

プロジェクトの概要説明

開発項目3) 臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発

2011年12月5日(月)

実施部門: 東京医科歯科大学
稲澤 讓治

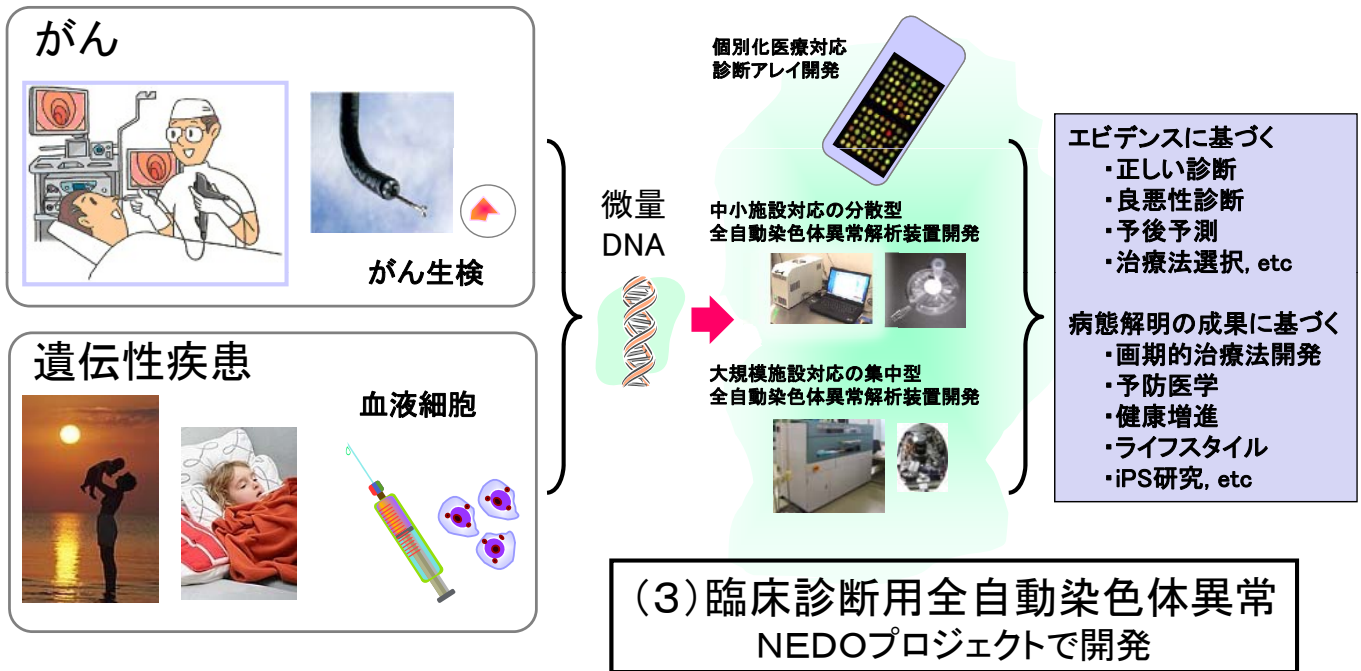
1/13

個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発/染色体解析技術開発

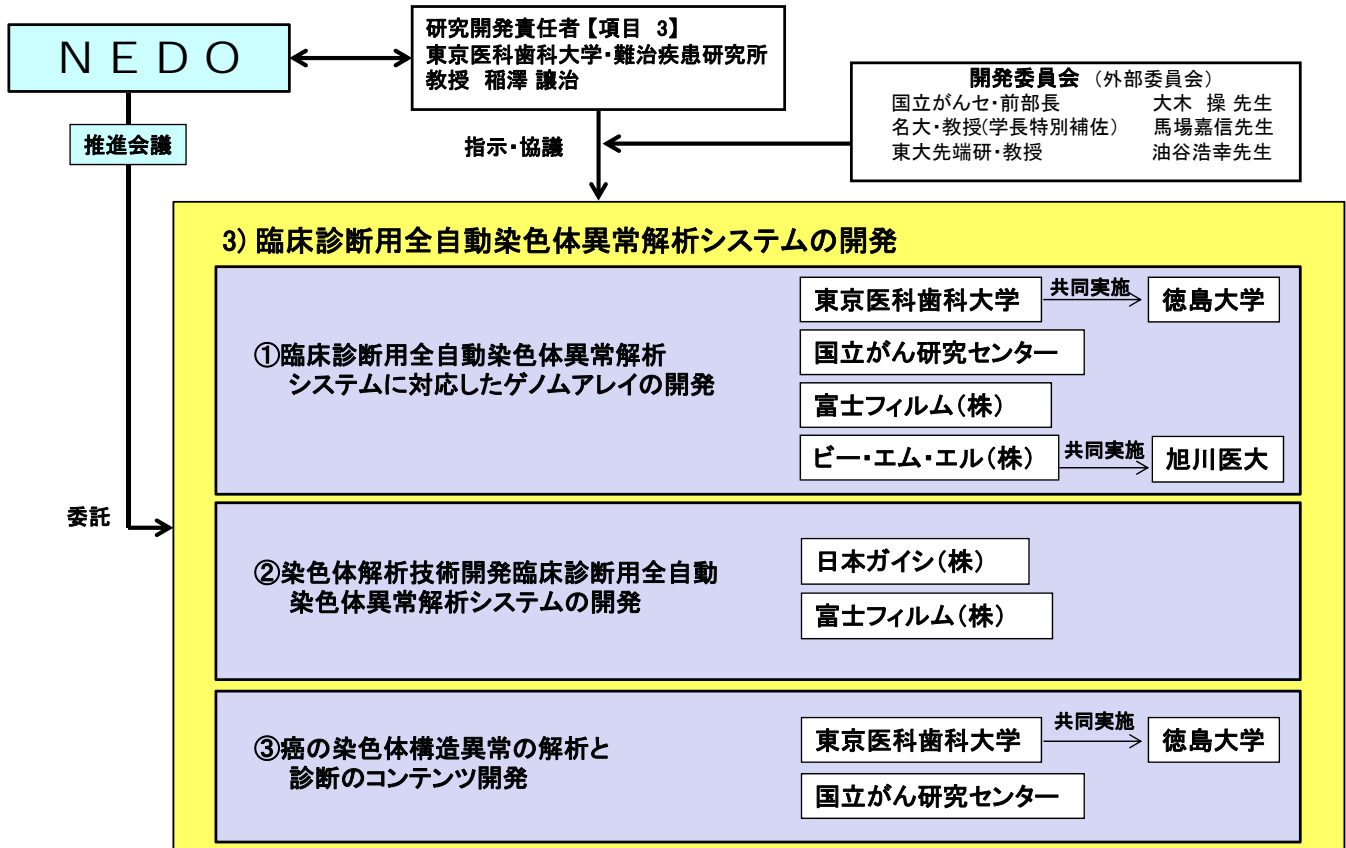
開発項目3: 臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発

【事業の概要】

我が国有する微細加工技術・表面処理といったナノテク技術の強みを活かし、染色体の異常を高感度、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の解析基盤技術の開発を行い、また実用化を目指した全自動解析システムの開発を実施する。さらに、臨床情報を付随する臨床サンプルの解析によって、本プロジェクト開発のゲノムアレイを用いた染色体異常解析技術の有用性の検証を行い、臨床の現場で使えるバイオ診断機器の基盤技術を開発する。



実施体制と研究開発概要



研究開発項目3) 臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発 個別研究開発項目と開発体制

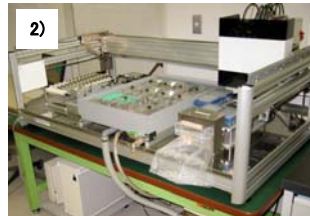
実施項目	個別テーマ名（担当施設）
① 臨床診断用全自動染色体異常解析システムに対応したゲノムアレイの開発	A: BAC DNAの調製と無尽資源化の半自動化（株式会社ビー・エム・エル） B: ヒト染色体タイリングアレイ(WG15000)の作製（株式会社ビー・エム・エル、東京医科歯科大学、国立がん研究センター） C: 日本人ゲノム多様性データベースの構築（東京医科歯科大学） D: Genome Disorder ArrayとCancer Array-800の実用化（東京医科歯科大学、株式会社ビー・エム・エル、富士フイルム株式会社、旭川医科大学） E: Cancer Array-1500 (CA-1500)の作製と評価（東京医科歯科大学、国立がん研究センター、株式会社ビー・エム・エル）
② 臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発	G: 高密度アレイの試作（日本ガイシ株式会社） H: 分散型全自動染色体異常解析装置の開発（日本ガイシ株式会社） I: 集中型染色体異常解析システムの開発（富士フイルム株式会社）
③ 癌の染色体構造異常の解析と診断のコンテンツ開発	F: がんの染色体異常解析とコンテンツ開発（東京医科歯科大学、国立がん研究センター）

成果1

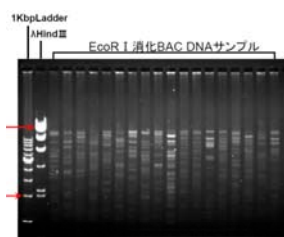
テーマA: BAC DNAの調製と無尽資源化の半自動化 担当: 株式会社ビー・エム・エル
 テーマB: ヒト染色体タイリングアレイ(WG15000)の作製 担当: 株式会社ビー・エム・エル、東京医科歯科大学、国立がん研究センター
 テーマG: 高密度アレイの試作 担当: 日本ガイシ株式会社

テーマA: BAC DNAの調製と無尽資源化の半自動化

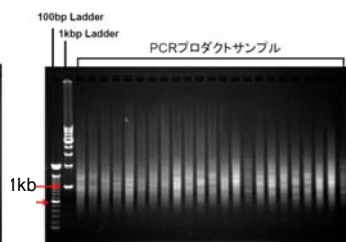
- 1) BAC DNA調製用分注ロボ 2) BAC DNA無尽化用分注ロボット



半自動化システムにより抽出したBAC-DNAの品質確認

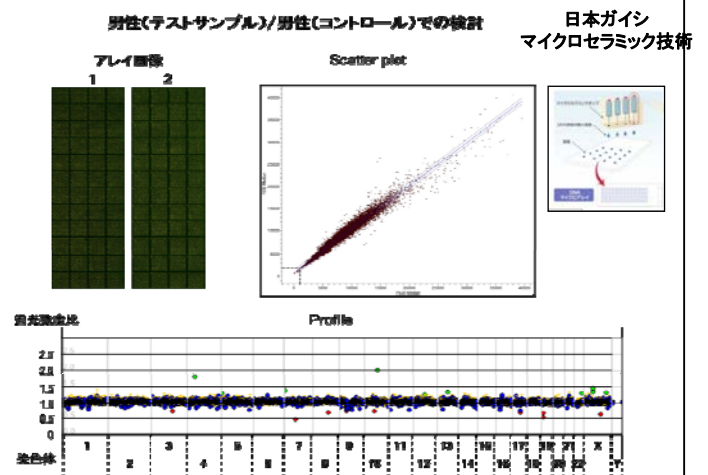


BAC-DNAの無尽資源化によるPCR産物の物理長



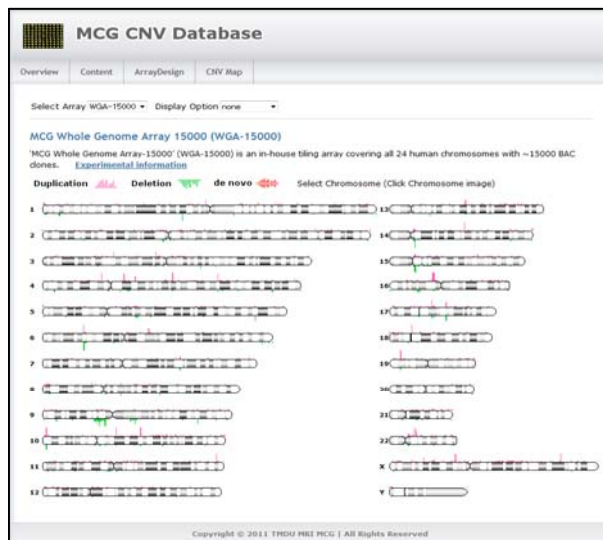
テーマB: ヒト染色体タイリングアレイ(WG15000)の作製

MCG Whole Genome Array-15000のパフォーマンスの検証



成果2 テーマC: 日本人ゲノム多様性データベースの構築 担当: 東京医科歯科大学

背景: ヒトゲノム解析の進展により、CNVはヒトゲノムに広く存在し、座位や頻度は人種間によって異なる
目的: 日本人健常者集団におけるCNVデータベースの構築
対象: 日本人100家系における父・母・子供のトリオののべ300人
方法: BACアレイ (MCG WGA-4500, WGA-15000)による解析 →公開済
 SNPアレイ (illumina HumanOmniExpress)による解析 →2011年12月公開予定



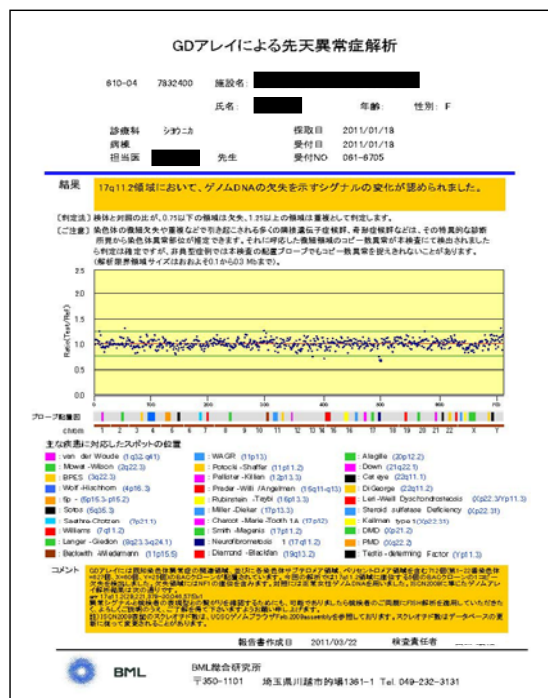
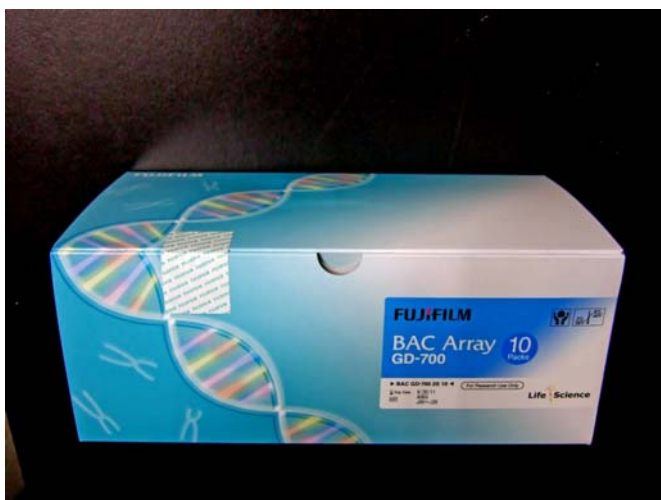
事業原簿【公開版】p.190

<http://www.cghtmd.jp/CNVDatabase/top.action>

7/13

成果3 テーマD: Genome Disorder ArrayとCancer Array-800の実用化 担当: 東京医科歯科大学、株式会社ビー・エム・エル、富士フイルム株式会社、旭川医科大学

2009年秋にGDアレイ実用化供給と受託解析開始



事業原簿【公開版】p.192~196

8/13

成果4

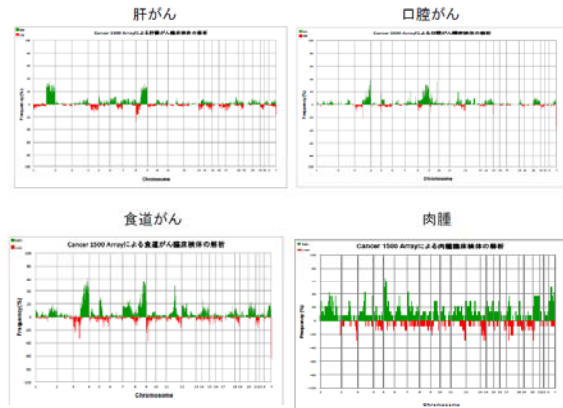
テーマE: Cancer Array-1500 (CA-1500)の作製と評価
 担当: 東京医科歯科大学、国立がん研究センター、株式会社ビー・エム・エル
 テーマF: がんの染色体異常解析とコンテンツ開発
 担当: 東京医科歯科大学、国立がん研究センター

CA-1500によるがん染色体異常解析

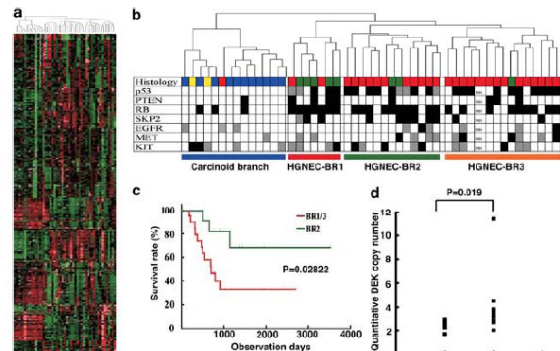
Cancer Array-1500 (CA-1500)

- ・全染色体を平均 2 Mbで均一にカバー
- ・ゲノム不安定性評価・比較的小さな異常の検出
- ・既知がん関連遺伝子を含むBACを配置
- ・組織特異的マーカー・分子標的の同定・評価に有効

各癌種におけるゲノムコピー数異常の頻度



肺の内分泌腺腫のゲノムコピー数異常に基づく分類



- * LCNEC(大細胞神経内分泌腫瘍)とSCLC(小細胞癌)、HGNE(高グレード内分泌腫瘍)として同一分類化される。
- * ゲノム異常に基づく分類により、予後良好群(BR2)と予後不良群(BR1, BR3)に分かれた。
- * 予後不良群では有意に、染色体6p22.3 DEK遺伝子のコピー数増加が見られた。

成果5

テーマH: 分散型全自動染色体異常解析装置の開発 (日本ガイシ株式会社)
 テーマI: 集中型染色体異常解析システムの開発 (富士フイルム株式会社)

集中型染色体異常解析システムの開発
 (富士フイルム株式会社)

新しいハイブリダイゼーション法
 (Dual hybridization)の開発

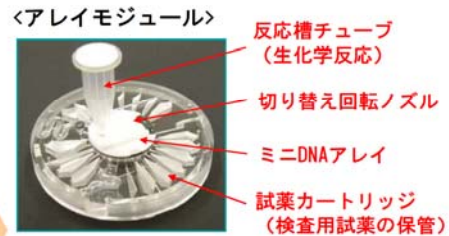
+

全自動プロトタイプ機の製作



分散型全自動染色体異常解析装置の開発
 (日本ガイシ株式会社)

微小アレイ(ミニDNAアレイver.2)
 ・BAC DNA32種×3N 搭載



<駆動装置(プロトタイプ機)>



個別研究開発項目の目標と達成状況

項目	目標	成果	達成度	実用化に向けた課題
① 臨床診断用全自動染色体異常解析システムに対応したゲノムアレイの開発	<ul style="list-style-type: none"> ・癌診断用のBACアレイ作製と有用性の検討 ・染色体異常検査用のBACアレイの作製と有用性の検討 ・全ゲノム解析アレイの作製と日本人CNVデータベースの作成 	<ul style="list-style-type: none"> ・CA-800, WGA-4500の作製、CA-1500、CA-Miniの新規作製と様々な癌腫計##例を対象にした解析 ・GDA-700の作製と遺伝疾患646例を対象にした解析 ・WGA-15000を作製し日本人トリオ300人を解析してCNVデータベースを作成 	<ul style="list-style-type: none"> ◎* ** ◎ ◎*** 	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床サンプルでのさらなる検証 ・実用化・事業化達成ローコスト化が課題 ・CNVデータベース公開中
② 染色体解析技術開発 臨床診断用全自動染色体異常解析システムの開発	<ul style="list-style-type: none"> ・分散型: 微量サンプルから12時間以内に染色体異常を、低コストかつ定量性、再現性を確保して検出できるシステムを開発し、臨床サンプルで有効性を実証する ・集中型: 全自動機プロトタイプ機を作製する。GD-700、CA-800を用いて、実検体を用いた検討を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> ・分散型: 2.5ngのサンプル量から12時間以内に全自動で染色体異常を検出できるシステムの開発に成功 ・集中型: 全自動型プロトタイプ機を作製し、実検体を用いた解析ができた。 	<ul style="list-style-type: none"> ◎ ◎ 	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床サンプルでの実証 ・安全性の付与 ・検査数増加の対応 ・スキャナ読み込み速度を上げる
③ 癌の染色体構造異常の解析と診断のコンテンツ開発	<ul style="list-style-type: none"> ・癌の診断に有用なコンテンツとなるゲノム異常やその標的遺伝子を収集する 	<ul style="list-style-type: none"> ・診断・治療に寄与する癌関連遺伝子候補28遺伝子と、延べ1200のマーカーとなるBACクローンを収集 	<ul style="list-style-type: none"> ◎ 	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床サンプルでの有用性の検証

◎大幅達成、○達成、△部分達成、X未達

* 解析対象の内訳は、肝胆膵癌58、食道癌53、口腔癌53、腎癌50、大腸癌50、胃癌163、肉腫14例。肉腫は発症頻度が極端に低いため期間内の目標数50症例を下回ったが、他の全ての癌腫で目標数を上回った。

** ミニアレイ解析データより食道癌予後診断マーカーを選別し診断法実用化・事業化へと発展が見込める

*** 加速予算を受け日本人100家系(トリオ300人)の高密度SNPビーズアレイ(iSCAN)によるCNVデータベースを構築

事業原簿【公開版】p.180~264

11/13

知的財産権、成果の普及

	H18	H19	H20	H21	H22	H23	計
特許出願(うち外国出願)	1	25	26	13	3	0	68
原著論文(国際誌のみ)	9	25	15	12	15	13	89
総説・著書	4	4	7	7	6	2	30
研究発表(国際学会)	5	11	11	8	13	3	41
研究発表(国内学会)	35	43	58	35	32	15	218
新聞雑誌等への掲載	2	0	1	0	0	0	3

事業原簿【公開版】p.282~316

12/13

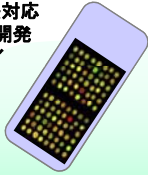
実用化、事業化の見通し

がん個別化診断事業化



がん生検

個別化医療対応
診断アレイ開発
癌ミニアレイ



中小施設対応の分散型
全自動染色体異常解析装置開発



大規模施設対応の集中型
全自動染色体異常解析装置開発



遺伝性疾患実用化



血液細胞

1) 癌ミニアレイによる癌個性診断受託解析事業化

・食道癌ミニアレイはアジアでの普及が見込める。

2) 遺伝性疾患(先天異常症)の全ゲノムアレイ診断の実用化・受託解析の事業化

・FISH対応BACプローブはオリゴアレイを補完する。

3) 今回プロジェクトの開発技術の応用:

- ・Dual hybridization法
- ・粘稠DNAスポット技術
- ・微量DNAサンプル検出技術
etc.

上記の応用・発展により以下の医療診断法への応用・実用化・事業化が見込める。

- ①高精度核酸分子計測技術開発
- ②蛋白・抗体アレイへの応用
- ③個人識別・法医学応用
など