

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」
事後評価報告書

平成27年10月

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会

平成27年10月

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
理事長 古川 一夫 殿

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会 委員長 小林 直人

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。

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」
事後評価報告書

平成27年10月

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会

目次

はじめに	1
審議経過	2
分科会委員名簿	3
評価概要	4
研究評価委員会委員名簿	7
研究評価委員会コメント	8
第1章 評価	
1. 総合評価	1-1
2. 各論	
2. 1 事業の位置付け・必要性について	
2. 2 研究開発マネジメントについて	
2. 3 研究開発成果について	
2. 4 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組みについて	
3. 評点結果	1-16
第2章 評価対象事業に係る資料	
1. 事業原簿	2-1
2. 分科会公開資料	2-2
参考資料1 分科会議事録	参考資料 1-1
参考資料2 評価の実施方法	参考資料 2-1

はじめに

国立研究開発法人新エネルギー・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」の事後評価報告書であり、NEDO技術委員・技術委員会等規程第31条に基づき、研究評価委員会において設置された「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」（事後評価）研究評価分科会において評価報告書案を策定し、第44回研究評価委員会（平成27年10月14日）に諮り、確定されたものである。

平成27年10月
国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会

審議経過

● 分科会（平成27年7月31日）

公開セッション

1. 開会、資料の確認
2. 分科会の設置について
3. 分科会の公開について
4. 評価の実施方法について
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
7. 全体を通しての質疑

公開セッション

8. まとめ・講評
9. 今後の予定、その他
10. 閉会

● 第44回研究評価委員会（平成27年10月14日）

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」

事後評価分科会委員名簿

(平成27年7月現在)

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

敬称略、五十音順

評価概要

1. 総合評価

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

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

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

2. 各論

2. 1 事業の位置付け・必要性について

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

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

2. 2 研究開発マネジメントについて

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

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

医療関係者、大学、企業が参画しており、事業化を見据えた研究体制となっている。プロジェクトリーダー、サブプロジェクトリーダーを設置した運営体制は、うまく機能したものであると思われる。それぞれのサブリーダーの下で実施された研究は所期の成果を挙げている。その一方で、研究テーマによっては相互の連携を推進することで、さらに特徴的な研究が推進されたようにも感じられる。

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

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

2. 3 研究開発成果について

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

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

知的財産権の取得や実用化・事業化に向けて積極的に取組まれている。

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

2. 4 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組みについて

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

ただし、技術的には大きく推進したが、コスト面の見通しがまだ明らかでなく、市場への導入に懸念を感じるものがある。各製品・薬剤ががんの診断と治療の流れの中で、どのようなポジショニングをすることにより価値・利益最大化が得られるかの検討がもっと必要と思われる。

プロジェクト終了後においても、事業化に対する一層の支援を期待したい。例えば、レギ

ユレーションや許認可における優先審査の仕組み、医薬品創出の担い手として重要になっているベンチャー・中小企業に対する知財戦略・薬事戦略などのサポートは、有効であろう。

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	小林 直人	早稲田大学 研究戦略センター 副所長／教授
委員	浅野 浩志	一般財団法人電力中央研究所 社会経済研究所 副研究 参事
	安宅 龍明	国立研究開発法人産業技術総合研究所 イノベーション 推進本部 上席イノベーションコーディネータ
	稲葉 陽二	日本大学 法学部／大学院 法学研究科 教授
	亀山 秀雄	東京農工大学 名誉教授／シニア教授
	佐久間一郎	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	大阪大学 産学連携本部 名誉教授／特任教授
	菅野 純夫	東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報 生命専攻 教授
	丸山 正明	技術ジャーナリスト
	宮島 篤	東京大学 分子細胞生物学研究所 教授
	吉川 典彦	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

研究評価委員会コメント

第44回研究評価委員会（平成27年10月14日開催）に諮り、以下のコメントを評価報告書へ附記することで確定した。

- 今後の事業化では、機器開発や医薬品創出に対するイノベーション創出の担い手をなお一層支援し、最終的に社会医療費低減に貢献することを期待する。

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、枠の下の箇条書きは、評価委員の主な指摘事項を、参考として掲載したものである。

1. 総合評価

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

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

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

〈肯定的意見〉

- ・ がんの超早期発見・治療という明らかに重要なテーマに対して、我が国の長所を活せるアップデートなテーマを選定し、重点的な研究開発を実施した点において評価できる。X線治療機やフレキシブルPET等の大規模な医療機器は、民間単独では手を出しにくくNEDOの事業として適当である。競争の激しい分野であるため、状況の変化に応じて、テーマの早期卒業や、アップデートなテーマの組み入れ、目標の再設定を行っている点も高く評価できる。難度も適当であり、各テーマの達成度は高く、多くの魅力的な機器・技術が世の中にもたらされた。総合的に見て成功したプロジェクトと評価できる。
- ・ 市場への導入が強く期待される研究成果も得られるなど、概ね所期の成果が挙げられたと評価される。
- ・ 社会ニーズの非常に高いがん疾患領域に対するテーマ設定であることは大変適切で、またインビトロの診断から画像診断、治療にわたる幅広いエリアをカバーし、4つのサブチームそれぞれに成果創出ができておりと評価できる。出口志向の高い、アカデミアと企業の連携がうまく取られたと思われる。
- ・ 研究目標・計画の達成度の検証として、達成基準を設定して評価されているわけではないが、80%以上の達成度が得られているように判断できる。
- ・ 多くの研究プロジェクトにおいて、技術革新が達成された。
- ・ 大学と企業の分担研究により、日本独自の技術開発が盛り込まれており、今後の実用化・事業化が期待できる。
- ・ がん超早期診断・治療の可能性が期待できる研究成果である。
- ・ 癌の診断は必ずしも早期診断がよりよい結果が得られるとは限らず、より正確な治療に結びついた情報、すなわち癌の性状診断が必要である。これらを含めて超早期として事業を進められそれぞれのテーマごと、それなりの結果が得られている。テーマ同

士の一貫性は無理してもたせなくてもよく、それぞれのテーマごとに実用化・事業化を図ればよい（テーマごとに専門分野が異なり、今後もそれぞれ独自に oncology の中で進化していくと考えられる）

- ・ がんの超早期診断を目的とした①血液中がん関連分子診断システム、②画像診断システム、③病理診断支援システムの開発、及び、早期がんの低侵襲治療を目的とした超低侵襲治療機器システムの開発は、目的達成のための適切なアプローチであると評価できる。成果に関しては、中間評価での問題点にも対処し、新規の技術やシステムを開発し、ある程度実用化・事業化を目指すレベルまで到達しており、一定の成果をあげたと評価できる。特許出願、論文、新聞・雑誌等への掲載なども十分評価できるレベルである。
- ・ 極めてがん診断のレベル向上に重要な研究と思われ、今後の継続と期待が大きい。再発／転移の超早期検出に繋がる、寄与すると考えられる。

〈改善すべき点〉

- ・ 4つのサブチームの担当テーマはそれぞれ単独のPJとしても通用するほどのボリュームで、サブチーム内での連携体制を維持するだけでも大変であったかとは思いますが、各サブチームの横の連携が足りなかったように思われ、このインテグレーションができれば更に大きな成果が出たのではないかと推察される。
- ・ 事業化に向けた、マーケティングや戦略がやや甘いプロジェクトも散見された。一つの性能だけを高めてもビジネスとして成功するとは限らない。顧客の志向や先行製品との差別化を更に検討してほしい。
- ・ 診断から治療までの広い範囲を狙ったプロジェクトであり、そのためかテーマ間の連携による相乗効果はあまりなかったように思える。また、非常に重要かつマーケットの大きな分野であるので、競争も激しく、プロジェクト終了時点で競合技術も多い。事業化の為には開発スピード、事業終了直後からの研究開発体制が重要である。良い成果が得られているので、事業終了後のフォローアップ体制にもう少し工夫があっても良いと感じられる。
- ・ 類似した研究に対する統廃合を含めた対応、独立して実施されている研究を融合した革新的な研究プロジェクトの構築、研究開発グループの増設などが課題によっては必要と思われる。
- ・ がんの超早期高精度診断システムは、①血液、②画像、③病理の3つのシステムからなるが、それぞれで対象疾患が異なっており、更に、多種類の疾患をカバーしているとは言えない。少なくとも、膵がんや肉腫のように超早期の診断が治療上必要な疾患は優先的に開発を進めるべきである。
- ・ 前向きの臨床研究から治験レベルをして、申請に持ち込めるレベルの仕事にすべきである。
- ・ 研究目標・計画の達成度の検証には、客観的に評価できる達成基準の検証項目を設けることが望ましい。

- ・ 各プロジェクトの横断的な繋がりが深まると、研究課題の診断・治療の意義が深まり、同時に社会への還元が期待できる。

〈今後に対する提言〉

- ・ 将来もがん領域は社会ニーズが高く、診断精度の高い診断薬・診断機器や治療機器の必要性、市場性が高まることは必至である。本プロジェクトにより開発された各要素技術、シード・リード化合物、プロトタイプ装置等が、今後 AMED におけるがん疾患領域の総合性戦略・政策に基づき、価値最大化を生み出されることを期待する。国内マーケットだけでなく、グローバルマーケットに対して国際競争力を付けるためのレギュレーションの緩和、国際標準化を日本がリードできる体制構築（良いものをいち早く見極めるスピード感が大事）や知財戦略、海外への売り込みなどの支援をお願いしたい。
- ・ 本プロジェクトの最終的な目標は、研究成果を社会（国民）に還元することであり、実用化・事業化が未だのものは、本プロジェクト終了後も実用化・事業化を目指していただくことを期待する。
- ・ 研究成果の実用化・事業化のために、継続的なサポート体制の構築を期待する。
- ・ 本プロジェクトの研究費が、他の研究助成金に比べてかなり高額な公的予算であり研究成果は広く公開するべきである。とくに関連する医療業界には周知するべきである。
- ・ 変化の激しい分野では、プロジェクト期間中に、競合技術が現れることは避けられない。本事業では、テーマの早期卒業や、新しいテーマを組み入れて、情勢の変化にもうまく対応している。このような活動は重要であるので、もう少し細かい変更にも適応範囲を拡大しても良いと考える。例えば、競合技術に追いつかれた場合は、差別化技術を組み込めるように、テーマ内の目標やマイルストーンも再設定させる。そのほうが最終的な事業化率を向上させるのではないか。
- ・ 研究開発が実施されてからも、組織の変更等が可能となるような柔軟な実施体制の構築が有効と思われる。
- ・ 今後も開発途中にあるシステム・機器の開発は継続すべきであり、特にがん特異的なエクソソームの測定系の開発やがん画像診断のための新規プローブの開発は必要と思われる。また、すでに開発されたがんの超早期診断機器の中で、超早期のがんの診断が特に必要な予後不良ながん疾患の診断に有用なものは、実用化と事業化を早期に推進していく必要があると思われる。更に開発した新技術が、各種がんで応用可能かどうかの確認が必要である。有効性の高い開発機器に関しては、補助制度などを制定し広く普及を促す必要がある。
- ・ 重要であるのでぜひ前向きに臨床試験を出来るだけ早く行って、競争の他の国にも勝って欲しい。きちんとした多施設を選ぶべきである。

2. 各論

2. 1 事業の位置付け・必要性について

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

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

〈肯定的意見〉

- ・ がんの超早期発見と治療は、言うまでもなく現代社会、世界共通、優先度の高い大きな課題である。今回の事業目的は、我が国が高い国際競争力を持っている情報・機械、ものつくりのアプローチから、この重要な問題に切り込むものであり、技術開発動向、国際貢献、経済的競争、政策の観点からみても、重要で有効なものと考えられる。選ばれた個々のテーマは、アップデートでタイムリーなものが多く、開発規模も民間が通常扱える規模を超えており、NEDOの事業として妥当である。選定テーマの難度、目標も適当であり、そのため多くのテーマが高い達成度で終了し、その結果、多くの新しい、魅力的な機器、手法が世の中にもたらされた。投じた予算に対する十分な効果が得られたと評価できる。
- ・ がんは日本国民の死因の第1位であるが、早期の段階で発見すれば完治することも可能である。しかし、早期の段階で発見が困難ながんもあり、そのようながんを早期発見するための技術・システムの開発は個人や単独企業レベルでは難しく、NEDOの事業として適切である。
- ・ 先進国の中で、唯一我が国のがん死亡率は増加しており、各プロジェクトはNEDOのがん対策事業として妥当である。
- ・ 日本国内で強みのある要素技術を有するアカデミア・企業を結び付けることによりそれぞれ単独では開発の困難な製品開発を可能にしたと評価できる。
- ・ 他の先進国に比べて、我が国の医療機器の開発は遅れ気味であるが、超早期がんの診断・治療という面では特徴的であり、今後の事業化が国内外で期待できる。
- ・ ベンチャー企業が育ちにくい我が国では、本プロジェクトによる医療機器の開発は高額予算の必要性においても重要なものである。高額予算に応じた一定の研究成果は80%以上得られている。
- ・ 超早期高精度診断システムおよび超低侵襲治療機器システムの研究が大きく推進し、国際的にも独自性のある成果がいくらか創出された。
- ・ 早く実用化できれば、健康イノベーションプログラムの目標達成に寄与できる。

〈改善すべき点〉

- 「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」という意味では、各プロジェクトのテーマは適当であるが、全体からみると一つの目標を見据えた一貫性がなく、横断的な関連性がない。公的な高額予算であるため、研究成果を効率的に社会に還元するには、ある特定のがんや難治性がんなどを対象とした診断から治療までの関連性のある診断機器と治療機器の開発が望まれる。

2. 2 研究開発マネジメントについて

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

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

医療関係者、大学、企業が参画しており、事業化を見据えた研究体制となっている。プロジェクトリーダー、サブプロジェクトリーダーを設置した運営体制は、うまく機能したものであると思われる。それぞれのサブリーダーの下で実施された研究は所期の成果を挙げている。その一方で、研究テーマによっては相互の連携を推進することで、さらに特徴的な研究が推進されたようにも感じられる。

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

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

(1) 研究開発目標の妥当性

〈肯定的意見〉

- ・ 各プロジェクトの研究開発の目的・目標は明確にされている。
- ・ どのテーマも、技術動向、市場動向を踏まえた目標設定がされており、また開発目標の設定も明確である。
- ・ 目標は妥当であると思う。

〈改善すべき点〉

- ・ 目標達成度の客観的な判断基準が明確化されていない。

〈今後に対する提言〉

- ・ 研究目標・計画の達成度については、各プロジェクトに共通基準の検証項目が必要である。

(2) 研究開発計画の妥当性

〈肯定的意見〉

- ・ 研究開発計画はスケジュール化され、分担研究によって適切な予算で達成されている。
- ・ 計画、予算についても、妥当。
- ・ がんの超早期診断へのアプローチは適切であり、各々のプロジェクトに関してある一定

の成果が得られ、実用化・事業化が検討されている機器・システムがある事から判断して適切な人材・体制により妥当な計画が作成され、開発が進められたと判断できる。

〈改善すべき点〉

- ・ 加速財源の投入が全てのサブプロジェクトに必要なかどうか報告書からは明らかではない。画像診断システムと高精度 X 線治療機器の研究開発など機器の開発を目指したプロジェクトに対して、全体の予算を更により多く配分・投入する必要性はなかったのであろうか。
- ・ 一粒子蛍光ナノイメージングに関する開発では、今後早期の事業化が期待できるような素晴らしい成果が上がっているが、超早期診断と言うテーマとの関連性を考えるとその直接的な関連性は比較的低く、更に、8.5 億円の開発費に相応の技術・システム開発がされているのか若干疑問がある。
- ・ **Best in class** の製品を狙う場合はもっときめ細かく対抗品との差別化ポイントを探り事業化に向けた価値最大化を検討する必要があるプロジェクトが散見された。
- ・ **CTC** 検出は 3 つの技術開発が並行して進んでおり、相互のつながりが無い。NEDO／サブリーダーがイニシアティブをとり一つにまとめる必要がある。

(3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

〈肯定的意見〉

- ・ 分担研究によって概ね医療機器開発の成果は達成されている。
- ・ 研究体制は、医療関係者、大学、企業が参画しており、事業化を見据えた研究体制となっている。
- ・ 本事業は、積極的な研究体制のマネジメントがされており、プロジェクトリーダー、サブプロジェクトリーダーを設置した運営体制は、うまく機能したものである。

〈改善すべき点〉

- ・ 各テーマ間の連携は、一つ一つの計画を完遂させる上で必ずしも必要ないのかもしれないが、トップレベルの研究グループが一つ枠組みの中に集うことによる相乗効果は大いに期待したい事項の一つである。本事業においては、各テーマ間の連携は活発でない。そのひとつの理由には、本事業の目的が、診断から治療まで、広い範囲をターゲットとしたためと思われる。範囲が広いと、多くのテーマの中からクオリティの高いテーマを選べることができ、良い面もある。テーマ間の繋がりや、連携がもう少しあると、よりまとまった印象になったと思われる。
- ・ 分担研究において一部、関連性や統一性の少ないものがあるので、適切な研究開発実施体制が必要なプロジェクトもある。
- ・ それぞれのサブリーダーの下で実施された研究は期間内に目的とする成果を挙げている。その一方で、研究テーマによっては相互の連携を推進することで、さらに特徴的な研究が推進されたようにも感じられる。

- ・ 事業の開始時点における、その必要性と計画性は素晴らしいが、①血液中がん関連分子診断システム、②画像診断システム、③病理診断支援システムの開発において、開発すべきがん疾患の優先順位などを横断的に話し合えば、より社会に還元できる、国際競争力のある技術・システムの開発が可能であろう。

〈今後に対する提言〉

- ・ 文部科学省の大規模プロジェクトである新学術領域研究と比べても多額の研究費が計上されている。プロジェクトによっては、関連分野の研究者を広く募集して、当該研究の一層の推進を図ることは可能と思われる。一方で、類似した研究の統廃合や独立した研究の融合により斬新な機器の開発が期待される。これらの実施に対する柔軟性が求められる。

(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

〈肯定的意見〉

- ・ 当該プロジェクトにおける医療機器のマーケットは海外メーカーの寡占化が進んでいる状況であるものの、それらの製品が必ずしも高性能であるとは限らない。国内メーカーが高い要素技術を持ちながらなぜそのような状況なのかを真摯に見つめ分析する必要があると思われる。ユーザー側に立脚したニーズの把握がもっと必要なのではないか。
- ・ 事業化に向けたナビゲーション機能がもっとあると良かったと思われる。例えばプロジェクト当事者でない、第三者的な立場からマーケティング調査や顧客の志向調査、世界動向などを客観的に行って、製品開発担当者にフィードバックすれば更に商品価値の高いプロダクトが早期に開発できると思われる。

〈今後に対する提言〉

- ・ 最終的には、実用化・事業化が達成できるように、全体のプロジェクトに対する支援体制を構築すべきである。
- ・ 事業中のマネジメントの積極性に比べて、プロジェクト後のサポート体制はあまり特徴を感じない。競合技術と競り合って市場に出ていくには、もう少し組織的なサポートがあっても良い。例えば、一般への周知の為の共同イベントや、予算確保のアドバイス等。
- ・ 各サブプロジェクトリーダーは、責任を持って、それぞれの研究開発の実用化・事業化の実行を希望する。
- ・ 全体のプロジェクトに対する総括的な実用化・事業化のマネジメント体制が必要である。
- ・ グローバル開発を進めるにあたり、各国での各製品の位置づけや使い方が異なるものと推察されることから、良く各国での現場レベルでのニーズをもっと調査する必要があると思われる。
- ・ 検査会社との共同開発も早くはじめるべきである。

(5) 情勢変化への対応等

〈肯定的意見〉

- 情勢変化への対応に関しては、変化が激しい分野なので、内外の状況の変化に応じて、課題を早く卒業させ、またアップデートな課題を取り上げたのは非常に良い。特に「エクソソーム診断」や「乳がん感受性評価システム」は新しい技術であり、早く開発をスタートするほど、事業化の際に他の競合技術に対して競争力が出る。また、がんの特性識別型分子プローブの研究開発においては、中間評価で最終目標を再設定したことが、多くの成果に繋がったと考えられる。
- 情勢変化への対応は概ねなされている。
- 中間評価に対する対応もよく検討され実施されている。
- 本事業のような変化の激しい分野では、プロジェクト期間中に、競合技術が現れることは避けられない。本事業では、テーマの組み換えや目標の再設定が行われ、情勢の変化にも対応している。これは非常に良い。そこでもう少し踏み込んで、例えば、追いつかれた場合は、差別化技術を組み込めるように、テーマの目標やマイルストーンも、積極的に変化させても良いのでは。そのほうが最終的な事業化率を向上させるのではないか。

〈今後に対する提言〉

- 申請時と中間評価時での市場の動向や進捗状況などを踏まえて、組織の再編（補強）や研究テーマの統廃合を実施することも必要と思われる。
- 研究機器の開発は日進月歩であり、申請時での目的が5年経過すると、その斬新性が失われることもある。中間評価における検証が必要と思われる。
- 実用化や市場の拡大を考えると、中間評価の評価法の変更も必要と思われる。申請時と中間評価時における世界の動向変化を考慮して、研究開発テーマの追加のみならず変更についても柔軟性を持たせることが必要と思われる。

2. 3 研究開発成果について

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

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

知的財産権の取得や実用化・事業化に向けて積極的に取組まれている。

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

(1) 目標の達成度と成果の意義

〈肯定的意見〉

- ・ 産業技術としての見極めがなされ、実用化に向けた課題解決も明確である。多くの成果は市場ニーズに合致している。プロジェクトを通して、新たな技術開発も進められている。
- ・ 新たな機器や薬剤の開発が実施され、所期に掲げた目標は達成されたと評価できる。
- ・ ユーザーにとって魅力のある安価かつ高性能の装置開発やニーズの高いがん種をターゲットにした診断薬・装置の開発ができたことと評価できる。
- ・ 研究成果は顕著であったと評価できる。国際競争力がありそうな装置の開発に成功しているほか、通常は研究開発に長期の期間が必要とされる診断薬もかなりの数のシード・リード化合物が創出されたと評価できる。
- ・ 多くの有効な成果が得られている。「血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発」では、マイクロ流路チップセルソータによりEpCAMに頼らない血中循環腫瘍細胞 (CTC) の検出や、コニカミノルタの細胞チップマイクロチャンネル方式では、従来のCell Search社の結果を2けたも上回る感度でCTCを検出できており、競合技術と差別化できる十分魅力的な成果であり、多いに評価できる。「画像診断システムの研究開発」では、島津製作所が開発したマルチモダリティ対応フレキシブルPETは、既存のMRIやCT、SPECTに装着する形で、PET/MRI等の機能を追加でき、既に装置を持っている病院等を対象に、大いに競争力があると考えられる。が

んの特性識別型分子プローブでは、膵がん、肺がん、前立腺がん、低酸素環境のそれぞれに対して多くの新しい、特性識別型分子プローブが得られた。「病理画像等認識技術の研究開発」では、量子ドットの100倍の輝度を持つ Phosphor Integrated Dots (PID) により、ごく少数の病理分子をターゲットとしたイメージングを可能とした。この材料は、蛍光色素と同様に生体分子解析の他様々な場面で使うことができる。「高精度 X 線治療機器の研究開発」では、体内のマーカーに追従する4次元動態追跡機能を持った放射線治療が可能となった。一部の製品は既に米国の FDA 認可申請を済ませている。このように成果の幾つかは、従来法に比べて桁違いの優位性を持っており、事業化が大いに期待できる。

- 血液中がん関連分子診断システムに関しては、エクソソームを標的としたがんの超早期診断は、高い有効性が示されており、今後、膵がんを始め多種のがんでの応用が期待できる。画像診断システムに関しては、超早期発見が必要な疾患である膵がん用のプローブも開発されており早期の実用化・事業化が望まれる。これらは、がんの超早期診断と密に関連した直接的成果として期待される。病理画像等認識技術の研究開発の定量的病理診断に関しては、高精度で肝臓がんの診断や悪性度診断が可能であり、本技術・システム（ソフト）の他のがんへの応用が期待できる。一粒子蛍光ナノイメージングに関しても、組織における蛋白の発現の定量的評価をより正確に可能とした新技術であり既に事業化可能な段階である。高精度 X 線治療機器の開発は高いレベルで達成されている印象を受けた。
- 目標の達成度と成果は概ね得られている。
- 目標は達成していると考えられる。
- いずれのテーマも目標の達成度は、かなり高いが、これらをまとめて一つのプロジェクトとして、まとめることは困難なようである。
- 市場の拡大につながる成果も得られた。
- 特筆される波及効果として、新たな放射線増感剤開発の可能性が示された。
- 血中循環腫瘍細胞（CTC）の検出装置は、世界にセルサーチシステムのみであり、高性能の実用機器が開発されれば、事業化により国際市場獲得が可能であろう。また、高精度 X 線治療機器の開発もユニークな技術であり、実用化・事業化が大きく期待できる。

〈改善すべき点〉

- 個々のプロジェクトの目標達成度は良好であるが、個々のプロジェクトの関連性が少なく横断的な繋がりが浅い。公的な高額予算が充填されている割には、非効率的であり、社会への還元が弱い。
- CTC 検出では、異種の技術をもつテーマを3つ並列で進めており、全体として広い需要に対応できるものに仕上がっているが、グループ毎に得意不得意が異なり、足並みがそろっていない印象もある。ここは、グループ間の連携をもう少し組み込めれば、非常によく機能したのではと考えられる。

(2) 知的財産権等の取得及び標準化の取組

〈肯定的意見〉

- ・ 研究成果は、知的財産権の取得や実用化・事業化に向けて積極的に取組まれている。
- ・ 知財に関しては、参画企業、特にコニカミノルタや島津製作所は、網羅的に押さえており、概して十分な対応がとられている。
- ・ それぞれの研究において多くの知的財産を取得していることから、研究開発は十分な成果を挙げたと評価できる。

(3) 成果の普及

〈肯定的意見〉

- ・ 対外発表は、論文や学会は勿論であるが、特に「小型診断用質量分析装置の開発によるエクソソーム診断」や、「乳がん感受性評価システムの研究開発」においては、テレビや新聞報道による一般に向けての情報発信にも積極的であり、良い。

〈改善すべき点〉

- ・ 研究成果は、広く一般に情報発信する体制を充実すべきである。
- ・ 一般への情報発信が必要であると思う。
- ・ テーマによっては、一般に向けての広い情報発信に消極的なグループも存在する。本事業は、大きな市場を狙ったものであり、よって多くの競合技術も存在する。そのような状況で、マーケットを獲得していくには、様々な差別化、競争力が必要であり、これからの実用化開発が重要である。研究終了時には、情勢も変化しており、広く情報発信して、新たな需要や、共同開発者を掘り起こすのも有効と考えられる。
- ・ 個々のプロジェクトの研究成果は優れているが、全体の関連性が弱いため全体のプロジェクトの成果普及が、予算の割には少ないような印象を受ける。

〈今後に対する提言〉

- ・ 事業終了直後は、まだ効果や普及が見えてこない。3年後あたりに、優良なものだけを集めた、展示会、シンポジウム等を行ってはどうか。
- ・ 成果の活用・実用化の担い手・ユーザー等に対して、もっと情報発信ができる体制を望む。

2. 4 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組みについて

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

ただし、技術的には大きく推進したが、コスト面の見通しがまだ明らかでなく、市場への導入に懸念を感じるものがある。各製品・薬剤ががんの診断と治療の流れの中で、どのようなポジショニングをすることにより価値・利益最大化が得られるかの検討がもっと必要に思われる。

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

〈肯定的意見〉

- ・ 実用化、とくに事業化については一定の期間を要するために研究期間内での実現は難しいと考えられるが、各プロジェクトとも実用化・事業化に向けた積極的な取り組みは行われている。
- ・ 医療機器・技術の開発においては、臨床試験と認可が事業化への大きな課題である各テーマとも、グループ内に医療関係者を配置し適切な計画を立てていると評価できる。特に、マルチモダリティフレキシブル PET の研究開発では、早期の薬事承認の為にスーパー特区を利用して、早期より組織的に対応している点が良い。また、高精度 X 線治療機の研究開発では、既に一部米国の FDA 申請を行っている。
- ・ すでに開発企業と共同でおこなっているので、実用化の見通しはある。市場規模は十分あると考える。
- ・ 研究開発成果の実用化・事業化については、一部の医療機器においては達成している。
- ・ 画像診断システムの開発では、PET-MRI 一体化したモデルがすでに実用化近くになっており、他社の PET-MRI との比較で、感度、精度、価格の点で優位性を示しており、おおいに市場性が期待できる。しかし PET-MRI の技術の進歩は速くいずれの面でも一層の向上を図る努力が必要である。
- ・ 高精度 X 線治療機器の開発では、大出力ビーム発生装置、動体追跡装置の開発で、今後最大の治療対象疾患と考えられる肺がんの低侵襲性治療の一番手となりうる。この手法をいかに普及させるかの方法として、放射線治療に理解ある米国による普及を図ること、FDA の認可、を目指すことは賢明。
- ・ 低価格の製品が目論見通り提供できるのであれば、高価格の医療機器が病院経営を圧迫している状況下である昨今、広く受け入れられるのではないかと期待される。
- ・ エクソソーム測定、一粒子蛍光ナノイメージング技術を用いた蛋白発現の定量的評価などに関しては、測定キット作成、有効性の検証を経て事業化可能な印象を受ける。他の

技術・システムに関しても有望なものはあるが、事業化まではやや時間がかかる可能性もある。

- ・ 「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」プロジェクトの中から一つでも多くの技術・システムが、事業化されることを期待する。

〈改善すべき点〉

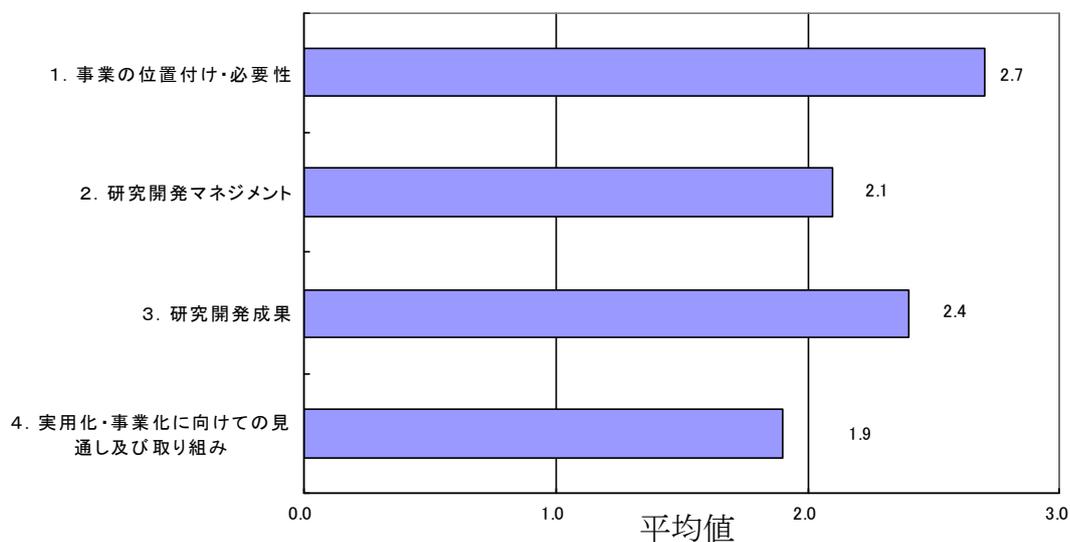
- ・ コスト面がまだ未明である。
- ・ がんの超早期診断機器・システム開発において、実用化・事業化段階に到っているものが多いとは言えず、早期の事業化を目指すべきである。
- ・ 技術的には大きく推進したが、市場への導入に懸念を感じるものがある。

〈今後に対する提言〉

- ・ プロジェクトを通して新たに開発された技術に対する支援についても考慮されたい。
- ・ 本事業は、必要性が高く、技術水準が適当な、従って大きな市場を狙ったものであり、よって多くの競争相手も存在する。今後の事業化展開のスピードが非常に重要であるが、行政側からの次のサポートパスが明確に繋がって示せていない。1~2年のブランクが大きな意味をもってしまうので、より高い事業化率の為に改善の余地があると思われる。
- ・ スムーズな実用化に結び付けるには、開発のブランクが開かないよう、成績の良いものに関しては、事業が終了する前から、次のフェーズに対して、予算措置が可能な様に、制度の運用や周知の徹底を、もう少し強化してはどうか。また、プロジェクト終了後についても、事業化への専門家のアドバイス、定期的なフォローアップなど、もう少しサポートをするようにできないか。その結果、NEDOの方にも事業化率を高めるためのノウハウが集まりやすくなるのではないか。
- ・ 本領域は刻々と状況が変化しているので、陳腐化しないスピード感が要求されると思われる。それを阻害する要因（レギュレーション、許認可など）を払しょくできるような**First track**（優先審査）の仕組みを国で更に検討していく必要がある。
- ・ 資金が潤沢にある大企業に比してベンチャー・中小企業では事業化に向けた資金やノウハウ・スキルが不足している。しかしながら医薬品のシード・リード創出の担い手は大手ではなくベンチャー・中小企業にシフトしてきている。能力のあるベンチャー・中小企業に対して更なる知財戦略・薬事戦略などのサポートが必要と思われる。
- ・ 一部のプロジェクトでは実用化はできても事業化が難しいものもあり、事業化を支援する組織作りが必要である。
- ・ 公的な高額予算の割には、事業化・実用化を見据えた支援体制が不備である。今後は、研究費・研究成果を社会に還元するような支援体制の構築が必須である。
- ・ 折角、高額や公的予算が投じられているので、NEDOでは事業化まで支援し、社会（国民）に還元すべきである。
- ・ 各製品・薬剤ががんの診断と治療の流れの中で、どのようなポジショニングをすることにより価値・利益最大化が得られるかの検討がもっと必要と思われる。

- ・ 事業化においては、多額の開発費が国費より投入されている事を考えると比較的低価格で、汎用性、操作性にも配慮した普及モデルの開発が望ましい。
- ・ 本事業で製品化されたものが、輸入品よりも優先的にユーザーが購入しやすいような国産品に対する国策的な補助金の支援体制が有効と考えられる。
- ・ テーマごとでの実用化、事業化を図っていった方がいいか。テーマを一つに絞るのも手ではないか。
- ・ ある特定のがんや難治性がんなどを対象とした診断から治療までの一貫性のある診断機器と治療機器の開発が望まれる。
- ・ コニカミノルタの細胞チップマイクロチャンバーや、病理画像認識技術の研究開発における PID 等、従来の技術を数桁上回る結果が得られている幾つかのテーマは、今後の展開が多いに期待される割に、事業化計画は普通であり工夫が見られない。もう少し手厚くサポートする方が良い。
- ・ 開発された機器・システムは順次事業化されるべきであるが、膵がんの超早期診断に関しては優先的に機器の実用化と事業化を目指すべきである。また、改善すべき点にも記載したように多種類のがんで成果を検証していくことが重要である。
- ・ プローブ開発についてはいくつかの有力なプローブがあるが、いずれも臨床的有用性が検証されなければ一般臨床には登場できず、一日も早い PMDA との折衝の道をつけることが望まれる。
- ・ CTC のがん超早期診断への応用目標をより明確にする必要性を感じた。がんの超早期診断に関する全てのプロジェクトにおいて、対象となった腫瘍の種類が限られており、今後、多数の腫瘍での検討が必要である。病理画像など認識技術の研究開発では、他の腫瘍における応用以外に正常あるいはがんと前癌病変との鑑別についての技術開発も望まれる。一粒子蛍光ナノイメージングに関しては、早い時期に染色キットの販売、自動免疫染色装置への対応が望まれる。
- ・ 病理画像等認識技術の研究において、本プロジェクトは病理診断の施設間の統一性を計る意味で臨床的意義が高いが、それには、学会のコンセンサスを得る必要がある。
- ・ 高精度 X 線治療機器の開発については、プロトタイプの装置での臨床評価を急ぎたい。特に動体追跡が精度良く作動することを実証したい。
- ・ 画像診断薬は一般的に開発に時間を要するが、本プロジェクトで開発中の薬剤の今後のスピード感のある効率的な開発（選択と集中など）を期待する。
- ・ 単なる受託検査になってしまう恐れもあり、早く PMDA 申請を前提とした相談を受けるべきである。
- ・ 早めに PMDA 相談を受けて臨床試験を実施する。
- ・ 最終的な実用化・事業化という言葉がどこまで考えれば良いかによって異なるが、ぜひ研究レベルで終わるのではなく、保険収載を目指して欲しい。

3. 評点結果



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

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

〈判定基準〉

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

第2章 評価対象事業に係る資料

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	国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 ロボット・機械システム部
-----	---

—目次—

概要	1
プロジェクト用語集	8
I. 事業の位置付け・必要性について	28
1. NEDO の関与の必要性・制度への適合性	28
1.1. NEDO が関与することの意義	28
1.2. 実施の効果（費用対効果）	28
2. 事業の背景・目的・位置付け	30
II. 研究開発マネジメントについて	31
II.1. 事業全体のマネジメント	31
1. 事業の目標	31
1.1. 事業全体の目標	31
1.2. 研究開発の目標	31
1.3. 過去事業の取り組みとその評価	32
2. 事業の計画内容	32
2.1. 研究開発の内容	32
2.2. 研究開発の実施体制	34
2.3. 研究の運営管理	39
II.2. 研究開発項目毎のマネジメント	41
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	41
1. 目標	41
2. 計画内容	41
2.1. 研究開発の内容	41
2.2. 研究開発の実施体制	43
2.3. 研究の運営管理	44
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	44
3. 情勢変化への対応	44
4. 中間評価結果への対応	44
II.2.2. 画像診断システムの研究開発	45
1. 目標	45
2. 計画内容	45
2.1. 研究開発の内容	45
2.2. 研究開発の実施体制	47
2.3. 研究の運営管理	48
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	48
3. 情勢変化への対応	48
4. 中間評価結果への対応	49
II.2.3. 病理画像等認識技術の研究開発	49
1. 目標	49
2. 計画内容	50
2.1. 研究開発の内容	50
2.2. 研究開発の実施体制	51
2.3. 研究の運営管理	53
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	53
3. 情勢変化への対応	53
4. 中間評価結果への対応	54
II.2.4. 高精度 X 線治療機器の研究開発	55
1. 目標	55
2. 計画内容	55
2.1. 研究開発の内容	55
2.2. 研究開発の実施体制	57
2.3. 研究の運営管理	58

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	58
3. 情勢変化への対応	58
4. 中間評価結果への対応	58
II.3. 情勢変化への対応	58
1. 補正予算に伴う予算措置	58
2. 開発成果創出促進制度を活用した予算措置	59
3. 医療分野の研究開発関連の調整費を活用した予算措置	60
4. その他の対応	61
4.1. 研究開発の前倒し・テーマの絞込み	61
4.2. ユーザーフォーラムの開催等	61
5. 中間評価結果への対応	61
6. 評価に関する事項	65
III. 研究開発成果について	66
III.1. 事業全体の成果	66
III.2. 研究開発項目毎の成果	69
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	69
2.2. 画像診断システムの研究開発	77
2.3. 病理画像等認識技術の研究開発	93
2.4. 高精度 X 線治療機器の研究開発	101
IV. 実用化・事業化の見通しについて	156
1. 事業全体の実用化・事業化の見通し	156
2. 研究開発項目毎の実用化・事業化の見通し	157
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	157
2.2. 画像診断システムの研究開発	161
2.3. 病理画像等認識技術の研究開発	164
2.4. 高精度 X 線治療機器の研究開発	168
(添付資料)	169
・イノベーションプログラム基本計画	169
・プロジェクト基本計画	177
・技術戦略マップ（医療機器分野の技術ロードマップ）	189
・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）	193
・特許論文等リスト	200
(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	200
(2) 画像診断システムの研究開発	208
(3) 病理画像等認識技術の研究開発	224
(4) 高精度 X 線治療機器の研究開発	242

概要

	作成日	平成 27 年 7 月 24 日	
制度・施策 (プログラム) 名	健康安心イノベーションプログラム/ がん超早期診断・治療機器総合研究開発プロジェクト		
事業 (プロジェクト) 名	がん超早期診断・治療機器の総合研究開発	プロジェクト番号	P10003
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 君島達也 (平成 24 年 10 月～平成 27 年 2 月) バイオテクノロジー・医療技術部 澤井秀樹 (平成 26 年 4 月～平成 27 年 2 月) バイオテクノロジー・医療技術部 平林集 (平成 24 年 10 月～平成 26 年 8 月) バイオテクノロジー・医療技術部 磯ヶ谷昌文 (平成 23 年 10 月～平成 26 年 3 月) バイオテクノロジー・医療技術部 森本幸博 (平成 23 年 10 月～平成 24 年 9 月) バイオテクノロジー・医療技術部 斉藤泰男 (平成 22 年 7 月～平成 23 年 9 月) バイオテクノロジー・医療技術部 江川邦彦 (平成 22 年 7 月～平成 23 年 3 月)		
0. 事業の概要	より早期にがんを発見し、治療方針を決定するための情報を獲得し、侵襲性の低い治療法の選択を可能とする技術開発を行い、がん患者の生存率や QOL の向上に貢献する。 プロジェクトを構成するサブプロジェクトは下記の通り。 (1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発 (2) 画像診断システムの研究開発 (3) 病理画像等認識技術の研究開発 (4) 高精度 X 線治療機器の研究開発		
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>近年、我が国は高齢化・生活習慣の変化に伴い、がんによる患者数・死者数は増加傾向にあり、平成22年現在、約3人に1人の死因ががんである現状にあり、早期診断・治療技術の開発・普及による患者のQOL向上が喫緊の課題となっている。これらの現状に対して、平成19年4月に施行された「がん対策基本法」では、がんに関する研究の推進と成果の普及・活用が今後のがん対策の重要な柱のひとつと位置付けている。また、政府の新成長戦略においてがんはライフ・イノベーション分野の重点疾患と位置付けられ、コンソーシアム体制による研究体制・予算の重点投入課題であると位置付けている。さらに、がんの早期診断・早期治療技術の開発は、「健康安心イノベーションプログラム」に定められた、「医療機器の開発による疾患の早期診断・適切な治療法の提供」にも位置付けられ、本事業で開発された機器・システムは健康安心社会の実現、また医療機器分野の産業競争力の強化に寄与するものである。</p> <p>本プロジェクトでは、肺がん・肝がん・膵がん等、がんの中でも死亡者が多く、かつ5年生存率が低いがんを対象とし、健康診断レベルでのがん診断・がん組織の経時的なモニタリング・確度の高い病理組織診断・早期がんに対する正確な治療をそれぞれ実現すべく、それぞれの目的に対するサブプロジェクトを策定し、プロジェクトを実施している。本プロジェクトの運営にあたっては、ハイリスクな装置開発を担当する企業のみならず、臨床観点からの助言を行う大学等の役割が不可欠であり、これらの機関をつなげ医療産業分野の競争力向上を担う NEDO の支援体制が必要である。</p>		
II. 研究開発マネジメントについて			

<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の要素技術の開発、プローブによる性状診断技術の開発、早期診断を実現する機器の基礎技術の提案。高信頼性・高効率な病理診断支援に必要な技術・システム化のための要素技術開発。X 線治療に必要な基盤技術の確立、要素技術 1 つ以上について目的がん治療の提案・検証評価。</p> <p>最終目標（平成 26 年度末）；血中がん分子・遺伝子診断のための検体前処理プロセスを統合した装置の完成、病理診断支援に必要な技術・判定自動化装置の完成。また、臨床研究を開始できる画像診断用プローブの完成、及び MRI と同時撮像が可能な PET 装置のプロトタイプの実現。X 線治療機器のトータルシステムの完成及び臨床適用のための検証を実施するとともに機器の FDA 申請の完了。</p>						
<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>検出条件検討・検出システム試作</p>		<p>臨床サンプル評価・改良</p>	<p>大規模臨床サンプル評価・改良</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>有効性評価・改良</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>スクリーニングシステム改良</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>トータルシステム改良</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</p>	<p>668</p>	<p>1,798 (補正予算: 1,097)</p>	<p>1,131</p>	<p>1,109</p>	<p>1,267</p>	<p>5,973</p>	<p>(医療分野調整費: 200)</p>
<p>開発成果創出促進財源</p>	<p>0</p>	<p>50</p>	<p>152</p>	<p>85</p>	<p>0</p>	<p>287</p>	
<p>総予算額</p>	<p>668</p>	<p>1,848</p>	<p>1,282</p>	<p>1,194</p>	<p>1,267</p>	<p>6,260</p>	
<p>(委託)</p>	<p>466</p>	<p>1,466</p>	<p>979</p>	<p>839</p>	<p>1,053</p>	<p>4,803</p>	
<p>(共同研究) : 負担率 2/3</p>	<p>203</p>	<p>382</p>	<p>304</p>	<p>355</p>	<p>213</p>	<p>1,456</p>	
<p>開発体制</p>	<p>経産省担当原課</p>	<p>商務情報政策局 ヘルスクエア産業課 医療・福祉機器産業室</p>					
	<p>プロジェクトリーダー</p>	<p>プロジェクトリーダー：山口大学名誉教授 加藤紘 サブプロジェクトリーダー：</p>					

		<p>(1) 和歌山県立医科大学内科学第三講座講師 洪 泰浩</p> <p>(2) 京都大学大学院薬学研究科教授 佐治英郎</p> <p>(3) 慶應義塾大学医学部教授 坂元亨宇</p> <p>(4) 北海道大学大学院医学研究科教授 白土博樹</p>
	<p>委託先（再委託先等）・ 共同研究先（再委託先 等）</p>	<p>(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発</p> <p>【委託先】 (独) 国立がん研究センター、(株) オンチップ・バイオテクノロジーズ（東京農工大学（H23））、静岡県立静岡がんセンター（H22～H25）→和歌山県立医科大学（H26）、東北大学（H22～H24）、塩野義製薬（株）、(株) iLAC、東洋紡（株）、山口大学</p> <p>【共同研究先】 東ソー（株）（都立駒込病院（H26））、コニカミノルタ（株）、プレジジョン・システム・サイエンス（株）（H22～H24）、（株）朝日 FR 研究所（H22～H24）</p> <p>(2) 画像診断システムの研究開発</p> <p>【委託先】 京都大学（（独）産業技術総合研究所）、日本メジフィジックス（株）</p> <p>【共同研究先】 （株）島津製作所（（独）放射線医学総合研究所、筑波大学、京都大学）</p> <p>(3) 病理画像等認識技術の研究開発</p> <p>【委託先】 東京工業大学、慶應義塾大学、埼玉医科大学、日本電気（株）、コニカミノルタ（株）、東北大学</p> <p>【共同研究先】 日本電気（株）、コニカミノルタ（株）</p> <p>(4) 高精度 X 線治療機器の研究開発</p> <p>【委託先】 (株) アキュセラ（神戸大学、東京大学、国立国際医療研究センター病院）、（独）国立がん研究センター東病院（サイバネットシステム（株））、北海道大学、京都大学、（株）日立製作所、東京理科大学、東京農工大学、北里研究所、（株）バイタル</p>
<p>情勢変化への対応</p>	<p>平成 22 年度において、難治性がんの診断技術の更なる加速・前倒しのため、補正予算を約 11 億円投入した。これに伴い、X 線治療機器のトータルシステムの完成が 1 年程度前倒し出来た。</p>	

	<p>また、平成 23 年度はプローブ開発の更なる効率化、及び血中循環がん細胞の処理速度の向上の早期に実現するため、「画像診断用プローブの自動合成装置」、「6 色化高速 AD 変換ボード」の開発に対し、総額 5 千万円の加速予算を配賦した。</p> <p>研究開発テーマ「血中がん遺伝子診断システム/装置の開発」については、欧州 SPIDIA プロジェクトの進捗を勘案し、遺伝子調製装置の早期市場化のため平成 24 年度に前倒しで事業を終了し、自社開発に移行した。</p> <p>次に、本プロジェクトの目標である、超早期のがんの診断・治療技術開発について、更なる機能向上を図るため、(1) がんの発症を予測するシステムの開発、(2) 放射線治療の低侵襲性及び治療効果を高める放射線増感剤の 2 項目の開発を追加し、追加事業については平成 25 年 8 月より研究開発を実施した。</p> <p>平成 26 年度には調整費による加速、及び実施項目の追加を行った。具体的には、「画像診断システムの研究開発」サブプロジェクトにおける放射線薬剤の合成法の最適化検討の加速、「病理画像等認識技術の研究開発」サブプロジェクトにおける、1 粒子蛍光イメージングの蛍光検出の更なる高感度化、ナノ粒子染色の多色化、病理診断の高精度化、並びに診断キットの開発、及び「高精度 X 線治療機器の研究開発」サブプロジェクトにおける、治療計画装置の更なる改良に対し、総額 5 千万円の加速予算を配賦した。</p>
<p>中間評価結果への 対応</p>	<p>以下の対処を行い、平成22年度以降の実施計画などに反映した。</p> <p>(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発</p> <ul style="list-style-type: none"> 既に米国で FDA 承認されているセルサーチ・システムとの差別化・優位性を確立するため、EpCAM に依存しない検出や、検出した CTC の分離可能等の技術を確立した。 競争の極めて激しい分野で、極めて革新的な技術を速やかに開発しなければ事業化できない可能性があるため、医療用途に先行して承認の不要な研究用途で早期に事業化を図る方針とした。 3 つの技術の開発を行っているので有望な技術の開発を集中することを考えてはどうかという指摘に対し、開発進捗度合いに合わせて予算に大きく濃淡をつけるとともに、それぞれのシステムが差別化できる独自性を打ち出した開発を行うようにした。 <p>(2) 画像診断システムの研究開発</p> <ul style="list-style-type: none"> フレキシブル PET の研究開発と分子プローブの研究開発がもっと連携すべきとの指摘に対し、分子プローブの研究開発で用いている小動物 MRI とフレキシブル PET を組み合わせ、新規 PET プローブの腫瘍への集積状況を PET/MRI 融合画像で確認した。 分子プローブについては横並びの研究開発ではなく開発戦略の再構築をすべきとの指摘に対し、研究項目を進捗や臨床的要求に応じ研究項目を 3 群に分け、それぞれの最終目標を再設定することにより予算や人材の資源投入にメリハリを付けた運用を行った。 <p>(3) 病理画像等認識技術の研究開発</p> <ul style="list-style-type: none"> 定量病理診断支援システムについては、肝細胞癌をターゲットとした開発を行いながら、幅広い癌種への適用を見据えて汎用化可能となるようシステム化を進めた。 超高感度蛍光性ナノ粒子については、事業化に向けた取り組みを強化することとし、調整費により、蛍光の多色化などナノ粒子の機能強化を行い技術優位性を高めた。

	<p>(4) 高精度X線治療機器の研究開発</p> <p>・ 中間評価結果に基づき、治療計画作成支援技術の開発においては、医療現場ユーザーから専門的意見を反映させながら、治療計画装置の基盤的フレームワークの研究開発、4次元治療計画用補助技術等の研究開発を進めた。</p>	
評価に関する事項	事前評価	平成 21 年度に立ち上げ調査を実施の上基本計画を策定し、公募
	中間評価	平成 24 年度 中間評価実施 担当部：評価部
	事後評価	平成 27 年度 事後評価実施 担当部：評価部
Ⅲ. 研究開発成果について	<p>以下に研究開発項目毎の成果をまとめる。</p> <p>(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発</p> <p>フローサイトメーターを用いた血中循環腫瘍細胞（CTC）検出のための前処理プロトコルと装置の改良を実施し、平成 24 年度での本格的な臨床検体での測定につなげることが出来た。EpCAM をがん細胞表面に発現していない CTC についても高精度検出を可能にする前処理技術を完成させ、現在市販されている装置と比較した性能優位性を確保できる見通しを立てた。</p> <p>また、フィルター法による CTC 前処理技術としては、モデル検体でがん細胞を 1 細胞単位で検出可能であることを示し、細胞チップマイクロチャンバー方式を用いた CTC 前処理技術により、モデル検体の 90%以上を捕捉できることを見出した。</p> <p>遺伝子診断システムについては、RNA サンプルの精製プロトコルを確立し、品質評価用に開発した μTAS デバイス上でサンプル RNA が評価出来ることを確認し、診断用 RNA サンプルの精製・評価を一体化して行えるシステムの試作を完了した。</p> <p>エクソソーム診断では、大腸がん患者血清で有意に高い陽性を示し、陽性の患者は主にステージ I の早期がんであり、従来のマーカーでは陰性であったことから、本エクソソーム診断マーカーの優位性が示唆された。免疫アッセイ一体型小型診断用 MS 機器についても、最終的に 2 機種のプロトタイプを組み上げることができた。</p> <p>乳がん感受性評価システムの研究開発では、乳がん患者 497 人及び対照被験者 1,045 人の末梢血を採取し、乳がんについて感受性評価可能な CNP 領域の同定を行った。CNV 測定機器の開発としては、ヒートブロックの温度を固定し反応容器を回転させることにより加熱・冷却時に発生していた温度変化時間を大幅に削減し得る、リアルタイム PCR が可能な次世代 GENECUBE を作製した。</p> <p>(2) 画像診断システムの研究開発</p> <p>フレキシブル PET のプロトタイプ機を開発し、空間分解能は視野中心及び中心から 100mm 離れた位置で 2.0mm 以下となり目標を達成した。時間分解能の平均は 499ps となり目標を達成した。また、プロトタイプ機を小動物用 MRI と組み合わせ、京都大学薬学部が開発した分子プローブを投与した担がんマウスの PET/MRI 融合画像での腫瘍への集積の描出に成功した。</p> <p>膵がん、肺がん、前立腺がん、低酸素環境に対して、それぞれ GLP-1R と $\alpha v \beta 6$ インテグリン、EGFR と PI3K、PSMA、物理的低酸素環境をそれぞれ標的とした PET 用分子プローブを開発し、それらが高い標的分子への親和性・特異性を有することを見出した。</p> <p>EGFR 標的肺がんイメージングプローブ、$\alpha v \beta 6$ インテグリン標的膵管がんイメージングプ</p>	

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

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

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

定量的病理診断システム開発においては、肝細胞がんを含む全スライド画像として 3,500 枚程度をデータベース化した。また、肝細胞がんのグレーディングにおいては、高い分類精度を有する類洞自動抽出アルゴリズム・肝線維化数量化アルゴリズムを新たに開発し、定量的病理診断システムのプロトタイプを構築した。肝細胞がんのおおよそ 700 症例で、そのプロトタイプの性能評価を行ったところ、目標である FN 値 10%以下で肝細胞がんを検出できることを確認した。

1 粒子蛍光ナノイメージングによる分子病理診断技術として、高輝度を有する蛍光剤を含む蛍光抗体を用い、ヒト乳がん組織に対する Her2 タンパク質の発現量計測が有効であることを示した。また、組織染色と同一切片上での組織観察を可能とする技術を開発し、これを観察できる高精度蛍光顕微鏡のプロトタイプを作成した。次に、超高輝度蛍光性ナノ粒子を開発し、これを適用することで汎用蛍光顕微鏡での標的タンパク質の検出を可能とした。また、異なる蛍光波長を有するナノ粒子を開発し、2 種類の標的タンパク質に対する 2 重染色による検出の基本的技術の開発に成功した。

(4) 高精度 X 線治療機器の研究開発

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

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

IV. 実用化、事業化の見通しについて	以下の本プロジェクトの成果によって、予後の悪いがん種を対象に、更なる早期段階での診断・より多くの患者に対する低侵襲治療が可能になり、がんによる死亡者数の低減と患者の QOL 向上に寄与することを目指す。
---------------------	---

	<p>(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発</p> <p>本事業で開発する血中循環腫瘍細胞を検出するシステムは、現在販売されているシステムと比しても対象がんを拡大し、かつ高精度に検出できる見通しである。このような装置を研究用途から医療用途へ順次展開し、プロジェクト終了後に事業化を図る見通しである。</p> <p>また、遺伝子解析用の検体調製・評価を実現するシステムについては、欧米のがん遺伝子診断及び遺伝子診断の前処理法の標準化の趨勢を鑑み、いち早く開発したシステムを世界市場に投入し、品質保証機能の付いた RNA 前処理装置を普及させる見通しである。</p> <p>(2) 画像診断システムの研究開発</p> <p>画像診断技術においては、フレキシブル PET 装置の実現によって、より安価で高精度な形態・性状診断が可能になると想定され、これに用いる分子プローブについても、大動物による有用性評価が完了すれば、企業による実用化評価フェーズへスムーズに移行できると期待される。診断技術で見出したマーカー分子については、単にがん診断を実現するだけでなく、抗がん剤の治療耐性診断等、より広い観点でがん対策への展開が期待される。</p> <p>(3) 病理画像等認識技術の研究開発</p> <p>病理診断システムについては、新たな客観的病理診断指標を形態・分子両方の観点から提供できることが期待される。いずれのシステムについても、その実現には臨床拠点からの臨床検体による評価が必須である。本プロジェクトに参画している臨床機関の協力体制及び臨床機関からの評価を経て、プロジェクトとしての臨床意義を十分に示し、参画企業の自社開発・製品化の早期実現が期待される。</p> <p>また、1 粒子蛍光ナノイメージングについては、超高輝度蛍光ナノ粒子による高感度・高ダイナミックレンジで標的タンパク質などのマーカー分子の検出・定量が可能となる基盤的技術である。本技術による定量法は、診断の高精度化に寄与できることはもちろん、創薬分野への展開が期待できる。</p> <p>(4) 高精度 X 線治療機器の研究開発</p> <p>本プロジェクトで開発する X 線治療装置は、リアルタイムで照射部分を確認でき、追跡照射ができる世界最高精度を有する治療装置であり、微小がんに対する早期治療を低被曝で実現出来る見通しであり、通院治療による効率的・低侵襲ながん治療の実現が期待される。目標とする性能の X 線治療装置の開発を完了し FDA 申請を完了した。今後、薬事申請も予定しており、数年後には上市される見通しである。</p>	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	平成 22 年 3 月 作成
	変更履歴	平成 26 年 1 月 健康・医療戦略推進本部が設置され、各省連携により、医療分野の研究開発を政府一体で推進することになったことを踏まえた改訂。

プロジェクト用語集

(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

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。

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。

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。

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。

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。

【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】

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。血管新生及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。

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) 及び全生存率 (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。

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】

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。

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。

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。

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 ($\lambda_{\text{ex}}=495 \text{ nm}$ 、 $\lambda_{\text{em}}=520 \text{ nm}$) を発する。

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。

PE (Phycoerythrin)

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。

エッチング

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

コールターカウンター (Coulter Counter)

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。

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。

スピニングコート

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。

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。

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、画像様露光・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。

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及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。

【血中循環がん細胞の高感度検出技術開発】

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®)、及び検査試薬類からなる。

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。

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

サイトメトリー

細胞を解析する手法の一般用語。フローサイトメトリー (FCM) とイメージングサイトメトリー (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。

【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】

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。

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。

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。細胞の有無及び形状判定に利用される。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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かわるため、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。

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。

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。

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。

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継ぎまでを 1 つの代とする。

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。

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。

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。

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。

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。

脱核

本来細胞内に存在する核が、細胞外へ出ている状態。

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。

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。

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。

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層を形成することを利用して目的物を分取する方法。

【小型診断用質量分析装置の開発によるエクソソーム診断】

CD147

CD147 は、イムノグロブリンスーパーファミリーに属し、2 つのイムノグロブリン様ドメインを持つ膜糖蛋白質。CD147 は、各種の癌細胞やストローマ細胞で高発現しており、細胞外マトリックスメタロプロテアーゼの発現を誘導する (EMMPRIN) ことで、血管新生・浸潤に関与し悪性腫瘍の発達に重要な役割を果たしていると考えられている。CD147 の N 末端イムノグロブリン様ドメインを含む EMMPRIN フラグメント (22KDa) は、メタロプロテアーゼによって切断を受け、可溶性の CD147 として分泌されることが報告されています。いくつかの癌細胞株の培養上清には可溶性 CD147 が検出されることが知られている。本プロジェクトでは、大腸がん細胞の分泌するエクソソームの表面にこの

CD147 分子がアンカーしている事を見いだしている。

CD9

CD9 抗原 (p24) は分子量 24kDa の単鎖膜タンパクで、CD63、CD81、CD82、CD37、CD53 などの分子をはじめとする、テトラスパン (TM4) スーパーファミリーに属する。CD9 抗原は、4 つの膜貫通ドメインを持ち、N 末端と C 末端がともに細胞内にある構造をとる。CD9 分子は、VLA (Very Late Activation) インテグリン分子や HLA-DR などの分子と関連しており、細胞間の接着やシグナル伝達、細胞の運動能に関与すると考えられている。また、CD9、CD63、CD81 等のテトラスパニン類は、エクソソームの表面分子としてよく知られている。

イムノビーズ法

抗体を様々な方法で付着させたビーズによって、特定の抗原を検出する手法。個々で言うビーズとは、一般的に磁性体ビーズがよく用いられ、付加した抗体によってトラップされた抗原を含む物体を効率よく回収する場合に有用である。

エクソソーム

エクソソームとは細胞外分泌顆粒、つまり **extracellular vesicle** (EV と略す) の一部の名称であり、基本的には直径 30~100nm の顆粒で、様々な細胞から分泌される。外殻は脂質二重膜層からなり、その中には microRNA、mRNA、タンパク質等の様々な情報伝達物質が内包されていること、及び細胞間でエクソソームはやり取りされる事から、細胞間コミュニケーションのツールとしての役割が予想されている。さらに、疾患では、このエクソソームの外側あるいは内側の情報物質の種類と量の変動する事から、特定に疾患の検出や予後予測に役立つ事が示唆されている。

質量分析装置

質量分析法 (Mass Spectrometry, MS と略す) は、極めて少量の試料 (1mg 以下、最低必要量は 1 mmol/l の溶液が数 μ l あれば測定可能) で、信頼性のある分子量を測定する方法である。実際には試料を高真空下、適当な方法でイオン化し、そのイオンを電磁的に分離して検出を行う。元素分析と MS を組み合わせれば、試料の分子式が決定できる。

試料中の物質が予想できるときは、標品の質量スペクトルと比較することにより、その物質の同定にも使用できる。また、特徴的な同位体存在比を示す原子—例えば塩素、臭素、セレン—などは質量スペクトルのピーク分布から、これらの原子の存在及び個数が予測できる。

MS の基本原理は、イオンが磁場の中を通過すると、イオンに横向き力が働き、そのイオンの持っている質量数に応じて軽いイオンほど曲げられやすいという性質に基づいている。

【血中分子・遺伝子診断のための基礎技術の研究開発／がんの発症を予測するシステムの開発／乳がん感受性評価システムの研究開発】

コピー数多型 (copy number variation, CNV)

DNA 多型の一つであり、数百から数万塩基を 1 単位 (コピー) とする DNA コピー数の個人差をコピー数多型という。これまでに自閉症や腎臓病などいくつかの病気との関連が証明されている。

デジタル PCR

PCR 反応液を 2 万個のドロップレット（小水滴）に分け、サーマルサイクラーを用いてターゲット遺伝子（コピー数：未知）とリファレンス遺伝子（コピー数：2）の PCR を行った後、蛍光ドロップレット数をカウントする（デジタルカウント）。リファレンス遺伝子とターゲット遺伝子の蛍光ドロップレット数を比較することで、ターゲット遺伝子のコピー数絶対値の計測が可能となる。

リアルタイム PCR

目的の DNA に対するプライマーを用いて PCR を行い、PCR 増幅産物量を蛍光強度として検出する方法。目的の DNA 量が多く存在すれば少ない PCR のサイクルで蛍光が検出され、目的の DNA 量が少なければより多くの PCR サイクルが蛍光の検出に必要となる。このため、蛍光を検出できるサイクル数により、目的の DNA 量を相対定量できる。

リアルタイム PCR (TaqMan-probe 法)

リアルタイム PCR の蛍光物質として、TaqMan-probe を用いる方法。TaqMan-probe は 5'末端にレポーター色素、3'末端にクエンチャー色素を持ち、両色素は物理的に近い距離に存在するため、そのままでは蛍光共鳴により消光する。PCR 反応が進み、目的の産物が増幅されると TaqMan-probe は PCR 増幅産物にアニールし、伸長反応時に taq ポリメラーゼが持つ 5'-3'エキソヌクレアーゼ活性により分解され、TaqMan-probe が 5'側から分解され、両色素の物理的な距離が大きくなる。そのため PCR 産物の量に応じてレポーター色素からの蛍光が検出される。

リアルタイム PCR (Q-probe 法)

リアルタイム PCR の蛍光物質として、Q-probe を用いる方法。Q-probe は 5'末端及び／または 3'末端プローブに蛍光色素を持ち、PCR 反応前は蛍光を発している。PCR 反応が進み、目的の産物が増幅されると Q-probe は PCR 増幅産物にアニールし、G 塩基の作用によって消光する。そのため PCR 産物の量に応じて蛍光強度が変化する。

(2) 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】

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

【がんの特性識別型分子プローブの研究開発】

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。

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 などのポジトロン（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 (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。

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。

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。

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。

(3) 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】

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。

ICC

International Color Consortium (国際カラーコンソーシアム) の略で、カラー画像機器間でデバイスに独立な色再現を可能とするカラーマネージメントシステムの普及を目的とした業界団体。最近医用画像における色を扱う作業部会が活動しており、病理画像は重要テーマとして審議されている。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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、本邦並びにアジアでの頻度が高い。

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。

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タと呼び、集合を適当なクラスに分類すること。

決定木モデル

機械学習アルゴリズムの一種であり、与えられたデータの分類規則を木構造で表現したもの。分類規則が視覚的に表現可能であるため、比較的人間に理解しやすい形で規則が得られる。

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。

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。

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。

線維化

何らかの疾患により組織が破壊された際、再生が行われず、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。

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）

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

【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】

DAB 法

免疫抗体を用いて、組織標本中の抗原を検出する組織学（組織化学）的手法である免疫染色（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。

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。

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。

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。

(4) 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】

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 (センチグレイ)

放射線の線量の吸収単位。

CTV (Clinical target volume)

臨床的標的体積。GTV 及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 (メガエレクトロンボルト)

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。リニアック及び 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、及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。

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。

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。

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 の金の粒を標的部位近傍に埋め込み、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。

コリメータ

X 線を一定の方向に絞るための装置。

サイドカップル

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

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。

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）及び 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。

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。

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。

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。

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）。

半導体モニター

半導体を使ってX線を測定できる装置。

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。

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。

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。

4 パイ治療

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、4 パイ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。

【放射線治療の低侵襲性及び治療効果を高める放射線増感剤の開発】

CT

Computed tomography。X線を利用して断層画像を得る。

Performance status

治療前の主訴を 3 とした場合の、その後の変化スコア。完治を 0 とした 4 段階設定した。

SQAP

SulfoQuinovosylAcyl-Propanediol の略。ウニや海藻からとられた天然物由来の低分子化合物。細胞毒性は低いが腫瘍組織に滞留し、放射線増感効果を持つ。

Tomotherapy

X 線を用いた放射線治療装置。原体照射法の応用である強度変調放射線治療（IMRT）及び画像誘導放射線治療（IGRT）を併用して治療を行う。CT 装置と一体化された IMRT 専用の放射線治療装置及びその稼動コンピューター・システムである。

自然発症腫瘍動物または担癌動物

腫瘍細胞を摂取し人工的に腫瘍を発生させた実験動物ではなく加齢により自然発生した腫瘍をもつ動物のこと。

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

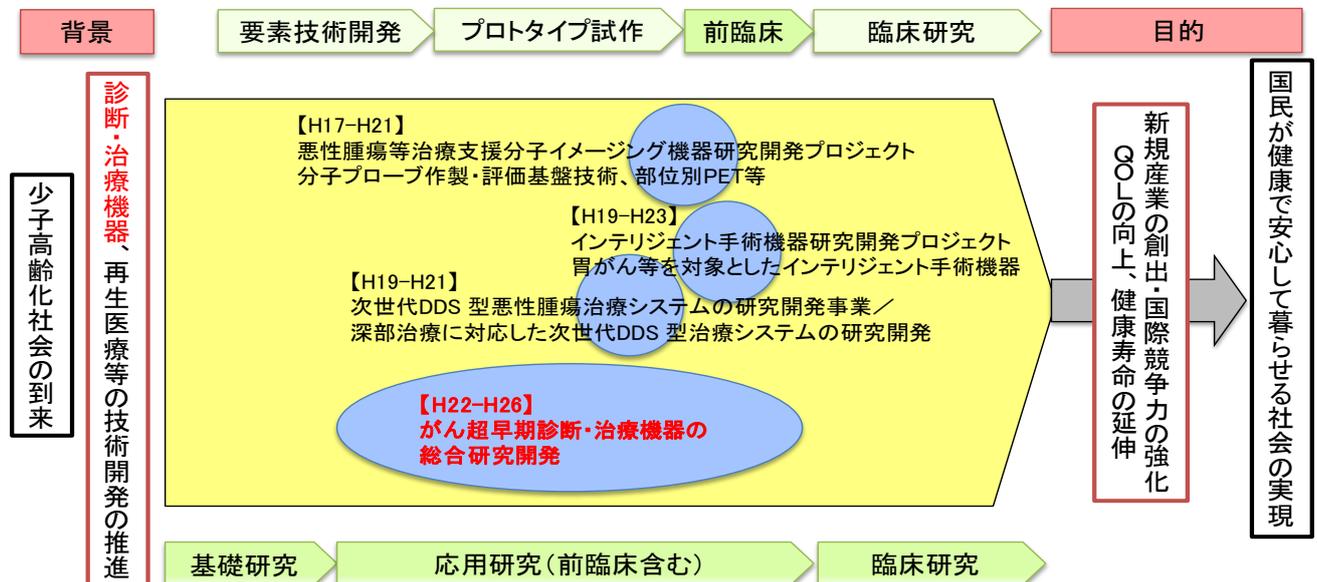
1.1. NEDO が関与することの意義

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、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・治療技術を確立する必要がある。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、抗がん剤奏効性など、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ことができ、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を確立することが必要である。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

(1) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

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

(2) 画像診断システムの研究開発

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

(3) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

高信頼性・高効率な病理診断支援に必要な技術及び判定自動化装置を完成する。

(4) 高精度 X 線治療機器の研究開発

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

②中間目標（平成 24 年度末）

(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に必要な技術を開発する。

(2) 画像診断システムの研究開発

目標がんを定め、早期のステージで高精度にがんの性状・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。

(3) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

高信頼性・高効率な病理診断支援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。

(4) 高精度 X 線治療機器の研究開発

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

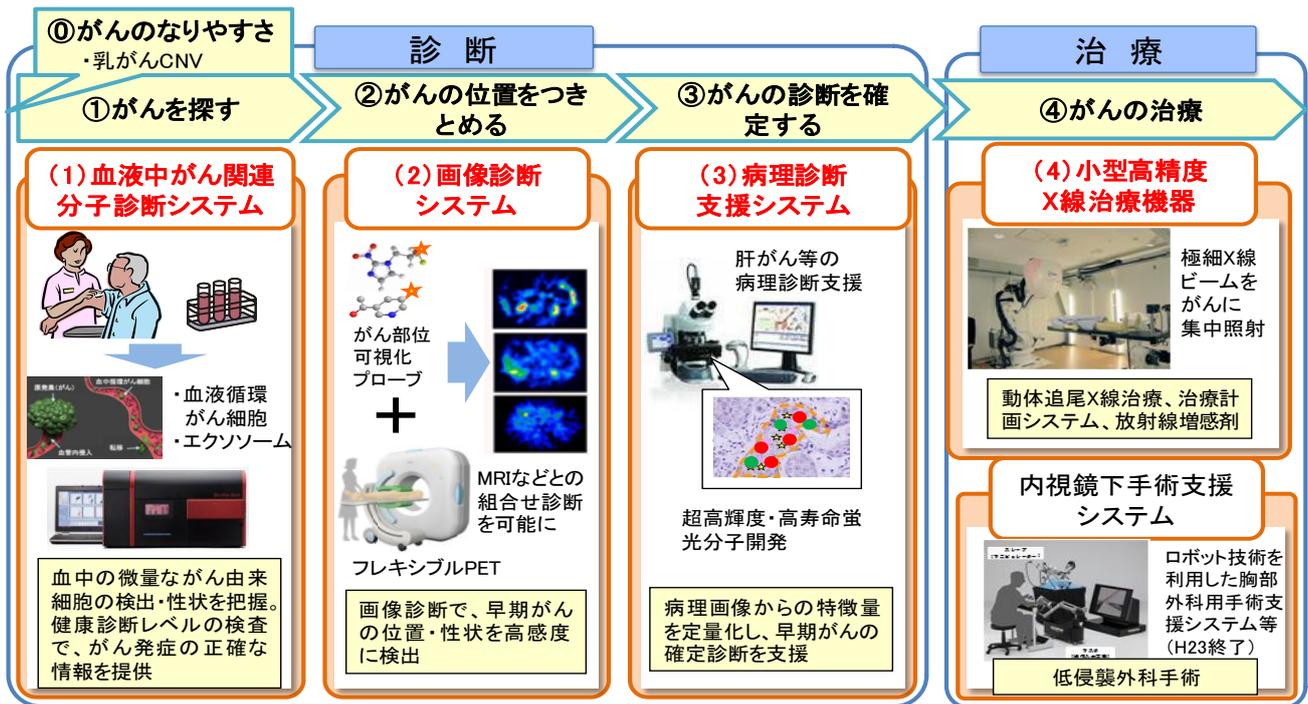
1.3. 過去事業の取り組みとその評価

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 装置を開発した。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した。

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、臨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、CTC 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 CTC 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、CTC を含む細胞集団を回収したのち CTC を高感度検出することで、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。

(エ) 血中循環がん細胞の高感度検出技術開発

CTC 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、及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 PET 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 PET 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及び治療検証技術、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		H22	H23	H24	H25	H26
サブPJ		各種条件検討	原理検証	試作機作製評価	臨床検体を用いた評価・改良 プロトタイプ機作製・評価	
(1) 血中分子・ 遺伝子診断	CTC検出	サンプル前処理技術の開発 試作・モデル血液での検証		臨床サンプル評価	大規模臨床サンプル評価・改良	
	遺伝子診断	遺伝子解析装置試作 処理プロトコル開発		標準装置改良・評価		
(2) 画像診断	フレキシブル PET	フレキシブルPET要素技術開発		原理検証機・ プロトタイプ基本設計	プロトタイプの試作評価・改良	
	分子 プローブ	プローブ設計・合成・評価		モデル動物による安全性評価	実用分子プローブの評価	
(3) 病理診断	定量的 病理診断	病理画像デジタルデータベース構築 形態指標・定量化技術開発		スクリーニングシステムの 試作	デジタルスクリーニングシステム改良	
	1粒子蛍光イ メージング	蛍光分子設計	分子検出技術開発	少数病理検体での 評価	大規模病理検体を用いたシステム改良	
(4) X線治療	X線治療 機器	照射制御・ 動体追尾等	動作試験	統合システム化	システム改良	薬事申請向け データ収集

2.2. 研究開発の実施体制

2.2.1 研究開発の実施体制 その1

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（プロジェクト実施体制図 その 1 参照）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

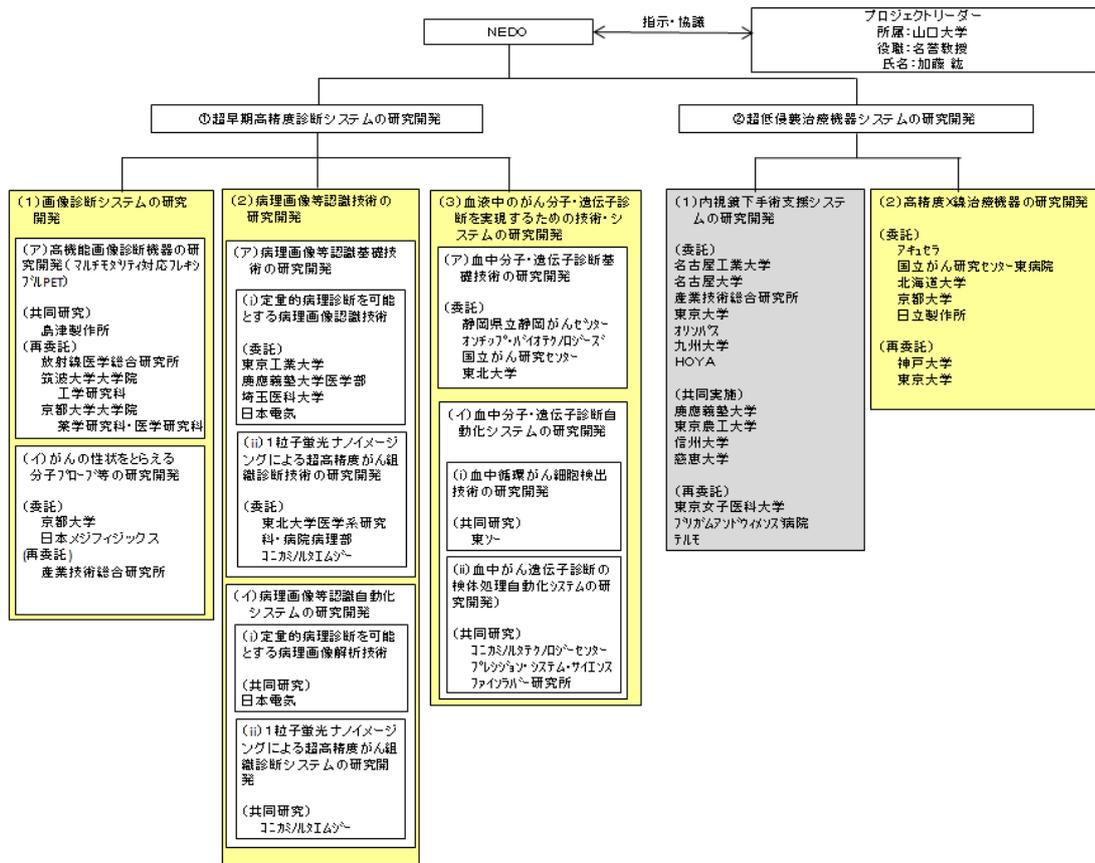
（採択委員名簿）

「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)

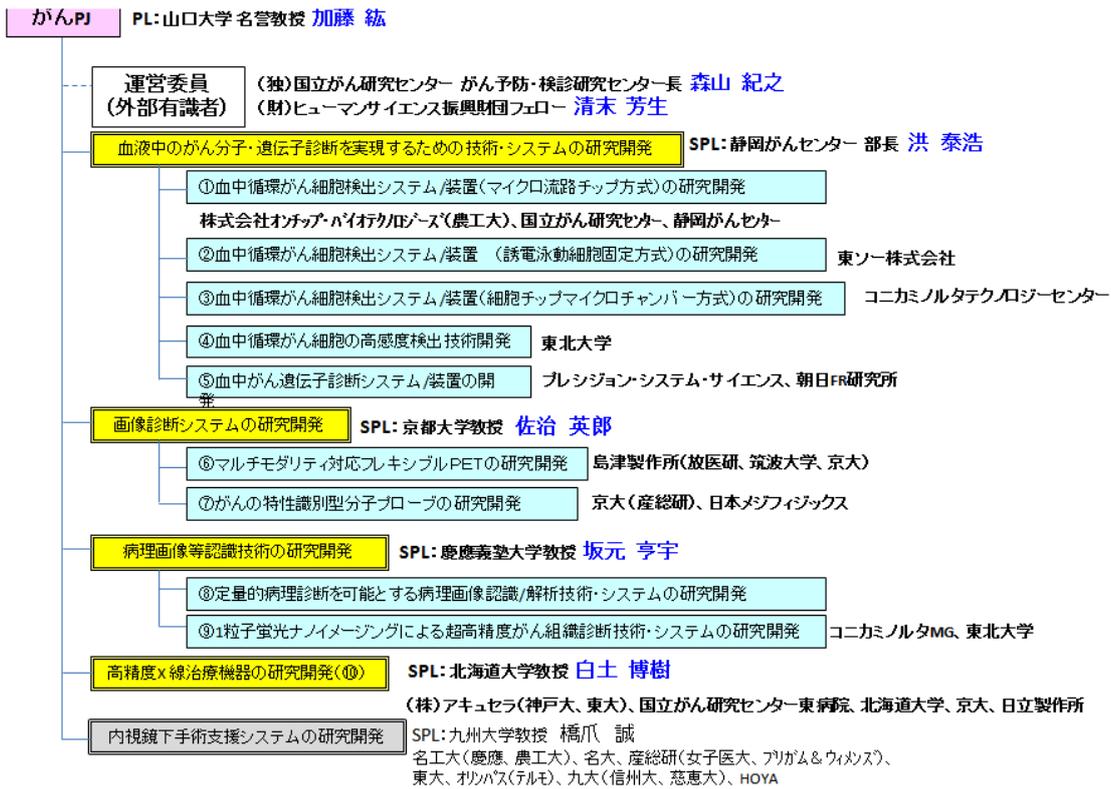
区分	氏名	所属	役職
委員長	森山 紀之	国立がん研究センター がん予防・検診研究センター	センター長
委員長代理	久保 敦司	国際医療福祉大学放射線治療・核医学センター (慶應義塾大学名誉教授)	教授
委員	荒木 不次男	熊本大学 大学院 生命科学研究部保健学系医用画像学分野	教授
委員	伊丹 真紀子	千葉県がんセンター 臨床病理部	部長
委員	井戸 達雄	日本アイソトープ協会	常務理事
委員	犬伏 俊郎	滋賀医科大学 MR医学総合研究センター	教授
委員	遠藤 啓吾	群馬大学医学部 画像核医学・画像診療部	教授
委員	小口 宏	信州大学 医学部附属病院 放射線部	主任診療 放射線技師
委員	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 その1)



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（図：実際の運用に基づくプロジェクト実施体制 その1 参照）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した。

(図：実際の運用に基づくプロジェクト実施体制 その1)



2.2.2 研究開発の実施体制 その2

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、その状態に関するより正確な情報を取得するための診断機器システムと、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治療機器システムの開発を総合的にを行い、がんによる死亡率低下に資することを目的としている。

上記に向けた更なる機能向上を図るため、本プロジェクトに(1)がんの発症を予測するシステムの開発、及び(2)放射線治療の低侵襲性及び治療効果を高める放射線増感剤の2項目の開発を追加することとし、平成25年5月10日から平成25年6月12日の間、本事業への参加を希望する研究機関等を追加公募した結果、プロジェクト全体で9件の応募があり、外部有識者からなる採択審査委員会(追加公募 委員名簿参照)及びNEDOの審査を経て、委託3件の提案を採択した。本プロジェクトの委託先を体制図(プロジェクト実施体制図 その2 参照)に改めた。追加採択事業については、平成25年8月より研究開発を開始した。

(追加公募プロセス)

平成25年5月10日 公募開始：NEDO ホームページによる公募

平成25年5月21日 公募説明会(川崎)

平成25年6月12日 公募締め切り

平成25年7月11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)

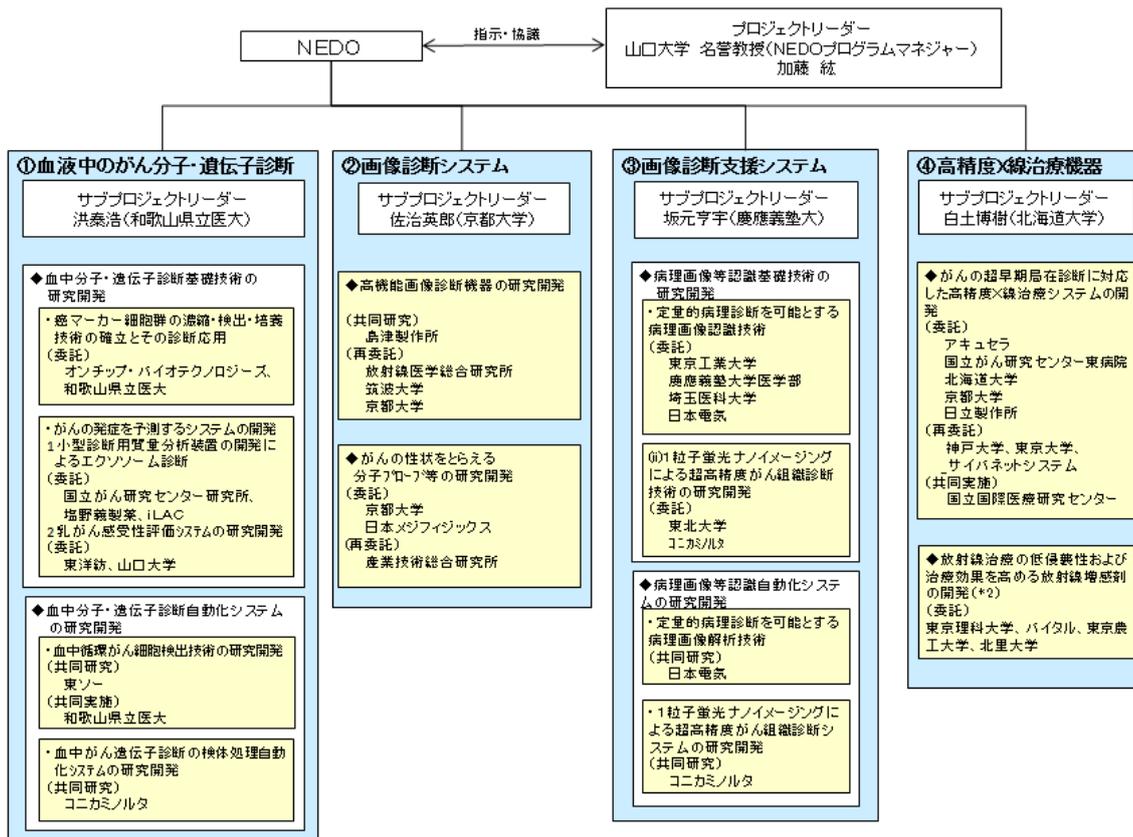
平成25年7月30日 契約・助成審査委員会

(追加公募 採択委員名簿)

がん超早期診断・治療機器の総合研究開発 採択審査委員会 委員 (アイウエオ順)

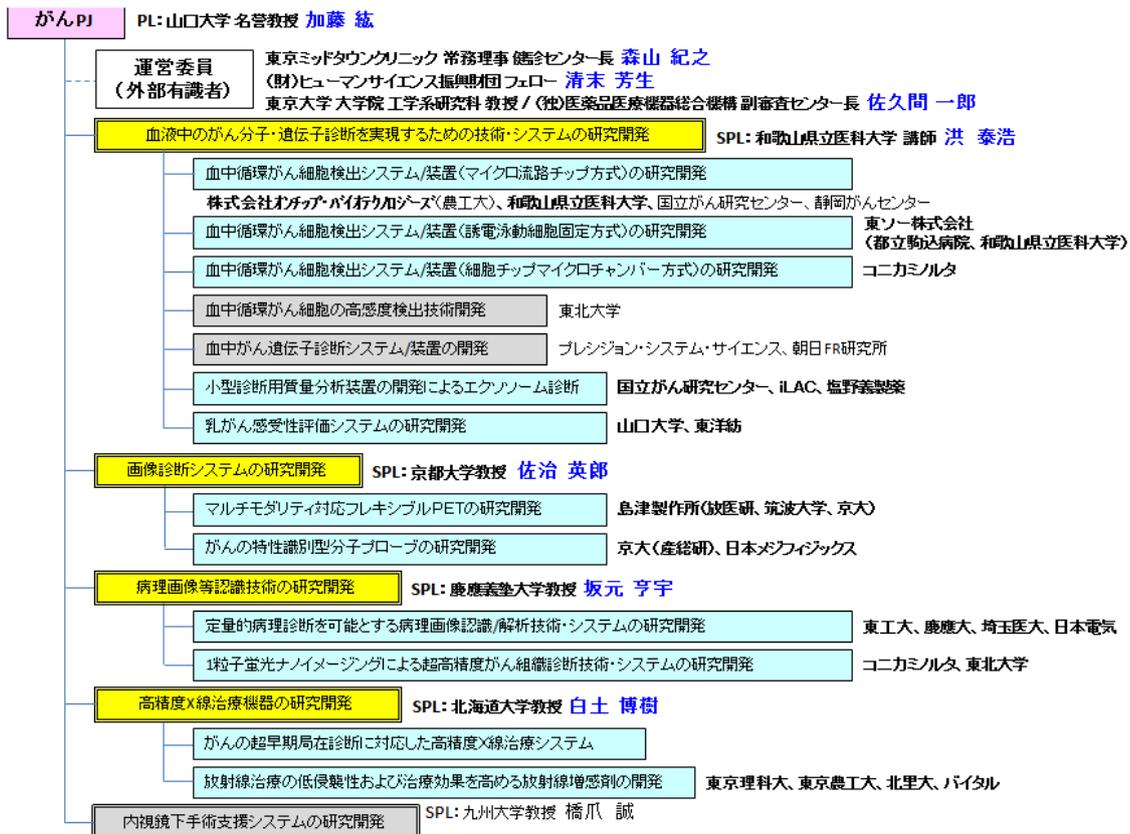
氏名	所属機関	部署・役職
稲澤 譲治	国立大学法人東京医科歯科大学	難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門 教授
清末 芳生	(前) 厚生労働大臣認定 TLO ヒューマンサイエンス技術移転センター	フェロー
佐久間 一郎 (委員長)	国立大学法人東京大学	大学院工学系研究科 附属医療福祉工学開発評価研究センター 教授
蓑原 伸一	神奈川県立がんセンター	重粒子線治療施設整備室 室長補佐
森山 紀之	ミッドタウンクリニックグループ	専務執行役員 東京ミッドタウンクリニック 健診センター長

(プロジェクト実施体制図 その2 (平成26年度:プロジェクト終了時))



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。追加採択後についても、サブプロジェクトリーダーの変更はなく、サブプロジェクト中のテーマ構成は下図（図：実際の運用に基づくプロジェクト実施体制 その2 参照）の通りとして、本プロジェクト終了まで推進した。本プロジェクトの事後評価については、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 その2 (平成26年度：プロジェクト終了時))



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た。また、臨床観点からのアドバイザーとして医療法人社団ミッドタウンクリニック専務執行役員(東京ミッドタウンクリニック健診センター長) 森山紀之氏、企業的・実用化観点からのアドバイザーとして公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団フェロー 清末芳生氏、機器開発・実用化観点からのアドバイザーとして東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻教授 佐久間一郎氏を運営委員とし、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た。

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した。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した。

【サブプロジェクトリーダー一覧】

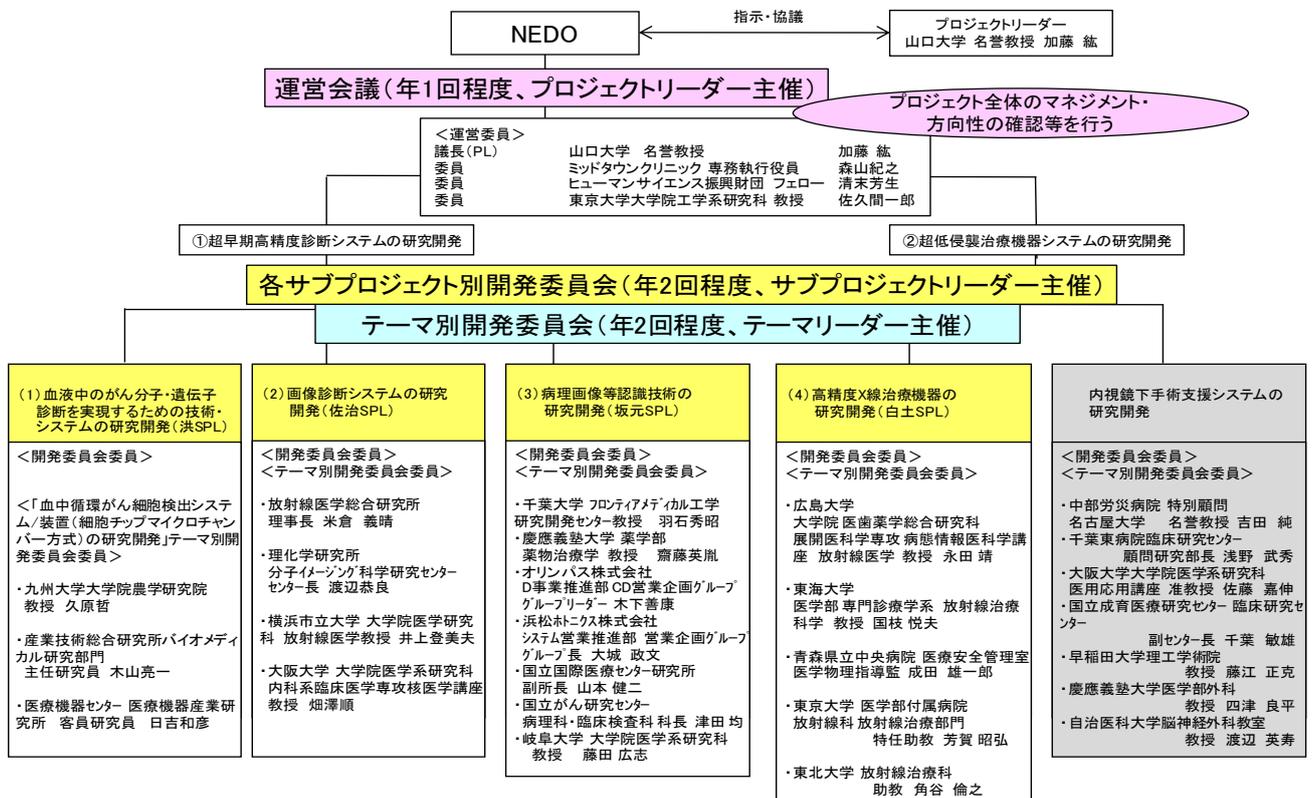
- (1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための装置・システムの研究開発
和歌山県立医科大学講師 洪泰浩氏（平成 25 年度まで静岡県立静岡がんセンター部長）
- (2) 画像診断システムの研究開発
京都大学大学院薬学研究科教授 佐治英郎氏
- (3) 病理画像等認識技術の研究開発
慶應義塾大学医学部教授 坂元亨宇氏
- (4) 高精度 X 線治療機器の研究開発
北海道大学大学院医学研究科教授 白土博樹氏

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した。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、サブプロジェクトリーダー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した。

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 回程度開催した。また、サブプロジェクトとしての議事を運営会議につなげるための事前調整の場として、プロジェクトリーダー・運営委員・NEDO による運営委員会を随時実施した。

(図) 運営会議・開発委員会等の体制



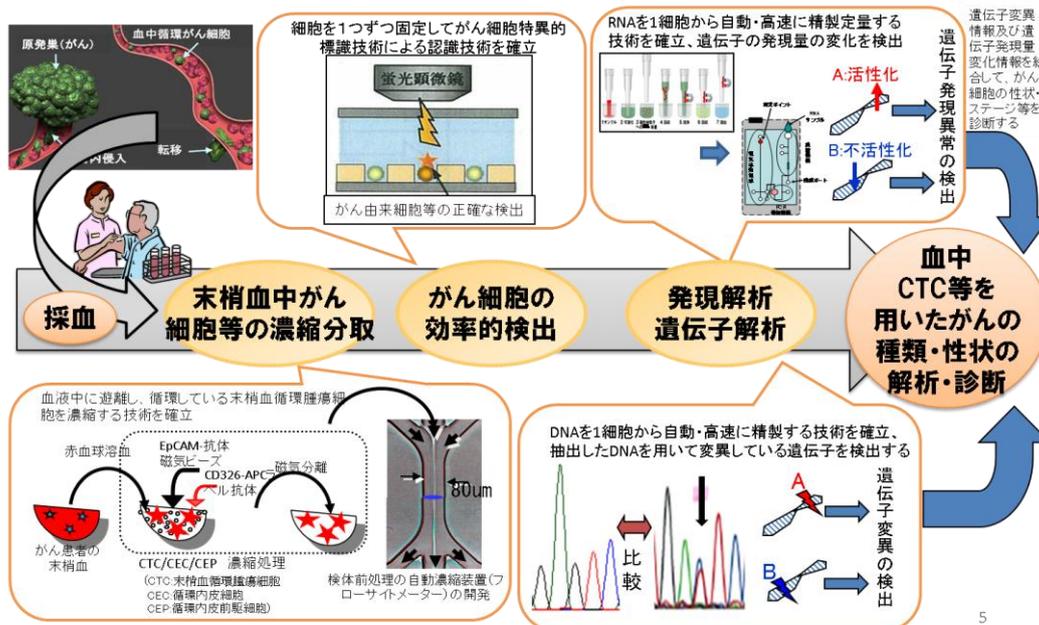
II.2. 研究開発項目毎のマネジメント

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）診断及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法及び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及び解析・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) がんの発症を予測するシステムの開発

本項目では、がんの発症を超早期に予測するためのシステムの開発のために、血液中に存在するエクソソーム及び正常血球細胞を用いてのコピー数多型を用いた検出系の開発及び確立を行う。培養細胞株やバンキング検体での検討において測定系確立のための基盤となるデータを取得し、その後前向きな臨床検体での評価を実施する。加えて、それぞれの検出に最適な測定機器の開発を同時に行うことで、従来の測定機器を用いるよりも、簡便で迅速な測定方法の確立を行う。

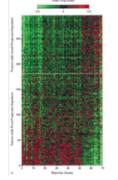
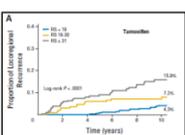
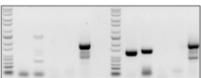
6) 臨床検体を用いての技術検証及び臨床開発

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及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及び国立がん研究センターにおいて実施予定である。5)で開発した測定系を用いて、臨床検体での後ろ向き及び前向きでの評価を行う予定である。これらの検討により、測定系の最適化を行うとともに、従来の腫瘍マーカーとの比較及び試験に参加していただいた症例の長期モニタリングを実施する予定である。これらの臨床試験については、国立がん研究センター及び山口大学を中心に実施する予定である。

血中がん遺伝子診断システム/装置の開発 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～

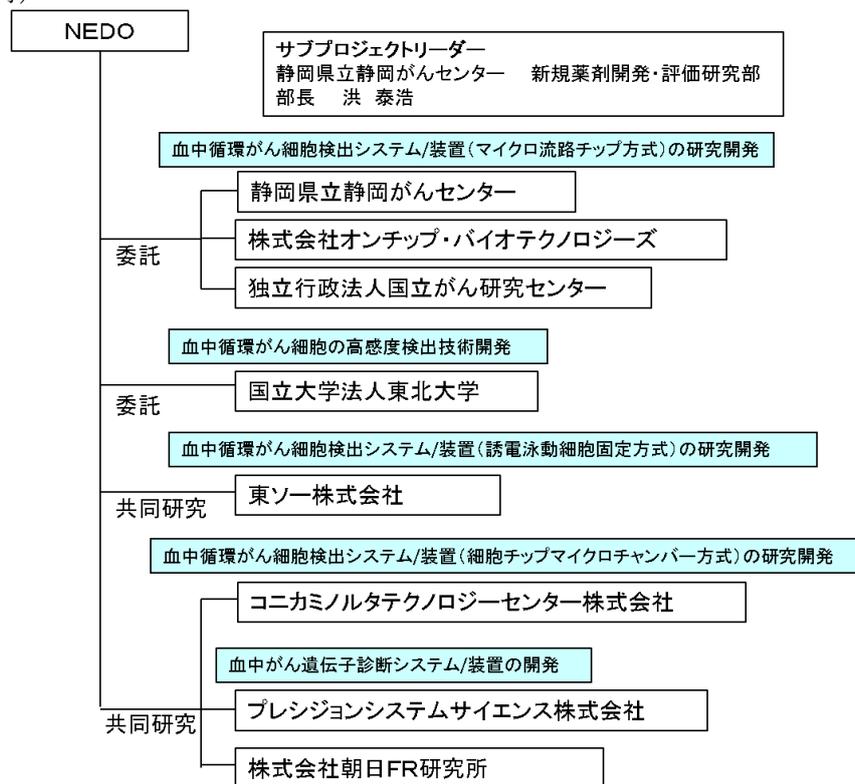
<p>MammaPrint</p>  <p>RNAを用いて、70遺伝子シグニチャーによる早期乳癌患者の術後再発リスクを測定</p>	<p>Oncotype DX</p>  <p>RNAを用いて、21の遺伝子を見ることによって乳がん再発のリスクを測定(大腸がん用も確立)</p>	<p>EML4-ALK遺伝子融合の検出</p>  <p>RNAを用いて、EML4-ALKの各variantをマルチプレックスPCR法により検出する。肺がん治療薬であるクリゾチニブのコンパニオン診断として用いる。</p>	<p>RNAシーケンシング</p>  <p>ゲノムDNAではなくRNAを用いた遺伝子配列解析(遺伝子変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



(予算)

(億円)

テーマ名	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	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	1.1	1.8	1.0	5.2
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	0.7	1.6	0	0	0.6	1.1	0.8	4.8
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	0.2	0	0	0.2	0.4	0.2	1.2
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	0.3	0.8	0	0	0.7	-	-	1.7
小型診断用質量分析装置の開発によるエクソソーム診断	-	-	-	-	-	0.7	1.0	1.7
乳がん感受性評価システムの研究開発	-	-	-	-	-	0.4	0.4	0.8
小計	1.7	3.3	0.1	0	2.7	4.3	3.4	15.5
総計	1.7	3.3	0.1	0	2.7	4.3	3.4	15.5

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及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）診断及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。近年、遊離DNAを用いた診断の開発が進んでいるが、CTCを用いた診断においてはDNAを用いての塩基配列解析の留まらず、細胞を扱うことよりタンパク質レベルでの解析が可能である。特にEGFR、HER2及びPD-L1等のがんの薬物療法の標的もしくは効果予測マーカーの検出ができる可能性があり、今後はこれらの利点を生かした開発をより進めることとした。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。また平成25年度からは、がんの基礎研究において近年注目を集めているエクソソーム及びコピー数多型を用いた早期診断実現の取り組みを開始しており、本テーマは最終的にはがんの診断において最も注目される開発内容を数多く包含するテーマとなっている。

4. 中間評価結果への対応

中間評価において主に以下の3点の指摘を受けた。

- ①既に米国でFDA承認されているセルサーチ・システムとの差別化・優位性の確立がプロジェクト成功に重要である。
- ②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。
- ③同じ目的で3つの技術の開発を行っているが、最も有望な技術の開発に予算や人材の投入を集中する

ことを考えてはどうか。

上記の指摘を踏まえ以下の対応を実施した。

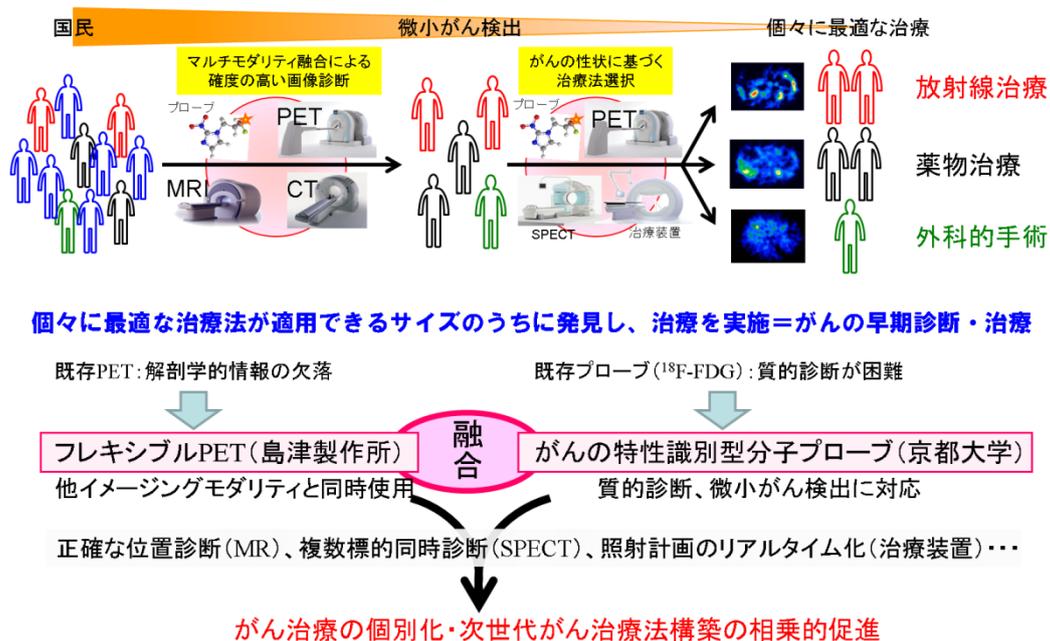
- ①に関しては、非臨床検体及び臨床検体での測定の際には本開発の差別化・優位性の確立のために、先行するセルサーチ・システムとの比較試験を実施し、結果 EpCAM に依存しない検出や、検出した CTC を分離可能等の優位性を確立した。
- ②に関しては、プロジェクト終了後数ヶ月以内に、研究用途として、早期に事業化を図る方針とした。
- ③に関しては、開発進捗度合いに合わせて予算に大きく濃淡をつけるとともに、それぞれのシステムの他との差別化を行うとともに、独自性を打ち出して開発を行うこととした。

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

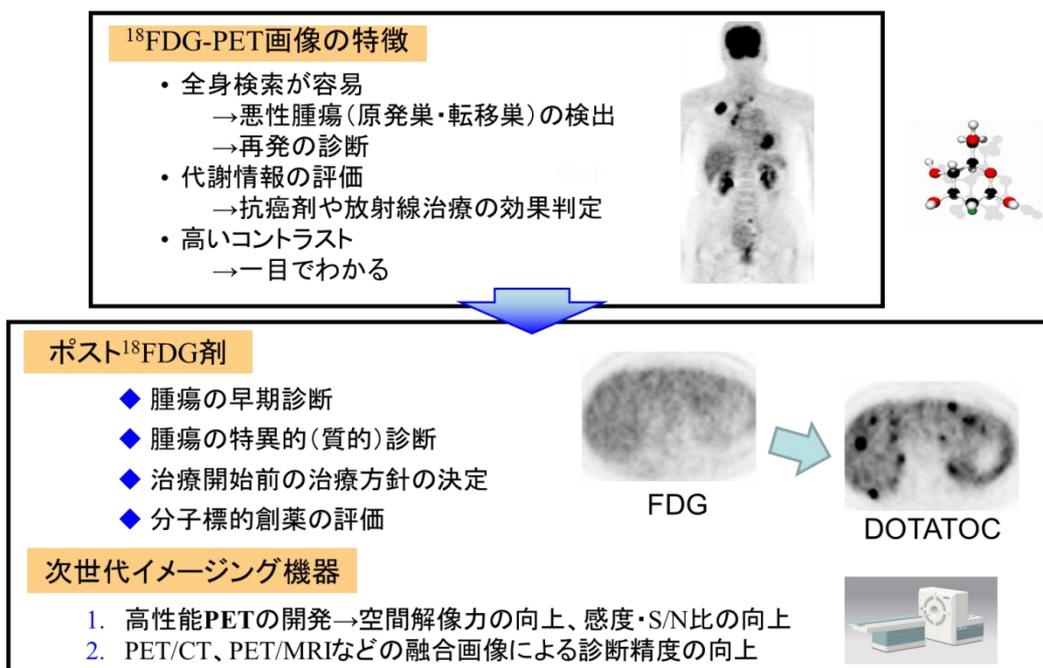
本項目では、検出器を「こ」の字の形状（部分リング）に配置し、組み合わせるモダリティのベッドや被検者のサイズや形状にフレキシブルに対応できることを特徴とするマルチモダリティ対応フレキシブル PET を開発する。検出器には NEDO「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器開発プロジェクト（平成 18～21 年度）」において開発した DOI（Depth Of Interaction）-TOF（Time Of Flight）シン

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

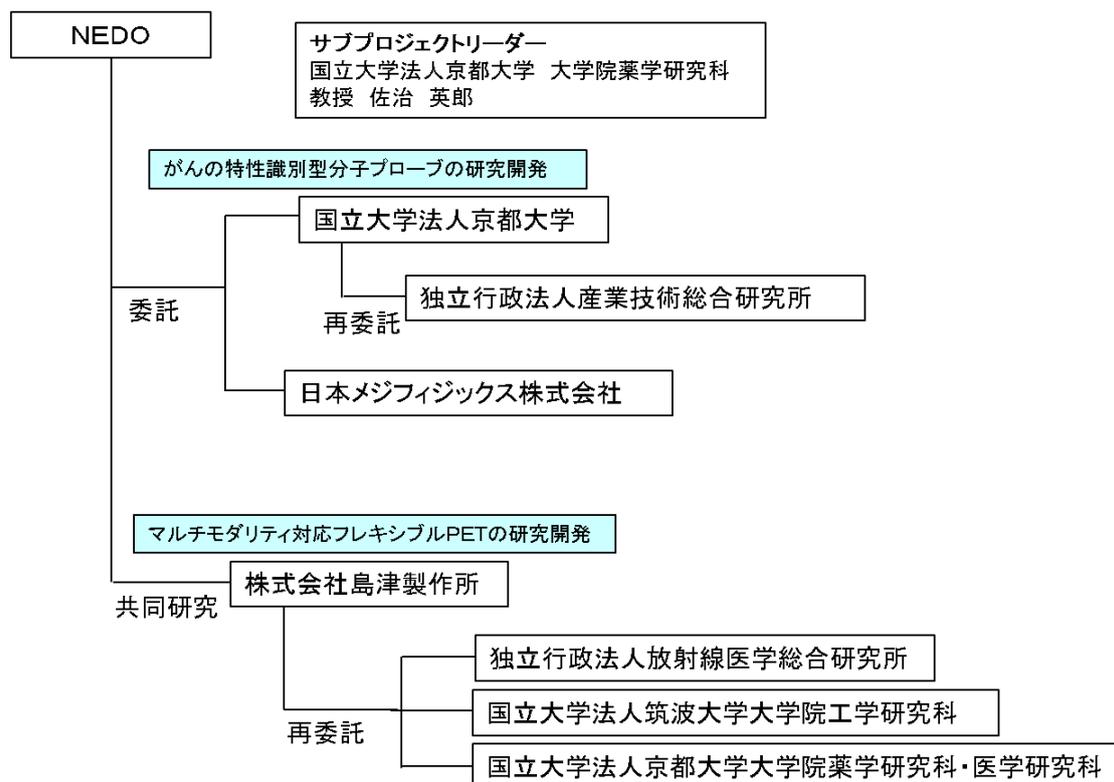
本項目では、がんの性状を高効率的・多面的に捉え、効果的な治療法の決定に寄与するため、PET を中心とし他の画像診断機器（SPECT、MRI）と組み合わせたマルチモダリティイメージングに使用する分子プローブを開発する。膵がん、肺がん、乳がん、前立腺がんを対象としそれぞれの病態メカニズムと治療法特性に立脚した新規プローブを開発する。なお、腫瘍内低酸素領域は固形がんに普遍的に存在し治療抵抗性の元凶となることから、低酸素領域を対象にした分子プローブ候補化合物の設計・合成を行う。更に、光、電磁波、電解反応などを利用した高速・高効率な標識合成法の確立とマイクロリアクターを基盤とした自動合成装置の試作を行い、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)

1) マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発

(単位: 百万円)

委託先名/ 共同研究先名	再委託先名・ 共同実施先名	テーマ	22年度		23年度		24年度	25年度	26年度	合計
			通常予算	補正予算	通常予算	補正予算	通常予算	通常予算	通常予算	
	株式会社島津製作所(※)	マルチモダリティ対応フレキシブルPETの開発	141	0	38	231	204	288	123	1,027
	再委託 放射線医学総合研究所	MRI画像からPET吸収補正データを生成する手法の研究	12	0	12	0	3	3	3	32
	再委託 筑波大学	画像再構成アルゴリズムの研究	1	0	1	0	1	1	1	5
	再委託 京都大学	MRIと組み合わせたPET動物撮像試験	0	0	0	0	2	0	7	9
合計			154	0	51	231	210	292	134	1,073

2) がんの特性識別型分子プローブの研究開発

(単位: 百万円)

委託先名/ 共同研究先名	再委託先名・ 共同実施先名	テーマ	22年度		23年度		24年度		25年度		26年度		合計
			通常予算	補正予算	通常予算	加速予算	通常予算	加速予算	通常予算	25年度 加速予算	通常予算	調整費	
	国立大学法人京都大学	分子プローブの設計・作製・評価	43	177	46	40	63	60	60	60	61	80	689
	再委託 独立行政法人産業技術総合研究所	インビボ評価(病理学的解析)	7	63	7	0	7	0	7	0	7	0	100
	日本メジフィジックス株式会社(※)	分子プローブの安全性評価	1	6	1	0	1	0	3	0	4	0	16
合計			51	246	54	40	71	60	70	60	72	80	804

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）

（平成24年度開催日：平成24年8月29日、平成25年2月1日）

（平成25年度開催日：平成25年8月5日、平成26年3月12日）

（平成26年度開催日：平成26年8月22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となる。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た。他の装置との組合せに対応した薬事が課題となるが、PET装置単体で薬事を取得した後、認証機器同士の組み合わせ医療機器として薬事申請する方法などを検討した。

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た。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、京大病院臨床研究総合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。さらに平成24年度には総額60百万円、平成25年度には総額60百万円の加速予算を投入し、平成26年度には総額80百万円の調整費を投入した。

マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発においては、PET検出器がMRI画像に与える影

響を最小化することも重要である事が明らかとなってきた。そういった背景のもと、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。

がんの特性識別型分子プローブの研究開発においては、多様ながん種に対応する分子プローブの開発及びそれを可能とする合成装置の開発と臨床研究基盤整備の重要性が明らかとなってきた。そういった背景のもと、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。平成 24 年度加速予算により合成効率化に要する機器備品の強化、また、平成 25 年度加速予算により標識合成環境の強化及び整備を行い、分子プローブ開発の推進のためのイメージング環境を整備した。平成 26 年度調整費により臨床用研究合成エリアの整備を行い、PET 臨床研究の推進を図った。

4. 中間評価結果への対応

マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発においては、中間評価結果においてがんの特性識別型分子プローブの研究開発との連携について期待された。そこで、マルチモダリティ対応フレキシブル PET のプロトタイプ機を京都大学の小動物 MRI と組み合わせ、京都大学で開発した 2 種類の新規 PET プローブを投与した担がんマウスの PET 及び MRI 撮像を行ない、腫瘍の性状に応じたプローブ集積が得られていることを PET/MRI 融合画像で確認した。

がんの特性識別型分子プローブの研究開発においては、中間評価結果において各研究項目の横並びの開発ではなく進捗状況や臨床的要求性に応じた開発戦略の再構築が期待されたことから、研究推進にかかるエフォートの再分配とともに検討し、各研究項目を以下の 3 群に分けることとした。すなわち、①研究期間終了後に速やかに院内臨床試験へと展開できるレベルの分子プローブ開発を行う群、②研究期間内に担がん動物でのインビボイメージングを達成するレベルの分子プローブ開発を行う群、③中間評価をもって分子プローブ開発を終了する群、である。①には GLP-1 受容体・PSMA を標的とする分子プローブ、②にはインテグリン $\alpha\beta_6$ ・EGFR・PI3K・物理的低酸素環境を標的とする分子プローブ、③には乳がん・ソマトスタチン受容体・EML4-ALK・HIF-1 存在低酸素環境を標的とする分子プローブ、をあげ、それぞれに平成 26 年度末までの最終目標を再設定した。

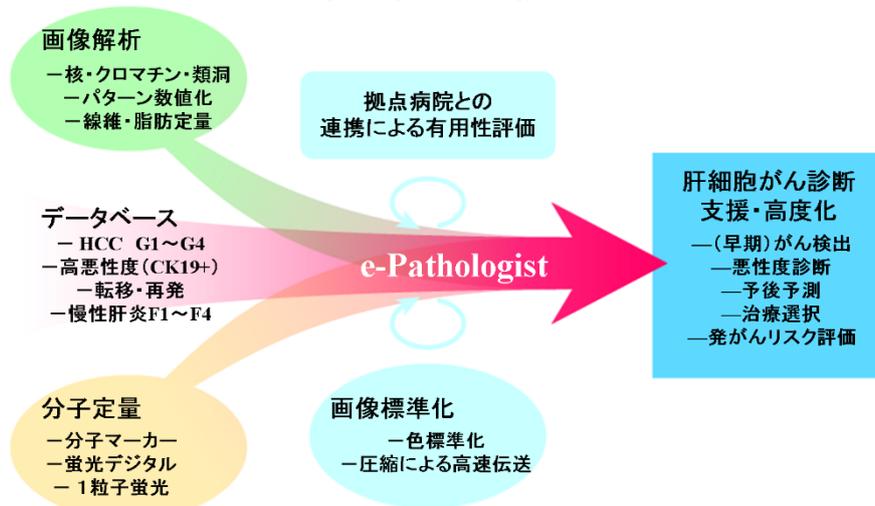
II.2.3. 病理画像等認識技術の研究開発

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、及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pek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。

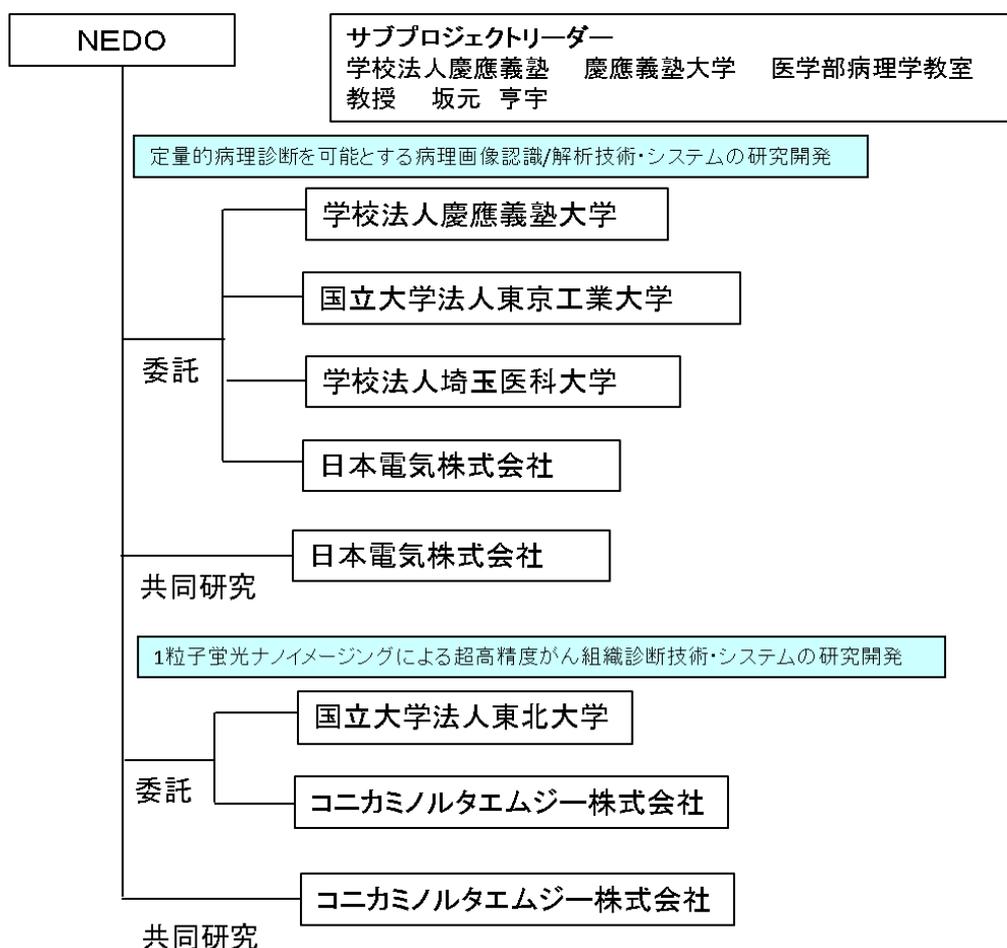
本提案の構想に設計された高輝度蛍光ナノ粒子の開発、特に病理顕微鏡で観察可能な輝度を達成する蛍光体材料の開発を行う。

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) (採択時)



(予算)

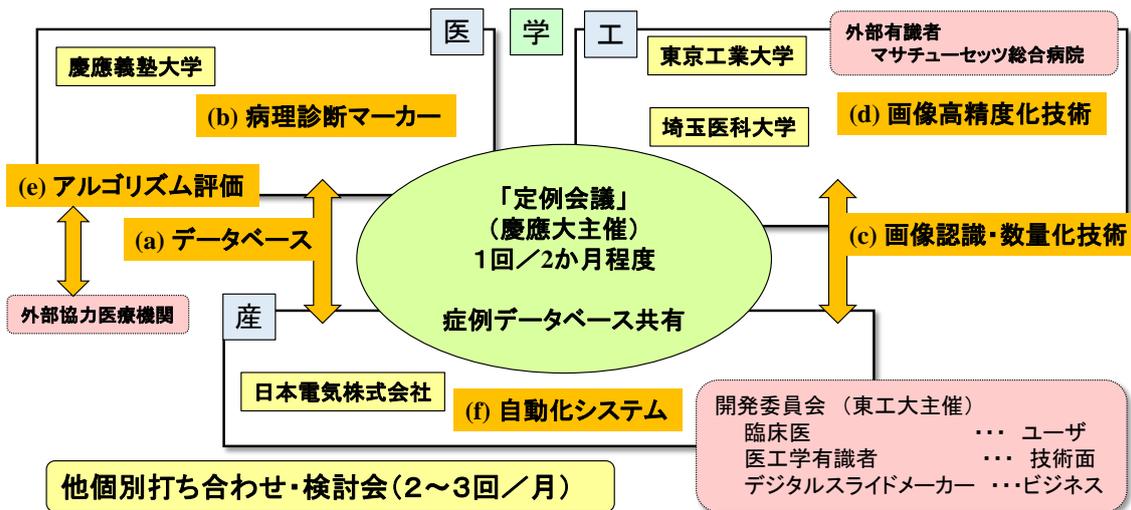
(億円)

テーマ名	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	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	1.5	0	0	1.4	1.2	1.0	6.0
1 粒子蛍光ナノイメージングによる超	0.4	1.1	0	0	2.6	1.7	2.6	8.5

高精度がん組織診断技術・システムの研究開発								
小計	1.3	2.6	0	0	4.0	2.9	3.6	14.5
総計	1.3			2.6	4.0	2.9	3.6	14.5

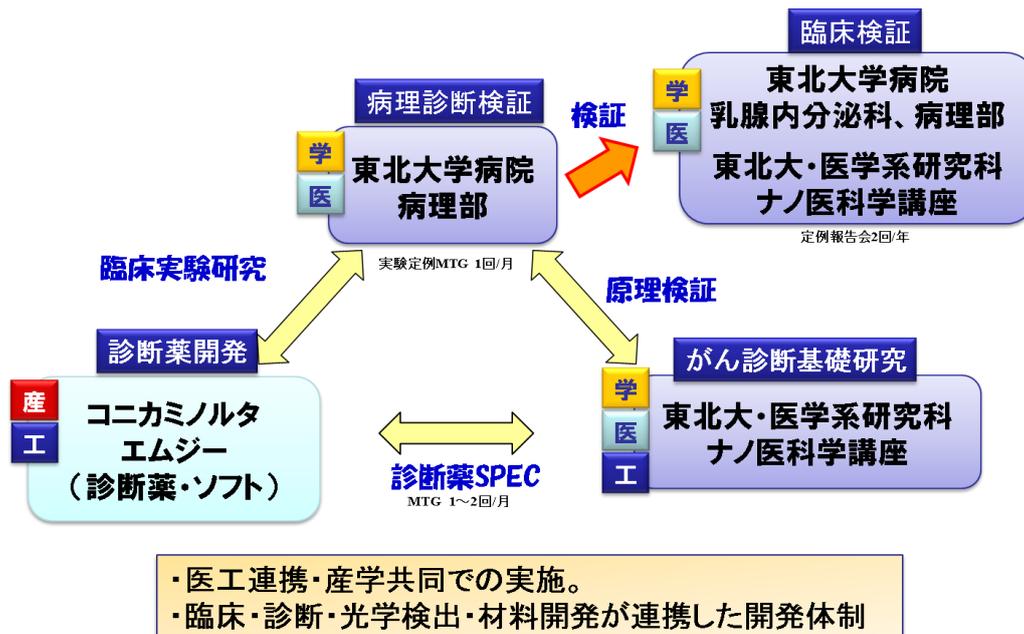
(臨床研究のための体制)

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

平成 23 年 2 月 3 日、平成 23 年 10 月 28 日、平成 24 年 2 月 9 日、平成 24 年 11 月 1 日、及び平成 26 年 11 月 25 日に開催。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 Step1：がん検出システム、本研究の成果を順次加えた 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がわかった。また、プロジェクト開始以降、個別化医療への要求は一層高まっていることから、がん検出だけでなく、悪性度・再発予測など、より臨床的なニーズに対応するシステムの開発を重点化することとした。

2013 年 5 月 8～9 日に、米国 FDA・ICC の企画、米国 AAPM・DICOM 委員会の協賛で Summit on Color in Medical Imaging と題した会合が開催され、その際の参加者を母体として、医用画像の色に関する作業部会（ICC Medical Imaging Working Group）が発足した。その中で病理画像の色は主たる議題の一つとして注目されている。特にデジタルスライドスキャナーのカラーマネージメントは画像認識技術の性能に大きく影響するため、本プロジェクトからも WG に参加して情報収集するとともに活動へ協力している。

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

さらに、開発委員会における外部有識者の意見を反映した。実用化・コスト面の懸念に対しては、よ

り簡易なシステムで実現する方策への検討、システムの付加価値の強調、さらに、まずは肝臓にターゲットを絞り完成度の高いシステムを実現することとした。普及への懸念については、すでに成果の得られている技術について、外部機関による臨床的有効性評価を行うこととし、課題を追加した。

4. 中間評価結果への対応

・ 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

- 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。
 - 今回の臨床評価において、細胞核の特徴量だけを用いた場合でも十分実用的な精度で肝細胞がんを検出できることが分かった。このような細胞核特徴量は、どのような癌においても重要な情報であるため、開発した技術の汎用性は十分高い。
 - 線維化定量によるがんリスクの評価システムについて他臓器への応用を推進した。
 - 肝生検システム開発を通して得た知見とノウハウは、e-Pathologist (胃・大腸)の設計にフィードバックし、製品化中である (2015年4月リリース予定)。

- 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。
 - 肝細胞核の定量的グレーディングや、再発リスクの評価手法、癌化リスクの評価などはこれまでの病理では困難であった、デジタル病理ならではの技術である。肝細胞がんの診断において、客観的に使用できる指標を示せたことは、臨床現場における均てん化や、病理医の育成への寄与につながる。

- 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。
 - 既存システムは対象ごとにユーザーがパラメータを調節して画像解析するもの。デジタルスライドから完全自動で定量化を行う技術は他に無い。自動色補正技術により染色ばらつきへの対応も可能であることが実証されており、国際的にも最高レベルの技術といえる。

- 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。採算のとれるビジネスモデルの構築が必須である。
 - 肝がんの生検だけを対象にした製品では市場は限られるが、本プロジェクトで開発した技術を計数病理やコンパニオン診断などの新しい臨床分野に応用することにより、保険収載を得て、大きな市場が開けると見込む。

・ 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

2012/4/17~18に行われた中間評価において、「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」は、研究開発成果については「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。」実用化、事業化の見通しについては、「1粒子蛍光ナノイメージングで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。」との評価をいただ

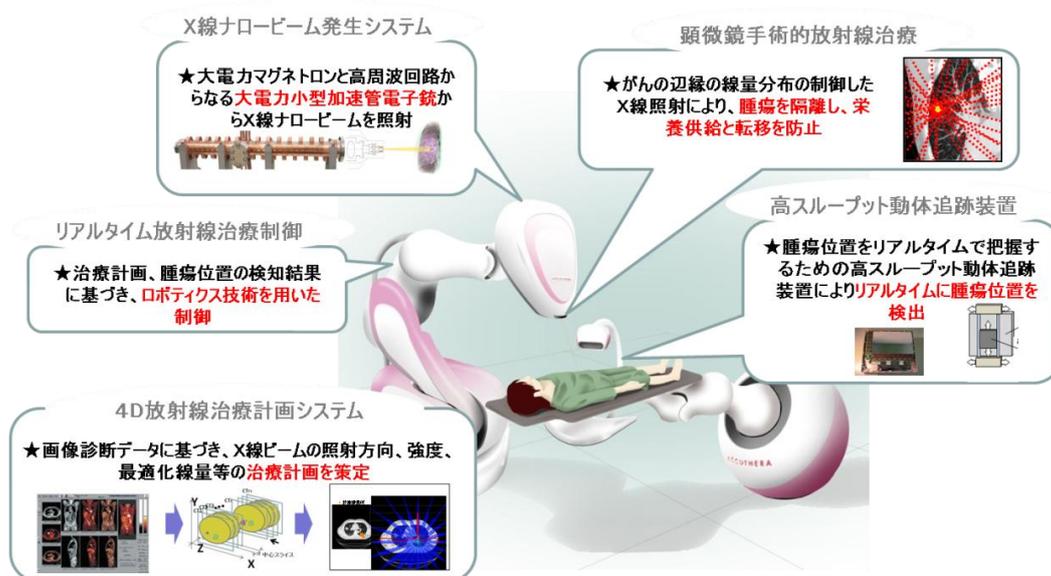
いた。今後の課題については、「1 粒子蛍光イメージングはその応用範囲も広く、事業化が期待できる成果である。革新的技術である“超高輝度蛍光性ナノ粒子”については開発を加速するとともに、1 粒子蛍光イメージングの早急な事業化へ向けて臨床試験を行うべきである。」とのコメントを受け、東北大関連 8 病院の協力を得て、乳がん針生検試料（85 検体）での臨床価値検討を行った。HER2 発現量をナノ粒子数を用いてスコア化した結果、本スコアにより HER2 を標的とした術前化学療法の効果予測が可能であることがわかった。また、調整費の追加により多色粒子の開発を行い、多重染色可能な抗体-粒子結合技術の開発に成功。多マーカー検出ニーズに対応可能となった。

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

2.1.1. 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

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・評価を行う。

2.1.2. 放射線治療の低侵襲性及び治療効果を高める放射線増感剤の開発

本テーマでは、新規な放射線増感剤候補化合物である SQAP を用い、イヌがん患者（自然発症例）に対する SQAP 有効性を評価し、放射線増感剤としての POC（Proof of Concept）を得ることを目的とし、以下の試験を行った。

1) SQAP 全身投与及び局所投与における安全性試験

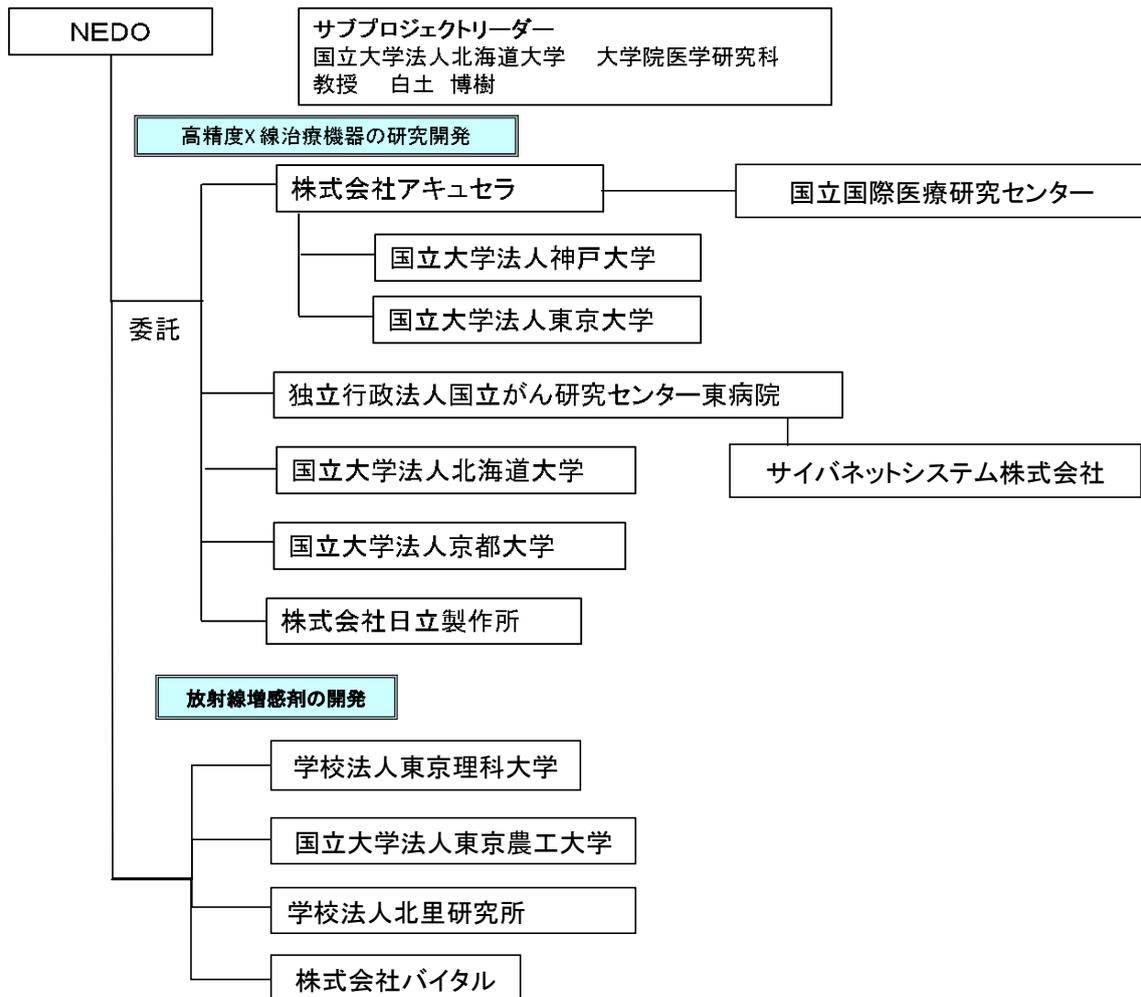
健常ビーグル犬 4 頭を用いて、静脈内投与による全身投与の場合及び動脈カテーテルによる動脈内局所投与を想定した SQAP の安全性試験を実施した。SQAP 投与量は 5.0、25、50mg/kg（それぞれ n=1）及びコントロール（n=1）とし、橈側皮静脈に留置した 22G カテーテルからボラスまたは点滴投与した。SQAP 投与前、投与後 1、3、7、10、14、17、21 日目に血液採取を行い、血液学的検査及び血液生化学検査を実施した。あわせて、一般状態の変化についても観察した。動脈内局所投与については肝動脈内にカテーテルを留置し、頸部に動注用ポートを取り付け、2.0 及び 5.0mg/kg で投与した。安全性試験項目は静脈内投与と同様とした。

2) 自然発症胆癌動物における SQAP と Tomotherapy を併用した動物臨床試験

附属動物医療センターに来院した自然発症腫瘍患畜うち、外科的摘出及び化学療法単体での治療が困難な患畜について動物臨床試験を行った。SQAP 投与量は 4mg/kg の静脈内点滴投与（30 分間）とした。SQAP 投与は放射線治療の 3、2、1 日前、治療当日の計 4 回行い、照射線量は症例ごとに通常の 1/2 とした。照射 1、3、及び 6 ヶ月後に血液学的検査、血液生化学検査、及び CT 検査を行い、腫瘍サイズ、転移の有無、副作用評価を行った。

2.2. 研究開発の実施体制

(体制図)



(予算)

(単位:億円)

テーマ名	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	合計
1. 高精度X線治療機器の研究開発	2.7	8.1	4.2	2.7	3.1	20.8
2. 放射線増感剤の開発	0	0	0	0.2	0.2	0.4
	2.7	8.1	4.2	2.9	3.3	21.1

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）
- 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年程度前倒しできた。

4. 中間評価結果への対応

治療計画作成支援技術の開発においては、中間評価結果に基づき、医療現場ユーザーから専門的意見を反映させた治療計画装置の基盤的フレームワークの研究開発、4次元治療計画用補助技術の研究開発、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、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研究及びマルチゲート照射治療計画装置の開発（H26年度からの開発）に取り組んだ。

II.3. 情勢変化への対応

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切に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年度補正予算を「画像診断システムの研究開発」に4億円、「高精度X線治療機器の研究開発」に7億円を投入した。「画像診断システムの研究開発」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でき、開発した高精度 X 線治療機器についてプロジェクト期間中の FDA 申請を完了することができた。

2. 開発成果創出促進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。

「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、高速かつ高精度でのデータ処理が可能となり、CTC 計測において細胞のサイズを高精度に測定し、CTC 数のカウント精度を向上させることができる。このため、当該サブプロジェクトについてはデータ計測スピードの高速化及び高精度化を達成するため、高速 AD 変換ボードの開発、及び検出装置への実装に 1 千万円の加速予算を投入した。その結果、CTC 検出のための前処理・検出プロセスの短縮化を実現した。

「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。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た。

また、平成 24 年度に 4 件、平成 25 年度に 2 件の加速を実施した。

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H23 加速①】 (1) 血中分子・遺伝子診断/CTC 検出 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	0.1	サンプル間でのデータのばらつきを解消するため、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。
【H23 加速②】 (2) 画像診断/分子プローブ 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	0.4	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、評価できる化合物数が現在の 2 倍以上になった。
【H24 加速①】 (1) 血中分子・遺伝子診断/CTC 検出 技術検証のための臨床試験の加速と前処理装置の開発	0.3	技術検証のための臨床試験により、当該測定システムの問題点を明らかにする。 また、当初 25 年度に実施予定であった自動前処理装置の開発を前倒しで実施する。	プロジェクト全体の進捗が加速すると共に、CTC の検出・分離装置の早期実用化につながった。

【H24 加速②】 (1) 血中分子・遺伝子診断/遺伝子診断 遺伝子検査用検体評価機能の開発	0.1	装置をいち早く市場に出すために計画の前倒しを行い、25・26年度に計画していた、実検体を用いての自動精製装置と検査装置を連動させたシステム/装置の評価を24年度中に着手する。	実検体を用いての自動精製装置と検査装置を連動させたシステム/装置の評価を2年短縮し、自社開発に移行した。
【H24 加速③】 (2) 画像診断/分子プローブ インスリノーマ標的プローブのGLP基準化安全性試験及び院内臨床用自動合成装置の開発	0.5	院内臨床試験の基礎評価であるインスリノーマ標的プローブのGLP基準化安全性試験を前倒して実施する。 さらに、院内臨床用自動合成装置の開発を実施する。	非侵襲的にインスリノーマの局在部位を同定可能な手法開発につながり、患者や医療従事者の負担軽減が見込まれる。また、腫瘍の大きさや腫瘍部位の把握をすることで、病態・病期を形態学的な観点から解析するための指標となることが期待でき、治療戦略のための理論的根拠となる可能性や経過観察を行うことが可能となる。
【H24 加速④】 (3) 病理診断/1 粒子蛍光イメージング 1 粒子ナノイメージング病理診断技術に係る他がん、他マーカーの基礎技術開発	0.5	多項目化検討用抗体材料を使い、高輝度ナノ蛍光粒子との接合検討、診断薬化検討を行う。 また、個々の項目に適した評価用ソフトウェアの開発を前倒して実施する。	開発期間を短縮させた。粒子表面修飾・染色条件の検討により、ER・PgRの染色が可能となった。
【H25 加速①】 (2) 画像診断/分子プローブ 膝がんを標識するPET診断用放射性医薬品の院内臨床試験に向けた環境整備	0.5	早期に有効性を確認するため、分子プローブの院内臨床試験を前倒し実施するための環境整備を行う。	安全かつ有効なPET臨床研究を推進するための臨床研究用合成エリア、ホットセルを整備し、院内臨床研究が実施できる環境を構築した。
【H25 加速②】 (3) 病理診断/1 粒子蛍光イメージング 蛍光ナノ粒子の有用性評価、実用化検討の実施	0.3	分子標的薬の薬効を確認するための有効なツールとなり得る、各種の分子マーカーに対応する抗体を付与した蛍光ナノ粒子を作成し、それらについての有用性評価を行う。	普及に向けた製薬メーカーとのフィージビリティ・スタディを開始し、良好な結果を得た。

3. 医療分野の研究開発関連の調整費を活用した予算措置

平成 26 年度に医療分野の研究開発関連の調整費による加速及び実施項目の追加を行った。これは本プロジェクトの技術深化、早期実用化を目的として、その達成に有望なサブプロジェクトに対して、加速及び実施内容の追加を行ったものである。

「画像診断システムの研究開発」サブプロジェクト（がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発（がんの特性識別型分子プローブ））において、京大病院の放射線遮断設備内で、ヒト臨床研究に用いる放射線薬剤を大量に合成するシステムを整備しているが、薬剤合成法の最適化検討の加速を目的として、調整費による追加配賦（8 千万円）を行った。これにより、プロジェクト終了後に取り組む予定であるヒト臨床研究の前倒しでの実施が可能となり、早期実用化が期待できる。

「病理画像等認識技術の研究開発」サブプロジェクト（病理画像等認識基礎技術の研究開発（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））は、高感度蛍光ナノ粒子染色による 1 粒子蛍光イメージング技術により、がんにおける有効な診断基準を確立する技術開発であるが、病理診断技術の高感度化、高精度化、及び 1 粒子蛍光イメージング技術の創薬/治験分野への展開を可能とするため、蛍光検出の更なる高感度化、ナノ粒子染色の多色化、病理診断の高精度化、並びに診断薬キットの開発の実施項目を追加するため追加追加配賦（8 千万円）を行った。

「高精度 X 線治療機器の研究開発」サブプロジェクト（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、高精度治療に重要な治療計画装置におけるがん組織の動体追跡システムの改良、具体的には、腫瘍の吸気・呼気などの呼吸性移動に合わせた複数位置での待ち伏せ照射（マルチ

ゲート照射)技術の高度化、及び治療計画装置の海外展開に向けた FDA 申請に向けたデータ取得を行うこととし、追加配賦(4千万円)を行った。

4. その他の対応

4.1. 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、企業主体の応用研究に移行した。

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進捗したため、当該サブプロジェクトについては、早期実用化を見据えて、開発中の X 線治療機器についてプロジェクト期間内に FDA 申請完了を目標として、研究開発を推進した。

4.2. 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行った。

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」に活用した。

5. 中間評価結果への対応

中間評価(分科会:平成 24 年 4 月 17 日、18 日、研究評価委員会(平成 24 年度 10 月 10 日)で、以下の評価を受けた。

詳細は、<http://www.nedo.go.jp/content/100536408.pdf> に述べられている。

総合評価

評点(満点は 3.0)			
位置付け	マネジメント	成果	実用化
2.5	1.5	1.8	1.6

評価のポイント	反映(対処方針)のポイント
(肯定的意見) 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	

<p>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。</p> <p>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。</p>	
<p>(指摘・改善意見)</p> <p>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。</p> <p>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、及びテーマ間での連携がまだ十分ではない。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p> <p>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。(平成 24 年度に体制を整えて対応実施済み。)</p> <p>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。)</p>

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

<p>評点 (満点は 3.0)</p>	
<p>成果</p>	<p>実用化</p>
<p>1.7</p>	<p>1.4</p>

<p>評価のポイント</p>	<p>反映 (対処方針) のポイント</p>
<p>(肯定的意見)</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	
<p>(指摘・改善意見)</p> <p>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</p>	<p>事業として成功するために、他社製品に対する優位性や、差別化についてサブプロジェクトリーダーの指導下に、臨床側実施者である、静岡がんセンター、国立がんセンターを</p>

<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>中心に、CTC 診断チームの連絡会をスタートさせ、先行技術の開発状況を把握しつつ、圧倒的な比較優位性確保に向けた検討を行う。</p> <p>既に、遺伝子診断技術については、世界の技術開発動向等に鑑み、得られた成果を 2 年以上前倒してプロジェクトから切り離し、実用化フェーズへと進めているところ。CTC 検出、計測技術についても、開発委員会、運営会議での議論を踏まえつつ、各々のテーマに応じたマネジメントを行う。また、一部のテーマについては、H24 開発成果創出促進制度を活用して、取り組みを開始する。</p> <p>実施者の他、開発委員会、運営会議の有識者からも意見を聞きつつ、対応を検討する。</p>
---	---

(2) 画像診断システムの研究開発

<p>評点 (満点は 3.0)</p>	
<p>成果</p>	<p>実用化</p>
<p>2.0</p>	<p>1.7</p>

<p>評価のポイント</p>	<p>反映 (対処方針) のポイント</p>
<p>(肯定的意見)</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	
<p>(指摘・改善意見)</p> <p>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。</p> <p>「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</p>	<p>ご指摘を精査し、以下の通り対処する。</p> <p>実用化に関し、分子プローブにおいては、開発の進捗状況、医療ニーズを見極めて、臨床用、研究用に有望なものを絞り込む。特に有用性が確認できた膀胱がん用分子プローブについては、H24 開発成果創出促進制度を活用して、実用化に向け、加速する。</p> <p>膀胱がん用分子プローブに絞り込むと共に、開発中の PET を用いた測定まで実施する方向で摺合せを行っていく。</p>

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。

F-PET の開発については、機能確認試作機として、動物実験用 PET/MRI を試作し、結果をフィードバックする。また、ユーザー施設要件等、実用化のポイントを反映した指針作成に向け、学会などへの働きかけを開始する。

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

評点 (満点は 3.0)	
成果	実用化
1.5	1.4

評価のポイント	反映 (対処方針) のポイント
<p>(肯定的意見)</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	
<p>(指摘・改善意見)</p> <p>定量的病理診断に関しては、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。</p> <p>また、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。</p>	<p>開発委員会、運営会議で議論をしつつ、症例数の多い癌への適用など、汎用性の高いシステムを検討する。</p> <p>指摘事項全般に関して、実施者と事業戦略について検討し、対処方針を決定する。</p>
<p>革新的技術である“超高輝度蛍光性ナノ粒子”については</p>	<p>超高輝度蛍光性ナノ粒子については、事業化に向けた取り</p>

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。

組みを強化し、開発成果創出促進制度による前倒し実施等を行う。また、既にヒトサンプルでの検討は実施中である。

(4) 高精度 X 線治療機器の研究開発

評点 (満点は 3.0)	
成果	実用化
2.4	2.4

評価のポイント	反映 (対処方針) のポイント
<p>(肯定的意見)</p> <p>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。</p>	
<p>(指摘・改善意見)</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>指摘の事項については、開発委員会、運営会議で議論し、必要な対処を行う。治療計画については、早期の動作検証とその結果に基づく改善を行う。</p> <p>既に、開発委員会等で外部有識者の意見を得つつ開発を進めているが、更にユーザーニーズの把握に努め、必要に応じて実施計画に反映させる。また、臨床治験の実施については、その必要性について精査する。</p>

6. 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 年度に実施した。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した。

Ⅲ. 研究開発成果について

Ⅲ.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・診断装置、及び高精度な X 線治療を可能にする治療装置開発に取り組み、各々の技術を確立し、実用化に向けた布石を打つことを目標としている。

定量的病理診断システム開発においては、肝細胞がんを含むスライド画像として 3,500 枚程度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を構築した。また、肝細胞がんのグレーディングにおいては、高い分類精度を有する類洞自動抽出アルゴリズム・肝線維化数量化アルゴリズムを新たに開発し、定量的病理診断システムのプロトタイプを構築した。肝細胞がんとしておおよそ 700 症例で、そのプロトタイプの性能評価を行ったところ、目標である FN 値 10%以下で肝細胞がんの検出できることを確認した。

1 粒子蛍光ナノイメージングによる分子病理診断技術として、高輝度を有する蛍光剤を含む蛍光抗体を用い、ヒト乳がん組織に対する Her2 タンパク質の発現量計測が有効であることを示した。また、組織染色と同一切片上での組織観察を可能とする技術を開発し、これを観察できる高精度蛍光顕微鏡のプロトタイプを作成した。次に、超高輝度蛍光性ナノ粒子を開発し、これを適用することで汎用蛍光顕微鏡での標的タンパク質の検出を可能とした。また、異なる蛍光波長を有するナノ粒子を開発し、2 種類の標的タンパク質に対する 2 重染色による検出の基本的技術の開発に成功した。

高精度 X 線治療機器の研究開発では、高精度 X 線治療システムを実現するための小型高出力 X 線ビーム発生装置の開発をした。大電力小型加速器、大電力マグネトロン、高周波回路、及び連続可変変形 X 線ビーム発生装置を開発し、小型 X 線ヘッドに組み込んだ。X 線治療中の患者の動きにより移動するがん組織を追跡するために、高性能フラットパネルディテクターを開発・評価し、精度高く目標物が動体追跡できることを確認した。また、X 線治療において、健常組織への影響を抑制しながら効果的な治療を実施するための治療計画装置 (Cygplan) の開発を完了した。診断装置から得られる医療画像データの高速読み込みと GPU の採用による精密表示機能及び関心領域抽出、及び動きのあるがんを高精度に追跡追従する機能を搭載し、的確な治療計画を作成できることを確認した。更に、X 線治療中に呼吸などで移動するがん組織を待ち受けて X 線を照射するシステム (マルチプルゲーティングシステム)、並びにリアルタイム線量測定により、実際に治療で照射した線量と治療計画における線量分布を正確に評価するための治療計画検証システムを開発した。小型 X 線ビーム発生装置、治療計画装置を組み込んだ高精度 X 線治療システム (CygneX) のプロトタイプの試作を完了し、FDA 申請を完了した。放射線増感剤の開発については、放射線増感剤候補化合物である SQAP を用い、イヌがん患者 (自然発症例) に対する安全性を評価した。

(図) プロジェクト全体の主要成果と目標達成度

(凡例)

◎：目標を超える成果を達成

○：目標を達成

△：目標をほぼ達成

×：目標未達

開発テーマ		主要目標	主要成果	達成度	
診断	血中がん分子・遺伝子診断	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と技術検証のための臨床試験	非臨床検体において従来技術（セルサーチ・システム）と同等性、優位性を確認し、臨床検体（肺がん、乳がん）でも評価を行った。臨床検体より取り出した CTC で次世代シーケンサーによる変異検出に成功した。	◎
		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	基本技術確立し装置を試作臨床測定による実証	血液前処理から CTC の検出・採取までの技術を確立し、装置の試作を行い商品化に向けたプラットフォームが完成した。肺がん、乳がん、胃がん等で検証を実施。	○
		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	CTC 検出試作装置（プロト II）の完成し、CTC 検出に適したデバイス、各種試薬キット、プロトコルの確立臨床検体による Cell Search システムとの性能比較	100 万個以上の細胞を整理できる細胞チップと細胞チップ 4 枚を処理できる試作装置を完成し、Cell Search システムより検出感度が高いことを示唆するデータを取得した。CTC の Her2 タンパク発現解析のプロトコルを確立した。	○
		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検証。	○
		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整機能の開発、遺伝子検査用検体評価機能の開発とこれらの機能を一体化した装置を開発	新抽出試薬を開発し生成時間のバッチ 30 分以下を達成した。	◎
		小型診断用質量分析装置の開発によるエクソソーム診断	エクソソーム特異的マーカーのシーズ開発と、がん特異的エクソソーム分子の抗体作成、イムノアッセイ体型小型診断用 MS 機器プロトタイプの開発	大腸がんと膵がんにおいて特異的マーカーの同定を行い、大腸がん特異的な抗体取得に成功した。	○
		乳がん感受性評価システムの研究開発	乳がん患者 DNA 試料を収集し、乳がん感受性 CNV データベースを構築する。また、評価システムを開発する。	ほぼ目標数の試料を及び DNA を収集し、測定領域を 1 領域に絞り込んだ。高速で自動化の進んだ定量 PCR 装置を完成させた。	○
画像診断システム	マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発	空間分解能 2.5mm 以下、時間分解能 500psec 以下のフレキシブル PET のプロトタイプ機を開発し、小動物用 MRI と組み合わせた小動物 PET/MRI 画像の取得・評価	フレキシブル PET を試作し、空間分解能 2.0mm 以下、時間分解能平均 499ps を確認した。また、小動物 MRI と組み合わせ、開発した分子プローブを投与した担がんマウスの PET/MRI 融合画像の描出に成功した。	○	
	がんの特性識別型分子プローブの研究開発	膵がん・肺がん・前立腺がん・低酸素環境について、それぞれの病態メカニズムと治療法特性に立脚した、治療法選択に結びつく分子プローブの開発とそれらのインビボイ	膵がん、肺がん、前立腺がん、低酸素環境に対して、それぞれ GLP-1R と $\alpha v \beta 6$ インテグリン、EGFR と PI3K、PSMA、低酸素環境を標的とした PET 用分子プローブを開発し、標的分子への高い親和性・特異	◎	

病 理 画 像 等 認 識 技 術 の 研 究 開 発		メーキングに足る標的分子への親和性・特異性の評価	性を見出した。		
		肺がん、膵管がん、低酸素環境を標的とした分子プローブで、担がんモデル動物を用いた PET イメージングにより標的・非標的組織比 3 以上のプローブの開発	EGFR 標的肺がんのプローブ、 $\alpha v \beta 6$ インテグリン標的膵管がんのプローブ、HIF-1 と低酸素環境を標的としたプローブにおいて、担がんモデル動物を用いた PET イメージングで、腫瘍・非腫瘍組織比 6、5、3 を達成。	○	
		前立腺がん、インスリノーマを標的とした分子プローブにおいて、プロジェクト終了後速やかに院内臨床試験を開始できるレベルのデータの取得および体制作り	PSMA 標的前立腺がんプローブ、GLP-1R 標的インスリノーマプローブの安全性の確認、自動合成化に成功した。安全な PET 臨床研究を推進するためのホットセルを整備した。	○	
	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	早期診断を目的とした症例病理画像（デジタルスライド）データベース構築	肝臓 HE 染色標本を含む 3500 枚程度のデジタルスライドを収集し、診断情報、臨床情報等を蓄積した。	◎	
		定量病理診断支援に必要な要素技術の確立	病理標本画像の色ばらつき補正、細胞核／組織識別・特徴量を算出するための要素技術を確立した。	○	
		肝がん診断支援ソフトのプロトタイプ構築	プロトタイプを構築し 700 件程度の臨床検体を用いて性能を検証したところ、目標の検出精度が得られ、臨床評価に耐えうることを確認した。	○	
		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	高輝度ナノ蛍光粒子の開発、汎用顕微鏡による検出・定量技術の確立	輝度、耐光性等の仕様を満足し、かつ市販量子ドットの 100 倍以上の蛍光強度を持つ蛍光ナノ粒子を開発に成功、汎用顕微鏡で目視確認できる高輝度化を達成した。	◎
			1 粒子蛍光ナノイメージング技術の臨床適用価値の検証	免疫組織化学染色の粒子数が、FACS 法による HER2 分子数と高い相関性を示すことを見出し、臨床適用できることを確認した。	◎
			蛍光粒子の多色蛍光発光、検出・定量技術確立	多色粒子の開発を行い、多重染色可能な抗体-粒子結合技術の開発に成功したことにより、多マーカー検出ニーズに対応可能となった。	○
治 療 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	高精度 X 線治療器各機能部のプロトタイプ作製	X 線治療機器の機能デバイスである小型高出力 X 線ビーム発生装置、フラットパネル型動体追跡装置、治療計画装置、ならびに治療計画検証システムを開発、それらを統合し高精度 X 線治療機器 (CygneX) のプロトタイプを完成した。	◎	
		高精度 X 線治療機器 (基本機能搭載版) の FDA 申請	基本性能搭載版 CygneXI について FDA 申請を完了した。また、性能向上版 CygneXII のデータ取得も進めており、再来年度中の FDA 申請を目指す。	○	
	放射線増感剤の開発	ヒト治験に向けた放射線増感剤 SQAP のイヌがん患者に対する有効性評価	ビーグル犬を用いた安全性試験の結果、一般状態・血液検査上の問題は認められなかった。また、SQAP と TomoTherapy を併用した動物臨床試験の結果、自然発症例においても SQAP の増感効果が認められることが示唆された。	○	

Ⅲ.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

開発テーマ	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検出前の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、乳がん患者にて臨床試験を実施し評価を行った	○
	CTC診断の意義確立とそのため臨床試験	肺がん症例においてセルサーチシステムとの比較及びCTCを用いた次世代シーケンサーでの変異検出を行った	○
	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	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ソーティングを実現	◎
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	検出性能向上のための蛍光6色化	6色化とAD変換高速化（10倍）を実現	○
	基本技術確立	血液前処理からCTCの検出・採取までの技術を確認	○
	装置の試作 臨床測定による実証	装置の試作を行い、商品化に向けたプラットフォームが完成 肺がん、乳がん、胃がん等で検証を実施中	○ ○
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	CTC検出試作装置（プロトⅡ）の完成	細胞チップ4枚を細胞標本化～染色まで自動処理可能な反応装置を完成	○
	CTC検出に適したデバイス、各種試薬キット、プロトコルの確立	低発現のCTCマーカー（CK）を高感度で検出できる検出装置を完成 画像解析ソフトを完成	○
	臨床検体によるCell Searchシステムとの性能比較	100万個以上の細胞を高密度に集積できる細胞チップの試作完了と標準作業手順整備を行い、スパイク試験で実証 乳がん症例における検出でCellSearchよりも検出感度が高いことを示唆するデータを取得 CTCのHer2タンパク発現解析のプロトコルを確立	○ ○
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、精製時間のパッチ30分以下を達成	◎
	遺伝子検査用検体評価機能の開発	迅速RTPCR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	○
小型診断用質量分析装置の開発によるエクソソーム診断	エクソソーム特異的マーカーのシークス開発	大腸がんと肺がんにおいて特異的マーカーの同定を行い、臨床検体での検証を行った	○
	がん特異的エクソソーム分子の抗体作成	大腸がん特異的な抗体の取得に成功	○
	イムノアッセイ体小型診断用MS機器プロトタイプの開発	プロトタイプの開発に成功し、臨床検体を用いての検証を実施中	○
乳がん感受性評価システムの研究開発	乳がん患者DNA試料収集	ほぼ目標数の試料及びDNAの収集を行った	○
	乳がん感受性CNVデータベース構築	測定対象領域を7領域から2領域程度までに絞ることができた	○
	評価システムの開発	Taqmanプローブとの相関性を確認するとともに、測定用定量PCR装置を作成した	○

◎：目標を超える成果を達成

○：目標を達成

△：目標をほぼ達成

×：目標未達成

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最終目標を達成できる見込みである。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が順調に進んでおり、ほぼ目標を達成することができる見込みである。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て実用化を目指すことで、目標達成は大幅に早めることが可能であった。平成 25 年度からの開始となった、がんの発症を予測するシステムの開発においても、順調に進捗しており目標を達成できる見込みである。

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し、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。さらに、がん患者の CTC を分離し、その僅かな CTC から遺伝子変異やタンパク質の発現解析、網羅的遺伝子変異の解析が可能であることを確認した。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。検出性能向上のための蛍光 6 色化と CTC ソーティングの実装を実現し、上記の臨床検体からの CTC の検出・分離を行った。

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)

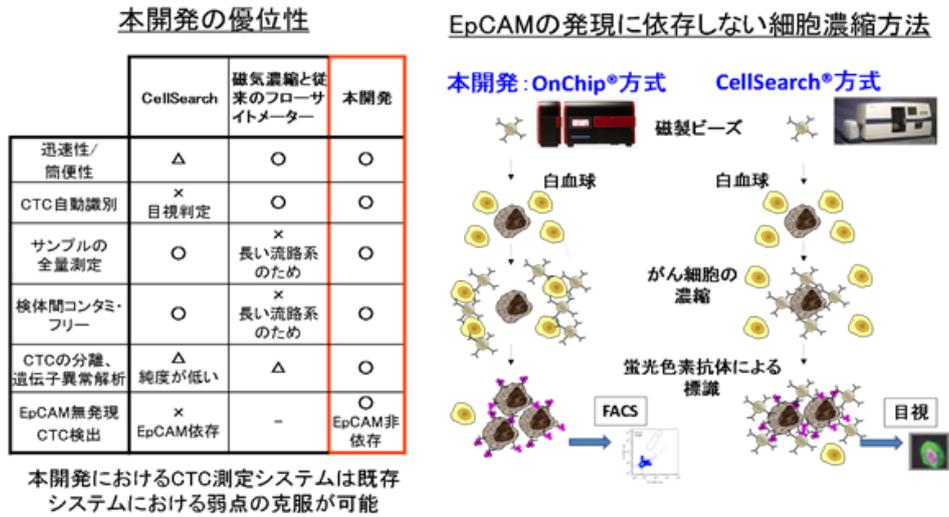


図 1. マイクロ流路チップ方式の特徴

EpCAM の発現レベルが異なる細胞株を用いての検討では、その発現レベルに依存することなく、血液中の腫瘍細胞を検出できるとともに、マイクロ流路チップ・フローサイトメーターにより約 80%の腫瘍細胞を回収することが可能であった(図 2)。そして回収した少数の CTC を用いての変異解析を実施するための基礎検討を行い、1 個の腫瘍細胞から EGFR 変異の検出が可能であること、次世代シーケンサーによる解析も技術的には可能であることを確認した(図 3)。これらの基礎データを基にして、平成 25 年度から 26 年度にかけて非小細胞肺がんにて臨床試験を実施し、その結果については論文投稿の準備中である。

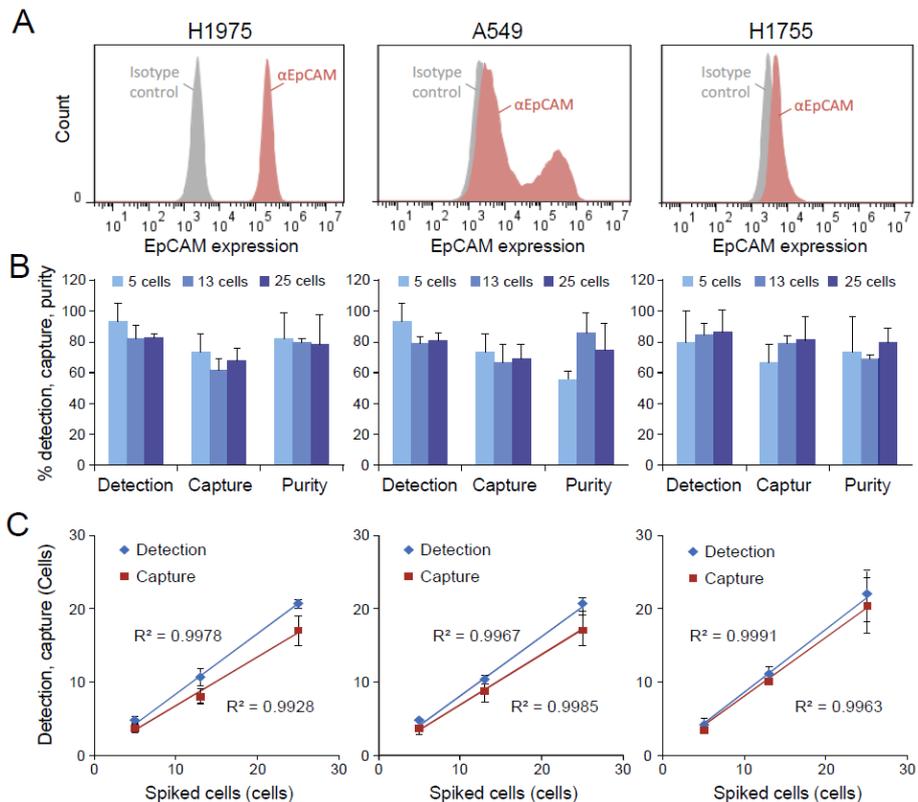


図 2. 各種肺がん細胞株を用いたスパイクイン試験の結果

Table 1 Mutation analysis of single or small groups of tumor cells

Cells	Template	EGFR mutation	Var. Freq. by Pyro.	Var. Freq. by MiSeq		Coverage min. = 10 × (212 amplicons)
				Var. Freq.	Total read	
H1975	Unamplified gDNA	L858R (2573T>G)	75%	78.2%	13,070	100.0%
		T790M (2369C>T)	74%	79.5%	11,044	
H1975	Amplified gDNA	L858R	73%	65.9%	372	96.7%
		T790M	72%	75.2%	10,013	
H1975	10 cells	L858R	71%	88.8%	4,479	92.0%
		T790M	79%	84.1%	27,539	
H1975	10 cells	L858R	73%	90.1%	601	93.5%
		T790M	77%	80.9%	35,070	
H1975	1 cell	L858R	68%	77.1%	109	90.6%
		T790M	79%	87.0%	31,312	
H1975	1 cell	L858R	69%	78.2%	368	80.2%
		T790M	61%	63.8%	27,341	
WBC from healthy donor	10 cells	L858R	2%	N/A	3,596	81.4%
		T790M	0%	N/A	18,497	
WBC from healthy donor	1 cell	L858R	3%	N/A	56	88.7%
		T790M	0%	N/A	256	

図 3. シングルセルでの遺伝子変異検出についての検討

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

細胞サイズの違いを利用したフィルター法は、小径細胞、変形細胞の取りこぼしが多いことから、細胞密度の違いを利用して、血液細胞からがん細胞を分離する密度勾配遠心法の検討を行った。分離液としては、比重 1.077 のフィコール（ショ糖ベースの水溶性ポリマー）を使用した。また遠心分離後、容器底部に沈降した赤血球と白血球の一部である好酸球、好中球を廃棄した。がん細胞株における検討では、比較的安定した細胞回収率（70～80%）を得た。密度勾配遠心法により血液細胞数を 600 万個程度（ほとんどは白血球）に削減できた。しかしながら、がん細胞検出の際、残留白血球が微細孔に入り、がん細胞検出のノイズになることから、残留白血球を可能な限り除去するために、血液前処理時に赤血球と白血球を結合させる抗体からなる試薬（RosetteSep、STEMCELL 社製）を添加する事で、残留白血球数を 100 万個以下に削減し、多くの培養がん細胞株において、がん細胞回収率 95%（培養がん細胞株）を実現した（図 1）。

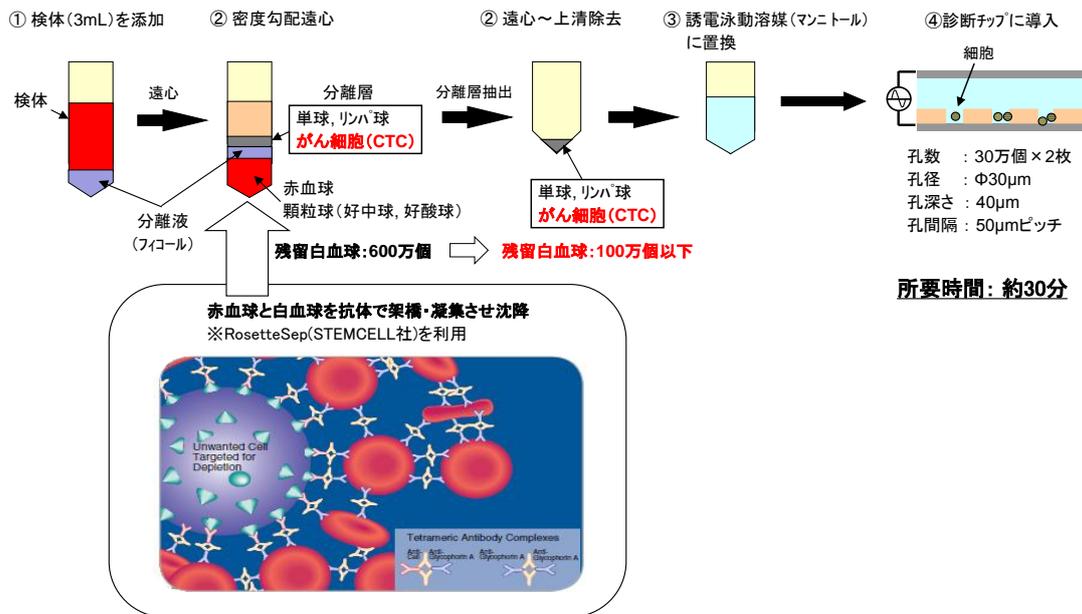


図 1. 血液前処理に密度勾配遠心法を用いた細胞検出プロトコルの概要

確立した検出プロトコルを図 2 に示した。微細孔に細胞固定後、細胞膜透過処理や細胞標識試薬の液置換により細胞が微細孔から脱離しないように、細胞接着試薬（ポリ L リジン）を用いて微細孔底面での細胞接着を行った。また、標識プローブであるサイトケラチン（抗 CK 抗体）と結合する CK は細胞内に発現しているタンパクであることから、EtOH 及び HCHO を用いた、細胞膜透過処理と細胞状態の固定を行った。がん細胞内に発現している CK を FITC 蛍光標識した抗 CK 抗体でラベルし、混在している白血球は、白血球表面マーカーである CD45 を PE 蛍光標識した抗 CD45 抗体でラベルし CTC と識別した。更に、細胞か非細胞（混入した細胞断片やゴミ）かを区別するため、細胞の核を染色する DAPI（紫外波長の蛍光を発する）を用いた。すなわち CK 陽性かつ CD45 陰性かつ DAPI 陽性の細胞を CTC として判定することとした。以上の基礎的検討の結果を論文投稿中である。臨床試験についても国立がん研究センター、都立駒込病院、和歌山県立医科大学にて実施中である。

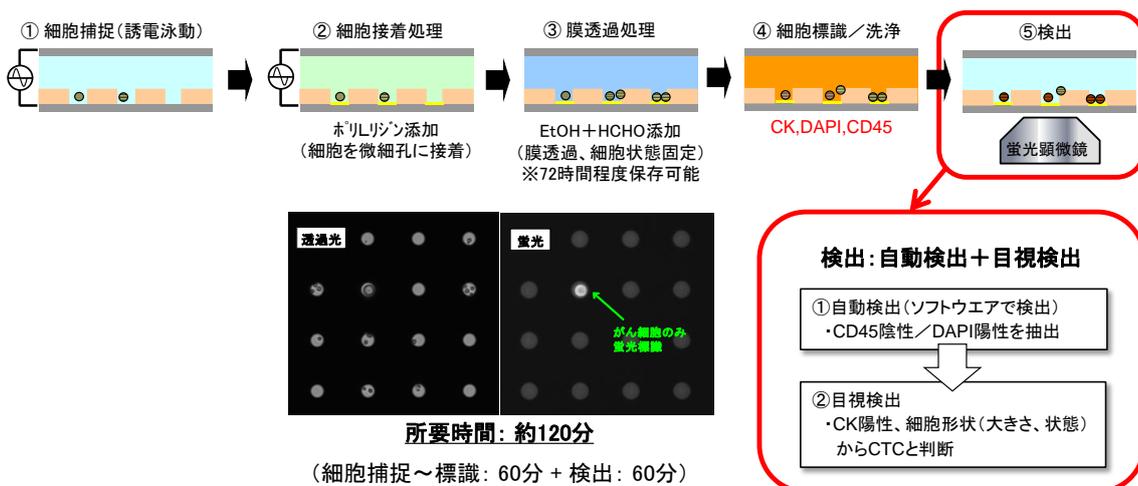


図 2. CTC 検出プロトコル

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細胞の標本化から検出までを自動化する装置を試作し、チップ

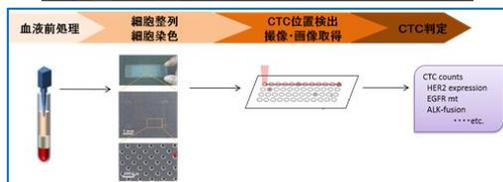
上に展開された超多量細胞画像から CTC を解析できる解析ソフトを開発。検査プロトコルの標準化も進め、血液中に添加された 10 個オーダーの培養がん細胞を安定して検出できること、及び、乳がん患者臨床検体を対象に既存製品（CellSearch システム）よりも高い感度にて検出できることを実証した。

細胞チップマイクロチャンバー方式(コニカミノルタ)

本技術開発の目標と狙い、特徴

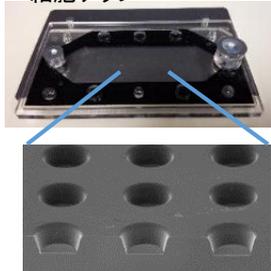
- 概要、特徴
 - ・検体中の全細胞をEnrichせず全て展開し 蛍光免疫染色
 - ↓
 - ・標本化した細胞の中からCTCを検出同定
- 狙い、目標
 - ・がん種依存性無くCTCを高感度検出 (特定抗体によるEnrichなし)
 - ・標本化した細胞から1Cell詳細解析可能
 - ・低コスト、ハイスループット化が容易

極微量CTC検出のためのシステム・プロセス

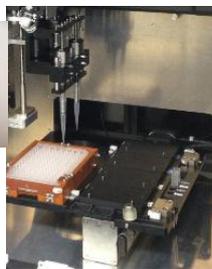


- ①血球などターゲット以外の細胞を含め細胞チップに展開・標本化
- ②微弱蛍光検出技術により細胞チップ上のターゲット細胞を検出
- ③蛍光撮像画像を画像処理で候補細胞を選別
→ 目視でCTCの形状・性状を判定

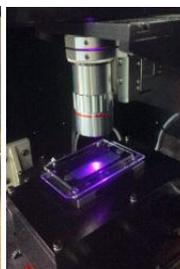
ディスポーザブル細胞チップ



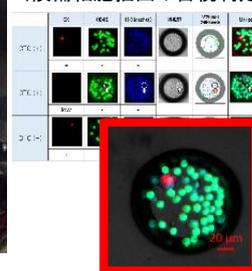
自動化送液機



蛍光撮像機



細胞画像解析ソフト (候補細胞抽出→目視判定)



臨床検体の検討

国立がん研究センター 中央病院: 再発性乳がんで多臓器転移の入院患者

患者ID	本システム判定結果		CellSearch結果 (7.5mL血液)
	実測値(検体量)	7.5mL換算値 (Cell Search同量)	
#1	2 (1.2mL)	13	0
#2	15 (0.2mL)	563	4
#3	4 (0.4mL)	75	3
#4	8 (0.4mL)	150	64
#5	5 (0.8mL)	47	0

都立駒込病院: 再発性乳がんで化学療法中の患者(外来)

患者ID	本システム判定結果		CellSearch結果 (7.5mL血液)
	実測値(検体量)	7.5mL換算値 (Cell Search同量)	
#1	0 (1.6mL)	0	0
#2	34 (1.6mL)	159	1
#3	1 (1.6mL)	5	0
#4	2 (1.6mL)	9	0

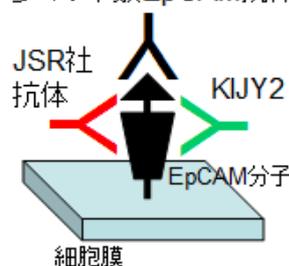
KMシステムは2施設の9例全てでCell Searchより高い検出感度を示す結果が得られた

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。

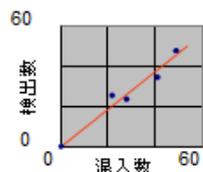
多くの市販EpCAM抗体



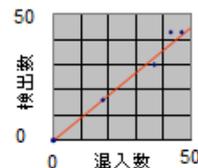
同一EpCAM分子の異なる部位に結合する抗体・抗体産生ハイブリドーマ KIJY2を得た。

(薬事法承認を前提)

MCF7



PC3



細胞塊(CTM)対応

EpCAM低発現対応

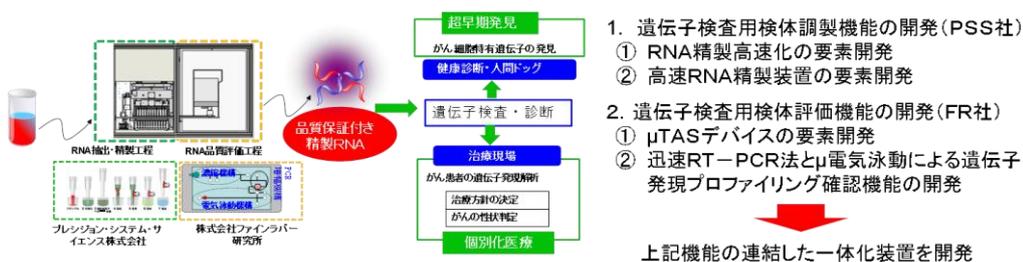
5) 血中循環がん遺伝子診断システム/装置の開発

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。

図4 (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。

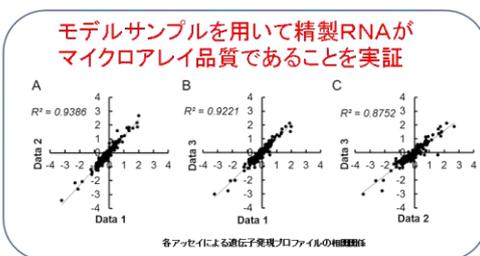
血中がん遺伝子診断システム/装置チーム(PSS/ファインラバー)

～遺伝子検査用検体処理自動化装置の開発～



1. 遺伝子検査用検体調製機能の開発 (PSS社)
 - ① RNA精製高速化の要素開発
 - ② 高速RNA精製装置の要素開発
2. 遺伝子検査用検体評価機能の開発 (FR社)
 - ① μ TASデバイスの要素開発
 - ② 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の開発

上記機能の連結した一体化装置を開発



6) 小型診断用質量分析装置の開発によるエクソソーム診断

臨床検体を用いて、ヒト大腸がん血清（総計 154 例、健常人 55 例）による解析の結果、CD147 及び

CD9 陽性の血清エクソソームは、 $P < 0.0001$ と、大腸がん患者血清で有意に高い陽性を示した。陽性の患者は主にステージ I の早期がんであり、従来のマーカーである CEA 及び CA19-9 は陰性であったことから、本エクソソーム診断マーカーの優位性が示唆され、本研究の主目的である免疫アッセイ体型小型診断用 MS 機器の開発の機能検定のためのマーカーが決定した。また、膵臓がんの早期診断を実現するエクソソーム特異的マーカー候補の同定に成功した。そして、市販の抗体よりも高性能な抗 CD147 抗体を新たに作製し、純度の高い CD9 陽性 CD147 陽性エクソソームを精製して、iLAC 社における質量分析装置の開発に供するという当初の目的は達成した。これにより、例えば ELISA で定量した癌細胞由来 CD9 陽性 CD147 陽性エクソソームをどこまで希釈したものを新しい質量分析装置で検出できるのか、その高感度化の程度を評価することが可能となった。免疫アッセイ体型小型診断用 MS 機器についても、最終的に 2 機種のプロトタイプを組み上げることができた。正常細胞及び大腸がん細胞株由来のエクソソーム調整試料を用いて、実際の測定を実施した。MALDI 法による測定結果では、大腸がん由来する試料には、正常細胞のそれには見られない特異的なピークが補足され、その性状を更に解析中である。



7) 乳がん感受性評価システムの研究開発

乳がん患者 497 人及び対照被験者 1,045 人の末梢血を採取し、乳がんについて感受性評価可能な CNV 領域の同定を行った。具体的には、PCR 法による乳がん感受性 CNV データベース構築を行うために、複数のターゲットコピー数多型領域についてプライマーを設計し、また、リファレンス (1 細胞あたりコピー数 2 個存在することが既知の遺伝子) として RNaseP 及び TERT 遺伝子を選定しプライマーを設計し、定量 PCR 解析を行った。その後 CopyCaller ソフトウェア (Applied Biosystems) によりコピー数を解析した。当該 CNV 領域のコピー数について乳がん群とコントロール群で比較したところ、1 つの CNV (CNV #1) が、コントロール群に比べて乳がん群でコピー数が低いことが分かった。

さらに、ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線で AUC (area under the curve) は 0.81 であり、CNV 値による乳がん群とコントロール群の識別能が高いことが明らかとなった。

CNV の定量法として、相対定量法であるリアルタイム PCR に加え、絶対定量法であるデジタル PCR を立ち上げた。『primer 濃度』『TaqMan-probe 濃度』『gDNA 濃度』の最適化により、標準物質なしでの CNV の測定を可能とした。また、内部標準遺伝子による差もないことを確認した。以上の検討を基に、TaqMan-probe から GENECUBE®で用いられている Q-probe への変更を検討した。山口大学が同定した乳がん感受性 CNV 候補群 3 種 (BC1, BC2, BC3)、内部標準遺伝子 2 種 (TERT, RNaseP) を定量したところ、TaqMan-probe 法で測定した CNV 値とよく一致することを確認した。また、内部標準遺伝子による差もないことを確認した。

CNV 測定機器の開発としては、GENECUBE®の熱サイクル機構を熱風+冷風から、ヒートブロック+冷風へ変更することにより特許を回避し、ヒートブロックの温度を固定し反応容器を回転させることにより加熱・冷却時に発生していた温度変化時間を大幅に削減し得る、リアルタイム PCR が可能な次世代 GENECUBE を作製した。具体的には、GENECUBE®の DNA 抽出部、PCR 反応液混合部はそのまま流用し、PCR 反応部のみを上述の通り改造したものが次世代 GENECUBE である。また、解析ソフトウェアについても CNV の 1copy、2copy の差を判別可能であることを確認した。



図 次世代 GENECUBE、GENECUBE®の外観
(左：次世代 GENECUBE、右：GENECUBE®)

2.2. 画像診断システムの研究開発

表. 研究期間終了（平成 26 年度）までの各課題の目標と成果概要

開発項目	目標	成果	達成度
マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発	システムとして空間分解能 2.5mm 以下、時間分解能 500psec 以下のフレキシブル PET のプロトタイプ機を開発し、小動物用 MRI と組み合わせた小動物 PET/MRI 画像の取得・評価	フレキシブル PET のプロトタイプ機を開発し、空間分解能は視野中心及び中心から 100mm 離れた位置で 2.0mm 以下となり目標を達成した。時間分解能の平均は 499ps となり目標を達成した。また、プロトタイプ機を小動物用 MRI と組み合わせ、京都大学薬学部が開発した分子プローブを投与した担がんマウスの PET/MRI 融合画像での腫瘍への集積の描出に成功した。	○
がんの特性識別型分子プローブの研究開発	膵がん・肺がん・前立腺がん・低酸素環境について、それぞれの病態メカニズムと治療法特性に立脚した、治療法選択に結びつく分子プローブの開発とそれらのインビボイメージングに足る標的分子への親和性・特異性の評価	膵がん、肺がん、前立腺がん、低酸素環境に対して、それぞれ GLP-1R と $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、EGFR と PI3K、PSMA、物理的低酸素環境をそれぞれ標的とした PET 用分子プローブを開発し、それらが高い標的分子への親和性・特異性を有することを見出した。	◎
	肺がん、膵管がん、低酸素環境を標的とした分子プローブで、担がんモデル動物を用いた PET イメージングにより標的・非標的組織比 3 以上のプローブの開発	EGFR 標的肺がんイメージングプローブ、 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン標的膵管がんイメージングプローブ、HIF-1 と物理的低酸素環境を標的としたイメージングプローブにおいて、担がんモデル動物を用いた PET イメージングで、それぞれ腫瘍・非腫瘍組織比 6、5、3 を達成。	○
	前立腺がん、インスリノーマを標的とした分子プローブにおいて、プロジェクト終了後速やかに院内臨床試験を開始できるレベルのデータの取得及び体制作り	PSMA 標的前立腺がんイメージングプローブ、GLP-1R 標的インスリノーマイメージングプローブの安全性の確認、自動合成化に成功した。また、安全かつ有効な PET 臨床研究を推進するための臨床研究用合成エリア、ホットセルを整備し、院内臨床研究が実施できる環境を構築した。	○

◎：目標を超える成果を達成

○：目標を達成

△：目標をほぼ達成

×：目標未達成

中間時までの各課題の目標と成果概要は、以下の通りであった。

表. 中間評価（平成 24 年度）までの各課題の目標と成果概要

	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

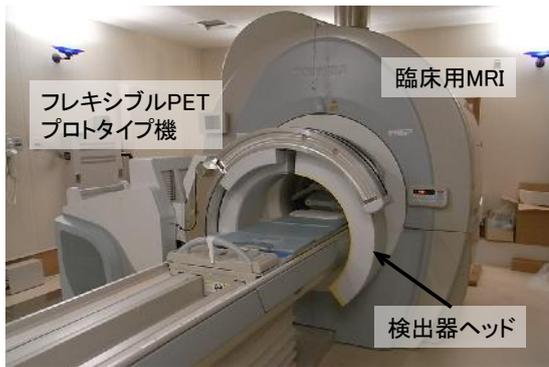
△：平成 24 年度末には中間目標を達成の見込み

×：平成 24 年度末でも中間目標未達成の見込み

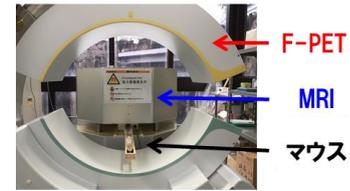
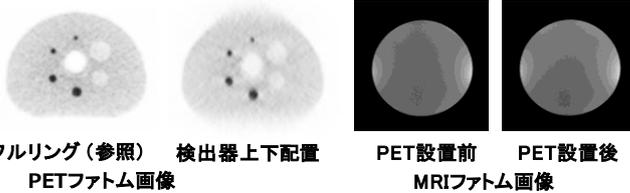
1) マルチモダリティ対応フレキシブル PET の研究開発

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 4 層 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であることを確認した。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 検出器モジュールを配置して 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及び骨盤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 の実データで有効性を確認した。また、部分リング (不完全投影) データに対応した PET 画像再構成法を開発し、アーチファクトとノイズを低減できた。

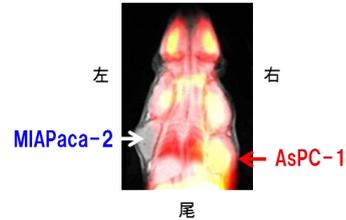
これらの要素技術を用い、2 つの円弧状検出器ヘッドの配置を可変にすることで、既存モダリティへの着脱を可能にしたプロトタイプ機を開発した。MRI 磁場対応の DOI-TOF 検出器により、空間分解能 2.5mm 以下、時間分解能 500ps 以下を達成し、MRI と組み合わせて十分な画質が得られることを確認した。また、京大薬学部で開発した PET 薬剤を投与した担がんマウスで小動物 MRI と組合せた PET/MRI 画像を撮像し、腫瘍特異的な集積を描出できた。さらに、臨床用 MRI と組み合わせて 3 次元位置情報を取得し、FDG を投与した被験者による PET と MRI の融合画像を得ることができた。



フレキシブルPETと臨床用MRIの組み合わせ



フレキシブルPET (F-PET)と小動物用MRIの組み合わせ



担がんマウスPET/MRI融合画像による $\alpha_v\beta_6$ インテグリン陽性腫瘍(右)への特異的集積の確認

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 $\alpha_v\beta_6$ インテグリン、ソマトスタチン受容体、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、固形がんに通じる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。

平成24年度までに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。

さらに、研究期間終了までに各標的分子・標的環境について5種類以上の候補化合物を設計・合成するとともに、それぞれの標的に応じて中間評価後に再考した開発戦略に基づき研究を展開した。GLP-1受容体・PSMAを標的とする分子プローブにおいては、動物を用いたインビボイメージングにおいて高い有効性を確認し、さらに安全性評価も終了したことから、本研究期間終了後速やかに院内臨床試験が開始できるレベルまで到達した。インテグリン $\alpha_v\beta_6$ ・PI3K・物理的低酸素環境を標的とする分子プローブにおいては、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。EGFRを標的とする分子プローブにおいては、動物を用いたインビボイメージングにおいて高い有効性を確認し、今後の臨床試験への展開に期待できるプローブを見出した。

自動合成装置開発においては、電磁波を用いた研究用PET薬剤合成装置の開発に成功し、現在協力企業と製品化を検討している。さらに、本研究で得られた技術を基に、院内臨床合成用の自動合成装置も開発した。さらに、臨床研究の開始に向けて、京都大学医学部附属病院内に臨床研究用合成エリア、及び、その中に自動合成装置を据え付けたホットセル及びクリーンブースをそれぞれ設置し、臨床研究を実施する体制を整えた。

以下、項目別に分けて、より詳しく成果を記す。

① 膵がんを標的とした分子プローブ開発

(i)GLP-1 受容体

膵内分泌腫瘍のうちインスリノーマは約 70%を占め、インスリンを過剰産生する。インスリノーマの75%が 5mm-3cm と小さく、術前診断(局在診断)が重要となる。インスリノーマの治療のための外科的切除を行う場合は、膵臓に局在する腫瘍部位を同定する必要がある。その際の検査法は膵臓までカテーテルを挿入して行う必要があり、非常に労力を要するため、非侵襲的に内分泌腫瘍の局在部位を同定可能な手法の開発が強く望まれている。現状、非侵襲的診断(CT・US)での診断率は 30-40%と低く、新規診断法の開発が臨床的に望まれている。インスリノーマには GLP1 受容体 (GLP-1R) が約 95%で強発現していることが報告されており、GLP-1R を標的としたイメージングプローブがインスリノーマの診断に利用出来ると考えた。

我々のこれまでの研究から、Exendin-(9-39)誘導体である^[123I]標識プローブが、GLP-1R の強力なアンタゴニスト活性を有していることを見出してきた。そこで、^[123I]標識プローブを用い、インスリノーマイメージングへの適用を検討した。まず、皮下接種担がんマウスを用いて^[123I]標識プローブの体内動態を調べた。その結果、投与後早期から高い腫瘍への取り込みを示し、腫瘍イメージングの指標である腫瘍/筋肉比、腫瘍/血液比はそれぞれ 70 以上、30 以上と高い値を示した。さらに^[123I]標識プローブを皮下接種担がんマウスに尾静脈内投与し SPECT 撮像を行ったところ、腫瘍を明瞭に描出することに成功した。また本^[123I]標識プローブは正常マウスを用いた単回投与毒性試験から基本的な安全性が示された。有効な化合物の探索をさらに進めたところ、母体骨格として Ex(9-39)よりも Ex4 を用いた場合にさらに有効な放射性ヨウ素標識プローブを得られることを見出した。すなわち、体内分布実験の結果、腫瘍/筋肉比、腫瘍/血液比はそれぞれ 300 以上、100 以上と極めて高い値を認め、SPECT において腫瘍を明瞭に描出することに成功した。Ex4 を母体とする場合においては、放射性フッ素標識プローブにおいても皮下接種担がんマウスを用いた体内動態検討、PET イメージング検討により高い有効性を示すことに成功した。さらに、Ex4 を母体とする両プローブについても単回投与毒性試験において臨床試験を開始し得る基本的な安全性が示された。安全性評価の詳細な結果は⑧において述べる。

(ii)ソマトスタチン受容体

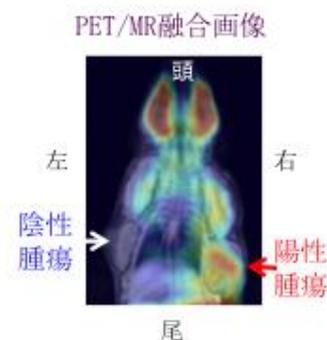
膵内分泌腫瘍に発現する標的としてソマトスタチン受容体を選択し、当該タンパク質への特異的結合性が報告されているペプチド DOTATOC の ⁶⁸Ga 標識体である ⁶⁸Ga-DOTATOC の合成検討を行った。⁶⁸Ga の半減期は 68 分と短いことから、マイクロウェーブを利用した効率的合成法の確立を試みた。ヒートブロックを用いた通常加熱による合成法と比べ、マイクロウェーブ加熱を利用した合成法では 1/8 量の前駆体ペプチド量でも高い放射化学的純度での標識が可能であり、マイクロウェーブを利用することで ⁶⁸Ga-DOTATOC の高比放射能合成が可能であることが示された。また、前駆体ペプチドの使用量を常法よりも減らした場合に、マイクロウェーブを利用することで ⁶⁸Ga-DOTATOC の短時間合成が可能であることも示された。本プローブは既に諸外国において臨床利用されており、中間評価までに合成を達成したことから本プロジェクト内での研究推進は終了したが、放射性分子プローブの標識合成にマイクロウェーブ(電磁波)を利用することの有用性を見出したため、電磁波反応部を有する自動合成装置の開発を実施した。詳細な結果は、⑥の自動合成装置の開発で述べる。

(iii) $\alpha v \beta 6$ インテグリン

膵管がんの特異的に発現する標的として $\alpha v \beta 6$ インテグリンを選択した。当該タンパク質への特異的結合性が報告されているペプチド A20FMDV2 に放射性ヨウ素標識試薬を導入した ^{123}I -IFMDV2 を設計、合成した。なお、プローブの基礎評価には ^{123}I の代わりに ^{125}I 標識体を使用した。

$\alpha v \beta 6$ インテグリンに結合性を有するペプチドとして、A20FMDV2 以外にも TP H2009.1、Peptide29、Bpep が報告されていることから、 ^{125}I -IFMDV2 を放射性リガンドとする競合阻害実験を行い、各ペプチドの $\alpha v \beta 6$ インテグリンに対する結合親和性を評価した。その結果、A20FMDV2 が最も親和性が高く、他のペプチドはその 1/10 以下の親和性しか示さなかった。また、 ^{125}I -IFMDV2 の結合は別のサブタイプである $\alpha v \beta 3$ インテグリンに結合する c(RGDfK)では阻害されず、選択性の高さも示された。次に、 $\alpha v \beta 6$ インテグリン陽性のヒト膵がん細胞 AsPC-1 及び $\alpha v \beta 6$ インテグリン陰性のヒト膵がん細胞 MIAPaca-2 を皮下移植した担がんマウスを用いて体内分布実験を行ったところ、 ^{125}I -IFMDV2 は MIAPaca-2 よりも AsPC-1 に 2 倍高い集積を認めた。さらに、研究分担者である産業技術総合研究所・池原博士によって樹立された急速に進行する膵臓発がんモデルマウス由来の腫瘍細胞を皮下移植して担がんマウスを作製した。この担がんマウスは、ヒトの膵臓がんの特徴である強い間質線維組織増生を再現する移植モデルであるが、 ^{125}I -IFMDV2 はインビボで集積性を認めた。また、過剰量のペプチドを前投与してインビボ阻害実験を行ったところ、AsPC-1 への集積は有意に低下したが、MIAPaca-2 への集積は低下しなかったことから、 ^{125}I -IFMDV2 はインビボでも特異的に $\alpha v \beta 6$ インテグリンに結合している可能性が示された。そこで、 ^{123}I -IFMDV2 を担がんマウスに投与して SPECT 撮像を行ったところ、AsPC-1 腫瘍を明瞭に描出することに成功した。

続いて、A20FMDV2 ペプチドを母体とする PET プローブ開発を行った。A20FMDV2 ペプチドに種々の長さのスペーサーを介して配位子を導入し、PET 核種で標識したプローブを設計した。その結果、適切な長さのスペーサーの時に結合親和性が最も高く、それ以外のプローブはその 1/50 以下の親和性しか示さなかった。そこで、AsPC-1 細胞及び MIAPaca-2 細胞を皮下移植した担がんマウスを用いて体内分布実験を行ったところ、MIAPaca-2 よりも AsPC-1 に 2 倍高い集積を認めた。さらにプローブ構造を最適化したところ、AsPC-1/MIAPaca-2 比は 5 を超え、AsPC-1 腫瘍膵臓比も有効なインビボイメージングの指標となる 3 を超える値を示した。そこで、本プロジェクトで島津製作所により開発されたフレキシブル PET を用いた担がんマウスのインビボイメージングを行い、その直後に行った同一マウスの MR 撮像により得られた画像と融合した (右図)。その結果、AsPC-1 腫瘍には放射能集積を認めた一方、MIAPaca-2 腫瘍には集積を認めず、両者の集積差を明瞭に描出することに成功し、フレキシブル PET が小動物イメージングにも対応できる解像度の高さを有することが明らかとなった。以上の結果から、 $\alpha v \beta 6$ インテグリン結合 PET プローブとフレキシブル PET を用いて、PET/MR 融合イメージングに成功し、到達目標である標的・非標的組織比 3 以上を達成するプローブ開発に成功した。



なお、低酸素環境を標的としたプローブについては、⑤にまとめて結果を記載した。

② 肺がんを標的とした分子プローブ開発

(i) EGFR

肺がん治療では、ゲフィチニブやエルロチニブといった様々な上皮成長因子受容体キナーゼ（EGFR-TK）阻害剤が開発され、臨床利用されている。EGFR-TK 阻害剤は EGFR の自己リン酸化を阻害し、腫瘍増殖に関するシグナル伝達を遮断することで、抗がん効果を示す。このように臨床的に有効な分子標的薬の発見は、非小細胞肺癌（NSCLC）の治療に新たな道を開き、合理的な薬物設計の可能性を示した。しかしながら、EGFR-TK 阻害剤はある特定の患者では劇的な抗腫瘍効果を示す一方で、間質性肺炎などの重大な副作用が生じる可能性があることが同時に明らかにされており、慎重な投薬が求められている。

これまでに EGFR 遺伝子変異がゲフィチニブやエルロチニブの重要な感受性因子であることが報告され、遺伝子変異による薬剤感受性変化(*Science*, **293**, 876-880, 2001)の把握について、遺伝子診断を始めとする感受性の有無の検討がなされている。さらには、EGFR 遺伝子の二次変異（T790M）によって、薬剤耐性が生じることが明らかになり、EGFR-TK 阻害剤耐性癌の治療に関して様々な検討がなされるに至っている。よって、EGFR-TK 阻害剤を用いたがんの治療計画を適切に支援するためには EGFR-TK 阻害剤奏効がんの選別と EGFR-TK 阻害剤奏効がんの薬剤耐性の早期検出が必要不可欠である。しかしながら、EGFR の遺伝子変異を評価するためには侵襲的な生検を伴う遺伝子検査が必要であること、検査可能な施設が限定されているだけでなく、測定に数週間要する場合があること、EGFR の遺伝子変異と薬剤奏効性が必ずしも一致しないこと、などの理由から、標準的な測定・評価方法は未だ確立されていない。そこで、より簡便に EGFR-TK 阻害剤の薬剤奏効性や薬剤耐性化を評価することが可能な放射性プローブによる非侵襲的な画像診断方法の確立が強く望まれている。

EGFR-TK 阻害剤奏効がんの選別及び EGFR-TK 阻害剤奏効がんの薬剤耐性化の早期検出を達成するためのイメージング薬剤として、治療薬の分子構造をもとに PET プローブを設計した。設計した分子について非標識標品の合成に成功した。これまでに EGFR を標的とした PET イメージングプローブとしてキナゾリン骨格を母格としたものが多く開発されているが、これらについては二次変異を起こしていない腫瘍に対し集積が低いということが問題点として挙げられていた。そこで、母体骨格を探索し新たに有望なプローブ骨格を見出したことから、次に、この母体骨格を有するプローブ誘導体の設計と合成を行った。さらに、EGFR チロシンキナーゼに対する阻害活性を測定したところ、高い活性を示しかつ二次変異には活性を示さないプローブを得ることに成功した。

さらに、担癌モデル動物を用いた PET 撮像実験を実施した。一次変異細胞と一次/二次変異細胞をマウスに移植し、本プローブを投与し PET 撮像を行った。その結果、一次変異細胞移植担がんマウスにおいては腫瘍を明瞭に描出したが、一次/二次変異細胞移植担がんマウスにおいては腫瘍が描出されなかった。また、一次変異細胞移植担がんマウスにおける本 PET プローブの腫瘍/筋肉比は約 6 と良好な結果を得た。

(ii)PI3K

肺がん治療におけるゲフィチニブの耐性化は、EGFR の二次的な変異が原因の一つであると考えられているが、それ以外に PTEN タンパクの不活性化、上流因子の HGF レセプターの活性化による PI3K から AKT に至る生存シグナル経路の活性化もまた、EGFR-TK 阻害剤の抗がん作用を大幅に低下させると知られている。これらのシグナル伝達の活性化を把握することができれば、EGFR-TK 阻害剤の二次変異以外の薬剤耐性を検知できるだけでなく、その後の治療方針決定に有用な情報を与えるものと考えられる。シグナル経路のうち、AKT の上流に位置し、シグナル伝達に重要な役割をはたしている PI3K に着目し、この分子の活性化を把握することで PI3K から AKT に至る生存シグナル経路の活性化

を把握できるものと考えた。

本研究では PI3K 阻害剤に用いられている 2 種の母体骨格に着目し、プローブの設計・合成、並びに PI3K イメージングプローブとしての検討を進めた。

その結果、一つの母体骨格では ^{18}F 標識 PET プローブの合成に成功し、体内分布実験において腫瘍集積性を認めたものの生体内安定性に課題が認められた。以上のことから、本プローブの改善のためには、化合物の安定性向上と臓器からのクリアランスを早めるための分子再設計が必要であると考えられた。基礎的な検討の蓄積が必要不可欠な段階であると判断されたことから、今回の NEDO プロジェクトの対象から除外した。

もう一つの母体骨格においても ^{18}F 標識 PET プローブの合成に成功し、インビトロにおいて PI3K に高い結合親和性と安定性を示した。しかしながら担がんマウスを用いた体内分布実験の結果、腫瘍への集積性が低く PET で画像化するのに十分な集積を認めなかった。以上のことから、本 ^{18}F 標識 PET プローブはインビトロにおいて PI3K イメージングプローブとして良好な性質を示したものの、インビボではまだ改良の余地が残されており、基礎的な検討を要することがわかった。そこで、今回の NEDO プロジェクトの対象から除外した。

(iii) EML4-ALK

EML4-ALK は肺腺がん患者由来の外科切除標本から抽出された微小管会合タンパク EML4 (echinoderm microtubule associated protein-like 4) と受容体型チロシンキナーゼである ALK (anaplastic lymphoma kinase) 遺伝子の半分が融合する遺伝子異常で生じた EML4-ALK 遺伝子により産出される、がん化キナーゼである。EML4-ALK 融合遺伝子は日本人の肺癌症例の約一割に存在することが明らかにされており、特に若年性の進行がん患者に多い。現在、肺がん治療における新しい分子標的として極めて注目されており、EML4-ALK 遺伝子が陽性であると生検により確認された肺がん患者に対して、ALK 阻害剤であるクリゾチニブを投薬すると、劇的な治療効果が認められることが報告されている。

しかしながら、クリゾチニブによる治療方針を決定するためには、侵襲的生検により、治療対象がんにおける EML4-ALK 遺伝子の発現有無を確認しなければならない。また、EML4-ALK はクリゾチニブ治療によって二次的な遺伝子変異が起これ、薬剤耐性を獲得することが明らかにされつつある。従って、生検による確定診断が行われた際に EML4-ALK 遺伝子の発現が認められ、クリゾチニブによる化学療法を開始した場合でも、クリゾチニブ投与を継続するか否かを定期的に判断する必要がある。しかしながら、現在のところ EML4-ALK 遺伝子の変異が生じたか否かは生検を伴った遺伝子検査に頼るしか術がない。そこで、EML4-ALK 遺伝子発現の有無や、その後の二次的な遺伝子変異の発生を検出することが可能な分子プローブの開発が効率的な治療方針の決定を行うために、必要不可欠であると考えられている。

クリゾチニブなどの ALK 阻害剤型の分子標的薬による治療奏効性を評価することが可能である分子プローブを 2 種類 (ALK-1、ALK-2)、ALK 阻害剤を母核構造として設計、合成した。

まず、ALK-1 の ^{18}F 標識体及び非標識体を化学合成し、PET プローブとしての可能性を探るために、担がんマウスを用いて、その体内動態を小動物 PET 装置によって調べた。その結果、本プローブは高い血中滞留性を示すことがわかり、イメージングプローブとして使用するためには、速やかな血中クリアランスによるバックグラウンドシグナルの低減が必要であり、プローブとしての使用には、分子の再設計が必要であると判断した。

ALK-2 は多段階の合成ステップにより非標識体の合成を達成した。しかしながら、直接標識法、間接標識反応のいずれの方法でも目的化合物を単離することができなかった。目的化合物の合成には更なる基礎検討が必要であり時間を要すること、肺がんにおける適応患者数を鑑みて、EGFR 検出プローブの開発が最優先であることから、本プローブ開発の推進は中間評価をもって終了した。

なお、低酸素環境を標的としたプローブについては、⑤にまとめて結果を記載した。

③ 乳がんを標的とした分子プローブ開発

(i)ER

乳がんのホルモン療法の効果予測のため、エストロゲン受容体 (ER) に結合性を有する放射性プローブ ^{18}F -FES の標識合成法を確立した。なお、乳がん標的分子プローブの臨床的要求性及び研究期間内での臨床応用可能性を鑑み、本プローブ開発の推進は中間評価をもって終了した。

(ii)HER2

分子標的療法の効果予測のため、ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) を標的とする単鎖抗体 (scFv) プローブ、 ^{111}In -DTPA-anti-HER2-scFv を構築した。正常マウスで体内動態を予備検討したところ、血液クリアランスは速やかで腎排泄性を示し、単鎖抗体プローブに特徴的な体内動態を示すことを見出した。さらに、標識時の抗体濃度を変化させることで scFv が 2 量体化した ^{111}In -DTPA-anti-HER2-diabody も構築した。担がんマウスを用いた体内動態検討では、投与 24 時間後で HER2 陽性腫瘍に 30%ID/g の高い集積を示し、これは体内全ての臓器の中で最も高値であった。さらに腫瘍/血液比及び HER2 陽性/陰性集積比はともに 2 以上であり、 ^{111}In -DTPA-anti-HER2-diabody を用いた HER2 陽性腫瘍のインビボイメージングの可能性が示された。

^{111}In を用いた検討で anti-HER2-scFv 及び diabody の有用性が示されたため、PET プローブ開発を行った。PET 核種としては、サイクロトロン不要のジェネレータ産生核種であり、汎用性が高い ^{68}Ga を選択した。配位子として、室温でも ^{68}Ga 標識が可能な deferoxamine (Df) を選択し、 ^{68}Ga の半減期 (68 分) に応じた早い体内動態を示す scFv に結合させたプローブ ^{68}Ga -Df-anti-HER2scFv を設計した。

3M 酢酸アンモニウム水溶液中で塩化ガリウム- $^{67/68}\text{Ga}$ と Df-anti-HER2scFv を室温で 5 分間反応させることで、 $^{67/68}\text{Ga}$ -Df-anti-HER2scFv を放射化学的収率 80%以上、放射化学的純度 98%以上で得た。HER2 陽性細胞である N-87 及び HER2 陰性細胞である Suit-2 を皮下移植した担がんマウスを用いて体内分布実験を行ったところ、 ^{67}Ga -Df-anti-HER2scFv は Suit-2 よりも N-87 に 2 倍高い集積を認めた。また投与 3 時間後では、腎臓を除くすべての臓器の中で、N-87 が最も高い放射能集積を示した。さらに、 ^{68}Ga -Df-anti-HER2scFv を投与し、投与 1 時間 50 分後から 20 分間の PET 撮像を行ったところ、N-87 腫瘍を明瞭に描出することに成功した。

続いて、 ^{68}Ga -Df-anti-HER2scFv を用いて、抗 HER2 治療のモニタリングが可能かどうか検討した。Hsp90 阻害剤のゲルダナマイシン類縁体の 1 種である 17-DMAG は、HER2 過剰発現腫瘍に対して治療効果を示すことが報告されている。そこで、17-DMAG (50mg/kg) を担がんマウスの腹腔内に 1 日 1 回、3 日間連続投与し、治療開始前、治療終了 1 日後、治療開始から 2 週間後の 3 つのタイムポイントで PET 撮像を行った。その結果、全期間を通じて HER2 陰性腫瘍への放射能集積は認めなかった一方、治療開始前では HER2 陽性腫瘍に顕著な放射能集積を認め、ウェスタンブロットでも HER2 の明瞭なバンドが検出された。治療終了 1 日後においては、HER2 陽性腫瘍は退縮し、放射能集積と HER2

発現がほぼ消失した。治療開始 2 週間後では、HER2 発現は治療終了 1 日後よりも回復しており、それに応じて $^{68}\text{Ga-Df-anti-HER2scFv}$ の腫瘍集積も認められた。これらの結果から、 $^{68}\text{Ga-Df-anti-HER2scFv}$ は抗 HER2 治療によるインビボでの HER2 発現変化を非侵襲的にモニタリングできるプローブであることが明らかとなった。このように HER2 を標的とする高い有効性を示す単鎖抗体プローブ開発に成功したが、乳がん標的分子プローブの臨床的要求性及び研究期間内での臨床応用可能性を鑑み、本プローブ開発の推進は中間評価をもって終了した。

(iii)MT1-MMP

TNBC 治療の標的となる可能性を有する生体分子として膜結合型マトリックスメタロプロテアーゼ 1 (Membrane type-1 Matrix Metalloproteinase, MT1-MMP) を選択し、これを対象とした分子プローブ開発を行った。MT1-MMP はがんの浸潤・転移に必須の過程である細胞外マトリックスの分解に関する酵素であり、またその発現量とがんの悪性度との関連が報告されていることから、MT1-MMP はがんの悪性度診断のための有効な標的分子であると考えられる。当研究室ではこれまで、抗 MT1-MMP 抗体を母体とした放射性分子プローブが MT1-MMP のインビボイメージングに有効であることを示してきた。しかしながら、抗体は体内動態が遅くイメージングには投与後 48 時間以上の長時間を要するため臨床応用性が低く、また、臨床上用される有効な放射性核種である $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (半減期: 6 時間) の利用が困難であるという問題点を有していた。そこで、単鎖抗体 (scFv) あるいは二量体化単鎖抗体 (diabody) を放射性分子プローブの母体として用いることで、半減期が短い核医学イメージング用放射性核種の寿命に応じた、投与後短時間での MT1-MMP イメージングを可能とすることを計画した。すなわち、scFv は血中滞留性の原因となる Fc 領域を含まず、抗体の約 5 分の 1 の分子量であるため、投与後速やかな組織移行性・血中からの消失が期待される。また、diabody は多価効果により強固に標的を認識することから、標的がん組織への高集積が期待される。本研究では、ファージディスプレイ法により抗 MT1-MMP scFv (MT1-scFv)、抗 MT1-MMP diabody (MT1-diabody) を得た後、それぞれの ^{111}In 標識体を作製し、MT1-MMP イメージングプローブとしての有効性を検討した。

新たに設計・作製した MT1-scFv、MT1-diabody の固相化 MT1-MMP タンパクに対する解離定数はそれぞれ $29.8 \pm 4.1 \text{ nM}$ 、 $17.1 \pm 4.0 \text{ nM}$ となり、いずれも放射性分子プローブの母体として十分に高い親和性を認めた。 $^{111}\text{In-MT1-scFv}$ 、 $^{111}\text{In-MT1-diabody}$ は放射化学的純度 95%以上で得た。

$^{111}\text{In-MT1-scFv}$ 、 $^{111}\text{In-MT1-diabody}$ を用いて、MT1-MMP 高発現細胞 (HT1080)、低発現細胞 (MCF7) における放射能取込実験を行ったところ、MCF7 と比較して HT1080 細胞に有意に高い放射能取り込みを示し、両プローブとも培養細胞に発現した MT1-MMP への認識性を認めた。

$^{111}\text{In-MT1-scFv}$ 、 $^{111}\text{In-MT1-diabody}$ を用いて、異所性担がんマウスにおける体内動態を臓器摘出法による体内分布実験により調べたところ、いずれもがん組織への高い集積性及び速やかな血中クリアランスを示した。そこで、イメージングの指標である腫瘍血液放射能比 (T/B 比) を算出し、以前に当研究室で開発した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識抗 MT1-MMP 抗体 ($^{99\text{m}}\text{Tc-MT1-mAb}$) (*Biol. Pharm. Bull.*, **32**(7), 1272, 2009) と比較したところ、投与 1 時間後において $^{99\text{m}}\text{Tc-MT1-mAb}$: 0.07、 $^{111}\text{In-MT1-scFv}$: 2.23、 $^{111}\text{In-MT1-diabody}$: 0.34 となり、投与早期における $^{111}\text{In-MT1-scFv}$ の有効性が示された。また、投与 24 時間後においては $^{99\text{m}}\text{Tc-MT1-mAb}$: 1.04、 $^{111}\text{In-MT1-scFv}$: 6.63、 $^{111}\text{In-MT1-diabody}$: 14.0 となったことから、 $^{111}\text{In-MT1-diabody}$ はイメージングの早期化のみならず高感度化にも有効である可能性を認めた。さらに、腫瘍切片における放射能分布は MT1-MMP の発現分布と一致する傾向を示し、インビボでも MT1-MMP への認識性を有する事が示された。

以上より、新規に開発した ^{111}In 標識低分子化抗 MT1-MMP 抗体誘導体は MT1-MMP を標的とする放射性分子プローブとして有効である可能性を示した。

分子プローブの臨床展開を考えた場合、タンパク質プローブよりも低分子あるいはペプチドプローブが有効である。そこで、MT1-MMP を対象とした場合においても、ペプチドを母体とするプローブ開発を併せて検討した。

MT1-MMP 基質ペプチドを母体としたプローブ開発においては、アミノ末端に ^{125}I 、 ^{111}In 標識のいずれかを行い、担がんマウスにおける体内分布を調べたところ、 ^{111}In 標識体ではすみやかに体内からクリアランスされたのに対し、 ^{125}I 標識体ではやや滞留傾向を示した。イメージングの指標となる腫瘍血液比、腫瘍筋肉比は、 ^{125}I 標識体において最大でそれぞれ 2 以上、4 以上を示したことから、MT1-MMP イメージングプローブとしての有効性が示された。MT1-MMP 結合性ペプチドを母体としたプローブ開発においては、アミノ酸配列中に Lys 残基を含んでいたことから、標識のために別途 Cys 残基を導入し、 ^{125}I 標識合成を実施した。 ^{125}I 標識体を用いて担がんマウスにおける体内分布実験を行ったところ血中から速やかにクリアランスされ、また、別に行った血漿中安定性評価検討において、血漿中における不安定性が示された。そこで、生体内における不安定を改善するため、D 体アミノ酸を導入したものを設計・合成し、同様の手法により ^{125}I 標識を行った。担がんマウスを用いた体内分布実験を行ったところ、腫瘍筋肉比が 3 以上と高い値を認め、MT1-MMP イメージングプローブとしての可能性が示された。このように MT1-MMP を標的とする高い有効性を示す種々のプローブ開発に成功したが、乳がん標的分子プローブの臨床的要求性及び研究期間内での臨床応用可能性を鑑み、本プローブ開発の推進は中間評価をもって終了した。

なお、低酸素環境を標的としたプローブについては、⑤にまとめて結果を記載した。

④ 前立腺がんを標的とした分子プローブ開発

(i) PSMA

前立腺癌は世界でも罹患者の多い癌種であり、癌による死因では第 2 位に位置していて、早期診断を可能にするイメージングプローブの開発が望まれている。Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) は、前立腺癌細胞膜に高発現している膜タンパク質で、前立腺癌イメージングにおける標的分子として注目されている。また、ホルモン耐性前立腺癌では発現が上昇することも、分子標的として優れた点と考えられる。PSMA は NAALADase (*N*-acetylated α -linked acidic dipeptidase) 活性を有しており、非対称ウレア型プローブ (^{11}C]DCMC、 ^{125}I]DCIT、 ^{18}F]DCFBC など) が PSMA を標的とした低分子プローブとして報告されているが、臨床で利用されるレベルには到っていない。そこで、本研究では臨床応用を目指し、より親和性が高く動態特性に優れる化合物の開発を目指した。

これまでに、非対称ウレア構造を有する $^{123/125}\text{I}$ 標識プローブを設計し、高い放射化学的収率、放射化学的純度での合成に成功した。 ^{125}I 標識プローブのマウス血漿中安定性を調べたところ、インキュベーター 6h の時点ではほぼ未変化体のみが存在していたことから、本プローブの高い安定性が示された。マウス血漿中で安定であったことから、担がんモデルマウスを用いた体内分布実験を実施した。その結果、投与後早期から PSMA 陽性腫瘍に高い放射能集積を示し、腫瘍イメージングの指標である腫瘍/血液比は 10 以上の高い値を認めた。PSMA 陰性腫瘍細胞を移植したマウスでは、腫瘍への取り込みはほとんど認められなかった。また、過剰量の 2-PMPA を前投与してインビボ阻害実験を行ったところ、腎臓と腫瘍の放射能集積が顕著に低下した。腎臓にも PSMA が高く発現していることから、本 ^{125}I 標識プローブの PSMA への特異的結合性が明らかとなった。そこで ^{123}I 標識プローブを担がんマウスに投与

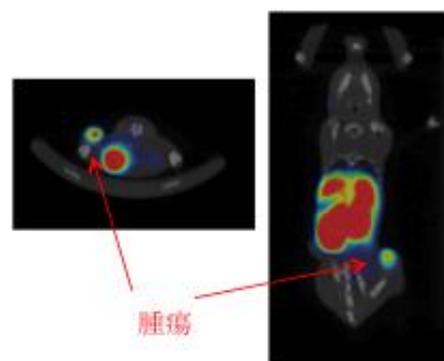
して SPECT 撮像を実施したところ、PSMA 陽性腫瘍組織を明瞭に描出することに成功した。

次に、上記の SPECT プローブで得た知見を基に、PET プローブの開発を行った。 ^{123}I 標識プローブの親水性を高めて肝臓への取り込みを低減させるため、 ^{123}I と比べ極性の高い PET 用核種 ^{18}F で標識した複数の PET 用プローブを設計・合成した。PSMA への最も高い親和性を示した ^{18}F 標識プローブについて、さらなるインビボ評価検討を進めた。担がんマウスを用いた体内分布実験により有効性を調べたところ、 ^{18}F 標識プローブは PSMA 陽性腫瘍に PSMA 依存的な高い放射能集積と滞留を認めた。また、 ^{18}F 標識プローブは ^{123}I 標識プローブにおいて認められた肝臓への集積を軽減することに成功した。PET/CT 撮像において、 ^{18}F 標識プローブは PSMA 陽性腫瘍を選択的かつ明瞭に描出することに成功した (右図)。

以上の動物を用いた評価において高い有効性が認められたことから、 ^{18}F 標識プローブを臨床候補化合物に選択し、安全性の評価を実施した。

なお、安全性の評価に関しては、⑧にまとめて結果を記載した。

なお、低酸素環境を標的としたプローブについては、⑤にまとめて結果を記載した。



⑤ 腫瘍低酸素環境を標的とした分子プローブ開発

(i) 低酸素分圧領域

京都大学医学部附属病院における新規低酸素プローブの臨床評価研究に先行して、比較対照となる既存プローブ (^{18}F -FMISO, ^{18}F -FAZA) の合成及び性能評価を実施し、臨床研究の準備を進めた。

^{18}F -FMISO は Tang らの方法 (*Nucl. Med. Biol.*, 32, 553-558, 2005) にならい、合成した。院内サイクロトロンで製造した ^{18}F の炭酸水素カリウム水溶液に Kryptofix222 を添加し、溶媒を乾燥させた後、NITTP (前駆体) と反応させた。次に塩酸にて加水分解し、引き続き HPLC により精製した結果、放射化学的収率 66%、放射化学的純度 99%以上で ^{18}F -FMISO を得た。FM3A マウス乳がん細胞を移植した担がんマウスにおける ^{18}F -FMISO の体内動態を評価したところ、投与 4 時間後の腫瘍集積は 3.0%ID/g、腫瘍血液比は 5.7、腫瘍筋肉比は 5.9 であった。また、 ^{18}F -FMISO は PET により腫瘍を明瞭に描出し、その腫瘍内局在は、低酸素マーカーであるピモニダゾールの免疫染色陽性部位と一致した。以上より低酸素プローブとしての有用性を確認したことから、続いて ^{18}F -FMISO を用いた臨床研究の実施のために 3 ロット薬剤合成試験を行い、その結果を添えて臨床研究計画書を医の倫理委員会へ提出した。今後承認され次第、臨床研究を開始する。

^{18}F -FAZA は Kumar らの方法 (*J. Labe. Compd. Radiopharm.*, 42, 3-16, 1999) に従い、放射化学的収率 10%、放射化学的純度 99%以上で合成した。FM3A 細胞担がんマウスにおいて、投与 4 時間後の腫瘍集積は 2.8%ID/g、腫瘍血液比は 4.0、腫瘍筋肉比は 4.4 であった。 ^{18}F -FMISO と同様に、PET により腫瘍を明瞭に描出した。

^{18}F -FMISO とは別の骨格に基づく低酸素イメージングプローブを設計・合成した。放射化学的収率、合成時間はともに実用範囲内であった。担がんマウスで体内動態を検討したところ、腫瘍に高い放射能集積を示し、腫瘍集積性、腫瘍筋肉比において ^{18}F -FMISO よりも改善を認めた。さらに今回開発したプローブを投与して PET イメージングを行ったところ、腫瘍が明瞭に描出された。一方その腫瘍内放射能局在は、低酸素マーカーであるピモニダゾールの免疫染色陽性部位とは一致しなかったことから、

プローブ性能のさらなる改善の必要性が認められた。以上より、本プローブは ^{18}F -FMISO よりも有用性を有しないと判断し、別骨格の低酸素イメージングプローブ開発に注力した。

さらに新規誘導体の開発を進めたところ、 ^{18}F 標識プローブの一つが担癌モデル動物を用いた体内分布実験において、標的・非標的組織比 3 を達成した。さらに、PET 撮像において腫瘍を描出した。

(ii)HIF-1 存在領域

HIF-1 の存在する生物学的低酸素領域を標的として、HIF-1 α に結合性を有するアクリジン骨格を母体にしたプローブ開発を行った。 ^{123}I 標識アクリジン誘導体プローブを設計し、その ^{125}I 標識体の担がんマウス体内動態を検討したところ、腫瘍に 5%ID/g 近くの集積を示し、投与 1 時間後以降で腫瘍血液比は 1 を上回った。腫瘍への放射能集積は HIF-1 転写活性と相関する傾向を認め、その腫瘍内局在は HIF-1 α 存在領域と概ね一致した。以上の結果から、 ^{123}I 標識アクリジン誘導体プローブは HIF-1 存在低酸素腫瘍イメージングプローブとしての可能性を有することが示された。さらに、本プローブの HIF-1 α 結合性を評価するため、HIF-1 α ・ β タンパク質の構築及び HIF-1 α ・ β の 2 量体化に基づくスプリットルシフェラーゼアッセイ系の構築にも成功した。一方、本プローブは生体内での安定性が低いという問題点を有していたことから、さらなる開発は進めず、後述の HIF-1 と同様のメカニズムで分解されるペプチドプローブの開発に注力した。

HIF-1 α に直接結合するプローブとは別のアプローチとして、HIF-1 α の酸素依存的分解配列を母体とし、通常酸素分圧の組織ではペプチドが分解された後に放射能がクリアランスされる一方、HIF-1 存在領域では分解されずに滞留することで HIF-1 特異的なイメージングを達成しうるプローブ開発を行った。HIF-1 α の酸素依存的分解に必須のプロリン残基 (P564) を含むペプチドプローブとして ^{123}I -OP30、 ^{123}I -KOP30 の 2 種類を設計した。 ^{125}I -OP30 及び ^{125}I -KOP30 を細胞に処置し、20% O_2 または 0.1% O_2 で培養して細胞内に集積した放射能を測定したところ、 ^{125}I -OP30 ではいずれの培養条件においても細胞への放射能集積が認められなかったが、 ^{125}I -KOP30 では通常酸素よりも低酸素で培養した細胞に有意に高い放射能集積を認めた。次に担がんマウスで ^{125}I -KOP30 の体内動態を検討したところ、血液クリアランスは遅かったものの、非標的組織である筋肉よりも腫瘍に高い放射能集積を認めた。腫瘍への放射能集積が HIF-1 の存在量や活性を反映しているか評価するため、腫瘍切片のオートラジオグラムと HIF-1 α 免疫組織化学染色の比較、及び HIF-1 活性依存的にルシフェラーゼを発現する担がんマウスを用いて放射能と発光量の比較を行ったところ、腫瘍への ^{125}I -KOP30 集積は HIF-1 転写活性と相関し、その腫瘍内局在は HIF-1 α 存在領域と一致した。以上の結果から、 ^{125}I -KOP30 は血液クリアランスを早める薬剤設計が必要であるものの、HIF-1 存在低酸素腫瘍イメージングプローブに必要な基礎的性質を有する事を見出した。

続いて、 ^{125}I -KOP30 の血液クリアランスを早める目的で、膜透過配列部分を種々変更したプローブを設計し、評価したところ、 ^{125}I -DKOP30 の血液クリアランスが最も良好であり、投与 2 時間後で腫瘍血液比が 1 を超えることを見出した。そこで、 ^{125}I -DKOP30 の HIF-1 存在領域イメージングプローブとしての有用性を評価した。

まず ^{125}I -DKOP30 を細胞に処置し、20% O_2 または 0.1% O_2 で培養して細胞内に集積した放射能を測定したところ、通常酸素よりも低酸素で培養した細胞に有意に高い放射能集積を認めた。また、 ^{125}I -DKOP30 をプロテアソームを含む細胞溶解液と 1 時間インキュベートした後に逆相 HPLC で分析したところ、本プローブの分解が認められ、それはプロテアソーム阻害剤存在下で抑制されたことから、 ^{125}I -DKOP30 が HIF-1 同様プロテアソームで分解されることが示唆された。次に担がんマウスで ^{125}I -

DKOP30 の体内動態を検討したところ、前述のとおり、投与 2 時間後で腫瘍血液比は 1 を超え、腫瘍筋肉比は 4 を超えた。そこで ^{123}I -DKOP30 を担がんマウスに投与してプラナー像を撮像したところ、腫瘍の明瞭な描出に成功した。またその腫瘍集積は、HIF-1 転写活性と相関し、その腫瘍内局在は HIF-1 α 存在領域と一致した。以上の結果から、 ^{123}I -DKOP30 は HIF-1 存在低酸素腫瘍イメージングプローブとして有用である可能性が示された。このように HIF-1 存在低酸素腫瘍イメージングプローブ開発に成功したが、HIF-1 標的分子プローブの臨床的要求性及び研究期間内での臨床応用可能性を鑑み、本プローブ開発の推進は中間評価をもって終了した。

⑥ 自動合成装置の開発

分子イメージングが更なる発展を遂げ広く社会に普及して貢献するためには、イメージングプローブの合成技術の発展が必須である。実際、RI 用イメージングプローブは非常に特殊な環境下で合成されており、トレーサ量の合成に特化した微量合成法の開発、放射線の遮蔽の観点から装置の小型化、並びに用いる核種の半減期に応じた短時間合成法の確立が強く求められている。そこで本研究では、光、電磁波、電解反応に着目し、RI 合成に特化した反応研究と合成装置の開発を計画した。

これまでに、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 (図 1、2)。

特に、電磁波を利用した研究用 PET 合成装置の開発に成功した。開発した装置を用いることで、エストロゲン受容体 (ER) に結合性を有する放射性プローブである ^{18}F FES、ペプチド・タンパクの標識試薬である ^{18}F SFB、を効率的に短時間で合成することが出来た (図 3)。

さらに、本プロジェクトで得られた技術を基に、院内臨床合成用の自動合成装置の開発も行った。本装置を用いて、院内臨床合成を行う予定である (図 4)。

マイクロフロー光、電磁波、電解合成システム

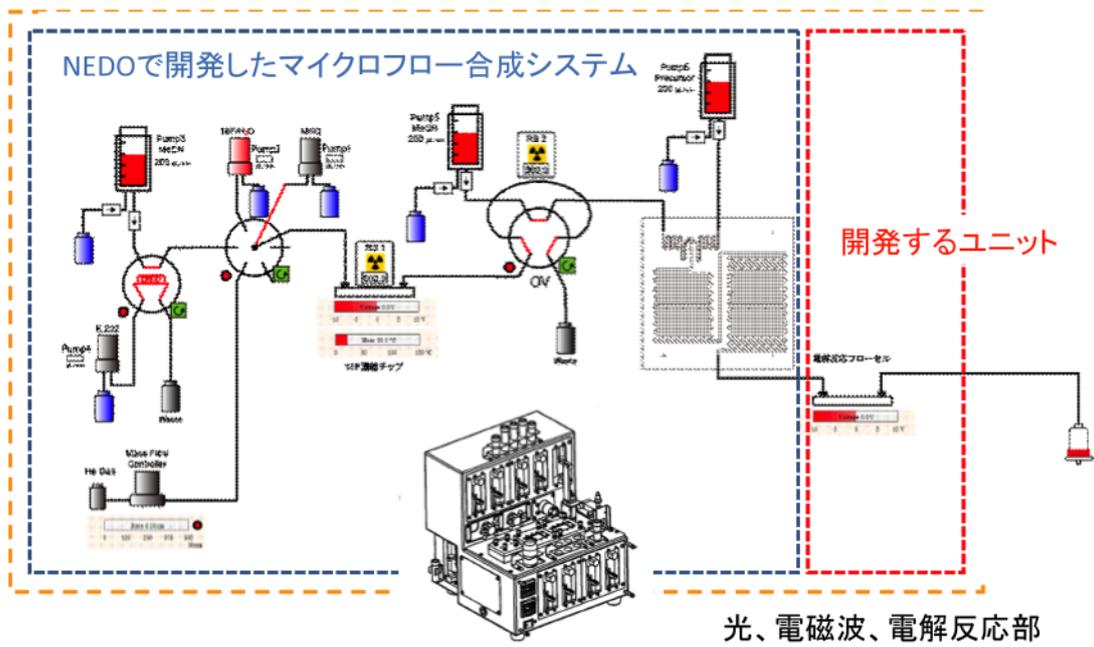


図 1. 新たな自動合成装置の概念図

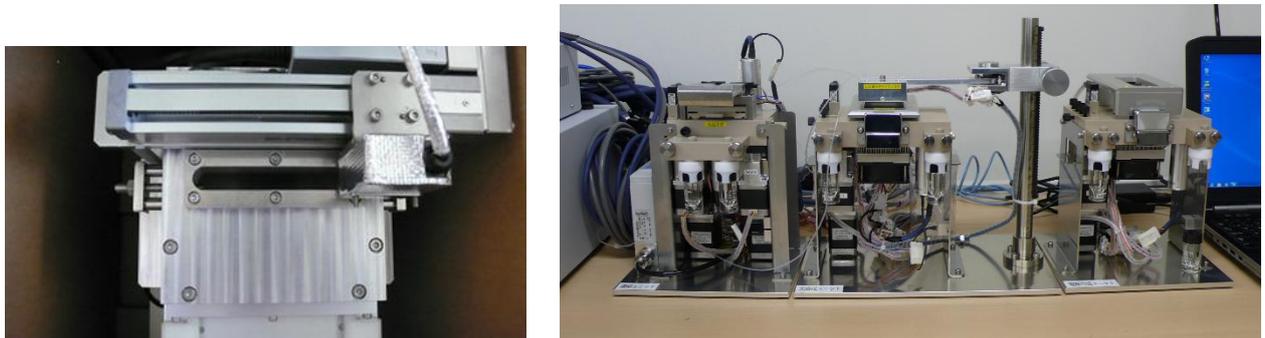


図 2. 開発したユニット（電磁波、電解、光反応部）

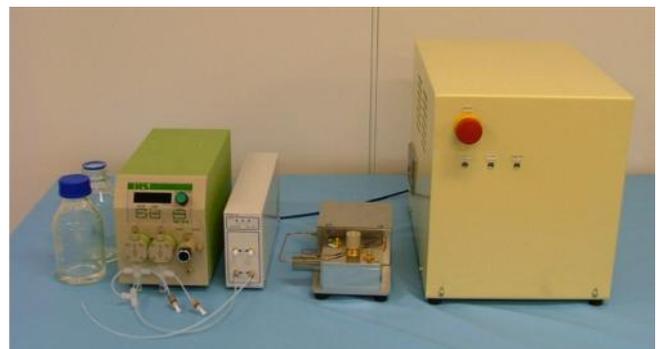


図 3. PET 合成専用電磁波合成装置



図 4. 院内臨床合成用の自動合成装置



図 5. ホットセル

また、安全かつ有効な PET 臨床研究を推進するために、日本核医学会が定めた「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」に基づき、京都大学医学部附属病院 RI 診療棟地階のヒューマンカウンタ室を臨床研究用合成エリアとして整備した。臨床研究を見据えて RI 使用許可量を見直すとともに施設改修に関する変更申請を行った後、ホットセル及びクリーンブースを設置した（図 5）。また、安全キャビネットやフィルター完全性試験装置、クリーンベンチを設置し、品質管理の面においても整備した。現在、自動合成装置を用いた臨床研究用プローブの合成検討を開始し、合成試験の結果及び臨床プロトコルを含む資料を院内倫理委員会へ提出し、承認を受けた後、臨床研究を実施する予定である。

⑦ 薬効評価系の確立

遺伝子改変技術を活用し、正常細胞の不死化に使用されてきた温度感受性 T 抗原と、膵臓がんの原因となる $Kras^{G12D}$ 遺伝子をマウスの膵臓特異的に発現させることで、生後 21 日目までに膵臓で膵管がんが発生する疾患モデルマウスを作製した。またこのマウスより、 $Kras^{G12D}$ と T 抗原が発現する膵管がん細胞株を樹立した。本細胞を皮下移植して作製した担がんマウスでは、ヒトの膵臓がんの特徴である強い間質線維組織増生が再現され、また $\alpha v \beta 6$ インテグリンの発現も認めた。そこで京都大学薬学部によって開発された $\alpha v \beta 6$ インテグリン結合放射性プローブを投与したところ、インビボでの腫瘍集積性が確認でき、プローブの評価が可能、かつヒトの膵臓がんの特徴を再現した薬効評価系の確立を達成した。

さらに、上記膵管がん細胞株の対照細胞として、T 抗原のみを発現し、 $Kras^{G12D}$ を発現しない不死化膵管上皮細胞株を樹立した。両者を 3 次元的に培養することで、3D 組織再構築モデルを確立し、その遺伝子プロファイルを解析することで、新しい PET プローブのターゲット候補分子となり得る標的を複数種同定した。

⑧ 安全性評価

イメージングプローブの候補として選択した GLP-1R 標的化合物及び PSMA 標的化合物について、

正常マウスにおける拡張型単回投与毒性試験（GLP 基準下）を実施したところ、化合物の投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。また、被験物質投与液の局所刺激性（静脈刺激性）も認められなかった。その結果、GLP-1R 標的化合物は臨床予定投与量の 10,000 倍以上、PSMA 標的化合物は 1,000 倍以上の安全域が認められ、臨床予定投与量では安全性に問題はないものであると評価した。

2.3. 病理画像等認識技術の研究開発

2.3.1. 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

研究開発項目	目標	成果	達成度
① 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	全スライド画像、アノテーション、臨床情報、特殊染色・蛍光染色画像、画像認識・数量化データ等をデータベースに集積 医学的観点からの精度評価、アルゴリズムによる治療適応判断の有効性評価	・肝臓 HE 染色標本を含む 3500 枚以上のデジタルスライドを収集し、診断情報、臨床情報、分子マーカー情報の蓄積。 ・悪性度の高い肝細胞がんの客観的指標を抽出した	◎
②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、画像認識技術を融合した自動定量アルゴリズムを開発。	・免疫蛍光定量デジタルスライドを開発し、臨床試験例に対して適用した ・がん細胞における分子マーカー発現に対応する形態学的特徴を抽出した	◎
③画像認識・数量化技術の研究開発	肝細胞がん等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、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計測技術を開発する。	・肝細胞核・組織構造特徴量（線維化・脂肪化などを含む）の抽出・計測技術を確立し、プロトタイプに組み込みを行った。 ・悪性度の評価指標算出技術を開発 ・がん検出の正答率 $\geq 90\%$ を達成。 ・再発リスク予測などへの臨床的有効性を確認。	○
④画像高精度化技術の研究開発	色のばらつき補正による汎用性のある画像認識・数量化システムを実現。 病理画像の圧縮による画像劣化の影響・解決方を明らかにする	・色ばらつき補正技術を開発、肝細胞がんプロトタイプシステム及び線維化定量システムへ組み込み。 ・色補正手法を腎臓組織へも適用。 ・圧縮による劣化が認識精度に与える影響を明確化。	◎
⑤アルゴリズム評価	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。	・他施設標本に対して線維化定量ソフトの動作確認をし、得られた線維化データとがん発症の関係を示した ・複数施設の検体を用いて HCC 検出精度を評価した	◎
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。	臨床評価に耐えうるプロトタイプを構築した。	○
	300 スライド以上で実証評価	慶應大学にて 500+症例で評価(700+を予定)	◎
	平均的な一日の症例数を一晩で自動解析	平均的組織サイズのスライドを約 40 枚/day で処理	○
	FN $\leq 10\%$ で肝細胞がん検出	検出精度: FN=8.66%, FP=10.3%	○

◎：目標を超える成果を達成

○：目標を達成

△：目標をほぼ達成

×：目標未達成

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。

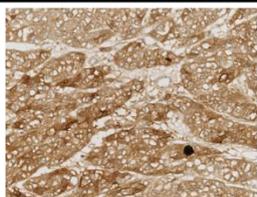
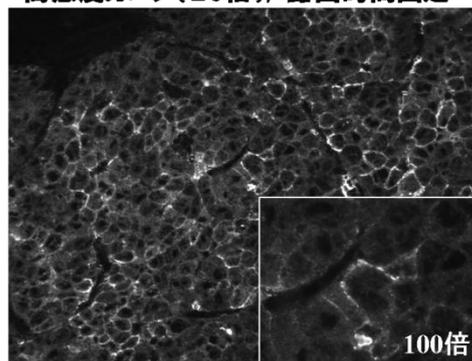
また、量子ドットを用いた免疫蛍光定量デジタルスライドの開発を行うとともに、形態解析技術を融合した自動定量アルゴリズムを開発した。さらにその定量性評価、特に低発現症例での感度評価のために、高性能 CCD カメラ、correlative microscopy を用いて蛍光定量の有用性について検討した。さらに、肝細胞がんに対する新規治療標的として着目される分子 X に対し、定量性評価を実施した。

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

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、肝組織における間質、類洞、脂肪滴、肝実質組織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として、細胞配列の層の数・細胞核の偏在性・核間距離などの特徴量の算出を可能とした。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。そして、これらの数量化アルゴリズムをプロトタイプシステムに統合化し、細胞核特徴量と構造特徴量を用いることで肝細胞がん検出の高精度化に成功した。加えて、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・数量化の研究開発では、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及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。本研究開発実施中に、デジタルスライドの色に関して国際的な標準化・普及に向けた取り組みが開始されたことから、国際的な検討部会に参加し、同部会でテスト中の評価用スライドを用いて病理画像認識における色補正技術の評価を実施した。また、染色のばらつきなどに対する色補正技術を開発し、肝線維化定量へ応用することで、自動化を可能とするとともに、腎臓における線維化定量にも適応して有効に動作することを確認した。この色補正技術を HE 染色標本に適したアルゴリズムに改良してその効果を確認し、肝細胞がんプロトタイプシステムへ統合化した。これによって染色条件等による色ばらつきにも耐性のある自動化システムを実現できた。

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、品質向上及び画像処理劣化改善を実現した。

H24 年度より、実用化に向けて大規模臨床評価を実施した。肝細胞がんプロトタイプシステムを用いて実施した大規模臨床評価では、900 症例以上を評価し、有効性を実証した。このプロトタイプシステムの自動実行によって定量・蓄積されたデータを用いて、肝細胞がん悪性度の客観的指標（核グレーディング）及び癌再発リスクの計算式、判別ルールを確立した。肝線維化定量ソフトを用いた他施設肝生検例による臨床的評価では、算出された特徴量が肝細胞がんリスク評価に有効であることを示した。肝線維化定量システムについては標準的な評価技術として受託解析サービスを開始している。また、蛍光定量（IQD）技術について分子標的薬の治験に対して受託解析サービスを開始した。

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。

H24 年度以降は、核特徴量に追加する形で類洞や細胞索、脂肪滴などの構造特徴量を考慮することによって肝細胞がん検出プログラムの精度を改善し、検出率(感度) 91.3%、特異度 89.7%を達成した。また、ただ単に癌か非癌かを判定するだけでなく、同じ癌であっても、“どのような癌なのか”に関する情報までも抽出することが可能となった。具体的には、癌のグレードはどの程度か、再発のリスクが高い癌なのか、低い癌のかなど、これまでの病理診断では定量的な評価が難しかった診断情報も算出できるようになった。さらに、計測した特徴量分布のヒストグラムやバーグラフ、ヒートマップなどをユーザに提示することによって、肝組織の特徴が視覚的にとらえることができるようにし、グラフィカル・ユーザ・インタフェースを大幅に改善するとともに、上述した“どのような癌なのか”についての情報も、決定木モデルを用いて視覚的に表現する機能を追加した。

①メニュー画面

全領域解析

領域選択解析

解析結果のimport

解析結果のexport

がん検出ヒートマップ

②解析結果一覧表示

病理医の診断入力欄

No	解析ID名	ndxファイル名	解析結果Image	病理医入力欄
8	20140327_01_S10-014_T1			肝疾患 非癌部の所見 分化度 Edmondson分類 組織構造 細胞配列 淡明化 脂肪化 好酸性顆粒 胆汁産生 肝疾患 非癌部の所見 分化度 Edmondson分類 組織構造 細胞配列 淡明化 脂肪化 好酸性顆粒 胆汁産生 肝疾患 非癌部の所見
9	20140327_01_S10-015_T1-T2			肝内転移IM 門脈浸襲Vp 再発期間 再発形式 肝内転移IM 門脈浸襲Vp 再発期間 再発形式

Excel出力

③スライドごとの結果表示診断結果入力

■ 病理医によってスライドに対する詳細な診断結果を入力し、データベース化することが可能

診断結果入力欄

子役-行医情報入力欄

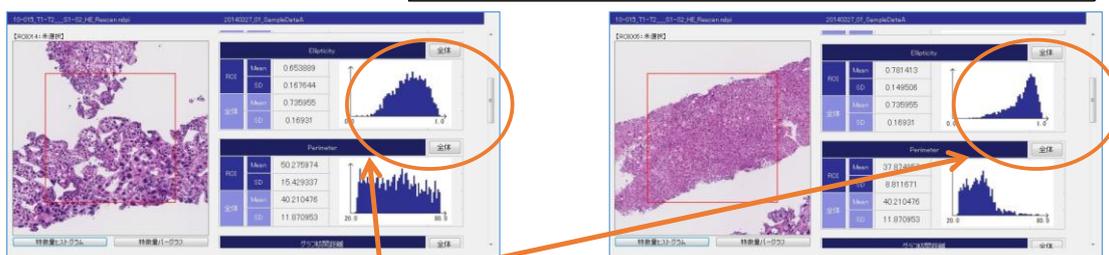
④代表ROIに対する診断結果入力

■ がん・非がんのアノテーションを付与し、肝細胞がん検出のための学習データ構築に利用



④特徴量の視覚化

■ ROIごとに各特徴量をヒストグラムやバーグラフ表示で視覚化



例：癌部(左図)と非癌部(右図)の精円率特徴量のヒストグラム

■ 組織ごとにヒートマップで特徴量やがんらしさを視覚化



肝細胞癌らしさのヒートマップ

細胞核周囲長のヒートマップ

2.3.2. 1 粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断の研究開発

研究課題	目標	成果	達成度	今後の課題と解決方針
① がん病理組織 ナノイメージング基礎 技術の研究開発	・ハイスペック顕微鏡と市販蛍光粒子(量子ドット:QD)を用いて、蛍光での切片観察法の妥当性、有用性を検討する。 ・新規開発蛍光粒子の標的分子結合性を評価する。	ハイスペック版蛍光顕微鏡を使い、病理診断における蛍光定量の有用性を検討した。その結果蛍光定量法を用いたQDスコアは、DAB染色より精度が高いと言われるFISH法スコアと高い相関性を示した。また原子間力顕微鏡を用いた計測から、新規開発蛍光ナノ粒子が標的分子と1:1で結合していることを実証した。	○ (達成)	・特になし
② 超高輝度蛍光性 ナノ粒子の研究開発	・蛍光粒子目標仕様を設定する。 ・設定仕様を満たす高輝度蛍光ナノ粒子を完成させる。	輝度、耐光性、標識化要件に基づきPID(Phosphor Integrated Dots)を試作し、汎用顕微鏡で目視確認できる高輝度化に成功した。また、この高輝度化により、細胞形態標識剤のヘマトキシリン(H)やエオジン(E)の自家発光を大幅に上回り、形態と蛍光の同時観察することにも成功した。作製した粒子は他の標識剤(DAB、蛍光色素、QD)と比較して格段に広いダイナミックレンジを持つことを示した。	◎ (大幅に達成)	・診断用薬剤の長期保存性の検討を行う。 ・コスト、収率等を向上させる。
③ ナノイメージングシステム の臨床価値の 検討	・東北大学保有病院サンプルでのPID染色、画像取得、PID粒子数計測を行い、臨床価値を検討する。	東北大学関連8病院が保有する乳がん針生検試料(85検体)での染色を行い、臨床価値検討を行った。HER2発現量をナノ粒子数を用いてスコア化した結果、本スコアにより、HER2を標的とした術前化学療法の効果予測が可能であることがわかった。	◎ (大幅に達成)	本手法を他マーカーに応用可能なことを証明し、病理分野での認知度を向上させる。
④ がん病理組織 ナノイメージング実用 化検討(創薬・治験 ニーズ、診断薬化対 応)	・免疫組織化学法のワークフローを検証し、商品化構想を検討する。	・多色染色用に異なる蛍光波長を有する蛍光ナノ粒子の開発を行い、2重染色画像の取得に成功した。 ・切片上のナノ粒子数、細胞核数を80%以上の精度で検出可能なソフトを開発した。	○ (達成)	病理ワークフローの中での診断画像の取得を増やし、実用化課題を抽出する。

◎：目標を超える成果を達成

○：目標を達成

△：目標をほぼ達成

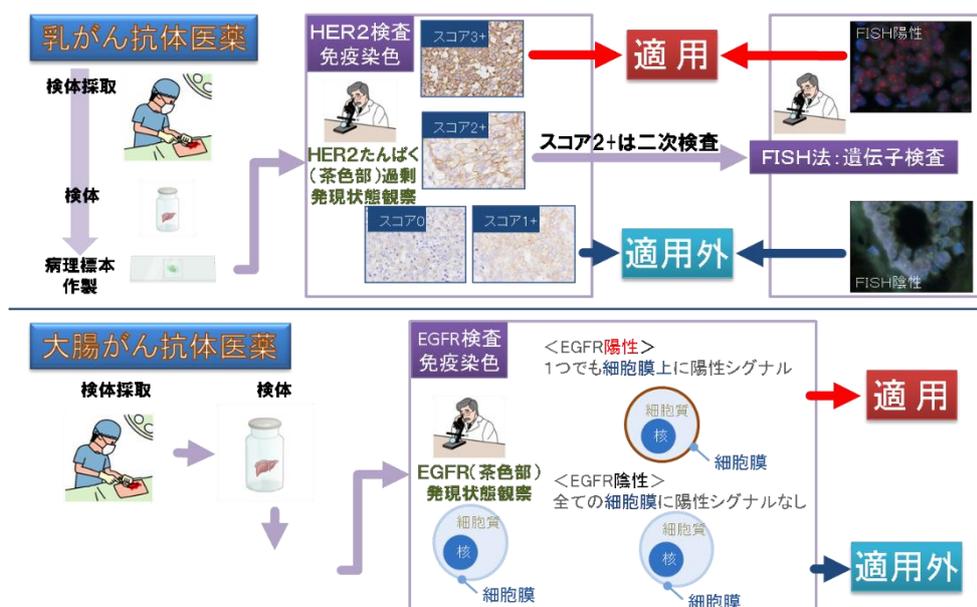
×：目標未達成

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

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

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

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

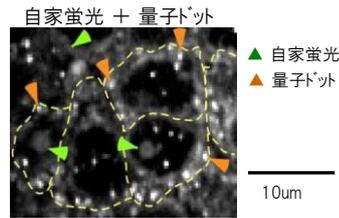
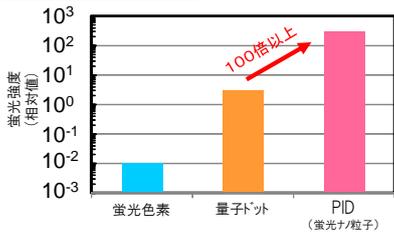


3) 超高輝度蛍光性ナノ粒子の研究開発

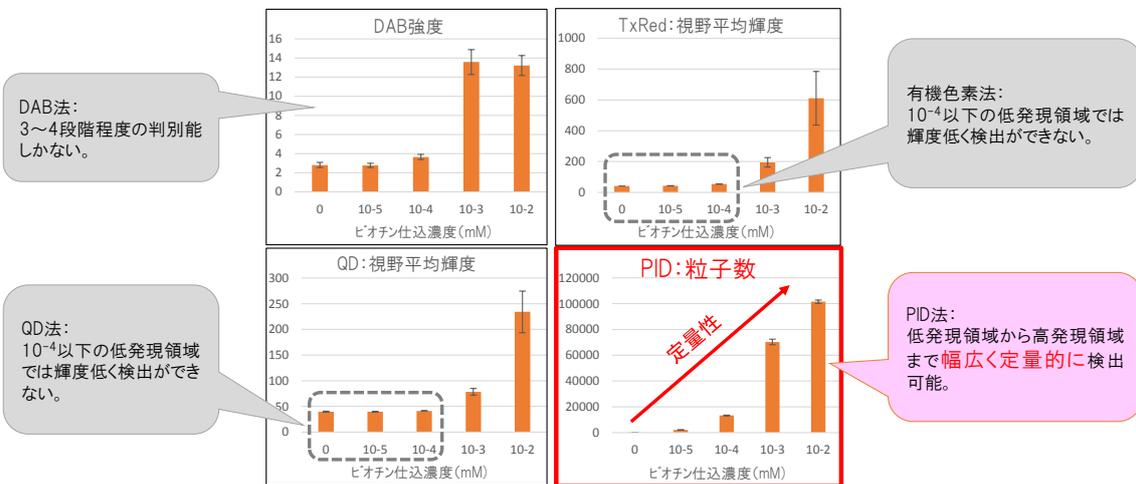
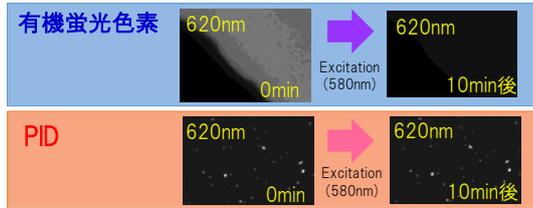
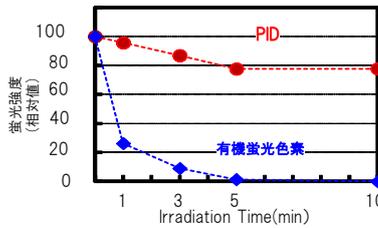
輝度、耐光性、標識化要件に基づき PID を試作し、市販量子ドット(QD)の 100 倍以上の蛍光強度を持つナノ粒子を開発に成功、汎用顕微鏡で目視確認できる高輝度化に成功した。

病理用途に使用可能な粒子としては世界最高輝度。この高輝度化により、細胞形態標識剤のヘマトキシリンやエオジンの自家発光を大幅に上回り、形態と蛍光の同時観察することにも成功した。また、励起光を 10 分当てた後も発光強度が安定しており、有機蛍光色素と比較すると格段に観察中の安定性が向上した。さらに、ビオチンを一定量塗布した間質上（模擬切片）に、標識剤を様々な濃度で反応させることで、標識剤の感度、ダイナミックレンジの検証を行った。その結果、作製した粒子は他の標識剤 (DAB, 蛍光色素、QD) より低いビオチン濃度から蛍光が検出されることから感度が高く、高いビオチン濃度でも蛍光シグナルが増加していることから、格段に広いダイナミックレンジを持つことを示した。

● **蛍光強度が高い** → 自家蛍光の影響を受けにくい



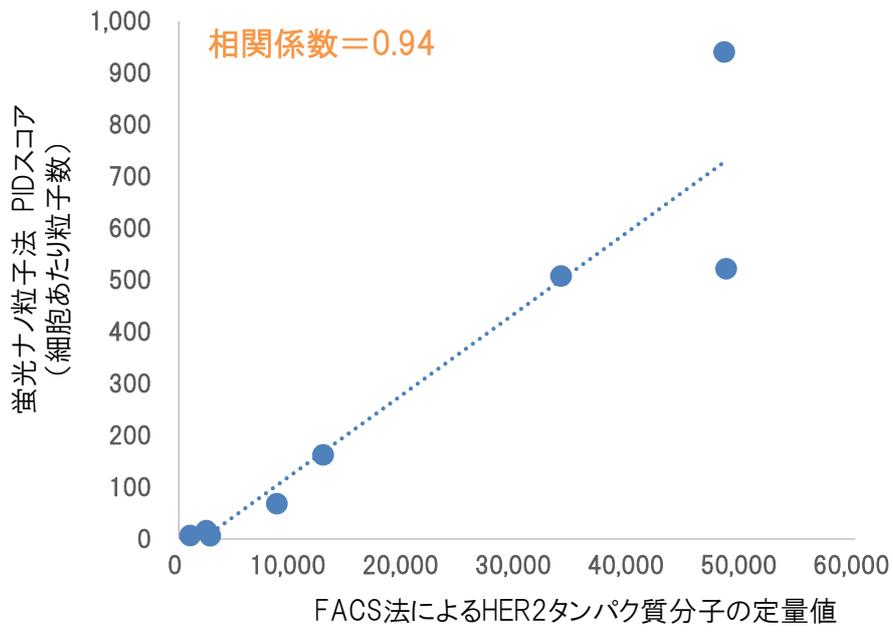
● **耐光性が高い** → 観察中の安定性が向上する



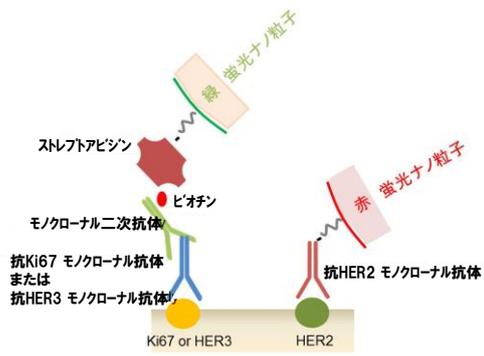
4) ナノイメージングシステムの臨床価値の検証

PIDを用いた免疫組織化学染色のスコア(粒子数)は、FACS法により測定されたHER2タンパク質の分子数と高い相関性を示すことがわかった。このことから、本手法がタンパク質分子数と薬効の間で相関がある治療薬の診断に応用できることがわかった。この結果を受けて、東北大学関連8病院が保有する乳がん針生検試料(85検体)での染色を行い、臨床価値検討を行い、HER2発現量をナノ粒子数を用いてスコア化した結果、HER2発現量の高い患者ほど術前化学療法+ハーセプチン療法により有意に完全奏効となることがわかった。この結果より、PIDスコアによりHER2を標的とした術前化学療法の効果予測が可能であることがわかった。

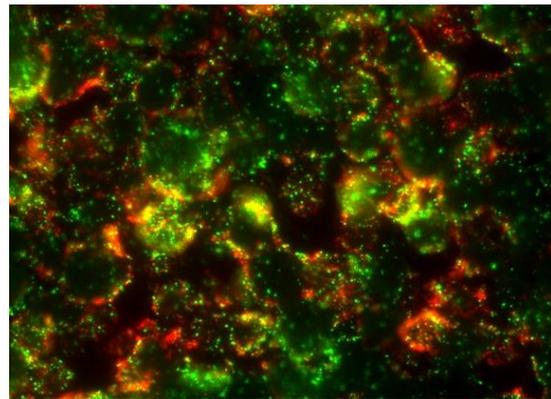
また、多色粒子の開発を行い、多重染色可能な抗体-粒子結合技術の開発に成功したことにより、多マーカー検出ニーズに対応可能となった。



多重染色系の設計



蛍光ナノ粒子を用いた多重染色結果



HER3(Green) and HER2 (Red)

2.4. 高精度 X 線治療機器の研究開発

2.4.1. 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

研究開発項目 (個別テーマ)	目標	成果	達成度	今後の課題と 解決方針
1. 高精度X線治療システムシステム				
実施項目1. 小型高出力X線ビーム発生装置の開発	1.加速装置:6MeV,10Gy/min, 2.連続可変コリメータ:1mmφ~30mm 3.小型X線ヘッドの小型化	1. 目標値を達成 2. 目標値を達成 3. 達成:91.7cm×78.7×40.8, 170kg	◎ ○ ○	1. 加速装置の安定性向上 2. 連続可変コリメータ制御精度の向上
実施項目2. 動体追跡が可能な高精度X線照射装置の開発	1.FPDを利用した動体追跡装置の開発 2.国産6軸ロボットの利用 3.コンソールからの操作機能の実現 4.照射精度±1mm 5.動作方向:立体角360度方向 6.ロボット治療台:135kg可搬、200kg可搬	1. 開発成功(呼吸性移動対策の実現) 2. 6軸ロボット制御を可能にした 3. 機能実装完了 4. 目標値を達成 5. 目標値を達成 6. 目標値を達成	◎ ○ ◎ ○ ○ ○	1. FDA/薬事申請装置への機能追加。 3. 保守機能などの実装 4. キャリブレーションの簡便化 5. ロボット治療台との連携強化 6. ペンダント操作性の改善
実施項目3. 治療計画作成支援技術の開発	1.放射線発生装置別対応I/Fの開発 2.四次元線量評価機能の開発 3.顕微鏡手術的治療の計算ソフトの開発 4.顕微鏡手術的治療の技術的手法確立 5.マルチゲート照射計画の実現	1. プラットホーム作成および製品化 2. 機能実装、精度検証ツールの作成 3. 高精度な線量計算アルゴリズムを開発 4. 技術的手法の確立と計算精度検証 5. 照射計画法を考案し機能を開発	◎ ◎ ○ ○ ○	治療計画装置単体でのFDA及び国内薬事申請を行う。また、治療計画装置の普及と恒常的な開発に向けた装置販売及び開発環境の充実化を図る。
実施項目4. ① 治療位置検証基盤技術の確立	1.マルチプルゲーティング機能の開発 2.治療位置検証システムの構築	1. 複数位置での待ち伏せ照射を実現 2. ログデータ解析による検証機能開発	◎ ○	1. マルチプルゲーティングの延長として、追従的照射を実現し、最終製品へ実装する。
実施項目4. ② 治療線量検証基盤技術の確立	1.リアルタイムに線量と位置を計測 2.治療計画検証システムの構築	1. 単体試作を完了 2. システムの開発・検証および製品化	○ ◎	1. システムへの組み込みおよび実用化
実施項目5 高精度 X 線治療システムの試作開発	JIS,IEC規格準拠、FDA/PMDA要件対応	kVイメージング機能を除いたSRS治療の基本装置(Cygnex I)としてFDA申請。	◎	Cygnex I の薬事申請の実施。kVイメージング機能を加えたシステムのFDA、薬事への変更申請(Cygnex IIの実用化)
2. 放射線増感剤開発	1. SQAPの安全性試験(イヌ) 2. SQAPのX線増感効果確認(イヌ)	1. 4.0 mg/kg CRI (30 min)により安全 2. 線量半減症例で治療効果を確認	○	治験患者数の増加とSQAPの最低投与量の設定

◎：目標を超える成果を達成

○：目標を達成

△：目標をほぼ達成

×：目標未達成

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器の開発を行う。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した。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器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及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。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。また、加速管での電子ビーム透過率を上げ X 線の漏洩を低減するためには、ビーム径の小さい電子銃が必要である。それを目指し、球面カソードと同等以上の性能を有する平面カソードの電子銃の開発試作を行なった。

平成 23 年度は、X 線の発生を抑制した加速管の設計を実施した。具体的には、加速管のボア径の分布を工夫することにより、高エネルギー部でのビームロスを減らした。これにより、ビーム透過率の向上と共に、漏洩 X 線の改善が出来る見込みが得られた。そして、加速管の設計・製作を行った。

平成 24 年度は、製作された加速管と電子銃を組み合わせ、仕様のビームが出ることをテストベンチで確認した。観測された電子ビームのエネルギーは 6.3 [MeV]、ビーム電流は 103 [mA]、X 線の線量 15 [Gy/min]であった。また、漏えい線量も規格を満足することが確認された。この加速管を用いた X 線ビーム発生装置をロボットマニピュレーターに搭載し、国際医療研究センターにおいて、必要な試験を実施した。その結果、その X 線ビーム発生装置が治療装置として、問題無く動作することが分かった。

平成 25 年度は、ノイズ対策により、高周波回路の誤動作/破損の問題を解消した。電子銃と加速管を X 線ヘッドに搭載し、長時間の稼働評価を実施し、アーキングによる停止もなく、きわめて安定に動作することを確認した。また、加速管に取り付けられたステアリングコイルを調整することにより、対称性の良い X 線が得られた。

平成 26 年度は、FDA 申請に向けた各種の試験を実施した。開発の当初に問題となった漏えい線量は、IEC や JIS の基準を十分クリアーしていることが分かった。測定された漏えい線量を以下に示す。

CygneX I 加速管の漏洩線量の測定値

JIS Z4705 (漏洩線量の規格)		測定値
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	最大 0.117% 平均 0.070%
2. 患者平面アイソセンターから 2 m 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	最大 0.117% 平均 0.052%
3. 加速管中心軸からの 1 m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	最大 0.187%

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線の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及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 $\phi 0.7\text{mm}$ 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。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た。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。

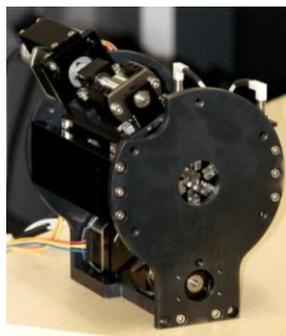
平成 24 年度には、加速管と組み合わせて実証実験を実施した。また加速管とともに小型 X 線ヘッドの中に組み込み、小型高出力 X 線ビーム発生装置の検証試験を実施した。試作した加速管、大電力マグネトロン、高周波回路及び高圧パルス発生装置と小型 X 線ヘッドのプロトタイプ機とを組み合わせ、ナローX線ビームの実証実験を進めた。その結果、十分実用的な電子銃が完成した。

平成 25 年度は、様々な試験で長時間の運転を実施した。電子銃は、長時間の連続運転でも、全く問題なく動作した。

平成 26 年度は、FDA 申請に向け、かなりの時間にわたって電子銃を運転した。エミッションの低下は全くなく、極めて安定に運転できた。TR 機で問題となった放電もほとんど生じなかった。

c) 連続可変ナローX線ビーム発生装置の開発

可変コリメーター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ーを開発した。



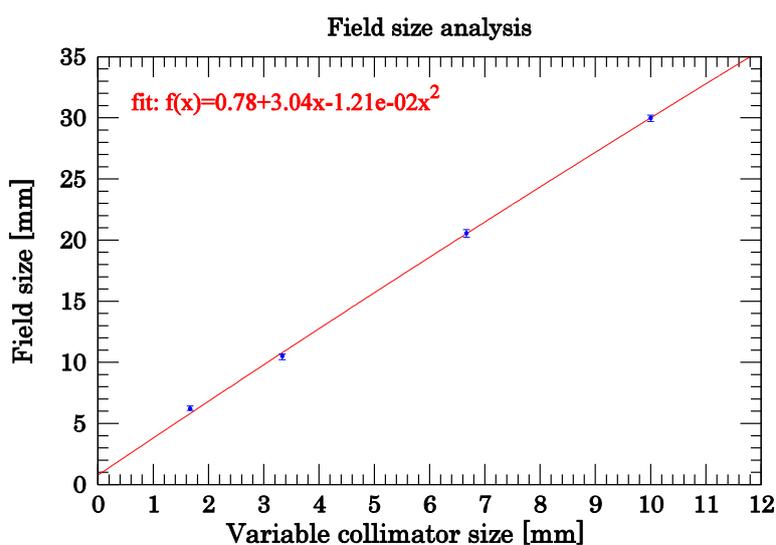
連続可変コリメーター

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及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ーの設計・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。

平成 24 年度は、加速器とともに X 線ヘッドに組み込んだ。そして、ビーム試験を行い、照射野の整形ができることを確認した。

平成 25 年度は、変形可変コリメーターの開口範囲の連続可変機構の改良を実施し、繰り返し開口精度は 0.1[mm]以下に保ち、制御できることを確認した。密封型イオンチェンバーからの測定安定化の課題に関して、イオンチェンバーと電位計を接続するケーブル・コネクタを改良し、測定が安定した。照射線量検出と計測との遅延を解消するため X 線ヘッドへ内蔵するイオンチェンバーの電流計測システム的设计を完了した。

平成 26 年度は、FDA 申請のために、可変コリメーターを通したアイソセンターでの X 線の照射野の測定を行った。半影は、概ね 3 から 4 [mm]であった。可変コリメーターの開口径と照射野サイズの関係の測定結果を以下の図に示す。この図から開口径と照射野のサイズの比は、概ね 3 であることが分かる。これは、設計値通りである。イオンチェンバーシステムも、IEC の規格を満足する安定度が得られた。

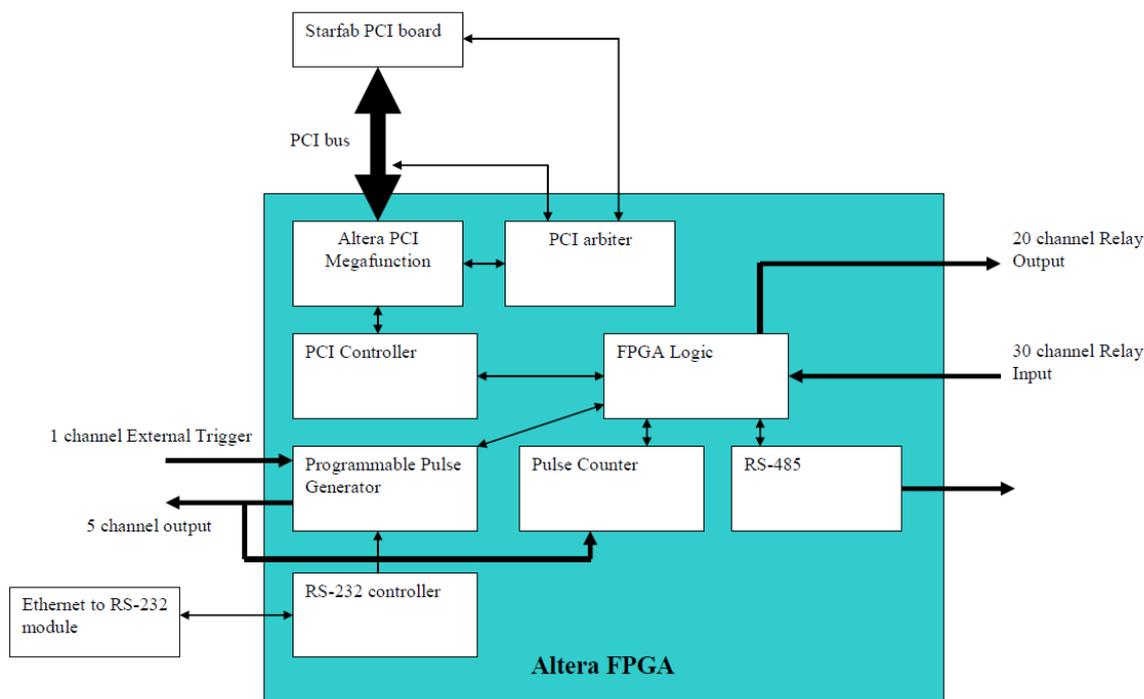


可変コリメーターサイズとアイソセンターでのフィールドサイズの関係。赤線は測定結果(平均値)を、フィールドサイズで重み付けして二次関数でフィッティングした結果である。青丸で示す測定点のエラーバーは測定ライン別の照射野の最大と最小を表示している。

d) 超高速ビームコントロールシステムの開発

装置の小型化のために、加速器はマグネトロン駆動でなくてはならない。その場合には、マグネトロンの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こと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、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。

以下の図に、製作したコントロール装置のブロックダイアグラムを示す。H25 年度と H26 年度の放射線治療装置の試験では、このトリガーコントロールシステムが威力を発揮した。特に、マグネトロンで放電が生じた場合、トリガーパルス幅を瞬時に短くし、徐々に伸ばす制御は有効であった。これは、放電のダメージを少なくするとともに、その回復時間を早めるのに役立った。マグネトロンの安定運転に寄与した。



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、設計を進めた。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。

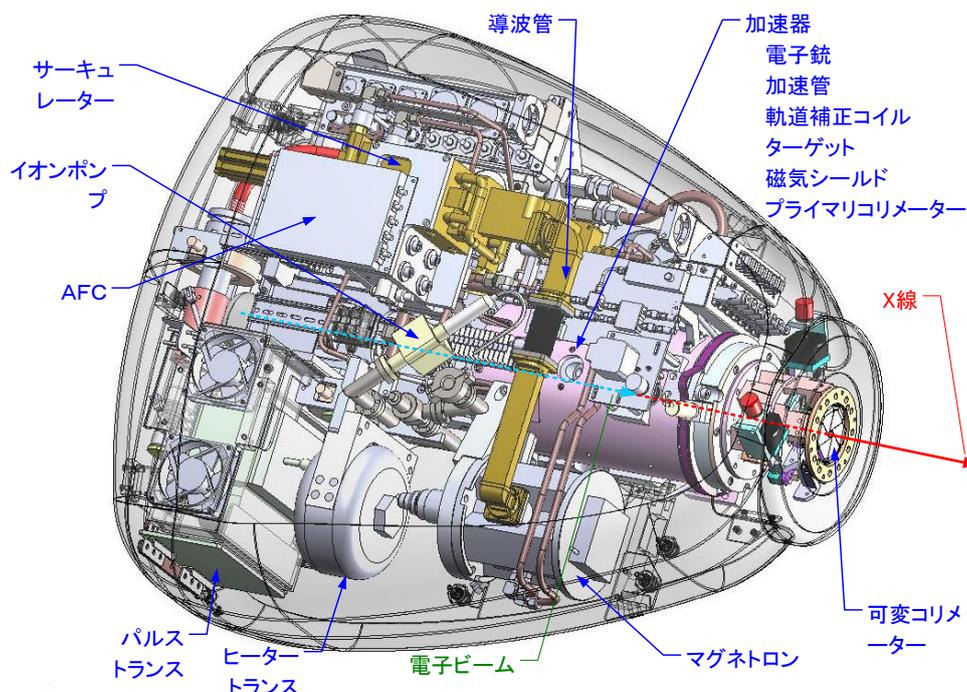
小型化の観点から、全長を短くすることは困難である。加速管やコリメーターなどの長さをこれ以上に短くできないからである。そこで、平成 23 年度は全幅を狭く、高さを低く、軽量化の観点から設計を進めた。現状の機器配置の最適化を図るとともに、極力、X 線ヘッドに搭載する機器を減らす方向で、開発を進めた。平成 23 年度末に、X 線ヘッドの各機器の製作が完了した。

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 線ビーム発生装置の各コンポーネントを完成させた。そして、小型 X 線ヘッドのプロトタイプとして組立て、高精度 X 線照射装置の試作機に統合した。統合した装置の運転を実施し、問題点を洗い出した。運転開始時に、ヒータートランスの固定部などから放電が発生した。材料を変えることにより、この問題は解決した。その後の試験を通して、小型の X 線ヘッドが実用になることが分かった。

平成 25 年度では、温度試験で問題が発生した。カバー取り付け時、X 線ヘッド内の温度制御を行う

ための空冷改善を行い、内部温度上昇問題を解消した。さらに、ビームストッパーを使わないで X 線照射の評価を行えるように改造した。治療室で照射可能なビームの方向を算出し、検証を実施した。これにより、X 線ヘッドに取り付けるビームストッパーのオプション化を図ることができた。

平成 26 年度は、FDA 申請に向けて各種の対策を行った。安全規格を満足させるために、指の入る隙間を塞ぐ、水漏れが生じても患者にかからないような対策を実施した。最終的に完成した X 線ヘッドを以下に示す。



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、加速に必要な高周波を供給する X バンドの大電力マグネトロンとその制御のための高周波回路の開発を行う。本開発は、付随する高電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った。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を開発した。

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:4μsec
- ・繰り返し:250pps

c) 高周波回路の開発

- ・サーキュレーター、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±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進めた。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。その後、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。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及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。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、と徐々にパワーを上げるエージングによるガス出しを実施した。合わせて動作特性評価を行なった。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。この大電力評価試験から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、不要モード抑制のための同軸空洞共振器形状、カソード位置、不要モードアブソーバ形状位置の最適化を図り、RF パルス幅 $3.6\mu\text{s}$ 、デューティサイクル 0.0009 でピーク RF 出力 2.0MW を得た。これは、当初の仕様を満足している。試作した大電力マグネトロン及び高周波回路を X 線ヘッドに搭載し、高電圧パルス電源と組み合わせた総合評価試験を行なった。加速管との組み合わせ試験では AFC (Auto Frequency Control)により、加速管共振周波数に一致するようマグネトロンの発振周波数を自動調整することができた。

平成 25 年度では、さらに性能向上を目指し、不要モード抑制のための同軸空洞共振器形状・カソード位置・不要モードアブソーバ形状位置の最適化を図った。その結果、パルス幅 $4.0\mu\text{s}$ 、デューティサイクル 0.001 でピーク RF 出力 1.97MW で安定な発振を得た。加速管との組み合わせ統合評価の結果、立上げ時のマグネトロンが熱平衡に到達するまでの間は、マグネトロンの発振周波数が AFC による周波数自動調整範囲を外れるという課題が分かった。この課題があるものの、かなり実用的なマグネトロンが完成した。

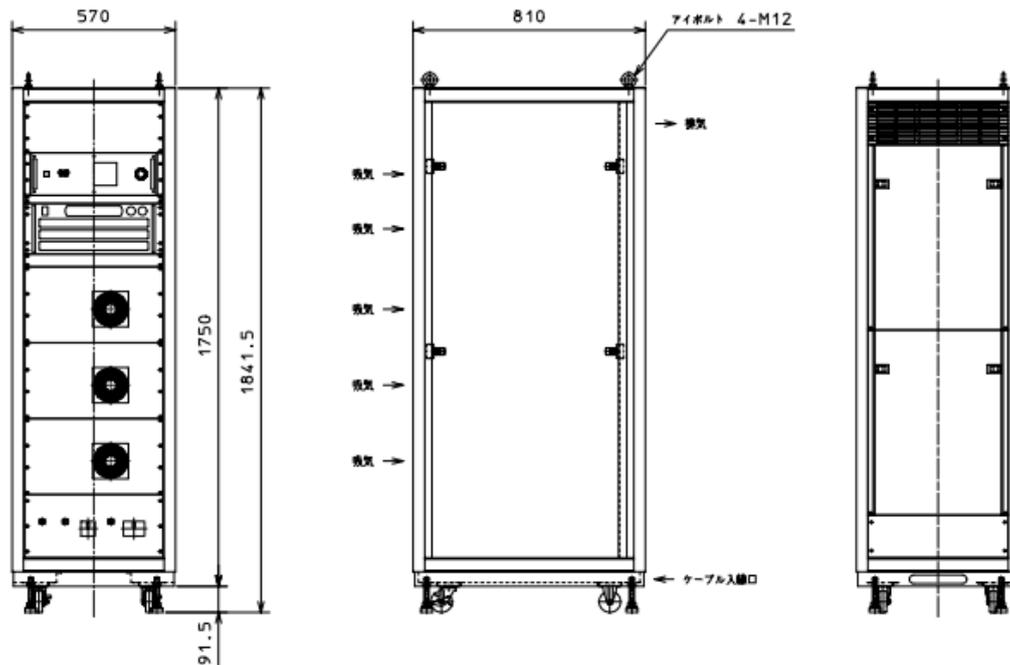
平成 26 年度は、立ち上げ時の熱平衡に達するまでの発振周波数ドリフトの問題解決を中心に開発を進めた。共振空洞とチューナー部の冷却構造の改良により、周波数安定度はかなり改善した。以前のマグネトロンの周波数ドリフトは 30[MHz]程度であったが、改良により 5[MHz]程度と大幅に小さくなった。この程度になると周波数自動調整装置で制御できる。以下に、完成したマグネトロンの外観を示す。



完成した大電力マグネトロン

b) 高圧パルス発生装置の開発

加速器の電子ビームの安定度は、マグネトロンを駆動する高電圧パルス電源に依存する。コンパクトな放射線がん治療装置に適したパルス電源の開発を行なった。パルス発生方式は、コストや信頼性、寿命、サイズの観点から、キャパシターに充電した電力を半導体スイッチで切り出す方式とした。キャパシター(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設計とした。小型の高電圧直流電源の開発により、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。以下、マグネトロン駆動用のパルス電源の外観を示す。



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 μ sec、繰返し 250pps で、当初の目標性能を達成した。

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実施した。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った。運転の当初は、トリガー回路や DC-DC コンバーターでの放電に悩まされた。問題が起きる都度、電源の改良を行い、安定に運転ができるようになった。

平成 25 年度は、かなり長時間の運転も行った。その結果、パルストランスの性能低下の問題が起きた。渦電流の発熱による絶縁性能の劣化が原因と考えられる。現在は冷却構造を改良し、その問題はかなり改善された。

平成 26 年度は、FDA 申請のための各種試験を行った。その際、マグネトロンのパルス電源のノイズの問題が明らかになった。随所にノイズ対策を施し、IEC 規格を満足させることができた。

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ー及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。これらの機器は、マグネトロンと組み合わせて試験を実施した。

平成 24 年度は、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実施した。その結果、サーキュレーターなどの導波管機器は問題なく動作することが検証された。さらに、新型加速管の特性に合致した AFC の試作と試験を行った。その結果、 ± 3 から 5[MHz]の間で、AFC は安定に動作し、マグネトロンの周波数をロックすることが分かった。若干動作範囲が狭いものの、通常の試験では問題ない。

平成 25 年度から 26 年度にかけて、加速器の長時間運転を実施した。その際、これらの高周波回路は

問題なく動作した。

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とを目的とした。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できる。

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した。

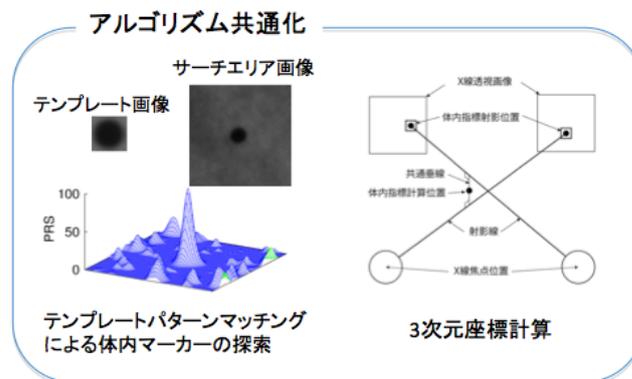


動体追跡が可能な高精度 X 線照射装置の概念図

平成 22 年度

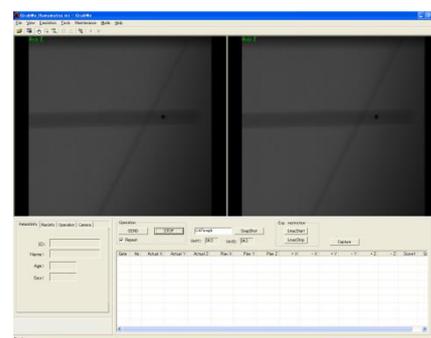
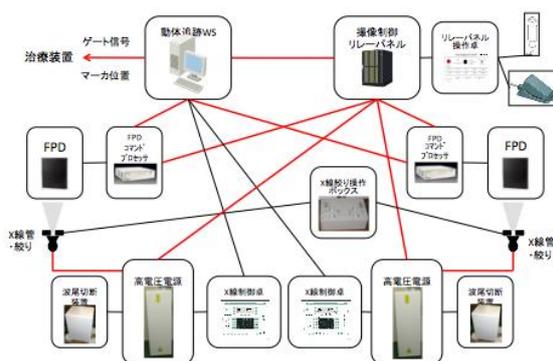
- 大面積 FPD 動体追跡装置については、目標性能となる撮像エリア、撮像レート、追跡マーカース座標計算精度を満たす主要構成機器（X 線管・FPD・高電圧電源）の仕様を決定した。その後、主要コンポーネントを購入し、装置製作を行った。ハイブリッド FPD 及び X 線管とロボット治療装置との配置関係の調整を実施し、動作を確認した。動体追跡装置の制御・ソフトウェアについては、要求機能仕様の設計を実施した。
- ハイブリッド型 FPD の開発を見据えて、大面積、小面積 FPD の動体追跡のソフトウェア開発において、マーカー認識・追跡のためのテンプレートパターンマッチング及びマーカー 3 次元座標の計算アルゴリズムの共通化を図った。

- 小型 FPD 及び 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・追跡機能及び 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。目標スペックである座標計算頻度 30 回/秒を達成した。
- 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実施した。



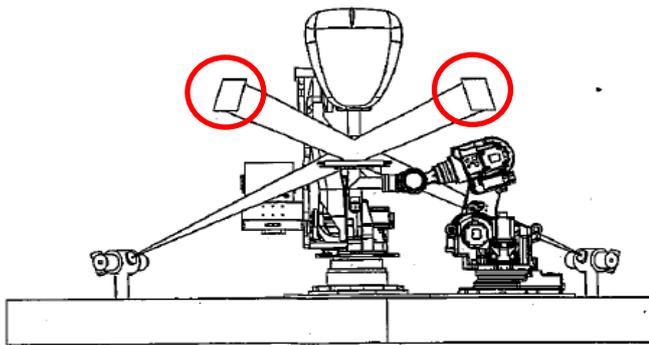
構築した FPD 動体追跡装置システムの構成図

動体追跡装置 GUI プロトタイプ版

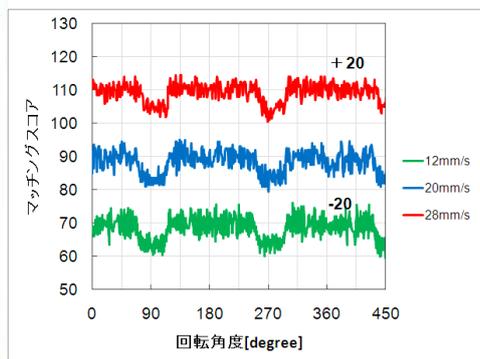
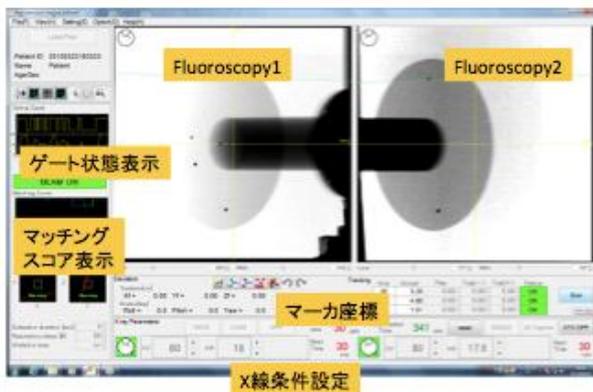
平成 24 年度研究開発成果

- ハイブリッド型 FPD を用いた動体追跡装置を構築し、システム統合を開始した。
 - ☆ ロボット可動域を考慮し、物理的な干渉を避けた透視装置アライメントを検討し、X 線管球、FPD を固定した。

- ◇ 治療機コンソール及び治療計画用 DICOM サーバとの通信試験を開始し、基本的な情報授受機能の動作を確認した。
- ◇ 動体追跡装置からのゲート信号及びロボット位置制御信号により、治療機のビーム照射制御及び治療機姿勢の制御ができることを確認した。
- 最終統合用動体追跡ソフトウェアの GUI 設計、機能開発及びマーカー追跡に関する基本性能検証を実施した。



ロボット治療機の可動範囲を考慮した動体追跡装置のアライメントの検討



統合用動体追跡ソフトウェアの GUI 設計 (左)、マーカー追跡性能試験結果 (右)。

平成 25 年度研究開発成果

- 統合システム、特に動体追跡装置を利用した待ち伏せ照射の性能検証及び定期的な品質管理項目を策定した。基本的な評価項目としては、動体追跡装置単体の性能として、マーカー位置測定精度、ゲート信号制御までのレイテンシ、また、ロボット治療機と組み合わせた際の性能として、動体に対する線量分布評価、治療機のレイテンシ評価などを含んでいる。
- 上記評価を実施するために、呼吸運動を模擬し、体内マーカーの測定精度や 2 次元線量分布を、簡便に検証することが可能な高精度かつ汎用の動体ファントムを開発した。体内運動を模擬する駆動部分、体外の腹壁運動を模擬する駆動部分を備え、それぞれ位置決め精度 1mm 以下であり、任意の呼吸波形を再現可能である。
- 骨構造による患者位置合わせ、及び体内マーカーの位置確認のために、2 方向からの X 線透視画像と DRR を比較照合するためのソフトウェアを開発した。透視画像及び DRR を読み込んで重ね合

わせて表示する機能、画像を重ねた状態で透視画像をシフトし、患者ベッドの補正量を算出する機能、透視画像と DRR の一致度合いを表す指標として **mutual information** を計算する機能を実装した。

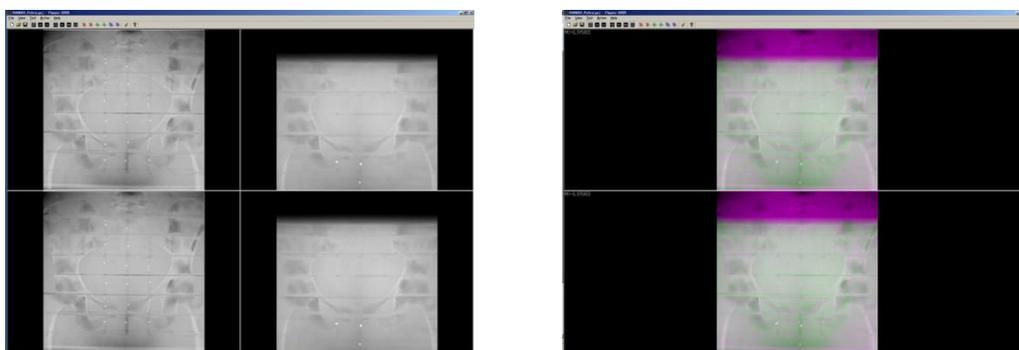
- 動体追跡治療の安全性を高めるために、呼吸運動モニター、ゲーティング効率表示、ロボットカウチに適したマーカー位置合わせアルゴリズムなど、臨床使用上で必要となる新しい機能を開発し、統合用動体追跡ソフトウェアに実装した。

動体追跡治療システムの性能検証/品質管理項目

分類	評価項目
1 位置	1) 動体追跡装置の動的検出精度 2) 治療ビームの照射位置精度 3) ロボット治療機の動作精度
2 時間	1) 各装置の遅延時間 (レイテンシ)
3 線量	1) 治療ビームの照射領域 2) 治療ビームにより生成された線量の再現性



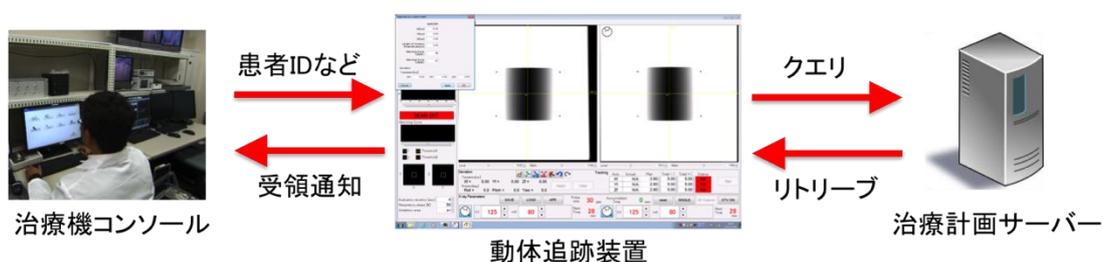
(左) 開発した検証用動体ファントムの外観。(中) 動体ファントムを用いたフィルムによる線量分布評価。(右) 動体ファントムを用いたチェンバによる線量検証。



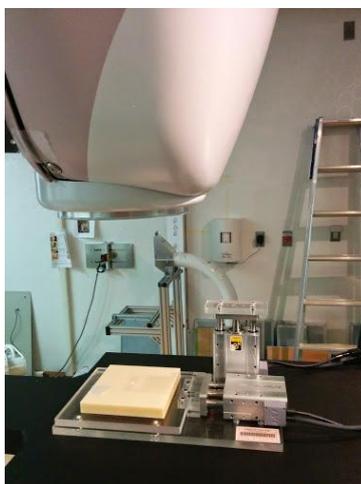
kV 透視画像と DRR 照合ソフトウェア外観。

平成 26 年度研究開発成果

- 動体追跡装置と周辺装置との情報授受機能を強化し、実際の治療に即した手順で、本事業で独自に設定している 4 次元情報を含むプラン情報の受け渡しができることを確認した。
- 平成 25 年度に製作した性能検証用動体ファントムを試験用統合システム設置施設へ持ち込み、治療システムとしての一連の動作確認とゲーティング照射によるフィルム照射試験を実施した。放射線治療システムとして動作すること、及びマーカーを利用した動体追跡照射が可能であることを確認した。



システム統合における動体追跡装置と周辺装置との情報の流れ。



動体ファントムを用いたフィルム照射試験による統合システムの評価。

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、動体追跡装置及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及び照射位置確定後、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

平成 22 年度～平成 23 年度

治療計画データに基づいた定位照射及びマルチプルゲーティング照射を行う制御機構をロボット型 X 線治療装置に実装し、治療機能を操作するコンソールを試作した。また、呼吸に伴う肺腫瘍の動きを予測するシステムを試作し、制御機構に組み込んだ。マルチプルゲーティングのロボット動作について、必要な性能と精度を満たすことを確認した。また、治療時の干渉領域を避けるための、治療台位置を変更できる治療台ロボットを搭載

した移動ステージを試作した。

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進めた。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している。

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 年度に試作した。

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。

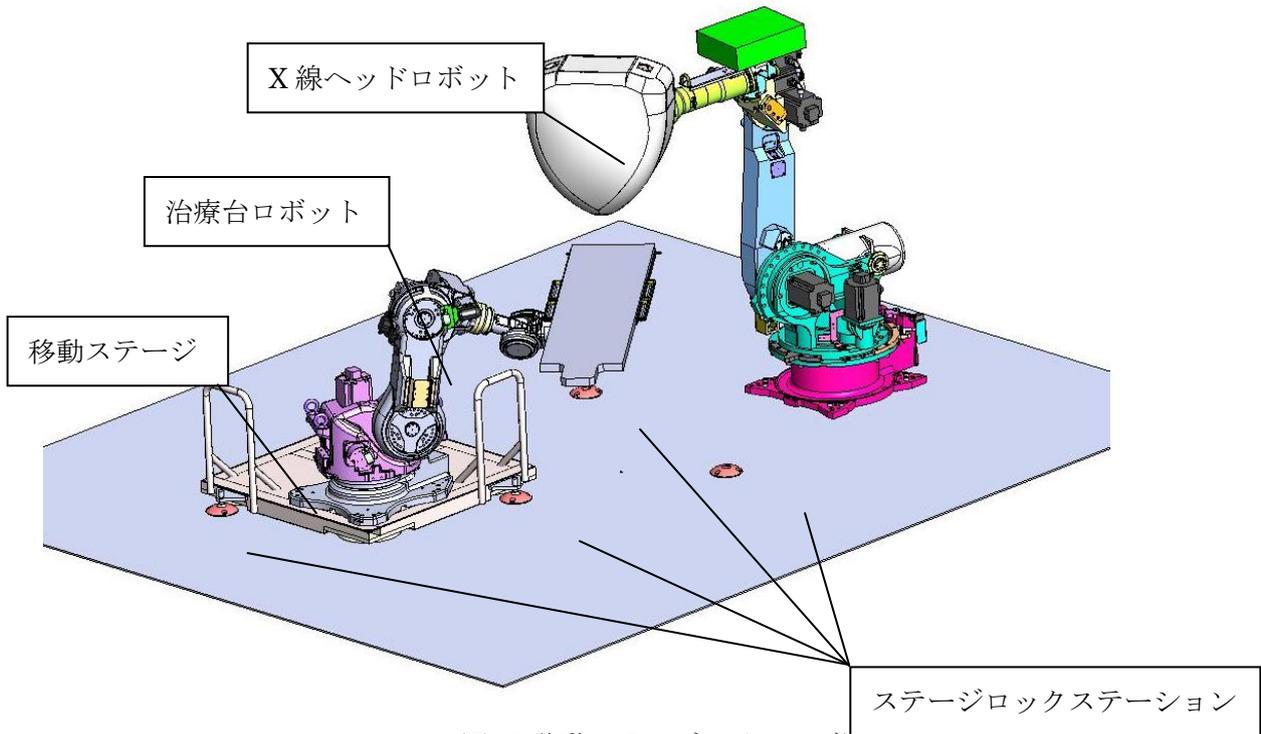


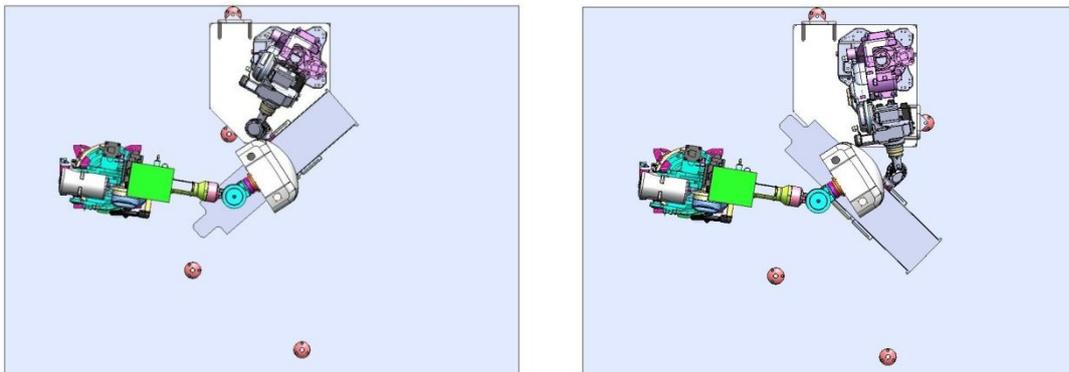
図 15 移動ステージのイメージ図

<設計にあたり、以下を考慮>

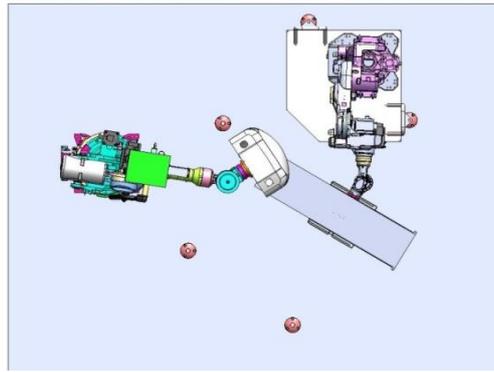
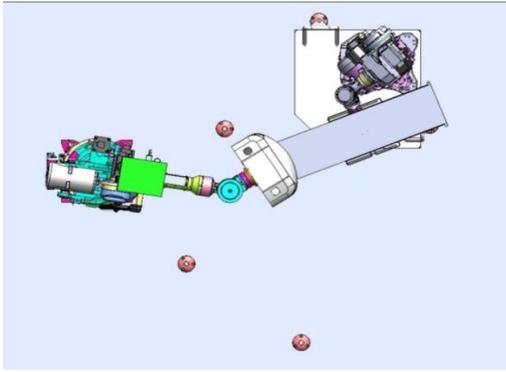
- ・患者位置確認のための KV ビームをロボットの影にならないよう最適な位置に配置するため床を自由に移動でき、あらかじめ決められた位置でロックできるようにした
- ・現在使用中の治療台をそのまま利用できるような移動ステージとした
- ・移動ステージはエアキャスタにより最小の人力で移動可能とした

以下に、治療台用ステージの移動動作を示す。

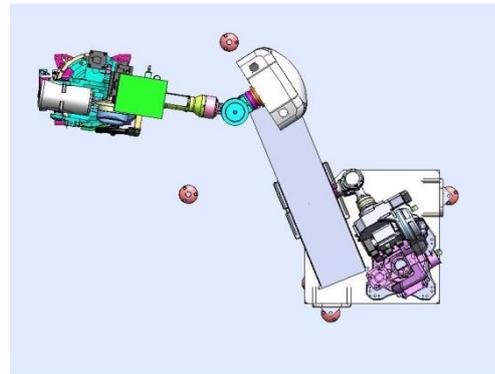
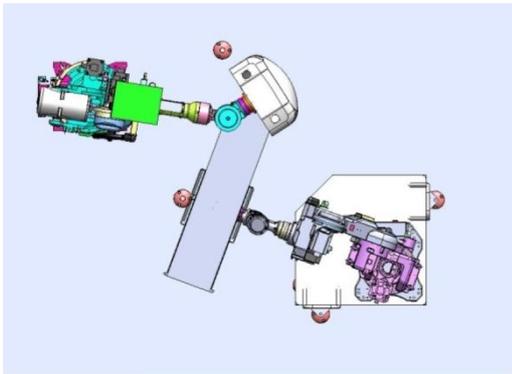
<治療台の振り角を自由に設定可能>



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

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。

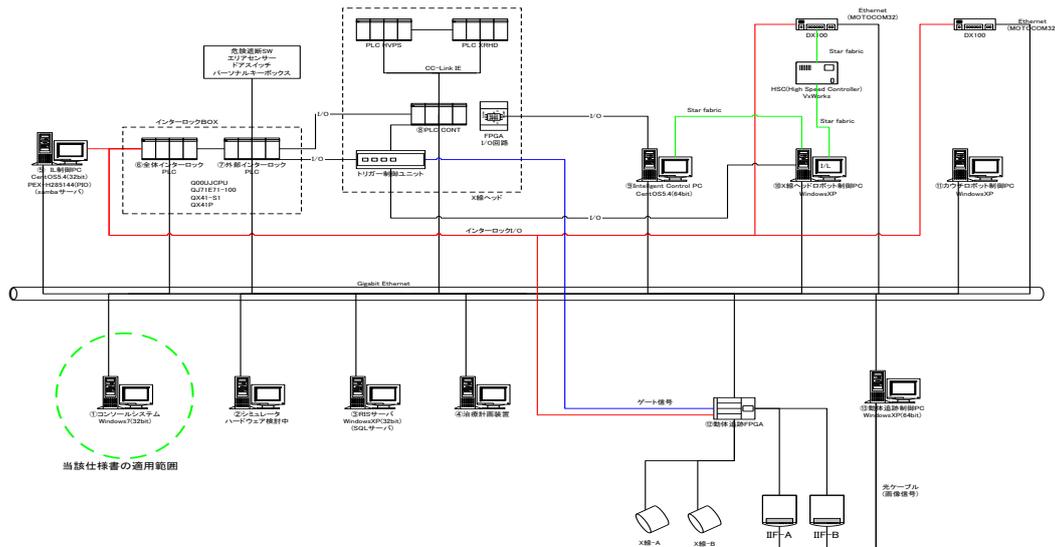
動体追跡装置からの癌の位置情報に基づき、治療用 X 線ビームの照射位置を X 線ヘッドロボットの位置を制御することにより追跡する機能を実現するために、ロボット制御サーバー、動体追跡制御サーバー間のデータの授受時間の目標値を 5 msec 以内とした。また、ロボットの位置をモニターし続け、ロボットの位置に依存した治療用 X 線を遅滞なく発生させるため、ロボット制御サーバーとシステム制御間のデータ授受時間の目標値も同様に 5 msec とした。この制御システム構築のため、StarFabric デバイス制御のためのライブラリ作成と、StarFabric デバイスを用いたシステム制御のプロトタイプを試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

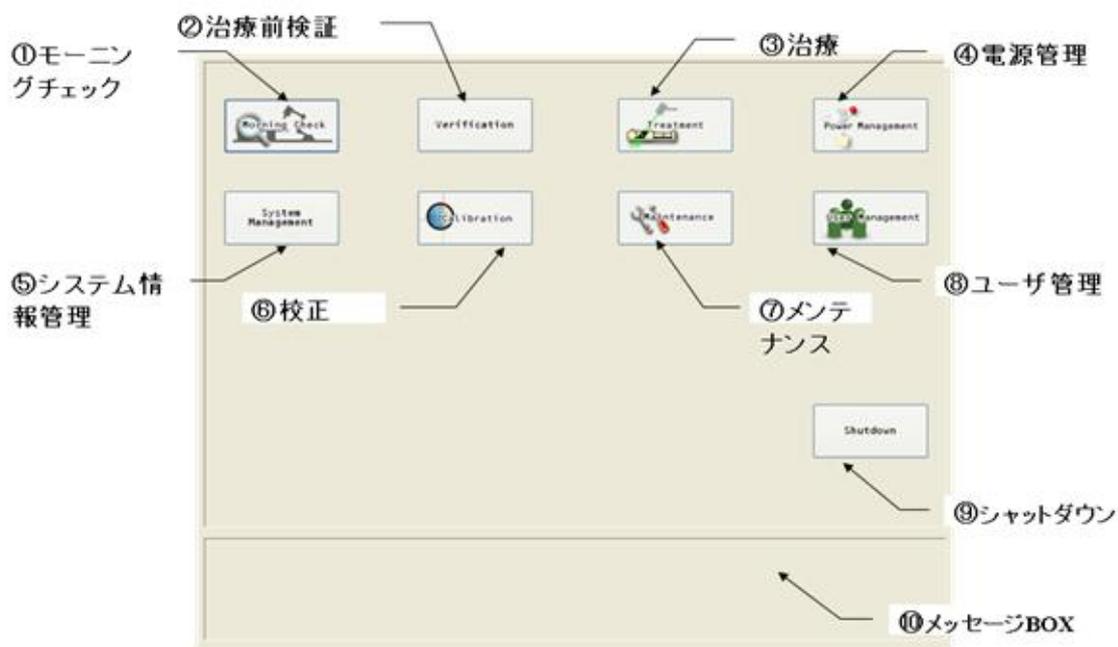
ロボット型 X 線治療装置の基本機能を構成（下図参照）するサブシステムを統合し、装置操作を行う

為の装置コンソール（評価用）の試作開発を行った。



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

平成 24 年度

産業用小型 6 軸ロボットに、大電力小型加速管電子銃及び大電力マグネトロンからなる X 線ヘッドを搭載し、ビームストッパー、及び装置制御のためのコンソールを含む試作機を完成した。作製した X 線ヘッドは従来試作機の X 線ヘッドに比べて軽量で、サイズは小さく、当初の目標を達成した。人とロボットの共存に対する安全性について検討した。ロボットの機械的異常動作防止については、ロボットのセルフチェック機能搭載と共に定期診断の実施と保守により、安全性を担保することとした。人体モデル動体ファントムを改良し、その有効性の評価を実施した。これを高精度 X 線照射システムの総合評価に用いた。FS（フィージビリティスタディ）としてロボットを用いた追尾実験、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、体表面監視機構の試作開発を実施し、各々の実現性に一定の目処を得た。

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、及び既存の 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。

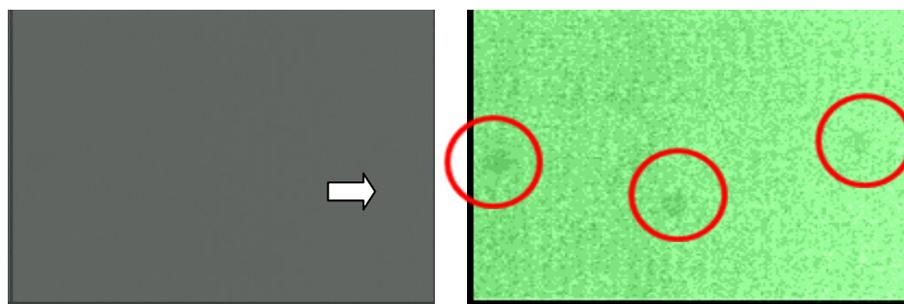


図 画像処理前後の金マーカ―の識別

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。

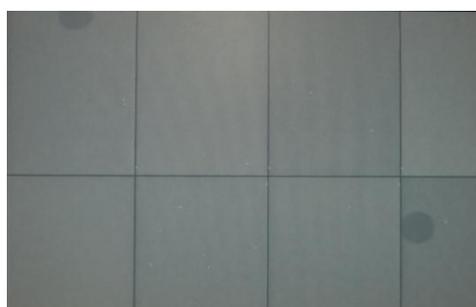


図 FPD で測定した動体ファントム中の金マーカ―を含んだ画像例。

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。

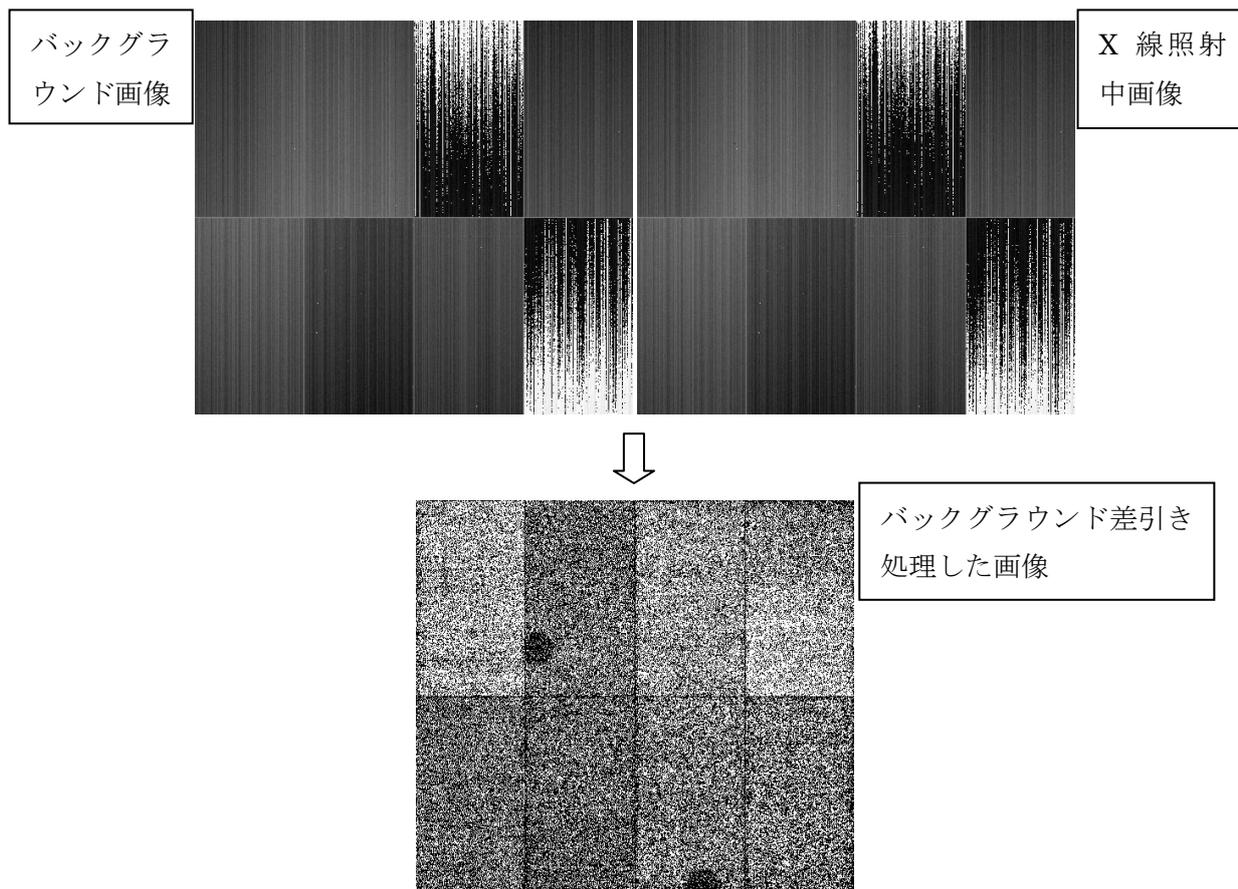


図 バックグラウンドを差引き、画像処理した金マーカの識別画像

課題：

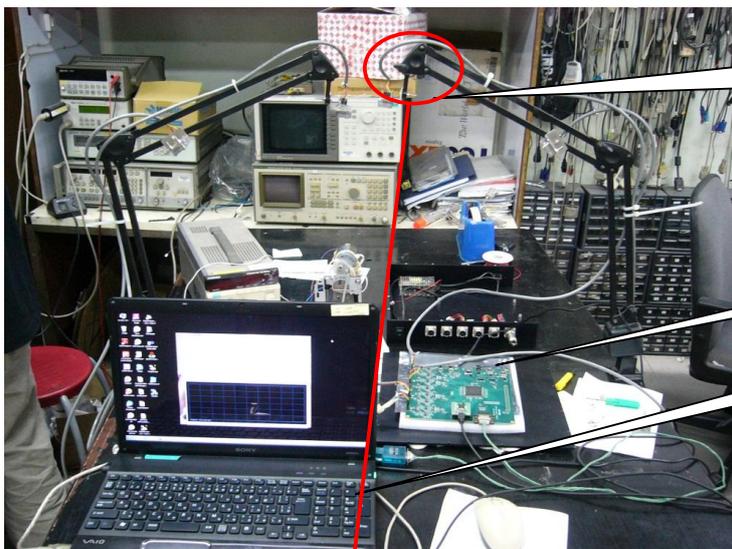
- 小型化 → 画像処理を行うことで、低出力 X 線に対してもマーカ位置認識が可能であるため、さらに X 線発生装置の小型化と線量の低減化のために、透過型 X 線管を用いるなど改良、開発を進める。
- 画像処理 → 低出力、高レート時にも高速に安定して処理できるプログラムへの改良と、FPD パネルを増やした場合の複数画像、位置情報処理への対応。

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。

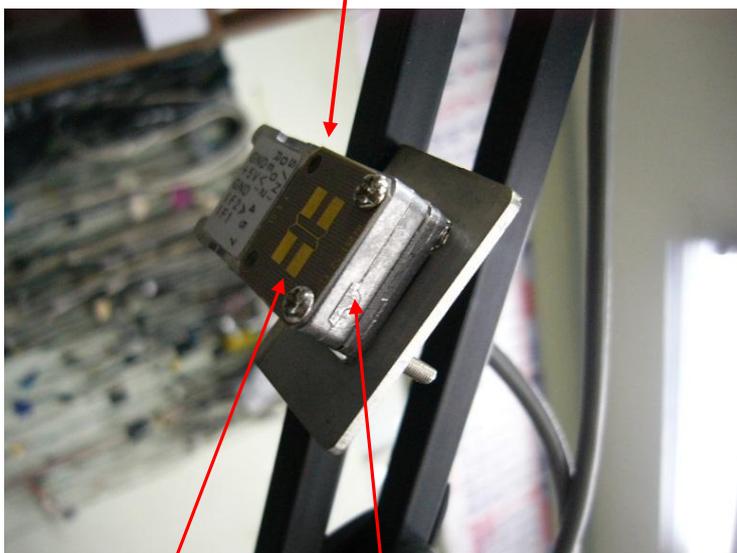
システム全体写真



ドップラーモジュール
小型アンテナ

ドップラーボード

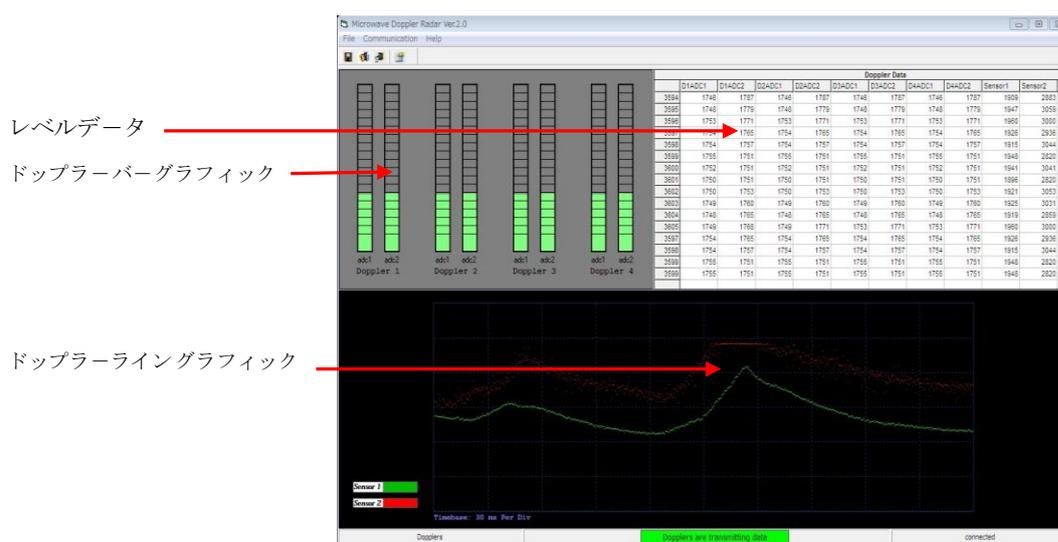
制御PC



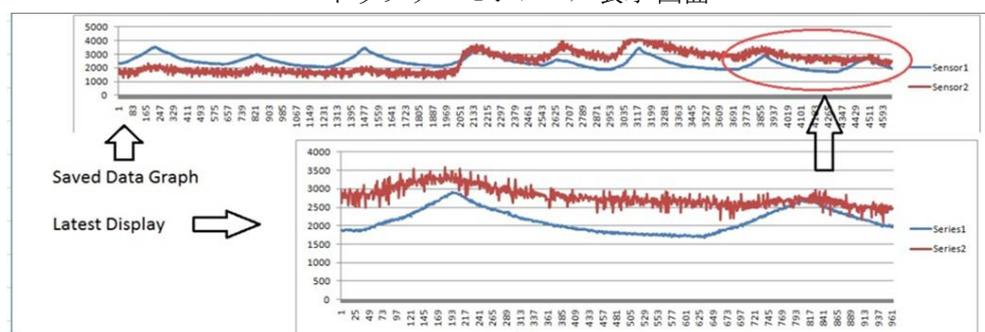
小型アンテナ

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が確認できた。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。

- ① 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
- 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 $N \cdot M + 1$ 列の行列 \mathbf{X} を作成する。

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

この行列 \mathbf{X} とその転置行列 \mathbf{X}^T を掛け合わせた自己相関関数 $\mathbf{X} \cdot \mathbf{X}^T$ 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。

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

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。

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

ここで $\mathbf{V}_{M \times r}$ 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。

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

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

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。

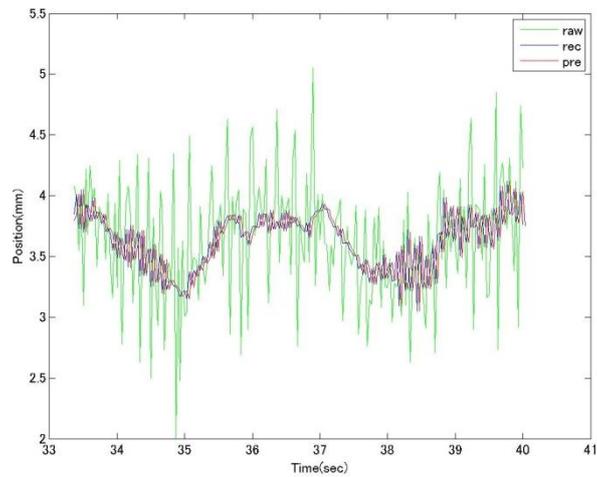
この SSA 法に基づく時系列データ予測手法を用い、平成 23 年度はまず、北海道大学病院より提供された肺腫瘍患者の腫瘍近傍に内挿された直径 2mm の金マーカーの軌跡の時系列データに対し、非リアルタイムで腫瘍動体予測を行い、その予測精度の検証を行った。

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。

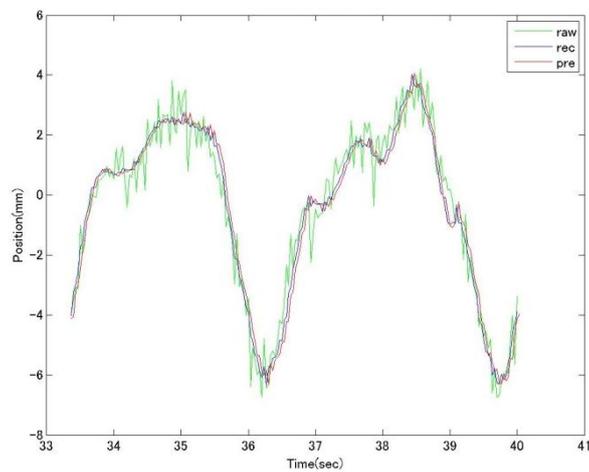
この結果より、予測値が生データ・ノイズ除去データとよく一致していることが分かる。このうち左右方向については予測値と生データ・ノイズ除去データとの誤差が大きいようにも見えるが、これは測定データ自体の振幅が小さく（左右方向約 3 mm、頭尾方向約 10 mm、前後方向約 10 mm）、SN 比が小さいためである。一方、ノイズに左右されず、動きの主成分を確実に予測できていることも見て取れる。また、図 23 の結果について平均すると予測値と生データとの距離の平均値は 1.02 mm、予測値とノイズ除去データの距離の平均値は 0.5 mm の精度であった。したがって、ノイズ除去を行ったデータが真であるとすれば、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

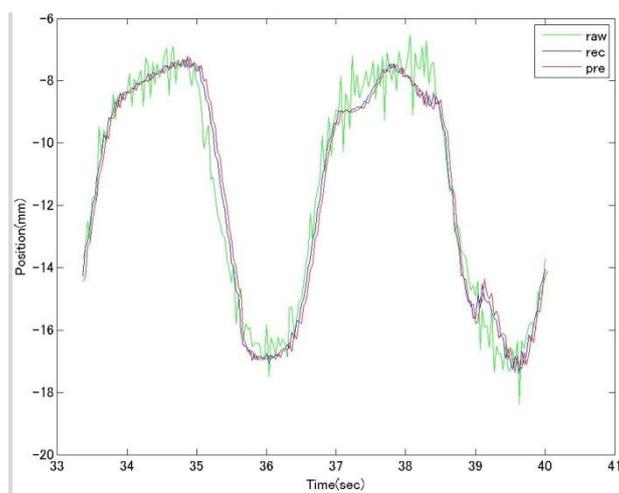
め、ノイズ除去後データに比べて誤差が若干大きくなっている。No. 18, 20, 21 の患者のケースにおいて、予測値との誤差が大きくなっているが、他の患者の腫瘍軌跡データに対しては、SSA 法によりおおむね 1mm 以下の誤差での予測ができています。



(a) 左右方向



(b) 頭尾方向



(c) 前後方向

図 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)

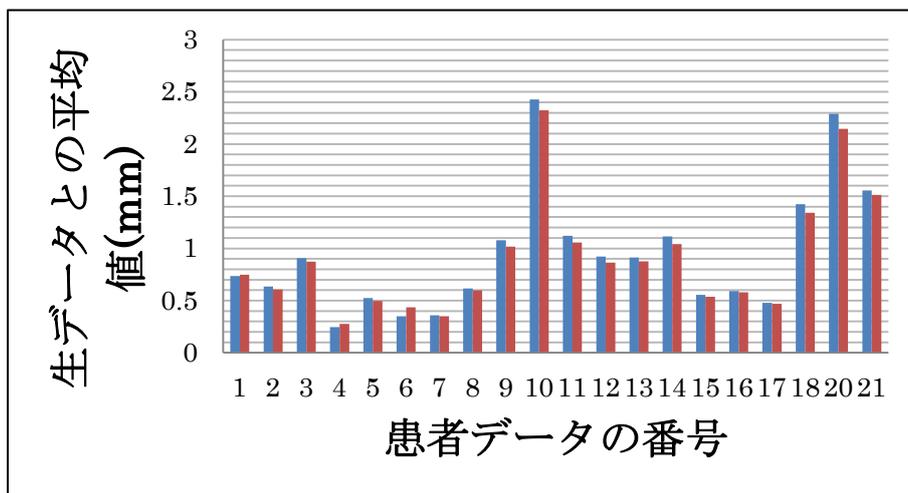
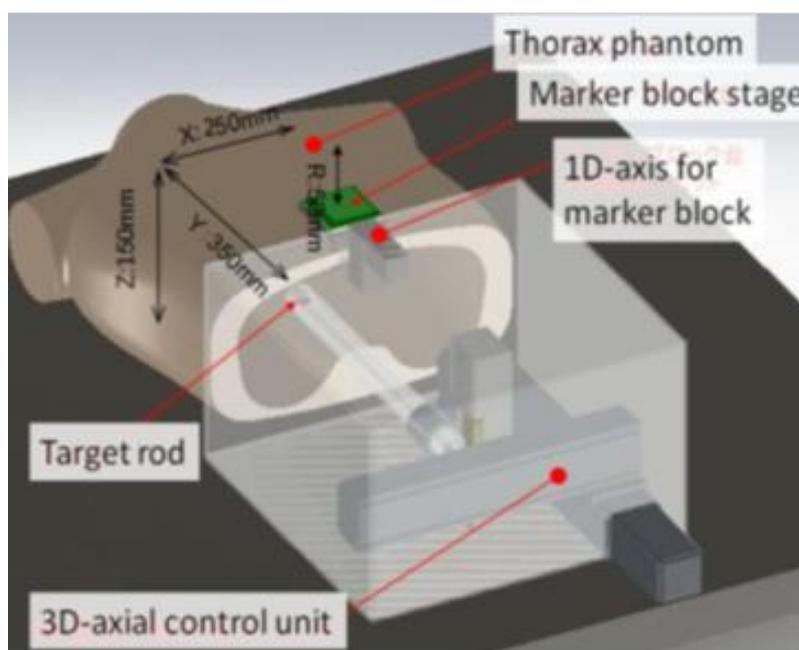


図 実際の患者の肺腫瘍の軌跡データの予測結果の誤差
(生データに対する誤差：青、ノイズ除去後データに対する誤差：赤)

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 回の繰り返し動作後、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。



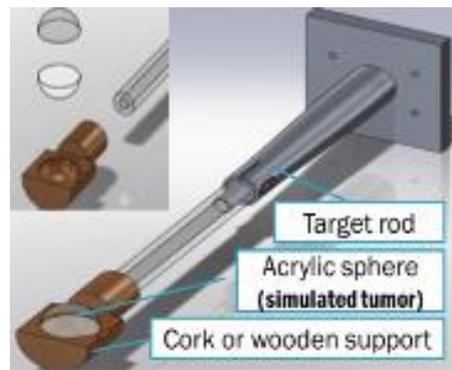
(a)全体構成



(b)人体モデル部（胸部）



(c)3次元駆動装置



(d)模擬腫瘍部

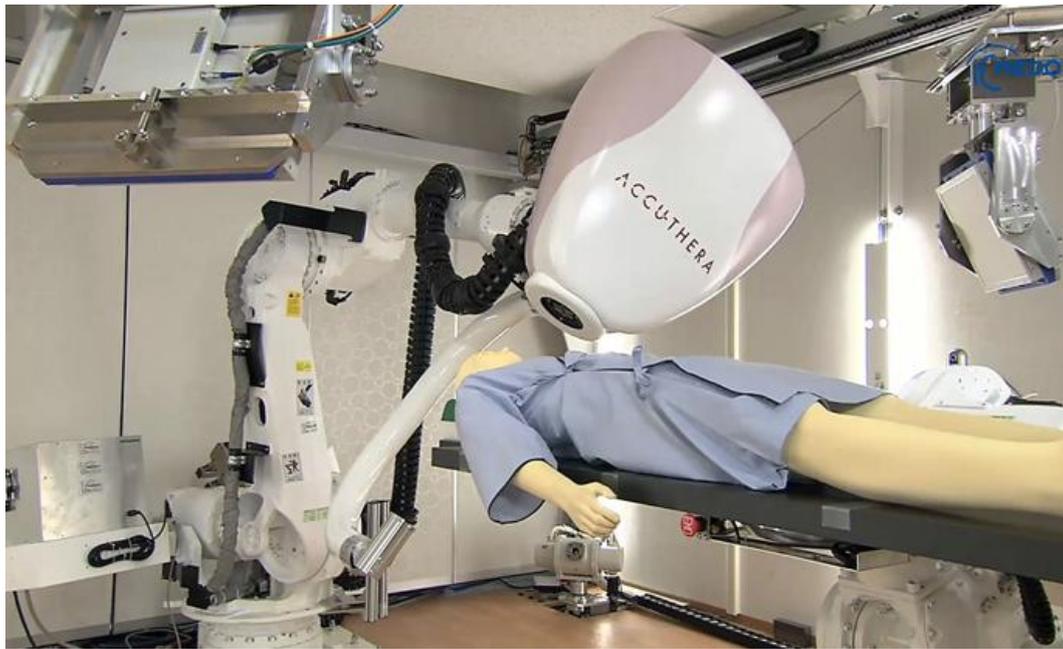
図 25 人体動体ファントムの構成図

平成 25 年度

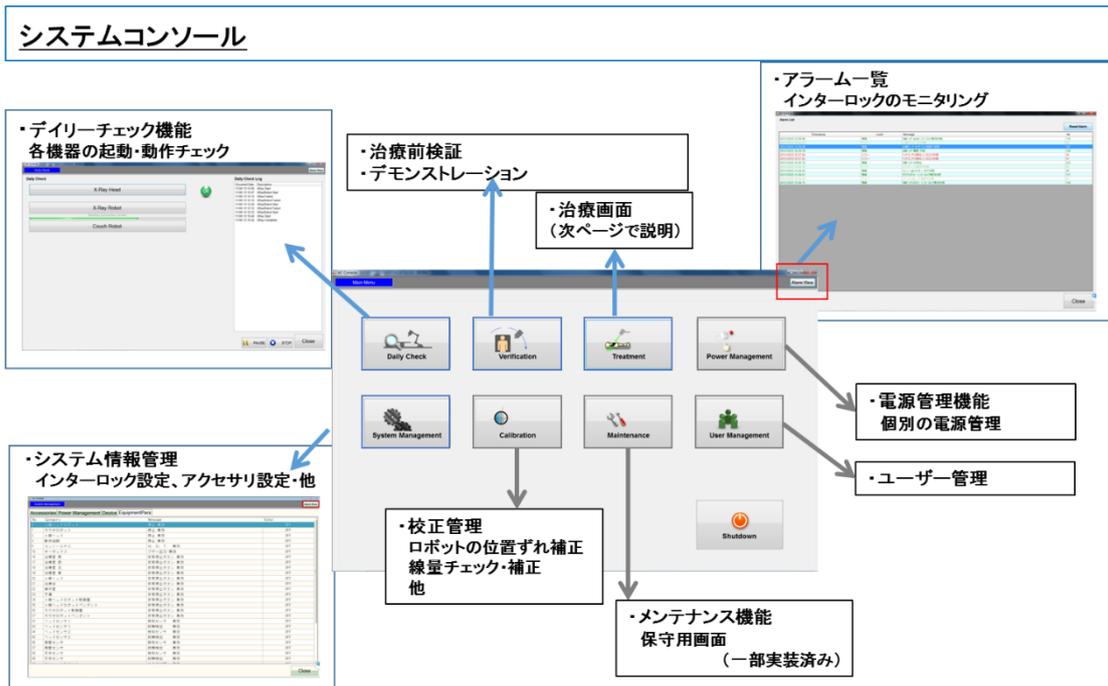
平成 24 度に試作した高精度 X 線照射装置の照射可能なビームの位置精度調整と検証を実施し、治療装置要件に適合させた。治療計画の患者位置に対して、動体追跡装置の一組の KV 画像を用いた患者位置とのずれ量を基にした治療台の微調整機能により、高精度な患者位置あわせ機能を実装した。安全性を担保するインターロック機構の整備により、拡張性・保守性が向上した。装置コンソールにはデイリーチェック機能や事前検証モードなど、装置の安全性を確保するための機能を実装した。また、治療の中断や再開にも対応し、治療計画に基づいた治療をスムーズに行える仕組みを整えた。また、ロボットを用いた追尾実験のため、大型ロボットを新規手配し、小型ロボットで昨年度に評価済みの追尾機能を実装した。大型ロボットには約 200kg の旧 X 線ヘッドを設置し、ロボットの調整を開始した。また、腫瘍追尾のための動画像を用いた時間予測アルゴリズムを構築し、予測精度の評価を実施した。

平成 26 年度

KV イメージャを含む動体追跡装置及び高精度 X 線照射装置を統合し、治療計画結果のデータを用いて、定位照射及びマルチプルゲーティング照射を行う治療装置として完成させた。治療の安全性を保証するインターロック機構を含む装置コンソールを完成させた。135kg 可搬の 6 軸ロボットを用いた治療台を試作完了した。さらに国際マーケット対応の 200kg 可搬治療台の試作評価を実施した。



国立国際医療研究センターの評価室に統合した高精度X線照射装置



システムコンソールの実装機能一覧

ロボット型治療台

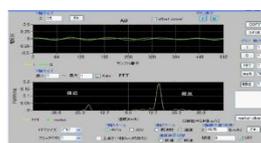
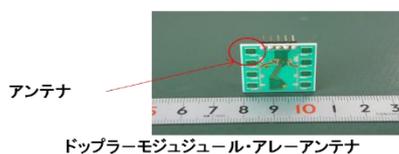
治療台ロボット各軸の動作角度、動作範囲のジオメトリを最適化することにより、患者 最大 135 kg の搭載を可能にした (J I S 企画に準拠)。小型 6 軸ロボットを用いた 200kg 可搬治療台の試作評価を実施し、可能性を検証した。



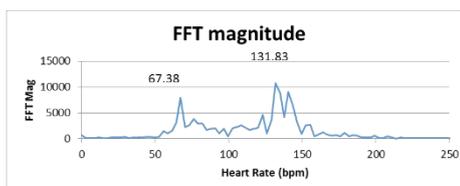
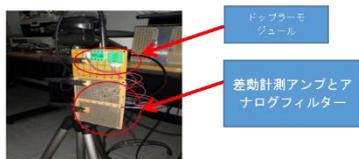
治療台ロボットの改良（135kg 可搬を実現）

体表面監視機構の開発

システム接続の仕様検討を実施した。



ドップラーモジュールによるFFT周波数解析



ドップラーデータ特性の2箇所
のピークはフィルタリングで除去可能

ドップラーを用いた体表面監視機構の評価

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。

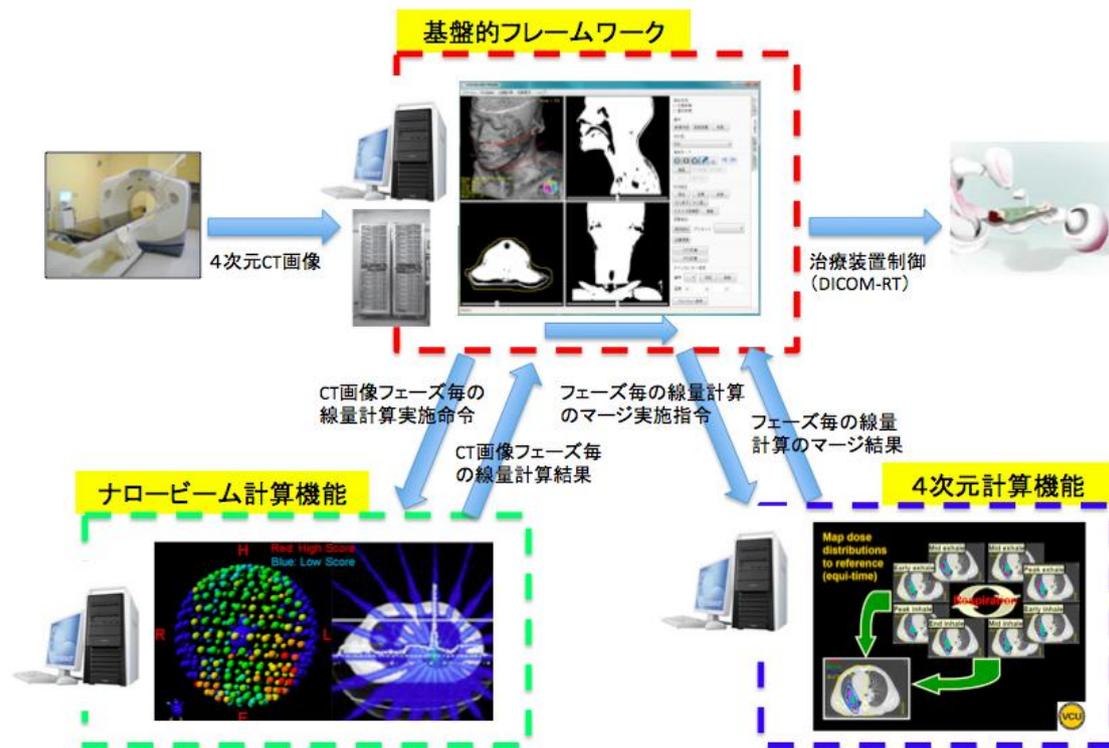
e) 放射線発生装置別対応治療計画インターフェース機能の開発

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。

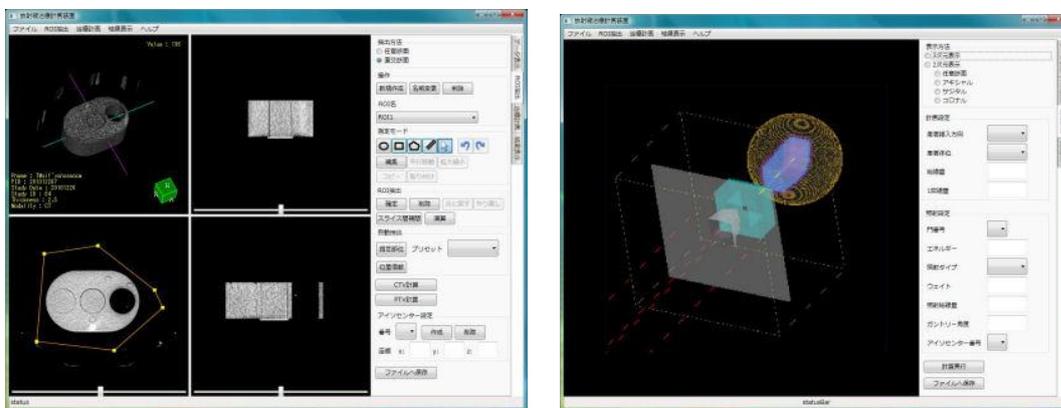
平成 22 年度は、国立がん研究センター東病院で開発した陽子線治療計画装置を基に治療計画装置フレームワークの仕様を決定した。その仕様には、4次元画像(動画)の表示、ROI 入力機能と 3次元画像表示及び解析機能(上記 a)– d))の強化を必須事項として組み込んだ。また、4次元画像を扱うため DICOM-RT 形式の CT 画像データを治療計画装置と別のデータ管理装置を利用して患者当たり 15,000 枚程処理できることを目標とした。(上記 a)及び d))。

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。



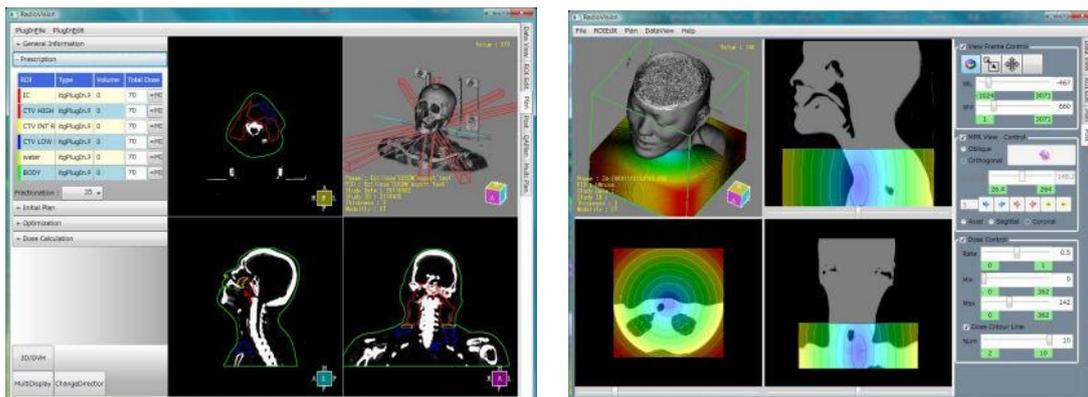
(治療計画装置の基盤的フレームワークの概要図)



(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))を完成させた。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))を実施した。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。

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。

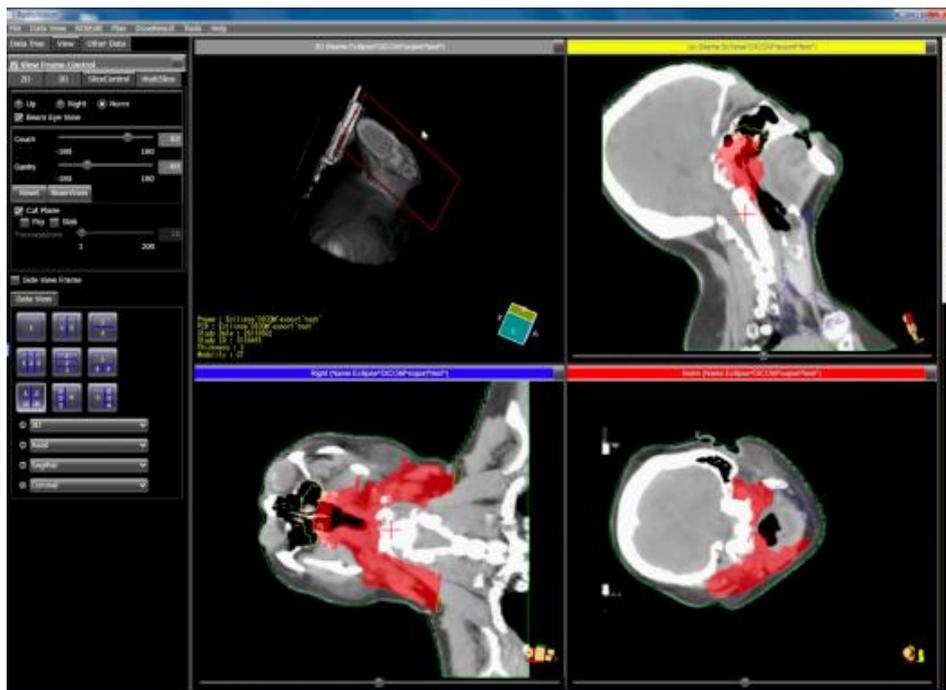


(開発した治療計画装置の基盤フレームワークに搭載された各機能の画像表示例)

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った。

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った。

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して行った。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た。



(高精度化された任意断面 CT 画像表示機能)

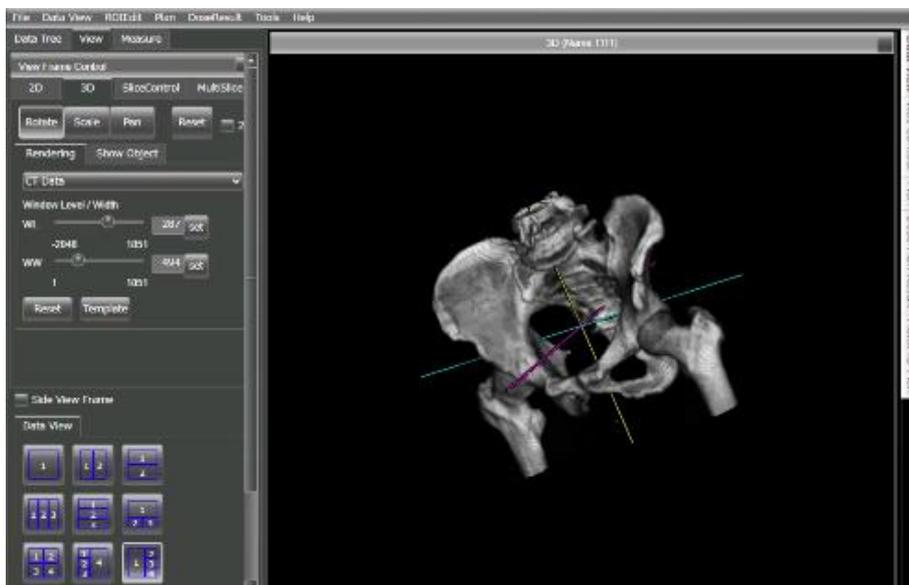


(動的腫瘍用 4 次元 ROI 入力ガイド機能)

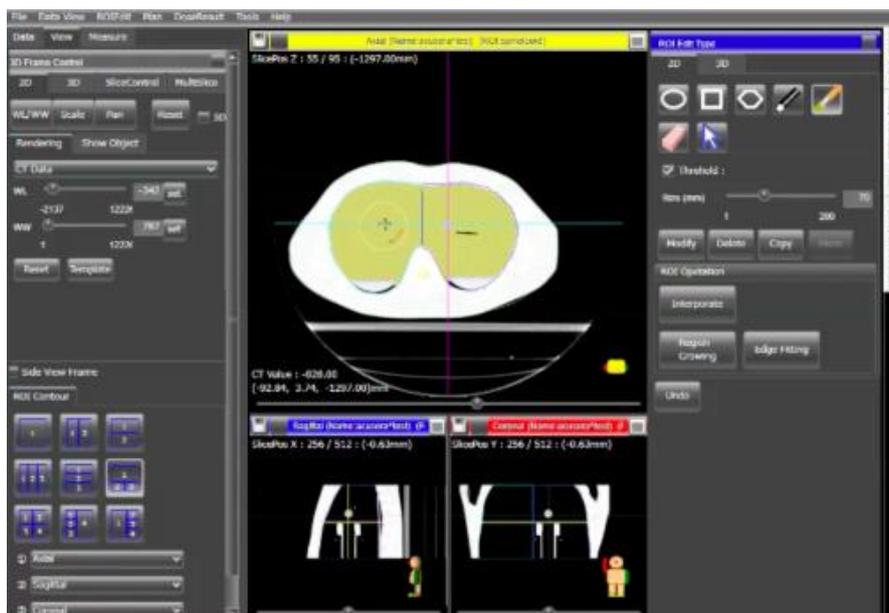
平成 25 年度

GPU 利用による精密画像表示の高精度化を実施した。関心領域抽出機能の任意断面上からの抽出形状の精度向上、作業ツールの簡易化開発、自動抽出機能の高精度化を行った。マルチフェーズ画像に精度良く簡易的に ROI 入力可能な支援機能を開発した。3)-② 4 次元治療計画補助技術及び 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と密に連携し、統合機能の充実度を向上させた。平成 24 年度に引き続き、医療現場ユーザーから専門的意見を聞く機能評価会を複数回開催し、多くのユーザー意見を収集することで、機能の充実性と強化を図る開発を遂行した。国立国際医療研究センター病院に

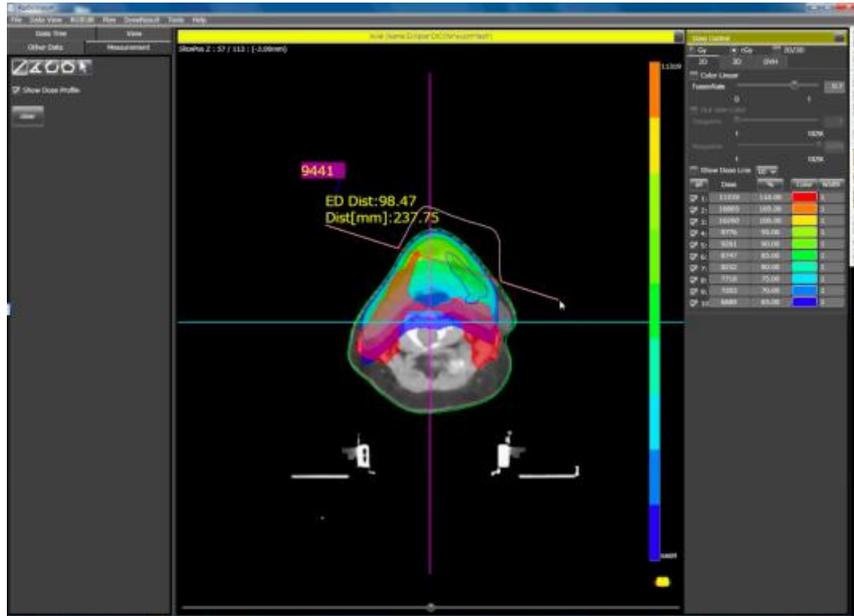
て、放射線治療発生装置を含めた総合的な動作試験を実施し、システム全体としての機能評価と向上を目指した開発を実施した。



(GPU 利用による精密画像表示機能)



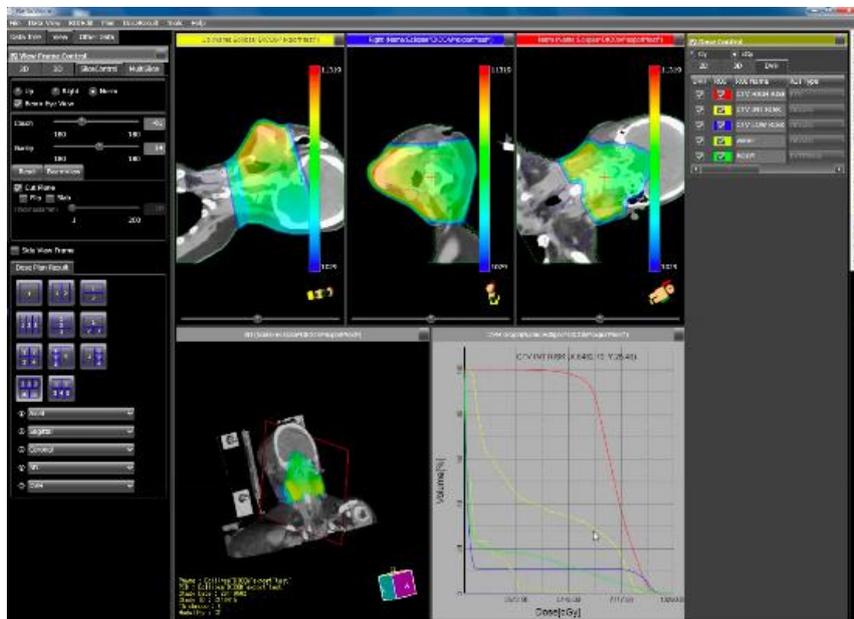
(自動 ROI 抽出機能 (肺野自動 ROI 抽出例))



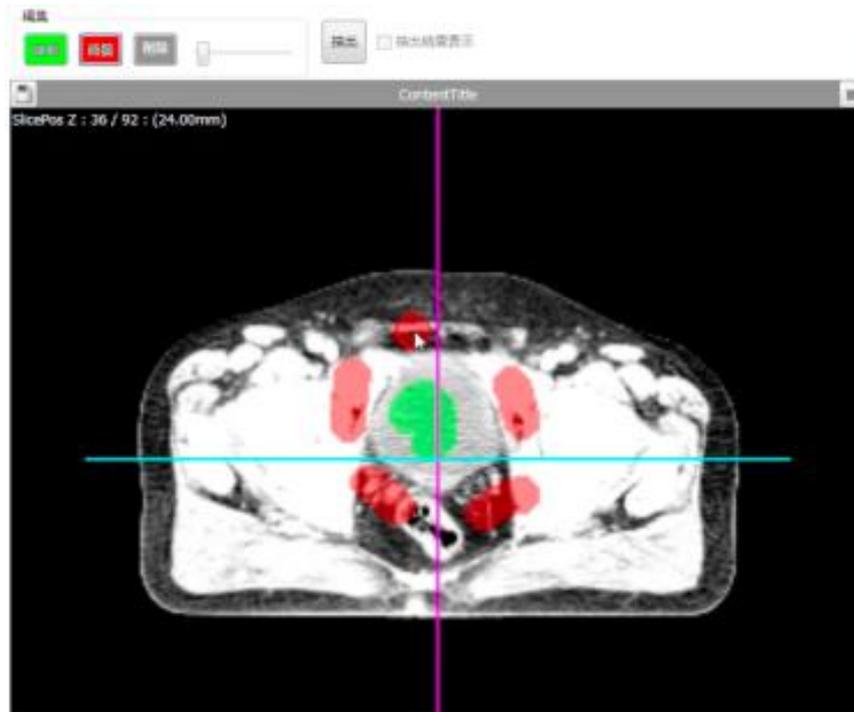
(CT 画像上距離測定及び線量分布プロファイル機能)

平成 26 年度

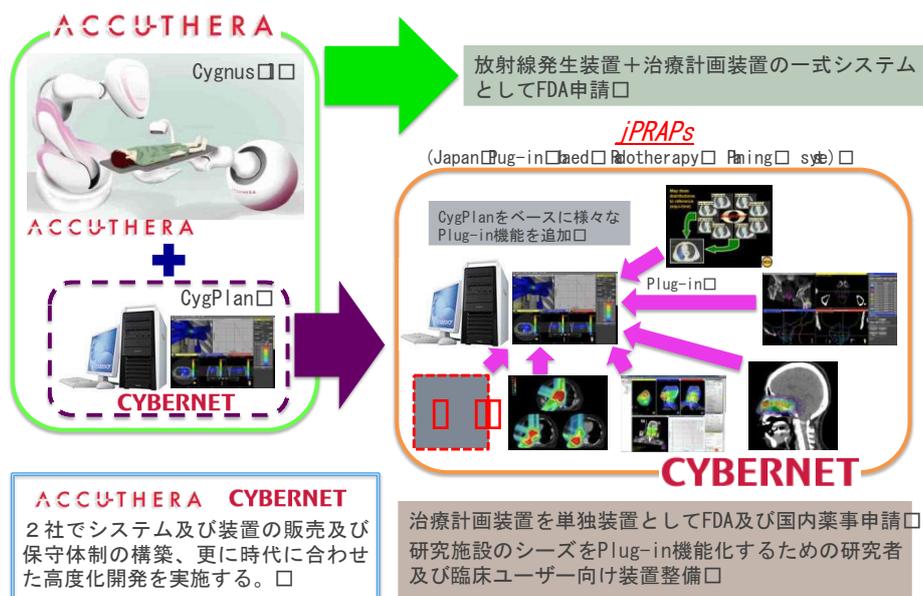
市場への製品化に向けた機能整備及び試験を実施した。開発した治療計画装置の普及を目指した事業化において、臨床現場で活用可能な治療計画装置の多種多様の機能に関する仕様書作成整備、操作手順書等の整備を行った。また、市場調査を実施し、臨床施設固有の放射線治療法に対応した治療計画装置の仕様項目の選定と整備を行った。



(DICOM-RT データ読み込み及び表示機能 (他の治療計画装置からのデータ読み込み例))



(高精度半自動 ROI 抽出機能)



(薬事承認・製品化及び事業展開の概念図)

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。

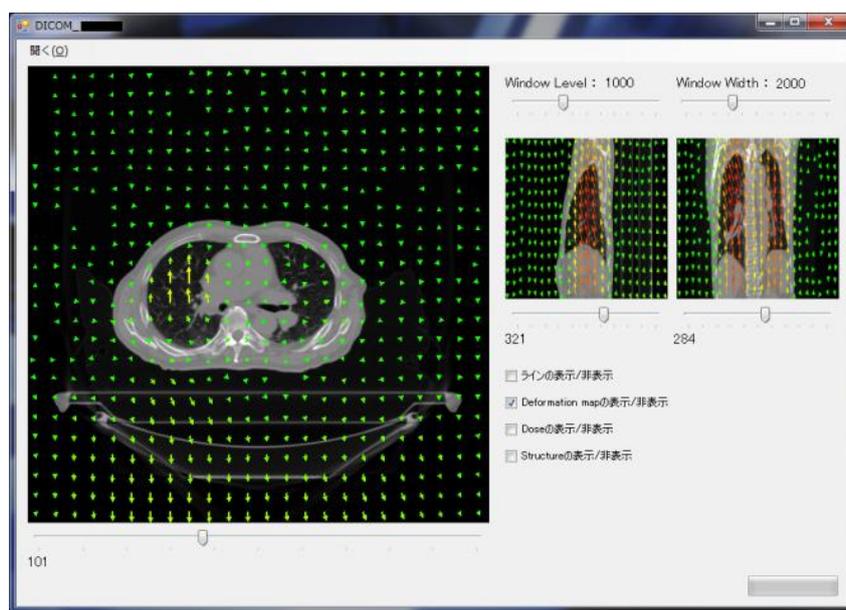
平成22年度研究開発成果

四次元線量計算・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四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四次元線量計算・評価モジュールにおける四次元の画像、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イスの開発、及び、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年度研究開発成果

X線透視画像及び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、特徴点移動量及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。



(Deformation map の計算・表示)

平成 24 年度研究開発成果

前年度試作した 4 次元線量分布評価を行うための線量分布変形プログラムの精度評価及び改良を行った。線量分布変形処理過程で肺野など臓器の密度が変化する部位では 3%以上の誤差が生じる場合があり、4 次元線量計算において積算させる基準位相の選択によって肺野線量を過大/過小評価してしまう可能性があることが判明した。この誤差を低減させるため、体積密度変化に応じて変形させた線量に補正を加えることを検討し、補正プログラムの試作、評価を進めた。計算処理高速化のためにプログラムの最適化及び改良を行った結果、データの読み込み表示アルゴリズムの改良、ループ処理やメモリアクセス回数の低減により、線量分布変形の計算処理時間を約 30%短縮できた。また、基盤的フレームワークとの統合のためデータ授受の仕様を決定し、それに沿ってインターフェースの修正を開始した。

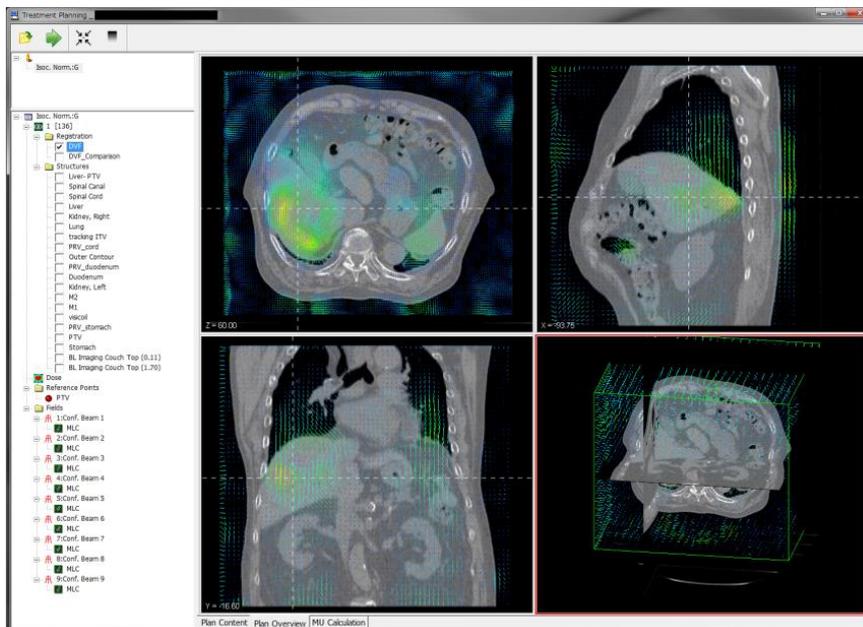
平成 25 年度研究開発成果

臨床データ(肺、肝臓がん症例の 4D-CT データ)を用いて 4 次元線量分布評価を行うための線量分布変形プログラムの精度評価を行った。プログラムによる臓器特徴点移動量の計算値とマニュアルで計測した値を比較し、肺野領域では平均誤差 2mm 以下で臨床上許容可能な範囲であることを確認した。一方、肝臓内では 5mm 以上の大きな誤差がみられたため腹部領域への適用拡大に向けてプログラム改良を検討した。また、4 次元線量計算の臨床使用には症例毎に精度検証が必要であるため変形量計算結果確認ツールの整備を進めた。治療計画装置の基盤的フレームワークへ搭載するため、4 次元線量計算処理プログラムのライブラリ化及び GUI の改良を行った。

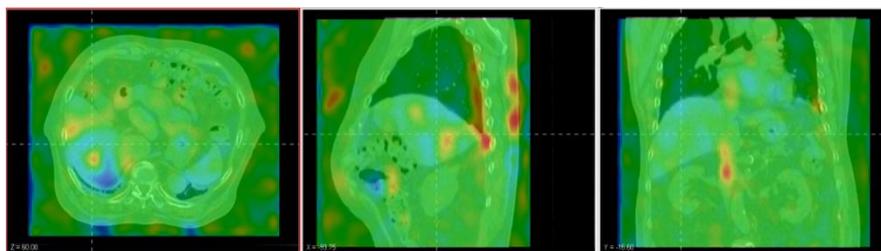
平成 26 年度研究開発成果

治療計画で入力された臓器輪郭情報を利用し、変形量計算において臓器毎の粘弾性パラメータを考慮することで腹部臓器における計算精度を向上させた。4 次元線量計算機能の臨床応用に向け、変形量計算結果の検証を行うためのツールを開発した。変形量、拡大縮小率、移動方向の変化を解析し、閾値設

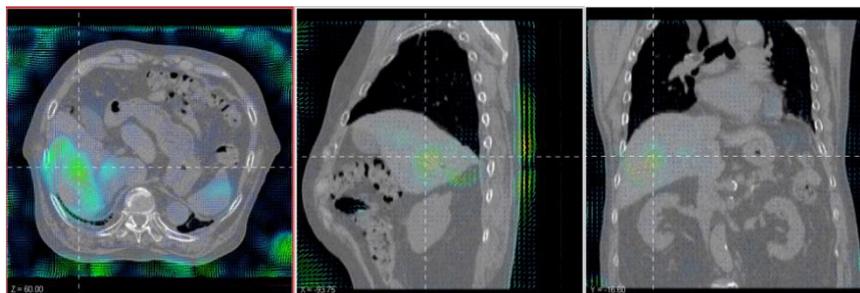
定により誤差が生じている領域を自動検出可能にした。また、変形量計算アルゴリズムや基準位相の違いによる計算結果を比較できるようにした。



(4次元計算ソフトウェアのGUIと算出した変形ベクトルの表示)



(変形に伴う拡大縮小率の表示)



(基準位相(呼気⇔吸気)の違いによる変形量計算結果の差異)

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した。

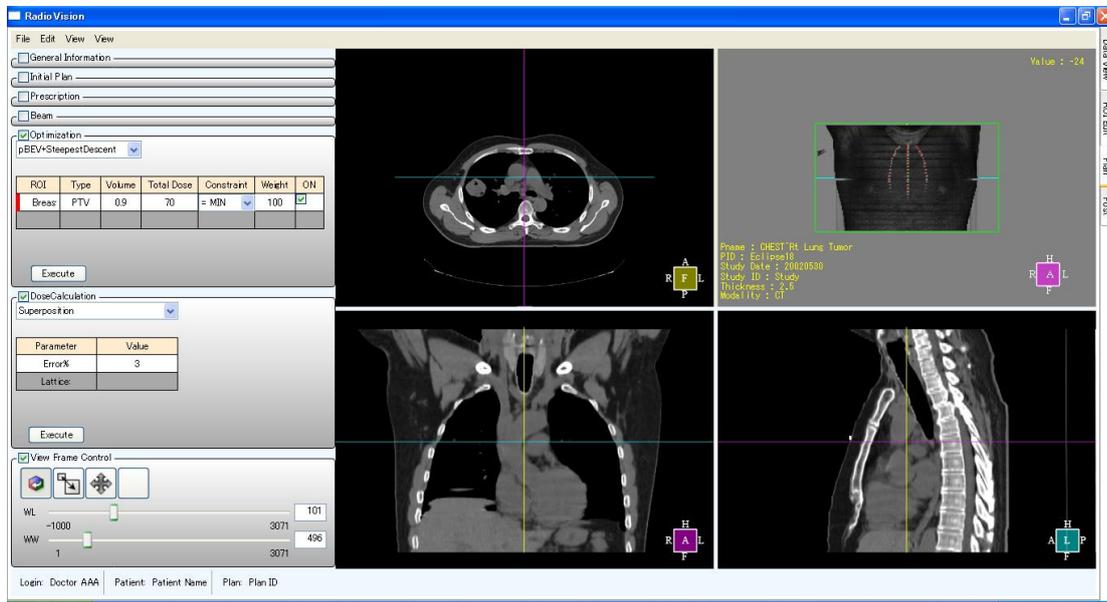
治療計画装置におけるナロービーム顕微鏡手術的 X 線治療計算ソフトの試作を完了すると共に、関連システムとのデータのやりとりを行う DICOM-RT の仕様の草案を作成した。試作ソフトは計算機能ソフト及び操作 GUI ソフトからなり、対象とする治療装置に関する線量計算に必要なビームデータを備え、既存治療計画装置により作成された治療対象となる患者の情報と共に CT 画像から抽出された輪郭情報(体輪郭、治療部位領域、関心領域情報)を有する DICOM-RT 形式データを入力し、治療領域に対して、X 線照射可能なノード(線源位置)セットからのビーム選択によるビーム方向とビーム強度の最適化計算(強度変調)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及び 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及び 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4πノード照射のための DICOM 拡張仕様を作成し、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した。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・導入し、それのもとでくり抜きや照射野最適化の効果を検証した。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 表示機能を実装した。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フレームワーク及び 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 及び DLL を用いて、現行ソフトの機能の一部（CT 及び 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。



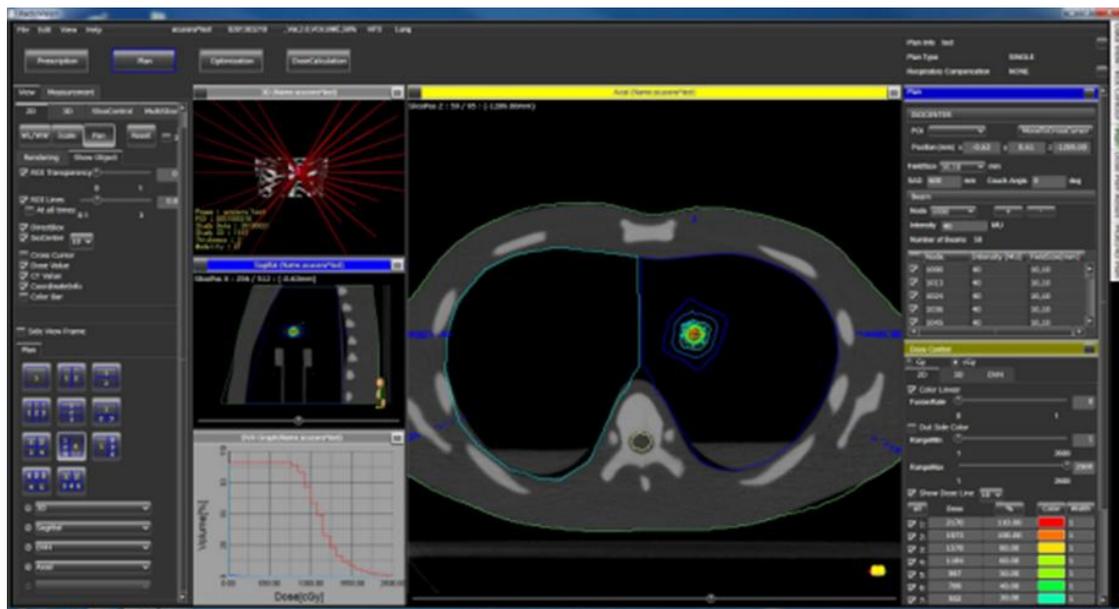
治療計画プラグインの最適化、線量計算画面

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及び高精度化を実現した。そして、線量計算結果の精度及び計算性能を評価分析した。

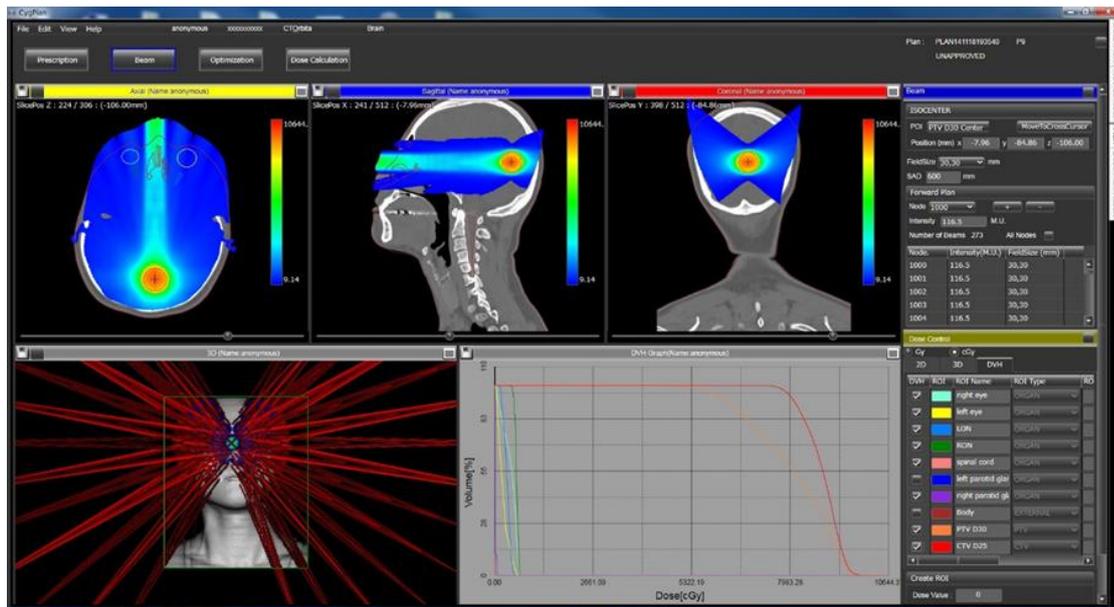
平成 24 年度は、表示／操作に関して、処方指定、プラン指定、最適化指定、線量計算指定及び線量計算結果の表示機能を試作した。線量計算の範囲と正規化設定、計算結果の DVH 表示機能を追加した。基盤的フレームワークと計算ソフトとの統一操作を実現し、操作性を改善した。線量計算の実用精度確保のためのビームモデリングツールを構築し、照射野 3mmφ～30mmφ の線量計算が可能となった。また、定位照射及びマルチプルゲーティングのための拡張 DICOM-RT 仕様を作成し、拡張 DICOM-RT 仕様に基づいた治療計画データを治療装置及び動体追跡装置へ転送出来るようにした。そのほか、治療計画機能として、ボリューム処方、周辺臓器への最小限の影響の条件指定によるビーム選択及び選択されたビーム強度の最適化を実現した。

平成 25 年度は処方線量、最適化を含むビーム指定と線量計算などの基本機能の見直し整備の他、線量正規化設定と DVH 表示機能など、治療計画全体で統一的な操作を行えるようにし、操作性を改善した。操作画面の移行や、最適化計算、線量計算機能とのインターフェース改善により応答性能を改善した。線量計算機能として、モンテカルロ法の線量計算コードを試作した。計算速度は実用レベル (30 秒/ 10^7 ヒストリ) である。精度は検証中 (EGS5 との比較) である。最適化計算についてはくり抜き照射の動作確認をおこなった。患部辺縁に線量を集中させるこの照射法では、従来にくらべ被ばく量を減らせる可能性がある。FS 項目にてボルツマン輸送方程式にもとづく線量計算コードを試作した。

平成 26 年度は治療計画全体の操作性の一元化のための評価改良を行った。3)①及び②及び高精度放射線治療装置に対する治療計画機能 (処方、ビーム選択と最適化、線量計算、線量計算結果の線量分布の CT 画像との重ね表示、DVH 表示などの操作性の見直し評価、臨床側での操作性評価と反映などを行い、治療計画の画像表示/操作のフレームワークとの一元操作を実現し、インバース最適化計算、スーパーポジション法、モンテカルロ法による線量計算とその結果からの DVH 計算とともに 3 次元及び 4 次元治療計画機能を完成させた。高精度 X 線治療装置を用いた肺モデルの多方向からのビームによる治療計画及び頭部定位照射用の治療計画画面例を以下に示す。



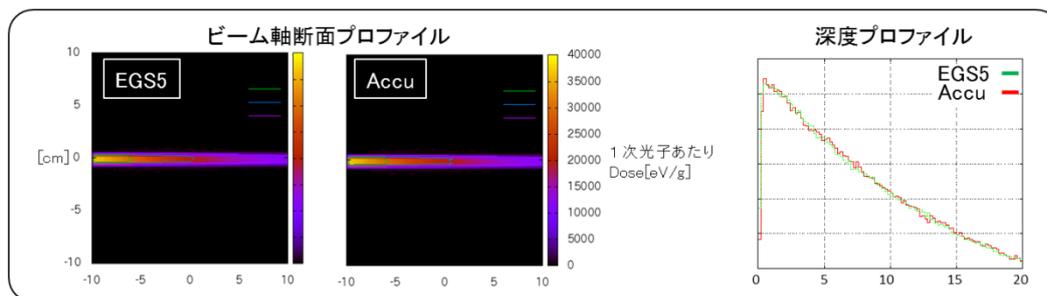
肺モデルの高精度 X 線治療計画結果画面



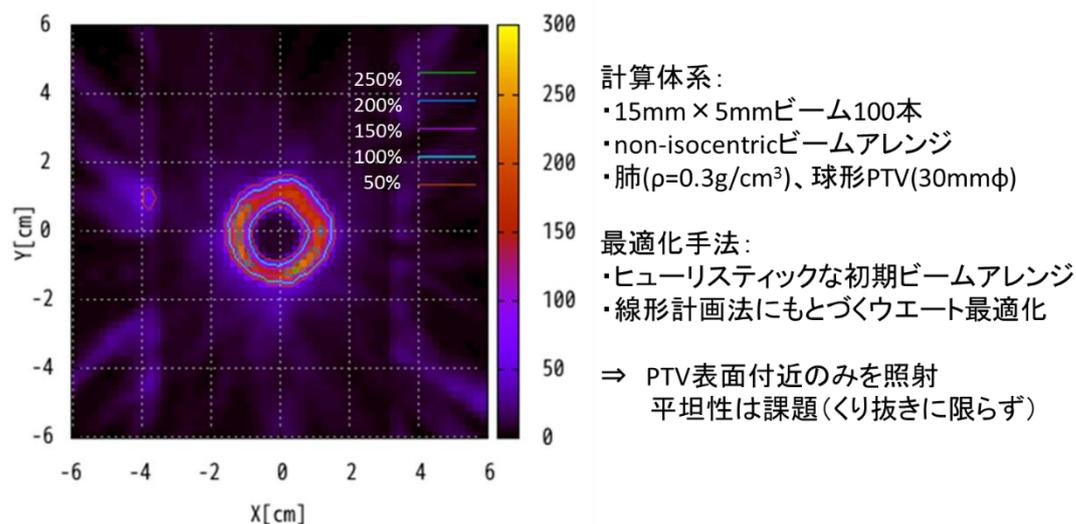
頭部定位照射用モデルの高精度 X 線治療計画結果画面

線量計算におけるモンテカルロ法に関して、治療計画に実装した計算機能を用いた結果と一般に使用されるモンテカルロ計算ソフト EGS5 で行った結果比較実施評価を行った。計算速度に課題はあるものの、計算結果精度、及び人体モデルの計算については良好な結果が得られた。

■モンテカルロ計算例・比較 (E_{平均}=1.25MeV A=1cm×1cm 1000万ヒストリ)



また、ナロービームを用いたくりぬき照射の線量計算結果の分布の例を以下に示す。



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 一再委託 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た。

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治療結果の評価を実施した。

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。

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、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実施した。また、2)-②で開発の高精度 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。

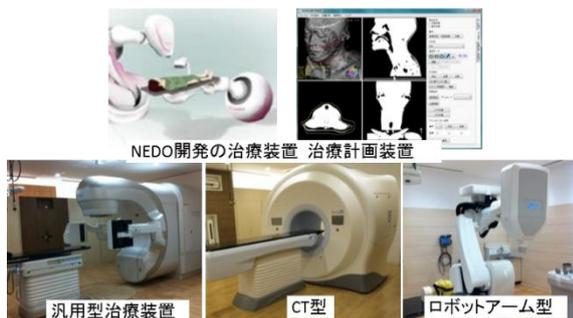
平成 22 年度作成した加速器ヘッドモデルを用いてモンテカルロシミュレーションコード EGS5 上で仮想水ファントムに対する計算データを取得した。また、平成 23 年度第四四半期に行う治療装置の試作機を用いた実証実験に向け、動体機能付きのファントム及び 3)-③の線量計算の試作ソフトを導入した。

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実施した。

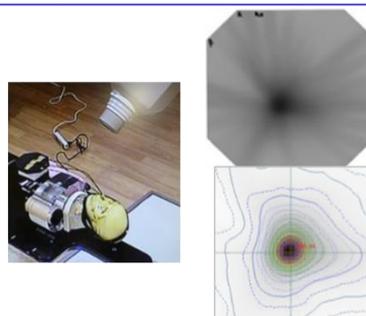
平成 25 年度は、治療計画全体の統合バージョンに対して、性能を含めた操作性の評価を行い、臨床で使用するための改良事項をまとめた。また、装置高精度 X 線治療システムの有用性評価準備を実施した。既存治療装置との比較のため、既存の放射線治療装置による顕微鏡手術的な放射線治療の治療計画を実施した。

平成 26 年度は統合された治療計画全体に対して線量計算を含めた評価用治療計画を作成した。また、線量計算とビームの実測との比較のために、既存の治療計画装置でくり抜き照射計画を作成し、開発した治療計画装置によるくり抜き照射計画との比較評価のための準備を行った。また、今年度開発した基盤的フレームワークと計算ソフトの統合版の操作性評価を実施し、結果を基盤的フレームワークと計算ソフトの統合版に反映させた。

既存装置との比較から有用性を評価



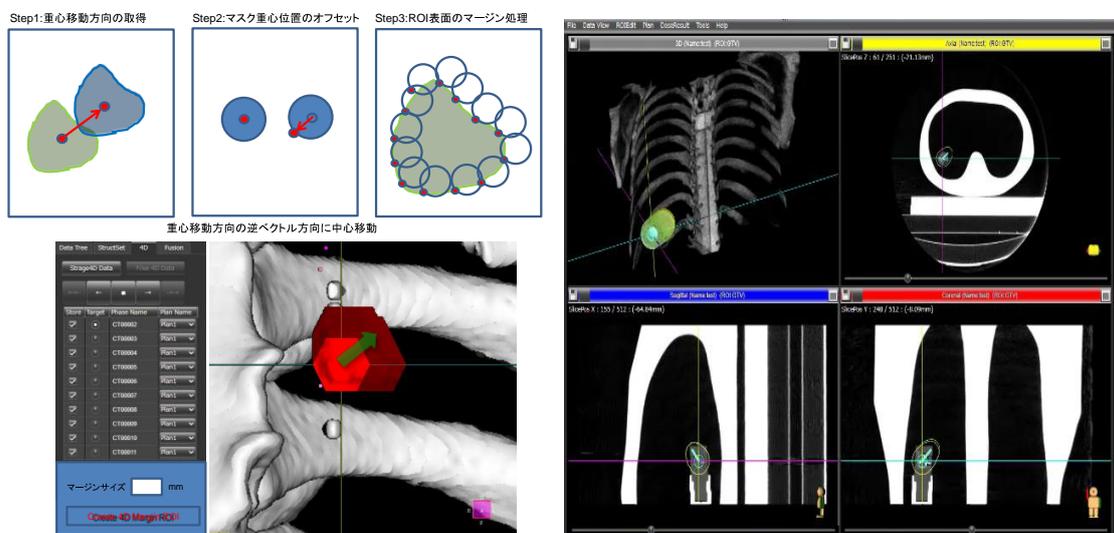
微小標的に対する線量分布の比較



⑤4 次元治療計画用補助技術の研究開発

(実施体制：国立がん研究センター東病院)

H26 年度から開始したマルチゲート照射治療計画装置の開発では、腫瘍の吸気・呼気などの呼吸性移動に合わせた複数位置での待ち伏せ照射（マルチゲート照射）を正確に実施させる治療計画技術の開発を加速的に進めるために、治療用放射線照射口の形状を任意の楕円型に整形できる本放射線治療システムの特徴を活かし、腫瘍の動く方向に合わせて患者毎に最適な楕円形状を計算する機能の開発とフレームワークへの実装を行った。



4 次元治療計画用補助技術機能の概念図（左）と開発した機能（右）。

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ではゲート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

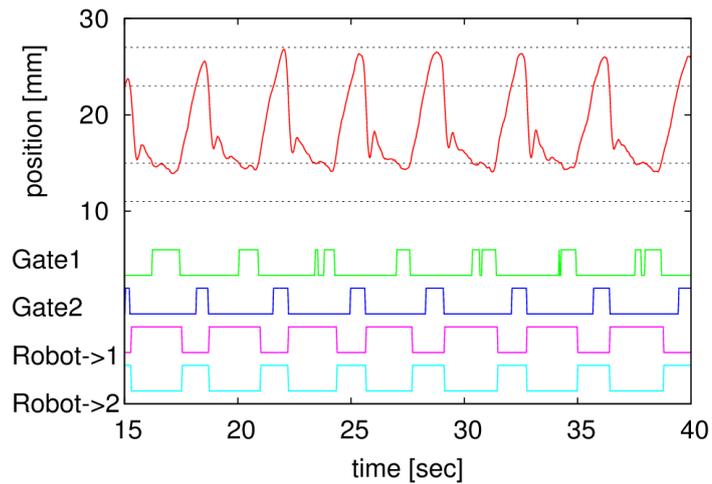
多方向からのビーム照射において、各ノードにおけるマーカーの追跡情報を蓄積・参照するためのデータベースサーバーを構築し、1)追跡したマーカーの軌跡の可視化、2)マーカー存在密度の可視化、3)ビーム照射位置と計画位置の照合、を可能にする機能を開発し、それらをネットワーク経由で参照できる機能を実装する。

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 (cos4、呼吸周期 4 秒、振幅 20mm、ゲート幅±2mm) 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。

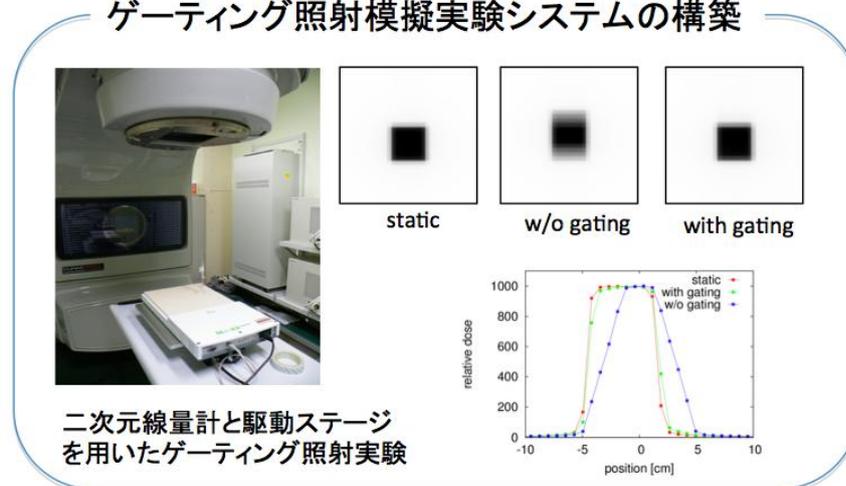
平成 23 年度研究開発成果

- a) 動体追跡装置からの制御信号の仕様及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。



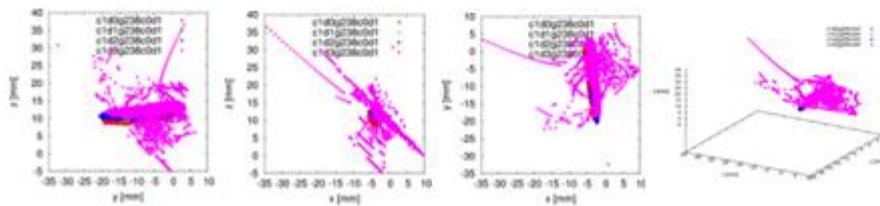
ゲーティング照射システムでの装置間信号；体内マーカーの位置に応じて、治療ビーム信号とロボット型治療機の姿勢制御をおこなう

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。



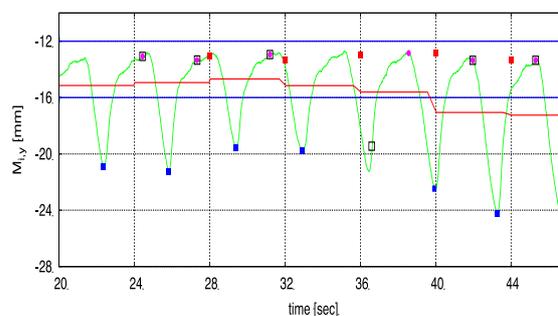
マーカーの軌跡図

平成 24 年度研究開発成果

- a) 複数ラインのゲート信号、ロボット移動指示信号をもつマルチプルゲーティング対応 FPGA を開発し、動体追跡装置に FPGA との通信制御機能を実装した。動体追跡装置からの指示により、ゲート信号及びロボット位置制御信号を制御し、各信号にもとづき、ゲート位置に応じたビーム照射制御及び治療機姿勢の制御ができることを確認した。
- a) 動体追跡のデータより、ビーム照射位置を読み取り、照射位置の検証機能及びそのインタフェースを実装した。

平成 25 年度研究開発成果

- a) マルチプルゲーティングの精度を高めるために、マーカー3次元位置に加えて、対応する呼吸位相をモニターする新しいアルゴリズムを開発し、実際の呼吸波形を用いて開発機能の動作確認を実施した。マーカーの3次元位置と呼吸位相 (ex: 呼気ならば 50%) を同時に評価することで、治療計画と同様の呼吸位相で照射することが可能となる。



呼吸位相モニタの動作確認 (呼気位置と吸気位置の評価)

- b) 治療位置検証システムのインタフェースの改良、検証解析機能の拡充を行った。現行の動体追跡シ

システムのデータを用いて機能試験を行い、バグの修正を行った。ログとして残す項目とフォーマットを再検討し、データベースを再実装した。治療位置検証システムから治療計画検証システムへの動体追跡データの転送機能を実装した。

平成 26 年度研究開発成果

- a) マルチプルゲーティングを含む待ち伏せ照射の効率を高めるためには、平成 25 年度に開発した呼吸位相モニターを改良し、追跡中に得られるマーカーの 3 次元運動に基づき、治療中に発生するベースラインシフトの自動検出及び患者カウチ位置補正計算機能を開発した。これにより、迅速な患者位置補正、及び待ち伏せ照射パラメータの更新が可能となり、治療効率の向上を期待できる。
- b) 治療計画検証機能の検証を行い、その結果をもとに、操作性、改良点を抽出し、システムのバージョンアップを行った。動体追跡装置からのデータの受信、治療計画検証システムへのデータ送信の連携を行った。

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 ヶ年で、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標とする。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、構築を開始した。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レタを用いた高エネルギーX線モニターを設計し、パルス毎の線量及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線強度及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み込み、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). 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定まっていなかったため、市販されている治療計画装置及び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。

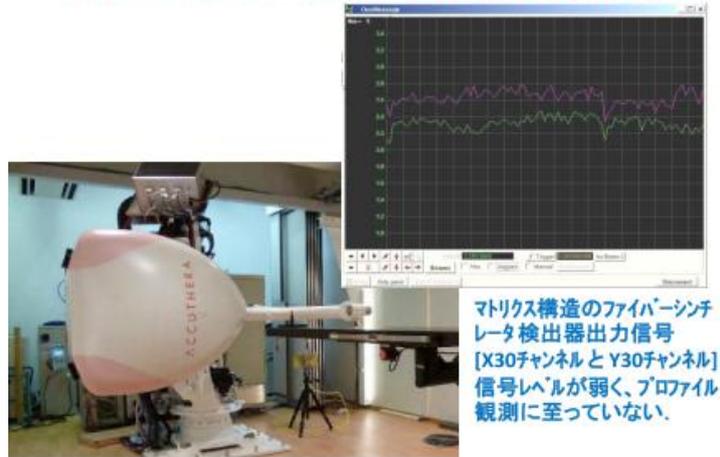
平成23年度

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及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ーの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点を整理した。

ファイバーシンチレータによる高速線量測定システム開発

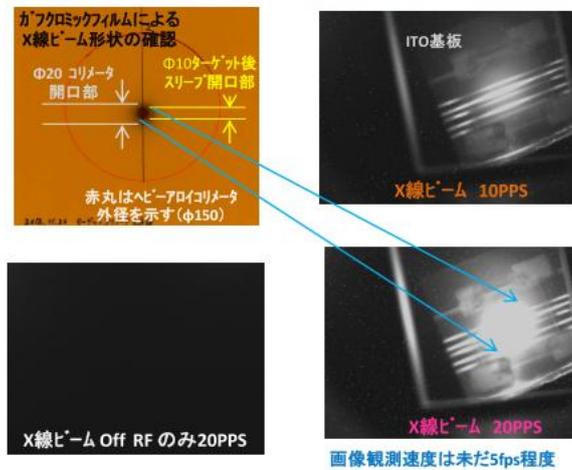


マトリクス構造のファイバーシンチレータ検出器出力信号 [X30チャンネルとY30チャンネル] 信号レベルが弱く、プロファイル観測に至っていない。

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及び試作を進め、高エネルギーX線モニターとしての実用性を調査し、6MeVのX線照射本格試験の準備を進めた。

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



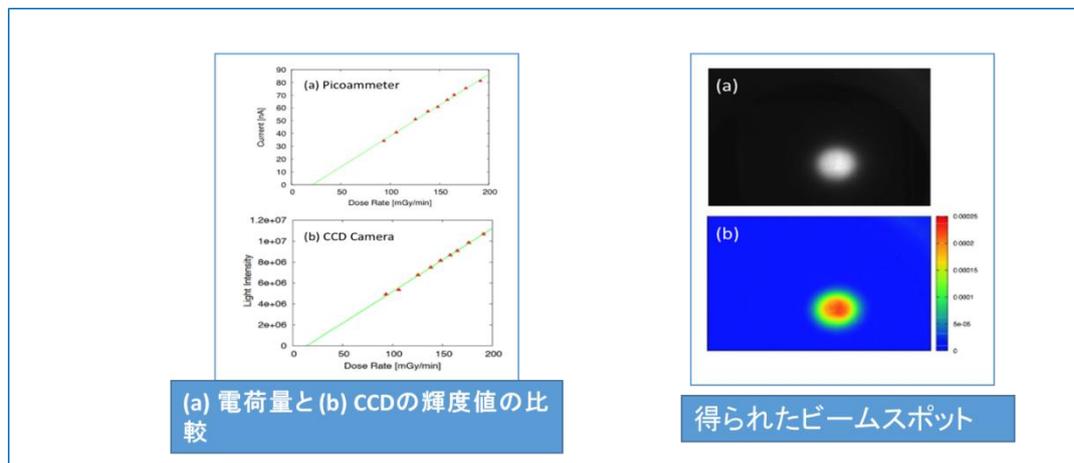
平成 23 年度は、ファイバーシンチレータ式モニター及びマルチガスチェンバー式モニターの X 線計測試験を行う上で、必要となる高精度 X 線レファレンス線量計の整備を進めた。小型高精度レファレンス線量計の校正、及び X 線ビーム計測試験については国立国際医療研究センターの協力を得て、高精度線量計測を進めた。

平成 24 年度は、治療用 X 線ビームモニターの透過型高エネルギー X 線モニターとして、ファイバーシンチレータ式モニターとマルチガスチェンバー方式の 2 通りのモニターの試作開発をおこない、X 線ビーム試験を継続した。ファイバーシンチレータ式モニターは、検出器・計測システムの光検出系に MPPC 素子を用いることにより X 線検出利得を 30dB 以上の改良を得た。そして、200PPS の高速検出と X 線強度直線性に優れたシステムを実現する見通しを得た。マルチガスチェンバー方式モニターでは X 線ビームの位置と形状を可視光として検出可能となった。

平成 25 年度はファイバーシンチレータ式モニターとマルチガスチェンバー方式の 2 通りのモニター

について X 線ビーム試験を継続し、評価を実施した。ファイバーシンチレータ式モニターは、検出器・計測システムの光検出系 MPPC 素子方式高感度装置の Gain 安定性改良、250PPS パルスの高速計測確認と検出器の X 線ヘッド近傍搭載の検討を進めた。マルチガスチェンバー方式モニターでは X 線入射電極部の電極構造及び配列の改良により X 線ビームの位置と形状を可視光として TV カメラにより明瞭に観測する成果が得られた。

平成 26 年度は前年度で得られた結果に関して、システム統合に向け、課題をまとめた。



マルチガスチェンバ検出器による 6MeV X 線プロファイルの測定結果

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

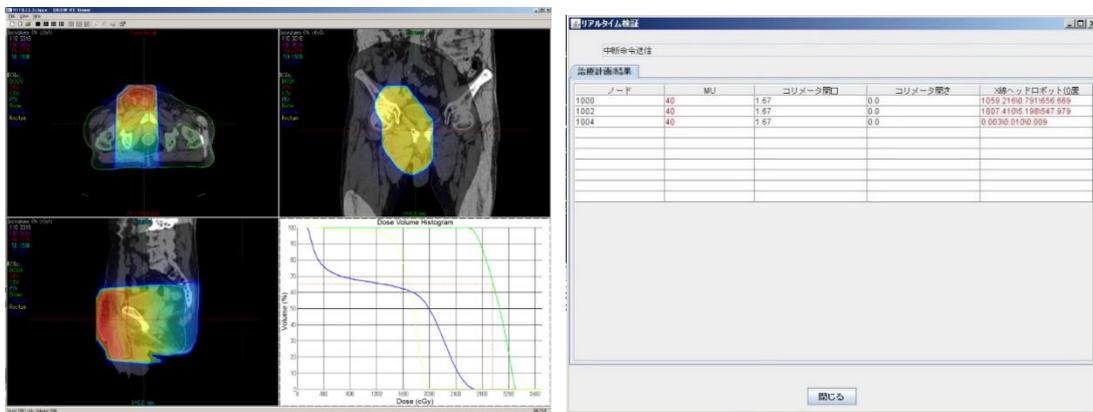
システムの確立を図る。

b) リアルタイム照合機能についてベース機能の実装を行った。照射録照合機能について国立国際医療研究センター病院にてロボット治療機のサーバと連携動作を確認し、DICOM-RT ビューア及びヒストグラム解析システムの構築を行った。

平成 25 年度

線量分布解析ソフトの DICOM-RT ビューア（左下図）の機能を改良（画面表示の改良、及び DVH 画面での評価機能の改良）した。治療計画検証システムへと統合し、治療計画検証システムからの起動が可能となった。

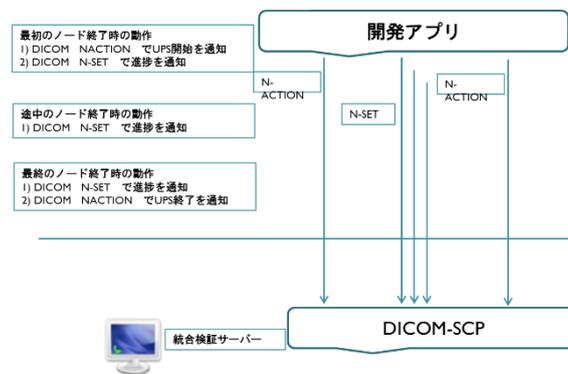
国際医療研究センターにて各ビームに対するパラメータのリアルタイム確認機能（右下図）について、ロボット治療機のコンソールと治療計画検証システムとの間でリアルタイムの確認機能の接続試験を行い、時間とともに変化する情報に対して検証機能が動作することを確認した。



DICOM-RV ビューアのスクリーンショット（左図）、リアルタイム検証システムのスクリーンショット（右図）

平成 26 年度

治療計画検証システムのリアルタイム検証機能の DICOM-UPS 化を行った。ノードごとに N-SET で進捗を通知する機能をロボット治療器側の実装し、DICOM 形式として治療検証システムに送られてくることを確認した。MU、線源位置の検証等についてリアルタイムに DICOM-UPS にて可能となり、終了後は、DICOM RT-RECORD が作成されるように拡張を行った。DICOM Viewer に引き続き、ヒストグラム機能の治療計画検証システムへと統合を行った。治療計画検証システム及び DICOM Viewer の製品化を進めた。



UPS 機能

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及び信頼性を検討し、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（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の製作・評価を実施した。

平成 25 年度

平成24年度試作した高精度X線治療システムの改良版に対して、商用装置としての製品仕様を定めた。薬事やFDAの申請に向け、満たすべき技術規格の検討及び適合対策を継続実施した。そして、申請に必要なデータの取得を開始した。それに伴い、X線の測定に必要な機器の開発を行った。

平成26年度

治療システムの評価を実施し、JIS, IEC等の規格適合を含む有効性、安全性を確認した。FDA, 薬事機仕様に関して、FDA要件である要求仕様、リスク管理から電磁両立性試験を含む装置検証までの資料を作成し、2014. 12月にFDA申請を完了した。



統合した高精度X線治療システム

2.4.2. 放射線治療の低侵襲性及び治療効果を高める放射線増感剤の開発

平成25年度

健常ビーグル犬を用いた安全性試験を行った。臨床観察及び血液検査値に明らかな異常は認めなかった。しかし SQAP 25 及び 50 mg/kg をボーラス投与した犬では投与部位の血管痛を認めた。そのため、生理的食塩水 30 ml を用いて原液を希釈し、30 分間の点滴投与を実施したところ、血管痛は認められなかった。5.0 mg/kg では、ボーラス投与においても血管痛は認めなかった。このことから、イヌでの安全投与量は 5.0 mg/kg 未満と判断し、臨床用量を 4.0 mg/kg と決定した。肝動脈留置カテーテルによる局所投与については、5.0 mg/kg の用量でも明らかな疼痛を認めた。そのため、2.0 mg/kg に減じて、さらに緩徐に投与したところ異常を認めなかった。そのため、

臨床用量は 2.0 mg/kg の点滴投与と決定した。なお、いずれの試験においても、安全性試験終了後に剖検を行い、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓、脳、心臓、肺、腸管、及び筋肉について病理組織学検査を行ったが、病理学的な異常所見は認めなかった。

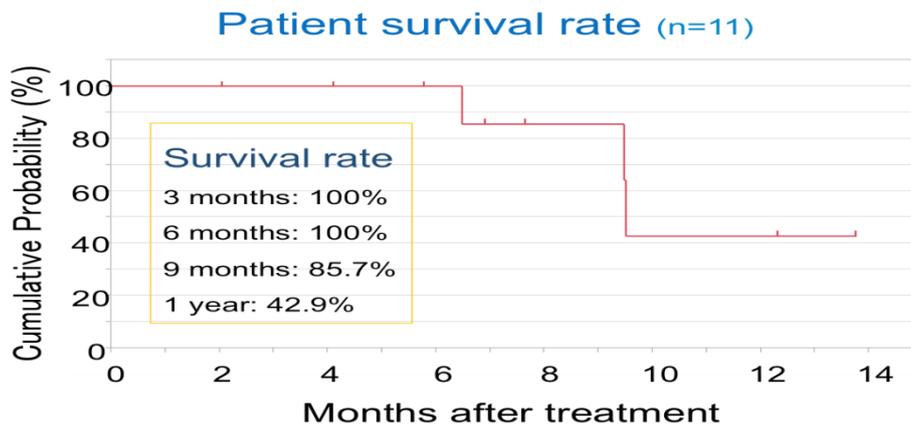
平成 26 年度

安全性試験で決定した SQAP 投与量 (4.0 mg/kg, 30 分間静脈点滴投与) により動物臨床試験を行った。合計 11 症例実施、すべての症例で線量は半減してある。結果を下表に示す。線量を半減したものの、11 症例中 10 症例で Performance status, 腫瘍体積, 及び CT 値のいずれかが改善した。なお、照射による急性障害または晩期障害はすべての症例で認めなかった。

	症例1 腫瘍名 部位 主訴	症例2 滑膜肉腫 胸腔内 呼吸困難	症例3 軟骨肉腫 頭蓋内 癲癇発作	症例4 腱膜腫 頭蓋内 癲癇発作	症例5 上皮系悪性腫瘍 鼻咽頭部 呼吸困難	症例6 悪性黒色腫 頬部 疼痛	症例7 神経膠腫 頭蓋内 癲癇発作	症例8 甲状腺癌 頸部 呼吸困難	症例9 悪性髄膜腫 頭蓋内 癲癇発作	症例10 髄膜腫 頭蓋内 癲癇発作	症例10 肛門癌転移 腸骨下リンパ節 排便困難	症例11 平滑筋肉腫 骨盤内 排便困難
PS	治療前 1ヶ月後 3ヶ月後 6ヶ月後	3 1 2 3	3 1 試験継続中 試験継続中	3 0 0 0	3 0 0 0	3 2 3 死亡	3 0 0 1	3 3 中止 中止	3 0 試験継続中 試験継続中	3 0 試験継続中 試験継続中	3 1 試験継続中 試験継続中	3 2 試験継続中 試験継続中
径(mm)	治療前 1ヶ月後 3ヶ月後 6ヶ月後	N/A N/A N/A N/A	2.75×1.70×1.60 2.24×1.38×1.34 N/A N/A	1.55×1.89×1.68 1.41×1.79×1.67 1.49×1.68×1.56 1.43×1.68×1.58	3.16±1.67±2.32 0 0 0	N/A N/A N/A N/A	2.59±2.04±1.58 2.05±1.60±1.04 2.03±1.48±0.88 N/A	12.7±5.8±7.3 11.3±5.6±7.5 N/A N/A	2.53±1.97±1.22 2.27±1.83±1.17 2.48±1.83±1.40 N/A	1.40±1.51±0.94 1.44±1.45±0.80 N/A N/A	N/A N/A N/A N/A	8.65±5.75±5.12 8.84±5.34±4.82 N/A N/A
体積(cm ³)	治療前 1ヶ月後 3ヶ月後 6ヶ月後 縮小率	1938.5 935.7 947.71 1042.1 46.2%	1.06 1.09 N/A N/A -2.8%	2.15 1.81 1.49 1.10 48.8%	5.07 0 0 0 100%	9.69 7.99 16.84 N/A -73.8%	4.28 1.85 1.93 0 100%	214.3 261.6 N/A N/A -22.1%	2.04 1.15 N/A N/A 33.8%	2.04 0.77 N/A N/A 22.2%	0.99 N/A N/A N/A 31.8%	52.5 35.8 N/A N/A 0.2%
CT値(HU)	治療前 1ヶ月後 3ヶ月後 6ヶ月後	61.4±49.2 83.3±46.7 83.9±45.2 61.6±36.8	66.6±56.4 42.3±25.9 N/A N/A	75.8±14.1 63.9±10.0 61.0±9.80 65.1±12.2	78.2±26.6 N/A N/A N/A	78.9±48.7 72.1±19.1 65.2±26.6 N/A	24.4±20.1 12.1±15.7 14.6±15.7 N/A	28.4±16.4 27.6±19.8 N/A N/A	66.7±23.7 62.3±22.4 45.7±25.1 N/A	67.7±12.4 83.5±15.0 N/A N/A	39.5±21.7 28.8±20.1 N/A N/A	51.7±27.4 57.7±20.2 N/A N/A

Note, PS: performance status (主訴を最大4とした場合のその後の変化)。CT値: (物質のX線減弱係数-水のX線減弱係数/水のX線減弱係数)から導かれる対象物の固有値。HU: Hounsfield Unit
径におけるN/Aは腫瘍形状が複雑なため計測を行わなかったもの。表中赤字は各症例で特に改善と見なした部分。縮小率は治療前と最終計測値から算出。

また、 Kaplan-Meier の生存曲線は下図の通りである。イヌの寿命から勘案するにイヌの 1 年はヒトの 7 年に相当し、6 ヶ月生存率は 3.5 年生存率に相当する。そのため、この結果は臨床的に有意な生存率の延長が認められたと判断する。



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、更なる早期段階での診断・より多くの患者に対する低侵襲治療が可能になり、がんによる死亡者数の低減と患者の QOL 向上に寄与することを目指している。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ズが、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及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及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のため、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、及びその趨勢を鑑み、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 年度の上市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ることが期待できる。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（コンパニオン診断）の実現につながると考えられる。更には、開発したシステムは、病理診断に留まらず、治験や新薬開発などの大きな市場への展開が期待できる。

次に、効率的に早期がんを治療するための X 線治療装置 (CygneX) については、基本機能を有するバージョン 1 について、プロジェクト期間内に FDA 申請を完了し、今後、国内薬事申請を予定している。また、引き続き、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バージョン 2 の統合試験、FDA・薬事申請を進め、株式会社アキュセラからの早期上市を目指す。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できる。また、米国ではクリニックで X 線治療を行うことが一般的であるが、国内でも放

放射線治療の割合が増えつつあり、クリニックへの X 線治療装置導入を促すことで、国内での X 線治療の普及に寄与できると考えられる。

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

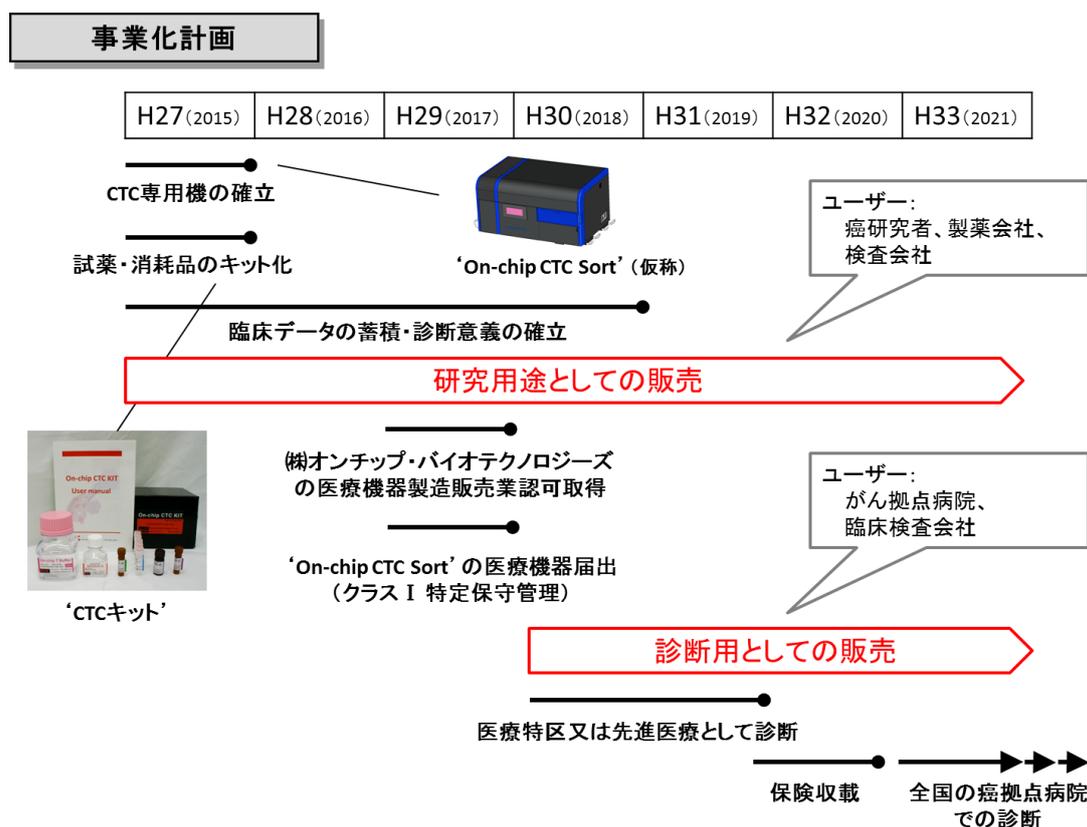
2.1. 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

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

下図の通り、平成 27 年度中に以下を癌の研究者や製薬会社向けに研究用途として発売開始する計画である。

- 開発装置を CTC 専用機として “On-chip CTC Sort（仮称）”
- 上記の装置に用いる試薬と消耗品のキット化

同時並行で、さらなる臨床データの蓄積と診断意義の確立を引き続き実施し、平成 30 年度を目標に診断装置としての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

①成果の実用化の可能性（産業技術としての見極め、実用化の課題）

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」を商品化する。販売先は、国内海外の病院や診療所、大学等の研究機関が考えられる。販路は、申請者自身が国内・海外に保有するグループ会社より販売する。

本商品の事業形態としては、血中循環がん細胞の研究・解析用及び医薬品開発用としての「がん細胞

研究用途」と、がん患者の治療後のモニタリング用としての「がん患者診断用途」が考えられる。まずは、「がん細胞研究用途」向けに販売する。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（図1）。

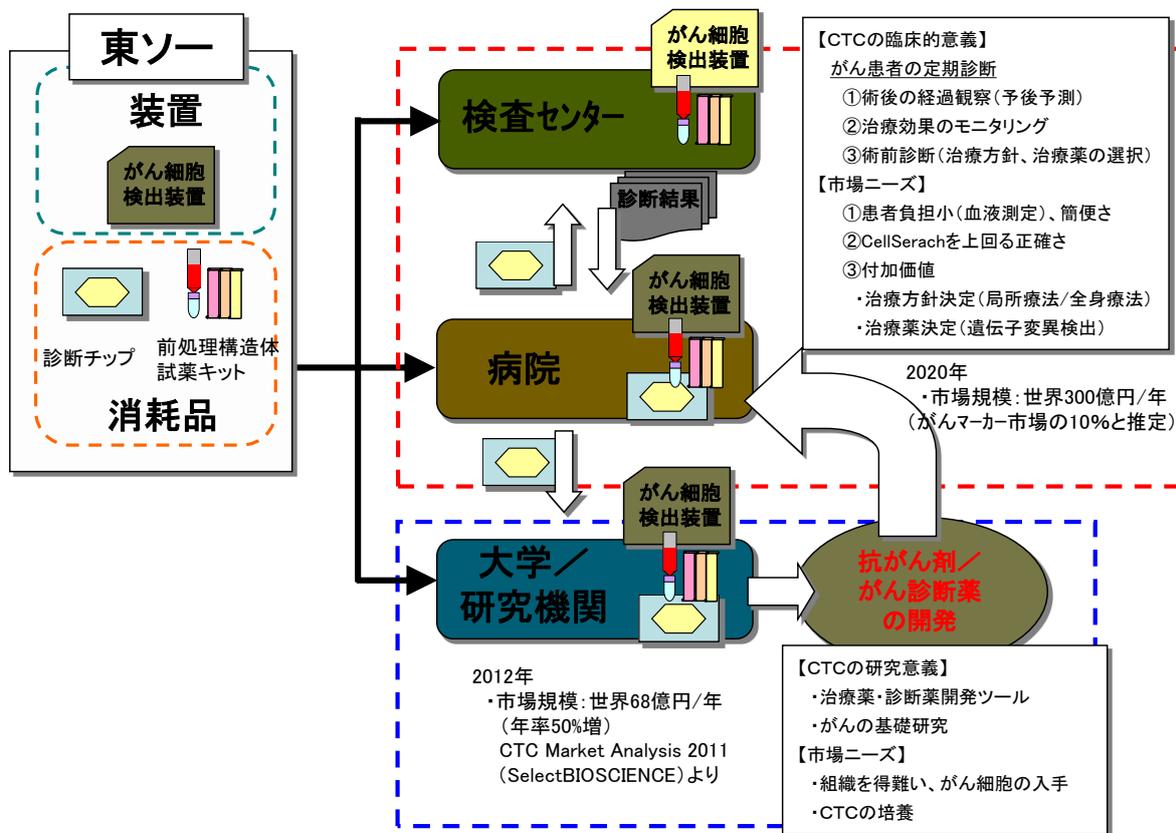


図1. 本事業のビジネスイメージ

事業化までのシナリオ（CD、導入普及、経済効果等）

(1)事業形態

「がん細胞研究用途」と「がん患者診断用途」のそれぞれの事業形態における、事業化時期と事業化判断基準は以下の事が想定される。

1) 「がん細胞研究用途」（事業化時期：事業化決定後約3年）

・事業化判断基準

1. 血中循環がん細胞検査技術としての有効性の確認

施策：臨床測定による有効性確認

2. 採算性（診断装置、診断チップのコストダウン）

施策：装置、診断チップ構造・材質の検討

2) 「がん患者診断用途」（事業化時期：事業化決定後約6年）

・事業化判断基準（「がん細胞研究用途」の1～3に加え）

1. 採算性（標識試薬のコストダウン）

施策：標識試薬の内製化、診断チップの大量生産技術の確立と品質管理

2. 臨床試験と厚生労働省の認可

施策：医療機関での大規模臨床試験

図 2. に事業化までの全体スケジュールを示す

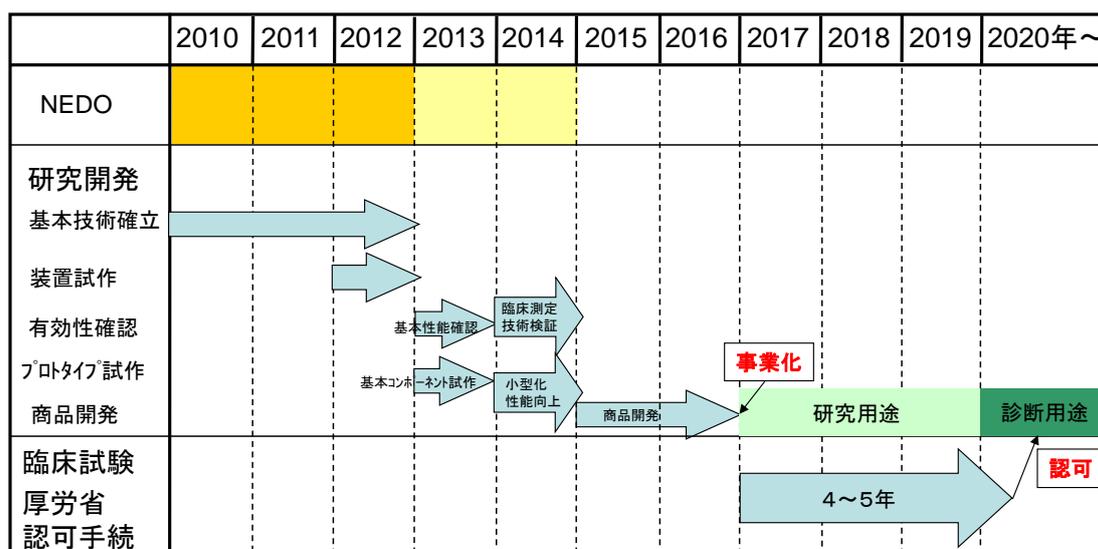


図 2. 事業化までの全体スケジュール

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、プレジジョン・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ダードアロンの 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。

6) 小型診断用質量分析装置の開発によるエクソソーム診断

本研究の事業化への道筋に着いては、1) 大腸がんエクソソーム診断を導入、2) 診断システムの完成、3) 機器の販売、という行程である。

1) に関しては、すでに大腸がんのエクソソーム特異抗体(anti-CD147)の獲得に成功しており、技術的問題は全てクリアーしている。

2) に関しては、卓上と小型ながら（450x350x150mm, 重さ 20.0kg）、イオン化法として

MALDI/LDI 方式、質量分析法として飛行時間型(TOF)リフレクトロン型（非同軸）、飛行距離 > 500mm、質量範囲(Da) 1~15000 以上、感度 <10 fmol、分解能 5000 m/ Δm 以上、加速電圧 0~10 kV、加速器（シンチレータ+半導体検出器）、排気システム（複合ターボ分子ポンプ）からなる高分析能、目標仕様を達成している。

3) 機器の販売は、2015 年中、可能なら 2015 年夏を目標としている。

7) 乳がん感受性評価システムの研究開発

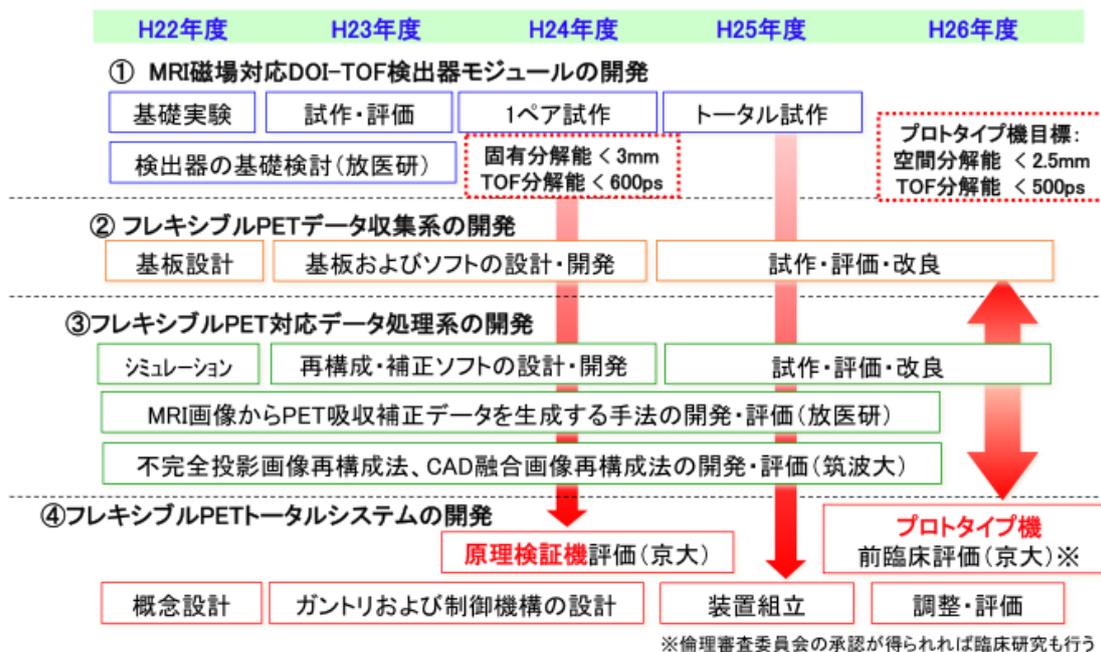
乳がん感受性評価システムについては、本検査受託の受け皿となる山口大学発ベンチャー企業を設立したところであり、本プロジェクトでの経験を生かし、本検査を希望する被験者に対して検査を提供できる体制を構築しているところである。いくつかの病院から検査発注の打診をすでに受けており、次年度からは臨床研究として検査を実施し事業化に移行できる見込みである。

定量可能な次世代 GENEUCUBE を開発・試作し、CNV 測定が可能であることを見出した。実用化に向けた課題として、①多種の検体を用いた性能検討 ②乳がん感受性 CNV データベースとの整合性確認 ③試作機の製品機に向けたブラッシュアップ 等が必要となる。今後、上記課題を早期に確認し、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 検出器及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、臨床用 MRI と組み合わせて部分リング PET で十分な画質が得られることを開発したプロトタイプ機で確認しており、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、京都大学医学附属病院においてプロトタイプ機と MRI 装置と組み合わせた臨床研究を行い、本装置の臨床有効性の評価を行うと共に、その結果を装置の改良にフィードバックする。その後、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、及び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

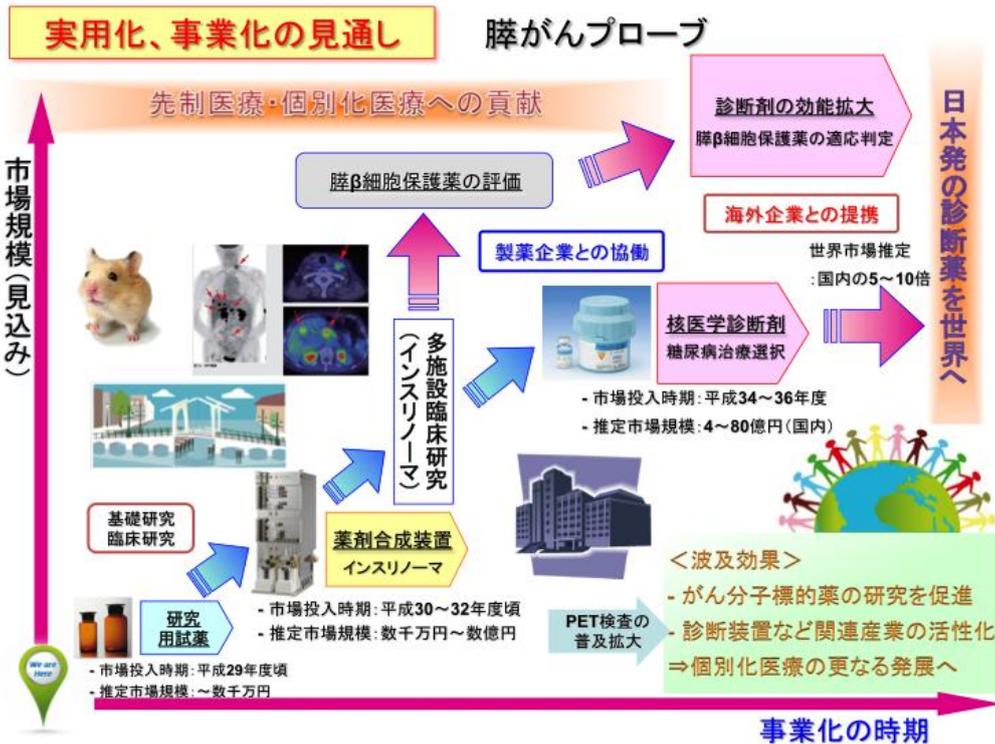
細胞や動物を対象としたイメージング実験用の試薬としては、本研究開発事業終了後の比較的早い段階で事業化の可否判断が可能と予想され、製法・規格等が問題なく設定できれば平成 29 年度からの市場投入が可能と考えられる。研究用試薬を業とする企業複数社によるコンソーシアムの形成を検討し、幅広い研究への利用拡大を図る。

②医薬品としての事業化

本プロジェクトにより、膵内分泌腫瘍（インスリノーマ）で発現が増加する GLP-1 受容体を標的とした ^{18}F 及び ^{123}I 標識エキセンジン-4（Ex-4）誘導体が設計され、それらについて、がんの特性識別型分子プローブとしての基本的な有効性と安全性が確認された。一方、臨床的な要望を鑑みた場合、この ^{18}F 及び ^{123}I 標識 Ex-4 誘導体プローブを用いた GLP-1 受容体イメージングは、インスリノーマの手術方針の最適化に貢献できると期待できる。更に、GLP-1 受容体を発現する膵島 B 細胞は糖尿病の初期より減少することから、糖尿病の治療法選択の指針としての利用が広がる可能性がある。また、糖尿病の病態解明に GLP-1 受容体イメージングが寄与することにも期待できる。そこで、プロジェクト完了後、PET 薬剤合成装置を使った ^{18}F 標識 Ex-4 誘導体について、京都大学、その後多施設共同研究で臨床研究を実施し、GLP-1 受容体イメージングの有効性を評価するとともに、並行して、医薬品としての事業化がより期待できる ^{123}I 標識 Ex-4 誘導体について、臨床研究を実施し、 ^{123}I 標識 Ex-4 誘導体のヒトでの有効性と安全性を確認する。これらの検討結果に加え、日本メジフィジックスにて必要な非臨床試験及び臨床試験を実施した後、 ^{123}I 標識 Ex-4 誘導体の薬事承認（製造販売承認）申請を行い、医薬品として事業化する。 ^{18}F 標識 Ex-4 誘導体の臨床結果の利用、薬事戦略相談の活用等により開発期間の短縮を試み、平成 34 年～36 年頃の上市を目指す。このがんの特性識別型分子プローブの実用化及び事業化においては、日本国内で唯一 PET 用と SPECT 用の両方の検査用分子プローブの販売及び開発を行っている日本メジフィジックスの研究開発や製造販売の経験・ノウハウを活用する。

上記の膵臓がん（インスリノーマ）イメージングプローブが最も早く医薬品として上市される予定であるが、それ以外のプローブについても、本プロジェクトで有効性と安全性が確認されたプローブについては、今後臨床研究に向けた製造法の確立、安全な製造環境の確保を行った後、上記の場合と同様に臨床研究の実施を行なう予定とする。さらに、多施設共同研究で臨床研究の実施、薬事承認（製造販売承認）申請も行い、医薬品として事業化することを目指す。

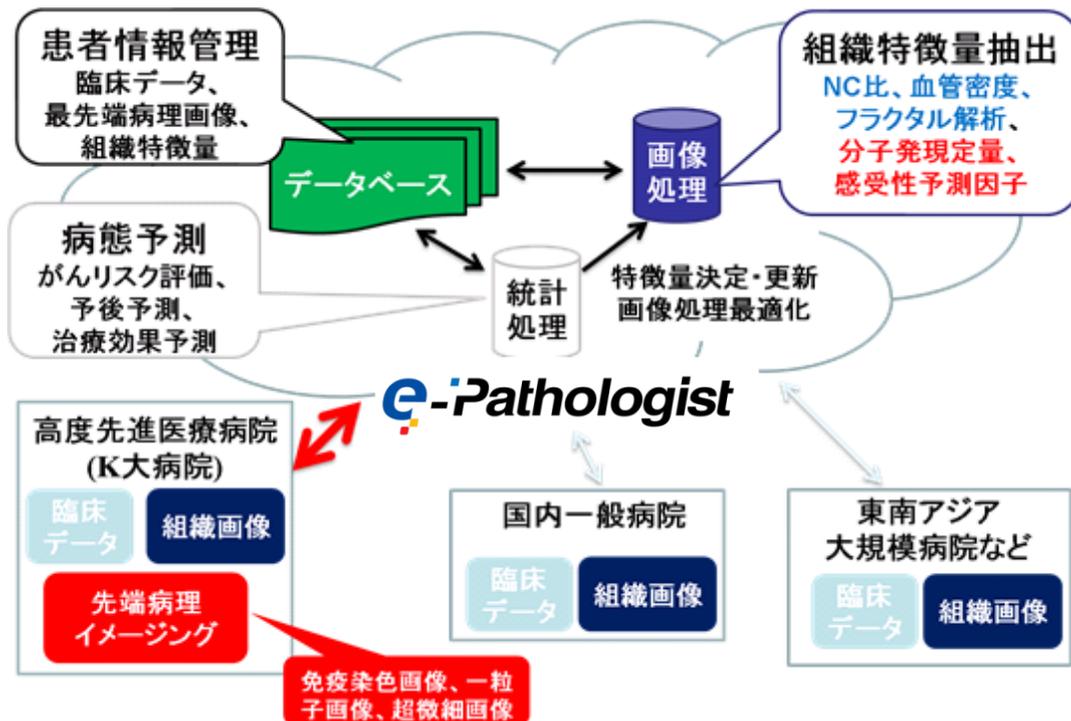
また、がんの特性識別型分子プローブが医薬品として上市され、フレキシブル PET も市場に投入されれば、PET 検査の更なる普及が期待できる。核医学など画像診断機器や各種臨床検査機器など関連事業の発展にも大きく寄与できる。またインビボ・コンパニオン診断薬としての普及により、医薬品開発の加速、更には個別化医療の促進といった波及効果にも期待できる。



	H22	H26	H27	H29	H30~32	H34~36
NEEDO	研究		開発			
	探索研究	スクリーニング	開発構築			
試薬事業	試薬企業 1. バイオマーカー有効性(動物) 2. 製造技術の確立 3. 市場性(採算性) 4. 基本的安全性(試薬)		製法	商品化	基礎研究用提供開始	
先進医療	機器製造企業 5. 安全性の確認(GLP準拠) 6. 臨床研究・機器治験による安全性・有効性の確認		合成装置製品化	安全性	有効性	臨床研究用提供開始
医薬品事業	医薬品企業 7. 安全性の確認(GLP準拠) 8. 医薬品としての有効性確認(臨床的意義) 9. 大量製造技術及び品質確立 10. 安全性の確認(GCP準拠)		製剤開発	非臨床	Ph. 1	Ph. 2
					Ph. 3	NDA
					医薬品機構対面助言	薬事申請
					厚労省：先進医療評価会議	

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。

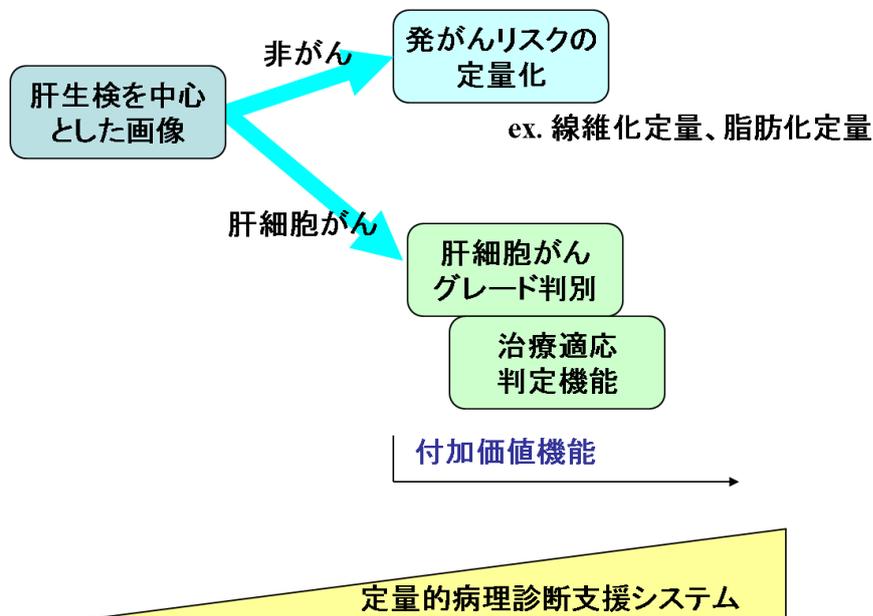
H24 年度以降は、肝組織用プロトタイプシステムの開発を通して蓄積してきた基盤技術やノウハウを、胃大腸生検システムの改善などの製品化に向けた設計・実装に反映させ、実用化に関する課題の明確化や評価を行った。特に、細胞核認識モジュールや機械学習ツール、病理医にとって分かりやすいグラフィカルインタフェース、診断支援を行う上で適切な情報の見せ方とそのノウハウ等を既存の他臓器(胃大腸等)の病理画像解析システムの高機能化・改善に適用した。これによって既存の病理診断支援システム e-Pathologist(胃大腸生検版)の使い勝手が向上し、肝臓などのメニュー拡充とのシナジー効果によって、より市場への普及が加速されたと考える。また、肝組織に対する病理診断だけでは市場の広がりが限られる可能性があることを考慮し、本プロジェクトの成果である計数病理的情報創出機能をさらに活用することによってより大きな市場を狙う基盤技術を構築できたと考える。具体的には、数値化された病理形態学的特徴を、癌のグレーディングや再発リスクと関連づけることにより、グレーディングと再発リスクを定量的に評価することが可能となった。この技術を組織診断ベースのコンパニオン診断等へ応用することにより、治験や製薬などのより大きな市場へ展開が期待できる。

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

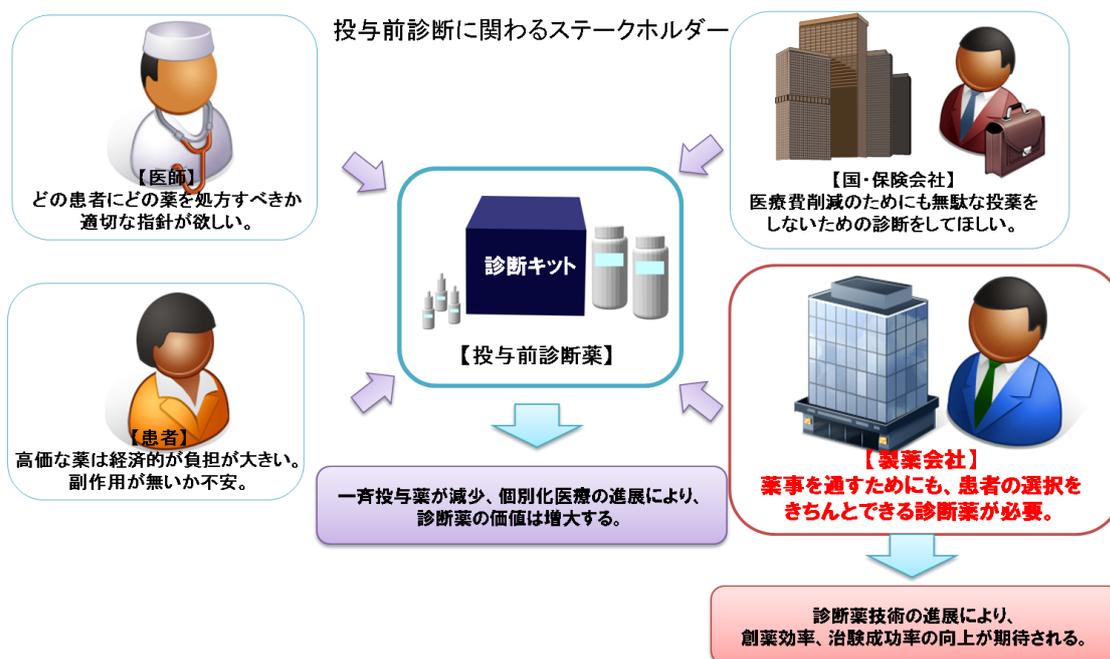


2) 1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システムの研究開発

①方針

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成果の普及

本成果を 2014/4/26「第 103 回 日本病理学会総会」＜シンポジウム 2 分子標的治療の病理学: 現状と展開＞にて発表（東北大学病院 病理部 渡辺みか准教授）した。

PID の活用により、①切片上で高感度・定量的なタンパク定量が可能な事、②HE との同時染色により形態観察とタンパク発現の両方が観察可能な事、③汎用顕微鏡で観察可能な事、④DAB とほぼ同一の染色法が可能な事を発表した。発表後、免疫染色の大家である南カルフォルニア大 Clive R. Taylor 博士、乳腺病理の第一人者である日大增田先生等早速引き合いが来ている。今後は「第 104 回 病理学会総会」においてワークショップ・ランチョンセミナーを予定。2015 年に国内臨床系学会、2016 年には海外学会で発表予定である。(ASCO、USCAP)



●今後

「第104回 病理学会総会」においてワークショップ・ランチョンセミナーを予定

ワークショップ 2015/5/1

ワークショップ名: ナノテクノロジーによる新たな高精度・定量的病理診断:基礎と臨床応用(120分)

座長・オーガナイザー (敬称略): 渡辺 みか、津田均

- | | |
|--|---------------------|
| 1. 本ワークショップの目的とオーバービュー | 渡辺 みか(東北大学病院 病理部) |
| 2. 蛍光ナノ粒子の病理診断への応用に関する基礎的技術 | 権田幸祐(東北大学 医用物理学) |
| 3. 乳癌HER2の定量化に対する臨床病理学的検討と有用性 | 宮下 穰(東北大学病院 乳腺外科) |
| 4. 肺癌の分子標的治療に対する臨床病理学的検討 | 薦幸治(国立がん研究センター 病理部) |
| 5. ナノ粒子イメージング定量化に対する画像解析技術 | 津田均(防衛医科大学 病理部) |
| 6. 蛍光ナノ粒子と一粒子イメージング技術を用いた新たなKi67定量解析法の検討 | 渡辺みか(東北大学病院 病理部) |

ランチョンセミナー 2015/5/1

「最先端のナノテクを駆使した次世代病理診断」

- ・ナノテクによる病理定量化への展開“ナノ病理 確立に向けて”
東北大学医学系研究科 医用物理学分野・教授 権田幸祐
- ・高精度ナノ病理診断“HER2 タンパク分子の定量化”
東北大学病院 乳腺・内分泌外科・講師 多田寛

2015 国内臨床系学会で発表予定

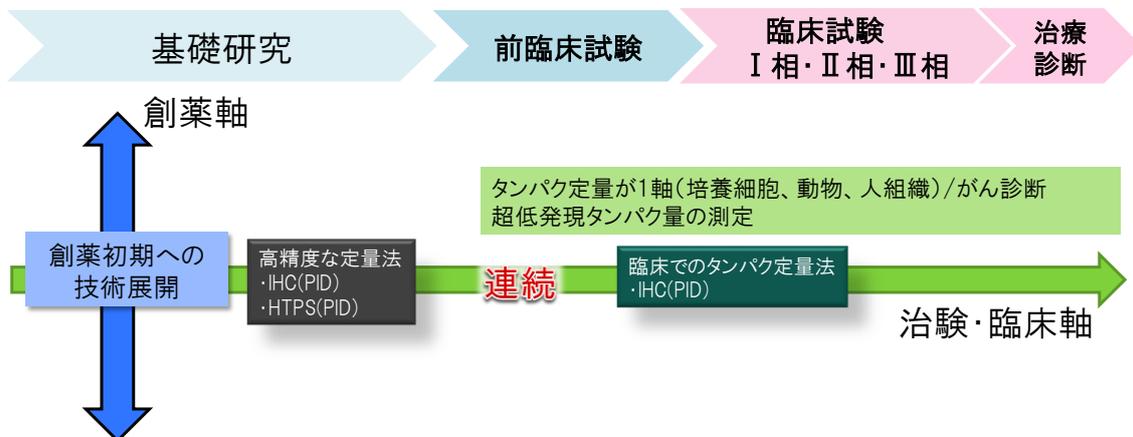
2016 海外学会で発表予定 (ASCO、USCAP)

③成果の実用化・事業化に向けての見通し及び取り組み

今後は高精度な定量法として、1 粒子蛍光ナノイメージング (PID)技術を用いて、創薬初期 (非臨床)からの技術展開を行う。さらに、タンパク定量が 1 軸 (培養細胞、動物、人組織) で、がん診断超低発現タンパク量の測定可能な臨床でのタンパク定量法として PID 技術を用い、前臨床～臨床段階での治験支援ビジネスを展開する。さらに、コンパニオン診断薬開発受託及びその販売ビジネスを展開する。東北大は普及に向けた論文/学会発表、コニカミノルタは事業展開を担当。2014 年から製薬メーカーとのフィージビリティスタディを開始、2015 年国内、2016 年海外でのテストマーケティングを行い、2017 年に創薬/治験事業の本格展開を行う。

◆本プロジェクトにおける「実用化・事業化の考え方」

1粒子蛍光ナノイメージング(PID)技術による創薬支援



PID 技術により高精度/高感度なタンパク定量法を提示することで、診断の高精度化・創薬成功率向上に寄与できると考えており、その結果として医療費削減と創薬開発効率向上し、数百億円規模の経済波及効果が期待できる。

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、高精度治療装置システムとして国内外の認可（FDA, PMDA）を取得し、米国及び日本で販売していく。また、CygneX 治療装置システムの認可申請・販売については、基本機能を有する装置をバージョン 1（頭部 SRS 治療装置）として、以降段階的に機能を追加し、頭頸部、動く臓器に対する動体追跡・追尾を含む体幹部の定位照射装置（バージョン 2）の上市を目指す。

株式会社アキュセラが主体となり、最終製品の実用化を目指す。

CygneX-V1.0 頭部SRS-X線治療装置の国内外の認可申請

FDA(米国):2014.12申請済み

PMDA(日本):2015年度申請予定

CygneX-V1.5 頭部、体幹部SRS-X線治療装置の国内外の認可申請

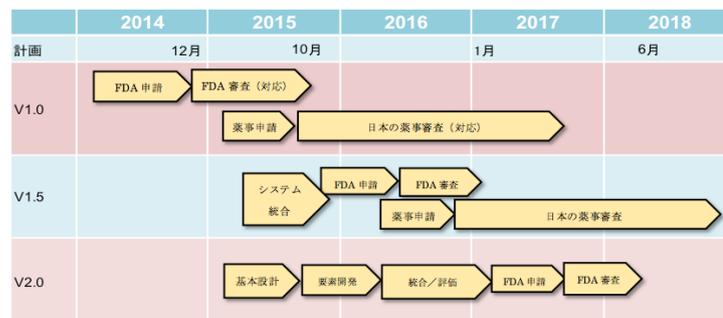
FDA(米国):2016.10申請予定

PMDA(日本):2016年度末申請予定

CygneX-V2.0 頭部、体幹部SRS-リアルタイム連続照射X線治療装置の国内外の認可申請

FDA(米国):2017年.12申請予定

PMDA(日本):2018年度申請予定



(添付資料)

・イノベーションプログラム基本計画

健康安心イノベーションプログラム基本計画

平成22年4月1日

産業技術環境局

製造産業局

1. 目的

今後、世界に類を見ない少子高齢化が進展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を実現することは喫緊の課題である。具体的には、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL (Quality of Life: 生活の質) の向上を図ることが求められている。

この目的を達成するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現するほか、関連産業の競争力強化・ベンチャー企業の創出を図る。

2. 政策的位置付け

○新成長戦略(基本方針)(2009年12月30日)

強みを活かす成長分野として「グリーン・イノベーション」分野と「ライフ・イノベーション」分野を策定、人材育成や技術開発を後押しするほか、需要を創造すると同時に利用者の立場に立った社会ルールの変更に取り組む。また、政府は新たな分野に挑戦する人々を支援するとしている。

○革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略(2009年2月12日改訂)

内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間において革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、研究資金の集中投入、ベンチャー企業の育成、臨床研究・治験環境の整備、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価、官民対話等、研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援を実施することとしている。

○「ドリームBTジャパン」(2008年12月11日BT戦略推進官民会議)

2002年に策定した「バイオテクノロジー戦略大綱」以降、バイオテクノロジーをめぐる状況が変化してきたことを背景に、新産業の育成・創出、食糧問題解決、バイオマス利活用等の課題に対処すべく、イノベーション強化11項目や官民が協働で取り組むべき最重点課題を策定した。

○新経済成長戦略のフォローアップと改訂(2008年9月19日閣議決定)

2006年6月に経済産業省がとりまとめた「新経済成長戦略」を、資源価格の高騰等の構造変化を踏まえフォローアップと改訂を行った。「資源生産性競争」時代における経済産業構造の構築、世界市場獲得と持続的発展のためのグローバル戦略の再構築、地域・中小企業・農林水産業・サービスの未来志向の活性化を3つの柱として、「新経済成長戦略」を強化した。

○「iPS細胞研究の推進について(第一次とりまとめ)」(2008年7月3日総合科学技術会議iPS細胞研究WG)

iPS細胞研究の成果がもたらす医療への波及効果や新しいバイオインダストリーの進展等について検討を行い、iPS細胞研究を推進するための研究推進体制、国の支援の在り方、知的財産戦略、国際化協力の在り方等を取りまとめた。

○「イノベーション25」(2007年6月閣議決定)

生涯健康な社会形成に向けて中長期的に取り組むべき課題として、治療重点の医療から予防・健康増進を重視する保健医療体系の転換、生命倫理・安全性と医療技術促進政策の調和などをとりあげ、再生医療及び在宅医療・介護に係る社会還元加速プロジェクトを実施するとともに、臨床研究・臨床への橋渡し研究をはじめとする研究開発ロードマップの提示により所要の措置を講じていくこととしている。

○がん対策推進基本計画(2007年6月閣議決定)

がん対策基本法に基づき、国、地方公共団体及び関係者等が、がん対策を総合的かつ計画的に推進す

るために策定された基本方針であり、取り組むべき施策の一つとして「がん研究」が取り上げられている。具体的には、現状、診断薬・診断機器の開発、治療薬・治療機器の開発等が推進されているが、さらに、有用な早期診断技術についての研究開発の推進等に取り組むことが提示されている。

○新健康フロンティア戦略（2007年4月新健康フロンティア戦略賢人会議）、同アクションプラン（2007年12月）

健康寿命の延伸や生活の質の向上を図ることを目的として策定された新健康フロンティア戦略及び新健康フロンティア戦略アクションプランの中で、「人間の活動領域の拡張に向けた取組」及び「医療・福祉技術のイノベーション」において、「先進的予防・診断・治療技術の開発」や「医薬等ベンチャー・基盤産業支援対策」等の施策が提示されている。

3. 達成目標

- ①医薬品開発の成功確率の向上に資する技術開発や、基礎研究から臨床への橋渡し研究等を通じた、医薬品の上市期間の短縮や開発コストの低減を図る。
 - ②再生医療の早期実現を目標とし、産業化を促進する。
 - ③医療機器※など先進的な技術開発等の推進による国際競争力の強化、厚生労働省との連携事業（医療機器開発ガイドラインの策定など）による開発から製品に至るまでの期間の短縮等を達成する。
 - ④高齢者・障害者の自立促進や介護者の負担軽減等のため、優れた技術や創意工夫のある福祉機器の実用化支援を行う。
- ※ 医療機器は、画像診断システムなどの「診断機器」、内視鏡下手術支援システムなどの「治療機器」、その他家庭用医療機器、歯科材料、眼科用品を含む。

4. 研究開発内容

I. 創薬・診断

I-1. 革新的医薬品の創出

(1) 糖鎖機能活用技術開発（運営費交付金）

①概要

我が国が強みを持つ糖鎖工学分野において、これまでに取得・開発した「糖鎖遺伝子ライブラリー」「糖鎖構造解析技術」「糖鎖合成技術」を活用し、癌や感染症など様々な疾病に関与する糖鎖の機能を解析する基盤技術を確立し、我が国の優位性を維持するとともに、創薬・診断等の分野における糖鎖機能の産業利用の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術、糖鎖の機能解析・検証技術、及び、有用性が認められた糖鎖機能を産業利用するための基盤技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）（運営費交付金）

①概要

我が国が強みとする完全長cDNAライブラリーやタンパク質相互作用解析技術等を最大限に活用し、重要なタンパク質ネットワーク解析等により創薬の対象となるタンパク質の効率的な絞り込みを行うとともに、疾患等の生物現象を制御する化合物の探索まで、一貫した技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術や疾患を制御する化合物の探索・評価技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(3) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）

①概要

創薬上重要な膜タンパク質は複合体を形成していることも多く、その構造解析及び相互作用の情報を

取得することは創薬研究において重要であるが、その解析は非常に困難である。そこで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の構造解析手法、リガンド分子との相互作用解析手法を確立するとともに、当該技術から得られた情報に基づく *in silico* スクリーニング手法を確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(4) 新機能抗体創製技術開発 (運営費交付金)

①概要

ポストゲノム研究や診断・創薬等において重要となっている機能を有する抗体を創製するため、創薬標的として産業利用上重要だが、解析が困難な膜タンパク質やタンパク質複合体を特異的に認識できる抗体を系統的に作成する技術や抗体の分離・精製を高効率に行うための技術の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、産業上有用と考えられるタンパク質やその複合体を特異的に認識する抗体を創製するための基盤技術、及び、製造コスト低減に向けた抗体の分離・精製等を高効率に行う技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(5) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発 (運営費交付金)

①概要

がん対策等の国民医療高度化を目指し、急速に発展している多様なバイオ技術の融合と医療現場への円滑な橋渡しによるイノベーションの創出・加速のため、総合科学技術会議のもと文部科学省及び厚生労働省と連携し、橋渡し研究の強化に一体的に取り組む。具体的には、民間企業と臨床研究機関(文部科学省や厚生労働省が整備する橋渡し研究拠点等)が一体となって行う、医薬品、医療機器、診断ツール等の開発を推進する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに医療現場及び臨床研究からのフィードバックに基づく研究開発により、医薬品、医療機器、診断ツール等の研究開発成果を円滑に実用化につなげる仕組みを確立する。

③研究開発期間

2007年度～2012年度

(6) 幹細胞産業応用促進基盤技術開発 (運営費交付金)

①概要

創薬プロセス効率化や再生医療への応用が期待される iPS 細胞等幹細胞について、産業応用に不可欠な基盤技術の開発や、iPS 細胞に関連した産業応用事例創出の促進を行う。

②技術目標及び達成時期

2013年度までに、安全で効率的な iPS 細胞の作製技術を開発するとともに、産業応用に繋げるために必要となる iPS 等幹細胞の選別・評価・製造技術を開発し、産業上利用可能な創薬スクリーニングシステムを確立する。

③研究開発期間

2009年度～2013年度

(7) 後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発

①概要

がんや生活習慣病などの後天的疾患の原因として重要な因子である「後天的な遺伝子の変化(後天的ゲノム修飾)」を解析する技術や疾患との関連づけにより診断の指標を特定する手法の開発等を実施する。

②技術目標及び到達時期

2014年度までに、後天的ゲノム修飾解析技術開発として、極微量サンプルに対応した解析技術の高精度・高感度化、システム化を行うとともに、開発した技術やモデル動物等を活用し、後天的ゲノム修飾と疾患との関連づけを行う。また、探索的実証研究として、制御因子の探索・同定、制御に関する検証を行う。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

I-2. 診断ツールの開発

(1) 個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発 (運営費交付金)

①概要

我が国が有する微細加工技術・表面処理技術といったナノテク等の強みを活かし、染色体異常を高感度、高精度かつ迅速、安価で非コード領域までを検出するゲノムアレイや解析基盤技術開発を行うとともに、診断への応用を可能とする全自動解析システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、BACを用いた非コード領域を含むゲノム全領域を検出できる高精度ゲノムアレイを開発する。さらに、臨床現場において、微量サンプル(数ナノグラム)から、12時間以内に染色体異常(増幅、欠失、コピー数多型等)を、低コストかつ定量性・再現性を確保して検出ができる自動染色体異常解析システムのプロトタイプを開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) 糖鎖機能活用技術開発 (運営費交付金) 【再掲】

(3) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発 (運営費交付金) 【再掲】

I-3. 創薬・診断に係る基盤整備

(1) 統合データベースプロジェクト

①概要

ライフサイエンス分野では、自身の研究成果と既存の研究成果と対比することにより、自身の研究成果の仮説を考案する手がかりが得られたり、新しい実用化の発想が得られたりする可能性があるため、国家プロジェクト等により産生された研究データを一括して活用できるデータベースが、産業界や社会から要望されている。このため、政府全体の“生命科学データベース統合化の取組”の一環として、経済産業省関連の公的資金研究から産出される研究データを、産業上の有用性を評価のうえ、統合化し、産業界等に提供する。

②技術目標及び達成時期

2010年までに経済産業省関連機関により実施されたライフサイエンス分野の研究開発プロジェクトの成果に関する情報提供サイトを構築・運用する。また、ヒト遺伝子に関連した各種研究成果に関しては、平性17～19年度に実施したゲノム情報統合プロジェクトにおいて構築した「ヒト全遺伝子のアノテーション統合データベース(H-Invitational)」を基礎として、経済産業省関連の研究成果を連携して利用できるシステムを構築する。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

II. 再生医療

II-1. 再生医療の実用化

(1) 次世代機能代替技術研究開発事業(うち、次世代再生医療技術研究開発)(運営費交付金)

①概要

生体内で自己組織の再生を促すセルフリー型再生デバイスや、少量の細胞により生体内で自律的に成熟する自律成熟型再生デバイスの実用化を促進するとともに、これら再生デバイスにおける有効性・安全性の評価技術等を確立する。

②技術目標及び達成時期

2014年度までに、生体内で自己組織の再生を促進するための細胞外マトリクス、幹細胞誘導・分化促進因子等の再生医療技術を確立し、工学的技術との組み合わせにより、セルフリー型再生デバイス

及び自律成熟型再生デバイスを作製する。また、それらを用いて再生した組織等の有効性・安全性に関して、低侵襲で高精度な評価技術の標準化に取り組む。さらに、開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を確立する。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

(2) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

II-2. 再生医療に係る基盤整備

(1) 医療機器開発ガイドライン策定事業

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て、個別の機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、平成21年度事業において検討・整理された医療機器産業への参入を促す方策や部材供給の活性化方策の具体化を図るため、様々なマッチング機会をコーディネートする人材育成や事業者の海外展開支援策並びに部材供給取引契約にかかるガイドラインの作成及びPL保険のあり方や普及方法等についてさらに検討を加え、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

III. 医療機器

III-1. 医療機器の開発

(1) がん超早期診断・治療機器総合研究開発プロジェクト（運営費交付金）

①概要

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とな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、患者のQOLを向上させる。

②技術目標及び到達時期

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システム、病理診断の効率・信頼性を向上させる病理画像等診断支援システム、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血中がん分子・遺伝子診断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X線治療機器を開発する。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

（うち、内視鏡下手術支援システムは2007年度～2011年度）

(2) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

(3) 次世代機能代替技術研究開発事業（うち次世代心機能代替治療技術研究開発）（運営交付金）

①概要

小柄な体格にも適用可能な小型の製品で、血栓形成や感染を防ぎ、長期在宅使用が可能な植込み型補助人工心臓を開発する。

②技術目標及び達成時期

2014年度までに、小児を含めた小柄な患者への適用を可能とする、長期使用可能な小型の植込み型補助人工心臓を作製するとともに、有効性及び機械的・電氣的・生物学的な安全性の評価を行う。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

Ⅲ－２．医療機器の開発に係る基盤整備

(1) 医療機器開発ガイドライン策定事業【再掲】

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て、個別の医療機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、平成21年度事業において検討・整理された医療機器産業への参入を促す方策や部材供給の活性化方策の具体化を図るため、様々なマッチング機会をコーディネートする人材育成や事業者の海外展開支援策並びに部材供給取引契約にかかるガイドラインの作成及びPL保険のあり方や普及方法等についてさらに検討を加え、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

Ⅳ.福祉機器

Ⅳ－１．福祉機器の開発

(1) 福祉用具実用化開発推進事業（運営費交付金）

①概要

「福祉用具の研究開発及び普及の促進に関する法律」（福祉用具法）に基づき、高齢者・障害者及び介護者の生活の質の向上を目的として、生活支援分野、社会活動支援分野を中心とした福祉用具の実用化開発を行う民間企業等に対し、研究開発費用の2/3以内を補助することで、多様な福祉ニーズに対応するとともに、当該分野における新産業の創出、成長の促進に資する。

②技術目標及び達成時期

高齢者、障害者の生活支援、社会参加支援に資する福祉用具の実用化開発を促進することにより、高齢者等の生活における負担の軽減を図り、安全で安心のできる生活を実現する。より具体的な目標として、各々の補助対象事業終了後3年経過した時点で50パーセント以上を製品化する。

③研究開発期間

1993年度～

Ⅳ－２．福祉機器の開発に係る基盤整備

(1) 福祉機器情報収集・分析・提供事業

①概要

福祉用具法に基づき、民間による福祉機器の実用化のための研究開発を促進するため、福祉機器に関する産業技術に係る情報の収集・分析・提供事業を実施することで、当該分野における福祉機器の普及や新規産業の創出・成長の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

各年において福祉機器に係るニーズ等の調査の実施及び福祉用具実用化推進事業で開発された福祉機器の各種展示会等への出展による情報収集・分析・情報の提供を実施する。

③研究開発期間

1993年度～

5. 政策目標の実現に向けた環境整備（成果の実用化、導入普及に向けた取組）

[標準化]

・各プロジェクトで得られた成果のうち、標準化すべきものについては、適切な標準化活動（国際規格（ISO/IEC）、日本工業規格（JIS）、その他国際的に認知された標準の提案等）を実施する。具体的には、統合データベースの情報やインターネットに公開されている情報資源等を相互運用するために、必要なデータ形式、フォーマット等の標準化を推進する。

・高齢者等支援機器については、関係省庁との緊密な連携の下、標準化等の手法による実用化及び普及の方策を検討する。

[導入普及促進]

・ゲノム研究の進展は、個人遺伝情報を用い、情報技術を駆使した幅広い医療・健康サービスによる人々の健康や福祉の向上、さらには新しい医療・健康サービス産業の育成に重要な役割を果たそうとしているが、その際、人権を尊重し、社会の理解と協力を得て、個人遺伝情報の厳格な管理の下で適正に事業を実施することが不可欠である。そのため、個人遺伝情報を安全に保護するために作成した事業者が遵守すべきルール「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン（2004年12月17日告示）」（個人遺伝情報保護ガイドラインという）を適切に運用する。

[産業間連携]

・バイオベンチャーは商品を市場に送り出すまでに長期間を要する、研究開発のために多額の資金調達を必要とする、事業を行うために様々な規制・審査を経る必要がある等、他業種のベンチャー企業と比較して困難な問題を抱えていることが多い。そのため、バイオベンチャーの様々な問題に対して施策への反映を検討し、補助金等の施策の紹介を通じてバイオベンチャー振興を図る。

・「産業クラスター計画」に基づき、全国のバイオクラスターにおいて、企業間のネットワーク形成の支援、産学連携による研究開発プロジェクトの支援、地域系ベンチャーファンドによる資金調達支援等を実施していく。

・医療の進歩・国民の健康に貢献する医療機器・用具の産業技術力向上及び国際競争力強化を目指し、研究開発から市場化までのすべてのプロセスにおけるマクロな戦略の検討と、医療機器の重要性について社会的認知の向上を実現するための仕組み及び個別プロジェクトの形成をはかることを使命とした「医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）」が平成13年に設立され、平成21年10月より第4期に入っている。

[プロジェクト等間の連携について]

・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）については、タンパク質機能解析・活用プロジェクトの成果を活用することで、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術を開発する。

・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）については、「生体高分子立体構造情報解析」の成果を活用することで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

・糖鎖機能活用技術開発については、糖鎖合成関連遺伝子ライブラリー構築、糖鎖エンジニアリングプロジェクトの成果を活用することで、糖鎖の機能を効率的に解析するための基盤技術を開発する。

・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発の「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」、「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」については、必要に応じ、各々の成果を活用し、効率的、効果的な研究開発を図る。

[関係機関との連携]

・総合科学技術会議が推進する基本政策推進専門調査会 分野別推進総合PT ライフサイエンスPT及び科学技術連携施策（「生命科学の基礎・基盤」、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」）の下、各プロジェクトについて、関係府省との適切な連携を図る。

[その他]

・一段と激化する特許戦争の中、成果実用化・効率的な研究開発を推進するため、プロジェクト企画段階から、研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施やプロジェクト実施段階における特許出願後の事業化構想等、特許に関する戦略的取組（プロパテントアプローチの導入）を実施する。

・医療機器の審査体制の強化による薬事法審査の迅速化の観点から、2004年より独立行政法人産業技術総合研究所の工学系研究者を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ派遣しているところである。

・福祉機器においても、中小企業等産業側の観点を福祉政策に活かすため2008年より独立行政法人産業技術総合研究所の職員を厚生労働省に派遣中である。

6. 研究開発の実施に当たっての留意事項

事業の全部又は一部について独立行政法人の運営費交付金により実施されるもの（事業名に（運営費交付金）と記載したものは、中期目標、中期計画等に基づき、運営費交付金の総額の範囲内で、当該独立行政法人の裁量によって実施されるものである。なお、適切な時期に、実用化・市場化状況等について検証する。

7. 改訂履歴

- (1) 平成12年12月28日付けがん・心疾患等対応高度医療機器プログラム制定。
- (2) 平成14年2月26日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。
- (3) 平成14年2月28日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。
がん・心疾患等対応高度医療機器プログラム（平成12・12・27工総第13号）は、廃止。
- (4) 平成15年1月27日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成14・02・25産局第4号）は、廃止。
- (5) 平成15年3月10日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成14・02・05産局第2号）は、廃止。
- (6) 平成16年2月3日付け制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成15・01・23産局第4号）及び健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成15・03・07産局第17号）は、本プログラム基本計画に統合することとし、廃止。
- (7) 平成17年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成16・02・03産局第12号）は、廃止。
- (8) 平成18年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成17・03・25産局第1号）は、廃止。
- (9) 平成19年4月2日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成18・03・31産局第2号）は、廃止。
- (10) 平成20年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成19・03・20産局第5号）は、廃止。
- (11) 平成21年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成20・03・25産局第6号）は廃止。
- (12) 平成22年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成21・03・26産局第3号）は廃止。

(未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業)
「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」の一環として開始し、「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。

更に、「日本再興戦略 (平成 25 年 6 月 14 日閣議決定)」では、成長戦略の実現に向けて健康・医療戦略推進本部の設置を提言し、我が国が世界最先端の医療技術・サービスを実現し、健康寿命世界一を達成すると同時に、それにより医療、医薬品、医療機器を戦略産業として育成し、日本経済再生の柱とすることを掲げている。同本部が平成 25 年 8 月 2 日に設置され、文部科学省、厚生労働省、経済産業省連携によるオールジャパンでの医療機器開発として、医療ニーズに応える世界最先端の医療機器開発を支援する体制が提案されており、本事業はその中において、日本発の国際競争力の高い医療機器開発を目指す「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業」の一つに位置づけられている。

②我が国の状況

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

がんでは特定のステージを越えると 5 年生存率の急激な低下が生じ、治療法選択の幅が狭まる。このステージより前のがんを発見することができれば、治療法の実験的選択肢が広がり、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、患者の生活の質 (QOL ; Quality of Life) 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世界の取組状況

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組は欧米に比べて立ち遅れている。MRI (磁気共鳴画像法)、PET (陽電子放射断層撮影法) 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。

(2) 研究開発の目標

①過去の取組とその評価

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アウトプット目標

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組

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アウトカム目標

がんの早期診断・治療を可能にする。更に、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、研究施設等の活用又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。

なお、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 が選定した研究開発責任者（プロジェクトリーダー）山口大学名誉教授 加藤 紘 氏、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）の下で、各実施者がそれぞれの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組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、立案した取組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、立案した取組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て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。

(2) 平成 26 年 1 月 健康・医療戦略推進本部が設置され、各省連携により、医療分野の研究開発を政府一体で推進することになったことを踏まえた改訂。

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（画像パターン認識技術、画像パターン情報の共有技術等）を開発する。

(イ) 病理画像等認識自動化システムの研究開発

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

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

(3) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

(ア) 血中がん分子・遺伝子診断のための基礎技術の研究開発

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

(イ) 血中がん分子・遺伝子診断自動化システムの研究開発

(ア)に基づき上記の方式を実現する装置（自動処理装置等）等を開発する。

3. 達成目標

【中間目標（中間評価まで）】

(1) 画像診断システムの開発

(ア) 高機能画像診断機器の研究開発

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

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

(イ) がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発

目標がんを定め、その性状・位置等を特異的に検出できる分子プローブ等の薬剤の開発を行うことにより、早期のステージで高精度にがんを検出し、悪性度等の治療に資する性状診断を可能とする技

術を1つ以上提案する。

(2) 病理画像等認識技術の研究開発

(ア) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

高信頼性、高効率な病理診断支援に必要な技術を開発する。

(イ) 病理画像等認識自動化システムの研究開発

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

(3) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

(ア) 血中がん分子・遺伝子診断のための基礎技術の研究開発

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

(イ) 血中がん分子・遺伝子診断自動化システムの研究開発

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

【最終目標（平成26年度末）】

(1) 画像診断システムの開発

(ア) 高機能画像診断機器の研究開発

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

(イ) がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発

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

(2) 病理画像等認識技術の研究開発

(ア) 病理画像等認識基礎技術の研究開発

高信頼性、高効率な診断支援に必要な技術を完成する。

(イ) 病理画像等認識自動化システムの研究開発

上記の支援技術を実現する判定自動化装置を完成する。

(3) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発

(ア) 血中がん分子・遺伝子診断のための基礎技術の研究開発

血中がん分子・遺伝子診断のための検体前処理プロセス等の標準化を行う。

(イ) 血中がん分子・遺伝子診断自動化システムの研究開発

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

研究開発項目②超低侵襲治療機器システムの研究開発

以下の項目を実施する。

(1) 内視鏡下手術支援システムの研究開発

(2) 高精度 X 線治療機器の研究開発

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

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

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

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

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

1. 研究開発の必要性

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

本研究開発では、脳神経外科における脳腫瘍切除を主な対象として、正常部位と病巣部の判別などをリアルタイムかつ局所的に行うセンシング機能等を有するインテリジェント手術機器の研究開発を行う。

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

2. 研究開発の具体的内容

以下の特徴を有する内視鏡手術支援機器を開発する。

(1) リアルタイムセンシング

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

(2) 計測データの高速な情報処理

- ・リアルタイム計測したデータと内視鏡画像等の情報処理技術による統合

(3) 力覚呈示による微細なマニピュレーション

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

- (イ) 力触覚情報等を術者にフィードバックして呈示する操作機構の開発

- (ウ) 上記の機構の有機的な統合

(4) トレーニング機能

- ・術者が機器を活用して手術訓練を行う環境の提供

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

以下に、各研究開発要素の詳細を述べる。

(1) リアルタイムセンシング技術

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

・力触覚計測技術

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

(2) 情報処理技術

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

(ア) リアルタイム情報統合・呈示技術

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

(イ) ロボット基盤ソフトウェア技術

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

(ウ) 手術戦略ヘッドクォータ技術

より安全にインテリジェント手術機器を用いた手術を行うため、操作過程の記録（ログ）機能に基づく手術過程の解析、手術進行状況の詳細把握、判断・対処法を提示する技術の開発を行う。その技術を手術室内のともに用いられる他の機器と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 μ m (統計的信頼区間 5%) 以下であり、かつ動作分解能が 1 μ 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、更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、がんに近い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み合わせ、がん組織の検出が可能な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スデューサーを多節・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。更なる効果的な 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

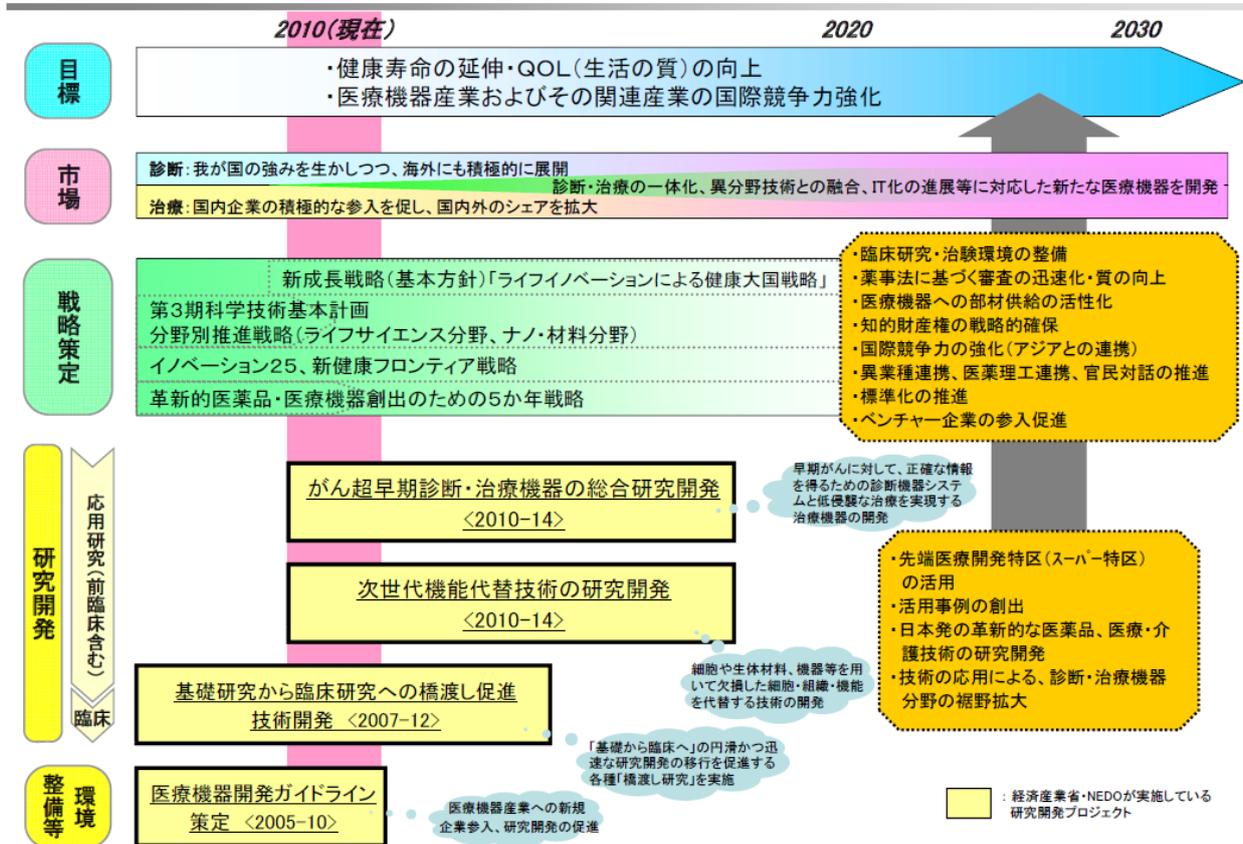
【最終目標（平成 26 年度末）】

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。

・技術戦略マップ（医療機器分野の技術ロードマップ）

技術戦略マップ 2010（経済産業省）

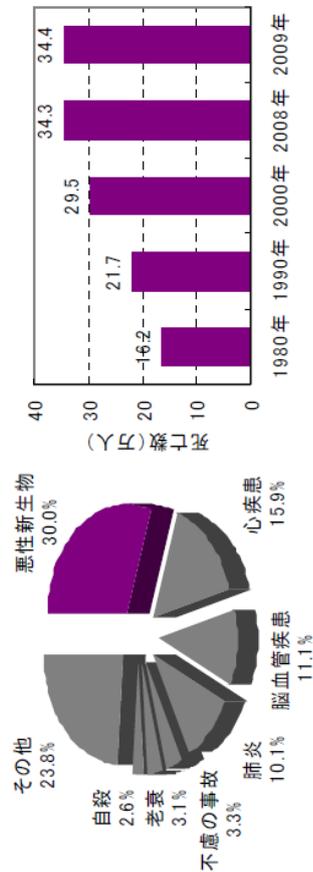
医療機器分野の導入シナリオ



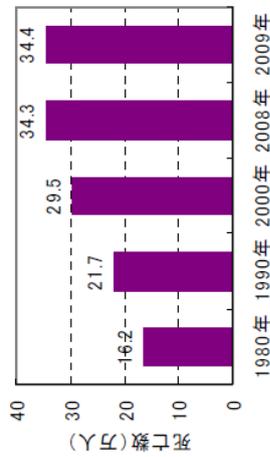
■ 疾患の位置づけ

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

◆ 主な死因別死亡数の割合 (2008 年)

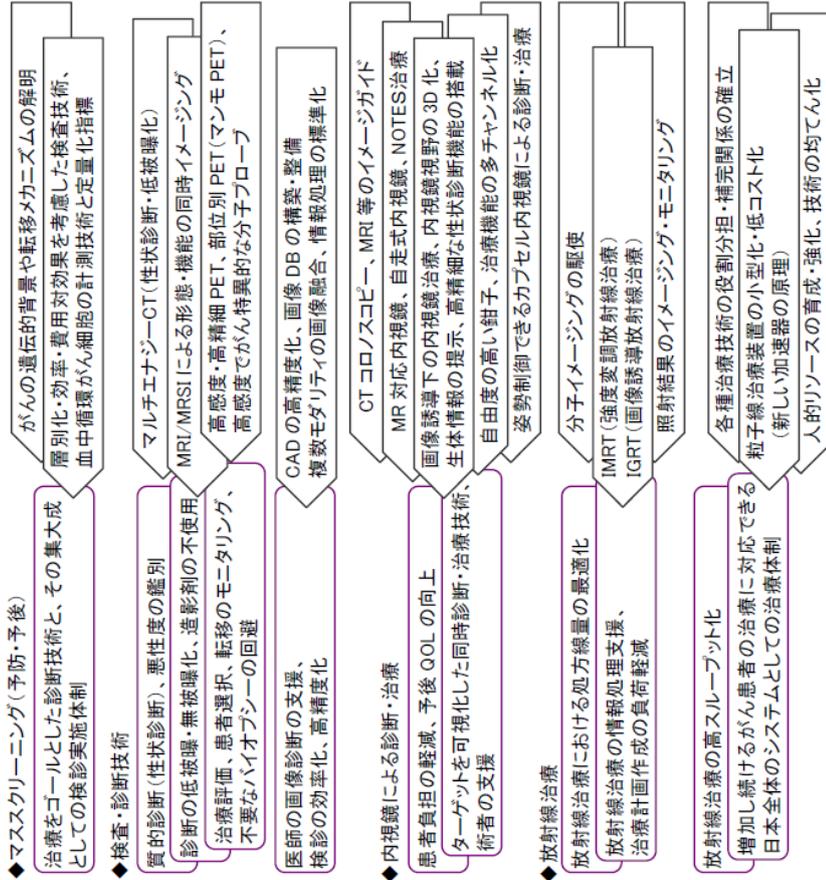


◆ がんによる死亡数の推移



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

■ ニーズと課題解決に向けた技術開発のアプローチ



■ 2030 年の医療

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

＜がん＞ 技術ロードマップ 1/2

研究開発シナリオ		2015年	2020年	2030年	2030年の姿	
肺がん	1. 早期発見と診断の精密化	<ul style="list-style-type: none"> ● CAD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。 	<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%以上の治愈率が外科治療、放射線治療共に達成されており、早期肺がんに関しては今後20年間は特に機械的画像の診断・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、薬で治る病気”となるであろう。</p> <p>★課題は進行が進んでおり、粒子線治療や線量を可変できる×線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×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	<ul style="list-style-type: none"> (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ハイスの開発。 ● 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。 (2) 放射線治療 <ul style="list-style-type: none"> ● 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"> ● 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 	<p>★課題は進行が進んでおり、粒子線治療や線量を可変できる×線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×線治療の向上と相まって、進行がんでも半分の人は治る(5年生存率50%以上)が達成されると期待される。</p>	
	3. 経過観察・維持、フォローアップ	<ul style="list-style-type: none"> ● 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"> ● 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。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 治療後の生体モニタリング。 	<p>★乳がんの罹患率は今後も上昇するところが予想されるが、早期発見の技術や治療法の改善により、乳がんの死亡率は減少へと向かう。乳がんに関しては2010年の段階で既に縮小手術が確立されており、今後20年間はさらにエビデンスが積み重ねられ、非手術へ加速し、化学療法、内分泌治療等の薬物治療が中心となることが予想される。</p> <p>★その機軸に沿った診断治療機器開発と、罹患数が多くなる疾患だけにセンタリ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QOLが維持され、治癒症例も見られるようになる。</p>
乳がん	1. 早期発見と診断の精密化	<ul style="list-style-type: none"> ● テレパシロジの普及による迅速病理診断と迅速治療。 ● マンモグラフィに対するCAD。 ● マンモPET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IMR等の診断精度が向上し、ターゲタード治療に画像診断が有用となる。 ● 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PETによる診断率の向上。 	<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>★乳がんの罹患率は今後も上昇するところが予想されるが、早期発見の技術や治療法の改善により、乳がんの死亡率は減少へと向かう。乳がんに関しては2010年の段階で既に縮小手術が確立されており、今後20年間はさらにエビデンスが積み重ねられ、非手術へ加速し、化学療法、内分泌治療等の薬物治療が中心となることが予想される。</p> <p>★その機軸に沿った診断治療機器開発と、罹患数が多くなる疾患だけにセンタリ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QOLが維持され、治癒症例も見られるようになる。</p>	
	2. 早期・低侵襲治療技術	<ul style="list-style-type: none"> A. 局所治療 <ul style="list-style-type: none"> (1) 外科的療法 <ul style="list-style-type: none"> ● 薬物治療に感受性のある腫瘍では、より小範囲の切除や経皮的ラジオ波治療により根治が得られ、より整容性に優れた治療が実現。 (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。 B. 全身療法 <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。 ● 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を得られた場合には、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。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 再生医療による術後の乳房再建。 	<p>★乳がんの罹患率は今後も上昇するところが予想されるが、早期発見の技術や治療法の改善により、乳がんの死亡率は減少へと向かう。乳がんに関しては2010年の段階で既に縮小手術が確立されており、今後20年間はさらにエビデンスが積み重ねられ、非手術へ加速し、化学療法、内分泌治療等の薬物治療が中心となることが予想される。</p> <p>★その機軸に沿った診断治療機器開発と、罹患数が多くなる疾患だけにセンタリ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QOLが維持され、治癒症例も見られるようになる。</p>	
	3. 経過観察・維持、フォローアップ	<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"> ● MRIを用いた無侵襲・転移診断の向上。 ● 分子標的治療や免疫治療がターゲタード治療のも行われ、副作用なく高い治療効果が得られる。 ● 血中の腫瘍細胞を調べることにより再発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"> ● 分子標的治療や免疫治療がターゲタード治療のも行われ、副作用なく高い治療効果が得られる。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 分子標的治療や免疫治療がターゲタード治療のも行われ、副作用なく高い治療効果が得られる。 	<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>
前立腺がん	1. 早期発見と診断の精密化	<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。 	<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。 	<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	<ul style="list-style-type: none"> (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。 ● 画像誘導手術のためのマニピュレータと画像診断装置が融合。 (2) 放射線治療 <ul style="list-style-type: none"> ● 短期期間IMRT。 ● 新たな線源を用いた小線源治療。 ● 遠伝子治療併用放射線治療。 ● 強度変調粒子線治療。 ● 小型化粒子線治療。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 新たな線源を用いた小線源治療。 ● ロボテック小線源治療。 ● 遠伝子治療併用放射線治療。 ● 小型化粒子線治療。 ● レーザー駆動マイクロ粒子線治療。 	<ul style="list-style-type: none"> ● ロボテック小線源治療。 ● レーザー駆動マイクロ粒子線治療。 	<ul style="list-style-type: none"> ● ロボテック小線源治療。 ● レーザー駆動マイクロ粒子線治療。 	<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>
	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。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 治療後の生体モニタリング。 	<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>

＜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	2030年の姿
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。 ● 複合技術によるナビゲーション内視鏡。 ● カプ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"> ● 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・進捗の診断精度向上。 ● 自走式カプセル内視鏡診断。 ● MR下内視鏡に臓器の4D撮影機能を搭載。 			<ul style="list-style-type: none"> ★ 消化管がんに関しては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"> ● 内視鏡的粘膜切除。 ● 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。 ● 経内視鏡的管腔外治療NOTES。 ● Single port 腹腔鏡治療。 ● 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"> ● 自走式カプセル内視鏡によるがん治療や止血。 ● マイクロブーム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腫瘍がんの放射線増感治療。 		
	(1)内視鏡治療	<ul style="list-style-type: none"> ● X線を用いた腫瘍・リンパ節転移を含めた遠隔域治療。 ● 薬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		2015年	2020年	2025年	2030年	
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"> ● テレパソ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。 ● 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、英字スクリプトに關与する生体機能評価技術。 ● 知識データベースの予防医療への活用。 			

・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）

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> <p>(2) 研究開発目標の妥当性</p> <p><目標></p> <p>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とな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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><妥当性></p> <p>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。</p>

(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
<p>全体について</p> <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を過ごしています。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を過ごしています。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思うと、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で5年前に他界、妻の義父も6年前に腎臓がんで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てきました。成果物として掲題の件が日の目をみたら、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、何時がんに倒れるや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線治療機器の研究開発」を協力を促進して頂きたいと思ます。</p>	
<p>[意見 2] <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いますので、一国民として是非、成果があがるようなプロジェクトの強力な推進を希望します。</p> <p>○国内における新技術の開発により患者の経済的な負担を減らしつつ、がんによる死亡率を低下させることは、技術先進国日本の重要課題であり、是非ともその実現に向けたプロジェクトへの支援を強く希望します。</p>	<p>貴重なご意見ありがとうございました。</p> <p>産学連携を進め、診断・治療を一体的に研究開発することにより成果の早期実現を目指します。</p>

<p>[意見 3] <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。</p>	<p>貴重なご意見ありがとうございました。</p> <p>高度な X 線治療機器・システムの開発を通じて、患者さんの QOL の向上と、早期の社会復帰の実現に貢献します。</p>
<p>○米国では強度変調放射線治療 (IMRT) が放射線治療全体の半数以上で実施されているとのことですが、日本では1割以下の実施です。要因はいくつかありますが、その1つに高精度 X 線治療機器・治療計画策定支援技術の開発があげられます。これらの開発と普及によって、がん治療の成績が 10%改善されれば、年間の死者数は数万人減少することになります。したがって、本プロジェクトの与える社会的影響は非常に大きいと思います。</p> <p>○患者の身体的負担を軽減する X 線治療器の開発は日々の生活にも安心感をもたらすことでしょ。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か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無かった理由に、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さされ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。 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>
---	--

<p>1. 研究開発の目的について</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 [意見 6]</p> <p>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。</p> <p>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の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。</p>	<p>貴重なご意見ありがとうございました。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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>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。</p> <p>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。</p> <p>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>	
--	--

<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てる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れば幸いです。</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。</p> <p>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を進めるよう努力いたします。</p> <p>近日中に公募を開始できるように準備を進めています。</p> <p>公募開始はホームページでお知らせ致します。</p> <p>公募に添付する公募要領をご確認いただき、ご検討くださいようお願い申し上げます。</p>
---	--

<p>(2) 超低侵襲治療機器システムの研究開発 (イ) 高精度 X 線治療機器の研究開発 [意見 8]</p> <p>○陽子線、重粒子線を含み、通常の放射線治療は、その線量分布・生物学的効果を高めることを目的に基本的な開発を終え、照射方法の改善、小型化、IMRT などへの取り組みが図られている。</p> <p>これに対し、中性子捕捉療法(BNCT)は、浸潤性、多発性の腫瘍、再発腫瘍に対しても正常組織をダメージしないで治療できる全くコンセプトの異なる治療法である。これまで、原子炉で臨床研究が進められてきたが、病院内に設置可能な小型加速器中性子源の開発、腫瘍集積性の高いホウ素 DDS 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。</p> <p>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>
--	--

・特許論文等リスト

(事業全体)

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願	6	32	31	49	29	147
うち国際出願	2	13	17	16	14	62
論文(査読付き)	5	20	17	26	21	89
研究発表・講演	33	54	72	71	65	295
新聞・雑誌等への掲載	1	12	4	7	11	35

(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

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願	0	10	10	7	7	34
うち国際出願	0	0	6	4	4	14
論文(査読付き)	0	3	0	2	3	8
研究発表・講演	0	1	8	15	17	41
新聞・雑誌等への掲載	0	0	0	6	10	16

【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】

【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	株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ、静岡県	特願 2012-074030	国内	2012年3月28日	出願	末梢循環腫瘍細胞単位の悪性度の検出方法及びそのキット	武田一男、山下南海子、藤村祐、西尾香織、洪泰浩、渡辺勝、小泉史明、上原由里
2	(株)オンチップ・バイオテクノロジーズ 静岡県	PCT/JP2013/59202	PCT	2013年3月28日	出願	末梢循環腫瘍細胞単位の悪性度の検出方法及びそのキット	武田一男、山下南海子、藤村祐、西尾香織、洪泰浩、渡辺勝、小泉史明、上原由里

【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	(株)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	有	2011年
2	Masaru Watanabe, Yuri Uehara, Namiko Yamashita, Yuu Fujimura, Kaori Nishio, Takeshi Sawada, Kazuo Takeda, Fumiaki Koizumi, Yasuhiro Koh	静岡がんセンター 国立がん研究センター オンチップ・バイオテクノロジーズ	Multicolor Detection of Rare Tumor Cells in Blood Using a Novel Flow Cytometry-Based System	Cytometry Part A 85A: 206213, 2014	有	March,2014
3	Masaru Watanabe,	和歌山県立医科大	A novel flow cytometry-	Journal of	有	May,2014

Masakuni Serizawa, Takeshi Sawada, Kazuo Takeda, Toshiaki Takahashi, Nobuyuki Yamamoto, Fumiaki Koizumi and Yasuhiro Koh	学、静岡がんセンター 国立がん研究センター オンチップ・バイオテクノロジー	based cell capture platform for the detection, capture and molecular characterization of rare tumor cells in blood	Translational Medicine		
--	---	--	------------------------	--	--

【学会発表・招待講演】

番号	発表者	所属	タイトル	学会名	発表年
1	Masaru Watanabe, Yuri Uehara, Namiko Yamashita, Yuu Fujimura, Kaori Nishio, Junko Suzuki, Fumiaki Koizumi and Yasuhiro Koh ⁴	静岡がんセンター 国立がん研究センター オンチップ・バイオテクノロジー	Evaluation of a novel flow cytometry-based system for the detection of circulating tumor cells	American Association for Cancer Research - AACR	2012年3月31日
2	Masaru Watanabe, Yuri Uehara, Namiko Yamashita, Yuu Fujimura, Kaori Nishio, Junko Suzuki, Fumiaki Koizumi, and Yasuhiro Koh	静岡がんセンター 国立がん研究センター オンチップ・バイオテクノロジー	Evaluation of a novel flow cytometry-based system for the detection of circulating tumor cells Evaluation of a novel flow cytometry-based system for the detection of circulating tumor cells	American Association for Cancer Research - AACR	2012年4月2日
3	小林雅之	オンチップ・バイオテクノロジー	血中循環がん細胞検出システムの研究開発～世界初！マイクロ流路チップ型セルソーターによる血液中癌細胞の検出と分離～	第51日本生体医工学会大会 「NEDO ワークショップ」	2012年5月12日
4	澤田武志	国立がん研究センター	新たな末梢血循環腫瘍細胞（CTC）検出技術を用いた上皮性悪性腫瘍患者における CTC の検出	第71回日本癌学会学術総会	2012年9月20日
5	澤田武志	国立がん研究センター	使い捨てチップ型・フローサイトメーターを用いた肺癌患者における Circulating Tumor Cell 検出の臨床的検討	第71回日本癌学会学術総会	2012年9月20日
6	洪泰浩	静岡がんセンター	Development of novel systems for the detection of circulating tumor cells in Japan	第71回日本癌学会学術総会	2012年9月21日
7	Jin Akagi, Joanna Skommer, Anna Matuszek, Kazuo Takeda, Yuu Fujimura, Khashayar Khoshmanesh, Kourosh Kalantar-Zadeh, Arnan Mitchell, Rachel Errington, Paul J Smith, Zbigniew Darzynkiewicz, and Donald Wlodkovic	オークランド大学 オンチップ・バイオテクノロジー	Multivariate analysis of apoptotic markers versus cell cycle phase in living human cancer cells by microfluidic cytometry.	Proc SPIE 2013, 8615	March, 2013
8	小林雅之	オンチップ・バイオテクノロジー	「採血によるがんの診断と最適治療の実現 ～マイクロ流路セルソーターによる血液中循環がん細胞の検出～」	平成25年度 NEDO 技術フォーラム in 中部	2013年11月6日
9	Takeshi Sawada, Yukiko Ito, Masaru Watanabe, Yuu Fujimura, Shinji Nakamichi, Shintaro Kanda, Hidehito Horinouchi, Yutaka	国立がん研究センター 静岡がんセンター	Clinical feasibility study of a novel cytometry-based-system for the detection of circulating tumor cells (CTCs) of patients with lung cancer	AACR2013 #1445 Washington, DC	April 6-10, 2013

	Fujiwara, Hiroshi Nokihara, Noboru Yamamoto, Tomohide Tamura, Yasuhiro Koh, Fumiaki Koizumi	オンチップ・バイオテクノロジー			
10	Masaru Watanabe, Takeshi Sawada, Masakuni Serizawa, Yukiko Ito, Yuu Fujimura, Fumiaki Koizumi, Yasuhiro Koh	静岡がんセンター 国立がん研究センター オンチップ・バイオテクノロジー	Molecular characterization of captured circulating tumor cells (CTCs) with a novel cell sorting system	AACR2013,# 5105 Washington, DC,	April 6-10, 2013
11	Yukiko Ito, Takeshi Sawada, Masaru Watanabe, Yuu Fujimura, Jun Hashimoto, Makoto Kodaira, Mayu Yunokawa, Harukaze Yamamoto, Kan Yonamori, Chikako Shimizu, Kenji Tamura, Yasuhiro Fujiwara, Yasuhiro Koh, Fumiaki Koizumi	国立がん研究センター 静岡がんセンター オンチップ・バイオテクノロジー	Detection of circulating tumor cells for malignant epithelial tumor using a novel cytometry-based system	AACR2013, # 1446 Washington, DC,	April 6-10, 2013
12	小泉 史明、小林 雅之、洪 泰浩	国立がん研究センター 静岡がんセンター オンチップ・バイオテクノロジー	使い捨てチップ型・フローサイトメーターを用いた circulating tumor cell (CTC)検出、ソートシステムの開発	第 17 回日本がん分子標的治療学会学術集会	June 12-14, 2013
13	Takeshi Sawada, Kenji Tamura, Masaru Watanabe, Yuu Fujimura, Jun Hashimoto, Mayu Yunokawa, Yasuhiro Koh, Yasuhiro Fujiwara and Fumiaki Koizumi	国立がん研究センター 静岡がんセンター オンチップ・バイオテクノロジー	Clinical feasibility study of a novel sorting system for detecting PIK3CA mutations from captured circulating tumor cells in patients with breast cancer	ECCO2013, # 649 Amsterdam	September 27-October 1, 2013
14	Takeshi Sawada, Masaru Watanabe, Yuu Fujimura, Yasuhiro Koh, Hidehito Horinouchi, Shintaro Kanda, Yutaka Fujiwara, Hiroshi Nokihara, Noboru Yamamoto, Tomohide Tamura and Fumiaki Koizumi	国立がん研究センター 静岡がんセンター オンチップ・バイオテクノロジー	Clinical feasibility study of a novel cell sorter for detecting EGFR mutation from captured circulating tumor cells in patients with lung cancer	JCA2013, J2066 Yokohama	October 3-5, 2013
15	Watanabe, M., Sawada, T., Serizawa, M., Ito, Y., Fujimura, Y., Koizumi, F., Koh, Y.	国立がん研究センター オンチップ・バイオテクノロジー	Preclinical study of detection for the actionable mutations using circulating tumor cells by deep targeted sequencing	JCA2013, J2066 Yokohama	October 3-5, 2013
16	Watanabe, M., Serizawa, M., Sawada, T., Fujimura, Y., Koizumi, F., Koh, Y.	静岡がんセンター オンチップ・バイオテクノロジー	A preclinical study of a novel flow cytometry-based rare cell capture platform for the detection, capture and molecular characterization of circulating tumor cells	Molecular Targets and Cancer Therapeutics , Boston	October 19-23, 2013
17	Takeshi Sawada, Masaru Watanabe, Yuu Fujimura, Yasuhiro Koh, Hidehito Horinouchi, Shintaro Kanda, Yutaka Fujiwara, Hiroshi Nokihara, Noboru Yamamoto, Tomohide Tamura and Fumiaki	国立がん研究センター オンチップ・バイオテクノロジー	Clinical feasibility study of a novel sorting system for detecting EGFR mutations from captured circulating tumor cells in patients with lung cancer	WCLC2013, # 06-007 Sydney	October 27-30, 2013

	Koizumi				
18	渡辺 勝、芹澤 昌邦、澤田 武志、伊藤 由樹子、藤村 祐、小泉 史明、洪 泰浩	静岡がんセンター 国立がん研究センター	マイクロ流路チップ型セルソーターと次世代シーケンサーを用いた circulating tumor cells (CTC)の遺伝子変異解析の基礎検討	日本肺癌学会総会、東京	November 21-22, 2013
19	Yasuhiro Koh	静岡がんセンター	Liquid biopsy in lung cancer	Nagoya International Cancer Treatment Symposium	February 8-9, 2014
20	Yasuhiro Koh	和歌山県立医科大学	Significance and clinical value of circulating tumor cells	Asia Pacific Lung Cancer Congress, Kuala Lumpur	November, 2014
21	Yasuhiro Koh	和歌山県立医科大学	Beyond molecular diagnosis of lung cancer: non-invasive longitudinal monitoring of disease status and treatment efficacy	日本癌学会学術総会、シンポジウム、横浜	September, 2014
22	Yasuhiro Koh	和歌山県立医科大学	Potential role of liquid biopsy in lung cancer	日本肺癌学会総会、京都	November, 2014
23	鈿持広知、渡辺勝、洪 泰浩、芹澤昌邦、阿部将人、高遼、和久田一茂、小野 哲、今井久雄、太良哲彦、内藤立暁、村上晴泰、遠藤正浩、中島 孝、高橋利明	静岡がんセンター、和歌山県立医科大学	肺腺癌患者における On-chip Sort を用いた血中循環腫瘍細胞 (CTCs: circulating tumor cells) の測定法および遺伝子解析の検討	日本肺癌学会総会、京都	November, 2014
24	Yasuhiro Koh, Masaru Watanabe, Takeshi Sawada, Hirotsugu Kenmotsu, Masakuni Serizawa, Masayuki Ishige, Kazuo Takeda, Nobuyuki Yamamoto, Toshiaki Takahashi, Fumiaki Koizumi	和歌山県立医科大学、静岡がんセンター国立がん研究センター	A novel flow cytometry-based cell capture platform for the detection, capture and molecular characterization of circulating tumor cells	AACR2014, Washington, DC,	April, 2014
25	Yasuhiro Koh	和歌山県立医科大学	Potential role of liquid biopsy in lung cancer	CEA symposium	Sep, 2014

【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】

【学会発表・講演等】

No.	学会/講演会/展示会	題目	発表形式	実施日	場所
1	第 51 回日本生体医工学会大会	血中循環がん細胞検出システムの研究開発（誘導泳動細胞固定方式）	講演	2012 年 05 月 12 日	福岡国際会議場
2	第 71 回日本癌学会学術総会	微細孔での誘導泳動力を利用した血中循環がん細胞検出技術の開発	ポスター	2012 年 09 月 21 日	ロイトン札幌
3	第 72 回日本癌学会学術総会	誘導泳動による微細孔への細胞固定を利用した血中循環がん細胞検出システムの開発	ポスター 装置コンセプト展示	2013 年 10 月 03 日	パシフィコ横浜
4	第 73 回日本癌学会学術総会	—	装置展示	2014 年 09 月 25 日～09 月 27 日	パシフィコ横浜
5	BioJapan2014	—	装置展示	2014 年 10 月 15 日～10 月 17 日	パシフィコ横浜
6	26 th EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics	A novel dielectrophoretic microwell array system for detection and single cell analysis of circulating tumor cells from breast cancer patients	ポスター	2014 年 11 月 21 日	バルセロナ（スペイン）
7	東ソー研究・技術報告	誘導泳動を利用した血中希少がん細胞	報文	2014 年 12 月	東ソーホール

	第 58 卷 2014	胞の検出・解析システムの開発			ムページ
8	NEDO フォーラム	—	装置展示	2015 年 02 月 12 日～02 月 13 日	東京国際フォーラム

【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	コニカミノルタ株式会社	特願 2011-129027	国内	2011/6/9	登録確定	細胞平面展開方法	荒木 淳 吾 他
2	コニカミノルタ株式会社	特願 2011-153694	国内	2011/7/12	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	コニカミノルタ株式会社	特願 2011-166952	国内	2011/7/29	見なし取り下げ	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	コニカミノルタ株式会社	特願 2011-178897	国内	2011/8/18	見なし取り下げ	微小溝構造細胞観察デバイス	荒木 淳 吾 他
5	コニカミノルタ株式会社	特願 2011-182664	国内	2011/8/24	見なし取り下げ	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	コニカミノルタ株式会社	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	コニカミノルタ株式会社	特願 2011-271440	国内	2011/12/12	見なし取り下げ	細胞検出方法および細胞検出システム	星 久美子 他
8	コニカミノルタ株式会社	特願 2012-001278	国内	2012/1/6	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	コニカミノルタ株式会社	特願 2012-005079	国内	2012/2/13	見なし取り下げ	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
10	コニカミノルタ株式会社	特願 2012-108420	国内	2012/5/10	見なし取り下げ	赤血球除去方法および採血用遠沈管	千代田 恒子 他
11	コニカミノルタ株式会社	特願 2013-529006	国内	2012/8/10	出願	細胞平面展開デバイスおよびこれを用いた細胞展開方法	荒木 淳 吾 他
12	コニカミノルタ株式会社	特願 PCT/JP2012/07 0497	PCT	2012/8/10	出願	微小溝構造細胞観察デバイス	荒木 淳 吾 他
13	コニカミノルタ株式会社	特願 2013-549212	国内	2012/12/3	出願	細胞検出方法および細胞検出システム	星 久美子 他
14	コニカミノルタ株式会社	特願 PCT/JP2012/08 1259	PCT	2012/12/3	出願	細胞検出方法および細胞検出システム	星 久美子 他

15	コニカミノルタ株式会社	特願 13736058.2	EP	2013/1/10	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
16	コニカミノルタ株式会社	特願 2013-524294	国内	2013/1/10	登録確定	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
17	コニカミノルタ株式会社	特願 14/372111	US	2013/1/10	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
18	コニカミノルタ株式会社	特願 PCT/JP2013/050329	PCT	2013/1/10	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
19	コニカミノルタ株式会社	特願 13788597.6	EP	2013/5/9	出願	赤血球除去方法および採血用遠沈管	千代田 恒子 他
20	コニカミノルタ株式会社	特願 2014-514745	国内	2013/5/9	出願	赤血球除去方法および採血用遠沈管	千代田 恒子 他
21	コニカミノルタ株式会社	特願 14/399805	US	2013/5/9	出願	赤血球除去方法および採血用遠沈管	千代田 恒子 他
22	コニカミノルタ株式会社	特願 PCT/JP2013/063041	PCT	2013/5/9	出願	赤血球除去方法および採血用遠沈管	千代田 恒子 他
23	コニカミノルタ株式会社	特願 2013-101206	国内	2013/5/13	出願	細胞染色方法及びその方法に使用する検体採取管	千代田 恒子 他
24	コニカミノルタ株式会社	特願 2013-168778	国内	2013/8/15	出願	細胞検出方法および細胞検出装置	星 久美子 他
25	コニカミノルタ株式会社	特願 PCT/JP2014/058029	PCT	2014/3/24	出願	細胞染色方法及びその方法に使用する検体採取管	千代田 恒子 他
26	コニカミノルタ株式会社	特願 PCT/JP2014/004190	PCT	2014/8/14	出願	細胞検出方法および細胞検出装置	星 久美子 他

【小型診断用質量分析装置の開発によるエクソソーム診断】

【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	塩野義製薬株式会社	特願 2013-080303	国内	2014.12.26	出願	大腸がんの検出方法	太田英樹、岡本博之、園田光、落谷孝広
2	塩野義製薬株式会社	PCT/JP2012/083612	国外	2014.12.26	出願	Exosome 検出用モノクローナル抗体	太田英樹、山内ちひろ、福島登美、岡本博之、園田光
3	落谷孝広	PCT/JP2012/077621 特願 2013-550169	国外	2014.12.26	出願	エクソソームの分析方法、エクソソームの分析試薬およびエクソソーム分析装置	落谷孝広

【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	Yoshioka, Y., Kosaka, N., Konishi, Y., Ohta, H., Okamoto, H., Sonoda, H., Nonaka, R., Yamamoto, H., Ishii, H., Mori, M., Furuta, K., Nakajima, T., Hayashi, H., Sugisaki, H.,	National Cancer Center Research Institute	Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen.	Nat Commun. 5, 4591 doi:10.1038/ncomms 謝辞に NEDO の支援である事 の明記	有	2014

	Higashimoto, H., Kato, T., Takeshita, F., Ochiya, T					
2	Ono M, Kosaka N, Tominaga N, Yoshioka Y, Takeshita F, Takahashi RU, Yoshida M, Tsuda H, Tamura K, Ochiya T.	National Cancer Center Research Institute	Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells contain a microRNA that promotes dormancy in metastatic breast cancer cells.	Sci Signal, 7:ra63 謝辞に NEDO の支援である事の明記	有	2014

【学会発表(海外)】

番号	発表者	所属	タイトル	学会名	開催国	発表年
1	Ochiya T (招待講演)	国立がん研究センター	Direct Detection Of Extracellular Vesicles In Human Serum By ExoScreen System	Expectations of the first meeting of International Society for Extracellular Vesicles, ISEV 2013	Boston, USA. April 15-21	2013年
2	Ochiya T (招待講演)	国立がん研究センター	Exosomes as a Novel Diagnostic and Therapeutic Tool for Cancer	World CTC meeting	Berlin, Germany	2013年
3	Ochiya T (招待講演)	国立がん研究センター	Exosome as a novel liquid biopsy	9th Early Detection Research Network (EDRN) Scientific Workshop	Washington, USA	2014年
4	Ochiya T (招待講演)	国立がん研究センター	Extracellular vesicles in cancer metastasis	2014 MFDS Global Biopharmaceutical Forum (Seoul)	Seoul, Korea	2014年
5	Ochiya T (招待講演)	国立がん研究センター	Transfer of exRNAs in cancer metastasis	4th "Korean Society for Extracellular Vesicles" Annual Meeting	Seoul, Korea	2014年
6	Ochiya T (招待講演)	国立がん研究センター	Role of miRNAs in the pathogenesis of liver disease	APASL2014 Annual meeting Melbourne, ISEV Exosome	Brisbane, Australia	2014年
7	Ochiya T (招待講演)	国立がん研究センター	EVs-mediated cancer metastasis.	Melbourne, ISEV Australia	Melbourne, Australia	2014年

【報道】

番号	メディア名	タイトル	日付
1	NCC プレスリリース	http://www.ncc.go.jp/jp/information/press_release_20140408.html わずかな血液で大腸がんを発見：がん細胞が分泌するエクソソームを簡便に検出する画期的方法を開発	2014年4月8日
2	日本経済新聞	「早期大腸がん、血液検査で発見」 国立がん研究センター研究所分子細胞療法研究分野の吉岡祐亮特別研究員と落谷孝広分野長らは、早期の大腸がんを血液検査で発見する技術を開発した。	2014年4月8日
3	読売新聞朝刊	「ごく微量の血液で大腸がん発見・・・診断方法を開発」 国立がん研究センター研究所分子細胞療法研究分野の吉岡祐亮特別研究員と落谷孝広分野長らは、早期の大腸がんを見つける診断方法を開発した。より精度が高く、患者に負担が少ない検診になりうる。	2014年4月9日
4	サイエンスポータル	Science Portal 「微小な血液で大腸がん検出法を開発」 ごく微小な血液で半日以内に大腸がんを検出できる画期的な方法の開発に、国立がん研究センターが成功した。同センター研究所の落谷孝広分野長や吉岡祐亮研究員らの成果で、4月7日付の英オンライン科学誌ネイチャーコミュニケーションズに発表した。	2014年4月10日
5	日経バイオテク ONLIN	国がん落谷氏ら、細胞外小胞検出する大腸がんの迅速診断系を開発	2014年4月11日
6	朝日新聞	「微量の血液で大腸がんを発見」	2014年4月

	(タ刊)	早期の大腸がんは数時間で見つけ方を、国立がん研究センターなどの研究チームが開発した。	17日
7	NHK NEWSweb	「ごく僅かな血液で大腸がん発見の検査方法」 ごく僅かな血液から早期の大腸がんを見つける新たな検査方法を開発したと、国立がん研究センターのグループが発表しました。グループは数年後の実用化を目指したいとしています。	2014年5月1日
8	ワールドビジネスサテライト	「特集 治る！最前線 第36回 大腸がんを早期発見・治療する」 血清中のエクソソームを検出することで大腸がんを早期に発見する検査法を紹介。	2014年6月27日
9	NHK news web	乳がん再発「骨髄中の物質の働きが関与」 骨髄中にある特定の物質の働きががんの再発に関わっているとする研究結果を国立がん研究センターの分子細胞治療研究分野の小野麻紀子研究員らが報告した。	2014年7月6日

【乳がん感受性評価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
3	山口大学	PCT/JP2011/005983	PCT	2010年10月26日	請求中	がん発症感受性の判定方法	末広寛 他
1	東洋紡	特願 2014-196724	国内	2014年9月26日	出願	反応促進装置及び核酸検査装置	岡本淳 他
2	東洋紡	特願 2014-225835	国内	2014年11月16日	出願	反応促進装置及び核酸検査装置	岡本淳 他

【論文】

【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	Yutaka Suehiro, et. al	Yamaguchi Univ.	Germline copy number variations associated with breast cancer susceptibility in a Japanese population	Tumour Biol. 34:947-952	有	2013年

【学会発表, 解説記事, 招待講演】

【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	末広寛	山口大学	DNA コピー数多型と乳がん発症リスクの検討	DNA コピー数多型と乳がん発症リスクの検討	シンポジウム	2014年

【報道】

番号	メディア名	タイトル	日付
1	産経新聞	乳がん発症 血液検査で予測	2013年10月23日
2	フジテレビ「とくダネ!!!」	乳がんのなりやすさ検査	2013年10月24日
3	朝日新聞	がんリスクを調べる	2013年12月16日
4	読売新聞	乳がん体質 血液判定	2013年12月16日
5	朝日新聞	血液でわかる発症リスク	2014年1月16日
6	テレビ西日本「スーパーニュース」	乳がんのなりやすさ検査	2014年1月20日
7	山口新聞	期待の医療健康分野事業 ブラケアジェネティクス 市創業支援施設に入居	2015年2月10日

(2) 画像診断システムの研究開発

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願	1	7	10	22	18	58
うち国際出願	0	4	5	7	10	26
論文（査読付き）	3	11	5	12	11	42
研究発表・講演	14	25	31	31	22	123
新聞・雑誌等への掲載	0	0	0	0	0	0

【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	2011/4/4	出願	放射線検出器	津田倫明
2	島津製作所	PCT/JP2011/005352	PCT	2011/9/22	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	2012/3/21	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	2012/3/22	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	2012/3/23	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	2012/3/28	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	2012/3/29	出願	半導体光電子増倍素子	古宮哲夫
8	島津製作所	PCT/JP2012/005496	PCT	2012/8/30	出願	放射線断層撮影装置	佐藤允信 他
9	島津製作所	台湾 101134598	外国	2012/9/21	出願	放射線断層撮影装置	中澤誠之 他
10	島津製作所	PCT/JP2012/006248	PCT	2012/9/28	出願	デジタル画像処理方法および撮影装置	小林哲哉
11	島津製作所	特願 2012-246405	国内	2012/11/8	出願	放射線検出器	戸波寛道
12	島津製作所	特願 2013-017225	国内	2013/1/31	出願	ポジトロン CT 装置	古田雅史
13	島津製作所	特願 2013-023539	国内	2013/2/8	出願	放射線検出器および放射線検出器の製造方法	戸波寛道
14	島津製作所	台湾 102107539	外国	2013/3/4	出願	半導体光電子増倍素子	古宮哲夫
15	放射線医学総合研究所、島津製作所	PCT/JP2013/059235	PCT	2013/3/28	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
16	島津製作所	特願 2013-109223	国内	2013/5/23	出願	放射線検出器	戸波寛道 他
17	島津製作所	PCT/JP2013/069283	PCT	2013/7/16	出願	デジタル画像処理方法および撮影装置	小林哲哉
18	島津製作所	特願 2013-508622	国内	2013/7/30	登録	放射線検出器	津田倫明
19	島津製作所	特願 2013-167655	国内	2013/8/12	出願	放射線断層撮影装置	赤澤礼子
20	島津製作所	特願 2013-188222	国内	2013/9/11	出願	放射線検出器	中澤誠之
21	島津製作所	特願 2013-188223	国内	2013/9/11	出願	放射線検出器	中澤誠之
22	島津製作所	特願 2013-206616	国内	2013/10/1	出願	画像処理方法、画像再構成処理方法および断層画像撮影装置	小林哲哉 他
23	島津製作所	特願 2013-208170	国内	2013/10/3	出願	放射線検出器	戸波寛道 他

24	島津製作所	特願 2013-210166	国内	2013/10/7	出願	放射線検出器	戸波寛道 他
25	島津製作所	特願 2013-212875	国内	2013/10/10	出願	放射線検出器	戸波寛道
26	島津製作所	PCT/JP2013/077962	PCT	2013/10/15	出願	断層画像処理方法およびそれを用いた放射型断層撮影装置	小林哲哉
27	島津製作所	特願 2013-534465	国内	2013/11/7	出願	放射線断層撮影装置	中澤誠之 他
28	島津製作所	特願 2013-245375	国内	2013/11/27	出願	散乱成分推定方法	橋爪宣弥 他
29	島津製作所	特願 2013-251108	国内	2013/12/4	出願	PET 装置	佐藤允信 他
30	島津製作所	PCT/JP2014/051121	PCT	2014/1/21	出願	ポジトロン CT 装置	古田雅史
31	島津製作所	PCT/JP2014/051863	PCT	2014/1/28	出願	放射線検出器	中澤誠之
32	島津製作所	CN 201180073368.5	外国	2014/3/10	出願	放射線断層撮影装置	中澤誠之 他
33	島津製作所	EP 11872804.7	外国	2014/3/20	出願	放射線断層撮影装置	中澤誠之 他
34	島津製作所	US 14/346658	外国	2014/3/21	出願	放射線断層撮影装置	中澤誠之 他
35	放射線医学総合研究所、島津製作所	特願 2014-508025	国内	2014/3/27	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
36	島津製作所	特願 2014-505797	国内	2014/4/10	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
37	島津製作所	特願 2014-507003	国内	2014/5/23	出願	半導体光電子増倍素子	古宮哲夫
38	島津製作所	特願 2014-138639	国内	2014/7/4	出願	画像再構成処理方法および画像処理方法	小林哲哉
39	島津製作所	PCT/JP2014/067976	PCT	2014/7/4	出願	画像再構成処理方法	小林哲哉
40	島津製作所	CN 201280067398.X	外国	2014/7/17	出願	半導体光電子増倍素子	古宮哲夫
41	島津製作所	PCT/JP2014/069979	PCT	2014/7/29	出願	放射線検出器および放射線検出器の製造方法	戸波寛道 他
42	島津製作所	US 14/386310	外国	2014/9/18	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
43	島津製作所	EP 12872834.2	外国	2014/9/18	出願	半導体光電子増倍素子	古宮哲夫
44	放射線医学総合研究所、島津製作所	EP 13767524.5	外国	2014/9/22	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
45	島津製作所	US 14/388162	外国	2014/9/25	出願	半導体光電子増倍素子	古宮哲夫
46	放射線医学総合研究所、島津製作所	US 14/385683	外国	2014/9/16	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
47	島津製作所	PCT/JP2014/075739	PCT	2014/9/26	出願	放射線検出器	戸波寛道 他
48	放射線医学総合研究所、島津製作所	CN 201380017570.5	外国	2014/9/28	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
49	島津製作所	特願 2013-508622	国内	2014/10/17	出願	放射線検出器	津田倫明 他
50	島津製作所	特願 2014-215290	国内	2014/10/22	出願	放射線検出器	戸波寛道 他
51	島津製作所	特願 2014-223018	国内	2014/10/31	出願	検出器結合体	津田倫明 他
52	島津製作所	特願 2014-538238	国内	2014/11/11	出願	デジタル画像処理方法および撮影装置	小林哲哉
53	島津製作所	特願 2014-532572	国内	2015/1/9	出願	放射線断層撮影装置	佐藤允信 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	水田 哲郎, 北村 圭司, 赤澤 礼子,	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

	大谷篤, 田中和己, 工藤博幸					
2	工藤博幸, イサムラシド	筑波大学	圧縮センシングを用いた少数 方向投影データからの CT 画 像再構成	映像情報メデイカル, vol.43, pp.1093-1099	無	2011 年
3	Tomoaki Tsuda et al.	(株) 島津製 作所	Development of a TOF-PET Detector Capable of Four- Layer DOI Encoding with a Single-Layer Crystal Array	Conf. Rec. 2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, MIC12.M-113	無	2011 年
4	Yoshiyuki Yamakaw a et al.	(株) 島津製 作所	Attenuation Correction Using Level Set Method for Application Specific PET scanners	Conf. Rec. 2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, MIC12.M-201	無	2011 年
5	Junichi Ohi et al.	(株) 島津製 作所	Development of a Digital Baseline Restorer for High- Resolution PET Detectors	Conf. Rec. 2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, MIC18.M-4	無	2011 年
6	Tetsuo Furumiya et al.	(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	Conf. Rec. 2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, MIC18.M-186	無	2011 年
7	Masayuki Nakazawa et al.	(株) 島津製 作所	PET Data Acquisition (DAQ) System Having Scalability for the Number of Detector	Conf. Rec. 2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, M09-64	無	2012 年
8	Tetsuya Kobayashi et al.	(株) 島津製 作所	Design Considerations for a Partial-ring, Multi-modal Compatible, Whole-body TOF PET Scanner: Flexible PET	Conf. Rec. 2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, M11-6	無	2012 年
9	Asuka Tanigawa et al.	放射線医学総 合研究所	Hybrid segmentation-atlas method for PET-MRI attenuation correction	Conf. Rec. 2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record (NSS/MIC), M10-54	無	2012 年
10	大森広崇, 工藤博幸, 鈴木大三,	筑波大学	トータルバリエーション正則 化のためのローアクション型 画像再構成法	電子情報通信学会技術研究報告 (医用画像), Paper No. MI2012-123,	無	2013 年
11	Essam A. Rashed, Hiroyuki Kudo	筑波大学	Overview of compressed sensing approach to CT image reconstruction	日本医用画像工学会誌 Medical Imaging Technology, vol.31, pp.9-14	有	2013 年
12	小林彩子, 工藤博幸, 鈴木大三	筑波大学	改良した正規化相互情報量に よるマルチモダリティ画像の 位置合わせ	電子情報通信学会技術研究報告 (医用画像), Paper No. MI2012-96	無	2013 年
13	野村勇人, 工藤博幸, 鈴木大三	筑波大学	MRI 情報を用いた脳血流 SPECT の部分容積効果補正法 の改良と病変検出への応用,	電子情報通信学会技術研究報告 (医用画像), Paper No. MI2012-115	無	2013 年
14	Hiroyuki Kudo, Taizo Suzuki, Essam A. Rashed	筑波大学	Image reconstruction for sparse-view CT and interior CT - introduction to compressed sensing and differentiated backprojection	Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, vol.3, pp.147-161	有	2013 年
15	Tetsuya Kobayashi , Keishi Kitamura, Hiroyuki Kudo	島津製作所, 筑波大学	Anatomically-guided MAP reconstruction of partial-ring TOF PET data using spots- on-smooth image representation model	Proceedings of 12th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine, pp.436- 439	無	2013 年
16	古田雅史 他	(株) 島津製 作所	Development of a proof of concept system for multi-	Conf. Rec. 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and	無	2013 年

			modal compatible PET:Flexible PET	Medical Imaging Conference, M12-59		
17	Hiroshi Kawaguchi et al.	放射線医学総合研究所	A MRI-Based PET Attenuation Correction with μ -Values Measured by a Fixed-Position Radiation Source	Conf. Rec. 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, M12-52	無	2013年
18	川口拓之他	放射線医学総合研究所	MRI画像に基づくPET吸収補正法が脳機能の定量解析に及ぼす影響	電子情報通信学会技術研究報告 (IEICE Technical Report), Vol. 112, No. 411, pp. 239-244	無	2013年
19	川口拓之他	放射線医学総合研究所	MR画像に基づくPET吸収補正法の開発と評価	平成24年度次世代PET研究報告書, pp. 70-71	無	2013年
20	Hiroshi Kawaguchi et al.	放射線医学総合研究所	Evaluation of attenuation map for quantitative assessment of brain function on PET/MRI scanner	Proceedings for 2nd SNU-NIRS Workshop on Nuclear Medicine Imaging Science and Technology, pp. 40-42	無	2013年
21	谷川明日香他	放射線医学総合研究所	PET/MRIのためのセグメンテーション法とアトラス法によるハイブリッド吸収補正法の提案	平成25年度次世代PET研究報告書, p.64-66	無	2014年
22	川口拓之他	放射線医学総合研究所	定位固定放射線源とMR画像を利用したPETのためのガンマ線減弱補正法	平成25年度次世代PET研究報告書, p. 67-68	無	2014年
23	赤澤礼子他	島津製作所	GPU並列計算を用いたPETリストモード3D再構成へのTOF機能実装	MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY Vol. 32, No. 2, 109-115, 2014	有	2014年
24	Hiroshi Kawaguchi et al.	放射線医学総合研究所	A proposal for PET/MRI attenuation correction with μ -values measured using a fixed-position radiation source and MRI segmentation	Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A 734, pp. 156-161	有	2014年
25	工藤博幸	筑波大学	低被曝CTにおける画像再構成法ー統計的画像再構成, 逐次近似画像再構成, 圧縮センシングの基礎	日本医用画像工学会誌 Medical Imaging Technology, vol.32, pp.239-248	無	2014年
26	Tetsuo Furumiya et al.	(株)島津製作所	Development of a SiPM Based MR-Compatible DOI-TOF-PET Detector	Conf. Rec. 2014 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, M11-89	無	2014年
27	Yoshiyuki Yamakawa et al.	(株)島津製作所	Development of a dual-head mobile DOI-TOF PET system having multi-modality compatibility	Conf. Rec. 2014 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, M11-89	無	2014年
28	川口拓之他	放射線医学総合研究所	MR画像の領域分割と定位固定外部放射線源を用いたPET減弱補正画像生成法(FixER法)における至適条件の検討	平成26年度次世代PET研究報告書, pp. 59-60	無	2015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ーリストモード再構成への拡張ー	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	筑波大学	MR I情報を利用した脳血流PET/SPECTイメージングにお	電子情報通信学会医用画像研究会	MI2011-53	2011年

	勇人, 工藤博幸		ける画像再構成法			
4	谷川明日香 他	放射線医学総合研究所	PET/MRI のための領域分割法と標準画像参照法によるハイブリッド PET 吸収画像生成法	第 103 回日本医学物理学会学術大会	O-147	2012 年
5	赤澤礼子 他	島津製作所	GPU 並列計算を用いた PET リストモード 3D 再構成への TOF 機能実装	第 32 回日本医用画像工学会大会	OP2-4	2013 年
6	川口拓之 他	放射線医学総合研究所	MRI 画像の領域分割と固定した放射線源による PET/MRI のガンマ線減弱補正法	第 41 回日本磁気共鳴医学会大会	O-1-094	2013 年
7	山川善之 他	島津製作所	不完全投影 PET データにおける吸収・散乱補正法の開発	第 53 回日本核医学学会学術総会	M3IXA4	2013 年
8	川口拓之 他	放射線医学総合研究所	固定した放射線源と MRI 画像を用いた頭部 PET/MRI のガンマ線吸収補正	第 53 回日本核医学学会学術総会	M3IXA6	2013 年
9	小林哲哉 他	島津製作所	部分リング型 TOF-PET のための重み付き尤度推定と投影空間の正則化を用いた画像再構成法	第 33 回日本医用画像工学会大会	OP1-7	2014 年
10	川口拓之 他	放射線医学総合研究所	定位固定外部放射線源を用いた PET/MRI 減弱補正法 (FixER 法): 線源位置の影響の解析	第 42 回日本磁気共鳴医学会大会	O-1-129	2014 年
11	佐藤允信 他	島津製作所	対向型 PET における DOI-TOF 検出器の有効性検討	第 54 回日本核医学学会学術総会	M2VIII A1	2014 年
12	川口拓之 他	放射線医学総合研究所	定位固定外部放射線源を用いた PET/MRI 減弱補正法 (FixER 法) における至適な透過データ計測時間の検討	第 54 回日本核医学学会学術総会	P2F2	2014 年
13	川口拓之 他	放射線医学総合研究所	骨盤部 T1 強調 MRI による PET 減弱補正用画像の生成	メディカルイメージング連合フォーラム 2015 (JAMIT フロントティア 2015)		2015 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
5	津田倫明 他	(株) 島津製作所	Development of a Four-Layer Depth of Interaction Detector Based on a 6 x 6 SiPM Array for MR-PET	International Workshop on New Photon-detectors 2012		2012 年
6	中澤誠之 他	(株) 島津製作所	PET Data Acquisition (DAQ) System Having Scalability for the Number of Detector	2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference	M09-64	2012 年

7	小林哲哉 他	(株) 島津製 作所	Design Considerations for a Partial-ring, Multi-modal Compatible, Whole-body TOF PET Scanner: Flexible PET	2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference	M11-6	2012年
8	谷川明日 香 他	放射線医学総 合研究所	Hybrid segmentation-atlas method for PET-MRI attenuation correction	2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record (NSS/MIC)	M10-54	2012年
9	川口拓之 他	放射線医学総 合研究所	Evaluation of MRI-based attenuation correction methods for quantitative human brain PET imaging	Conference records of International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA) 2012	#114	2012年
10	川口拓之 他	放射線医学総 合研究所	An MRI-based estimation of gamma-ray attenuation coefficients with a motionless radiation source for quantitative PET/MRI on human brain	PSMR2013 and 4th Jülich MR-PET Workshop		2013年
11	小林哲哉 他	(株) 島津製 作所	Anatomically-guided MAP Reconstruction of Partial-ring TOF PET Data Using Spots-on- Smooth Image Representation Model	The 12th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine (Fully3D 2013)		2013年
12	津田倫明 他	(株) 島津製 作所	Conceptual design of multi- model compatible PET:Flexible PET	II Mediterranean Thematic Workshop in Advanced Molecular Imaging: Low Dose Screening (MEDAMI2013)		2013年
13	古田雅史 他	(株) 島津製 作所	Development of a proof of concept system for multi-modal compatible PET:Flexible PET	2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference	M12-59	2013年
14	川口拓之 他	放射線医学総 合研究所	A MRI-Based PET Attenuation Correction with μ -Values Measured by a Fixed-Position Radiation Source	2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference	M12-52	2013年
15	川口拓之 他	放射線医学総 合研究所	Optimization of transmission- scan time for the FixER method: a MR-based PET attenuation correction with a weak fixed- position external radiation source	3rd Conference on PET/MR and SPECT/MR (PSMR2014)		2014年
16	古宮哲夫 他	(株) 島津製 作所	Development of a SiPM Based MR-Compatible DOI-TOF-PET Detector	2014 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference	M11-89	2014年
17	山川善之 他	(株) 島津製 作所	Development of a dual-head mobile DOI-TOF PET system having multi-modality compatibility	2014 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference	M11-69	2014年
18	川口拓之 他	放射線医学総 合研究所	Parameter Optimization for the FixER Method: a PET/MRI Attenuation Correction with a Weak Fixed-Position External Radiation Source	IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference (NSS- MIC)	M19-75	2014年

【フォーラム等】

番	発表者	所属	タイトル	フォーラム等の名称	発表年
---	-----	----	------	-----------	-----

号					
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
4	北村圭司	(株) 島津製作所	マルチモダリティ対応フレキシブル PET	日本生体医工学会 NEDO ワークショップ	2012 年
5	川口拓之他	放射線医学総合研究所	MR 画像に基づく PET 吸収補正法の開発と評価	平成 24 年度次世代 PET 研究会	2013 年
6	工藤博幸	筑波大学	Statistical modelling and machine learning in medical imaging (Applications to reconstruction of medical images)	Tutorial Lecture in 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society	2013 年
7	工藤博幸	筑波大学	統計的推定による CT 画像再構成の数理と新しい展開	精密工学会現物融合型エンジニアリング専門委員会	2013 年
8	北村圭司	(株) 島津製作所	産官学・医理工連携におけるフロンティアリーダー	群馬大学 GFL/FLC 成果報告会	2014 年
9	工藤博幸	筑波大学	統計的推定による CT 画像再構成の基礎と新しい展開	日本顕微鏡学会マルチスケールトモグラフィー研究部会	2014 年
10	北村圭司	(株) 島津製作所	PET イメージングの基礎と最新動向	第 33 回日本医用画像工学会大会	2014 年
11	工藤博幸	筑波大学	医療用 CT における先進の画像再構成法と圧縮センシングの基礎	日本顕微鏡学会第 58 回シンポジウム	2014 年
12	川口拓之他	放射線医学総合研究所	MR 画像の領域分割と定位固定外部放射線源を用いた PET 減弱補正画像生成法 (FixER 法) における至適条件の検討	次世代 PET 研究会 2015	2015 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 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 2010-270787	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
2	産業技術総合研究所	特願 2012-084324	国内	2012.4.2	出願	de novo 発癌性膵臓癌細胞株	池原謙、山口高志、池原早苗
3	国立大学法人京都大学、日本メジフィジックス株式会社	特願 2012-181652	国内	2012.4.2	出願	放射性ヨウ素により標識された標識化合物	佐治英郎他
4	国立大学法人京都大学、日本メジフィジックス社、アクーレイ社	特願 2013-095840	国内	2013.5.30	出願	放射性ガリウム結合部位を有するポリペプチド、及び、その放射性ガリウム錯体	佐治英郎他
5	国立大学法人京都大学、日本メジフィジックス社	特願 2013-2302294	国内	2013.11.6	出願	ウレア誘導体化合物、これを含む放射性医薬	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,	Department of Patho-Functional Bioanalysis,	Rapid detection of hypoxia-inducible factor-1-active	Eur. J. Nucl. Med. Mol.	有	2010

	Tanaka S, Konishi H, Miyano A, Ono M, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan.	tumours: pretargeted imaging with a protein degrading in a mechanism similar to hypoxia-inducible factor-1alpha.	Imaging., 37 (8), 1566-1574.		
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), 1589-1595.	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 , 32-34.	無	2010
4	Matsui M, Shimizu Y, Kodera Y, Kondo K, Ikehara Y, 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., 101 (7), 1670-1677.	有	2010
5	Sakakita H, 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, 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 ¹⁸ F-labeled biotin derivative.	Mol. Imaging Biol., 13 (5), 1003-1010.	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), 1196-1203.	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), 1897-1903.	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 [¹²⁵ I]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), 2090-2096.	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. 22 (2), 719-27.	有	2011
11	Nishimura K, Sano M, Ohtaka	Molecular Medicine Team Research Center for	Development of defective and persistent sendai virus	J. Biol. Chem., 286 (6), 4760-	有	2011

	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.	Medical Glycoscience National Institute of Advanced Industrial Technology.	vector: a unique gene delivery/expression system ideal for cell reprogramming.	71.		
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, 22 (46), 465102.	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., 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, 83 (12), 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 ^{99m} Tc tricarbonyl complexes by microwave heating.	Journal of Organometallic Chemistry, 696 (23), 3745-49.	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., 10 (1), 79-85.	有	2012
17	Fujii H, Yamaguchi M, Inoue K, Mutou Y, Ueda M, Saji H, Kizaka-Kondoh S, Moriyama N, Umeda I.O.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	In vivo visualization of heterogeneous intratumoral distribution of hypoxia-inducible factor-1α activity by the fusion of high-resolution SPECT and morphological imaging tests.	J. Biomed. Biotechnol., 262741.	有	2012
18	Ueda M.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Development of a method for high-contrasted nuclear medical imaging of hypoxia-inducible factor-1-active	Yakugaku Zasshi, 132 (5):595-600.	有	2012

			tumor by using a pretargeting approach.			
19	Sivakumar T. et al.	Molecular Medicine Team, Research Center for Medical Glycoscience, National Institute of Advanced Industrial Technology.	PCR Detection of Babesia ovata from Cattle Reared in Japan and Clinical Significance of Co-Infection with Theileria orientalis	J. Clin. Microbiol., 50 (6):2111-3.	有	2012
20	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, 16 (1), 74-83.	有	2013
21	Kondo N, Temma T, Shimizu Y, Watanabe H, Higano K, Takagi Y, Ono M, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Miniaturized antibodies for imaging membrane type-1 matrix metalloproteinase in cancers.	Cancer Sci., 104 (4), 495-501.	有	2013
22	Ueda M. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Visualization and Treatment of the HIF-1-Active Microenvironments in Tumors: Drug Design and Application of Oxygen-dependent Degradable Probes for Molecular Imaging of HIF-1-active Microenvironments.	Hypoxia: Causes, Types and Management. Dirk Vordermark (Ed.). 223-236.	有	2013
23	Ueda M, Ogawa K, Miyano A, Ono M, Kizaka-Kondoh S, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Development of an Oxygen-Sensitive Degradable Peptide Probe for the Imaging of Hypoxia-Inducible Factor-1-Active Regions in Tumors.	Mol. Imaging Biol., 15 (6), 713-21.	有	2013
24	Arimitsu K, Kimura H, Kajimoto T, Ono M, Ohmomo Y, Yamashita M, Node M, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Novel design and synthesis of a radioiodinated glycolipid analog as an acceptor substrate for N-acetylglucosaminyltransferase V.	J. Label. Compod. Radiopharm., 56 (11), 562-72.	有	2013
25	Harada N, Kimura H, Ono M, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Preparation of Asymmetric Urea Derivatives that Target Prostate-Specific Membrane Antigen for SPECT Imaging.	J. Med. Chem., 56 (20), 7890-901.	有	2013
26	Ikehara Y, Sakakita H, Shimizu N, Ikehara S, Nakanishi H.	Molecular Medicine Team, Research Center for Medical Glycoscience, National Institute of Advanced Industrial Technology.	Formation of membrane-like structures in clotted blood by mild plasma treatment during hemostasis.	Journal of Photopolymer Science and Technology., 26 (4), 555-7.	有	2013
27	Izumi Y, Okazaki T, Ikehara Y, Ogura M, Fukata S, Yudasaka M.	Molecular Medicine Team, Research Center for Medical Glycoscience, National Institute of Advanced Industrial Technology.	Immunoassay with Single-Walled Carbon Nanotubes as Near-Infrared Fluorescent Labels.	ACS Appl Mater Interfaces., 5 (16), 7665-70.	有	2013
28	Kudo T, Sato T, Hagiwara K, Kozuma Y, Yamaguchi T, Ikehara Y, Hamada M, Matsumoto K, Ema M, Murata S, Ohkohchi N.	Molecular Medicine Team, Research Center for Medical Glycoscience, National Institute of Advanced Industrial Technology.	C1galT1-deficient mice exhibit thrombocytopenia due to abnormal terminal differentiation of megakaryocytes.	Blood., 122 , 1649-57.	有	2013

	Narimatsu H, Takahashi S.					
29	Nishikawa Y, Ogiso A, Kameyama K, Nishimura M, Xuan X, Ikehara Y.	Molecular Medicine Team, Research Center for Medical Glycoscience, National Institute of Advanced Industrial Technology.	α 2-3 Sialic acidglycoconjugate loss and its effect on infection with Toxoplasmaparasites.	Exp. Parasitol., 135 (3), 479-85.	有	2013
30	Shimizu Y, Temma T, Hara I, Makino A, Yamahara R, Ozeki E, Ono M, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Micelle-based activatable probe for in vivo near-infrared optical imaging of cancer biomolecules.	Nanomedicine, 10 (1), 187-95.	有	2013
31	Ocho M, Togayachi A, Iio E, Kaji H, Kuno A, Sogabe M, Korenaga M, Gotoh M, Tanaka Y, Ikehara Y, Mizokami M, Narimatsu H.	Molecular Medicine Team, Research Center for Medical Glycoscience, National Institute of Advanced Industrial Technology.	Application of a Glycoproteomics-Based Biomarker Development Method: Alteration in Glycan Structure on Colony Stimulating Factor 1 Receptor as a Possible Glycobiomarker Candidate for Evaluation of Liver Cirrhosis.	J. Proteome Res., 13 (3), 1428-37.	有	2014
32	Sogabe M, Nozaki H, Tanaka N, Kubota T, Kaji H, Kuno A, Togayachi A, Gotoh M, Nakanishi H, Nakanishi T, Mikami M, Suzuki N, Kiguchi K, Ikehara Y, Narimatsu H.	Molecular Medicine Team, Research Center for Medical Glycoscience, National Institute of Advanced Industrial Technology.	Novel Glycobiomarker for Ovarian Cancer That Detects Clear Cell Carcinoma.	J. Proteome Res., 14 (3), 1624-35.	有	2014
33	Ueda M, Temma T, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Radionuclide Imaging of Integrins.	Nuclear Oncology, 2nd edition. Cumali Aktulun and Stanley J. Goldsmith (Ed.).	有	2014
34	Ueda M, Fukushima T, Ogawa K, Kimura H, Ono M, Yamaguchi T, Ikehara Y, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Synthesis and evaluation of a radioiodinated peptide probe targeting $\alpha_5\beta_1$ integrin for the detection of pancreatic ductal adenocarcinoma.	Biochem. Biophys. Res. Commun., 445 (3), 661-6.	有	2014
35	Temma T, Hanaoka H, Yonezawa A, Kondo N, Sano K, Sakamoto T, Seiki M, Ono M, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Investigation of a MMP-2 Activity-Dependent Anchoring Probe for Nuclear Imaging of Cancer.	PLoS ONE, 9 (7), e102180	有	2014
36	Kimura H, Yagi Y, Ohnedo N, Odajima H, Ono M, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Development of a resonant-type microwave reactor and its application to the synthesis of PET radiopharmaceuticals.	J. Label. Compod. Radiopharm., 57 (12), 680-6	有	2014
37	Ueda M, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Radiolabeled Probes Targeting Hypoxia-Inducible Factor-1-Active Tumor Microenvironments.	Scientific World Journal, 165461.	有	2014
38	Yamaguchi T, Ikehara S, Nakanishi H.	Molecular Medicine Team Research Center for Medical Glycoscience	A genetically engineered mouse model developing rapid progressive pancreatic	J. of Pathology, 234:228-38.	有	2014

	Ikehara Y.	National Institute of Advanced Industrial Technology.	ductal adenocarcinoma.			
39	Ueda M, Hisada H, Temma T, Shimizu Y, Kimura H, Ono M, Nakamoto Y, Togashi K, Saji H.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Gallium-68-labeled Anti-HER2 Single Chain Fv Fragment: Development and In Vivo Monitoring of HER2 Expression.	Mol. Imaging. Biol., 17 (1), 102-10.	有	2014

【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	上田真史 他	京都大学	酸素依存的分解タンパク質を用いる腫瘍内 HIF-1 存在領域の PET イメージングに関する検討	第 5 回日本分子イメージング学会総会・学術集会	P7-5	2010
2	Temma T. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Noninvasive in vivo Imaging for Functional Tumor Diagnosis with Nanocarrier-based Molecular Probes.	第 49 回日本生体医工学会大会		2010
3	近藤直哉 他	京都大学	MT1-MMP を標的とした単鎖抗体の開発及び核医学イメージングプローブとしての有効性評価	第 10 回放射性医薬品・画像診断薬研究会	E-4	2010
4	小川京 他	京都大学	HIF-1 の酸素依存的分解機構を利用した低酸素腫瘍イメージング用ペプチドプローブの開発に関する基礎的検討	第 10 回放射性医薬品・画像診断薬研究会	E-1	2010
5	上田真史 他	京都大学	HIF-1 存在低酸素腫瘍イメージングのための RI/蛍光デュアル標識タンパク質プローブの開発	第 8 回がんとハイポキシア研究会	12	2010
6	小川京 他	京都大学	腫瘍内低酸素領域の核医学イメージングを目的とした酸素感受性分解型ペプチドプローブの開発に関する基礎的検討	日本薬学会 第 131 年会	30G-pm08	2010
7	天満敬	京都大学	がんのインビボ分子イメージングのためのナノキャリア型近赤外蛍光プローブの開発	第 1 回 Vivid Workshop		2010
8	志水陽一 他	京都大学	Lactosome を基盤とした標的依存性蛍光 off-on 制御型インビボ近赤外蛍光イメージングプローブの開発	第 6 回日本分子イメージング学会	P-089	2011
9	尾江悟 他	京都大学	腫瘍のインビボ蛍光イメージングを目的とした シアニン系近赤外蛍光プローブの開発	第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会	I-10-3	2011
10	上田真史 他	京都大学	高精度核医学分子イメージングのための放射性プローブの体内動態の化学的制御法の開発：低酸素領域のプレターゲット PET イメージング法	第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会	S-16-3C	2011
11	Ueda M. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Rapid detection of hypoxia-inducible factor-1-active tumours: pretargeted imaging with a protein degrading in a mechanism similar to hypoxia-inducible factor-1 α	第 51 回日本核医学会学術総会		2011
12	尾江悟 他	京都大学	光音響マンモグラフィ (PAM) による乳がんの性状診断を目的としたポリマーナノ粒子プローブの開発	第 51 回日本核医学会学術総会	M2VIII A6	2011
13	上田真史 他	京都大学	マイクロウェーブを利用した ⁶⁸ Ga-DOTATOC 標識合成の効率化の検討	第 51 回日本核医学会	P2IO2	2011
14	小川京 他	京都大学	低酸素腫瘍イメージングを目的とした低酸素特異的安定型ペプチドプローブの開発に関する基礎的検討	第 51 回日本核医学会	M2VIII F3	2011
15	福島隆宏 他	京都大学	A20FMDV2 ペプチドを母体とする α V β 6 インテグリン標的腫瘍イメージングプローブの開発に関する基礎的検討	第 11 回放射性医薬品・画像診断薬研究会	E-3	2011

16	小川祐 他	京都大学	膵β細胞 GLP-1 受容体を標的とする PET 用イメージングプローブとしての 18F 標識 Exendin-4 誘導体の開発	日本薬学会 第 132 年会	30E04- pm02S	2011
17	近藤直哉 他	京都大学	MT1-MMP を標的とする核医学分子イメージングプローブ：111In 標識抗 MT1-MMP 抗体誘導体	日本薬学会 第 132 年会	30E04- pm09S	2011
18	尾上悟 他	京都大学	シアニン骨格を用いた腫瘍標的インビボ近赤外蛍光イメージング剤の開発	日本薬学会 第 132 年会	30E08- pm07S	2011
19	志水陽一 他	京都大学	ナノキャリアを基盤とした標的的特異的蛍光活性化型近赤外蛍光プローブの開発：蛍光 off-on 制御による HER2 発がん組織のインビボ可視化に関する検討	日本薬学会 第 132 年会	30E08- pm04S	2011
20	平田武史 他	京都大学	プレターゲティング法を利用した腫瘍診断のための新規 99mTc 標識ビオチン誘導体の合成と基礎的評価	日本薬学会 第 132 年会	30E04- pm10S	2011
21	近藤直哉 他	京都大学	MT1-MMP を標的とした新規単鎖抗体の開発と核医学イメージングへの応用	第 9 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム	M-10	2011
22	小川京 他	京都大学	IF-1 酸素依存的分解配列を利用した低酸素腫瘍イメージングペプチドプローブの開発	第 9 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム	L-13	2011
23	志水陽一 他	京都大学	がんの質的診断のためのナノキャリアを基盤とする蛍光オフオン制御型近赤外蛍光プローブの開発	第 2 回 Vivid Workshop		2011
24	Ueda M. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Development of a method for effective synthesis of 68Ga-DOTA-labeled peptides: Microwave-assisted radiolabeling of 68Ga-DOTATOC.	第 22 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	P-47	2012
25	Hisada H. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Development of 111In-labeled Anti-HER2 Single-Chain Fv for HER2-expressing Tumor Imaging.	第 22 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	P-48	2012
26	Hirata T. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Synthesis and Evaluation of a Novel 99mTc-labeled Biotin Derivative as an Imaging Probe for Hypoxia-Inducible Factor-1-Active Regions in Tumors Using a Pretargeting System.	第 22 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	P-51	2012
27	池原謙	産総研	グライコプロテオミクス解析によるパイオマーカ開発	第 101 回 日本病理学会総会		2012
28	Ikehara Y.	Molecular Medicine Team Research Center for Medical Glycoscience National Institute of Advanced Industrial Technology.	Meanings of glycobiological approaches to detect diseases.	2012 Tsukuba Nanotechnology Symposium		2012
29	天満敬	京都大学	京都大学（薬学・医学）における小動物インビボイメージング研究の現状	第 7 回小動物インビボイメージング研究会		2012
30	大島謙介 他	京都大学	腫瘍内低酸素領域の核医学イメージングを目的としたプロフラビンを母体とする低分子プローブの開発	第 12 回放射性医薬品・画像診断薬研究会	D-1	2012
31	松田洋和 他	京都大学	nsulinoma の核医学イメージングのための GLP-1R 標的[123I]Exendin(9-39)	第 7 回日本分子イメージング学会	P-043	2012

			誘導体の開発			
32	近藤直哉 他	京都大学	MT1-MMP の核医学イメージングのための放射性ヨウ素標識ペプチドプローブの開発	第 7 回日本分子イメージング学会	P-042	2012
33	上田真史 他	京都大学	HIF-1 α の ODD ドメインを母体とする核医学イメージング用ペプチドプローブの開発	第 10 回がんとハイポキシア研究会	AM-3	2012
34	上田真史 他	京都大学	68Ga-DOTA ペプチドの効率的合成法の開発：マイクロウェーブを用いた標識合成	第 23 回日本微量元素学会学術集会	O6-3	2012
35	上田真史 他	京都大学	腫瘍内 HIF-1 存在領域の核医学イメージングを目的とした酸素依存的分解ペプチドプローブの開発	第 52 回核医学会学術総会	M2IVA 3	2012
36	福島隆宏 他	京都大学	腫瘍イメージングのための $\alpha v \beta 6$ インテグリン結合放射性ヨウ素標識ペプチドプローブの開発	第 52 回核医学会学術総会	M2IVA 4	2012
37	池原謙	産総研	医療用マイルドプラズマによる創傷治癒の確立とプラズマ-組織細胞相互作用の解明	文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「プラズマ医療科学」(平成 24-29 年) 第 1 回公開シンポジウム「プラズマ医療科学の創成」		2012
38	池原謙	産総研	生物機能と疾患の理解を目指した糖鎖生物学研究	第 58 回日本病理学会秋季特別総会・学術研究賞受賞者 A 演説		2012
39	池原謙	産総研	医療イノベーション実現のための糖鎖およびバイオイメージング技術の研究開発	第 4 回プラズマ医療・健康産業シンポジウム		2012
40	原田直弥 他	京都大学	PSMA を標的とした 前立腺がん診断用放射性プローブの開発	日本薬学会 第 133 年会	28L- am04S	2012
41	近藤直哉 他	京都大学	MT1-MMP を標的とした 放射性ヨウ素標識ペプチドプローブの開発	日本薬学会 第 133 年会	28T- pm06S	2012
42	天満敬 他	京都大学	Molecular imaging probes for in vivo functional diagnosis of cancer	第 72 回日本癌学会学術総会	S16-5	2013
43	近藤直哉 他	京都大学	がんの in vivo 診断を目的とした MT1-MMP 標的核医学イメージングプローブの開発	第 72 回日本癌学会学術総会	P-1396	2013
44	米澤晶 他	京都大学	MMP2 を標的とした分子イメージングのための放射性代謝捕捉型プローブの開発に関する基礎的検討	第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会	D-14-1	2013
45	屋木祐亮 他	京都大学	18F 標識化合物合成を指向した PET 合成用新規マイクロ波反応装置の基礎評価	第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム	2P-73	2013
46	上田真史 他	京都大学	68Ga 標識抗 HER2 単鎖抗体プローブの開発とそれを用いた HER 発現変化のインビボモニタリング	第 53 回核医学会学術総会	M2III E2	2013
47	神戸香織 他	京都大学	膵 β 細胞のイメージングを目的とした GLP-1 受容体標的 68Ga 標識 Exendin(9-39)誘導体の開発	第 53 回核医学会学術総会	M1IIIC 2	2013
48	荒井貴大 他	京都大学	Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) を標的とした新規がんイメージングプローブの開発	第 53 回核医学会学術総会	M1IIIC 4	2013
49	原田直弥 他	京都大学	前立腺特異的膜抗原を標的とする前立腺がん診断用 18F 標識プローブの開発	第 53 回核医学会学術総会	M1III E1	2013
50	原田直弥 他	京都大学	前立腺特異的膜抗原を標的とした前立腺がんの放射性分子イメージングプローブの開発 ：構造活性相関研究と生体内分布評価	第 31 回メディシナルケミストリーシンポジウム	1P-28	2013
51	屋木祐亮	京都大学	分子イメージング薬剤合成を指向した新	第 31 回メディシナ	1P-26	2013

	他		規マイクロ波反応装置の基礎評価	ルケミストリーシンポジウム		
52	木村寛之	京都大学	Development of One-Flow Synthesis Method for N-succinimidyl 4-[18F]fluorobenzoate ([18F]SFB) Using Microreactor for 3-Step-Reaction	CIS Workshop 2013		2013
53	近藤直哉 他	京都大学	がん悪性化制御因子 MT1-MMP のインビボ発現解析のための核医学イメージングプローブの開発	日本薬学会 第 134 年会	GS01-3	2013
54	Ueda M. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Development of cell-penetrating 99mTc-labeled biotin derivatives for the pretargeted imaging of hypoxic regions in tumors using oxygen-dependent degradable streptavidin.	第 23 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	P-09	2013
55	Kanbe K. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Development of 111In-labeled Exendin-4 Derivative targeting GLP-1R for Molecular Imaging of Pancreatic b-cells.	第 23 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム		2013
56	池原譲	産総研	De novo 膵臓発がんモデルを用いたがん幹細胞と幹細胞ニッチの解析	第 102 回 日本病理学会総会		2013
57	宇井貴士 他	京都大学	A20FMDV2 ペプチドを母体骨格とした放射性ガリウム標識腫瘍イメージングプローブの開発	第 14 回放射性医薬品・画像診断薬研究会	D-3	2014
58	宇井貴士 他	京都大学	$\alpha V\beta 6$ インテグリンを標的とした膵管がん早期診断用放射性ガリウム標識プローブの開発	第 25 回日本微量元素学会学術集会	O5-6	2014
59	宇井貴士 他	京都大学	膵臓がん早期発見のための A20FMDV2 ペプチドを母体骨格とした放射性ガリウム標識プローブの開発	第 9 回日本分子イメージング学会	P-25	2014
60	近藤直哉 他	京都大学	BODIPY を蛍光団とした MT1-MMP 標的 FRET ペプチドドメインイメージングプローブの開発	第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会	B-16-3	2014
61	Sampei S. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Chelation of Tricarbonyl-99mTc with Microwave Systems and Its Application of Synthesis of 99mTc Labeled Prostate Cancer Imaging Agent.	第 24 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム	P-30	2014

【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	Ueda M. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Tumor pretargeting in mice using an oxygen-dependent degradable streptavidin and a radioiodinated biotin: comparison between autoradiography and hypoxia-inducible factor-1 α -immunohistochemistry.	2010 SNM Annual Meeting	No. 221	2010
2	Ueda M. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Pretargeted PET imaging of hypoxia-inducible factor-1-active tumors with an oxygen-dependent degradable streptavidin and a 18F-labeled biotin derivative.	2010 World Molecular Imaging Congress		2010
3	Ueda M. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Distinction between 2 different hypoxic regions in the same tumor with the use of 125I-IPOS and 18F-FMISO.	2011 World Molecular Imaging Congress		2011
4	Shimizu Y. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	An Activatable Nanocarrier-Based Probe for In Vivo Near-Infrared Fluorescence Imaging	2011 World Molecular Imaging Congress	T145	2011

		University.	of Tumor Biomolecules.			
5	Harada N. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	[123I]IGLCE, A Novel Prostate Specific Membrane Antigen Targeting Probe for Prostate Cancer Imaging with SPECT.	2012 The World Molecular Imaging Congress		2012
6	Ueda M. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Synthesis and evaluation of a radioiodinated peptide probe targeting $\alpha\beta6$ integrin for the detection of pancreatic cancer.	2012 SNM Annual Meeting	No. 1694	2012
7	Matsuda H. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Development of 123I-labeled exendin derivative binding to GLP-1 receptors for imaging insulinoma by SPECT.	2012 SNM Annual Meeting		2012
8	Yamaguchi T. et al.	Molecular Medicine Team Research Center for Medical Glycoscience National Institute of Advanced Industrial Technology.	Development of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) by the expression of temperature-sensitive SV-40 large T antigen (tsTAg) and K-ras G12D on pancreatic epithelial lineage cells.	AACR Annual Meeting 2012		2012
9	Ikehara Y.	Molecular Medicine Team Research Center for Medical Glycoscience National Institute of Advanced Industrial Technology.	Pthophysiological Meanings of Plasma Treatment for Blood Bleeding and the Wound Healing Process.	Materials Research Society 2012 Spring Meeting and Exhibit		2012
10	Yamaguchi T. et al.	Molecular Medicine Team Research Center for Medical Glycoscience National Institute of Advanced Industrial Technology.	A genetically engineered mouse model of de novo pancreatic carcinogenesis.	AACR Annual Meeting 2013		2013
11	Ikehara Y. et al.	Molecular Medicine Team Research Center for Medical Glycoscience National Institute of Advanced Industrial Technology.	Formation of membrane-like structures in clotted blood by mild plasma treatment during hemostasis.	30th International Conference of Photopolymer Science and Technology (ICPST-30)		2013
12	Ikehara Y. et al.	Molecular Medicine Team Research Center for Medical Glycoscience National Institute of Advanced Industrial Technology.	A clinical need for medical plasma equipment in line with progression of minimally invasive surgical procedure.	8th International Conference on Reactive Plasmas/31st Symposium on Plasma Processing (ICRP8/SPP-31)		2013
13	Kimura H. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Evaluation of Newly Synthesized 68Ga-Labeled Exendin-4 Derivative Targeting Glucagon-like Peptide-1 Receptor.	2013 SNM Annual Meeting	No.444	2013
14	Makino A. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences.	Development of a novel PET tracer targeting phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) in tumor.	EANM'14 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine	P318	2014
15	Ueda M. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences.	Synthesis and evaluation of a radioiodinated proflavine derivative as an imaging probe targeting hypoxia-inducible factor-1-active regions in tumors.	2014 World Molecular Imaging Congress	LBAP 021	2014
16	Kondo N. et al.	Graduate School of Pharmaceutical	18F labeled FRET peptide probes for dual functional	2014 World Molecular	LBAP 089	2014

		Sciences, Kyoto University.	imaging of cancers.	Imaging Congress		
17	Kimura H. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Development of resonant-type microwave reactor and its application to PET radiochemistry.	2014 SNM Annual Meeting	No. 432	2014
18	Kondo N. et al.	Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University.	Radiolabeled peptide probes for in vivo nuclear medical imaging of membrane type-1 matrix metalloproteinase in cancers.	The 8th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists.		2014

【その他】

番号	発表者	所属	タイトル	学会名	演題番号	発表年
1	池原譲	産総研	医療イノベーションのためのものづくりプラズマ技術への期待	平成 24 年度ものづくり交流フォーラム		2012

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願	5	15	6	19	3	48
うち国際出願	2	9	4	4	0	19
論文（査読付き）	2	5	11	12	6	36
研究発表・講演	17	19	20	16	20	92
新聞・雑誌等への掲載	1	12	0	0	0	13

【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
3	日本電気株式会社 慶應義塾	13/683931	US 出願	2012/11/21	出願	Pathological diagnosis assisting apparatus, pathological diagnosis assisting method and non-transitory computer readable medium storing pathological diagnosis assisting program	M. Sakamoto, A. Hashiguchi, T. Abe, A. Saito, M. Sano
4	日本電気株式会社 慶應義塾	13/686768	US 出願	2012/11/27	出願	Pathological diagnosis assisting apparatus, pathological diagnosis assisting method and non-transitory computer readable medium storing pathological diagnosis assisting program	M. Sakamoto, A. Hashiguchi, T. Abe, A. Saito, M. Sano
5	東京工業大学	特願 2013- 3949	国内	2013/1/11	出願	病理組織画像解析方法、病理組織画像解析装置及び病理組織画	山口雅浩、村上百合、

						像解析プログラム	石川雅浩、 橋口明典、 坂元亨宇
6	埼玉医科大学	特願 2013-086355	国内	2013/4/17	出願	画像符号化装置、画像符号化方法、画像符号化プログラムおよび記録媒体	篠田一馬、 小林直樹、 加藤綾子、 駒形英樹
7	慶應義塾 日本電気株式会社	特願 2013-193859	国内	2013/9/19	出願	疾患分析装置、制御方法、及びプログラム	喜友名朝 春、斉藤彰、 阿部時也、 山崎剣、橋 口明典、坂 元亨宇

【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	2010/8/17
2	C. Atupelage, H. Nagahashi, M. Yamaguchi, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto.	東京工業大学 慶應義塾大学	Computational grading of hepatocellular carcinoma using multifractal feature description	Journal of Computerized Medical Imaging and Graphics, 37(1), 61-71 (2013)	有	2012/11/15
3	C. Atupelage, H. Nagahashi, M. Yamaguchi, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto.	東京工業大学 慶應義塾大学	Classification of prostate histopathology images based on multifractal analysis	IEICE Transaction on Information Processing, E95-D(12):3037-3045, 2012.	有	2012/12/1
4	橋本典明, 村上百合, 山口雅浩, 大山永昭	東京工業大学	マルチスペクトル画像を用いた H 単染色標本からのデジタル H&E 染色とその応用	電子情報通信学会論文誌 D, Vol. J96-D, No. 4, pp. 844-852, Apr. 2013.	有	2013/4/1
5	山口雅浩, 長橋宏, 坂元亨宇, 橋口明典, 齋藤彰, 小林直樹	東京工業大学 慶應義塾大学	定量的病理診断に向けた病理画像解析技術 (招待論文)	電子情報通信学会論文誌 D, Vol. J96-D, No. 4, pp. 782-790, Apr. 2013.	有	2013/4/1
6	T. Abe, A. Hashiguchi, K. Yamazaki, H. Ebinuma, H. Saito, H. Kumada, N. Izumi, N. Masaki, M. Sakamoto	慶應義塾大学	Quantification of Collagen and Elastic Fibers Using Whole-Slide Images of Liver Biopsy Specimens	Pathology International, 63,305-310 (2013)	有	2013/6/20
7	M. Ishikawa, S. Taha Ahi, F. Kimura, M. Yamaguchi, H. Nagahashi, A. Hashiguchi, M. Sakamoto	東京工業大学 慶應義塾大学	Segmentation of Sinusoids in Hematoxylin and Eosin Stained Liver Specimens Using an Orientation-Selective Filter	Open Journal of Medical Imaging, Vol.3 No.4, 144-155	有	2013/12/20
8	Y. Murakami, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Yamaguchi, M. Sakamoto	東京工業大学 慶應義塾大学	Color correction for automatic fibrosis quantification in liver biopsy specimens	Journal of Pathology Informatics, 4:36	有	2013/12/31
9	K. Yamazaki,	慶應義塾	Upregulated SMAD3 promotes	Laboratory	有	2014/4/7

	Y. Masugi, K. Effendi, H. Tsujikawa, N. Hiraoka, M. Kitago, M. Shinoda, O. Itano, M. Tanabe, Y. Kitagawa, M. Sakamoto	大学	epithelial-mesenchymal transition and predicts poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma.	Investigation		
10	N. Kobayashi, K. Shinoda, A. Katoh, H. Komagata, M. Yamaguchi T. Abe, A. Hashiguchi M. Sakamoto	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学	Effective Color Transform Method for Image Compression of H&E Stained Whole Slide Image Using Subset Pixels.	IEEEJ Transaction on Image Electronics and Visual Computing, vol.1 (2), pp37-47,	有	2014/6/
11	C. Atupelage H. Nagahashi F. Kimura M. Yamaguchi T. Abe A. Hashiguchi M. Sakamoto	東京工業大学 慶應義塾大学	Computational hepatocellular carcinoma tumor grading based on cell nuclei classification	Journal of Medical Imaging, Vol. 1, No. 3, 034501	有	2014/10/9
12	K. Shinoda N. Kobayashi A. Katoh H. Komagata M. Ishikawa Y. Murakami M. Yamaguchi T. Abe A. Hashiguchi M. Sakamoto	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学	An Efficient Wavelet-Based ROI Coding for Multiple Regions	IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics and Computer Sciences, E98.A(4), 1006-1020	有	2015/4/1
13	M. Abdul Aziz H. Kanazawa Y. Murakami F. Kimura M. Yamaguchi T. Kiyuna Y. Yamashita A. Saito, M. Ishikawa N. Kobayashi T. Abe A. Hashiguchi M. Sakamoto	東京工業大学 日本電気株式会社 埼玉医科大学 慶應義塾大学	Enhancing automatic classification of hepatocellular carcinoma images through image masking, tissue changes and trabecular features	Journal of Pathology Informatics, 2015, 6:26	有	2015/6/3

【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	2010/8/1
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	2011/4/28
3	T. Abe, K. Yamazaki, A. Hashiguchi, H. Saito, M. Sakamoto	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	2011/8/4
4	C. Atupelage, H. Nagahashi,	東京工業大学 慶應義塾大学	Multifractal Feature Based Cancer Detection	The 5th International Conference on	有	2011/5/12

	M. Yamaguchi, M. Sakamoto, A. Hashiguchi.		for Pathological Images,	Bioinformatics and Biomedical Engineering, CDROM Proceeding of ICBBE '2011, May. 2011.		
5	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	東京工業大学 慶應義塾大学	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	2011/7/4
6	C. Atupelage, H. Nagahashi, M. Yamaguchi, M. Sakamoto, A. Hashiguchi	東京工業大学 慶應義塾大学	Multifractal Feature Descriptor for Histopathology	The 1 st Congress of the International Academy of Digital Pathology, Analytical Cellular Pathology, Aug. 2011.	有	2011/8/4
7	橋本典明、村上百 合、山口雅浩、大 山永昭	東京工業大学	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	2011/11/2 8
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	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学	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	2011/9/7
9	山口雅浩、坂元亨 宇、橋口明典、齋 藤 彰、小林直樹	東京工業大学 日本電気株式 会社 慶應義塾大学	[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	2012/1/20
10	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	東京工業大学 慶應義塾大学	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	2012/1/21
11	福井智也、山口雅 浩、村上百合、木 村文一、橋口明 典、坂元亨宇	東京工業大学 慶應義塾大学	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	情報フォトンクス研究会第 6 回関東学生研究論文講演会	無	2012/3/1
12	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	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学	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	2012/3/2
13	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	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学	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	2012/3/6
14	阿部時也、山崎 剣、橋口明典、坂 元亨宇	慶應義塾大学	肝生検バーチャルスライド を用いた肝線維化定量	第 101 回日本病理学会総会	無	2012/4/27
15	橋口明典	慶應義塾大学	蛍光バーチャルスライドの 病理学への応用	第 101 回日本病理学会総会	無	2012/4/27
16	C. Atupelage, H. Nagahashi, M. Yamaguchi, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto.	東京工業大学 慶應義塾大学	Multifractal feature descriptor for diagnosing liver and prostate cancers in H&E stained histologic images.	In 2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), pp. 298-301	有	2012/5/2- 5
17	山下慶子	日本電気株式	病理画像等認識技術の研究	第 5 1 回日本生体医工学会	無	2012/5/12

		会社	開発	大会 NEDO ワークショップ 「がんのトータルソリューションを目指した NEDO の取り組み」福岡国際会議場		
18	小林直樹, 山口雅浩, 坂元亨宇, 橋口明典, 齋藤 彰	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学 日本電気株式会社	招待講演: 病理画像における画像処理技術の役割一定量の病理診断に向けての取り組みー	画像電子学会第 262 回研究会	無	2012/9/6
19	篠田一馬, 小林直樹, 加藤綾子, 駒形英樹, 村上百合, 山口雅浩	埼玉医科大学 東京工業大学	複数の興味領域を対象とする ROI 符号化法の検討	画像符号化シンポジウム (PCSJ)	有	2012/10/24
20	C. Atupelage, H. Nagahashi, M. Yamaguchi, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto.	東京工業大学 慶應義塾大学	Multifractal feature descriptor for grading hepatocellular carcinoma.	In 21st International Conference on Pattern Recognition (ICPR 2012), pp. 129-132	有	2012/11/11-15
21	Y. Murakami, H. Gunji, F. Kimura, M. Yamaguchi, Y. Yamashita, A. Saito, T. Abe, M. Sakamoto, P. A. Bautista, Y. Yagi	東京工業大学 日本電気株式会社 慶應義塾大学 Massachusetts General Hospital	Color Correction in Whole Slide Digital Pathology	20th Color and Imaging Conference, 253-258,	有	2012/11/12-16
22	C. Atupelage, H. Nagahashi, F. Kimura, M. Yamaguchi, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto	東京工業大学 慶應義塾大学	Segmentation and Classification method for Liver Cell Nuclei in HCC histology images	International Workshop on Quantitative Biology 2012, page 41	有	2012/11/22
23	N. Kobayashi, K. Shinoda, A. Katoh, H. Komagata, M. Yamaguchi, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学	A study of subset-pixel-based color transform for the efficient compression of H&E stained whole slide images	The IEEEJ 3rd Image Electronics and Visual Computing Workshop 2012 (IEVC2012)	有	2012/11/23
24	A. Katoh, E. Shimada, N. Kobayashi, H. Komagata, F. Kimura, M. Yamaguchi, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学	Algorithm that uses self-organizing map and morphological features to extract hepatic fat droplets	The IEEEJ 3rd Image Electronics and Visual Computing Workshop 2012 (IEVC2012)	有	2012/11/23
25	阿部時也、巖田麻紀、二木幸代、山崎剣、橋口明典、坂元亨宇	慶應義塾大学	肝生検 Whole Slide Image を用いた膠原線維定量法	第 11 回日本テレパソロジー・バーチャルマイクロスコーピー研究会	無	2012/12/15
26	K. Shinoda, N. Kobayashi, A. Katoh, H. Komagata, Y. Murakami, M. Yamaguchi	埼玉医科大学 東京工業大学	An effective ROI coding suited for computer-aided diagnosis in telepathology	International Workshop on Advanced Image Technology (IWAIT)	有	2013/1/7

27	石川雅浩、福井智也、村上百合、山口雅浩、阿部時也、橋口明典、坂元亨宇	東京工業大学 慶應義塾大学	肝病理組織における索状構造解析のための形態的特徴の自動計測	JAMIT Frontier 2013 (メディカルイメージング連合フォーラム)、電子情報通信学会技術研究報告, vol. 112, no. 411, pp. 255-260	無	2013/1/25
28	A. Saito, E. Cosatto, T. Kiyuna, M. Sakamoto	日本電気株式会社 慶應義塾大学	Dawn of the digital diagnosis assisting system, can it open a new age for pathology?	SPIE Medical Imaging 2013: Digital Pathology 867602	有	2013/2/10
29	H. Komagata, N. Kobayashi, A. Katoh, Y. Ohnuki, M. Ishikawa, K. Shinoda, M. Yamaguchi, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学	An algorithm to evaluate the number of trabecular cell layers using nucleus arrangement applied to hepatocellular carcinoma	SPIE Medical Imaging 2013: Digital Pathology 86760M	有	2013/2/11
30	T. Kiyuna, A. Saito, A. Marugame, Y. Yamashita, M. Ogura, E. Cossatto, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto	日本電気株式会社 慶應義塾大学	Automatic classification of hepatocellular carcinoma images based on nuclear and structural features	SPIE Medical Imaging 2013: Digital Pathology 86760Y	有	2013/2/11
31	M. Ishikawa, S. Taha Ahi, Y. Murakami, F. Kimura, M. Yamaguchi, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto	東京工業大学 慶應義塾大学	Automatic segmentation of hepatocellular structure from HE-stained liver tissue	SPIE Medical Imaging 2013: Digital Pathology 867636	有	2013/2/11
32	C. Atupelage, H. Nagahashi, F. Kimura, M. Yamaguchi, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto.	東京工業大学 慶應義塾大学	Multi-fractal computation for nuclei classification and Hepatocellular Carcinoma Grading,	The 10th IASTED International Conference on Biomedical Engineering (BioMed 2013), Innsbruck, Austria, February, 2013. (In press)	有	2013/2/13-15
33	小林直樹、坂元亨宇、橋口明典、山口雅浩、長橋宏、齋藤彰	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学 日本電気株式会社	講座: 病理画像における画像処理技術の役割-一定量の病理診断に向けての取組み-	画像電子学会誌	無	2013/3/30
34	橋口明典、阿部時也、巖田麻紀、山崎剣、喜友名朝春、齋藤彰、坂元亨宇	慶應義塾大学 日本電気株式会社	コンピュータ画像解析技術を用いた組織形態計測による肝細胞がん予後予測	第102回日本病理学会総会	無	2013/6/8
35	山口雅浩	東京工業大学	コンピュータの目でがんの性格を見分ける	東京工業大学公開講演会「東京工業大学の最先端研究」(一般向け講演会)	無	2013/6/19
36	O. Boonsiri, C. Atupelage, H. Nagahashi, K. Aoki, F. Kimura, M. Yamaguchi.	東京工業大学	Significance of multispectral band for classification of cancer cells in Hepatocellular carcinoma from high-magnification histopathology images,	画像電子学会第41回年次大会, Proceedings of Media Computing Conference, Jun. 2013.	無	2013/6/23
37	石川雅浩、福井智	東京工業大学	HE染色肝病理組織標本に	第32回日本医用画像工学会	有	2013/8/1-3

	也, 藤田悠介, 村上百合, 山口雅浩, 阿部時也, 橋口明典, 坂本亨宇, 齋藤彰,	慶應義塾大学	おける索状構造の配列の乱れ定量化法の提案	大会, 2013		
38	M. Yamaguchi	東京工業大学	Color and multispectral image analysis for quantitative pathology	Workshop for Information Optics [招待講演]	無	2013/8/16
39	阿部時也、村上百合、小掠真貴、喜友名朝春、巖田麻紀、山崎剣、橋口明典、山口雅浩、坂元亨宇	慶應義塾大学 東京工業大学 日本電気株式会社	肝生検 Whole Slide Image を用いた肝線維化自動定量法	第 12 回日本テレパソロジー・バーチャルマイクロスコーピー研究会	無	2013/9/22
40	Y. Yasui, T. Abe, H. Takada, N. Nakakuki, S. Matsuda, S. Kaneko, M. Muraoka, K. Yamashita, N. Hattori, N. Tamaki, R. Osaki, S. Suzuki, T. Hosokawa, K. Ueda, H. Nakanishi, K. Tsuchiya, J. Itakura, Y. Takahashi, M. Kurosaki, A. Hashiguchi, M. Sakamoto, N. Izumi	慶應義塾大学	Clinical significance of quantitative measurement of elastin in liver biopsy	The liver meeting AASLD Nov 1-5	有	2013/11/1-5
41	喜友名朝春	日本電気株式会社	コンピュータでがんをとらえる ～病理画像解析システム e-Pathologist～	NEDO 技術フォーラム in 中部(2013)	無	2013/11/6
42	A. Saito, A. Hashiguchi, T. Abe, K. Yamazaki, M. Sakamoto	日本電気株式会社 慶應義塾大学	Prediction of HCC Recurrence by morphological measurement	3rd European Conference on Whole Slide Imaging and Analysis	有	2013/11/29-30
43	C. Atupelage, H. Nagahashi, F. Kimura, M. Yamaguchi, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto	東京工業大学 慶應義塾大学	Computational Cell Classification Methodology for Hepatocellular Carcinoma	International Conference on Advances in ICT for Emerging Regions (ICTer)	有	2013/12/11-15
44	石川雅浩, 小林直樹, 駒形英樹, 山口雅浩, 阿部時也・橋口明典, 坂元亨宇	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学	機械学習を用いた肝生検病理画像からの脂肪滴抽出のための一手法	メディカルイメージング連合フォーラム, 信学技報, vol. 113, no. 410, MI2013-75, pp. 103-108	無	2014/1/26-27
45	駒形英樹, 小林直樹, 石川雅浩, 篠田一馬, 山口雅浩, 阿部時也, 橋口明典, 坂元亨宇	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学	肝病理組織画像における核のグラフ構造特徴量高速計算アルゴリズム	メディカルイメージング連合フォーラム, 信学技報, no. 410, MI2013-100, pp. 239-244,	無	2014/1/26-27
46	T. Abe, Y. Murakami,	慶應義塾大学 東京工業大学	Quantification of liver fibrosis using whole slide	ICC Medical Imaging Working Group meeting	無	2014/3/3

	A. Hashiguchi, K. Yamazaki, M. Yamaguchi, M. Sakamoto		image	Tokyo 3-5 March 2014		
47	C. Atupelage, H. Nagahashi, M. Yamaguchi, F. Kimura, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto,	東京工業大学 慶應義塾大学	Cell Nuclei Classification in HE-stained Biopsy Images	2014 Int. Conf. Biology and Biomedical Engineering (BBE'14), pp.55-60, 2014 (Italy)	有	2014/3/15 -17
48	阿部時也、山崎 剣、橋口明典、坂 元亨宇	慶應義塾大学	Whole Slide Image を用い た膠原・弾性線維定量法	文光堂「病理と臨床」 今月の話題 32 巻 4 号	無	2014/3/20
49	村上百合、阿部時 也、山口雅浩、橋 口明典、坂元亨宇	東京工業大学 慶應義塾大学	肝臓病理画像における細胞 の淡明度定量化	2014 年電子情報通信学会 総合大会	無	2014/3/20
50	Y. Yasui, T. Abe, H. Takada, N. Nakakuki, S. Matsuda, S. Kaneko, M. Muraoka, K. Yamashita, N. Hattori, N. Tamaki, R. Osaki, S. Suzuki, T. Hosokawa, K. Ueda, H. Nakanishi, K. Tsuchiya, J. Itakura, Y. Takahashi, M. Kurosaki, A. Hashiguchi, M. Sakamoto, N. Izumi	慶應義塾大学	Elastic fiber accumulation as a significant factor in predicting the development of hepatocellular carcinoma	The International Liver Congress™ 2014, 49th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver	有	2014/4/11
51	橋口明典、阿部時 也、山崎剣、喜友 名朝春、齋藤彰、 坂元亨宇	慶應義塾大学 日本電気株式 会社	画像解析によって抽出され たサイトケラチン 19 陽性 肝細胞癌が有する独特な核 特徴量	第 103 回日本病理学会総会	無	2014/4/25
52	石川雅浩、藤田 悠介、M. Abdul Aziz, 村上百 合、山口雅浩、 小林直樹、喜友 名朝春、齋藤 彰、阿部時也、 橋口明典、坂元 亨宇	埼玉医科大学 東京工業大学 日本電気株式 会社 慶應義塾大学	HE 染色肝病理標本にお ける組織構造定量化によ るがん検出精度向上の検 討	第 33 回日本医用画像工学 会大会, 2014	有	2014/7/2 5
53	阿部時也、橋口明 典、山崎剣、尾島 英知、M. Abdul Aziz、金沢宏、C. Atupelage、村上 百合、木村文一、 石川雅浩、駒形英 樹、小林直樹、山 下慶子、丸亀敦、 齋藤彰、喜友名朝 春、山口雅浩、坂	慶應義塾大学 東京工業大学 埼玉医科大学 日本電気株式 会社	バーチャルスライドを用い た肝細胞癌診断支援ソフト ウェア実用化への試み	第 13 回日本テレパソ ロジー・バーチャルマイク ロスコピー研究会	無	2014/8/29

	元亨宇					
54	石川雅浩, 坂本享宇, 橋口明典, 山口雅浩, 小林直樹, 村上百合, 齋藤彰	埼玉医科大学 慶應義塾大学 東京工業大学 日本電気株式会社	HE 染色肝病理標本における組織構造定量化によるコンピュータ診断支援	第15回 情報フォトンクス研究グループ研究会, 招待講演	無	2014/9/23
55	H. Komagata, N. Kobayashi, M. Ishikawa, M. Yamaguchi, T. Kiyuna, A. Saito, T. Abe, A. Hashiguchi M. Sakamoto	埼玉医科大学 慶應義塾大学 東京工業大学 日本電気株式会社	Automatic Detection of Unusual Aligned Nuclei on HCC Histopathological Images	International Workshop on Image Electronics And Visual Computing 2014 (IEVC 2014)	有	2014/10/8
56	O. Boonsiri, C. Atupelage, H. Nagahashi, K. Aoki, F. Kimura, M. Yamaguchi	東京工業大学	Significance of Multispectral Band for Classification of Cancer Cells in Hepatocellular Carcinoma from Histopathology Images Using Gabor Descriptor	International Workshop on Image Electronics And Visual Computing 2014 (IEVC 2014)	有	2014/10/8
57	安井豊、阿部時也、坂元亨宇、泉並木	慶應義塾大学	肝発癌予測における線維化精密定量の有用性	第22回日本消化器関連学会週間	無	2014/10/25
58	Y. Yamashita, T. Kiyuna, M. Sakamoto, A. Hashiguchi, M. Ishikawa, H. Komagata N. Kobayashi, Y. Murakami, M. Yamaguchi	日本電気株式会社 慶應義塾大学 埼玉医科大学 東京工業大学	Development of a Prototype for Hepatocellular Carcinoma Classification based on Morphological Features Automatically Measured in Whole Slide Images	2nd International Congress of the International Academy of Digital Pathology (IADP)	有	2014/11/5
59	M. Abdul Aziz, H. Kanazawa, Y. Murakami, F. Kimura, M. Yamaguchi, T. Kiyuna, Y. Yamashita, A. Saito, M. Ishikawa, N. Kobayashi, T. Abe, A. Hashiguchi, M. Sakamoto	東京工業大学 日本電気株式会社 埼玉医科大学 慶應義塾大学	Enhancing Automatic Classification of Hepatocellular Carcinoma Images through Image Masking, Tissue Changes and Trabecular Features	2nd International Congress of the International Academy of Digital Pathology (IADP)	有	2014/11/5
60	Y. Murakami, M. Yamaguchi, T. Abe, A. Hashiguchi, Y. Yamashita, A. Saito, M. Ishikawa, N. Kobayashi, M. Sakamoto	東京工業大学 慶應義塾大学 日本電気株式会社 埼玉医科大学	Color Processing in Pathology Image Analysis System for Liver Biopsy,	22nd Color and Imaging Conference	有	2014/11/6
61	T. Abe, Y. Murakami, M. Yamaguchi, Y. Yamashita, T. Kiyuna, K. Yamazaki, A. Hashiguchi, Y. Yasui,	慶應義塾大学 東京工業大学 日本電気株式会社	Whole Slide Image Analysis System for Quantification of Liver Fibrosis	2nd International Congress of the International Academy of Digital Pathology (IADP)	有	2014/11/7

	M. Kurosaki, N. Izumi, M. Sakamoto					
62	山口雅浩	東京工業大学	デジタル病理診断に向けた画像処理・解析技術（特別講演）	医用画像情報学会第 171 回大会	無	2015/2/7
63	木村文一, C. Atupelage, 金沢宏, 石川雅浩, 村上百合, 長橋宏, 山口雅浩	東京工業大学 埼玉医科大学	HE 染色画像におけるテクスチャ解析による Ki67 発現の証明の可能性	医用画像情報学会第 171 回大会	無	2015/2/7
64	M. Ishikawa, N. Kobayashi, H. Komagata, K. Shinoda, M. Yamaguchi, T. Abe, A. Hashiguchi M. Sakamoto	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学	An accurate extracting method of fat droplets in liver images for quantitative evaluation	SPIE Medical Imaging 2015	有	2015/2/25
65	山下慶子, 坂元亨宇	日本電気株式会社 慶應義塾大学	病理画像解析への取り組み—Computational pathology と病理形態学ルネサンス—	文光堂「病理と臨床」 今月の話題 33 巻 3 号	無	2015/2/25
66	石川雅浩, 工藤良太, 金沢宏, 山口雅浩, 駒形英樹, 小林直樹, 山下慶子, 喜友名朝春, 阿部時也, 橋口明典, 坂元亨宇	埼玉医科大学 東京工業大学 慶應義塾大学 日本電気株式会社	Superpixel を用いた HE 染色肝病理標本からの間質抽出のための一手法	メディカルイメージング連合フォーラム	無	2015/3/4
67	山下慶子, 喜友名朝春, 村上百合, 山口雅浩, 石川雅浩, 駒形英樹, 阿部時也, 橋口明典, 尾島英知, 坂元亨宇	日本電気株式会社 東京工業大学 埼玉医科大学 慶應義塾大学	デジタルスライド画像を用いた肝細胞癌の形態学的特徴計測のためのプロトタイプ	第 104 回日本病理学会総会, P1-99	無	2015/4/30
68	橋口明典, 坂元亨宇	慶應義塾大学	定量的病理診断と病理形態学ルネサンス— NEDO プロジェクトの 5 年間を通じて— (招待講演)	第 12 回日本病理学会カンファレンス	無	2015/7/24
69	山口雅浩	東京工業大学	デジタル病理学に向けた画像の色情報処理 (招待講演)	第 12 回日本病理学会カンファレンス	無	2015/7/25

※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
- ・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)
- ・2013 年 5 月 8~9 日に米国で開催された"Summit on Color in Medical Imaging" (米国 FDA と International Color Consortium (ICC) 企画、American Association of Physicists in Medicine (AAPM) 及び DICOM 協賛) にて"High-fidelity Color Reproduction and Multispectral Medical Imaging" と題した講演を行い、その中で本研究開発の成果として病理画像の色補正技術について紹介した。その後、ICC は Medical Imaging Working Group (WG) の活動を開始し、標準化や参考文献策定の作業が DICOM などとも連携して進められており、継続して参加・貢献している。この WG は医療におけるカラー画像の扱いがテーマであるが、デジタル病理はその第

一の項目である。

- ・2013年6月6日～8日, 第102回日本病理学会総会(札幌)において, 線維化定量ソフトウェアを展示(慶應大学、日本電気株式会社).
- ・2013年6月19日 東京工業大学公開講演会「東京工業大学の最先端研究」(一般向け講演会)

山口雅浩, 「コンピュータの目でがんの性格を見分ける」

- ・2014年4月24日～26日, 第103回日本病理学会総会(広島)において, 肝生検特徴量計測ソフトウェアを展示(日本電気株式会社).
- ・2014年11月5日～7日, ボストン(米国) マサチューセッツ総合病院において開催された 2nd International Congress of the International Academy of Digital Pathology (IADP) にてプロトタイプシステムを展示(東京工業大学、日本電気株式会社、慶應大学、埼玉医科大学)

■受賞実績

- ・Poster Award (Honorable Mention), Masahiro Ishikawa, Sercan Taha Ahi, Yuri Murakami, Fumikazu Kimura, Masahiro Yamaguchi, Tokiya Abe, Akinori Hashiguchi, Michiie Sakamoto, "Automatic segmentation of hepatocellular structure from HE-stained liver tissue," SPIE Medical Imaging 2013: Digital Pathology, 8676-36, 2013年2月
- ・篠田 一馬, 小林 直樹, 加藤 綾子, 駒形 英樹, 村上 百合, 山口 雅浩, ”画像符号化シンポジウム(PCSJ)2012 ベストポスター賞,” 2012年10月.
- ・平成24(2012)年度 MI 研究奨励賞(電子情報通信学会医用画像研究会): 石川 雅浩, ”肝病理組織における索状構造解析のための形態的特徴の自動計測”
- ・第32回日本医用画像工学会大会, 8.2013(大会奨励賞 受賞): 石川雅浩, 福井智也, 藤田悠介, 村上百合, 山口雅浩, 阿部時也, 橋口明典, 坂本亨宇, 齋藤彰, “HE染色肝病理組織標本における索状構造の配列の乱れ定量化法の提案”,
- ・International Workshop on Image Electronics And Visual Computing 2014 (IEVC2014) Best Paper Award

【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】

【特許】

番号	出願者	出願番号	国内PCT	出願日	状態	名称	発明者
1	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内PCT	2011/3/16	出願		岡田尚大、郷田秀樹、高梨健作、相宮拓司、中野寧、権田幸祐、武田元博、大内憲明
2	コニカミノルタ株式会社		国内	2011/3/16	出願		古澤直子、岡田尚大、中野寧
3	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内	2011/3/16	出願		高野敬三、星野秀樹、岡田尚大、中野寧、権田幸祐、武田元博、大内憲明
4	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内	2011/3/17	出願		岡田尚大、郷田秀樹、中野寧、権田幸祐、武田元博、大内憲明
5	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内PCT	2011/3/25	出願		郷田秀樹、中野寧、岡田尚大、権田幸祐、武田元博、大内憲明
6	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内PCT	2011/9/9	出願		郷田秀樹、岡田尚大、中野寧、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか
7	国立大学法人東北大学		国内PCT	2011/8/26	出願		権田幸祐、宮下穰、武田元博、大内憲明
8	国立大学法人東北大学		国内PCT	2011/8/26	出願		宮下穰、権田幸祐、武田元博、大内憲明
9	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内PCT	2011/9/9	出願		高梨健作、岡田尚大、中野寧、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか

10	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内	2011/9/9	出願	古澤直子、相宮拓司、中野寧、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか
11	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内	2011/9/9	出願	相宮拓司、角森昭教、郷田秀樹、中野寧、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか
12	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内	2011/10/19	出願	岡田尚大、郷田秀樹、中野寧、角森昭教、権田幸祐、武田元博、大内憲明
13	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内	2011/10/19	出願	岡田尚大、郷田秀樹、高梨健作、相宮拓司、中野寧、角森昭教、石光義幸、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか
14	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内 PCT	2012/3/28	出願	星野秀樹、郷田秀樹、高梨健作、中野寧、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか
15	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内 PCT	2012/3/30	出願	角森昭教、岡田尚大、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか
16	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内 PCT	2012/3/30	出願	角森昭教、岡田尚大、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか
17	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内 PCT	2012/3/30	出願	高梨健作、郷田秀樹、高野敬三、星野秀樹、中野寧、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか
18	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内 PCT	2012/3/30	出願	郷田秀樹、高梨健作、星野秀樹、中野寧、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか
19	コニカミノルタ株式会社		国内 PCT	2013/3/8	出願	高梨健作、中野寧、磯田武寿、郷田秀樹
20	コニカミノルタ株式会社		国内	2013/3/8	出願	磯田武寿、中野寧、高梨健作、郷田秀樹
21	コニカミノルタ株式会社		国内 PCT	2013/3/8	出願	高橋優、高梨健作
22	コニカミノルタ株式会社		国内	2013/6/3	出願	相宮拓司、岡田文徳
23	コニカミノルタ株式会社		国内 PCT	2013/6/19	出願	郷田秀樹、高橋優、高梨健作一
24	コニカミノルタ株式会社		国内	2013/6/20	出願	高野敬三、磯田武寿、濱野好正
25	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内 PCT	2013/7/3	出願	渡辺泰宏、磯田武寿、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか
26	コニカミノルタ株式会社		国内	2013/7/26	出願	星野秀樹、高梨健作
27	コニカミノルタ株式会社		国内	2013/7/26	出願	岡田文徳、高梨健作
28	コニカミノルタ株式会社		国内	2013/9/18	出願	古澤直子、高梨健作
29	コニカミノルタ株式会社		国内	2013/9/26	出願	相宮拓司、古澤直子、高梨健作
30	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内	2013/9/26	出願	岡田文徳、相宮拓司、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか
31	コニカミノルタ株式会社		国内	2013/12/5	出願	古澤直子、高梨健作
32	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内	2013/12/18	出願	高橋優、中野寧、岡田文徳、権田幸祐、大内憲明 渡邊みか
33	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内	2013/12/18	出願	渡辺泰宏、一谷修司、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか
34	コニカミノルタ株式会社		国内	2014/3/6	出願	郷田秀樹、高橋優
35	コニカミノルタ株式会社 国立大学法人東北大学		国内	2014/3/24	出願	郷田秀樹、渡辺泰宏、磯田武寿、権田幸祐、大内憲明、渡邊みか
36	コニカミノルタ株式会社		国内	2014/3/26	出願	渡辺泰宏、郷田秀樹、磯田武寿
37	コニカミノルタ株式会社		PCT	2014/3/27	出願	一谷修司、遠山修

38	コニカミノルタ株式会社		PCT	2014/3/27	出願		三村勇介、遠山修
39	コニカミノルタ株式会社		国内	2014/4/23	出願		高橋優、岡田文徳
40	コニカミノルタ株式会社		国内	2014/6/12	出願		一谷修司
41	コニカミノルタ株式会社		国内	2014/6/12	出願		三村勇介

【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.	PLoS ONE 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 Proteoglycan (HSPG) cross-linkage activates Rac1 for internalization.	Journal of Biological Chemistry 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.	Journal of Colloid & Interface Science 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.	Journal of the Ceramic Society of Japan 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.	Journal of Sol-Gel Science and Technology 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	In vivo imaging of the molecular distribution of the VEGF receptor during angiogenesis in a mouse model of ischemia.	Blood 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	Fabrication and fluorescence properties of multilayered core-shell particles composed of quantum dot, gadolinium compound, and silica..	Journal of Materials Science 47: 1852-1859	有	2012
8	Ueno H, Ishikawa T, Bui KH, Gonda K, Ishikawa T, Yamaguchi T.	Tohoku University	Mouse respiratory cilia with the asymmetric axonemal structure on sparsely distributed ciliary cells can generate overall directional flow.	Nanomedicine.	有	2012
9	Kobayashi Y ¹ , Minato M ¹ , Ihara K ¹ , Nakagawa T ² , Gonda K ² , Takeda M ² , Ohuchi N ² , Kasuya A ²	¹ Ibaraki University ² Tohoku University	Synthesis of Au-silica core-shell particles by sol-gel process.	Surface Engineering	有	2012
10	Kobayashi Y ¹ , Minato M ¹ , Ihara K ¹ , Nakagawa	¹ Ibaraki University	Synthesis of high concentration colloid solution of silica-coated AgI nanoparticles.	Journal of Nanoscience and	有	2012

	T ² , Gonda K ² , Takeda M ² , Ohuchi N ² , Kasuya A ²	² Tohoku University		Nanotechnology		
11	Ma Q ¹⁴ , Nakane Y ¹ , Mori Y ² , Hasegawa M ¹ , Yoshioka Y ² , Watanabe TM ¹² , Gonda K ³ , Ohuchi N ³ , Jin T ¹² .	¹ Riken ² Osaka University ³ Tohoku University ⁴ Jilin University	Multilayered, core/shell nanoprobe based on magnetic ferric oxide particles and quantum dots for multimodality imaging of breast cancer tumors.	Biomaterials	有	2012
12	Gonda K, Miyashita M, Watanabe M, Takahashi Y, Goda H, Okada H, Nakano Y, Tada H, Amari M, Ohuchi N.	Tohoku University Konicamino Iita	Development of a quantitative diagnostic method of estrogen receptor expression levels by immunohistochemistry using organic fluorescent material-assembled nanoparticles.	Biophysical Research Communications	有	2012
13	Sakurai Y, Tada H, Gonda K, Takeda M, Cong L, Amari M, Kobayashi Y, Watanabe M, Ishida T, Ohuchi N.	Tohoku University	Development of silica-coated silver iodide nanoparticles and their biodistribution.	Journal of Experimental Medicine	有	2012
14	Kobayashi Y ¹ , Ayame T ¹ , Nakagawa T ² , Gonda K ² , Ohuchi N ² .	¹ Ibaraki University ² Tohoku University	X-ray imaging technique using colloid solution of AgI/silica/poly(ethylene glycol) nanoparticles.	Materials Focus	有	2012
15	Kobayashi Y ¹ , Fujisaku T ¹ , Mine E ² , Takezawa T ² , Nakagawa T ³ , Gonda K ³ , Takeda M ³ , Ohuchi N ³ .	¹ Ibaraki University ³ Tokyo Metropolitan Industrial Technology Research Institute ³ Tohoku University	Immobilization of magnetite on core-shell particles.	International Journal on Intelligent Electronic Systems	有	2012
16	Kobayashi Y ¹ , Morimoto H ¹ , Nakagawa T ² , Kubota Y ² , Gonda K ² , Ohuchi N ² .	¹ Ibaraki University ² Tohoku University	Preparation of Gd Complex-Immobilized Silica Particles and Their Application to MRI.	ISRN Nanotechnology	有	2013
17	Kobayashi Y, Matsudo H, Nakagawa T, Kubota Y, Gonda K, Ohuchi N.	Tohoku University	In-vivo fluorescence imaging technique using colloid solution of multiple quantum dots/silica/poly(ethylene glycol) nanoparticles.	Journal of Sol-Gel Science and Technology	有	2013
18	Kobayashi Y ¹ , Ayame T ¹ , Nakagawa T ² , Kubota Y ² , Gonda K ² and Ohuchi N ² .	¹ Ibaraki University ² Tohoku University	Preparation of AgI/silica/poly(ethylene glycol) nanoparticle colloid solution and X-ray imaging using it.	ISRN Nanomaterials	有	2013
19	Kobayashi Y ¹ , Inose H ¹ , Nakagawa T ² , Kubota Y ² , Gonda K ² , Ohuchi N ² .	¹ Ibaraki University ² Tohoku University	X-ray imaging technique using colloid solution of Au/silica core-shell nanoparticles.	Journal of Nanostructure in Chemistry.	有	2013
20	Suzuki Y, Roy C, Promjunyakul W, Hatakeyama H, Gonda K, Imamura J, Pillai B, Ohuchi N, Kanzaki M, Higuchi H, Kaku M.	Tohoku University	Single quantum dot tracking reveals that an individual multivalent HIV-1 Tat-protein transduction domain can activate machinery for lateral transport and endocytosis.	Molecular and Cellular Biology	有	2013
21	Kobayashi Y ¹ , Morimoto H ¹ , Nakagawa T ² , Gonda K ² , Ohuchi N ² .	¹ Ibaraki University ² Tohoku University	Preparation of silica-coated gadolinium compound particle colloid solution and its application in imaging.	Advanced in Nano Research	有	2013
22	Kobayashi Y ¹ , Inose H ¹ , Nagasu R ¹ , Nakagawa T ² , Kubota Y ² , Gonda K ² ,	¹ Ibaraki University ² Tohoku	X-ray imaging technique using colloid solution of Au/silica/poly(ethylene glycol) nanoparticles.	Material Research	有	2013

	Ohuchi N ²	University		Innovations		
23	Kobayashi Y, Nagasu R, Shibuya K, Nakagawa T, Kubota Y, Gonda K, Ohuchi N.	Tohoku University	Synthesis of a colloid solution of silica-coated gold nanoparticles for X-ray imaging applications.	Journal of Nanoparticle Research	有	2014
24	Nemoto N, Shibahara Y, Tada H, Uchida K, McNamara KM, Chan MS, Watanabe M, Tamaki K, Miyashita M, Miki Y, Gonda K, Ishida T, Ohuchi N, Sasano H.	Tohoku University	Clinical significance of subtype classification in metastatic lymph nodes of breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy.	International Journal of Biological Markers	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, Amari M, Takeda M.	Tohoku University	Nanomedicine in cancer: Development of fluorescence nano-imaging to visualize mechanism of cancer metastasis in vivo.	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
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	¹ 東北大学 ² 東北工業	「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

	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	大学	ジング」			
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 大内憲明 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」	SURGERY FRONTIER Vol.18 No.1 50-57	有	2011
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 nanoparticle.	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	発表者	タイトル	学会名	日付	開催地
---	-----	------	-----	----	-----

号					
1	大内憲明, 権田幸祐, 河合賢朗, 多田寛, 武田元博	「in vivo 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 in vivo 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	In vivo real - time tracking of polymeric micelles for DDS visualization.	KIST-Tohoku Joint on Symposium Nanobiomedical Engineering.	August 30-31, 2010	Korea.
4	Nakagawa T, Gonda K, Takeda M, Kobayashi Y Ohuchi N	Fluorescence and CT imaging of tumor-bearing mice with novel silica-coated nano-particles.	KIST-Tohoku Joint on Symposium 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	Novel Live cell imaging revealed the involvement of intracellular organelles transporting systems in viral envelop induced cell fusion	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	Nano-imaging of sentinel lymph node with endoscopically injected quantum dots.	The 7th International Sentinel Node Society Meeting.	November 18-20, 2010	Yokohama
8	Hamada Y, Gonda K、 Takeda M、Ohuchi N.	In vivo molecular imaging of the distribution of VEGF receptor in ischemic model mice.	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	CXCR4-CXCL12 multimerizes on the cellular surface: evidences from nano imaging of cell surface binding.	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	In vivo real-time tracking of polymeric micelles for DDS visualization.	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	In vivo molecular imaging of vasculature in ischemic model mice.	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	Biodistribution of novel silica-coated nano-particles for fluorescence and CT imaging in tumor-bearing mice.	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	「パクリタキセル内包高分子ミセ	第 70 回日本癌学会学術	2011 年	名古屋

	元博、白石貢一、横山昌幸 大内憲明	ルの新たな抗腫瘍効果評価法」	総会	10月 3-5日	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	Change of the HER3 expression pattern between primary tumor and metastatic lymph node in human breast cancer.	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	Contrast agent of Silica-Coated Nano-Particles in mice.	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	N I K K E I 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ばく質量、場所ごとに変更	2011年10月18日

(4) 高精度 X 線治療機器の研究開発

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願	0	0	5	1	1	7
うち国際出願	0	0	2	1	0	3
論文（査読付き）	0	1	1	0	1	3
研究発表・講演	2	9	13	9	6	39
新聞・雑誌等への掲載	0	0	4	1	1	6

【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】

【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	(株)アキュセラ	出願番号：5358849	国内	2012/5/1	取得	X線コリメータ	田辺 英二 ほか
2	(株)アキュセラ	出 願 番 号 : US8731142 (米国)	外国	2012/5/1	取得	X線コリメータ	田辺 英二 ほか
3	(株)アキュセラ	出願番号：5338000	国内	2012/6/15	取得	リアルタイム3次元放射線治療装置	田辺 英二 ほか
4	国立がん研究センター	特願 2012-197917、 特開 2014-052919、 PCT/JP2013/73801	国内 PCT	国内 2012/9/7 PCT2013/9/4	公開	画像生成装置及びプログラム	西尾禎治
5	(株)アキュセラ	出 願 番 号 : 13/742,303	外国	2013/1/15	審査中	REAL-TIME THREE-DIMENSIONAL RADIATION THERAPY APPARATUS AND METHOD	田辺 英二 ほか
6	(株)アキュセラ	出願番号：特願 2014-239408	国内	2014/11/27	審査中	マルチセル構造型ファントム、その制御方法およびその制御システム	田辺 英二 ほか

【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
2	Mami Akimoto, et al.	Kyoto Univ.	Optimization of the x-ray monitoring angle for creating a correlation model between internal and external respiratory signals	Med. Phys. 39(10), 6309-6315	有	2012
3	Naoki Miyamoto, et. al	Hokkaido Univ.	A motion compensated image filter for low dose fluoroscopy in real-time tumor-tracking radiotherapy system,	Radiation Research, 2015	有	2015

【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	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追跡精度の向上	第100回日本医学物理学学会	2010.9.17-19
2	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

3	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
4	Naoki Miyamoto	Hokkaido Univ.	“Notable achievements and future vision of the real-time tumor-tracking radiotherapy system”	6-th JKMP 11-th AOCMP	2011 9.29-10.1 invited
5	Naoki Miyamoto,	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
6	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
7	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 Simulation	American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 53rd Annual Meeting	2011/10/3
8	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	第 24 回日本放射線腫瘍学会	2011/11/17
9	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	2011.11.17-19
10	大友可奈子他	北海道大学	複数体内マーカーを利用した腫瘍の呼吸性運動の詳細解析とゲーティング照射の有用性の検討	第 24 回日本放射線腫瘍学会	2011.11.17-19
11	Naoki Miyamoto, et al.	Hokkaido Univ.	Improvement of tracking accuracy and stability by recursive image processing in real-time tumor-tracking radiotherapy system	SPIE Medical Imaging,	2012.2.4-9, San Diego
12	Ryusuke Suzuki et al.	Hokkaido Univ.	"Web-based database system for inter-fractional organ motion estimated by real-time tumor-tracking radiotherapy system",	31st Sapporo International Cancer Symposium 2012, Advanced Radiation Therapy and Cancer Research	July 23-24, 2012
13	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	第 103 回 日本医学物理学会学術大会	2012/4/12-15
14	宮本直樹	北海道大学	高精度 X 線治療機器の開発、第 51 回日本生体医工学会大会	NEDO ワークショップ	2012.5.10-12
15	Naoki Miyamoto, et al.	Hokkaido Univ.	Motion adaptive image filter for low dose X-ray fluoroscopy in real-time tumor-tracking radiotherapy system	The 6th S. Takahashi Memorial Symposium & The 6th Japan-US Cancer Therapy International Joint Symposium	2012.7.19-21
16	Naoki Miyamoto, et al.	Hokkaido Univ.	DEVELOPMENT OF DYNAMIC PHANTOM FOR QUALITY CONTROL IN FOUR-DIMENSIONAL RADIOTHERAPY	31th Sapporo International Cancer Symposium	2012.7.23-24
17	Mami Akimoto, et.al.	Kyoto Univ.	Determination of the Optimal X-Ray Monitoring Angle for Creating a Correlation Model in Dynamic Tumor Tracking Irradiation with Vero4DRT(MHI-TM2000)	54th AAPM Annual Meeting	2012/7/29-8/2
18	Naoki Miyamoto, et al.	Hokkaido Univ.	Motion adaptive image filter for low dose X-ray fluoroscopy in real-time tumor-tracking radiotherapy system	54th AAPM Annual Meeting	Charlotte, 2012.7.29-8.2
19	宮部結城他	京都大学	Deformable image registration を用いた 4 次元線量計算における肺体積変化の影響	第 104 回日本医学物理学会	2012/9/13-15
20	Kenneth Sutherland et al	Hokkaido Univ.	Accelerated Computation of Digitally Reconstructed Radiographs with a GPU	第 104 回日本医学物理学会	2012.9.13-15
21	大友可奈子他	北海道大学	複数体内マーカーを利用した腫瘍の呼吸性運動の詳細解析とゲーティング照射	第 104 回日本医学物理学会	2012.9.13-15

			の有用性の検討		
22	西尾禎治他	国立がん研究センター	放射線治療装置別プラグイン機能を有した国産治療計画装置の開発	第 104 回日本医学物理学学会	2012.9.14-15 優秀研究賞
23	Teiji Nishio	National Cancer Center	Development of RTP System with the Plug-in Function for Various Radiation Therapy System	Third International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique	2013.2.7-8
24	Naoki Miyamoto, et al.	Hokkaido Univ.	Development of dynamic phantom for safety management in four-dimensional radiotherapy.	Third International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique	2013.2.7-8
25	Naoki Miyamoto, et al.	Hokkaido Univ.	Real-time tumor-tracking radiotherapy system with mono X-ray fluoroscopy	第 105 回日本医学物理学学会	2013.4.11-14
26	Yuki Miyabe, et al.	Kyoto Univ.	Impact on dose accumulation using a deformable image registration technique for 4D radiotherapy	International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy	2013/5/6-9
27	西尾禎治他	国立がん研究センター	高精度放射線治療用多機能を持つ国産治療計画装置の開発	日本医学物理学学会第 106 回学術大会	2013.9.17-18
28	西尾禎治他	国立がん研究センター	高機能性を有した国産放射線治療計画装置の開発	第 26 回日本放射線腫瘍学会	2013.10.18-20
29	宮部 結城他	京都大学	腹部領域の 4 次元治療計画における Deformable image registration の精度検証	第 26 回日本放射線腫瘍学会	2013/10/18-20
30	Naoki Miyamoto, et al.	Hokkaido Univ.	Evaluation of the measurement accuracy of a novel monoscopic x-ray imaging system for real-time tumor-tracking radiotherapy	4D (Treatment Planning) workshop	2013.11.28-29
31	Naoki Miyamoto, et al.	Hokkaido Univ.	Development of a dynamic phantom for quality control in 4D radiotherapy	4D (Treatment Planning) workshop	2013.11.28-29
32	加藤英斗他	北海道大学	3 点の体内マーカーを用いた患者セットアップの有効性評価、	第 27 回日本高精度外部照射研究会	2014.2.22
33	Kenneth Sutherland et al	Hokkaido Univ.	A real-time patient positioning system utilizing fluoroscopy	1st GI-Core workshop	2014.2.23
34	Naoki Miyamoto, et al.	Hokkaido Univ.	Development of a dynamic phantom for quality control in 4D radiotherapy	第 107 回医学物理学学会	2014.4.10-13
35	Kenneth Sutherland et al	Hokkaido Univ.	A real-time patient positioning and monitoring system utilizing fluoroscopy	CARS 2014	2014.6.25-28
36	Naoki Miyamoto	Hokkaido Univ.	Dosimetric evaluation of the moving target in beam gating irradiation system, Busan	7th Korea-Japan Meeting on Medical Physics	2014.9.25-27
37	Kanako Otomo,	Hokkaido Univ.	Fundamental study of a new gating irradiation method in Real-Time tumor tracking radiotherapy (RTRT) system by using multiple internal fiducial marker, Busan	7th Korea-Japan Meeting on Medical Physics	2014.9.25-27
38	Yuki Miyabe, et al.	Kyoto Univ.	Verification of deformable image registration in the 4D radiation treatment planning for abdominal organs	14th Asia-Oceania Congress of Medical Physics	2014/10/23-25
39	Yuki Miyabe, et al.	Kyoto Univ.	Impact on dose accumulation using a deformable image registration technique for 4D radiotherapy	4D treatment planning workshop	2014/11/28-29

【新聞・雑誌等への掲載】

番号	メディア名	タイトル	日付
1	日刊工業新聞社	高精度放射線治療装置開発紹介	2012.6.27
2	マイナビニュース	北大など、微小ながんの治療を可能とする高精度 X 線治療器を開発	2012.6.27
3	livedoor news(web)	北大など、微小ながんの治療を可能とする高精度 X 線治療器を開発	2012.6.27
4	原子力産業新聞	照射全方向から可能 北大他 X線治療システム	2012.7.19
5	読売新聞	微小がん治療器 開発支援 政府方針 高精度 患部に放射線	2014.1.21
6	実業界	検診～知慮が 1 日！最新がん治療装置	2014.8

【放射線治療の低侵襲性および治療効果を高める放射線増感剤の開発】

【特許】

該当なし

【論文】

該当なし

【学会発表，解説記事，招待講演】

該当なし

【報道】等

該当なし

2. 分科会における説明資料

次ページより、プロジェクト推進部署・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。

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」 (事後評価) (2010年度～2014年度 5年間)

5. プロジェクトの概要説明資料(公開)

「事業の位置づけ・必要性」及び「研究開発マネジメント」
「研究開発成果」及び「実用化・事業化に向けての見通し
及び取り組み」

NEDOロボット・機械システム部

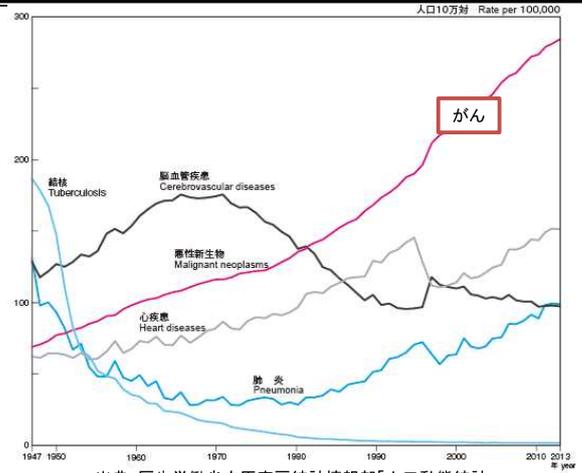
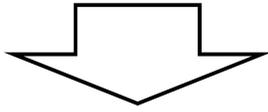
2015年7月31日

発表内容

発表内容		
1. 事業の位置づけ・必要性	(1)NEDOの事業としての妥当性 (2)事業目的の妥当性	<ul style="list-style-type: none"> 社会的背景と事業の目的 事業の概要 事業の位置付け NEDOが関与する意義 実施の効果 国内外の研究開発動向
2. 研究開発マネジメント	(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	<ul style="list-style-type: none"> 研究開発目標と根拠 研究開発内容 研究開発スケジュール 予算執行額 研究開発の実施体制 研究開発の運営管理 知財マネジメント 加速財源等の投入実績 情勢変化等への対応 中間評価結果への対応
3. 研究開発成果	(1)目標の達成度と成果の意義 (2)知的財産権等の取得 (3)成果の普及	<ul style="list-style-type: none"> 開発目標と達成度 成果の意義 特許・論文発表等の実績
4. 実用化、事業化の見通し 及び取り組み	(1)成果の実用化・事業化の見通し (2)実用化・事業化に向けた具体的取り組み	<ul style="list-style-type: none"> 本プロジェクトにおける「実用化・事業化」の考え方 成果の実用化・事業化の見通し・取り組み

○社会的背景と事業の目的

- 国民の2人に1人が生涯1度は罹患し、3人に1人が死亡。
- 年間約88万人が罹患し、約36万人が死亡。



1. 早期に発見すれば治せる”がん”→少しでも早く見つけて治療したい

- 検診率の向上
- 高感度・高精度の診断・治療機材

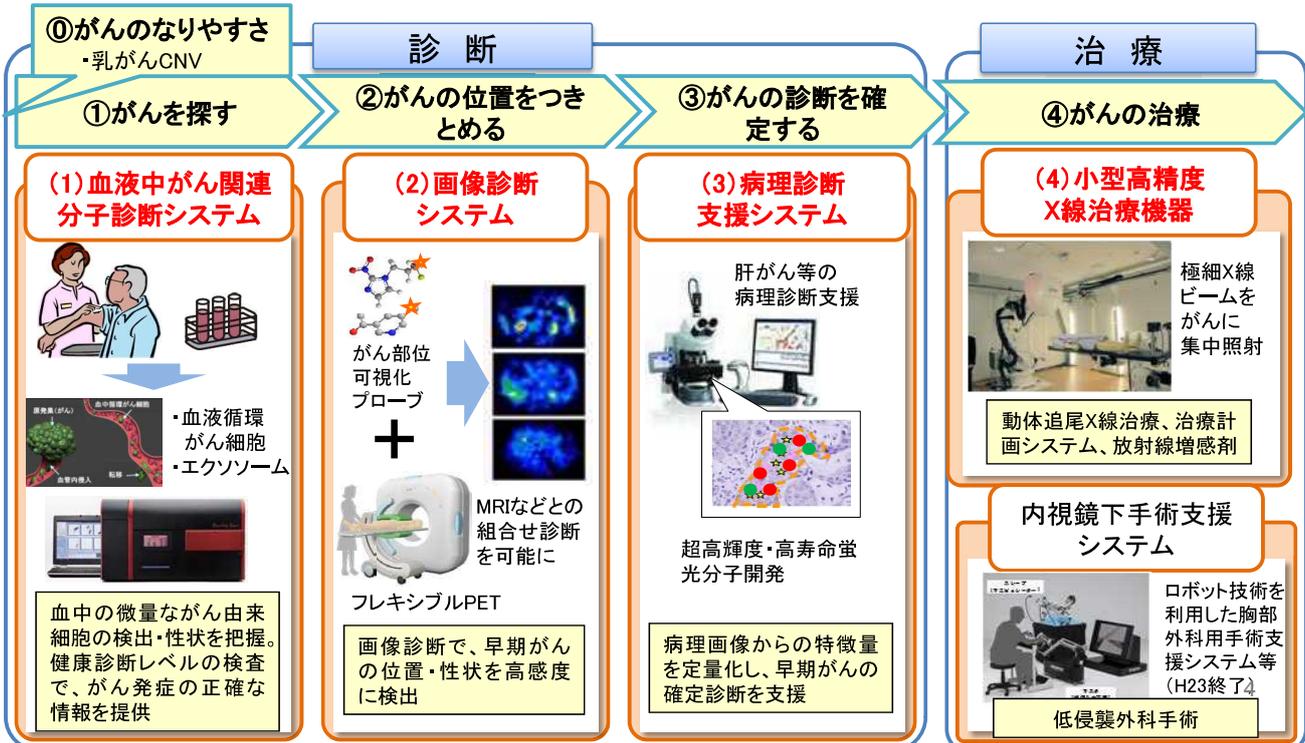
2. 早期に発見しても治せない”がん”(再発がん、治療耐性がんを含む)→それでも何とか治したい

- “患者ごと”の個別化医療から”がん細胞ごと”の個別化医療へ

低侵襲、低コスト、手近、簡便

○事業の概要

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。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。



○事業の位置付け



- 5年生存率の急激な低下をもたらすステージより早期に、治療方針を決定するために必要ながんの性状・位置等の情報を確実に取得する技術を開発。
- 患者のQOL向上に向けて、得られた診断情報に基づき、より侵襲性の低い治療を可能とする技術を開発。

5

○政策的位置付け

■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。

■健康安心イノベーションプログラム(平成22年4月 経済産業省)における位置付け

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事業。

■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)

日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発の推進。

■技術戦略マップ2010-医療機器分野(平成22年6月 経済産業省)における位置付け

死亡原因第1位であるがんの超早期高精度診断機器と超低侵襲治療機器の開発を一体的に行う総合的研究開発は、国による研究開発のニーズが高い領域。

■日本再興戦略(平成25年6月 閣議決定)における位置付け

日本発の国際競争力の高い医療機器開発を目指す「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業」の1つ。

○実施の効果

(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

- **放射線治療装置の世界の市場規模: 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。

9

○国内外の研究開発動向

(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。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、分子標的薬剤の奏効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。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が病理切片上で可能。

(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りスクの少ない照射が可能。

10

○研究開発目標と根拠

サブPJ	研究開発目標	根拠
(1) 血中がん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発	血中がん分子・遺伝子診断のための 検体前処理プロセス等を統合した診断装置 を完成するとともに、検体前処理プロセス等の標準化を行う。	健康診断レベルで簡便に血中循環がん細胞(CTC)を検出できる技術を開発。
(2) 画像診断システムの研究開発	目標がんを定め、早期のステージで高精度にがんを検出し腫瘍組織の悪性度等を判定できる 分子プローブ 等の薬剤について臨床研究を開始できるレベルで開発する。また、これらの分子プローブ等を用いて高感度で高分解能な画像診断を行える装置について、臨床研究を開始できるレベルのプロトタイプを開発する。	経時的に個別がん種の性状をPET装置でモニターできる装置・プローブを開発。
(3) 病理画像等認識基礎技術の研究開発	高信頼性・高効率な 病理診断支援 に必要な技術及び判定自動化装置を完成する。	効率・定量性に富む新たな病理診断の指標を実現。
(4) 高精度X線治療機器の研究開発	小型高出力X線ビーム発生・ 動体追跡照射・治療計画作成支援 ・治療位置及び線量のリアルタイム検証を可能にする基盤技術を組み込んだX線治療装置のプロトタイプを開発し、臨床研究に適用するための検証を行う。	ピンポイント・動体追跡X線照射による低侵襲X線治療の実現。

○研究開発内容

サブPJ	研究開発テーマ	研究開発内容
(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	<ul style="list-style-type: none"> 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、誘電泳動細胞固定方式、細胞チップマイクロチャンバー方式)の研究開発 血中循環がん細胞の高感度検出技術開発 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を開発。
(2) 画像診断システムの研究開発	<ul style="list-style-type: none"> マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発 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。
(3) 病理画像等認識基礎技術の研究開発	<ul style="list-style-type: none"> 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 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 する必要あり。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を開発。
(4) 高精度X線治療機器の研究開発	<ul style="list-style-type: none"> 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/4D計画機能の開発 治療検証技術の開発 	患者のQOL向上のためには、低侵襲な治療方法が必要。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。

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

○研究開発スケジュール

年次計画		H22	H23	H24	H25	H26
サブPJ		各種条件検討	原理検証	試作機作製評価	臨床検体を用いた評価・改良 プロトタイプ機作製・評価	
(1) 血中分子・ 遺伝子診断	GTC検出	サンプル前処理技術の開発 試作・モデル血液での検証		臨床サンプル評価	大規模臨床サンプル評価・改良	
	遺伝子診断	遺伝子解析装置試作 処理プロトコル開発		標準装置改良・評価		
(2) 画像診断	フレキシブルPET	フレキシブルPET要素技術開発		原理検証機・ プロトタイプ基本設計	プロトタイプの試作評価・改良	
	分子プローブ	プローブ設計・合成・評価		モデル動物による安全性評価	実用分子プローブの評価	
(3) 病理診断	定量的 病理診断	病理画像デジタルデータベース構築 形態指標・定量化技術開発		スクリーニングシステムの 試作	デジタルスクリーニングシステム改良	
	1粒子蛍光イ メージング	蛍光分子設計	分子検出技術開発	少数病理検体での 評価	大規模病理検体を用いたシステム改良	
(4) X線治療	X線治療 機器	照射制御・ 動体追尾等	動作試験	統合システム化	システム改良	薬事申請向け データ収集

13

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

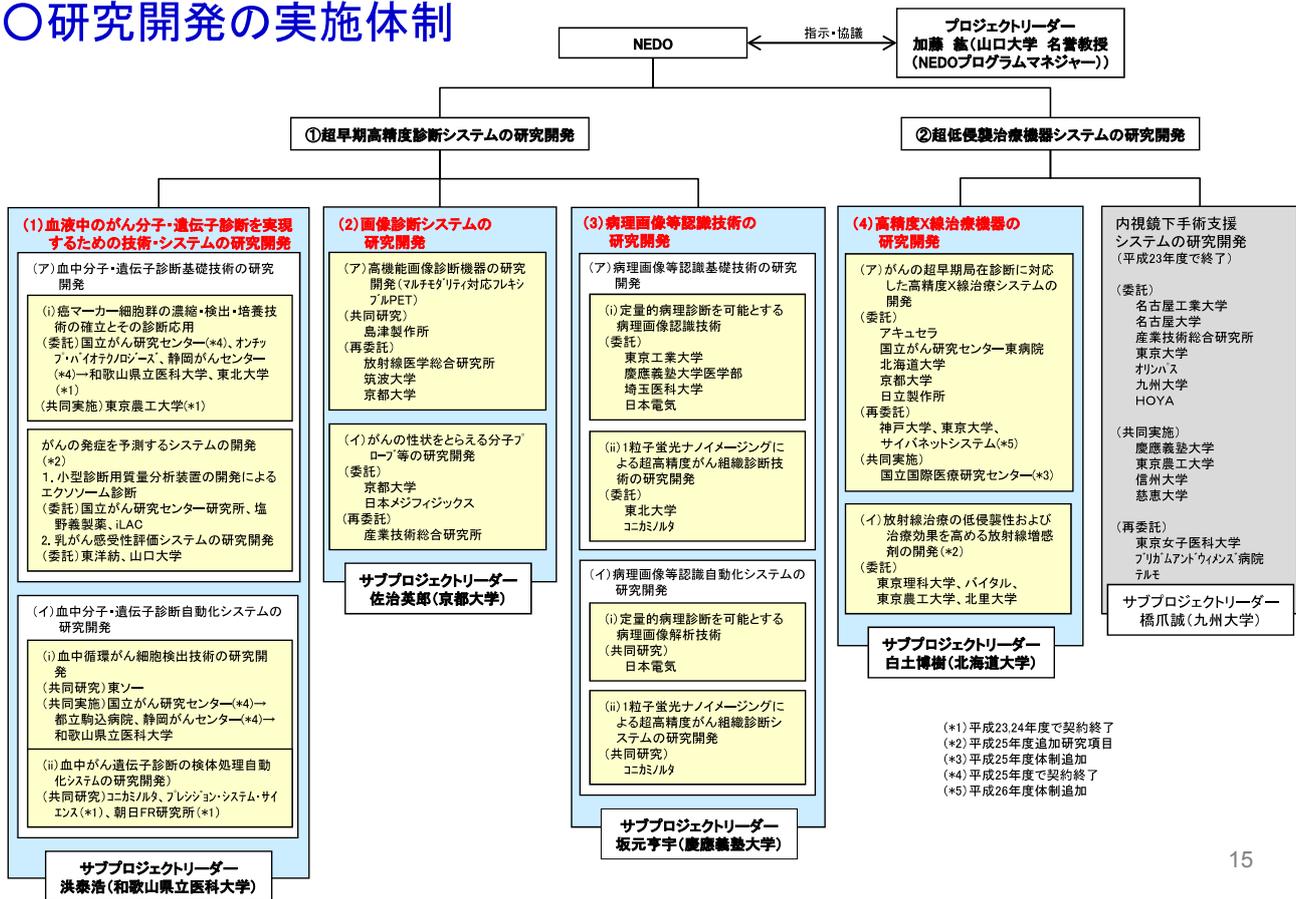
○開発予算執行額

(単位:億円)

	H22	H23	H24	H25	H26	計
(1) 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発	1.3	2.6	2.2	3.8	3.1	12.9
(2) 画像診断システムの研究開発	1.5	5.3	2.7	2.7	3.0	15.2
(3) 病理画像等認識技術の研究開発	1.2	2.5	3.7	2.6	3.3	13.3
(4) 高精度X線治療機器の研究開発	2.7	8.1	4.2	2.9	3.3	21.1
計	6.7	18.5	12.8	11.9	12.7	62.6

14

○研究開発の実施体制



○研究開発の運営管理

■プロジェクトリーダー主催による「運営会議」(年1回程度)を開催。

外部有識者の意見を運営管理に反映。

- 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
- 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)
(運営委員)

医療法人社団ミッドタウンクリニック専務執行役員 東京ミッドタウンクリニック 森山 紀之 健診センター長(臨床応用視点から助言)
公益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(企業的・実用化視点から助言)
東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻 佐久間 一郎 教授(機器開発・実用化視点から助言)

その他、以下の開発会議等を開催。

■「運営委員会会議」(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、運営会議への論点を整理。

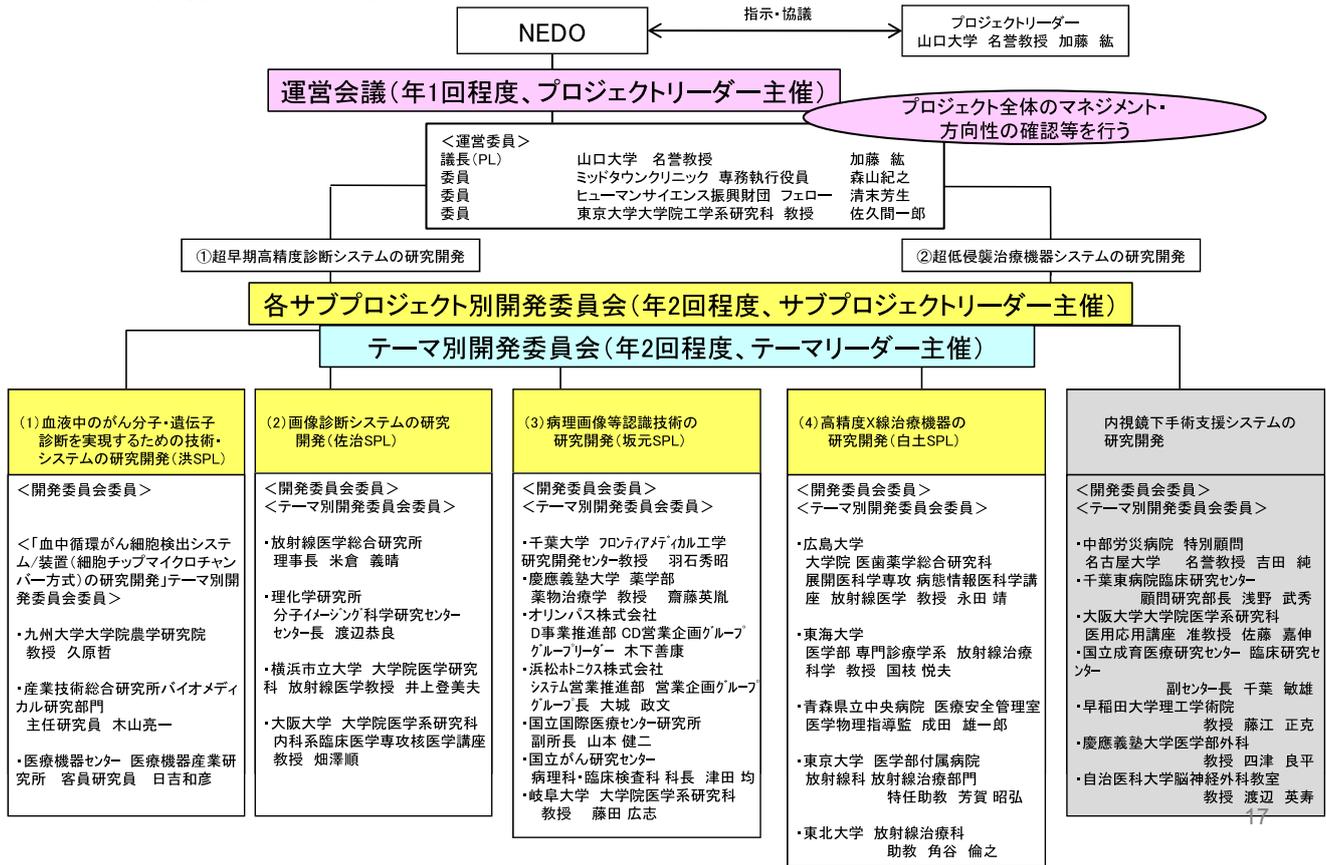
■「サブプロジェクト別開発委員会」(年2回程度/サブプロジェクトリーダー主催)

外部有識者・サブプロジェクト構成員・NEDOにて、実施状況・目標達成状況の確認、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開発進捗状況の確認と今後の開発方針を協議。

○研究開発の運営管理



○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

- (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
- 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

- (2) 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。
- (3) 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、出願名義及び不実施補償等権利義務の明確化を助言。

(4) 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。

○加速財源等の投入実績(平成22年度補正予算)

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H22補正①】 (2)画像診断/フレキシブルPET マルチモダリティ対応フレキシ ブルPETの研究開発	1.5	フレキシブルPET装置 の早期実現を目指す。	検出器等の要素技術の確立を 加速した。
【H22補正②】 (2)画像診断/分子プローブ がんの特性識別型分子プロー ブの研究開発	2.5	難治がんに対応した 分子プローブの早期 実現を目指す。	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。
【H22補正③】 (4)X線治療 高精度X線治療機器の各種要 素試作の前倒し	7.0	高精度X線治療機器 の各種要素技術の開 発を前倒す。	全体装置の完成を1年程度早 めることができ、開発した高精 度X線治療機器についてプロ ジェクト期間中のFDA申請を完 了できた。

○加速財源等の投入実績(平成23年度)

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H23加速①】 (1)血中分子・遺伝子 診断/CTC検出 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	0.1	サンプル間でのデータのばらつ きを解消するため、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、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。
【H23加速②】 (2)画像診断/分子プ ローブ 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	0.4	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、 評価できる化合物数が現在の 2倍以上になった。

○加速財源等の投入実績(平成24年度)

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H24加速①】 (1) 血中分子・遺伝子 診断/CTC検出 技術検証のための臨床試験の加速と前処理装置の開発	0.3	技術検証のための臨床試験により、当該測定システムの問題点を明らかにする。 また、当初25年度に実施予定であった自動前処理装置の開発を前倒しで実施する。	プロジェクト全体の進捗が加速すると共に、 CTCの検出・分離装置の早期実用化 につながった。
【H24加速②】 (1) 血中分子・遺伝子 診断/遺伝子診断 遺伝子検査用検体評価機能の開発	0.1	装置をいち早く市場に出すために計画の前倒しを行い、25・26年度に計画していた、実検体を用いた自動精製装置と検査装置を連動させたシステム/装置の評価を24年度中に着手する。	実検体を用いた自動精製装置と検査装置を連動させた システム/装置の評価を2年短縮し、自社開発に移行 した。

○加速財源等の投入実績(平成24年度)

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H24加速③】 (2) 画像診断/分子プローブ インスリノーマ標的プローブのGLP基準化安全性試験及び院内臨床用自動合成装置の開発	0.5	院内臨床試験の基礎評価であるインスリノーマ標的プローブのGLP基準化安全性試験を前倒しで実施する。 さらに、院内臨床用自動合成装置の開発を実施する。	非侵襲的にインスリノーマの局在部位を同定可能な手法開発 につながり、患者や医療従事者の負担軽減が見込まれる。また、腫瘍の大きさや腫瘍部位の把握をすることで、病態・病期を形態学的な観点から解析するための指標となることが期待でき、治療戦略のための理論的根拠となる可能性や経過観察を行うことが可能となる。
【H24加速④】 (3) 病理診断/1粒子蛍光イメージング 1粒子ナノイメージング 病理診断技術に係る他がん、他マーカーの基礎技術開発	0.5	多項目化検討用抗体材料を使い、高輝度ナノ蛍光粒子との接合検討、診断薬化検討を行う。 また、個々の項目に適した評価用ソフトウェアの開発を前倒しで実施する。	開発期間を短縮 させた。粒子表面修飾・染色条件の検討により、ER・PgRの染色が可能となった。

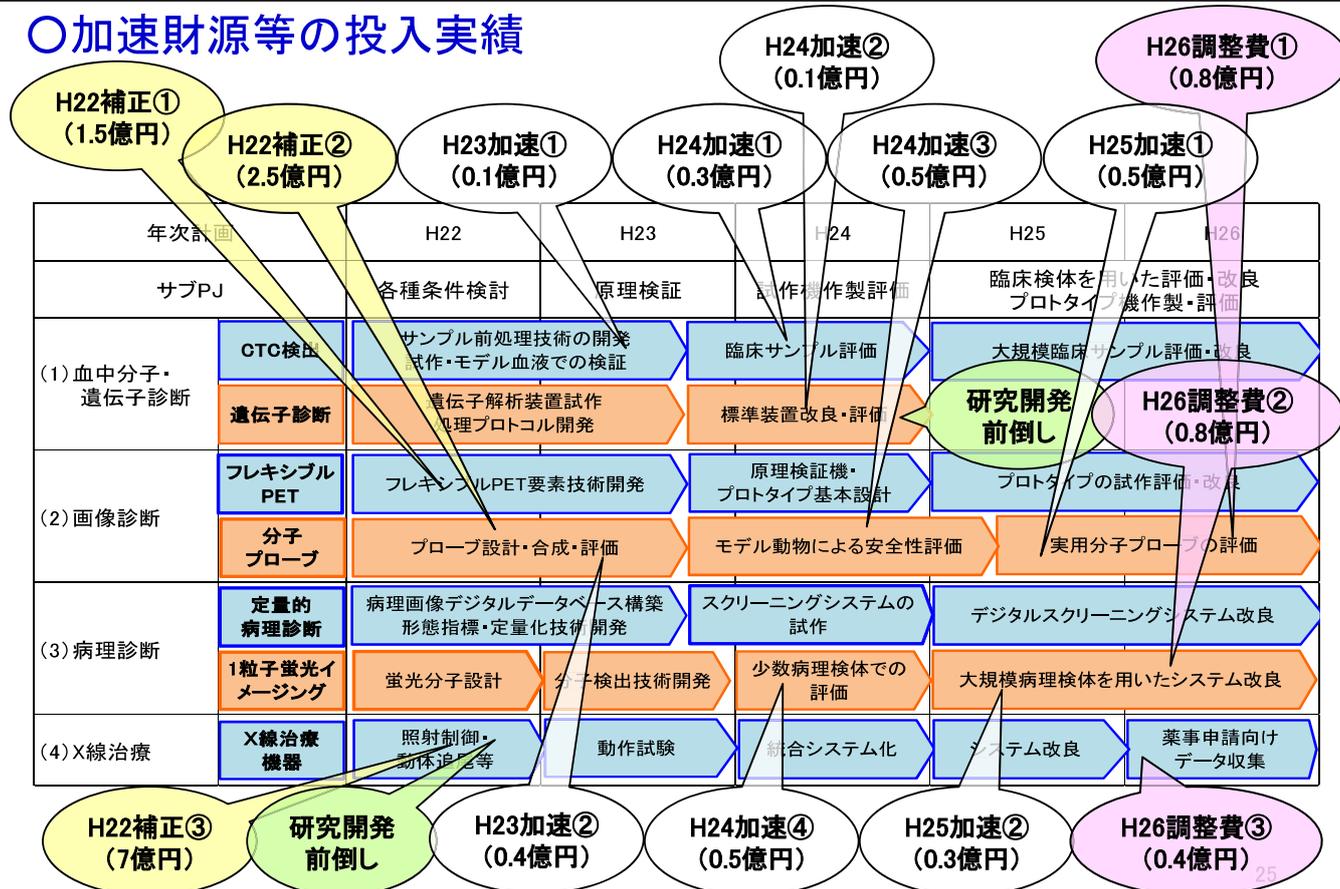
○加速財源等の投入実績(平成25年度)

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H25加速①】 (2)画像診断/分子プローブ 膵がんを標識するPET診断 用放射性医薬品の院内臨床 試験に向けた環境整備	0.5	早期に有効性を確認する ため、分子プローブの院 内臨床試験を前倒し実施 するための環境整備を行 う。	安全かつ有効なPET臨床研究 を推進するための臨床研究用 合成エリア、ホットセルを整備し、 院内臨床研究が実施できる環 境を構築した。
【H25加速②】 (3)病理診断/1粒子蛍光イ メージング 蛍光ナノ粒子の有用性評価、 実用化検討の実施	0.3	分子標的薬の薬効を確 認するための有効なツ ールとなり得る、各種の分 子マーカに対応する抗 体を付与した蛍光ナノ粒 子を作成し、それらにつ いての有用性評価を行う。	普及に向けた製薬メーカーとの フィージビリティ・スタディを開始 し、良好な結果を得た。

○加速財源等の投入実績(平成26年度医療分野調整費)

件名	金額 (億円)	目的	成果
【H26調整費①】 (2)画像診断/分子プ ローブ	0.8	薬剤合成法の最適化検 討を加速する。	プロジェクト終了後に取り組む予定 であるヒト臨床研究の前倒しでの 実施が可能となり、早期実用化が 期待できる。
【H26調整費②】 (3)病理診断/1粒子蛍光 イメージング	0.8	病理診断技術の高感度 化、高精度化、1粒子蛍 光イメージング技術の創 薬・治験分野への展開を 可能とする。	蛍光検出の更なる高感度化、ナノ 粒子染色の多色化、病理診断の高 精度化、診断薬キットの開発の実 施項目を追加した。
【H26調整費③】 (4)X線治療	0.4	高精度治療に重要な治 療計画装置におけるがん 組織の動体追跡システム を改良する。	腫瘍の吸気・呼気などの呼吸性移 動に合わせた複数位置での待ち伏 せ照射(マルチゲート照射)技術の 高度化、および治療計画装置の実 用化に向けた線量計算アルゴリズム の改良を行った。

○加速財源等の投入実績



○中間評価結果への対応

指摘	対応
1 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。	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として決定して推進 した。
2 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、及びテーマ間での連携 がまだ十分ではない。	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 を図った。
3 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。	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 させた。

○情勢変化等への対応

■卒業・追加テーマの設定

- 市場動向を踏まえ、すぐにも実用化が可能と考えられるテーマについては卒業(H24終了)して、**企業主体の商品化又は応用研究に移行**。
 - ▶ 診断用RNA精製評価装置
- 医療動向を踏まえ、**適切なテーマを追加**(H25開始)。
 - ▶ がんなりやすさ診断(乳がんCNV)装置
 - ▶ エクソソームを利用した、大腸がん早期診断システム
 - ▶ 放射線増感剤

■プロジェクトの方向付け

- NEDO、プロジェクトリーダー、事業者間での密な対話を通じ、**企業の実用化に向けた方向付けを継続的に実施**。
 - ▶ 柔軟なマネジメントにより、PETプローブ**開発優先順位を設定**し、企業の実用化を後押し。
 - ▶ 放射線治療装置の**日米薬事申請へ向けた戦略を構築**し、FDA申請完了。技術トラブル対策を、NEDOと実施者が一緒になって検討して乗り越えるなど、企業の本気度を高めて推進。
 - ▶ 高輝度長寿命蛍光粒子について、**加速予算を用いた多色化実現**で、複数プローブの同時計測が可能に。

27

○情勢変化等への対応

■研究開発の前倒し

- 高精度X線治療機器の研究開発において、**加速財源等の投入による前倒し**により、プロジェクト期間中のFDA申請の完了を目標として研究開発を推進。

■テーマ間の連携強化

- 病理画像等認識技術の研究開発において、「1粒子」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、「**定量的病理**」テーマの**開発に活用**。

■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において、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積極的に意見交換**。
- 高精度X線治療機器の研究開発において、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実施。

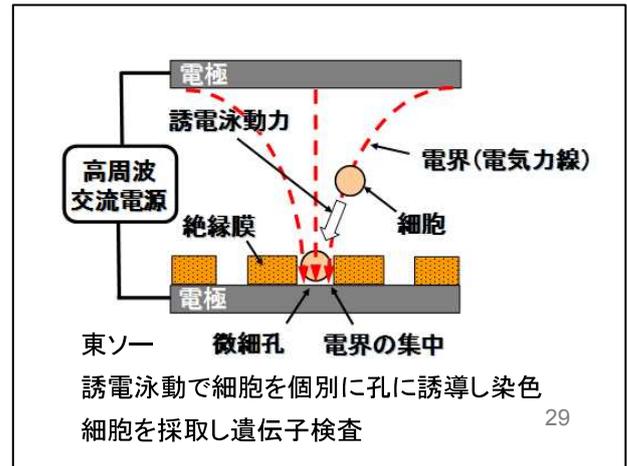
28

○成果の意義

(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 血液中のがん分子・遺伝子診断

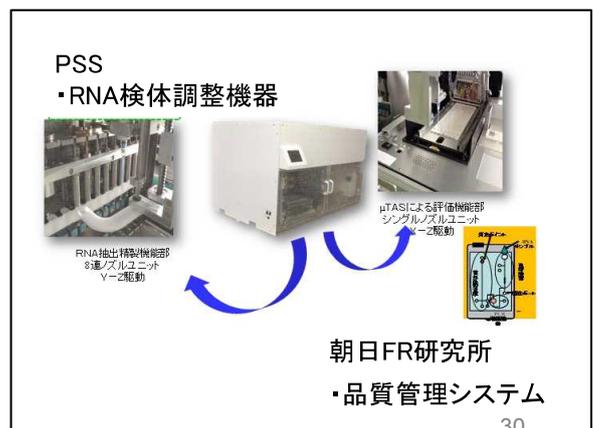
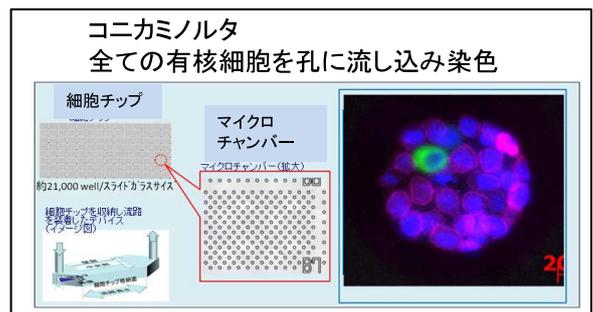
- ・ フローサイトメトリー・ソーティング・遺伝子診断方式完成(オンチップ・バイオテクノロジーズ)。
CD44陰性細胞を対象。
5ml血液検体で1ml中10個CTC検出。
肺がんで実証。細胞特性(EMTなど)検出(CellSearchなどEpCAM法より優秀)。
市販遺伝子測定キット利用で48種の遺伝子解析。
- ・ 東ソー: 誘電泳動法。CD45,CK, DAPI染色
- ・ CCDカメラ自動検出・自動細胞採取(群の評価でなく個別の細胞評価可能)



○成果の意義

(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

- ・ コニカミノルタ: 沈降法: 全有核細胞を独自チップで採取・スクリーニング。CD45,CK染色。(免疫細胞などの機能評価も可能)
- ・ プレシジョン・システム・サイエンス、朝日FR研究所(24年度で卒業): RNA測定用検体抽出・精製・品質管理自動調節システム(商品を市販)。

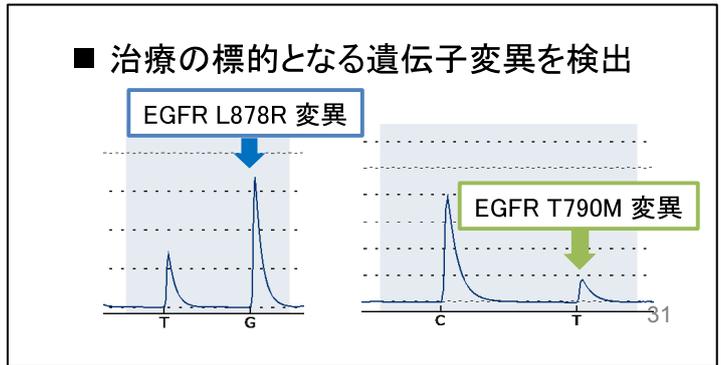
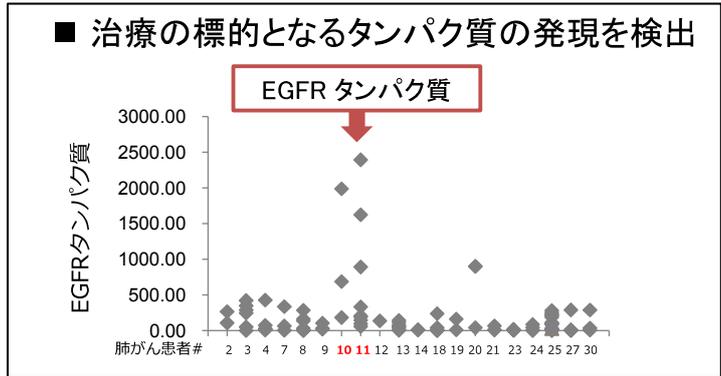
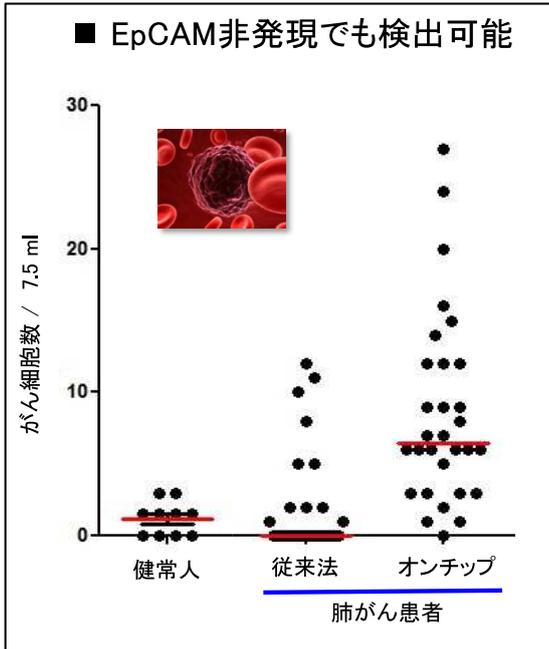


○成果の意義

”オンチップソート”の臨床成績

検体：血液 5ml。CD陰性細胞数計測。細胞中遺伝子検査。

1ml 中に存在する数個のがん細胞を検出可能。



○成果の意義

(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追加プロジェクト(25～26年度)

・血中エクソソーム：消化器癌で予後評価(塩野義製薬)、質量分析装置完成(iLAC)。

<p>国立がん研究センター</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血中エクソソーム測定による大腸がん診断 <p>エクソソーム 細胞から分泌される 微小な小胞</p>	<p>塩野義製薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・検査試薬開発 	<p>iLAC</p> <ul style="list-style-type: none"> ・卓上型質量分析装置開発
--	--	--

・乳がん素因遺伝子。自治体主導で715人検査実施・20年間フォロー。
陽性群より検診で乳がん一例検出(東洋紡、下関市)。

<p>山口大</p> <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子コピー数多型異常を測定(低価格) <p>感度 67% 特異度 80% 陽性的中率 20% 陰性的中率 97%</p>	<p>東洋紡</p> <ul style="list-style-type: none"> ・リアルタイムPCR検査機器・試薬開発
---	--

3. 研究開発成果について (1) 目標の達成度と成果の意義

○開発目標と達成度

(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

開発テーマ	主要目標	主要成果	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と技術検証のための臨床試験	非臨床検体において従来技術(セルサーチ・システム)と同等性、優位性を確認し、臨床検体(肺がん、乳がん)でも評価を行った。臨床検体より取り出したCTCで次世代シーケンサーによる変異検出に成功した。	◎
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	基本技術確立し装置を試作 臨床測定による実証	血液前処理からCTCの検出・採取までの技術を確認し、装置の試作を行い商品化に向けたプラットフォームが完成した。肺がん、乳がん、胃がん等で検証を実施。	○
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	CTC検出試作装置(プロトII)の完成し、CTC検出に適したデバイス、各種試薬キット、プロトコルの確立 臨床検体によるCell Searchシステムとの性能比較	100万個以上の細胞を整列できる細胞チップと細胞チップ4枚を処理できる試作装置を完成し、Cell Searchシステムより検出感度が高いことを示唆するデータを取得した。CTCのHer2タンパク発現解析のプロトコルを確立した。	○
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検証。	○

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」ほぼ達成、「×」未達

3. 研究開発成果について (1) 目標の達成度と成果の意義

○開発目標と達成度

(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

開発テーマ	主要目標	主要成果	達成度
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整機能の開発、遺伝子検査用検体評価機能の開発とこれらの機能を一体化した装置の開発	新抽出試薬を開発し生成時間のバッチ30分以下を達成した。	◎
小型診断用質量分析装置の開発によるエクソソーム診断	エクソソーム特異的マーカーのシーズ開発と、がん特異的エクソソーム分子の抗体作成、イムノアッセイ体型小型診断用MS機器プロトタイプの開発	大腸がんにおいて特異的マーカーの同定を行い、特異的な抗体取得に成功した。イムノアッセイ体型小型MS機器プロトタイプを完成した。	○
乳がん感受性評価システムの研究開発	乳がん患者DNA試料を収集し、乳がん感受性CNVデータベースを構築する。また、評価システムを開発する。	ほぼ目標数の試料を及びDNAを収集し、測定領域を1領域に絞り込んだ。高速で自動化の進んだ定量PCR装置を完成させた。	○

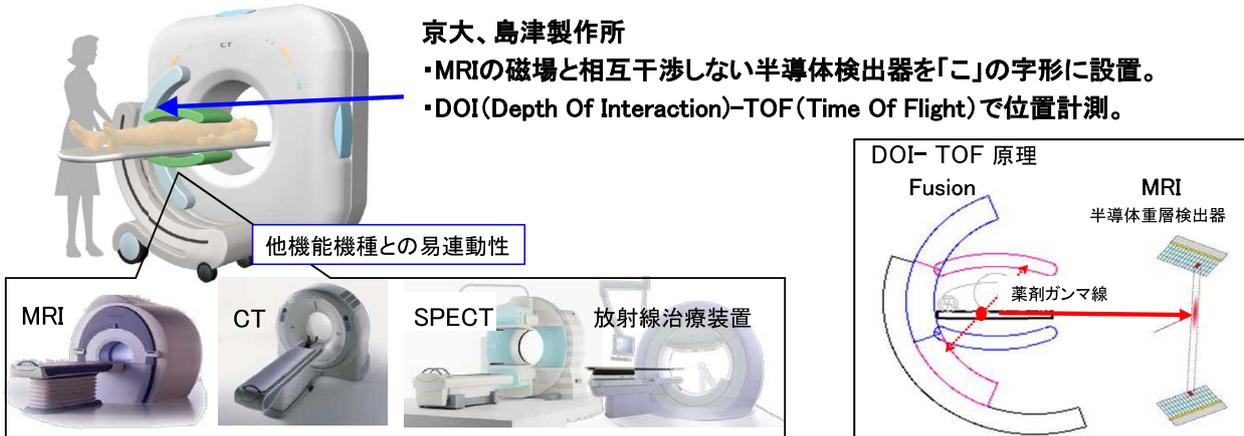
達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」ほぼ達成、「×」未達

○成果の意義

(2) 画像診断システムの研究開発

①フレキシブルPET完成(MRI、CT、SPECTとの併用)(島津製作所)。

- MRI高磁場対応の半導体検出器開発、DOI-TOF搭載。前臨床試験開始。
- 解析アルゴリズム完成。



○成果の意義

(2) 画像診断システムの研究開発

②分子プローブ:(日本メジフィジックス)

- 膵がんβ細胞のGLP-1Rプローブ完成。前臨床試験実施。
- 膵管がん用インテグリンプローブ、前立腺がん用PSMAプローブ、肺がん用EGFRプローブなど完成が間近。
- プローブ作成用の小型自動合成装置完成。



3. 研究開発成果について (1) 目標の達成度と成果の意義

○開発目標と達成度

(2) 画像診断システムの研究開発

開発テーマ	主要目標	主要成果	達成度
マルチモダリティ対応フレキシブルPETの研究開発	空間分解能2.5mm以下、時間分解能500psec以下のフレキシブルPETのプロトタイプ機を開発し、小動物用MRIと組み合わせた小動物PET/MRI画像の取得・評価	フレキシブルPETを試作し、空間分解能2.0mm以下、時間分解能平均499psを確認した。また、小動物MRIと組み合わせ、開発した分子プローブを投与した担がんマウスのPET/MRI融合画像の描出に成功した。	○
がんの特性識別型分子プローブの研究開発	膵がん・肺がん・前立腺がん・低酸素環境について、それぞれの病態メカニズムと治療法特性に立脚した、治療法選択に結びつく分子プローブの開発とそれらのインビボイメージングに足る標的分子への親和性・特異性の評価	膵がん、肺がん、前立腺がん、低酸素環境に対して、それぞれGLP-1Rと $\alpha v \beta 6$ インテグリン、EGFRとPI3K、PSMA、低酸素環境を標的としたPET用分子プローブを開発し、標的分子への高い親和性・特異性を見出した。	◎
	肺がん、膵管がん、低酸素環境を標的とした分子プローブで、担がんモデル動物を用いたPETイメージングにより標的-非標的組織比3以上のプローブの開発	EGFR標的肺がんのプローブ、 $\alpha v \beta 6$ インテグリン標的膵管がんのプローブ、HIF-1と低酸素環境を標的としたプローブにおいて、担がんモデル動物を用いたPETイメージングで、腫瘍-非腫瘍組織比6、5、3を達成。	○
	前立腺がん、インスリノーマを標的とした分子プローブにおいて、プロジェクト終了後速やかに院内臨床試験を開始できるレベルのデータの取得および体制作り	PSMA標的前立腺がんプローブ、GLP-1R標的インスリノーマプローブの安全性の確認、自動合成化に成功した。安全なPET臨床研究を推進するための体制を整備した。	○

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」ほぼ達成、「×」未達

3. 研究開発成果について (1) 目標の達成度と成果の意義

○成果の意義

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

① 定量的病理診断(日本電気)

東京工業大、慶應義塾大、埼玉医科大、日本電気

- e-Pathologist(日本電気)の自動解析システムを改良し染色補正・分光特徴解析アルゴリズム搭載。
消化器癌で病理診断結果と良い一致率。
- 肝細胞癌の自動診断用指標を確定(肝がん見落とし率:8.66%)。



自動診断システムと臨床医との判定一致度

生検標本	88%
手術標本	91%

肝細胞がん診断システム

(細胞核・核クロマチン形態特徴)



	平均	分散	中央値
面積	129.48	9352.08	94.96
周囲長	39.67	176.06	36.54
IDG特徴量1	0.008643	0.000038	0.00647



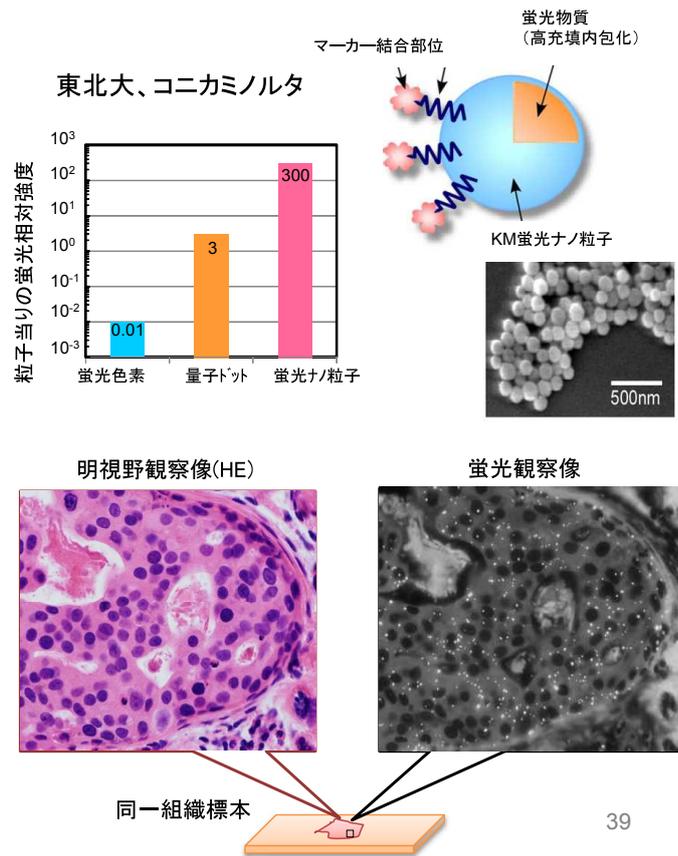
	平均	分散	中央値
面積	191.33	19870.69	143.36
周囲長	49	336.48	44.74
IDG特徴量1	0.012663	0.000082	0.009644

○成果の意義

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

② 蛍光ナノ粒子: (コニカミノルタ)

- 従来Q-dotの100倍(DABの1万倍)輝度。標的1分子を識別可能。
- 数分子同時測定可能。HE同一標本染色(通常顕微鏡の光源切替で観察可能)。
乳がんで実証試験(Her2など数種類の抗体結合キットを発売予定)。



○開発目標と達成度

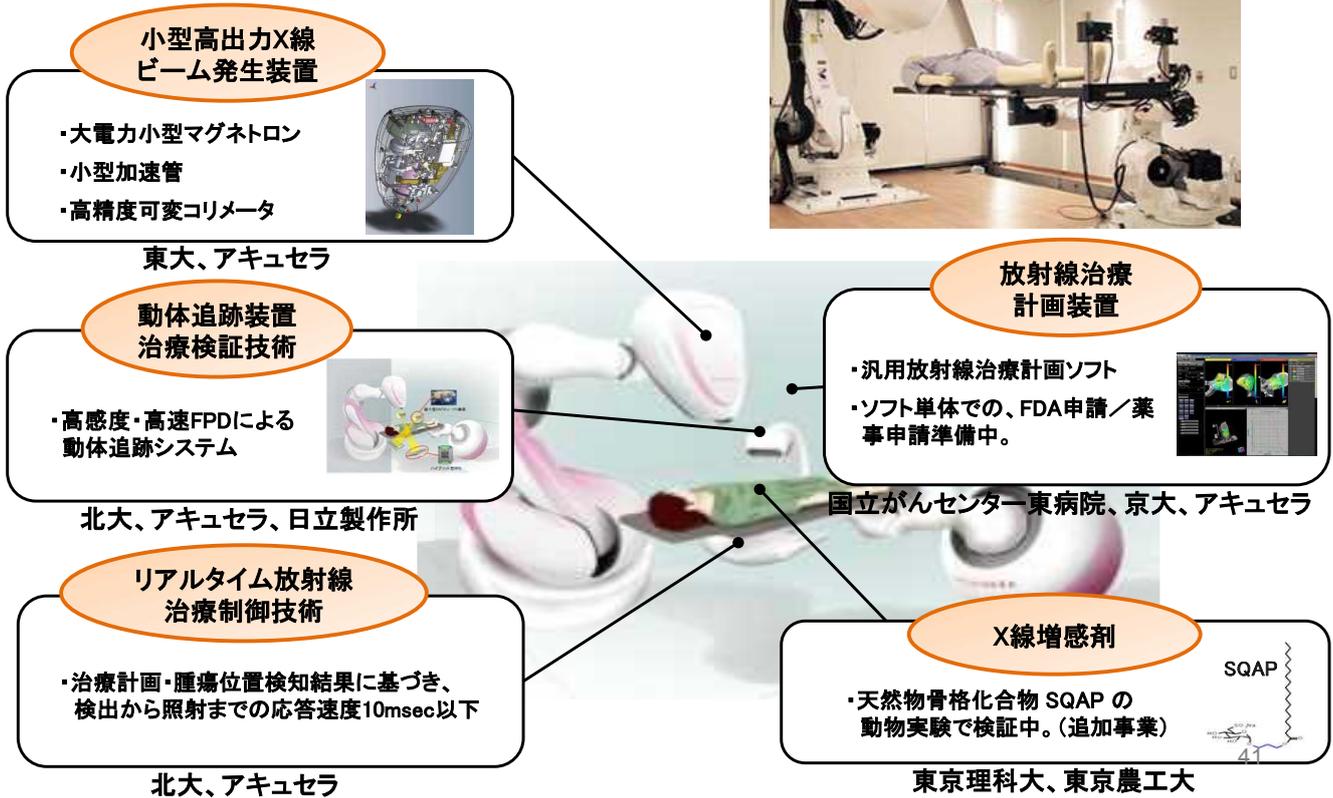
(3) 病理画像等認識技術の研究開発

開発テーマ	主要目標	主要成果	達成度
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	早期診断を目的とした症例病理画像(デジタルスライド)データベース構築	肝臓HE染色標本を含む3500枚程度のデジタルスライドを収集し、診断情報、臨床情報等を蓄積した。	◎
	定量病理診断支援に必要な要素技術の確立	病理標本画像の色ばらつき補正、細胞核/組織識別・特徴量を算出するための要素技術を確立した。	○
	肝がん診断支援ソフトのプロトタイプ構築	プロトタイプを構築し700件程度の臨床検体を用いて性能を検証したところ、目標の検出精度が得られ、臨床評価に耐えることを確認した。	○
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	高輝度ナノ蛍光粒子の開発、汎用顕微鏡による検出・定量技術の確立	輝度、耐光性等の仕様を満足し、かつ市販量子ドットの100倍以上の蛍光強度を持つ蛍光ナノ粒子を開発に成功、汎用顕微鏡で目視確認できる高輝度化を達成した。	◎
	1粒子蛍光ナノイメージング技術の臨床適用価値の検証	免疫組織化学染色の粒子数が、FACS法によるHER2分子数と高い相関性を示すことを見出し、臨床適用できることを確認した。	◎
	蛍光粒子の多色蛍光発光、検出・定量技術確立	多色粒子の開発を行い、多重染色可能な抗体一粒子結合技術の開発に成功したことにより、多マーカー検出ニーズに対応可能となった。	○

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」ほぼ達成、「×」未達

○成果の意義

(4) 高精度X線治療機器の研究開発



○成果の意義

(4) 高精度X線治療機器の研究開発

① X線治療機器システム(アキュセラ、日立製作所、サイバネットシステム)

- ・360度4次元照射を可能とする軽量小型X線治療器完成。
 国産初大電力マグネトロン、ナロービーム加速管、ビーム制御システム、イオンチャンバ線量器で線量をリアルタイムモニターし照射線量制御。強度10Gy/min。3~30mm連続可変コリメータ。
- ・動体追跡システム完成(ハイブリッド型フラットパネル使用)
 埋め込み金マーカー利用で2カ所待ち受け照射。マーカー追跡精度1mm。
- ・ロボット型治療機器システムの国内外の認可申請。
 CygneX-V1.0(X線治療器のみ)は26年度にFDA申請済、27年度にPMDA申請予定。
 CygneX-V2.0(動体追跡搭載)は29年度にFDA、30年度にPMDA申請予定。
- ・治療計画完成:粒子線治療装置にも応用可能(既に山形大粒子線装置に納入)。

② 放射線治療の低侵襲性・治療効果を高める放射線増感剤の開発
 (東京理科大、東京農工大、北里大、バイタル)

低分子化合物の前投与による放射線治療効果の促進を図るもので、犬を用いた実験で腫瘍体積減少・CT値低下などの効果(更に検討が必要)。

○開発目標と達成度

(4)高精度X線治療機器の研究開発

開発テーマ	主要目標	主要成果	達成度
高精度X線治療機器の研究開発	高精度X線治療器各機能部のプロトタイプ作製	X線治療機器の機能デバイスである小型高出力X線ビーム発生装置、フラットパネル型動体追跡装置、治療計画装置、ならびに治療計画検証システムを開発、それらを統合し高精度X線治療機器(CygneX)のプロトタイプを完成した。	◎
	高精度X線治療機器(基本機能搭載版)のFDA申請	基本性能搭載版CygneX IIについてFDA申請を完了した。また、性能向上版CygneX IIのデータ取得も進めており、再来年度中のFDA申請を目指す。	○
放射線増感剤の開発	ヒト治験に向けた放射線増感剤SQAPのイヌがん患畜に対する有効性評価	ビーグル犬を用いた安全性試験の結果、一般状態・血液検査上の問題は認められなかった。また、SQAPとTomoTherapyを併用した動物臨床試験の結果、自然発症例においてもSQAPの増感効果が認められることが示唆された。	○

達成度:「◎」大幅達成、「○」達成、「△」ほぼ達成、「×」未達

○特許・論文発表等の実績

(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

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願(うち国際出願)	0	10	10(6)	7(4)	7(4)	34(14)
論文(査読付き)	0	3	0	2	3	8
研究発表・講演	0	1	8	15	17	41
新聞・雑誌等への掲載	0	0	0	6	10	16

(2)画像診断システムの研究開発

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願(うち国際出願)	1(0)	7(4)	10(5)	22(7)	18(10)	58(26)
論文(査読付き)	3	11	5	12	11	42
研究発表・講演	14	25	31	31	22	123
新聞・雑誌等への掲載	0	0	0	0	0	0

3. 研究開発成果について (2) 知的財産権等の取得及び標準化の取組、(3) 成果の普及

○特許・論文発表等の実績

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願(うち国際出願)	5(2)	15(9)	6(4)	19(4)	3	48(19)
論文(査読付き)	2	5	11	12	6	36
研究発表・講演	17	19	20	16	20	92
新聞・雑誌等への掲載	1	12	0	0	0	13

(4) 高精度X線治療機器の研究開発

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願(うち国際出願)	0	0	5(2)	1(1)	1	7(3)
論文(査読付き)	0	1	1	0	1	3
研究発表・講演	2	9	13	9	6	39
新聞・雑誌等への掲載	0	0	4	1	1	6

45

3. 研究開発成果について (2) 知的財産権等の取得及び標準化の取組、(3) 成果の普及

○特許・論文発表等の実績

全体((1)～(4)の合計)

	H22	H23	H24	H25	H26	合計
特許出願(うち国際出願)	6(2)	32(13)	31(17)	49(16)	29(14)	147(62)
論文(査読付き)	5	20	17	26	21	89
研究発表・講演	33	54	72	71	65	295
新聞・雑誌等への掲載	1	12	4	7	11	35

○本プロジェクトにおける「実用化・事業化」の考え方

実用化：当該研究開発に係る試作品、サービス等の目標指標が達成されること。
事業化：当該研究開発に係る製品が発売されること。

本プロジェクトでは、予後の悪いがん種を対象に、更なる早期段階での診断と、より多くの患者に対する低侵襲治療により、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た。

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ことが必要。

さらに、効率的に早期がんを治療することが不可欠。

○成果の実用化・事業化の見通し・取り組み

(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健康診断で判定できる血中循環がん細胞検出システム

簡便でかつ高純度なCTC検出装置：**オンチップ・バイオテクノロジーズ**

短時間の測定でがん細胞を1細胞単位で検出可能な装置：**東ソー**

検体の取扱い・性状に依存しない高感度なCTC検査装置：**コニカミノルタ**

- ・いずれも測定機器完成し症例数を増やして臨床試験を実施中。
- ・臨床試験の結果に応じて数年中に薬事承認、保険収載を受け、事業化に移行予定。
- ・EpCAMを表面抗原としないCTCに対しても検出が可能のため、市場拡大を期待。

②遺伝子解析用の検体調製・評価システム。

- ・欧州における遺伝子診断前処理法の標準化、及びその趨勢を鑑み、**プレシジョン・システム・サイエンス**、**朝日FR研究所**が本事業で開発したシステムを市場に投入。

③・エクソソーム測定：**塩野義**及び**iLAC**が診断事業の開始と測定機器の発売を予定。

- ・乳がん素因遺伝子検査：既に**下関市**で検査事業開始。**東洋紡**が測定機器を作成。

○成果の実用化・事業化の見通し・取り組み

(2) 画像診断システムの研究開発

①がんの性状を診断できる画像診断システム

- ・ **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。

②がんの特性識別型分子プローブ

- ・ 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**により医薬品として市場に投入される見通し。
- ・ 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年度の上市も可能に。
- ・ PET検査の更なる普及に期待。

○成果の実用化・事業化の見通し・取り組み

(3) 病理画像等認識技術の研究開発

①効率的・定量的な確定診断が可能な病理診断システム

- ・できるだけ早期に **日本電気**が今回の成果をe-Pathologistに統合し事業を展開する。
- ・本システムの他領域がんへの応用を推進する。

②1粒子蛍光ナノイメージングシステム

- ・ **コニカミノルタ**よりHer2 など数種類の測定用キットが提供される見通し。
- ・新たな病理診断指標を形態及び分子の観点から提供し、個別化医療の実現に寄与。
- ・病理情報の共有化、保存、管理に寄与。
- ・治験や新薬開発などへの展開を期待。

○成果の実用化・事業化の見通し・取り組み

(4) 高精度X線治療機器の研究開発

○効率的に早期がんを治療するためのX線治療装置(CygneX)

- 基本機能を有するバージョン1について、プロジェクト期間内にFDA申請を完了し、今後、国内薬事申請を予定。現在米国でのプリセールス活動開始、FDA承認(今年9月予定)後、米国ASTRO(米国放射線治療学会)にて装置発表予定。
- 引き続き、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動体追跡システム(日立フラットパネル活用)を搭載したバージョン2の統合試験、FDA・薬事申請を進め、アキュセラからの早期上市を目指す。
- 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、さらに早期のがんが今後数多く見つけられることにより、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を期待。
- 米国ではクリニックでX線治療を行うことが一般的であるが、国内でも放射線治療のみのクリニックが増えており、クリニックへのX線治療装置導入を促すことで、国内でのX線治療の普及に寄与できる見込み。

51

プロジェクト成果

- CTC濃縮・採取装置
“Onchip CTckit, Onchip Sort”
- RNA自動精製装置
- エクソソーム測定装置
- 乳癌素因遺伝子検索

EpCAM非発現がん種も検出



- 病理標本デジタル化・自動診断
“e-Pathologist”
- 高輝度ナノ粒子

病理組織標本のデジタル化・自動診断
従来Q-dotの100倍の輝度のナノ粒子



“フレキシブルPET”
隣がんプローブ

MRI,SPECTなど既存装置に接合可能
DOI-TOF 位置測定機能搭載



- 高線量ピンポイントX線治療装置
“CygneX”
- 動体追跡装置
- 汎用治療計画ソフト

高線量ピンポイント追跡照射システム
(FDA申請準備中、国内薬事申請予定)



これらの成果が効果的に統合され更に有効な
がん診断・治療が展開されることを期待

52

参考資料 1 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」(事後評価)分科会
議事録

日 時 : 平成27年7月31日(金) 10:00~17:30

場 所 : 大手町サンスカイルーム A室

出席者(敬称略、順不同)

<分科会委員>

分科会長	久保 敦司	公益財団法人 日本アイソトープ協会 副会長
分科会長代理	荒木 不次男	熊本大学 大学院生命科学研究部 医用画像学分野 教授
委員	荒野 泰	千葉大学 大学院薬学研究院 分子画像薬品学研究室 教授
委員	高村 禅	北陸先端科学技術大学院大学 マテリアルサイエンス研究科 教授
委員	西村 伸太郎	ImaginAb Japan 株式会社 代表取締役
委員	畠 清彦	公益財団法人 がん研究会有明病院 血液腫瘍科 部長
委員	矢野 博久	久留米大学 医学部 病理学講座 主任教授

<推進部署>

山崎 知巳	NEDO ロボット・機械システム部 統括主幹
福井 和生	NEDO ロボット・機械システム部 主査

<実施者※メインテーブル着席者のみ>

加藤 紘 (PL)	山口大学 名誉教授
洪 泰浩 (SPL)	和歌山県立医科大学 内科学第三講座 講師
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
宮本 直樹	北海道大学病院 放射線治療科 助教
岡田 尚大	コニカミノルタ株式会社 事業開発本部 事業開発部 第4開発グループ 第2プロジェクト 技術開発担当リーダー
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
森本 篤史	東ソー株式会社 ライフサイエンス研究所 主任研究員
北村 圭司	株式会社島津製作所 基盤技術研究所 放射線デバイスユニット 主幹研究員
天満 敬	国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部 放射性同位元素診断研究室 室長
松本 博樹	日本メジフィジックス株式会社 研究開発推進部 マネジャー
山口 雅浩	東京工業大学 大学院総合理工学研究科 物理情報システム専攻 教授
上條 憲一	日本電気株式会社 医療ソリューション事業部 シニアマネージャー
坂口 謙吾	東京理科大学 総合研究機構 教授
田辺 英二	株式会社アキュセラ 代表取締役社長

<評価事務局等>

長谷川 健太 NEDO 技術戦略研究センター 研究員
保坂 尚子 NEDO 評価部 統括主幹
渡邊 繁幸 NEDO 評価部 主査

議事次第

【公開セッション】

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

【非公開セッション】

6. プロジェクトの詳細説明
 - 6.1 血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発
 - 6.2 画像診断システムの研究開発
 - 6.3 病理画像等認識技術の研究開発
 - 6.3.1. 定量的病理診断を可能とする病理画像認識技術・解析システム
 - 6.3.2. 1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システム
 - 6.3.3. 質疑
 - 6.4 高精度 X線治療機器の研究開発
7. 全体を通しての質疑

【公開セッション】

8. まとめ・講評
9. 今後の予定、その他
10. 閉会

議事内容

【公開セッション】

1. 開会、資料の確認
 - ・久保分科会長挨拶
 - ・出席者の紹介（評価事務局、推進部署）

- ・配布資料確認（評価事務局）
- 2. 分科会の設置について
研究評価委員会分科会の設置について、資料1に基づき評価事務局より説明。
- 3. 分科会の公開について
評価事務局より資料2及び3に基づき説明し、議題6.「プロジェクトの詳細説明」、議題7.「全体を通しての質疑」を非公開とした。
- 4. 評価の実施方法
評価の手順を評価事務局より資料4-1～4-5に基づき説明した。
- 5. プロジェクトの概要説明
 - 5.1 「事業の位置付け・必要性」及び「研究開発マネジメント」
「研究開発成果」及び「実用化・事業化に向けての見通し及び取り組みについて」
 - 5.2 質疑応答
推進部署の担当者及び実施者より資料5に基づき説明が行われ、その内容に対し質疑応答が行われた。

【久保分科会長】 細かい技術の詳細は午後のセッションで議論します。ここでは、事業の位置付けや進め方について、総論的なことについての質問をお願いします。

【島委員】 島です。評価について、◎、○、△、×と記号があります。記載されたものに△、×は1つもありません。それはよいのですが、「大幅達成」と「達成」の違いはどのようにしていますか。この評価を誰がつけたのか、また、どのような違いがあるのか教えてください。回答は一般論で結構です。

【加藤 PL】 数字の基準があるわけではありません。達成目標をどの程度クリアしているか、印象として、サブプロジェクトリーダーの意見を中心にまとめました。

【島委員】 ありがとうございます。プロジェクトの成果として、高線量ピンポイントの追跡照射システムが国内薬事申請予定、FDA 申請準備中と書かれていると、私ども臨床家は大幅達成に近い、非常によいと思います。しかし、評価は○です。一方、CTCには◎がついています。コニカミノルタの方も来られているのでお聞きしますが、商品化したので大幅に達成したのか、それとも、保険償還、もしくは薬事で認められ、患者に使用し、実際に保険で認められたので大幅達成としているのか。これはどのように考えているのでしょうか。

たくさんの検査会社、機器メーカーが多く検査を出しています。臨床家が研究費を取得して趣味で出すことはできるのですが、患者に結果を返す、かつ治療法を変えるまでのものを出せるかと言うと、そうではありません。この辺の目標がどうなっているかという質問です。

【加藤 PL】 一般論としてご説明します。NEDOの事業としてどこまでやるか、その範囲は、PMDA（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）との兼ね合いもあるため微妙です。臨床治験を行い、極端に言うとも医療保険に収載される。それはNEDOの行う範囲から少しずれていると思います。その前の、臨床研究まで持っていてもよい、少なくとも動物検証まで行ったという段階まで行けば、NEDOのプロジェクトとしては成功だと思います。動物実験まで持っていくと、少なくとも形ができたということになります。機器もばらばらに置いてあるのではなく、1つの形としてまとめ、いつでもどうぞというところまで行けば、それは事業化ということでは達成ではないか。はっきりした数字を言うことはできませんが、私はそのような印象を持っています。

【島委員】 ありがとうございます。そうすると、例えば機器メーカーが検査方法を開発してできるようになった。しかし、一般の病院に受け入れられるには、メーカーと病院の間に検査会社が入らないといけないということになりますか。

【加藤 PL】 検査に関しては、検査会社が入ります。

【梶委員】 わかりました。臨床試験を行ったという記載が主要成果としていくつか書かれています。今の説明から判断すると、これは PMDA に相談することなしに行ったということですね。つまり、承認を取るための臨床試験ではなく、研究の中でのバリデーションか、もしくは検証試験として行ったもので、届出をしたものではないということですね。

【加藤 PL】 例えば CTC の検査は、臨床検査といいながら、患者に行うのではなく、各施設の中の倫理委員会などの部署を通した検体で行っていると思います。

それから、佐治先生の画像診断システムは FDG を薬剤として使用しています。この薬剤は従来から使用されているものです。その薬剤を使って新しい PET で測定したということです。

【梶委員】 ありがとうございます。私が改めて申すまでもありませんが、Cell Search が日本で保険償還を目指しましたが、残念ながら失敗しました。私たちは Veridex や Johnson & Johnson にたくさんの提言をしたのですが、彼らは PMDA の許可なしに臨床試験をやりました。PMDA は最初に薬事相談を行ってから臨床試験を行わないと、結果が出ても認めない、もしくは審査を遅らせるということがあります。せっかくだらうのであれば、初めに相談して、PMDA にこういう設計でよいと認めてもらったほうがよいと思ったので発言しました。

【加藤 PL】 ご指摘の通りです。最終的に PMDA を通してもらう必要があるため、PMDA の審査をしている佐久間先生にも委員に入ってもらっています。そういうところはサブプロジェクトリーダーの先生方は心得て進めていると思います。

【NEDO：山崎統括主幹】 NEDO の予算も、PMDA との事前戦略相談の経費を委託費の対象にしています。

【梶委員】 ありがとうございます。

【久保分科会長】 ほかに。

【西村委員】 今の議論に関連して、会議の冒頭、言葉の定義として、実用化とは何か、事業化とは何かという説明がありました。私は、臨床に入ったということもきちんと定義すべきだと思います。これは治験なのか、医師主導型の臨床研究に入っているのか、曖昧な部分があるという印象を与えますので、表現に気がつけたほうがよいと思いました。

【加藤 PL】 ご指摘の議論はありませんでしたが、プロジェクトリーダーとしては、NEDO の事業ということで、医師主導であれば行ってほしいと言いました。CTC の研究はそうです。医師主導の研究で行うことができるので、臨床研究といっても、いわゆるフェーズ I、II、III とは違うという感覚で議論しながら進めました。先生がご指摘されるように、具体的にそれを文字にしていくことは、今から NEDO の中で考えていくことだと思います。

【久保分科会長】 私から1つお聞きします。加藤先生が言われた「超早期診断」の「超」とは何でしょうか。先ほどの説明では、場合によっては 1cm 以下と言われました。とにかくぼやっとした、小さな、早いがんという意味で使っていると思いますが、これがプロジェクト名の最初に来ています。この名称を使用すると、大変すばらしい診断法というイメージを一般の方は受けるおそれがあります。もちろん早いがんを見つけることは大事ですが、治療に結びついた性状診断等も含めて、とにかく早く、精度の高い診断を行うことが目的なので、それに合ったテーマ名をつけたほうがよいと思います。もうプロジェクトが終了しており、今言ってもとって思っていました、なかなか言いにくく、今まで来てしまいました。

【加藤 PL】 ありがとうございます。プロジェクトリーダーとして、責任ある立場でこのようなことを言うのは恐縮ですが、私がプロジェクトリーダーになったとき、超早期診断という公募の採択は終わっていました。最初に「超」とは何だと真剣に議論しました。ご指摘のとおり、具体的に一般の人にも

こういうことだというイメージがわかればよいと思います。ただ、サイズだけではだめだという指摘はこの議論の中でも出てきました。早く見つける、治療の選択あるいは悪性度も含めて、全部引くべく早く見つける、それで「超」とつける。これは、こういうプロジェクトを構成するときの命名を誰がどのように行い、そして募集するかということにも絡んできますので、みなさんの意見を参考に検討してほしいと思います。

【梶委員】 援護するわけではありませんが、私は「超」という言葉はよいと思います。「ひかり」が登場したときに「超特急」と「超」がついた。今までの特急に比べて2倍ぐらい早いので「超」をつけて「超特急」にした。「超々特急」とリニアにはつけていませんが、そうなっています。先生はサイズだけではないと言われましたが、サイズは大きな問題です。今のPET/CTでは1cm、もしくは治験で7mm、5mm以下に切ることはできません。技術上、それより小さい段階で見つければ超早期でよいと思います。現時点で私たちが実臨床で早く見つかったと言っているのが0.5、0.7、1cmの段階です。それより早ければ超早期で一般の国民にわかりやすいと思います。

【矢野委員】 私の認識は大きさではありませんでした。これまでの診断方法でも早期に診断できる手法がいろいろあります。それを超える新しい早期の診断法を樹立するのが目的だと思っていました。早期がんを見つけるのではなく、がんをいかに早く見つけるかがテーマです。がんの大きさは種類によっても違います。これまで以上に早期に見つける手法を確立するという意味で、「超」とつけるのはよいと思っていました。

【久保分科会長】 そういう趣旨で進めていることは間違いありませんが、プロジェクト名にそのテーマがうまく表現ができていないかということです。その点はもう一回検討してほしいと思います。

【NEDO：山崎統括主幹】 一言だけ、ステージIからIVまで進んでいくに従って死亡率が高まるのは、どの種類のがんでも言えることです。特に深部のがんはそうだと思います。そういうがんを、ステージIIIよりもIIで、IIよりもIで発見する。そのように早期に発見する、また早期に治療することでがんによる死亡者を減らすというコンセプトで始めました。先ほどの議論で出てきたサイズの問題は、「超」という特徴的なネーミングになっていたために、取っかかりとして、そういう議論が必要だったということだと思います。

あと、「超早期」のネーミングは、プロジェクトが開始当初からそういう名前になっていました。経産省の予算要求の段階で、これまでとの違いを明確にするために、先ほど梶委員が言われたと同じ感覚で名づけたということはあるようです。いずれにしても、これまで以上に早期にがんを発見するというところを念頭に進めてきたと理解しています。

【矢野委員】 私の解釈では、いろいろ読ませていただいて、がんを初めて見つけるだけではなく、再発したのもできるだけ早く見つけるという意味合いもあると思います。例えばCTCも、そういう意味合いで大事と思っていました。そういう意味でも、大きさは余り当てはまらないと思います。

【久保分科会長】 わかりました。確かにそのとおりですね。

【荒木分科会長代理】 先ほどから実用化、事業化の話が出ています。NEDOの研究費は額が大きく、製品をつくることや、新しい技術開発を行うことを目的にしています。つくった後の実用化・事業化について、どこまでNEDOが面倒見るのですか。きょうの話では、研究が終わったところでこの計画自体が終了するということでした。今後予算の中で実用化・事業化を含めたサポートができるのかをお聞きします。

【NEDO：山崎統括主幹】 今回は委託事業として、プロジェクト形式で5年間にわたり進めてきました。産学連携で進めることで、大学や国の研究機関の研究成果を企業で実用化・事業化する、その橋渡しを行うことが中心になっています。その後については、助成事業などで、企業単体に対して補助金を出して実用化を加速することになります。ただ、最近大企業向けのそういう補助制度が減っており、

どちらかという中小ベンチャー系の助成制度が多くなっています。

【西村委員】 がんの疾患領域は社会ニーズも高く、今後も注力していくべき領域だと思います。この NEDO の成果をもとに、次に AMED にどのようにつなげていくのか。その辺はどのように考えていますか。これを単にぱっと終わらせるのではなく、さらに発展させるためにどのようにつないでいくのか。その辺りの考えを聞かせて下さい。

【加藤 PL】 このプロジェクトのプロジェクトリーダーとして言うことの範囲を超えていると思いますが、現実に私が知る範囲では、この中の成果をまとめて新しいプロジェクトとして動いているものや、AMED に移管しているものがあると聞いています。私は AMED にもかかわっていますが、AMED で取り上げるものの中には、このような手術的なことも含めて、いろいろなアイデアで、どのようにプロジェクトをつくっていくか、今から議論が行われていくと思います。具体的にこれがこうと説明できる知識はありませんが、きっと活かされると思います。

【NEDO：山崎統括主幹】 AMED が今年 4 月に発足するに当たり、実施機関がどこかということとは別に、国では予算要求を当然考えます。がんプロジェクトについては、計画が完了する年がたまたま、AMED が発足する年に当たったため、一旦ここで終了という形になりました。今後 AMED でこのプロジェクトで得た研究成果を使い、さらに実用化を後押ししていくということはあると思います。これとは別に、例えばがんセンターが行っているプロジェクトをそのまま AMED に引き継いだケースもあります。がんの研究開発は継続的な支援を国として行う必要があるため、その時々状況、考えによって、新しい提案が出てきます。

【西村委員】 ありがとうございます。期待としては、この NEDO のプロジェクトには開始当初から企業が入っており、事業戦略まで考える出口に近いものになってきたと思います。AMED に入った場合に出口への期待が非常に大きいので、継続して、確固たるアウトカムを出すためにも、この発展形として検討してほしいと思います。

【NEDO：山崎統括主幹】 ありがとうございます。ちなみに、今日は AMED の方々もオブザーバーとして参加していただいています。彼らは NEDO のバイオ・医療部で本プロジェクトを担当していた職員です。彼らも今話を聞いていますので、今後考えてくれるだろうと思っています。

【西村委員】 特にこういう医療機器や薬剤は、レギュレーションや知財戦略をどうしていくかなど、いろいろ複雑多様な課題があります。AMED が扱うのに適した課題であるため、期待しています。

【久保分科会長】 ありがとうございます。ほかにもご意見、ご質問があると思いますが、時間が参りましたので、この程度にしたいと思います。この後、午後に詳細な内容の説明がありますので、その際にも質問等していただければと思います。概要説明についての質疑はこれで終了します。

【非公開セッション】

6. プロジェクトの詳細説明

省略

7. 全体を通しての質疑

省略

【公開セッション】

8. まとめ・講評

【久保分科会長】 審議が終了しましたので、各委員の皆様から講評をいただきます。委員の皆様、2 分程度の講評をお願いします。矢野委員から始めて、最後に私にしますので、よろしくお願いします。

【矢野委員】 久留米大学の矢野です。私は、本日初めて NEDO の評価委員に参加し、非常に勉強になりました。今朝、NHK の番組に京都大学の山中教授が出演されていました。その番組の中で山中教授は、「留学先で学んだことは、自分の指導者が vision and working hard が非常に大事であると言われたことである。VW ということで、日本人は working hard は得意だが vision は苦手である」と言われていました。直接関係ないことを最初に言って申しわけないのですが、今日思ったのは、NEDO の今回の超早期のがん発見のプロジェクトは、素晴らしいビジョンを持った計画を立てている。血液、画像、病理、こういったものを駆使して早くがんを見つけるという、素晴らしい切り口で研究が行われたということです。最後の治療も、新しい日本発の機械ができると思い、わくわくしながら聞いていました。

私が重要だと感じたのは、最初に加藤プロジェクトリーダーが言われた「本プロジェクトにおける『実用化・事業化』の考え方」の中で、「本プロジェクトでは、予後の悪いがん種を対象に、更なる早期段階での診断と、より多くの患者に対する低侵襲治療により、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た」と書いてあったところです。予後の悪いがん、例えば膵臓がんは非常に予後が悪く、早期発見が難しい。その一方で、さほど早期に見つけなくてもよいがんもあります。今回のこのプロジェクトで私が思ったのは、エクソソームや膵がんを早期の段階で見つけることができる機器が今後早期に応用されれば、本当に役に立つということです。

今後の実用化・事業化に向けて重要なことは、日本人は working hard なのでなかなか健診にも行かないし、時間がない。そのため、短時間でがんの診断を可能にする方法が重要になってくると思います。今回、素晴らしい機械がたくさんつくられています。そういったものが全国に早くディストリビュートされて、気安く国民が利用できる環境が整備されたらよいと感じました。

抽象的な総評で申しわけありませんが、全体的な総評として私が感じたことはそういうことです。

【西村委員】 私は中間評価のときからおつき合ひさせていただいています。今日説明を聞いて、中間評価の後かなり進展したという印象を持ちました。in vitro から始まり、各デバイス、vivo の画像診断、そしてがん治療という4つのグループがあり、幅の広い、かつ適切なテーマ設定でした。また、各一線の企業・アカデミアが連携し、出口を志向したプロジェクトでした。既にいくつかは市販のめどがついた、あるいは市販しているということですので、全体としては非常に成果があったと思います。

ただ、今後の事業化を見据えると、もう少しグローバル戦略、日本国内の市場だけではなく、世界に打って出るための戦略が必要です。医療機器や薬剤は国ごとにレギュレーションや環境が異なるため、どのように進めていくか、知財も含めて検討が必要です。各要素技術はかなり尖ったものを創出できたと思いますので、問題は横串です。その横串の部分は、今後、AMED で総合的にがんをどうしていくかといった戦略が練られていくと思います。その AMED の活動に期待したいと感じました。

【高村委員】 北陸先端大学の高村です。私は今回初めてこのプロジェクトの内容を聞きました。4つの大きな柱、血中分子・遺伝子診断、画像診断、病理診断、X線治療がある。最初の血中分子・遺伝子診断は、最初3つの似通ったテーマを選び、途中で入れかえた。これだけでは、余りフォーカスしていない印象を受けますが、この分野は非常に変化が激しいため、10年たつと何もかも変わってしまうことがあります。5年たつと、始めた当時は最先端だった技術が、途中でほかの技術に追いつかれたということもよくあります。そのような中で、最初に3つテーマを選び、途中で入れかえて、アップデートなものを絶えず中心に持ってくるという今回のやり方は、ある意味評価できると感じました。ほかのテーマに関しては、ある程度大きなものを開発しているため、長い時間をかけた研究が大事だと思います。ほとんどのテーマが当初の目標を達成し、既に商品になっているものもあるので、プロジェクト全体としては成功したと思います。

この後、マーケットに出していくというフェーズに入ります。このプロジェクトだけではなく、多

くのプロジェクトがそうだと思いますが、実際にマーケットに出ないと、一般の方々は、こういう成果があることになかなか気づきません。マーケットに出すには法律的な問題などいろいろあるのは重々承知していますが、これだけ尖ったよい技術ができたので、マーケットを意識する前に、ある程度一般の方々に知らせることを考えるとよいと思います。がんは誰にとっても重要なテーマです。がんを超早期に発見し、治療することは一般の方々にも関心が高いと思います。逆に、一般の方々に知られることによって法律改正や特区にいろいろな圧力がかかるかもしれません。せっかくの成果ですので、なるべく大勢の人に知ってもらい、今後につなげてほしいと思います。

【荒野委員】 千葉大学の荒野です。私も今回初めて4つのプロジェクトの内容を聞きました。総じて、全てのプロジェクトが目的を明確にし、それに対して十分な成果をあげていると感じました。

先ほど少し話が出ましたが、早期発見が望まれているがんに焦点を絞って研究したものがあればよかったと思いました。結果が出たから、事後評価だからということもあると思いますが、このグループとこのグループの話を一緒にするとどうなるか、今の時点で説明を聞くとそういう印象を持ちました。そういうことを将来的に何らかの形で進めていくことができればよいと感じました。

【荒木分科会長代理】 熊本大学の荒木です。私は、皆様とは多少違った分野、医学物理の立場で参画しています。いろいろなプロジェクトの話を聞き、テーマが「がん基本法」ができてタイムリーということもあり、大学と企業が産学協同で協力して良い点を出し合い、よい成果が出たと思います。ただ、時間の関係もあるのでしょうか、横のつながりがあればもっとよい方向に進むのではというのがあります。今後そういうことができれば、ぜひ診断と治療という形でつながっていけばよいと思います。

それから、できるだけこの成果が実用化もしくは将来的には事業化され、社会に還元できればよいと思います。それが見える形としては一番よいと感じています。

【久保分科会長】 ありがとうございます。私は中間報告も担当しました。あの時から随分進展したと思います。中間報告で我々が出した意見も随分取り入れてもらいました。きょうその後の成果を聞くと、随分進歩の跡が見えます。装置等は上市の見込みがついたということで、事業化が早まる気がします。

ただ、まだいくつか問題点があります。これは日本の医療制度のまずいところがネックになっています。そういうところを上手にくぐり抜けて進めたいかないと事業化もうまくいきません。その辺りも含めてさらに前進してほしいと思います。

私が興味を持って見ていたのは画像診断システムのPET/MRIの開発です。日本には、欧米のよい装置がたくさん入ってきています。2年ほど前には1台もなかったのですが、入り始めるとあっという間に日本中に導入されました。恐らく、PETあるいはMRI導入の際にできた病院とメーカーとのつながりによって、今後のPET/MRI導入元が決まってしまう、その中に島津製作所が新しく食い込むことはなかなか難しい。ただ、ほかの装置に比べて利点がいくつかあります。その辺をうまく活かす。値段が安いことが一番の強みです。その辺をうまくPRして、ぜひ日本発のPET/MRIを実現してほしいと思います。

プローブは、佐治先生を初めとしてよいプローブをいくつか発見しています。その先の事業化も進んでいます。これも、1つでもよいので、早く市場に出てくること、一日も早い参加を希望します。

それから、放射線治療は日本の医療制度、日本という国の難しさがいくつか絡んでいます。今後の上市には難しい問題があると思いますが、ぜひ頑張って、何とか日本で成功させてほしい。たしか今は日本企業が手掛ける放射線治療装置はありません。以前は、NECを初め、東芝、三菱等が治療装置を発売していたのですが、全部引き下げて、今は1つもありません。せめて特徴のある、こういう小型の装置を日本で使えるようにしてほしいと思います。値段も手頃で、安くできそうです。日本の放射線治療医たちも興味を持っていますが、具体的に知りません。PRが足りないと思います。学会を初めとして、ぜひPRして、こういう装置があるということを宣伝してほしい。Cyber Knifeまで

はみんなよく知っています。その辺のPRを含めてしてもらおうとよいと思います。

私の意見はこれくらいにさせていただきます。以上ですが、推進部統括主幹あるいはプロジェクトリーダーから最後に一言いただけますでしょうか。

【加藤PL】 本日は、評価委員の先生方、ありがとうございました。私はNEDOに来るまでは産婦人科医として働いており、機器開発という自覚はなかったのですが、5年間、素人ながら一生懸命やらせていただきました。今、委員の先生方からご意見をいただいて、私も何となく感じていたことは、まずはよいものをつくらなければいけない。しかし、つくったから売れるというものでもない。後のフォローも含めてちゃんとしたフォローアップが大切だということです。これはNEDOも含めて今からこういう事業を進めていく者全体の責任だと思います。山崎統括主幹がここにおられますので、そういうところも含めてご検討をお願いします。

それから、この場をかりて、サブプロジェクトリーダーを初め、実施者の方々にお礼申し上げます。前向きに常にアウトプットを考えながら頑張ってくださいました。至らぬことを私が申し上げたことも多いと思います。足を引っ張ったかもしれませんが、気持ちよくやらせていただき、ありがとうございました。ぜひ評価委員の方々から指摘のあった今後のことに向けて頑張ってもらいたいと思います。お忙しい中、評価部を初め、NEDOの職員の方々にもお世話になり、ありがとうございました。

【NEDO：山崎統括主幹】 本日は、皆様、一日おつき合いいただき、誠にありがとうございます。また、議論の過程で具体的なアドバイスをいただき、大変ためになりました。重ねてお礼申し上げます。講評で委員の皆様からお話があったとおり、成果はある程度出ており、実用化の目処も相当立っています。我々NEDO全体の実用化目標は25%ですが、多分、本プロジェクトは有意にそれを超えています。私自身そういう印象を持っていますし、委員の皆様もそのように理解されたのではないかと思います。

加えて、私も、本プロジェクトは結構先を見て行っていると思います。ビジョンという話がありましたが、PMDAだけではなく、FDA（米国食品医薬品局）の薬事承認、また、最後に標準化という話もありましたが、標準化も含め、出口を意識しながら取り組んでいるという話がありました。加藤先生にプロジェクトリーダーに就任していただき、先生にNEDOの旧バイオ・医療部に週3日ほど来てもらい、日常的にすり合わせを行ってきました。我々NEDOの考え方、産学連携で実用化・事業化を目指すことをすり込まれたかもしれません。実施者の皆さんには、実用化、実用化と、うるさいぐらい何度も申し上げてきましたが、PL、サブPLのご指導もあってその要望に応えていただいたと思っています。

最後になりますが、私は今回、ロボット・機械部というバイオ・医療部の承継部の統括主幹として参加しています。きょう何もなければこれで併任解除となります。最後にお話がありましたように、継続的な支援が重要です。特に中小ベンチャー企業はそういう支援がないと先に大きく花開くことは難しい。NEDOはもちろんそうですし、AMEDも、経産省も、その支援を考えてくれると思います。そういう継続的な支援を意識してこれからもサポートしていきたいと思っています。本日はどうもありがとうございました。

【久保分科会長】 ありがとうございました。これで分科会は終了いたします。

9. 今後の予定、その他

10. 閉会

配布資料

資料 1	研究評価委員会分科会の設置について
資料 2	研究評価委員会分科会の公開について
資料 3	研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘と非公開資料の取り扱いについて
資料 4-1	NEDO における研究評価について
資料 4-2	評価項目・評価基準
資料 4-3	評点法の実施について
資料 4-4	評価コメント及び評点票
資料 4-5	評価報告書の構成について
資料 5	5.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」及び「研究開発マネジメント」 「研究開発成果」及び「実用化・事業化に向けての見通し及び取り組み」
資料 6-1	6.プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 6.1.血液中のがん分子・遺伝子診断を実現するための技術・システムの研究開発
資料 6-2	6.プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 6.2. 画像診断システムの研究開発
資料 6-3-1	6.プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 6.3. 病理画像等認識技術の研究開発 6.3.1. 定量的病理診断を可能とする病理画像認識技術・解析システム
資料 6-3-2	6.プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 6.3. 病理画像等認識技術の研究開発 6.3.2. 1 粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断技術・システム
資料 6-4	6.プロジェクトの詳細説明資料（非公開） 6.4. 高精度 X 線治療機器の研究開発
資料 7	事業原簿（公開）
資料 8	今後の予定
参考資料 1	NEDO 技術委員・技術委員会等規程
参考資料 2	技術評価実施規程

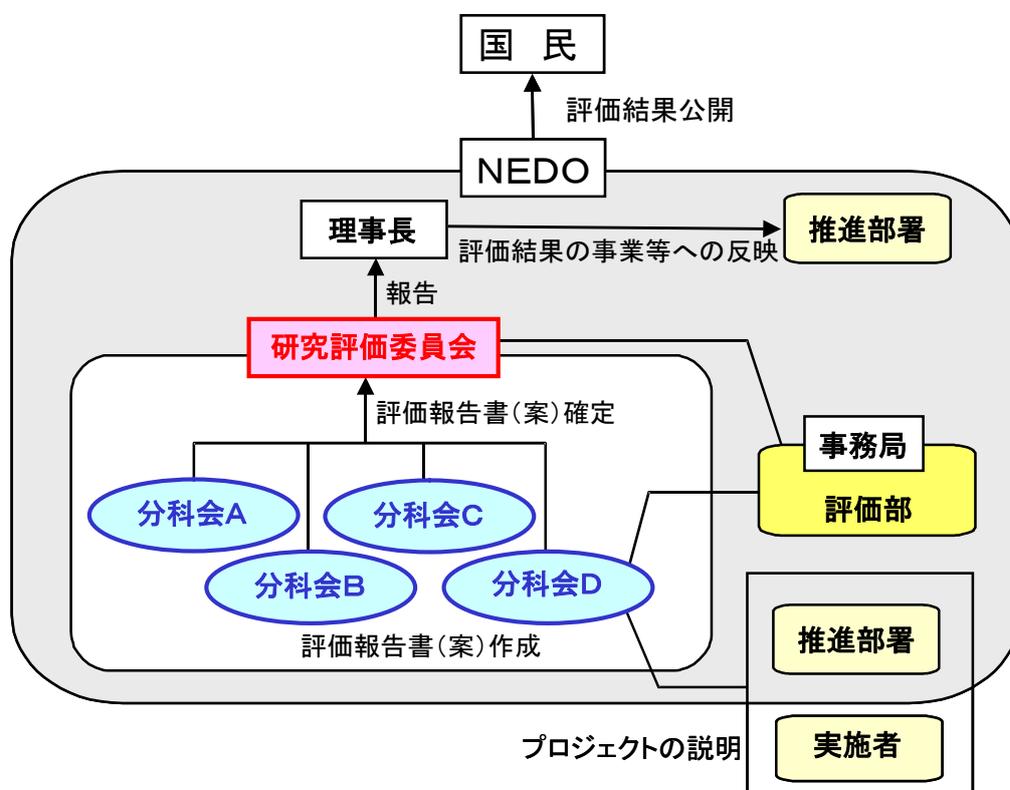
以上

参考資料 2 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）に基づいて実施する。

国立研究開発法人新エネルギー・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

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、委員を分科会委員名簿の通り選任した。

なお、本分科会の事務局については、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構評価部が担当した。

3. 評価対象

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」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、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、NEDOが定める「標準的評価項目・評価基準」をもとに、当該事業の特性を踏まえ、評価事務局がカスタマイズしたものである。

評価対象プロジェクトについて、主に事業の目的、計画、運営、達成度、成果の意義、実用化に向けての取り組みや見通し等を評価した。

「がん超早期診断・治療機器の総合研究開発」
に係る評価項目・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

- ・ 特定の施策（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、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。
- ・ 目標達成度を測定・判断できる具体的かつ明確な開発目標を設定しているか。

(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。

(3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 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。
- ・ 適切な研究開発実施体制になっており、指揮命令系統及び責任体制が明確になっているか。
- ・ 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。
- ・ 知的財産取扱（実施者間の情報管理、秘密保持、出願・活用ルール含む）に関する考え方は整備され、適切に運用されているか。

- (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・事業化シナリオに基づき、成果の活用・実用化の担い手、ユーザーが関与する体制を構築しているか。
 - ・ 全体を統括するプロジェクトリーダーが選任されている場合、成果の実用化・事業化シナリオに基づき、適切な研究開発のマネジメントが行われているか。
 - ・ 成果の実用化・事業化につなげる知財戦略が明確になっており、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・技術動向等に機敏かつ適切に対応しているか。

3. 研究開発成果について

- (1) 目標の達成度と成果の意義
- ・ 成果は目標を達成しているか。
 - ・ 成果は将来的に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、他の競合技術と比較して優位性があるか。
 - ・ 目標未達成の場合、達成できなかった原因が明らかで、かつ目標達成までの課題を把握し、この課題解決の方針が明確になっているなど、成果として評価できるか。
 - ・ 設定された目標以外に技術的成果があれば付加的に評価する。
 - ・ 世界初、世界最高水準、新たな技術領域の開拓、または汎用性のある成果については、将来の産業につながる観点から特に顕著な成果が挙げられている場合は、海外ベンチマークと比較の上で付加的に評価する。
 - ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
 - ・ 大学または公的研究機関で企業の開発を支援する取り組みを行った場合には、具体的に企業の取り組みに貢献しているか。
- (2) 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。
- (3) 成果の普及
- ・ 論文等の対外的な発表は、将来の産業につながる観点から戦略的に行われているか。
 - ・ 成果の活用・実用化の担い手・ユーザー等に対して、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。

4. 実用化・事業化に向けての見通し及び取り組みについて

本項目における「実用化・事業化」の考え方

実用化：当該研究開発に係る試作品、サービス等の目標仕様が達成されること。

事業化：当該研究開発に係る製品が発売されること。

(1)成果の実用化・事業化の見通し

- ・ 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。
- ・ 成果は市場やユーザーのニーズに合致しているか。
- ・ 実用化に向けて、競合技術と比較し性能面、コスト面を含み優位性は確保される見通しはあるか。
- ・ 量産化技術が確立される見通しはあるか。
- ・ 事業化した場合に対象となる市場規模や成長性等により経済効果等が見込めるものとなっているか。
- ・ プロジェクトの直接の成果ではないが、特に顕著な波及効果（技術的・経済的・社会的効果、人材育成等）がある場合には付加的に評価する。

(2)実用化・事業化に向けた具体的取り組み

- ・ プロジェクト終了後において実用化・事業化に向けて取り組む者が明確になっているか。また、取り組み計画、事業化までのマイルストーン、事業化する製品・サービス等の具体的な見通し等は立っているか。

はじめに

本「標準的評価項目・評価基準」は、「技術評価実施規程」に定める技術評価の目的^{*}を踏まえ、NEDOとして評価を行う上での標準的な評価項目及び評価基準として用いる。

本文中の「実用化・事業化」に係る考え方及び評価の視点に関しては、対象となるプロジェクトの特性を踏まえ必要に応じ評価事務局がカスタマイズする。

※「技術評価実施規程」第5条(技術評価の目的) ①業務の高度化等自己改革の促進、②社会への説明責任、経済・社会ニーズの取り込み、③評価結果の資源配分反映による、資源の重点化及び業務の効率化促進

なお「評価項目」、「評価基準」、「評価の視点」は、以下のとおり。

- ◆評価項目：「1. . . .」
- ◆評価基準：上記、各項目中の「(1) . . .」
- ◆評価の視点：上記、各基準中の「・」

評価項目・基準・視点

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。
- ・ 目標達成度を測定・判断できる具体的かつ明確な開発目標を設定しているか。

(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（各個別研究テーマごとの配分を含む）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

- ・ 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。
- ・ 適切な研究開発実施体制になっており、指揮命令系統及び責任体制が明確になっているか。
- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 知的財産取扱（実施者間の情報管理、秘密保持、出願・活用ルール含む）に関する考え方は整備され、適切に運用されているか。

(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

（基礎的・基盤的研究開発及び知的基盤・標準整備等研究開発の場合は、「事業化」を除く）

- ・ 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・事業化シナリオに基づき、成果の活用・実用化の担い手、ユーザーが関与する体制を構築しているか。
- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダーが選任されている場合、成果の実用化・事業化シナリオに基づき、適切な研究開発のマネジメントが行われているか。
- ・ 成果の実用化・事業化につなげる知財戦略(オープン/クローズ戦略等) や標準化戦略が明確になっており、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・技術動向等に機敏かつ適切に対応しているか。

3. 研究開発成果について

(1) 目標の達成度と成果の意義

- ・ 成果は目標を達成しているか。
- ・ 成果は将来的に市場の拡大あるいは市場の創造につながることを期待できるか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。
- ・ 目標未達成の場合、達成できなかった原因が明らかで、かつ目標達成までの課題を把握し、この課題解決の方針が明確になっているなど、成果として評価できるか。
- ・ 設定された目標以外に技術的成果があれば付加的に評価する。
- ・ 世界初、世界最高水準、新たな技術領域の開拓、又は汎用性のある成果については、将来の産業につながる観点から特に顕著な成果が上がっている場合は、海外ベンチマークと比較の上で付加的に評価する。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 大学又は公的研究機関で企業の開発を支援する取り組みを行った場合には、具体的に企業の取り組みに貢献しているか。

(2) 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、又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。

(3) 成果の普及

- ・ 論文等の対外的な発表は、将来の産業につながる観点から戦略的に行われているか。
- ・ 成果の活用・実用化の担い手・ユーザー等に対して、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。

(4) 成果の最終目標の達成可能性(中間評価のみ設定)

- ・ 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・事業化に向けての見通し及び取り組みについて

本項目における「実用化・事業化」の考え方

当該研究開発に係る試作品、サービス等の社会的利用(顧客への提供等)が開始されることであり、さらに、当該研究開発に係る商品、製品、サービス等の販売や利用により、企業活動(売り上げ等)に貢献することを言う。

なお、評価の対象となるプロジェクトは、その意図する効果の範囲や時間軸に多様性を有することから、上記「実用化・事業化」の考え方はこうした各プロジェクトの性格を踏まえ必要に応じカスタマイズして用いる。

(1)成果の実用化・事業化の見通し

- ・ 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。
- ・ 成果は市場やユーザーのニーズに合致しているか。
- ・ 実用化に向けて、競合技術と比較し性能面、コスト面を含み優位性は確保される見通しはあるか。
- ・ 量産化技術が確立される見通しはあるか。
- ・ 事業化した場合に対象となる市場規模や成長性等により経済効果等が見込めるものとなっているか。
- ・ 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。
- ・ プロジェクトの直接の成果ではないが、特に顕著な波及効果(技術的・経済的・社会的効果、人材育成等)がある場合には付加的に評価する。

(2)実用化・事業化に向けた具体的取り組み

- ・ プロジェクト終了後において実用化・事業化に向けて取り組む者が明確になっているか。また、取り組み計画、事業化までのマイルストーン、事業化する製品・サービス等の具体的な見通し等は立っているか。

◆プロジェクトの性格が「基礎的・基盤的研究開発」である場合は以下を適用

4. 実用化に向けての見通し及び取り組みについて

(1)成果の実用化の見通し

- ・ 実用化イメージに基づき、課題及びマイルストーン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。
- ・ プロジェクトの直接の成果ではないが、特に顕著な波及効果(技術的・経済的・社会的効果、人材育成等)がある場合には付加的に評価する。

(2) 実用化に向けた具体的取り組み

- ・ 成果の実用化に向けて、誰がどのように引き続き研究開発に取り組むのか明確になっているか。

◆プロジェクトの性格が「知的基盤・標準整備等の研究開発」である場合は以下を適用

4. 実用化に向けての見通し及び取り組みについて

(1) 成果の実用化の見通し

- ・ 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。
- ・ プロジェクトの直接の成果ではないが、特に顕著な波及効果(技術的・経済的・社会的効果、人材育成等)がある場合には付加的に評価する。

(2) 実用化に向けた具体的取り組み

- ・ 成果の実用化に向けて、誰がどのように引き続き研究開発に取り組むのか明確になっているか。

本研究評価委員会報告は、国立研究開発法人新エネルギー・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。

NEDO 評価部

部長 徳岡 麻比古

統括主幹 保坂 尚子

担当 渡邊 繁幸

* 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

ミュージア川崎セントラルタワー20F

TEL 044-520-5161 FAX 044-520-5162