

|           |                            |
|-----------|----------------------------|
| 研究課題名     | 持続的发展を見据えた「分子追跡放射線治療装置」の開発 |
| 中心研究者名    | 白土 博樹                      |
| 研究支援担当機関名 | 北海道大学                      |

## ＜研究課題からの報告＞

### 1. 研究課題の目的及び意義

放射線治療は治癒が期待できる局所がん治療であり、患部の形態・機能が温存でき、高齢者やどの部分のがんにも適応可能である。しかし、がん細胞の放射線感受性のばらつき、呼吸など体内の動きへの対応、腫瘍が大きいと治療効果が低いといった弱点も見受けられる。

このため、本研究課題では、産学連携の研究体制で、呼吸や臓器の動きによって位置を変えてしまう体内のがんを精度よく治療する世界最先端の放射線治療装置の開発を目指して研究開発を実施した。

具体的な研究目標として、比較的大きな（6cm 程度以上）腫瘍や高齢者・若年者の腫瘍、手術との併用等に治療効果が期待される「分子追跡陽子線治療装置」と、比較的小さな（6cm 程度まで）腫瘍に対して治療効果が期待される「分子追尾X線治療装置」の開発を設定した。

### 2. 研究成果の概要

#### ① 分子追跡陽子線治療装置の開発

「分子追跡陽子線治療装置」の開発では、動体追跡とスポットスキニングという日本が世界に誇る 2 つの先端技術を融合した治療装置の設計、製作、設置、試験を完了し、北海道大学病院陽子線治療センターを開設し、平成 26 年 3 月に治療を開始した。構成技術の一つである動体追跡技術は、体内で移動する腫瘍の放射線治療に欠かせない技術として世界で認められており、中心研究者の動体追跡技術に関する論文の引用は、本研究課題開始後も世界トップであり続けている。もう一つの構成技術である日立製作所が開発したスポットスキニング技術は、臨床適用が広がりつつある。その中で、本研究課題で確立した最先端スポットスキニング方式を用いた小型陽子線治療装置は、米国最先端のがん治療施設とされる Mayo Clinic、米国小児がん治療の権威である St. Jude Children's Research Hospital に採用され、共同事業者である日立製作所が米国での治療開始に向けて装置製作を進めている（平成 27 年に治療開始予定）。また、その後もアジアを含めた世界中の複数の著名な医療機関から本装置の導入に向けた新たな交渉が進んでいる。このことは、本研究課題で開発した陽子線治療装置の性能の高さと信頼性を世界レベルで証明しており、次世代陽子線治療技術を日本から発信するフラグシップになっている（図 1、2）。

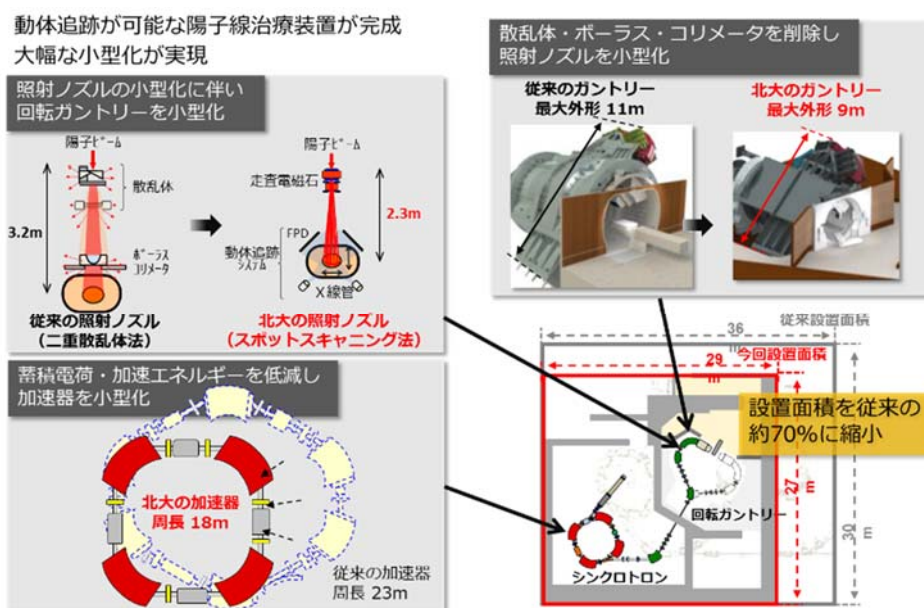


図 1. 分子追跡陽子線治療装置の概要

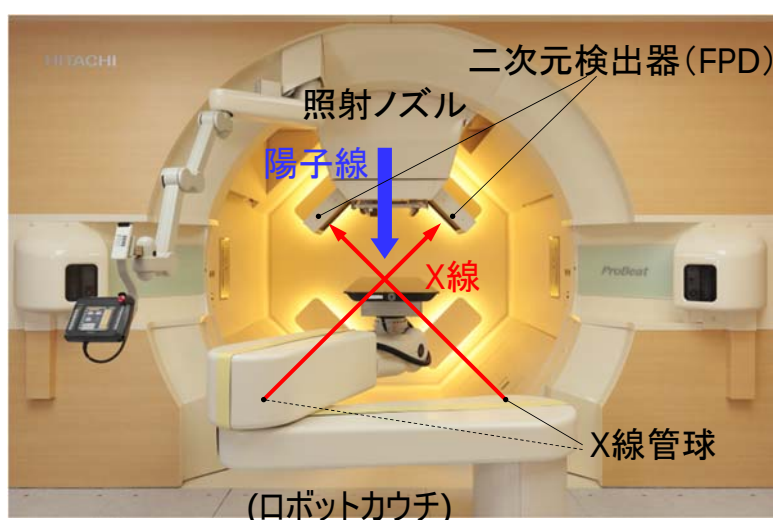


図 2. 分子追跡陽子線治療装置

## ② 分子追尾 X 線治療装置の開発

「分子追尾 X 線治療装置」の開発では、世界最先端のハードウェア／ソフトウェア技術を結集し、定位放射線治療、強度変調放射線治療（IMRT）という最先端 X 線治療の 4 次元化を実現した。その技術を治療の困難な難治がん患者に応用し、リアルタイムモニタリング下の動体追尾定位放射線治療を肺がん、肝臓がん、同じくリアルタイムモニタリング下の動体追尾 IMRT を膵がん、いずれも世界で初めて実現するという成果を収めた。ハードウェアは、京都大学、先端医療センター、三菱重工業で共同開発し、X 線ヘッド首振りを実現とするジンバル構造を実装した。追尾治療に対する世界の評価は極めて高く、現在、欧米・アジアの

海外 12 施設（日本を含めると 24 施設で 25 台）で稼働あるいは据付中である。また、臨床現場で使用するソフトウェア開発においては、京都大学が仕様段階から産学連携体制を構築し、効率的かつ正確な追尾照射手法、臨床ワークフローを実現するシステム開発を実現した。さらに、北海道大学と連携して、動体追跡のための金マーカー技術も導入した結果、世界最高峰の臨床知見を集積したソフトウェアを実現できたと考えている。開発した追尾定位治療機能は、京都大学医学部附属病院、先端医療センター、ブリュッセル自由大学で臨床が開始されるなど、本技術の優位性と実用性が国際的に評価され、その結果、国内外の全 24 施設で導入済みあるいは導入を決定した。さらに、平成 25 年 6 月に京都大学医学部附属病院で臨床適用を開始した追尾 IMRT は、症例蓄積を継続しシステム改良を進めた。FIRST 期間内では、追尾 IMRT の治療を京都大学医学部附属病院（膵臓 3 例）で行い完遂した（図 3）。

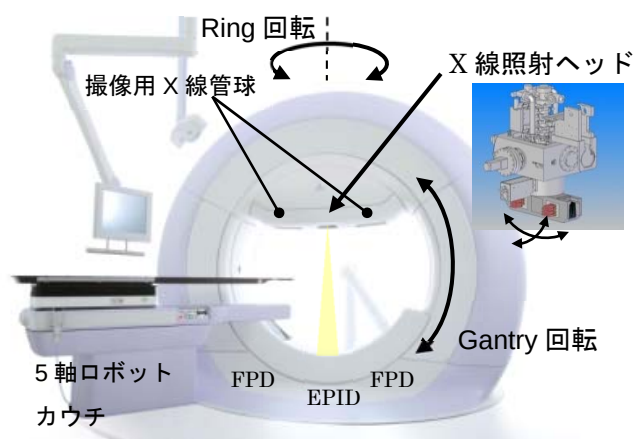


図 3. 分子追尾 X 線治療装置

## ＜評価小委員会による所見＞

### 1. 研究目標の達成状況

装置のコンパクト化、産学協同強化で世界最先端の放射線がん治療システムの開発に到達したことは評価される。比較的大きな（6cm 程度以上）腫瘍に対しては、「分子追跡陽子線治療装置」、比較的小さな（6cm 程度まで）腫瘍に対しては、「分子追尾 X 線治療装置」という概念によるすみ分けも明確であり、高い波及効果が期待され、今後がんの治療に幅広く利用されると期待される。

追尾治療については、既に幾つかのがんで良好な臨床成績があり、追尾装置搭載に伴う経費負担も比較的少なく、更なる普及が見込まれる。

また、国内外、特に欧米への装置導出が進み、併せて、本治療法の国際標準化等も考慮した展開も高く評価される。

### 2. 研究推進・支援体制の状況

世界的にも高い技術レベルを保有する我が国の装置トップメーカーが参画した産学連携がうまく機能したことが良い成果に結実したと考えられる。

また、それぞれのサブテーマは独立した研究ではあるが、動きのあるがんに対する放射線照射技術という共通の目標を設定し、互いに協力することによってその目的を達成することができた。北海道大学、京都大学という大学の強い研究支援体制で産学の人材育成を含めて、順調に運用されたと評価される。

若手研究者の育成状況に関しては、学術的な人材育成とともに企業側研究者の人材育成に本プロジェクトは大きな貢献をしたと評価される。今後の国内外への装置導出・技術移転という場面において、本研究課題に関わった若手研究者の活躍の場が拡大し展開されると期待される。また、若手の物理工学系研究者を医学分野に呼び込む効果があったことは意義があるが、今後の継続的な支援が大きな課題である。

### 3. 研究成果の今後の展開

本研究課題の成果は、今後の放射線治療における標準的な方法として採用されていくと考えられる点で、高い波及効果と確実な社会還元が評価される。また、国際的にも優位性の高い医療機器として産業化し、世界標準の医療機器となり得る。そのガイドライン作成等の薬事承認に向けた取組や、国際標準とするための努力が行われたことは高く評価される。

科学・技術対話の取組については、積極的な研究成果発表、セミナー等は一般に理解しやすく、広報活動も十分な内容であり、積極的に実施されたと評価される。

知的財産権に関する取組については、参画企業の高い意識レベルによって、特許戦略を含めて十分に取組まれたと評価される。

なお、国内臨床応用への波及という点では、特にがんの治療成績にどれだけの貢献があったかに関して、今後の症例報告を客観的に精査する必要がある。併せて、既存手術法（化学療法や外科手術等）との併用等の事例も蓄積する必要がある。

また、分子追跡陽子線治療装置については、国内増設の方策を検討するとともに、更なる経費削減方策も検討することが期待される。

### 4. 総合所見

本研究課題は、大学と企業が産学協同で世界最先端のがん治療システムを実現することを目的として、「分子追跡陽子線治療装置」と「分子追尾X線治療装置」の研究開発を実施した。その結果、各分野のトップメーカーとの産学連携及びサブテーマ間の連携が適切に行われ、世界最先端のがん治療システムの開発に成功したこと、さらに国際的にも優位性の高い放射線治療装置として国外に導出するとともに、世界標準に向けた取組も行われたことは高く評価される。

以上のことから、本研究課題は目標を達成しており、世界をリードする世界トップ水準の研究成果が得られたと判断される。

今後は、本成果の国内臨床応用への波及を意識しつつ、客観的な治療効果や併用療法による治療効果を蓄積していくことが望まれる。また、分子追跡陽子線治療装置については国内増設の方策を検討するとともに、更なる経費削減方策も検討することが期待される。

|           |                       |
|-----------|-----------------------|
| 研究課題名     | 未解決のがんと心臓病を撲滅する最適医療開発 |
| 中心研究者名    | 永井 良三                 |
| 研究支援担当機関名 | 東京大学                  |

## ＜研究課題からの報告＞

### 1. 研究課題の目的及び意義

医学の進歩にもかかわらず、未だに治療・予防不可能ながん、心臓病が残されている。例えば、国内で年間数万人規模の人が心臓突然死で亡くなっているが、その有効な予防法は限られている。また、外科治療や化学療法、放射線療法では根治治療に至らないがんに対する対策は社会的課題となっている。

このため、本研究課題では、がんや心臓病・動脈硬化疾患などの生活習慣病の主要疾患のアンメットニーズに焦点を絞り、世界最先端の臓器シミュレータと、病態・発症メカニズムの解明に基づく新規診断治療デバイス開発、ウイルス療法により、これらの革新的診断・治療・予防法を開発することを目的として研究開発を実施した。

具体的な研究課題として、

- ① 疾患発症メカニズムに基づく革新的医療デバイスの開発
  - ② 心臓シミュレータによる最適医療
  - ③ がんの革新的ウイルス療法の開発
  - ④ 診療情報活用と研究・臨床現場の連携を加速化する標準医療 IT 基盤システムの研究開発、
- を設定した。

### 2. 研究成果の概要

#### ① 疾患発症メカニズムに基づく革新的医療デバイスの開発

慢性炎症を引き起こしている負荷の加わった心臓では、交感神経の働きを介して腎臓集合管上皮細胞から GM-CSF（顆粒球単球コロニー刺激因子）の分泌が促進され、これが心筋内の組織マクロファージの増殖を刺激し、マクロファージが分泌する amphiregulin が心筋細胞の解糖系から TCA 回路（tricarboxylic acid cycle）へのフラックスを促進することで、心機能の恒常性を維持していることを明らかにした（図 1）。また、心筋

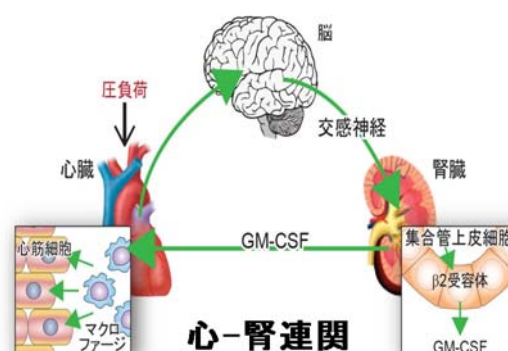


図 1. 心腎連関図

マクロファージが減少すると容易に心不全に陥るという、新しい概念を確立した。このように、生活習慣病患者によく見られる複数臓器の機能異常の併発に関わる臓器連関に関して、心臓・腎臓・脳の連携による心保護機構が鍵になること等の分子機序を解明した。さらに、心臓マクロファージに炎症収束性の機能を付与する lncRNA の同定に成功した。新規診断・治療法開発の観点からは、心不全治療薬の標的として見出していた TCA 回路への代謝物のフラックスを促進する PDK4 阻害薬について、横行大動脈縮窄心不全モデルマウスにおいて心保護作用を持つことを見出し特許出願した。さらに、BNP（B 型ナトリウム利尿ペプチド）のフラグメント比を冠動脈治療後の再狭窄のマーカーとする診断システム開発を進めた。

分子標的の構造基盤に基づく創薬については、創薬標的蛋白質オートタキシンと阻害剤の複合体構造情報に基づくリード化合物の最適化に製薬企業とともに取り組み、医薬品候補化合物の創製に成功して特許出願した。また、薬剤耐性の元凶である膜タンパク質輸送体 MATE（Multidrug And Toxic compound Extrusion）に対する阻害剤創製を特殊環状ペプチドライブラリーから見つけ出し、この膜タンパク質輸送体と阻害剤との X 線結晶構造情報に基づく創薬手法を採ることで、新たなペプチド創薬への道を拓いた。さらに、ゲノム編集ツール CRISPR-Cas9 システムに関して、CRISPR-Cas9 とガイド RNA、ターゲット DNA の複合体装置の結晶構造を 2.5 Å 分解能で決定することで、Cas9 がガイド RNA を特異的に認識し、ターゲット DNA を受け入れて切断する分子機構を世界に先駆けて解明した。強力ながんゲノム技術研究も順調に進捗し、高速シーケンサーを用いたがんの検体解析において、世界で初めて難治性の血液がんである骨髓異形成症候群の原因遺伝子を発見したほか、腎臓がんの遺伝子異常の全体図の解明、骨髓異形成症候群の白血病化の原因遺伝子異常の発見、白血病・骨髓異形成症候群の原因遺伝子（コヒーシン）異常の発見、ダウン症候群に合併した急性巨核芽球性白血病の新規原因遺伝子の発見等を行った。

## ② 心臓シミュレータによる最適医療の実施

心筋細胞内の各機能分子の数理モデルを基に、細胞、心臓の電氣的興奮から収縮弛緩、血圧・血流までを再現した全心臓モデルを作成する技術や、微小循環までを含む冠循環と細胞内の代謝までを統合するモデルや胴体モデルを含む電気現象の精密解を得る技術などを完成させた。さらに、交感神経刺激による信号伝達及び代謝モデルの拡充などの高精度化や、先天性心疾患に見られるような大きな構造変化への対応をも可能とする個別テーラーメイド心臓シミュレーションシステムを完成させた。臨床応用としては、心臓再同期療法（CRT）の最適化に係る後ろ向き研究を平成 26 年 3 月末までに 16 症例について実施し、個別シミュレーションの技術・精度が実用化レベルにあることを実証した。

また、突然死リスク予測に関しては、製薬会社との共同研究により 10 薬剤の心毒性評価を本シミュレータで実施し、創薬スクリーニングの実用に供すること



ができることを実証した。

### ③ がんの革新的ウイルス療法の開発

2 種類の難治性がん（ホルモン療法不応性再発前立腺がん及び嗅神経芽細胞腫）に対して、開発した抗がんウイルス製剤（単純ヘルペスウイルス 1 型を改変した G47Δ）による臨床試験を開始した。また、インターロイキン 12 を発現する抗腫瘍免疫機能を付加した臨床用ウイルス製剤を製造した（図 2）。

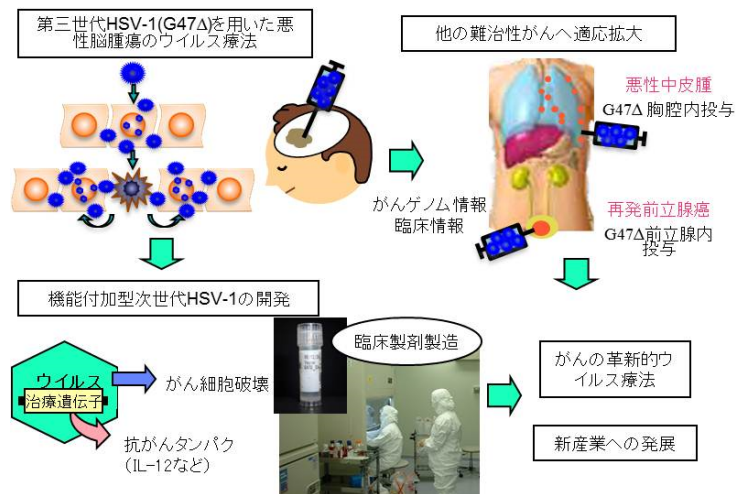


図 2. 開発したがんウイルス療法の全体像

### ④ 診療情報活用と研究・臨床現場の連携を加速化する標準医療 IT 基盤システムの研究開発

電子カルテの臨床情報のうち、検体検査、心電図、処方情報、診断病名情報、遺伝的家系情報について、コードの標準化をクラウドコンピューティング上でサービス可能な「多目的臨床データレポジトリシステム（Multi-purpose Clinical Data Repository System : MCDRS）」として Web 版システムを開発し、クラウド上で稼働させた。

虚血性心疾患データベースシステムとして開発した心臓カテーテルレポーティングシステム（CAIRS）は 5 施設（東大病院、東海大学病院、自治医大病院、自治医大附属さいたま医療センター、日赤医療センター）で稼働しており、また、2 企業が、既存のレポートシステムとの連動できる CAIRS-PCI（CAIRS のメンテナンス負荷を大幅に減らしたモジュール）を開発し、2 施設（九州大学病院、東京都健康長寿医療センター）において稼働しており、共通形式のデータが蓄積されている。

臨床疫学研究・政策評価に資する大規模データベース構築のため、400 以上の施設から DPC（急性期入院診療包括評価）データの収集を行い、匿名化処理を施した個票データ（循環器・腎臓病疾患関連症例数 80 万件余りを含む）を作成し、個人同定などのリスクへの耐性をテストした上で参加病院への公開の手配を進めた。

なお、これらの成果は、Nature 及びその姉妹誌 11 報、Science 誌 2 報、Cell 誌 1 報、The Lancet 誌 1 報を含む論文 177 報を発表した。



## ＜評価小委員会による所見＞

### 1. 研究目標の達成状況

治療法が解決されていないがんや心臓病・動脈硬化疾患などの生活習慣病に対して、4つのサブテーマを設定し、広範囲に取り組んだ結果、特に、中心研究者の専門分野である「心臓病」に関しては、短期間でありながら、最適医療を目指す開発に到達しつつある点は高く評価される。「がん」については、やや特殊ながんに対する治療であり、波及効果については限定的であるが、一定の成果が出ている。

具体的には、

- ・ 初期の段階で生活習慣病における慢性炎症機序について新規メカニズムを発見。
- ・ 標的分子複合体の結晶構造情報に基づくリード化合物最適化研究を製薬企業と共同で展開。
- ・ 多剤排出輸送膜タンパク MATE を阻害する環状ペプチド阻害薬の特許出願。

など、最先端研究を駆使して疾患発症メカニズムに基づく革新的医療に積極的に取り組んだと評価される。

また、突然死リスクの予測については、実験系とシミュレーションを組み合わせたシステムによって、創薬に関わる不整脈リスク評価システム開発に挑んだことは、iPS細胞による心毒性スクリーニングが進展する現況下においては、意義の高い取組である。

### 2. 研究推進・支援体制の状況

医療工学に関する中心研究者の高い見識と強いリーダーシップによって、内容の異なる4つのサブテーマがうまく運用され、それぞれ高いレベルの研究成果に結実している。その成功には、リサーチカンファレンス、リサーチミーティング等の継続が貢献しているとの印象であり、研究推進は適切に行われたと判断される。

特に、心臓シミュレーションを理解し、臨床の場での活用を推進する人材育成や、ウイルス療法の臨床開発を実践できる人材教育は、研究開発だけではなく臨床への還元も考慮されているという点で、高く評価される。

なお、FIRSTの研究費だけでなく、他の研究費を活用し、研究費と成果のすみ分けに留意しつつも、うまく連携したことが成果の創出につながっている。

### 3. 研究成果の今後の展開

開発したオートタキシン阻害剤や多剤排出輸送体 MATE の阻害剤は、既に製薬

企業等にライセンスアウトされている。その他、冠動脈血行再建術後の再狭窄診断に有用な質量分析を用いた新規診断法や心臓再同期療法などについては、PMDAへの事前相談も含め、先進医療としての承認を得るための準備が進められている。

なお、病院の医療情報を集約するデータシステムである MCDRS は、今後様々な臨床研究への活用が期待される波及効果の高いシステムであり、継続して開発・運用するための仕組みを作っていくことを期待する。

#### 4. 総合所見

本研究課題は、がんや心臓病などに対する新しい治療法の開発を目指して、病気の発症メカニズムを解明し、その知見に基づく革新的な診断・治療法の開発することを目的として研究開発を実施した。その結果、心臓病等の個別課題とともに、医療全体に関連する臨床データのシステムの構築に向け、着実な成果が得られただけでなく、開発した複数の阻害剤について製薬企業等へのライセンスアウトを実施するとともに、ウイルス製剤については臨床研究に移行していることは特筆すべき成果である。

以上のことから、本研究課題は目標を達成しており、世界をリードする世界トップ水準の研究成果が得られたと判断される。

がんと心臓病の撲滅という観点ではまだ道半ばであるが、最適な診断・治療技術の開発に向け、着実に研究が進められており、引き続き、実用化に向けた研究開発を進めていくことを期待する。また、構築したデータベースは、今後の医療の発展に大きく貢献することが期待されるものであり、関係機関と協議の上、継続して運用していくことを期待する。