

創造展開プロジェクト 安田「一細胞分子計測」プロジェクト事後評価委員会報告書

日時：平成 24 年 12 月 4 日

場所：KSP 西棟 7 階 711 会議室

委員：林崎良英（独立行政法人理化学研究所 オミックス基盤研究領域 領域長）

大田義一（武田薬品工業株式会社 医薬研究本部研究戦略 主席部員）

船津高志（東京大学大学院薬学系研究科 生体分析化学教室 教授）

平田 実（神奈川県政策局科学技術政策課 課長、欠席）

報告者：創造展開プロジェクト・安田「一細胞分子計測」プロジェクト

プロジェクトリーダー 安田賢二

平成 24 年 12 月 4 日、表記プロジェクトの事後評価に関する研究課題事後評価委員会を開催した。安田リーダーの成果報告の説明後、質疑応答を行い、その後、評価委員のみによる審議を行った。表記研究プロジェクトの前期が終わる中間段階の評価の結論として、ガン術後の転移ガンの発生の診断、さらに、転移ガン細胞の抗がん剤適用を決めるための、血中に存在するガン細胞（Circulating Tumor Cell：CTC）を検出収集するシステムを作ることに研究の焦点を当てる方向で研究を進めるように、中間評価委員会はコメントした。今回は、これを受けて、事後評価を行うことが目的である。

審議において、以下の項目を挙げた。

1. CTC 研究に至るまでの背景となる前期基盤技術確立研究の要約

- ① プロジェクト前半 2 年間（要素技術開発フェーズ）の成果：1 細胞あるいは 1 細胞内レベルでターゲット分子を空間分布を保持したまま網羅的に識別（定量検出）できるナノ粒子プローブセットの開発とこれらのナノ粒子セットを検出する技術の原理検討を行った。
 - A) 成果 1：サイズ 30 nm 以上であれば 5%以内のサイズ精度で 500 種以上の様々な金属の組成からなる金属ナノ粒子標識プローブアレイセットを作製する技術の開発に成功した。
 - B) 成果 2：これら組成の異なる金属ナノ粒子を電顕の空間分解能を維持して識別評価することを可能にするアダプティブ電顕（ヘテロな細胞集団からなる組織切片中の各細胞の状態を空間配置と関連づけて解明するために 200 種類以上のナノ粒子プローブと、これを高空間分解能で識別する電顕システムのことをこう呼んでいる）技術の開発に成功した。
 - C) 成果 3：細胞の前処理技術や細胞のキャリブレーション技術となる画像処理型セルソーターなどの 1 細胞レベルでの細胞精製技術の開発、高速 PCR 計測技術開発などにも成功した。
 - D) 成果 4:これらの技術を特許の実施許諾やノウハウの技術指導、共同研究を通じて産業界に技術移転するプロセスも順調に進んでいる。
- ② プロジェクト後半 2 年間（応用展開フェーズ）の成果としての CTC の検出収集システムの確立

CTC 定量計測技術を中心とした応用技術の開発を産業化展開の総合課題に設定し、1 細胞レベルでの（基礎的な）バイオテクノロジーに利用するだけでなく、医療・創薬の研究に貢献する技術を実現することを目指した。

- A) 成果 1: 目的の細胞に選択的に結合し可逆的に脱標識が可能なアプタマーの作製。
(細胞非侵襲前処理標識技術の開発)
- B) 成果 2: イメージングバイオマーカーの概念の確立
細胞の形態の特徴をマーカーとして、血中の CTC をその画像情報を取得しつつ選択的に認識・回収する要素技術開発と試作システムの作製。
- C) 成果 3: 3 分以内に遺伝子増幅が完了する超高速 PCR 技術の開発と試作システムの作製。
- D) 成果 4: 癌細胞表面分子に対する金属ナノ粒子選択的標識と計測技術の開発。
- E) 成果 5: 以上の成果についても、技術移転と実用化の準備が進んでおり、今後、実際に医療関係の諸機関との共同研究の展開によって実用性の検証に入り、医療・生命科学の研究と計測技術の開発を一体化させることが次のテーマとなると考えている。

2. 中間評価で推奨された方針と現在の研究の方向性について

前半の要素技術開発に関する研究は本プロジェクトの開始時のコンセプトに基づき順調に進められた。これらの活動を評価した平成 23 年 2 月 3 日の中間評価会では、CTC 検出システムを、このプログラムの出口として取り上げ、活動の焦点を絞ることを推奨した。それを受けて、CTC 定量計測技術を中心とした応用技術の開発を具体的な産業化展開の総合的な課題に設定し、CTC の分離・回収・検出・計測を目的とした実用的な価値のある 1 細胞レベルの分子計測研究に焦点を当て実際に推進させたことは、CTC が今後の癌医学において極めて重要視されていることから、また CTC は 1 細胞分子計測技術システムの開発および実際の適用のためのモデル・対象としても最適なものの一つであることから、非常に妥当な研究方向を選択したと評価できる。

当初は、どのようにして CTC（癌細胞）を他の血球細胞と見分けるのかという良いアイデアがなかったが、安田プロジェクトリーダーによりイメージングバイオマーカーという概念が提唱され、これに基づいて研究計画が設定され、実際にそれが実行されてきている。非常に良い感じで収束してきているとあってよい。世界で用いられている CTC を単離する他の 4 種類の技術に比しても非常に独創性があるアプローチと考えられる。前期が終了する中間評価までの経緯は、アイデアマンである安田プロジェクトリーダーの活動が、一見、発散しがちであった。しかし、その後 CTC に特化したことにより、CTC 単離システムを標的に焦点をあて、一つのシステムを作り上げる方向で新技術創出を集中している現在の状況は非常に好ましい。

この点を受けて、今後、実際に医療関係の諸機関との共同研究の展開によって実用性の検証に入り、医療・生命科学の研究と計測技術の開発を一体化させることが次のテーマとなると考えている。現在、平成 24 年度から二年間の KAST の「短期集中型実用化プロジェクト」として展開している。そこでは、CTC 1 細胞検出診断技術や癌組織内 1 細胞分子計測技術など、ターゲット細胞の検出と機能情報解析を 1 細胞レベルで行う技術開発を推進し実用化に向けた原理検討を行うとしている。「短期集中

型実用化プロジェクト」の平成 24 年度の取り組みとしては以下の 4 つが挙げられている。

- ① CTC を選択的に標識する技術とサンプル前処理法の開発を推進する。
- ② 標識細胞を選択的に回収する技術の開発および無標識あるいは可逆的に標識した細胞を細胞形状情報を指標として選択的に回収する画像ベース細胞分取技術の開発を推進する。
- ③ オンチップ技術と遺伝子診断技術などの細胞発現分子解析技術を組み合わせることにより、回収した微量の標的細胞の種類と変異を 1 細胞レベルで特定する細胞機能解析技術の開発を推進する。
- ④ 組織切片中の 1 細胞の機能情報を分子レベルで解析するためのマルチレベル技術と電顕技術の開発を推進する。

より CTC 単離システムに焦点を当てたこれらのプランは、「短期集中型実用化プロジェクト」として適格と考えられる。

3. 研究計画に対する進捗状況

プロジェクト前半の 2 年間は要素技術開発、後半 2 年間は応用展開と 2 つのフェーズに分けて研究が推進され、それぞれ予定していた成果を収めることができたと評価される。

- ① 要素技術開発フェーズ: 様々な金属の組成から構成される金属ナノ粒子標識プローブアレイセットの作製技術の開発、アダプティブ電子顕微鏡 (ヘテロな細胞集団からなる組織切片中の各細胞の状態を空間配置と関連づけて解明するために 200 種類以上のナノ粒子プローブと、これを高空間分解能で識別する電顕システムのことをこう呼んでいる) の開発、細胞非侵襲前処理標識技術や画像処理型セルソーターなどの 1 細胞レベルでの細胞精製技術の開発、高速 PCR 計測技術の開発、などに成功した。
- ② 応用展開フェーズ: 細胞選択的に結合し可逆的標識 (標識と脱標識) が可能なアプタマーの作製、がん細胞の画像情報を取得しながら特異的に認識・回収するシステムの開発、超高速 PCR 技術の開発と試作機の作製、がん細胞表面分子に対する金属ナノ粒子選択的標識と計測技術の開発、などに成功した。

創造展開プロジェクトで得られた以上のような研究成果が評価され、短期集中型実用化プロジェクトに採択されて研究が発展・継続していることから順調な進捗であったことが分かる。

4. 研究業績

非常に限られた予算から予想される研究成果の規模よりも、はるかに大きな規模の成果を創出している。特許に関しては、要素技術の知的所有権確保に向けて多くの特許出願を実施した。表面に元素薄膜が存在する微小体 (ナノプローブ) の識別法、細胞濃縮分離装置、他国内特許出願 22 件 (うち公開済み 7 件)、国内特許出願準備中 4 件がある。この内訳は、分割出願を除き優先権主張ができる親特許が 21 出願であり、さらに、このうち、それらの国際特許出願 (PCT) が 6 出願という業績を出している。非常にプロダクティブであり、新規性・進歩性が見受けられる新しいアイデアは全部出願していると見受けられる。特許に続く論文または口頭発表に関しては、原著論文 27 報、総説・解説・

書籍 1 報、国際会議発表 38 件、国外招待講演 1 件、国内招待講演 2 件、国内会議発表 13 件という研究発表を行っている。一見、国外招待講演が少ないように思われるが、発表が進むにつれ、今後増えることが予想される。また、これだけの人数で、立ち上げ時期を含めて、これだけの特許を書きながらのこれだけの論文執筆活動であり、非常に良好な業績であるといえる。一部の技術を除き、前期に蓄積した技術が CTC 単離システムの構築に収束する形で生きてきており、それらの技術が相乗的に働いていると考えられる。

5. 予算と人員体制について

予算的にも、ほぼ 1 億円/年弱の予算で、立ち上げ時期からそのうちの 5%~10%を、外部資金でまかなっているのは、非常に健全な会計である。支出の方は、各年度の研究内容と各年度の予算積算表の数字から判断して、人件費・物件費・研究機器整備費等適切であったと評価できる。

人員体制の面からも、生物物理学、表面科学、薬学、光学などの幅広い分野の研究者や研究補助員および産学連携の推進のための顧問の参画など合理的な体制を組んでプロジェクトを進行させた。学際的な技術や知識が統合される必要が大きい本プロジェクトが円滑に進行したことから、人員体制は適切であったと評価できよう。

6. 企業との共同研究と技術移転について

過去の記録をみると、計 9 機関、契約 10 件あり、神奈川県下の企業や中小企業などを中心とする民間企業各社など、多くの企業とコンタクトをとり共同研究開発を推進した。前半 2 年間、さらに後半の期間の成果として、本プロジェクトの技術の特許の実施許諾やノウハウの技術指導、共同研究を通じて産業界に対し技術移転と実用化のプロセスも順調に進んでいる。

この点、安田プロジェクトリーダーをサポートする体制もできていると思われる。プロジェクトの初期から研究費全体の 10%弱を企業からなどの外部資金として得ていることは、企業側にとっても魅力的な内容であり、企業が興味を持つ研究であることが見受けられる。外部資金技術移転に関しては、国内だけでなく、高速 PCR など海外の企業とも話をしているということで、技術移転に関しても積極的であると考えられる。

本プログラムは、CTC 単離技術に焦点をあてて技術集積を行いつつある。製薬会社も医療機関も注目しているため、多くの引き合いが期待される。一方で、下記に述べる臨床での見極めが最も大切であり、さらに、最終的に使われるシステムに用いるすべての要素技術、システム技術の FTO (Freedom To Operate)を再度確認することも忘れてはならない。

7. CTC 単離システムについて

CTC の単離システムの開発は、非常に競争が激しい分野である。現在、4 種類の CTC 単離システムの原理があるが、「表面抗原をマーカーにした CTC 単離技術は、表面抗原が発現していないと抗体によるソーティングは機能しない」など、各々に長所と欠点がある。このプロジェクトの CTC 単離原理であるイメージングマーカーは、従来の原理と全く異なるものであり、今までのどの原理よりも非

常に Intact な状態で CTC を単離できるため、回収と再培養が可能な極めて独創的なものである。さらに、細胞をきっちり一列に整列させて判定する技術も開発しており、捕捉効率の向上という点でも非常に正確な分離が期待できる。

以上

平成 24 年 12 月 5 日

委員長 林崎良英

