている中で、これだけの機械を開発しているにしては少ない気がします。そこはいかがですか。

【北海道大学：白土教授（SPL）】 1年前の運営委員会の時に特許を出願できるものとして15件ほど出てきました。現在も北大だけでも4件ほどは前に進めようか、開発委員会と議論しています。ただ、大学では、出願してもよいが、その維持費はどうするか、という問題があります。そのため、今のところ1件どまりにしています。

それから、動体追跡そのものの特許に関しては既に100%北大が取得しています。

それらは様々なところでもう使っていただいています。ほかの国の入ってくるのを防御するという意味では、そこはもう終わっています。そちらに関しての心配は余りしていません。出願時期を見計らってこれから出願していくというのが皆さんの考えではないかと思えます。何かあったら追加をお願いします。

【有澤分科会長代理】 今の説明は、PCT 出願しているという意味ですか。

【北海道大学：白土教授（SPL）】 違います。

【アキュセラ：田辺社長】 アキュセラの田辺です。当然我々もビジネス上非常に特許戦略は大事ですので、今 3 件、ちょうど 5 月までに終わる予定です。それ以前に、実は NEDO のプロジェクトが始まる以前に我々は装置側、すなわち加速器側や電子銃及びターゲット、その周りでもう 12 件ほどのパテントを持っています。それがあるので、1 つはこういうプロジェクトを始めていくというところがありました。

【前原委員】 実際、特許にはその後の維持費もかかるということで、NEDO としていろいろなプロジェクトを進める上で、その費用等もこういうのに含まれて……、どのような取り組みですか。日本として知財を管理しておくという意味で。

【NEDO：弓取主任研究員】 ご指摘はいろいろと出てきます。現在、知財は私どもからは費用は出ません。しかし、産業技術、あるいは事業化・実用化を非常に強く意識した NEDO のプロジェクトであるならば、そういった支援も当然あってよいというご意見は最近特によく出てきます。NEDO の技術開発は産業化、事業化、実用化であるということが浸透すればするほど、そういった声は上がってきます。これは私どもの一存では決められない話ですが、当然ながら知財をどうするか、特にベンチャー企業や大学はどうするかということは非常に大きな問題だと認識しています。現状では、申しわけありません、支援を行っていません。どちらかという大手企業に出していただいているというのが現状です。

【細野委員】 非常に高度な治療装置で、無限の可能性があると思えます。現実的にどの程度の需要があるか、お伺いします。一般の放射線治療施設は国内で恐らく 600 カ所前後でしょうか。これだけ高度な装置を使いこなせるところは、恐らく放射線腫瘍医の先生も複数いて、医学物理士、診療放射線技師の専門の方もかなり質、量とも必要だと思います。また、この装置が対象とする疾患も、何もかも対象にするというわけではなく、ある程度選択されると思います。そのような質、量を保った上で有効に活用するという視点では、国内で何カ所ぐらいにこの装置を置くのが適当か、ということをもしお考えがあれば教えて下さい。また、海外展開について、どのようにすればこれが海外に普及できるかという点について、もし現時点でお考えがあればお聞かせ下さい。

【北海道大学：白土教授（SPL）】 まず、マーケットサイズのことは、田辺社長にお願いします。

【アキュセラ：田辺社長】 アキュセラの田辺です。今、全世界で放射線治療装置が年間約

650 台販売されています。日本国内では年間 55 台ぐらい。だから、日本のマーケットが約 9%か、8%程度です。圧倒的に大きいのが北米、アメリカです。これが約半分近く、すなわち年間三百数十台近く売られています。北米のマーケットというのは非常に大事です。我々も北米とのいろいろコネクションを使いコンタクトをしております。やはり FDA の認可を取得することが非常に大事だと思っており、元 FDA のコンサルタントと相談し、現在 FDA の申請も、きっと先になるのではないかと思います。進めています。ということで、マーケットサイズはその程度です。そのトータルのマーケットの約 10%を全世界で獲得したいと思っています。年間 60 台程度、日本のマーケットでは、たまたま日本で作っていますので、年間 20 台程度を販売したいと思っています。

【細野委員】 650 台というのはどういう装置ですか。

【アキュセラ：田辺社長】 これはいわゆる放射線治療装置です。

【細野委員】 その 10%がこの特別な装置ということですか。

【アキュセラ：田辺社長】 そうです。1つは、これはアーリーステージの治療という新しいマーケットを作るとしています。これが 5%程度あるのではないかと。残りの 5%は、いわゆる定位放射線治療の新しいバージョンということで獲得しようと思っています。定位放射線治療は今、普通の治療に比べて数が急速に増えています。特に日本国内では保険点数がつくようになりまして、ご存じのように、定位放射線治療の方向に進んでいる病院が多いのです。ちなみにアメリカの場合は、放射線治療は大きな病院ではなく、半分以上がいわゆるクリニックレベルで行われています。すなわち、お医者さんが 1 人、物理士が 1 人、あと看護師といったところで、本当に放射線治療だけで、ベッドも何もないというところが結構多いのです。日本も本当は拠点病院ではなく、こういう小さな装置を小さなクリニックで持てるようになると、がん医療の形も変わってくると思います。

【細野委員】 そうしますと、想定されているのは、小さなクリニックでも運用できるものであるということですか。

【アキュセラ：田辺社長】 そのとおりです。

【細野委員】 そのためにはかなり使いやすいもの、例えば保守管理、線量の検証など、少ないスタッフでもできるパッケージを作らないとなかなか進まないように思います。そのあたりの考慮もされてということですか。

【アキュセラ：田辺社長】 はい。その上で、そういうベリフィケーションは先ほども話が出ましたが非常に時間がかかっています。治療計画も時間がかかります。こういうものを自動化していきたいと思っています。できるだけ IT を使ってそういうことを自動化する方向に進んでいきたいと思っています。

【非公開セッション】

8. プロジェクトの全体総括説明

省略

9. 全体を通しての質疑

省略

【公開セッション】

10. まとめ・講評

【向井分科会長】 それでは、この 2 日間に関しまして、各委員の先生方からご講評をいただきたいと思います。前原先生から順番にお願いします。

【前原委員】 九大の前原です。がん医療の現場でかかわる者の一人として、今回のテーマで、我が国からがんの診断治療にかかわる技術を開発して、ぜひ実用化につなげてほしいと思っています。目的は、がんの治療成績向上につなげて、そして国民の福祉と健康に貢献することだと思います。がんの臨床的な病態あるいは生物学的な振る舞いを確実に理解した上でプロジェクトを進めてほしいと思います。

全国には、がんの臨床にかかわる人がたくさんいます。ぜひ、日ごろより意見を聞く形でそういう方々に入っていたいただけたらと思います。

実用化、そして事業化に関して、そこにまで至る時間、コスト、人、占める場所など様々なハードルがあります。5年というスパンの中で多額の投資をして進めているわけですから、見きわめることがどこかで必要という気がします。今までの NEDO が関与したプロジェクトで成功したものもあると思いますが、すべてがすべてそういうわけではないと思います。今回すべてのプロジェクトが多くは事業化へぜひつなげたいという強い意思を示されていました。しかし、現実はいかないということもあり得ます。ぜひ見きわめをしてほしいと思います。また新たな NEDO としてのプロジェクトにその費用を回していくことも必要と思います。幾つかの研究は、NEDO ではなく、文部科学省等の基盤研究等で進めるような内容もあります。ぜひそのサポートもしてほしいと思います。

もう 1 点は、知財の管理です。今回の発表では、スライドの中に知財のことがしっかりと記載されているところとされていないところと様々です。取り組みはしっかり行われていると思いますが、機械を開発したが、すべてほかの国に知財権は押さえられていたということもあり得ます。実際、がんの遺伝子治療等の領域では、遺伝子を運ぶウイルス、例えばアデノウイルスやレトロウイルス等はすべて欧米に知財権を押さえられています。いろいろな遺伝子をそこに搭載しようとしても、結局すべての知財権が欧米の所有であるという現実などを考えると、管理をしっかりしてほしいと思いました。

【細野委員】 細野です。今回のプロジェクト全体、また各サブプロジェクト、いずれも非

常に意欲を持って取り組まれ、大きな成果を上げていると思います。

実施者の先生方が持っている研究費は、ほかの科研費などと比べると、けたが1つ、2つ大きいですが、実際に事業化に向けて物を作るということを考えれば、恐らくこれでも足りないかもしれません。しかし、国民の税金でもあり、真剣に先生方が取り組んでいる責任感は私にも伝わってきました。敬意を表します。

この2日間、私自身、本当に様々な分野の第一線の内容を勉強させていただいて非常にプラスになったと思います。今回のプロジェクトに参加された先生方、サブプロジェクトの間の垣根なしに少し交流してもらえば、お互いに刺激になり、全体の研究が進むのでは、と思います。

【西村委員】 アステラス製薬の西村です。私の感想は、まず、このテーマ自体、非常に社会ニーズの高い、がんに設定したのは非常によいと思います。その中で、*in vitro* から始まって *in vivo* の診断、治療までカバーしている。それをそれぞれのプロジェクトで企業もサポートしている。その真剣さが伝わってきました。中には製品化あるいは事業化に近いものもあると理解しました。

課題は、多分、既製品のある追撃型改良研究がほとんどではないかという理解でいます。とすると、スピード感を持つことが今後非常に肝要かと思えます。そのためには、規制の対応もどうしていくかというあたりも NEDO からの強いサポートが必要と思えます。あと、現場ニーズの把握がまだ不十分な部分が多々あると思うため、今後残された期間で、その辺りの見きわめ、ニーズをもう一度精査して、今進めているプロト機の改良等に反映してもらおうとよいと思いました。

【田中委員】 産業医科大学の田中です。各プロジェクトは非常にすばらしい研究であり、感服しました。ただ、感じた1点は、各プロジェクトの中で従来に比べてどこがイノベーションなのか、今一つプレゼンテーションではっきりしないことです。もちろん特許等の関係はあると思いますが、どこが従来のものと比べて新しく、何が違うという視点がはっきりしないプレゼンテーションが幾つかあったことが、評価が難しいところだと思います。

もう1つは、西村先生が言われましたが、ニーズをつかむことも大事だと思いますが、アップルが iPhone を出した時、アップルはニーズを作りました。恐らく日本の会社であれば、iPhone クラスのマシンを作ることは非常に容易だったはずなのですが、アップルが iPhone を普及させることができたのは、iPhone はこれができるではなく、iPhone を使えばこういう生活になるというライフスタイルを含めて提案したからです。そういう意味で、ここでイノベーション、いろいろなプロジェクトを出されていますが、国民に公表する際には、こういうものがあればこの様なことができるとわかりやすくプレゼンテーションしてもらおうと非常にありがたいと思います。

何度もお話ししていますが、どうも入り口と出口が少し乖離しているところが

あります。例えば微小転移、あるいは微小転移の部分を血中の腫瘍細胞から検出し、そこから遺伝子の変異まで見るができるということであれば、出口は恐らく、抗がん剤の個別化医療になります。日本の製薬メーカーのそういった分子標的剤の開発が遅れていることも含めて、なかなか難しいとは思いますが、コンパニオン診断あるいは治療の個別化を考えると、できればパートナーとして製薬会社と組み、出口は抗がん剤の個別化という気がします。

それと、早期のがんを出口として放射線で治すということに関していいますと、治療しないといけないがんと、治療しなくてもよい影、例えば CT で肺に影が見つかり、肺がんの疑いがある。ところが、それが本当に治療の対象になるがんなのか、前がん病変なのか、あるいは炎症なのかは非常に難しい。あるいは、正確に照射ができるようになればなるほど、どのマージンを照射すればよいのかというターゲットをよりクリアにする技術が入口になります。そういうことも含めて研究をしてもらうとありがたいと思いました。

【白石委員】 三重大大学の白石です。このような経験を初めてしたのですが、非常に興味を持って取り組ませていただきました。先ほど西村委員も言われましたが、追撃型のものが多いということで、聞いていますと、何となく性能競争に勝つようなところがあります。それはそうでしょうが、もう少し、どのような利点があるのかというところを、性能の面ではなく、iPad の話でもないのですが、どのように使うことができるという観点も必要だと思いました。特に使っている基盤技術が全く別の観点を持っているのもあります。それをもっと伸ばすべきではないかと思って聞いていました。

それから、自分自身が研究という立場にいるので、製品の開発とか企業化というところはまた大分違った観点で取り組んでいることが大変勉強になりました。聞いていますと、お互いのいろいろなテーマ間にコンペティションがあります。一例をあげますと、CTC を EpCAM でディテクトすると全部は検出できないと言っているテーマがあれば、新規 EpCAM 抗体を作ったというテーマがあり、どうかと思いました。しかし考えてみると、そういうことが全体としての活力の一つになるということもあります。普段の自分と違う考え方があることがわかりました。

最後に、こういう審査の場では、説明がバックグラウンドなり、世界の状況がどうなっているというところから入るとよかったのでは、という気がしました。

【窪田委員】 国立国際医療研究センターの窪田です。私は放射線科で核医学が専門です。そういう立場からいいますと、なまじ少し知っている分野は見えにくいというか、発表を聞いて、学会の講演を聞いているような感じがして、なかなかコメントしがたいところがあります。むしろ、全く知らなかった CTC のような分野の方が非常にフレッシュな気持ちで聞くことができました。そういう意味で、先ほど NEDO

の方が言われた、ある程度詳しく見てしまうとなかなか見えにくくなるという、そういうことは確かにあるという印象を持ちました。

CTC のところで感じたことは、様々な技法を使って CTC を拾ってくることに努力されていますが、その一方で、拾ってきたがん細胞から RNA を抽出するというものがあります。片や、蛍光ビーズを使うという話があり、様々な話がランダムに出てくるという感じです。診断から治療まで一気通貫というストーリーの流れからいうと、むしろそういうものを上手に組み合わせればもっと有効なことができるのではないかと、非常に相互連携の悪さといえますか、プロジェクト間のつながりの悪さを感じさせられました。

私は日本で万博など様々なところに行き、ロボット技術のすばらしさを間近に見ています。放射線治療に関しては、そのロボット技術を今までどこも治療に応用していなかったという話も初めて聞き、見事にそれを利用しているという説明は非常に興味深く拝見し、すばらしいと思いました。ただ、聴衆としては、できればロボットがどういうふう動くのか、デモしてもらおうと非常にアピールしたと感じました。

それから、プレゼンテーション全体についてです。非公開のセッションのプレゼンテーションにおいても詳細がカバーされています。詳細なところを明かしていません。しかも、見ている者は審査員とプレゼンテーションのグループだけです。非公開のはずなのに、どうなっているのと思いました。細かいところが一切出ない。本当に公開のポンチ絵に載っているものとほとんど同じものしか出ていません。これでよいのか、私は非常に疑問を感じました。すばらしく性能のよいビーズや物質を見つけたとあって、そのデータをプレゼンテーションされますが、その物質が一体何なのかは一切コメントしない。非公開の審査の場でここまでひた隠しに隠してよいのか、企業の開発の立場としてどこまで秘密主義を通すのかは私にはよくわかりませんが、こういう会議で、特に審査をしろと言われて見ている割には、ほとんど隠しているのではないかと。何を使ってこういうデータを出したかが見えないことに非常にフラストレーションを感じました。

【久保委員】 久保です。がんの早期診断治療のプロジェクトで、私個人としても非常によい勉強をさせていただきました。CTC の存在はそれぞれあると、いろいろところで話は聞いていますが、これだけ CTC の検出の意義が様々な面であると、がんの切り口も様々な方向があるということが初めてわかりました。

先ほど西村先生が言われましたように、PET-MRI や治療装置、これらの開発は欧米で進んでいます。そういうものの市場が日本にもたくさんありますが、ほとんどすべて欧米主導の装置ばかりです。日本国産のものを、もちろんないわけではないのですが、国産のものをぜひこの際出してほしいと非常に強く感じています。ぜひスピードを上げて、中間評価が終わったらすぐにでも実用化に持ってい

くことができる程にスピードをぜひ上げてほしいと思います。

【遠藤委員】 佐賀国際重粒子線がん治療財団の遠藤です。最初に1つだけ。西村先生が追撃型と言われたので、全部追撃型のように感じられる方がおられるかもしれませんが、そうではありません。私の見るところではPETと放射線治療は追撃型ではありません。どうしてかという、1つはPET-MRIが焦点になっていますが、あれはフレキシブルの方が私は重要だと思います。例えば将来的に放射線治療と組み合わせることもできます。それから、放射線治療の方はサイバーナイフの追撃のようにとられています、追尾という言葉はサイバーナイフと同じでも、動くターゲットを追いかけていく本当の技術のスタートだと私は思っています。少なくとも私が専門とする分野のその両方は非常に新しい技術、新しいアイデアが盛り込まれていると思います。このように何が新しいか整理して考えないと、例えば2番目からのPETはみんな追撃になってしまいます。そうではありません。そういうことを最初に申し上げておきます。

それから、こういう機会が私は久しぶりなので様々なことを考えました。皆さん大変すばらしい研究をしていると思います。わからない分野もありますが、議論を聞いているとそう感じます。ただ、事業化という点では非常にでこぼこがあるとも思います。事業化に非常に近いのもあれば、本当に事業化できるのかというものまであったと思います。そういう観点から評価させてほしいと思います。

それから、途中でも申し上げたのですが、事業化に際してはいろいろフレキシブルに考える必要があります。パッケージとして開発しても、日本で勝てないところもあります。それは柔軟に構成部分として売っていく手段もあるという気がします。そういうことに対する情報収集が必要です。それは実施企業にゆだねられるのかもしれないですが、そういうことに対する何らかのサポートも必要という気がしました。

【油谷委員】 東大先端研の油谷です。今日まで2日間、10個のテーマを聞かせていただきました。がんという広いテーマの中でCTCあるいは機器の診断及び治療機器開発という2つのテーマで大きくくられていました。その連携を一気通貫ということで、プロジェクトを管理するNEDOとしてはそういう説明になると思います。しかし、かなりスコープが違うため、テーマ間で連携するには難しい面もあると思います。もちろん、プロジェクトを実施されている先生方や企業は、そのプロジェクトメンバーだけではなく、それを実証する他の医療機関等へ広く連携を求めることが強く求められます。

実施機関である医療機関側も、個々の研究室という単位ではなく、医療機関が今まで研究機関、技術の企業化を求めていく場合に、その責任として、スピード感を持ってという意見がありました。それを実施する体制を整えていくことは、以前にも増して必要だと思います。イノベーションを早く行うためには、組織と

してサポートしていく体制が必要だと思います。プロジェクトが3年ないし5年で終わるとそこで終わりというものが多いにも日本では多かったのですが、そこを組織として支えていく、人材を確保して育成していくことも必要だと思いました。

【有澤分科会長代理】 横浜国立大学の有澤です。私もたくさん話しましたので、2つぐらいお話ししたいと思います。まず、全部で10個、大きく4つに分かれているくくりで、一気に通貫というか、診断から治療まで、これだけのテーマが選ばれ、非常にアクティブな活動をしていることは大変すばらしいと思います。

ただ、最後にコメントしたいのは、こういう開発は、私自身も医療画像診断に10年以上、没頭して取り組みました。もともとは工学、といいますか、今も工学の人間なので、そういう立場から見ると、こういう研究開発は要素技術におけるイノベティブ、とんがった部分というか、イノベティブな部分と、それから、どのようにそれをシステム化していき、システムとしてのオリジナリティなり価値を作っていくかは、少し違う話だと思います。

例えばCTCは、3つ同じような並列があるなど、様々な話がありました。これはそれぞれとんがっていると思います。イノベティブなところがあると思います。ですが、それ以外のところでいろいろ見ていきますと、むしろシステム化が大事と思うものがたくさんあります。一例を言うと、画像診断システムの研究開発は、分子プローブは1つの話です。それからモダリティを作る、フレキシブルPETを作るというのも1つの話です。それらがトータルとして提供されることで、非常に強力な新しい、日本生まれのイノベーションが生まれるはずですが、そのつなぎの部分が弱いと思います。よく考えてみると、ここが一番肝心なのですが、日本はソフトウェアが弱い。ソフトウェアは物でもないし機械でもない、場合によっては技術でも学問でもないと思っている人がいます。ところが、先ほどたまたまiPadの話がありましたが、ソフトウェアが一番コアとなる理論があり、製品まで結びついて一体化されたものです。そういう部分への思い入れというか、思いいたすところを、ぜひNEDOも指導というか、方向づけというか、それも含めてしてもらおうとよいと思います。

トータルなシステムとして今回の、大きく分けると4つですが、これが世の中に出ていき、評価されて、国際的に太刀打ちできるものになっていくことを心よりお祈りしています。我々ももしサポートできることがあれば、サポートを陰ながらしたいと思っています。

【向井分科会長】 最後になりましたが、まず初めに、この2日間、いろいろ活発な議論をしていただいた各委員の先生方、非常にわかりやすいプレゼンテーションをしていただいた実施者の皆様、そして後ろでサポートしていただいたNEDOの方々、その他事務の方々に御礼申し上げます。

自分の能力不足も顧みず、この様な大役を受けてしまいました。せつかくナ

ショナルプロジェクトと言っている以上は、やはりナショナルプロジェクトであってほしい。それぞれのものが勝手に動くのではなくて、ナショナルプロジェクト、日本の国を挙げてやっているのだということを国民にも示してほしい。

もう1つは、海外展開を考えるのであれば海外での情報収集が非常に重要です。また、こちらから海外へ向けた情報発信をうまく行わないといけません。発表して、どこかの国が飛びつき真似され、追い越されることがあるかもしれませんが、日本はこれだけすばらしいということを強調してもらおうと思います。

少し脱線しますが、自動車はドイツのマンハイムで作られ、アメリカに渡って大量生産という方式に乗り、そしてトヨタが品質を非常に高いものにして、それぞれ世界一になりました。このトヨタの方式がこれからも通用するかどうか、非常に疑問なところがあります。やはりアイデアで勝負しないとけないということで、NEDOの方々には様々な、埋もれた技術などを発掘する努力をぜひしてほしいと思います。

それから、各サブプロジェクトが重要な発明や開発を進めているので、ぜひともそれらを継続して、きちんとした形で世の中に成果を問うてほしいと思います。

2日間、皆様に活発な議論をしていただき、分科会長としては非常に楽な仕事をさせていただいたと思っています。どうもありがとうございました。

では、講評を終わります。最後になりますが、森田部長あるいは加藤プロジェクトリーダーから何かございましたら、お願いします。

【山口大学：加藤名誉教授（PL）】 プロジェクトリーダーの加藤です。評価委員の先生方にはありがとうございました。私が考えもしなかったご意見も幾つかいただきました。3年目の評価といいながら、ほとんど3年残っています。それを生かしながら、私はもちろんですが、サブプロジェクトリーダーの先生方もおられますし、実施者の方もおられます。かなり身にしみたご意見もありましたので、それをもとにやっていくことになると思います。

一言申し上げたいのは、NEDOの森田部長もそうですが、サブプロジェクトリーダーあるいは実施者の人たち、本当に一生懸命取り組んでいることは事実です。ただ、今の厳しい国際的な競争社会の中で、特に遅れている医療機材の分野です。非常に苦戦しています。それはそれとして真剣にやっていますので、先生方、これは1つの御縁です。何か思いついたことがあれば言っていただき、サポートしていただくようお願いします。一般化していくということは、また別の大きな仕事があります。それぞれのご領域で非常にお力を持っておられる先生方ですので、できた製品についてもバックアップしていただくようお願いします。ありがとうございました。

【向井分科会長】 森田部長。よろしいですか。では、これで分科会を終わらせていただきます。

11. 今後の予定、その他
12. 閉会

配布資料

| 資料番号 | 資料名 |
|----------|--|
| 資料 1-1 | 研究評価委員会分科会の設置について |
| 資料 1-2 | NEDO 技術委員・技術委員会等規程 |
| 資料 2-1 | 研究評価委員会分科会の公開について (案) |
| 資料 2-2 | 研究評価委員会関係の公開について |
| 資料 2-3 | 研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘について |
| 資料 2-4 | 研究評価委員会分科会における非公開資料の取り扱いについて |
| 資料 3-1 | NEDO における研究評価について |
| 資料 3-2 | 技術評価実施規程 |
| 資料 3-3 | 評価項目・評価基準 |
| 資料 3-4 | 評点法の実施について (案) |
| 資料 3-5 | 評価コメント及び評点票 (案) |
| 資料 4 | 評価報告書の構成について (案) |
| 資料 5-1 | プロジェクトの概要説明資料 (公開) 事業の位置付け・必要性／研究開発マネジメント |
| 資料 5-2 | プロジェクトの概要説明資料 (公開) 研究開発成果／実用化・事業化の見通し |
| 資料 5-3 | 事業原簿 (公開) |
| 資料 5-4 | 事業原簿 (非公開) |
| 資料 6-1～4 | プロジェクトの詳細説明資料 (非公開) |
| 資料 7 | サブプロジェクトの概要説明資料 (公開) |
| 資料 7-1 | 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 |
| 資料 7-2 | 画像診断システムの研究開発 |
| 資料 7-3 | 病理画像等認識技術の研究開発 |
| 資料 7-4 | 高精度 X 線治療機器の研究開発 |
| 資料 8 | 今後の予定 |

以上

参考資料3 評価結果の反映について

「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」及び「超低侵襲治療機器システムの研究開発 / 高精度 X 線治療機器の研究開発」) の中間評価結果の反映について

| 評価のポイント | 反映 (対処方針) のポイント |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・本プロジェクトは、がんの早期診断として血中分子、PET 装置と分子プローブ、病理診断、また早期治療として X 線治療をあげ、それぞれにイノベーティブな技術開発を目指していることは高く評価できる。診療の場では、臨床検査、画像検査、病理検査が、がん診断の基盤を成しており、これらをひとつのプロジェクトにまとめたことは意義深く、事業としても実用化の見通しの高いプロジェクトであり NEDO 事業としてタイムリーかつ妥当である。 ・個々の研究開発は中間目標を概ね達成しており成果として一定の評価ができる。特に、「高精度 X 線治療機器の研究開発」においては、大出力の小型 X 線ビーム発生装置やマルチゲート照射法など重要な要素技術の開発に成功し、製品化・実用化が大いに期待でき高く評価できる。 ・個々の技術開発には、新規性、完成度などに大きなばらつきがあり、国際的競合が激しく事業化ができるか疑問の残るテーマもある。資源の有効利用からは可能性の高いテーマに集中することも視野に入れるべきである。 | <ul style="list-style-type: none"> ・個々のテーマについての事業化判断や資源配分については、外部委員を交えたテーマ別の開発委員会等で議論した後に、運営会議にてプロジェクト全体を俯瞰した方針について議論し、NEDOとして決定する。 ・テーマ間、サブプロジェクト間の連携については、サブプロジェクトリーダー(SPL)と NEDO との間で了解事項メモを作成し、その中で、SPL によるサブプロジェクトの進捗状況の把握と PL, 運営委員及び NEDO バイオ部長への報告を明確にすることにより、プロジェクト全体での情報共有化を促進、連携強化を図る。 |

・また、がんの早期診断から侵襲性の低い治療機器による治療まで一貫した流れを目指したプロジェクトであるが、サブプロジェクト間、およびテーマ間での連携がまだ十分ではない。チーム「日本」として、国際的競争力・優位性を獲得するためには、総合的研究開発を目的とした、それぞれのテーマの緊密な連携と情報の共有、そしてそれにより得られる実用化への迅速性が必要である。

→平成24年度に体制を整えて対応実施済み。

・国際競争力・優位性の獲得のために、開発委員会や運営会議を活用した各テーマ間の緊密な連携と情報の共有を図り、必要に応じて開発成果創出促進制度を活用することにより実用化を加速させる。

→平成24年度実施方針、実施計画を変更し対応済み。

本研究評価委員会報告は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）評価部が委員会の事務局として編集しています。

平成24年10月

NEDO 評価部

部長 竹下 満

主幹 三上 強

担当 加藤 芳範

* 研究評価委員会に関する情報は NEDO のホームページに掲載しています。

(http://www.nedo.go.jp/introducing/iinkai/kenkyuu_index.html)

〒212-8554 神奈川県川崎市幸区大宮町1310番地

ミュージアム川崎セントラルタワー20F

TEL 044-520-5161 FAX 044-520-5162