

平成 2 4 年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術部

1. 件 名： プログラム名 健康安心イノベーションプログラム
(大項目) がん超早期診断・治療機器の総合研究開発

2. 根拠法

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第 1 5 条第 1 項第 2 号

3. 背景及び目的・目標

我が国では、年間約 5 0 万人が新たにがんと診断され約 3 0 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にがんを発見することができれば、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。

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 Q O L 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。

本プロジェクトは、がんの診断・治療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 Q O L 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。

本研究開発では、以下の中間及び最終目標を定めた研究開発を実施する。

研究開発項目①「超早期高精度診断システムの研究開発」

【中間目標（平成 2 4 年度）】

(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 [共同研究事業 (NEDO 負担：2/3)]

(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 [委託事業]

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 [委託事業]

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

[共同研究事業 (NEDO負担: 2/3)]

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 [委託事業]

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

(イ) 血中がん分子・遺伝子診断自動化システムの研究開発

[共同研究事業 (NEDO負担: 2/3)]

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)】

(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 [共同研究事業 (NEDO負担: 2/3)]

(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 [委託事業]

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 [委託事業]

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

[共同研究事業 (NEDO負担: 2/3)]

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 [委託事業]

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 [共同研究事業 (NEDO負担: 2/3)]

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」

(1) 内視鏡下手術支援システムの研究開発[委託事業]

【最終目標 (平成23年度末)】

(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

i) 直径10mm以下の硬性内視鏡、力センサー、2本以上の微細鉗子等が統合された機構を有すること。

ii) 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。

iii) 微細操作部分の動作誤差が、 $1\mu\text{m}$ (統計的信頼区間5%) 以下であり、かつ動作分解能が $1\mu\text{m}$ 以下であること。

- iv) 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 0.01 N 以下であること。
- v) 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 0.8 mm 以下の位置誤差（統計的信頼区間 5%）であること。
- vi) 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。
 - (a) 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。
 - (b) 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。
- (イ) 胸部外科手術用インテリジェント手術機器研究開発
 - i) 直径 10 mm 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 6 mm 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。
 - ii) 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。
 - iii) 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 1.4 mm 以下の位置誤差（統計的信頼区間 5%）であること。
 - iv) 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。
 - (a) 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 1 mm（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。
 - (b) 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。
 - (c) 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 1 mm（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。
- (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
 - i) 直径 10 mm 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。
 - ii) 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。
 - iii) 収束超音波の標的に対する焦点位置誤差が 2 mm 以内（統計的信頼区間 5%）であること。
 - iv) 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 1.4 mm 以下の位置誤差（統計的信頼区間 5%）であること。
 - v) 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。
 - (a) 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。
 - (b) ポートでの漏出がない等安全に実施できること。
 - (c) 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 2 mm 以下のリンパ節が可視化できることを示すこと。

(2) 高精度 X 線治療機器の研究開発 [委託事業]
【中間目標（平成 24 年度）】

以下の要素技術について開発と目標がん治療の提案と検証評価を行う。

- (ア) 小型高出力X線ビーム発生装置の開発
 - ・小型X線ビーム発生に必要な基盤技術の確立
- (イ) 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
- (ウ) 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
- (エ) 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）】

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、臨床研究に適用するための検証を行う。

4. 実施内容及び進捗（達成）状況

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、以下の研究開発を実施した。

4. 1 平成23年度事業内容

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) 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（実施体制：株式会社島津製作所、株式会社島津製作所－再委託 独立行政法人放射線医学総合研究所・国立大学法人筑波大学・国立大学法人京都大学）

(i) 目標がんを定め、下記(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について、MRI磁場対応 DOI-TOF 検出器モジュールとして SiPM 素子配置の最適化を行い、モジュールを試作した。この計測・評価のために検出器評価システムを構築した。また、SiPM 用フロントエンド回路の試作・評価を行った。

(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について、フレキシブル PET 対応データ収集系は、さまざまな検出器配置に対応したフレキシブルな同時収集回路を設計・試作した。データ処理系は、部分リング PET に対応した逐次近似画像再構成ソフトウェアを試作し、シミュレーションデータによる評価を行った。

(イ) がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発（実施体制：国立大学法人京都大学、日本メジフィジックス株式会社、国立大学法人京都大学－再委託 独立行政法人産業技術総合研究所）

乳がん、前立腺がん、膵がん、或いは肺がんを標的とする分子プローブにつき、ER、HER2、MT1MMP、PSMA、インテグリン $\alpha v \beta 6$ 、GLP-1 受容体ソマトスタチン受容体、EGFR、PI3K、EML4-ALK、生物学的低酸素を対象とする85種類以上の候補化合物を設計・合成し、評価系を構築するとともにインビボ・インビトロ評価を行った。中でも、ER、HER2、PSMA、GLP-1 受容体、ソマトスタチン受容体に対しては、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。本年度加速予算により追加し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。

(2) 病理画像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

(i) 定量的病理診断を可能とする病理画像認識技術

(実施体制：国立大学法人東京工業大学、学校法人慶応義塾、学校法人埼玉医科大学、日本電気株式会社)

(a) 早期診断を目的とした症例病理画像データベースの研究開発

肝線維化定量のためのアルゴリズム作成を行った。特に低グレード肝細胞がんと非がん領域における特徴量の算出を実施した。再発症例・転移症例など臨床情報に基づいた病理画像の特徴量についての算出と比較分析を実施した。画像データと、診断情報、画像解析から得られた定量値で構成されるデータベースの蓄積を継続した。

(b) 病理診断マーカーの研究開発

肝細胞がん悪性度マーカーとして、新たに分子 X の発現相関を検討した。量子ドットを用いた免疫蛍光定量デジタルスライドの自動化を行った。

Correlative microscopy により、蛍光定量の有用性について検討した。

(c) 画像認識・数量化技術の研究開発

(c)-1 画像特徴量を用いた数量化技術の開発

マルチフラクタルを含む複数の特徴量を超早期肝細胞がんのグレーディング分類に応用し、その精度を評価した。また、肝組織における類洞部分を自動抽出するアルゴリズムを開発し索構造の特徴の数量化を可能とした。

(c)-2 多次元学習を用いた画像認識・数量化の研究開発

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

(c)-3 基本構成単位検出ソフト、選択・測定ツールの開発

組織要素の抽出、画像の分類、グレーディング等に関して評価を行った。多次元情報のクラスタリング方式について検討し、また、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。

(d) 画像高精度化技術の研究開発

(d)-1 色・スペクトル情報の高精度化技術の検討

色票スライドを用いた色補正手法を実装し、HE 染色標本の色精度向上を確認した。染色のばらつきを考慮した色・スペクトル処理技術を開発した。

(d)-2 画像特徴を保持した高精度画像圧縮技術の開発

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

(ii) 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（実施体制：コニカミノルタエムジー株式会社、国立大学法人東北大学）

(a) 高輝度・超耐光性蛍光性ナノ粒子の研究開発

平成 22 年度の仕様に基づき PID を試作し、汎用顕微鏡での目視確認できる高輝度化を実現した。また粒子表面構造の改良により非特異性を低減する技術を確立した。

(b) がん病理組織ナノイメージング基礎技術の研究開発

ヒト乳がん組織における HER2 蛋白質の発現量を、HER2 抗体結合量子ドットを用いた免疫染色法(IHC-QDs)で検討した。その結果、IHC-QD スコアと HER2 FISH スコアの間に強い相関性を見出した。また、先行検証の症例数を 37 症例に拡大した。

(イ) 病理画像等認識自動化システムの研究開発

- (i) 定量的病理診断を可能とする病理画像解析システム
(実施体制：日本電気株式会社)
 - (a) 前立腺がんの自動検出システムの研究開発
超早期前立腺がんの悪性度を認識するための特徴量と、現在標準で使用されている指標との比較検討を実施した。
 - (b) 肝細胞がんの自動検出システムの研究開発
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。
 - (ii) 1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断システム
(実施体制：コニカミノルタエムジー株式会社)
 - (a) がん病理組織ナノイメージング実用化検討
HE染色と蛍光タンパク発現量染色の同時染色の試作を開始した。エオジン発光を活用した上での診断薬蛍光特性の設計検討を行い、試作品PID I/II型をもちいてHER2発現を評価できる見通しを示した。
 - (b) システム臨床価値検証
同時染色の病理ワークフローの意義を検討した。汎用顕微鏡でのE(エオジン)／蛍光同時観察画像を取得した。HE染色の蛍光影響は蛍光体特性設計により回避できることを確認した。
- (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
(実施体制：株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ、静岡県立静岡がんセンター、独立行政法人国立がん研究センター、国立大学法人東北大学、共同実施-国立大学法人東京農工大学)
フローサイトメーターを用いた血中循環癌細胞(CTC)検出のための前処理プロトコルと装置の改良を以下の通り実施し、平成24年度での本格的な臨床検体での測定準備を整えた。また、血中CTC濃縮に必要なEpCAM抗体磁性濃縮素材を評価し、従来の非特異的吸着白血球数を 10^5 から 10^2 に減少させる国産素材を見出した。
 - (i) 前処理に、白血球を除去するネガティブセレクション法を用いることで、EpCAM発現によらない検出プロトコルを確立した。
 - (ii) 健常人血液に、想定される数の各種癌細胞をスパイクし、複数施設での測定により再現性を確認した。
 - (iii) 同サンプルをセルサーチ・システムで測定し、EpCAM発現細胞の検出率では同等性を、EpCAM非発現細胞では優位性を確認した。
 - (iv) 平成24年2月より、臨床検体を用いた測定を開始した。
 - (v) フローサイトメーターは、フィルターや検出器の見直しにより赤色蛍光の検出感度の向上を行い、平成24年度での本格的な臨床検体での測定の準備を整えた。
 - (イ) 血中がん分子・遺伝子診断自動化システムの研究開発
 - (i) 血中循環がん細胞検出技術(実施体制：東ソー株式会社)
血液前処置法として、操作が容易(自動検出に適した)なフィルター法を選択し、前処理条件の検討により血液5mL中の血中細胞数250億個から赤血球を除去した結果、3~5万個に削減できることを確認した(がん細胞捕捉率：97%、がん細胞回収率：82%を確認)。またがん細胞検出時の標識・検出条件を検討した結果、モデル検体(ヒト血液5mL+乳がん細胞約10個)を用い、CTC検出全工程において乳がん細胞を1細胞単位で検出可能であることを確認した。試作機として、CTC検出全工程の自動化装置を製作し動作確認を完了した。

(ii) 血中がん遺伝子診断の検体処理自動化システム

(実施体制：コニカミノルタテクノロジーセンター株式会社、プレジジョン・システム・サイエンス株式会社、株式会社ファイナラバー研究所)

CTC 検出のための血液前処理方法を最適化し、投入したモデル細胞の90%以上がマイクロウェルに捕捉できることを確認し、染色プロトコルと併せて光学検出の基本条件を導出した。モデル細胞からマイクロアレイ品質のRNAが高速に精製できるプロトコルを確立。品質評価用に開発した μ TASデバイス上で、指標サンプルが機能することを確認し、RNA精製と品質評価を一体化したシステムの試作に着手した。

研究開発項目②「超低侵襲治療機器システムの研究開発」

(2) 内視鏡下手術支援システムの研究開発 (平成23年度まで)

(実施体制：国立大学法人名古屋工業大学、国立大学法人名古屋大学、独立行政法人産業技術総合研究所、国立大学法人東京大学、オリンパス株式会社、国立大学法人九州大学、HOYA株式会社、国立大学法人名古屋工業大学—共同実施 学校法人慶應義塾、国立大学法人東京農工大学、独立行政法人産業技術総合研究所—再委託 学校法人東京女子医科大学、ブリガムアンドウィメンズ病院、オリンパス株式会社—再委託 テルモ株式会社、国立大学法人九州大学—共同実施 国立大学法人信州大学、学校法人慈恵大学)

(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

(i) 手術器具の機構については、腫瘍部まで達するために加える侵襲を脳回1カ所程度にとどめる、という目標に置き換え、 16×10 mmの楕円内に収まる形状とし、挿入時に開口する脳回を1カ所程度にとどめることを実現した。

(ii) 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は中間評価後の見直しにより、脳神経外科システムでは力覚フィードバックは省略したが、本技術は消化器外科における力覚呈示付き鉗子として実現した。

(iii) 微細操作部分の動作誤差が、 $1 \mu\text{m}$ (統計的信頼区間5%)以下であり、かつ動作分解能が $1 \mu\text{m}$ の目標値を達成した。

(iv) 力覚呈示の時間分解能 10 kHz 、呈示力分解能 0.001 N 台を達成し、消化器外科における力覚呈示付き鉗子として実現された。

(v) 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の時間遅れについては、 0.1 秒の時間遅れを達成した。内視鏡画像と術前情報のレジストレーションは、頭部全体のCG表示中に内視鏡の先端位置と向きを呈示することとし、 5 cm 立方領域内で内視鏡像中の目標物とそのMRI像のレジストレーションの成績として、誤差の平均は 1.0 mm であった。

(vi) 以下の各指標について非臨床評価試験により開発機器の有用性を確認した。

実験動物にて、脳腫瘍切除を模した手術を行い、腫瘍除去率に代わり、側方の腫瘍除去の効率性を開発目標に切り替え、開発を行った。

(a) 側方アクセスが可能で、処置具はバイポーラと吸引管を備えており、腫瘍の除去だけでなく、止血凝固が可能な内視鏡・微細操作システムを開発した。この内視鏡と同等の光学系を持つ内視鏡で5ALAを事前投与したヒト脳組織を観察し、内視鏡的に蛍光が観察されることを確認した。また微細操作システムを動作させて動物脳で吸引・止血動作が側方アクセスの場合も直視アクセスの場合と同様に操作できることを確認した。以上により「側方視する内視鏡と微細操作機構により、顕微鏡的には難しい側方部分の腫瘍除去を実現する」ことを達成した。

(b) 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、については、バルーンセンサによる力学的検出を使う方法は5ALAによる光学的検出に切り替えられた

め、腫瘍検出は非接触で実現した。荷重による副作用は従来術式と同等であり、目標を達成した。

(イ) 胸部外科手術用インテリジェント手術機器研究開発

- (i) 直径10mmの内視鏡、内視鏡下用超音波プローブ、心電用多点電極アレイ、力情報取得デバイス、吻合デバイス、さらにこれらを操作可能でかつ吻合操作が可能な直径5mmの6自由度鉗子、心臓や肺の裏側にもアプローチ可能な7自由度鉗子等を開発し、これらを統合制御可能なインテリジェント手術システムを開発した。また、シミュレーションによる習熟度訓練を目的として、臓器の応力変形や鉗子動作や手術時間等の記録、習熟度レベル判定、レビュー機能を有するVRシミュレータを開発した。
- (ii) 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として、鉗子先端の把持力をマニピュレータ駆動部にて推定するセンサユニットを開発・実装し、計測した把持力を操作入力装置コックピットに呈示するシステムを開発した。具体的には、肺がんを低侵襲で診断するために、感圧導電性ゴムを用いた肺がん触診支援デバイスを開発した。これは、指では直接触れない肺組織の硬さを測りスクリーンに表示するもので、摘出肺の10mm以内の深さに入れた直径5～10mmのがんモデルの同定が可能であった。また、肺がん触診支援デバイスの操作手技訓練を目的とした機能をVRシミュレータに搭載した。
- (iii) 3次元CT或いはMR画像からセグメンテーションした患部を内視鏡画像に重畳して表示するシステムの開発を行い、CTデータと光学式トラッキングシステムの組み合わせでは1.4mm以下の位置誤差を達成した。時間遅れは画像の大きさにもよるが、5fps以上の処理速度を満たしている。従来のトラッキングシステムを使わず画像処理基盤で計測情報、術中3次元断層画像を統合するシステムを開発した。低侵襲環境下で計測した心外膜電気生理マップを内視鏡画像に重畳するシステムでは、位置計測精度は0.51mm、計測速度は22fpsであった。術中超音波画像と内視鏡画像を重畳して冠動脈を探索するシステムでは、ファントム実験より0.3mmの位置精度と15fps以上の処理速度を確認した。
- (iv) 以下の各指標について非臨床評価試験により開発機器の有用性を確認した。
 - (a) 心臓疾患に関しては呼吸および心臓拍動下で心外膜電気生理計測と超音波計測による冠動脈同定システムを動物実験により評価した。心外膜電気計測では広域電極との比較により興奮伝播方向が一致することが確認できた。超音波による冠動脈同定システムでは内視鏡の奥行方向を除く1.4mm以下の位置精度で重畳することができた。肺癌に対しては5～10mmの肺癌モデルの大きさを2mm以下の精度で同定することができた。また、開発した6自由度電気メスおよび剥離鉗子により、ブタ肺静脈を剥離・結紮し、血管切断後、血液が漏れることなく結紮できることを確認した。
 - (b) 教育及び動物愛護の観点から開発したリアルモデルおよび動物実験により、胸腔鏡的に回旋枝や右下行枝へのアプローチ可能であることを示した。さらに、動物実験により拍動下バイパス吻合を完遂し、吻合部での良好な血流を超音波画像診断装置にて確認した。
 - (c) 心外膜電気生理計測システムとマニピュレータで操作可能なアブレーションデバイスとの組み合わせによるブタを用いた動物実験を行った。心外膜電気生理マップを生成、異常電導部位を想定しアブレーションして評価する予定であったが、ブタの心臓は人より不整脈を起こしやすく臨床用のアブレーション装置では心室細動が起こり正しい評価ができなかった。in vivo 評価が難しいため、ブタの摘出心臓を用いて詳細評価を行った。

(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

従来から実施されていた腹腔鏡下手術の一つの新しい手法として単孔式手術（SPS：Single Port Surgery）を求める情勢が強まり、NOTES手技用ロボットの技術をSPSに応用する開発指針とした。

- (i) 直径40mm以下、直径36mmの半硬性シースに2本の微細鉗子及び微細切子を備え、収束超音波プローブ・3D軟性内視鏡・力覚デバイスなど、各種手術デバイスを自在に組み合わせることのできる機構を達成した。
- (ii) 軟性的アプローチが可能で、脳神経外科領域を共用可能な力触覚情報の呈示機構を達成した。
- (iii) 超音波撮像モジュールと収束超音波発振モジュールを積層構造として一体化させた収束超音波発信装置を開発した。このモジュールは超音波撮像モジュールを搭載しているため、焦点位置と連動した超音波画像計測が可能であり、この超音波画像を用いた照射予定部分の自動追尾機構も搭載した。
- (iv) 計測した情報、術前或いは術中の3次元断層画像等が表示できるシステムとしたが、対象臓器等が絶えず変形し、これらの位置関係を補正するためのプログラムの実用性は低いと判断し、統合画像表示は実施しなかった。
- (v) 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、については、市販されているソナゾイドを用い、至適投与量や超音波造影手技の試験を繰り返し、センチネルリンパ節の造影を達成するとともに、長時間の可視化を達成し、非臨床評価試験により開発機器の有用性を確認した。

(2) 高精度X線治療機器の研究開発

(実施体制：国立大学法人北海道大学、国立大学法人京都大学、独立行政法人国立がん研究センター東病院、株式会社アキュセラ※、株式会社日立製作所

※株式会社アキュセラ再委託 国立大学法人神戸大学、国立大学法人東京大学)

(ア) 小型高出力X線ビーム発生装置の開発

試作した大電力小型加速管と電子銃が定格通りの性能を有していることを単体レベルで確認した。また、試作した大電力小型加速管と電子銃におけるビームコントロールシステムの改良及び超高速化を行った。大線量連続可変に適した可変コリメータの設計・試作を行い、試作ナローX線ビーム発生装置に組み込み、単体動作確認を行った。さらに、国産大電力マグネトロンの開発を行い、海外メーカのマグネトロン仕様レベルに達した。高圧パルス発生装置及び高周波回路の大線量対応化を行い、高圧パルス発生及び高周波発生の実証実験を行った。

(イ) 動体追跡が可能な高精度X線照射装置の開発

大型・小型FPDの性能検証、ハイブリッド型FPD装置の仕様及びインテリジェントシステムとの通信インターフェースの基礎検討を行い、ハイブリッド型FPDの駆動機構の設計及びリアルタイム通信の動作試験に着手した。各試作プログラムにロボット型治療台との協調制御を行うプログラムを組み込み、制御動作を試験確認した。そして、リアルタイム位置情報検出と検出した治療部位の動きに追尾して照射するシステムを試作した。

高精度X線照射装置を操作制御するコンソールの試作開発を行い、治療計画に基づいた動体追跡照射を含む一連の治療を行う操作機能を実装した。また、ビームストップについては平成22年度検討の天井吊り方式ロボットによるビームストップ方式を検討したが、技術上の制約が多く、平成23年度はX線ヘッドに取り付けるC型ビームストップを採用した。

肺がんにおけるマルチフェーズゲーティング照射を行う為の、ロボット先回り待ち伏せ照射で実現するロボット制御を試作した。高速移動、停止を繰り返す動作の振動特性を測定し、精度・性能としては問題無いレベルであるとの結論を得た。

ロボット型治療に対しては、ロボットシミュレータを用いた高速ロボット位置同

期システムを試作した。動体追跡用X線をロボット型X線治療機が遮った時のインターロック作動、装置一時停止と続行、ロボットの危険領域移動検知による一時停止等、リアルタイムでシミュレータが以上のロボット動作をシミュレートできることを確認した。

(ウ) 治療計画作成支援技術の開発

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、画像表示機能を完成させた。CT画像上での関心領域の入力、編集、抽出機能の開発を行った。また、CT画像読み込みから線量計算までの一連の治療計画を実施できるまでの統合システムの構築を行った。

4次元線量計算・評価ソフトウェアの基本機能を実装したプロトタイプを完成させ、4次元線量計算・評価モジュール単体の性能試験を開始した。そして、ビーム照射のサイズ最適化を追加し、線量計算結果を評価分析した。

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。

(エ) 治療検証技術の研究開発

マルチプルゲーティングの機能を動体追跡ソフトウェアに組み込み、3か所以上のゲーティングウィンドウの設定及び目標時間内(10 msec)にゲーティングシグナルを送信できることを確認した。また、治療位置検証システムの構築を進め、マーカの追跡ログから、マーカの軌跡、存在密度を可視化し、ネットワーク経由で参照できるシステムを開発した。

また、リアルタイム線量測定システム評価のための動体ファントムや、照射線量と座標位置の検出機構を試作した。リアルタイム線量測定システムについては、ビームごとの線量計算機能を構築した。

照射線量と座標位置の検出機構のリアルタイム計測を目指し、透過型線量モニタシステムの開発を進めた。ファイバースynchレタ式のモニタとガスチェンバ式モニタについて、6 MeVのナローX線ビームを用い特性試験を開始した。

4. 2 実績推移

	19年度	20年度	21年度	22年度	23年度
実績額推移(百万円) 一般勘定	610 (経済産業省)	696 (※1)	495	1,127	2,387 (※2)
特許出願数(件)	3	18	5	43	69
国内学会発表数(件)	3	48	31	18	53
海外学会発表数(件)	8	8	7	8	25
論文発表数(報)	11	15	17	20	20
フォーラム等(件)	0	9	0	1	1

※1 内訳 交付金－496百万円、補助金－200百万円

※2 内訳 交付金(平成22年度補正予算)－1599百万円、
(平成23年度通常予算)－788百万円

5. 事業内容

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、平成24年度には以下の研究開発を実施する。実施体制については、別紙を参照のこと。

5. 1 平成24年度事業内容

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) 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（実施体制：株式会社島津製作所、株式会社島津製作所一再委託 独立行政法人放射線医学総合研究所、国立大学法人筑波大学、国立大学法人京都大学）

(i) 目標がんを定め、下記（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について、MRI 磁場対応 DOI-TOF 検出器モジュールとしては、トータルシステム（原理検証機）に用いるモジュールを試作する。また、SiPM 信号読み出し用 ASIC の改良設計・試作を行い、ヒト診断用プロト機にも応用可能なフロントエンド回路を開発する。

(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について、フレキシブル PET 対応データ収集系は、原理検証機からヒト診断用プロト機まで共通して使用できるデータ収集回路とデータ収集ソフトの改良・試作を行う。データ処理系は、部分リング PET に対応したデータ補正と画像再構成ソフトウェアを試作し、ヒトを想定したデータによる評価を行う。また、トータルシステムとして、MRI の発生する磁場中での 1 ペア評価実験を実施すると共に、原理検証機を小動物用 MRI と組み合わせ、PET/MRI 画像の取得・評価を行う。

(イ) がんの性状をとらえる分子プローブ等の研究開発（実施体制：国立大学法人京都大学、日本メジフィジックス株式会社、国立大学法人京都大学一再委託 独立行政法人産業技術総合研究所）

有望なプローブが得られている ER、HER2、PSMA、GLP-1 受容体、ソマトスタチン受容体については、各種がん細胞等を用いた詳細なインビトロ評価を実施し、プローブの特徴化と有効性の検証を行う。また、対象とする疾患モデル動物を用いたインビボでの詳細な有効性評価を行う。MT1MMP、インテグリン $\alpha v \beta 6$ 、生物学的低酸素についてはプローブの再設計を行いその有効性を調べる。EGFR、PI3K、EML4-ALK については有効な候補プローブを用いて、培養細胞系における基礎的なインビトロ評価を行う。

自動合成装置開発については、平成 23 年度に開発したプロトタイプ機を用いて基本性能の評価を行う。必要に応じて、改良・試作を実施する。更に、プローブ合成における光・電磁波・電解反応の有効性を検討する。

(2) 病理画像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について、下記内容の研究開発を実施する。

(i) 定量的病理診断を可能とする病理画像認識技術（実施体制：国立大学法人東京工業大学、学校法人慶応義塾、学校法人埼玉医科大学、日本電気株式会社）

(a) 超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

形態情報に分子マーカー発現情報を付与した免疫蛍光デジタルスライドの作製を行い、分子発現と形態情報を関連させたデータベースを作成する。特に肝細胞がん診断システム実用化に向けて、同データベースの作成を重点的に行う。微細肝細胞がん、臨床的悪性度の高い症例、各種の非がん性肝疾患などの特徴量を計測し、データベース化する。

(b) 病理診断マーカーの研究開発

免疫蛍光定量デジタルスライド技術を用いて、分子マーカーと臨床情報との関連について検討を行う。自動化により、切片厚のばらつきを押さえた定量技

- 術の精度向上を行う。
- (c) 画像認識・数量化技術の研究開発
データベース化された肝細胞がんの画像データの解析結果と、診断情報、分子マーカー発現情報を対比させることで、形態情報数量化の効果を確認する。類洞および脂肪化抽出および構造の推定などの画像処理結果を用いて、自己組織化によるグレードの推定を可視化する手法を開発し、グレーディングの評価スケールを開発およびシステムへの適用を図る。また、組織要素の抽出、画像の分類、グレーディング等に関して評価を行う。
多次元情報分析を通して臨床的に意義のある計測と診断補助となり得る特徴量を抽出する。開発した特徴量抽出技術のシステムへの統合化を行う。
- (d) 画像高精度化技術の研究開発
色補正技術を複数の異なるデジタルスライドスキャナに適用し、実用面での評価を行う。画像圧縮劣化の定量評価に基づき、スキャナ符号化方式による品質等の違いを取除き、複数のスキャナからの画像を同等の画像として処理可能とする圧縮変換方式を開発し、システムに結びつける。
- (e) アルゴリズム評価
システム実用化に向けて、他施設における実証試験に着手する。
- (ii) 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（実施体制：コニカミノルタエムジー株式会社、国立大学法人東北大学）
- (a) 超高輝度・超耐光性蛍光性ナノ粒子の研究開発
ヒト乳がんの組織切片を用いた免疫染色結果から、蛍光粒子機能の課題抽出とその対応を行うとともに、蛍光ナノ粒子特有の非特異的吸着抑制技術を構築する。また、抗体活性を低下させない標識材料表面修飾技術を開発する。
- (b) がん病理組織ナノイメージング基礎技術の研究開発
HE染色、蛍光免疫染色の同時染色による高精度診断の検証を行い、さらなる確度向上・改良に向けた検討を行う。臨床検体60例での症例を用いて本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。
- (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について、下記内容の研究開発を実施する。
- (i) 定量的病理診断を可能とする病理画像解析システム
（実施体制：日本電気株式会社）
- (a) 肝細胞がんの自動検出システムの研究開発
超早期肝細胞がんの検出のため、悪性度を認識するための特徴量の探索をはじめとするがん各種検出モジュールの検証と、システム化を試みる。
- (b) 各種がんに対する肝細胞がんの自動検出システム応用の研究開発
肝細胞がんの自動検出システムの各種がんへの応用、展開について検討する。
- (ii) 1粒子蛍光ナノイメージングによる超高精度がん組織診断システム
（実施体制：コニカミノルタエムジー株式会社）
- (a) がん病理組織ナノイメージング実用化検討
標本染色、蛍光画像取得、輝点数計測を行い、マニュアル操作でのナノイメージング実機の稼働を検証する。また、早期の製品上市を目指し、システム検証を前倒して実施するため、病理市場での汎用的システム（顕微鏡、カメラ、自動染色装置）を導入し、開発した試薬・画像の適応性を検証する。
- (b) システム臨床価値検証

病理サンプルでの染色、画像取得、輝点計測を行い、臨床価値検証に必要な画像処理に関する課題抽出と基礎的なアルゴリズム開発を行う。具体的には、D A B法との比較、定量分類、治療結果との対応関係の検証を行う。

(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

癌マーカー細胞群の濃縮・検出・培養技術の確立とその診断応用（実施体制：静岡県立静岡がんセンター、株式会社オンチップ・バイオテクノロジーズ、独立行政法人国立がん研究センター、国立大学法人東北大学 共同実施-国立大学法人東京農工大学）

平成23度に構築した前処理プロトコルにて、肺がん、乳がんを中心としたがん患者からの血液検体を用いて検証を行う。CTC診断実現のため、マイクロ流路チップ・セルソーターを早期に導入し、CTCの計数だけでなく、CTCの分離と、分離したCTCを用いて、EGFRなどの遺伝子変異の検出を試みる。前処理、CTCのカウント、CTCの分離、CTCの遺伝子変異の検出の一連のプロトコル及び装置を最適化させる改良を実施する。また、自動化装置開発の検討を開始する。

※CTC：血中循環がん細胞

(イ) 血中がん分子・遺伝子診断自動化システムの研究開発

(i) 血中循環がん細胞検出技術（実施体制：東ソー株式会社）

血液前処理プロトコル（フィルター法）及びがん細胞検出試験機を用い、静岡・国立がんセンターとの連携により、がん患者の血液検体を用いたCTC検出の検証を行う。試作機に関しては、モデル検体（ヒト血液+がん細胞）を用いた性能（検出率、再現性）の確認を行うと伴に、事業化を目指した診断チップ及び試作機の改良を行う。

(ii) 血中がん遺伝子診断の検体処理自動化システム（実施体制：コニカミノルタテクノロジーセンター株式会社、プレジジョン・システム・サイエンス株式会社、株式会社ファイナラバー研究所）

CTCを含む白血球を細胞チップに整列・染色する送液制御機構と、目的細胞の検出機構が一体化された装置を試作し、モデル細胞を用いてCTC検査システムの妥当性を検証する。RNA精製とその品質評価機能を搭載した一体化システムを完成し、継代培養された細胞のRNAプロファイルを取得して、がん遺伝子診断の基盤構築を目指す。また事業化に向けて試薬カートリッジの量産化を行う。

研究開発項目②「超低侵襲治療機器システムの研究開発」

(1) 高精度X線治療機器の研究開発

（国立大学法人北海道大学、国立大学法人京都大学、独立行政法人国立がん研究センター東病院、株式会社アキュセラ※、株式会社日立製作所

※株式会社アキュセラ再委託 国立大学法人神戸大学、国立大学法人東京大学）

(ア) 小型高出力X線ビーム発生装置の開発

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

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

(イ) 動体追跡が可能な高精度X線照射装置の開発

ハイブリッド型FPDの駆動機構の設計を完了させる。座標計算精度、追跡精度の向上を図るとともに、インテリジェントシステムとのリアルタイム通信の動作試験を継続して行い、システムの統合化を図る。

高精度X線照射装置のプロトシステムを作成すると共にプロトシステムの動作確認、確認結果のフィードバック改良を行う。また、ビームストップの方式を含むロボットの安全対策として、患者に対する保護機構の試作をおこなう。この保護機構は工業用ロボットが患者と接触することを回避し、ロボット型治療機の安全性を確保するためのリスク対策の一環として試作開発するものである。

(ウ) 治療計画作成支援技術の開発

治療計画装置の統合システムの構築を継続して実施し、機能の動作試験を行う。4次元線量計算・評価モジュール単体の性能試験および精度向上のための改良を行う。また、治療計画装置の基盤的フレームワークに組み込んだ統合システムとしての動作確認及び性能検証を行う。

治療計画装置の基盤的フレームワークおよび4次元治療計画用補助技術と統合し、ナロービーム顕微鏡手術的X線治療計画機能を、高精度X線照射装置システムのプロトタイプを用いて評価・確認すると共に確認結果のフィードバック改良を行う。

統合したX線治療計画ソフトのプロトタイプを利用して、放射線発生装置の駆動及び線量照射制御の実測検証を行う。

(エ) 治療検証技術の研究開発

マルチプルゲーティングを模擬した動体ファントム実験により、各ゲーティング位置における治療ビームの照射割合が計画時の割合と一致することを実験データから解析的に確認する。ビーム照射位置と計画位置の照合機能を実装し、ゲーティングシグナルが送信されたマーカー位置の存在密度を評価できることを確認する。治療ビームのリアルタイム測定(応答速度5 msec内)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実装し、実証実験を行う。また、このデータを元に治療計画との照合を行えるリアルタイム治療検証システムの実装および実証を行う。

治療計画検証システムのデータベースの構築を進め(平成23年度より継続)、実際に投与された線量分布及び線量体積ヒストグラムを解析し、治療計画と比較して線量の過不足を評価できるシステムを構築する。

(オ) 高精度X線治療システムの試作開発

(ア)～(エ)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(追尾)装置、治療計画装置、治療検証システムを統合し、治療計画に基づく高精度X線治療システムの試作機を製作・評価を行う。

5. 2 平成24年度事業規模

[委託事業]及び[共同研究(NEDO負担:2/3)]で実施する。

一般勘定 1,065百万円(継続)

※事業規模については、変動があり得る。

6. その他重要事項

(1) 評価の方法

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、成果の技術的意義なら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年度に実施する。ただし、研究開発項目②(1)については、事後評価を平成24年度に実施する。

(2) 運営・管理

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、四半期に一回以上、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。

(3) 複数年度契約の実施

平成22～24年度の複数年度契約を行う。

7. スケジュール

本年度のスケジュールは以下のとおりである。

平成24年 4月下旬・・・中間評価分科会
6月中旬・・・プロジェクトリーダーヒアリング
9月中旬・・・プロジェクトリーダーヒアリング
9月中旬・・・研究開発別開発委員会
12月中旬・・・プロジェクトリーダーヒアリング

平成25年 2月上旬・・・研究開発別開発委員会
2月中旬・・・全体運営会議

8. 実施方針の改定履歴

(1) 平成24年3月1日、制定

