

(健康安心イノベーションプログラム、ナノテク・部材イノベーションプログラム)
「分子イメージング機器研究開発プロジェクト/
悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト」基本計画

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

本プロジェクトは、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現するため、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ことを目指す「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。

近年、我が国は高齢化・生活習慣の変化に伴い、悪性腫瘍、神経疾患等(以下「悪性腫瘍等」と記す)の患者数は増加傾向にあり、悪性腫瘍等の患者の生存率やQOLの向上と悪性腫瘍等の診断・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必要とされている。最も効果的な対策は、腫瘍等の発見と悪性度、進行度の診断をより早期に行うことである。例えば、現在の形態診断では悪性腫瘍組織がある程度の大きさに成長してからでなければ検出が困難であり、その頃には転移が始まっていることがあるため、治療効率向上や治療後の患者の生存率向上のボトルネックとなっている。このような事態を改善するためには、悪性腫瘍等の疾患に特有のタンパク質等分子の情報に基づいて病変が微小な段階、すなわち疾患の早期に検出することを可能にする画像診断機器の開発が必要である。

こうした状況に対して政府は、「バイオテクノロジー (BT) 戦略大綱」(平成14年12月)において、BTと情報技術の融合の戦略による医療機器技術の発展等が国民の健康寿命延伸と産業振興の両面で重要な政策課題であるとし、結果として2010年までに悪性腫瘍患者の5年生存率20ポイント改善、市場規模8.4兆円の医薬品・医療機器市場の創出が期待できるとしている。また、経済産業省は平成16年5月の「新産業創造戦略」の中で、健康福祉機器・サービスを新しい産業と雇用を創造しうる最も重要な戦略7分野のひとつと位置付け、政策面では「わが国の優れた材料・製造技術を活かした治療機器、バイオ・ゲノム研究の成果を応用した、悪性腫瘍や循環器疾患の早期診断等を行う診断機器など次世代の医療機器の開発・実用化に対して支援を行う」こととしている。

また、経済産業省と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技術開発機構)は「健康安心プログラム」において、2010年におけるがん患者の5年生存率(治癒率)の20ポイント改善と、市場規模14兆円、雇用規模60万人の創出を政策目標としている。

他方、海外においては米国が医療機器産業を国策として育成すべき最重点産業分野のひとつと位置付けており、ヒトゲノム解読等のゲノム研究の成果として従来の診断機器では不可能であった、疾患に特異的なタンパク質分子の分布などを描出することのできる「分子イメージング技術」の開発を産官学挙げて進めようとしている。我が国においてもこうした新技術の市場として早急に開発を進めることが必要と捉えられている。

以上の内外情勢を踏まえて、本プロジェクトでは、良性/悪性の区別や進行の程度も含めた悪性腫瘍等の超早期診断を実現するため、疾患に特異的な標的分子の分布等を検出する分子プローブを利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を描出・検出できる分子イメージング診断機器の開発を行うことを目的とする。

(2) 研究開発の目標

最終目標(平成21年度末)

腫瘍組織、脳神経系等の疾患を、悪性度や進行度も含めて検出・診断しうる分子プローブを検出できる高感度・高精度・高速の分子イメージング機器のプロトタイプを開発することを目標とする。

その目標を達成するために、悪性腫瘍等の疾患を描出するべく、抗体、ペプチド、有機合成化合物等の標的認識ユニット用いた分子プローブとイメージング機器を組み合わせることにより生体細胞組織の分子レベルの機能変化を描出・検出できる分子イメージング診断機器の実現可能性、達成目標等を見極めるための先導研究を合わせて行う。先導研究の目標は、その研究結果よりプロトタイプ開発を含む実用化研究開発に取り組むべき実用可能性の高い課題を抽出することとする。

(3) 研究開発内容

上記目標を達成するために、以下のフェーズに基づき研究開発を実施する。

1) フェーズ1 (委託事業)：悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究 (平成17年度～平成21年度)

悪性腫瘍等の疾患の診断・治療を支援するための、悪性度や疾患の進行度も含めた腫瘍組織、脳神経系等の分子レベルでの機能変化を検出・診断できる高感度、高精度、高速の種々の機器の実現手段について、あらゆる技術について網羅的にその可能性を把握する。このため、以下の項目について、予備検討(実験を含む)を行う先導研究(プロトタイプ開発を要さないで実用化を目指すものも含む)を、各実現手段について最長3年で実施する。

- ・ 組み合わせる機器と薬剤
- ・ 適合疾患
- ・ 最終目標性能(感度、特異性、費用対効果、低侵襲性、微小転移検出能、位置把握精度等)
- ・ 実用化のために開発する最大の開発要素とその開発手法
- ・ 国内外の競合技術に対する優位性(特許比較、対応方針を含む)
- ・ 他の分子イメージング技術と比較した特徴
- ・ 研究開発プロジェクトの終了後に研究開発成果を速やかに実用化するために必要と考えられる方策として現時点で想定される内容及び今後その方策を具体的に計画・実施していくために採用する必要があると考えられる取り組み体制
- ・ 実用化に当たり技術開発の他に必要な事項(臨床研究、制度整備、企業化形態等)

2) フェーズ2 (助成事業)：悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発 (平成18年度～平成21年度)

フェーズ1の結果に基づき、有望な分子イメージングの実現手段について、悪性腫瘍等の疾患を超早期に高感度・高精度に検出・診断するために分子イメージング機器のプロトタイプを開発する。具体的には、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。

研究開発項目2) - ①「PET・PET-CT・MRI(高機能化技術)・分子プローブの開発」

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

1) フェーズ1：悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究(委託事業)

本研究開発は、厚生労働省の「萌芽的先端医療技術推進研究事業(ナノメディシン分野)」の中の「がんの超早期診断・治療システムに関する研究(17070401)」、「疾患の超早期診断・治療システムに関する研究(18070401)」及び「医療機器開発推進研究事業」の中のナノメディシン研究の中の「疾患の超早期診断・治療システムの開発に関する研究(19080301)」との共同事業である。このため、NEDO技術開発機構は厚生労働省と連携しつつ、単独ないし複数の原則、本邦の企業、研究組合、公益法人等の研究機関(原則、国内に研究開発拠点を有していること。ただし、国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用あるいは国際標準獲得の観点からの国外企業との連携が必要な場合はこの限りではない。)から公募によって研究開発実施者を選定後、共同研究体を構築し、実施する。

2) フェーズ2：悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発(助成事業)

共同研究開発に参加する各研究開発グループの有する研究開発ポテンシャルの最大限の活用により効

率的な研究開発の推進を図る観点から、研究体にはNEDO技術開発機構が助成先決定後に指名するプロジェクトリーダー（京都大学大学院 医学研究科 平岡真寛教授を指名）を置き、その下に研究者を可能な限り結集して効果的な研究開発を実施する。

なお、フェーズ1は委託により、フェーズ2は原則助成により実施する。

（2）研究開発の運営管理

1）フェーズ1：悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究（委託事業）

NEDO技術開発機構と厚生労働省との共同事業として実施する。NEDO技術開発機構と厚生労働省の役割分担は、産・官・学のうち産が実施する部分をNEDO技術開発機構事業が分担（官・学が厚生労働省事業）、又は、医療機器の開発等工学を用いた研究の部分をNEDO技術開発機構事業が分担（分子プローブの開発等薬学・有機化学を用いた研究を実施する部分を厚生労働省事業が分担）する。具体的には、必要に応じて厚生労働省と連携しつつ、NEDO技術開発機構に設置する委員会及び技術検討会等においてプロジェクトの進捗等管理を行う。

2）フェーズ2：悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発（助成事業）

NEDO技術開発機構単独事業として実施する。研究開発全体の管理・執行に責任を有するNEDO技術開発機構は、経済産業省及び研究開発責任者と密接な関係を維持しつつ、プログラムの目的及び目標、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、NEDO技術開発機構に設置する委員会及び技術検討会等において、技術内容や医療ニーズに関する外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、四半期に一回程度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報告を受けること等を行う。

なお、フェーズ1については、平成20年度以降の新規公募は行わず、またフェーズ1の成果を踏まえたフェーズ2の新規研究開発項目の公募も平成18年度で終了する。

3. 研究開発の実施期間

1）フェーズ1：悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究（委託事業）

実施期間は、平成17年度から平成21年度までの5年間（各研究開発テーマ毎に最長3年間）とする。

2）フェーズ2：悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発（助成事業）

実施期間は、平成18年度から平成21年度までの4年間とする。

4. 評価に関する事項

1）フェーズ1：悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器に関する先導研究（委託事業）

NEDO技術開発機構は、厚生労働省と連携しつつ毎年、自主中間評価を実施し、その結果に基づき先導研究としての継続の可否や実用化の見通し等を判断する。終了したテーマについては、厚生労働省と連携しつつ終了の翌年度に自主事後評価を行う。フェーズ1の事業全体の事後評価についてはフェーズ2の事後評価と併せて平成22年度に実施する。

2）フェーズ2：悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器の開発（助成事業）

NEDO技術開発機構は、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自主中間評価を平成20年度、事後評価を平成22年度に実施する。

なお、事後評価の実施においては、フェーズ2の事業の事後評価時に併せて、フェーズ1の事業の事後評価、並びにフェーズ1の事業とフェーズ2の事業を合わせたプロジェクトの事後評価についても実施するものとし、「事業の位置づけ・必要性」及び「研究開発マネジメント」の評価はフェーズ1、フェーズ2の両方について実施し、「研究開発成果」及び「実用化・事業化の見通し」の評価は、フェーズ1については自主事後評価の結果を参照し、フェーズ2の内容についてのみ実施するものとする。

5. その他の重要事項

(1) 研究開発成果の取扱い

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。

(2) 基本計画の変更

NEDO技術開発機構は、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。

(3) 根拠法

本プロジェクトは、委託については、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第2号に基づき、助成については、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第3号に基づき実施する。

(4) その他

本研究開発は機器の開発を分子プローブの開発と並行して進めることが必要であり、厚生労働省との共同事業として実施する。NEDO技術開発機構と厚生労働省の役割分担は、産・官・学のうち産が実施する部分をNEDO技術開発機構事業が分担（官・学が厚生労働省事業）、又は、医療機器の開発等工学を用いた研究の部分をNEDO技術開発機構事業が分担（分子プローブの開発等薬学・有機化学を用いた研究を実施する部分を厚生労働省事業が分担）することを原則とする。

6. 基本計画の改訂履歴

- (1) 平成17年1月、制定。
- (2) 平成18年1月、フェーズ1の期間等に関して改訂。
- (3) 平成18年3月、フェーズ2の研究開発項目等に関して改訂。
- (4) 平成19年1月、フェーズ1の厚生労働省事業名の追記等に伴い改訂。
- (5) 平成20年3月、臨床研究の実施制限に関する記載の削除等に伴い改訂。
- (6) 平成20年6月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の記載を改訂。
- (7) 平成20年7月、自主中間評価を踏まえた計画の見直しに伴い最終目標を具体化し改訂、併せて評価の手続きについても改訂。
- (8) 平成21年3月、フェーズ2の研究開発項目（DOI型マルチスライスPET-CT装置）の一部仕様変更。

(別紙) 研究開発計画

研究開発項目 2) -① 「PET・PET-CT・MRI (高機能化技術)・分子プローブの開発」

1. 研究開発の必要性

悪性腫瘍等の診断に有用といわれる既存の PET (陽電子放出断層撮影法) 及び PET-CT は、腫瘍の早期診断、治療効果の判定など機能診断のツールとして高く評価されているが、超早期診断には感度が、精密診断には空間分解能が、不十分である。そして標的病変を認識する分子イメージングという点において、従来の分子プローブ (たとえば FDG: フルオロデオキシグルコース等) は標的病変以外にも反応する可能性があるため、診断の確定には問題があった。

本プロジェクトの目標とする悪性腫瘍等の超早期診断を実現するためには、病変が微小な段階で検出する高感度で高分解能な分子イメージング診断技術の開発が必要である。そのためにフェーズ 1 の先導研究の成果を基に実際の検診等で実用化されている既存の分子プローブを活用して、高感度と超高分解能とを両立させた近接撮像型部位別 PET 装置と、その要素技術を応用した全身用装置の開発を進める。全身用装置としては、形態と機能、空間分解能とコントラストなど相補的な情報を取得したマルチモダリティ装置として構成することで、感度と空間分解能の向上が期待できる。たとえば全身用 PET 装置は高感度であるが空間分解能は低い。一方 CT 装置は高分解能であるが、組織の画像コントラストが低い。また、MRI 装置は組織の画像コントラストは高いが、磁場の乱れによる画像歪みが起こりやすい。したがって診断機器の技術開発では PET、PET-CT、MRI の各モダリティの特性を補う開発を行うことが必要である。

さらに悪性腫瘍等の診断を、超早期かつ高精度で検出できる分子イメージング診断技術の開発のためには、こうしたマルチモダリティによる分子イメージング機器に適合する汎用シグナルユニット (放射性核種、常磁性体等) を持ち、かつ悪性腫瘍等の標的病変に特異的な標的認識ユニット (抗体、ペプチド、有機合成化合物等) を持つ分子プローブの開発が必要である。

この分子プローブの実用化までには長期間の研究が必要となるが、本研究開発において、その基盤技術開発を行い、目標とする分子イメージング診断技術の実現可能性を明らかにする必要がある。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 近接撮像型 PET 装置の開発

被写体への検出器の近接配置により立体角ひいては、SN 比の飛躍的な増大を実現するとともに、従来大きな問題となっていた近接配置による解像度の劣化を克服した超高分解能の DOI 放射線検出器 (微小なシンチレータを立体的に組み上げ、深さ方向の位置弁別を可能にした 3 次元放射線検出器) を実用化開発する。

また、転移頻度が高く、転移がんの早期診断が特に必要とされる乳がんを第一の対象とし、検出器の 3 次元化に伴う膨大なデータ量に対応したデータ処理システム (高集積放射線パルス分離計測回路、インテリジェントデータ収集システム等) を採用し、高 SN 比の 3 次元画像再構成機構を備えた乳房用近接撮像型 PET プロトタイプ装置を開発する。

(2) 高分解能 PET-CT システムの開発

高感度と低コストを維持しつつ、高分解能を実現するために、DOI 検出器を用いた高分解能全身用 DOI 型 PET 装置及び時間差情報 (TOF) を利用した画像再構成技術を開発する。

また、マルチモダリティとして、前記の高分解能全身用 DOI 型 PET と高性能マルチスライス CT を融合した DOI 型マルチスライス PET-CT 装置を開発する。さらに、PET と CT の高精度な画像融合のため、非剛体異種画像融合技術の開発を行う。

(3) MRI (高機能化技術) の開発

高磁場 MRI 装置の高い SN 比特性を活かして早期の悪性腫瘍等を 3 次元的に短時間で撮像する技術を開発

する。

(4) 分子イメージング用分子プローブ製剤技術の開発

悪性腫瘍等の検出用分子イメージングのために、悪性腫瘍等の標的病変に特異的な標的認識ユニット（抗体、ペプチド、有機合成化合物等）を持ち、マルチモダリティに対応できるシグナルユニット（放射性核種、常磁性体等）を持つ汎用型分子プローブの実用化技術のための基盤技術を開発する。具体的には悪性腫瘍等の標的に特異的な「標的認識ユニット（抗体、ペプチド、有機合成化合物等）」、標的を可視化するための「シグナルユニット（放射性核種、常磁性体等）」及びそれらをつなげる「リンカーユニット」からなる機能ユニットカップリング型多機能分子プローブの基盤技術開発を行う。開発した分子プローブに対しては評価系の確立とそれに基づく有効性の評価を行う。

3. 達成目標

(1) 中間目標（平成19年度末）

近接撮像型部位別 PET 装置の要素技術として、検出器固有空間分解能 2mm 以下を達成する。

また、全身用 DOI 型 PET-CT 装置の要素技術として、検出器固有空間分解能 4mm 以下を達成する。

さらに、高磁場 MRI 装置においては、1.5 テスラ MRI 装置にて局所臓器を 20 分以内の短時間で高速に撮像できる技術開発を達成し、そこで得られた MRI 画像と PET 画像の各画像の画像歪を 5% 以下に補正して画像融合可能な補正・融合アルゴリズムを実現する。

(2) 最終目標（平成21年度末）

悪性腫瘍等の疾患を、悪性度や進行度も含めて検出・診断しうる高感度・高精度・高速の分子イメージング機器のプロトタイプを開発する。そのために以下を行う。

- 1) 局所で 1mm 以下の悪性腫瘍を検出しうる PET 装置の実現を目指して、空間分解能 1mm 以下の DOI 検出器を用いた近接撮像型部位別 PET 装置のプロトタイプ（乳房用プロトタイプ）を開発する。
- 2) 3mm 以下の悪性腫瘍を検出しうる全身用 PET-CT 装置の実現を目指して、感度 15kcps/MBq 以上（NEMA NU2-2001:視野中心）を維持しつつ、40cm Φ 視野において空間分解能 3mm 以下の全身用 DOI 型 PET 装置と高性能マルチスライス CT から構成される全身用 DOI 型 PET-CT 装置のプロトタイプを開発する。
- 3) 高磁場 MRI 装置においては、悪性腫瘍の検出を目指して、3 テスラ MRI 装置にて全身用 DOI 型 PET-CT 装置で得られる情報とは異なる情報、例えば組織における分子の拡散状態等の生体情報を 1 患者の検査時間 30 分以内で、FDG-PET 検査と同等の躯幹部広領域（頭蓋底から鼠蹊部まで）を撮像可能なシーケンス及び多チャンネルフェーズドアレイコイルを開発する。
- 4) 分子プローブ技術については、機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブの基盤技術を確立し、以下を達成する。
 - a) 悪性腫瘍に有効な「機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブ」に適する標的認識ユニットを複数合成して、インビトロ評価系及び動物実験系による有効性評価、更に基本的安全性評価を行う。
 - b) 「機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブ」を作製するために、PET、MRI に適する放射性核種、常磁性体等を用いたシグナルユニットを合成して、インビトロ評価系及び動物実験により有効性の評価を行う
 - c) 標的認識ユニットとシグナルユニットとの適切な組合せを検討・選択して、各ユニットの集合体としての「機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブ」を設計・合成し、インビトロ評価系及び動物実験により、その有効性評価を行う。
 - d) 前述の c) の成果から作製された「機能性ユニットカップリング型多機能分子プローブ」について、実用化のための基盤となる安全性評価を行う。
 - e) PET 分子プローブの小型自動合成装置（マイクロリアクター）の実現を目指し、特定の分子プローブを対象にマイクロリアクターを組み込んだプロトタイプを開発する。