



第 7 回技術説明会

2010年3月19日

Sysmex Corporation

目次

1. ご挨拶

代表取締役社長 家次 恒

2. 研究開発の方向性と戦略

取締役 執行役員 研究開発担当 渡辺 充

3. 研究開発テーマの進捗状況

取締役 執行役員 研究開発担当 渡辺 充

1) 市場導入

(1) リンパ節転移迅速診断(OSNA)技術

(2) 鳥インフルエンザ診断技術

(3) デジタル標本作製技術

(4) 試薬調製技術

2) 実用化段階

(5) 血液検査技術

(6) 子宮頸がんスクリーニング技術

(7) 食後高血糖モニタリング技術

執行役員 中央研究所長 浅野 薫

3) 研究段階

(8) 血中循環がん細胞検出技術

(9) DNAチップによる中枢神経系疾患診断技術

1. ご挨拶

代表取締役社長 家次 恒

● ヘルスケア事業を強化する企業の増加

- ▶ 他業種からの新規参入
- ▶ M&Aを活用した成長の加速



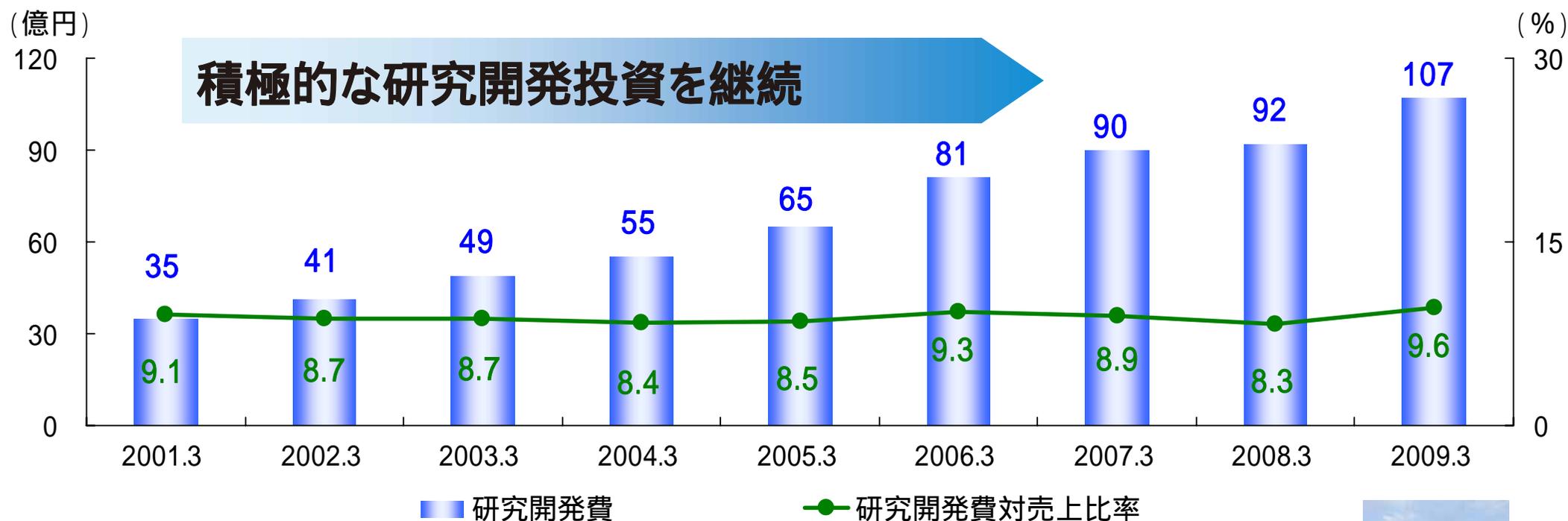
企業成長の源泉として研究開発を強化

研究開発投資に対するシスメックスの基本的な考え方

テクノロジーオリエンテッド企業として

売上高の10%をベンチマークとした研究開発投資を実施

研究開発投資の推移



2000年 中央研究所

2002年 国際試薬(株) 子会社化

2004年 BMAラボラトリー

2006年 欧州R&Dセンター

2008年 テクノパーク



欧州R&Dセンター（ドイツ）

- ▶ 2006年7月 開設
- ▶ 2009年10月 ラボ移転拡充

[設立目的]

- ✦ ヘマトロジー、ライフサイエンスにおける臨床評価
- ✦ 欧州でのニーズに適合した商品の開発



中国診断薬開発センター

- ▶ 2009年12月 希森美康生物科技有限公司（無錫試薬工場）内に設立

[設立目的]

- ✦ 診断薬開発（主に免疫分野）
- ✦ 地元大学病院などとの共同研究
- ✦ 臨床評価



● 中央研究所 設立目的 (2000年)

予防医学や再生医療などの医療の発展に貢献



- ▶ リンパ節転移迅速診断技術
(がん種の拡大)
- ▶ 子宮頸がんスクリーニング技術
- ▶ がん再発予測技術
- ▶ 抗がん剤効果予測技術
- ▶ 微侵襲グルコース測定技術
- ▶ 病態シミュレーション技術

⋮
⋮
⋮

2008年11月

OSNA法による乳がんリンパ節 転移検査保険適用



遺伝子増幅検出装置
RD-100i



専用試薬



テクノパーク
(神戸)

“疾患マネジメント” コンセプトの実現

- ▶ 付加価値の高い分析項目の商品化推進
- ▶ ライフサイエンスでの研究開発の推進(がん、生活習慣病)

2. 研究開発の方向性と戦略

取締役 執行役員 研究開発担当 渡辺 充

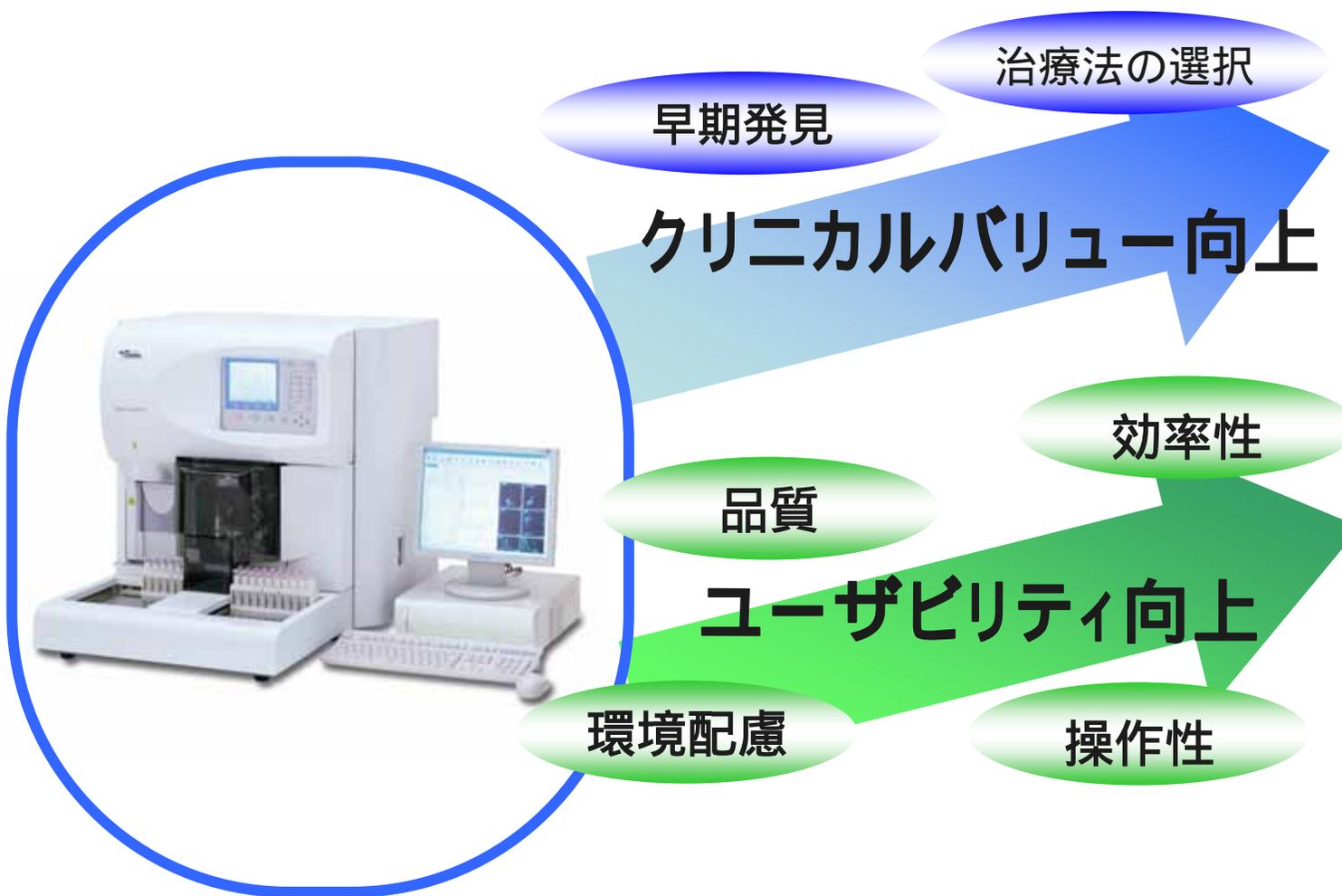
Sysmex Way

A Unique & Global Healthcare Testing Company

医療を最適化し、標準化するための価値の高い検査を提供する

- ・ QOLの向上 / 健康寿命の延長
- ・ 医療経済的価値の向上

ヘルスケアの進化をデザインする



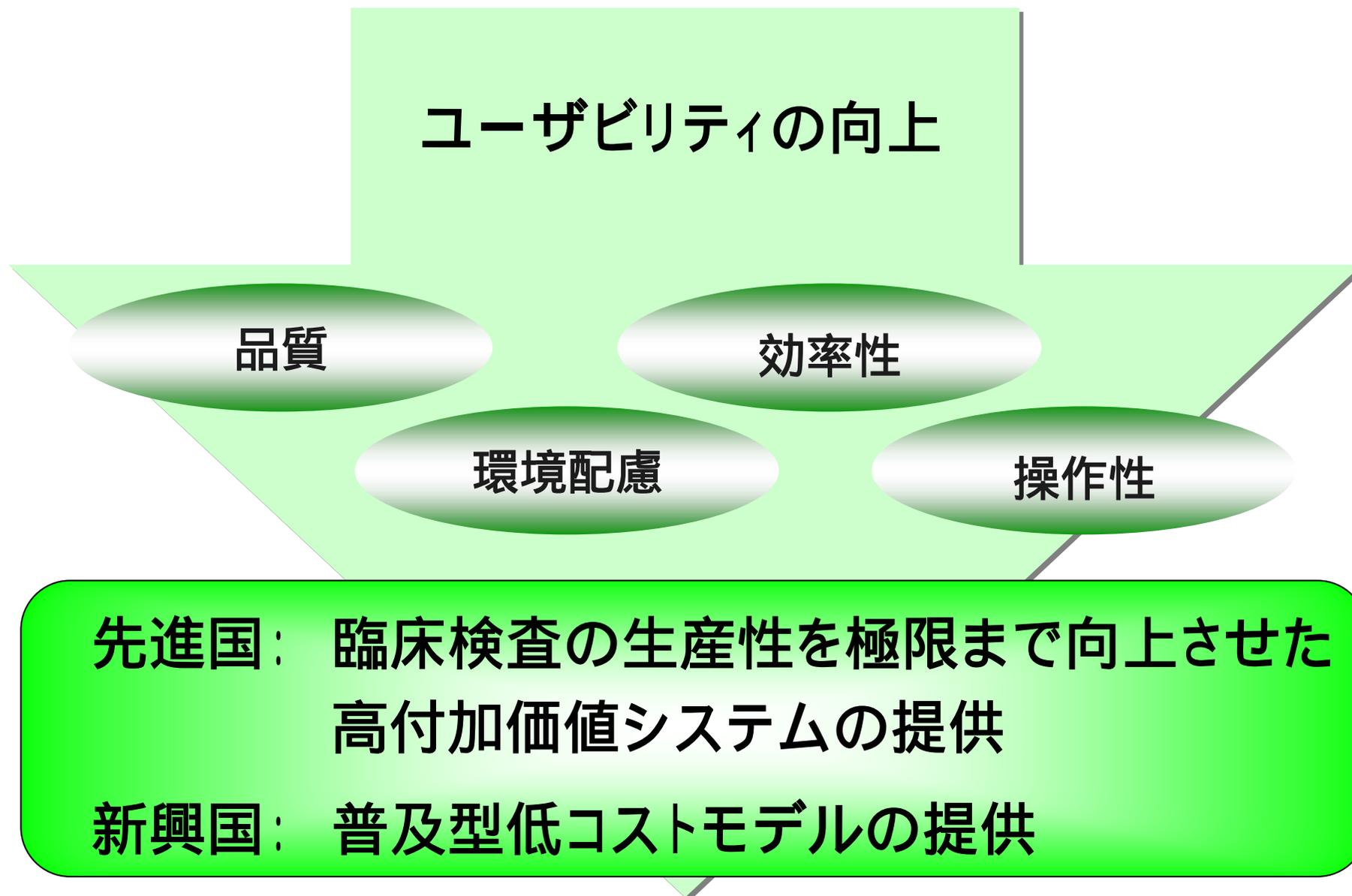
クリニカルバリューの向上

早期発見

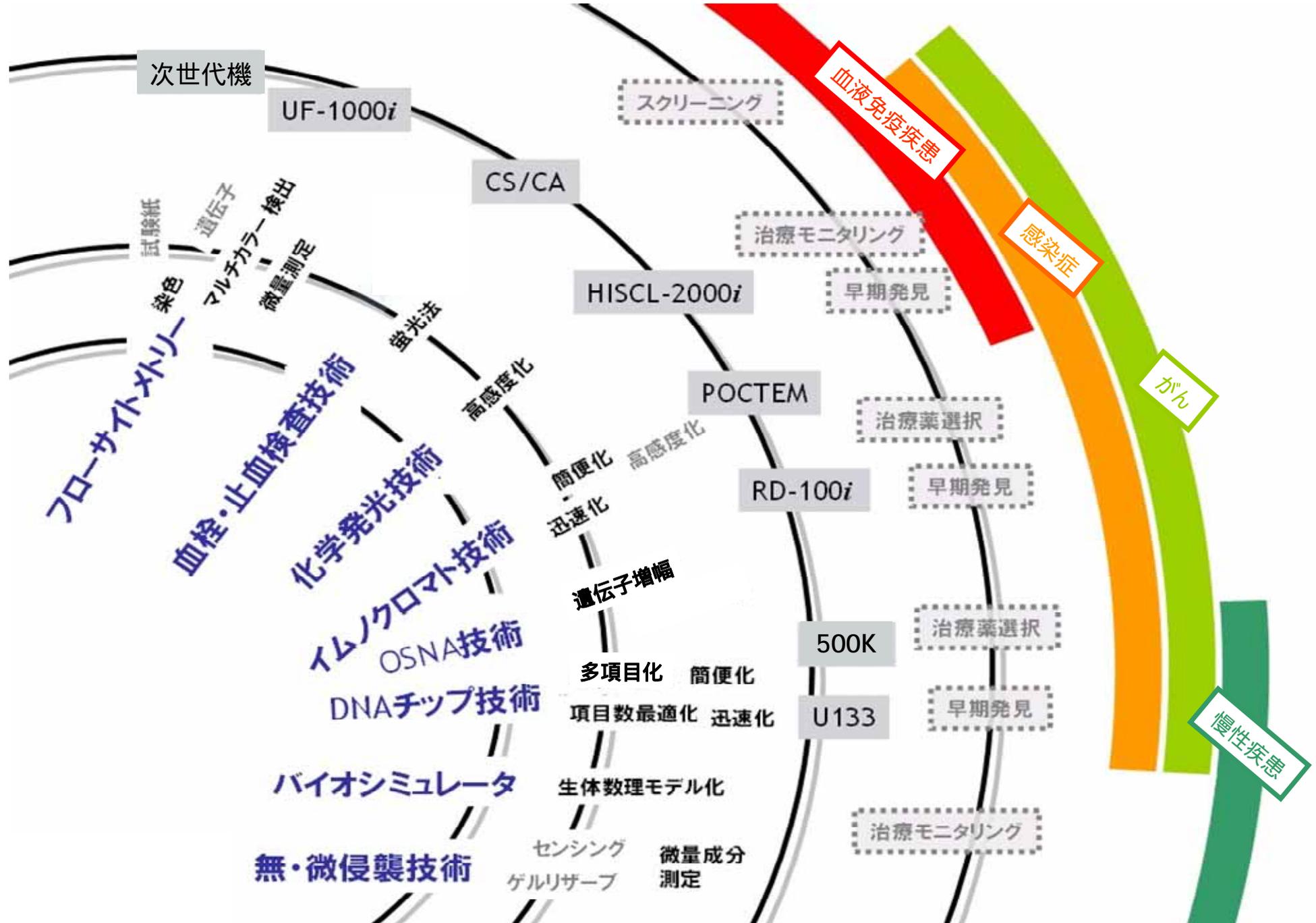
治療法の選択

治療薬と診断のコンビネーション(個別化医療への対応)

検査によりそれぞれの患者に効き目のある、
あるいは副作用のない治療薬を選択する



技術プラットフォーム



3. 研究開発テーマの進捗状況

取締役 執行役員 研究開発担当 渡辺 充

1) 市場導入

- (1) リンパ節転移迅速診断(OSNA)技術
- (2) 鳥インフルエンザ診断技術
- (3) デジタル標本作製技術
- (4) 試薬調製技術

2) 実用化段階

- (5) 血液検査技術
- (6) 子宮頸がんスクリーニング技術
- (7) 食後高血糖モニタリング技術

執行役員 中央研究所長 浅野 薫

3) 研究段階

- (8) 血中循環がん細胞検出技術
- (9) DNAチップによる中枢神経系疾患診断技術

1. 報告内容

- ・当社が保有する技術および製品の技術的特徴
- ・当社が研究開発しようとする技術的テーマとその臨床的有用性
- ・当社の技術戦略の骨子

2. 技術的テーマの報告に関する方針

研究開発テーマを以下の3つの段階に分けてご説明します。

< 研究段階 > 研究着手および基礎検討段階

- ・実用化できた場合のクリニカルバリューの大きさ
- ・今後の研究開発の進め方などを説明

< 実用化段階 > 要素研究、実用化・商品化開発段階

- ・商品の特徴に繋がる技術的インパクト

< 市場導入 > 開発完了・市場導入段階

- ・技術的な特徴や優位性などの詳細

研究開発段階の定義

研究段階

実用化段階

市場導入

研究着手または
基礎検討段階。

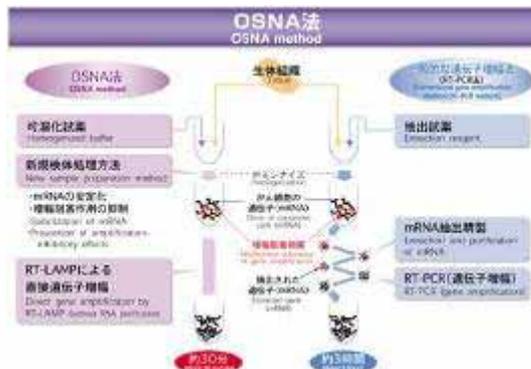
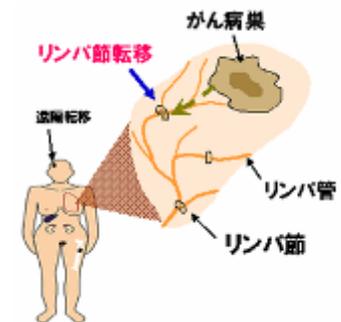
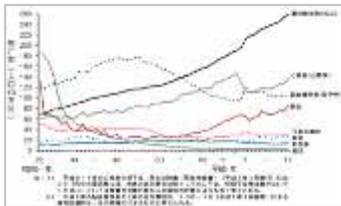
計測原理の確立、
臨床的有用性を
確認することが
ゴールとなる。

10 ~ 50%

事業化を目指し
て本格的な研究
開発活動を行う
段階。

50 ~ 80%

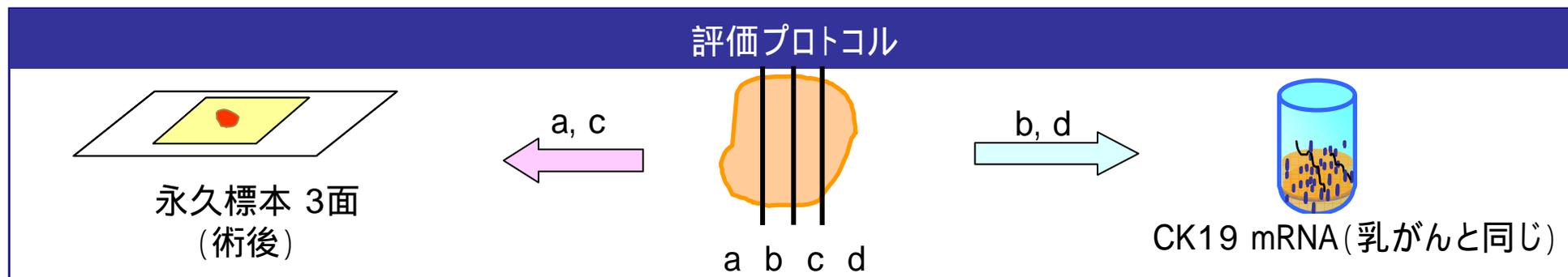
商品化が完了し、
市場導入が確定
した段階。



1) 市場導入

(1) リンパ節転移迅速診断(OSNA)技術

OSNA技術 - 大腸がんリンパ節転移 -



臨床研究結果

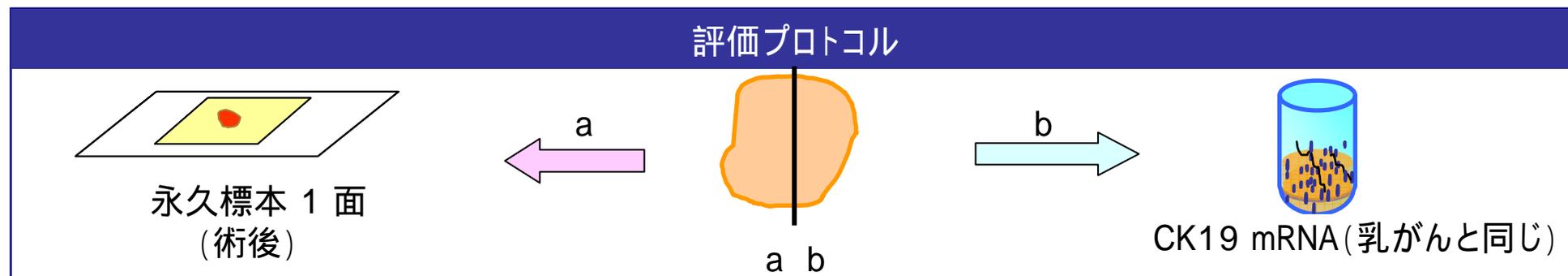
		組織診断	
		+	-
OSNA	+	33	1
	-	2	92

マーカー遺伝子: CK19

一致率: 97.6%

第38回 癌とリンパ節研究会 (2006) にて発表

OSNA技術 - 胃がんリンパ節転移 -



臨床研究結果

		組織診断	
		+	-
OSNA	+	40	4
	-	5	113

マーカー遺伝子: CK19

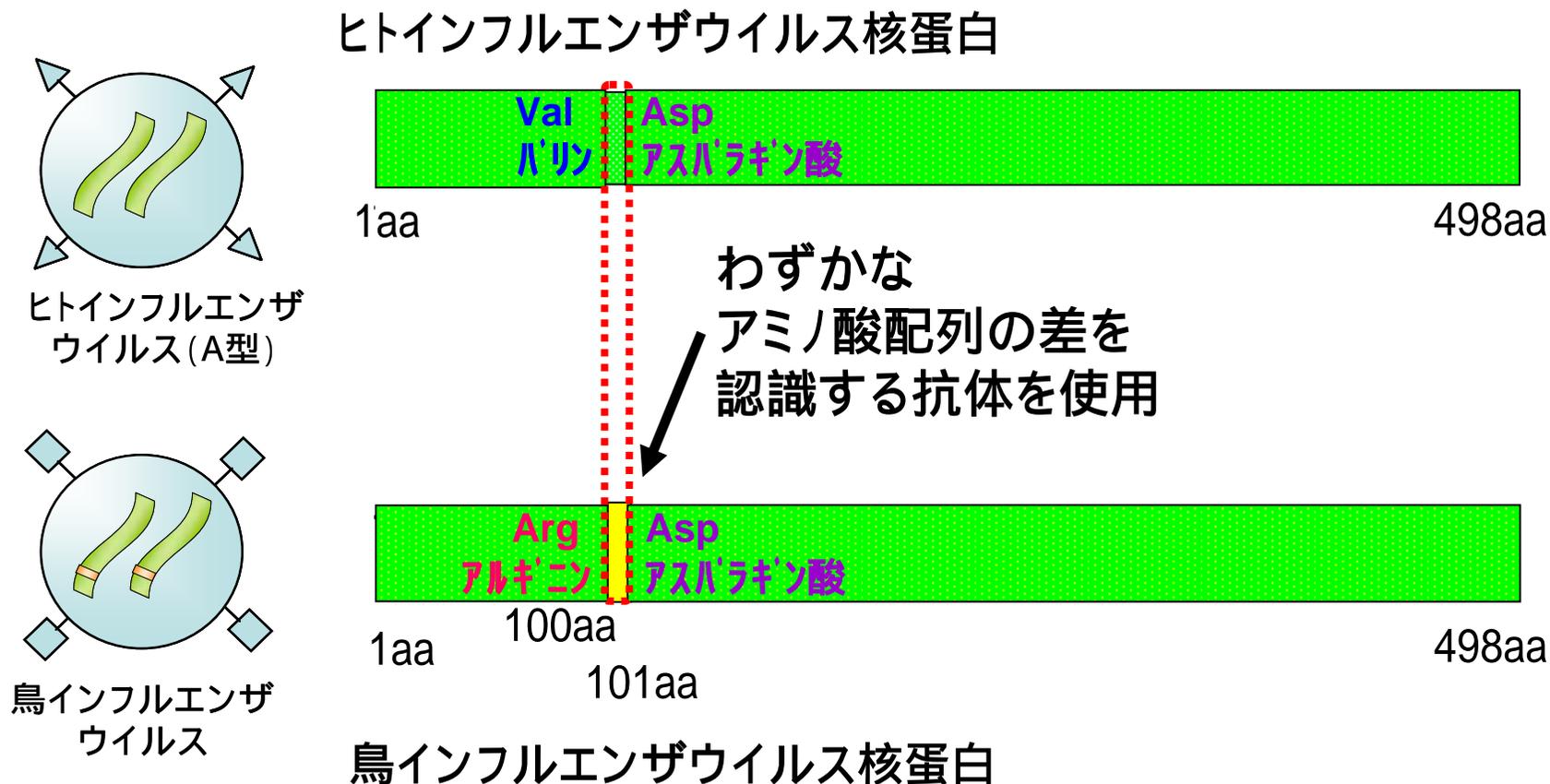
一致率: 94.4%

第62回 日本消化器外科学会学術総会(2007)にて発表

1) 市場導入

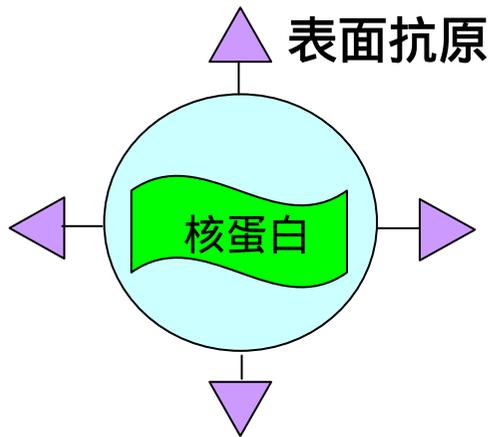
(2) 鳥インフルエンザ診断技術

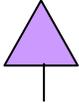
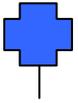
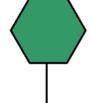
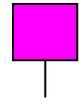
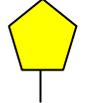
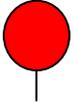
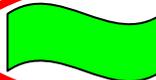
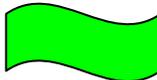
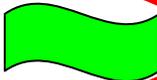
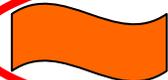
鳥由来インフルエンザ対応キット主要技術



鳥由来インフルエンザウイルスとヒトインフルエンザウイルスの
わずかな違いを認識するモノクローナル抗体の開発に成功

核蛋白検出の優位性

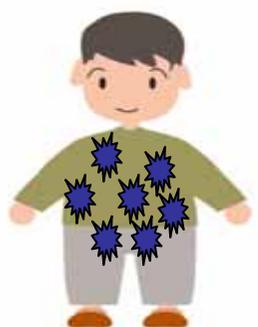


	ヒトインフルエンザウイルス			鳥インフルエンザウイルス		
	H1N1	H2N2	H3N2	H5N1	H7N7	H9N2
表面抗原						
核蛋白						

核蛋白の違いを区別

核蛋白を標的とすることでH5N1以外の鳥インフルエンザウイルスにも反応

鳥由来インフルエンザ対応キットの特長

	鳥由来インフルエンザ 対応キット	ヒト用インフルエンザ 迅速診断キット	
鳥由来インフルエンザウイルス	 ⇒ 	 検出	 検出
ヒトインフルエンザウイルス	 ⇒ 	— 非検出	 検出

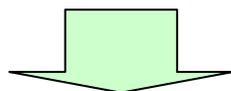
“ヒトインフルエンザ(季節性およびブタ由来pdm)”を検出せず、
“鳥由来インフルエンザ”のみを検出

1) 市場導入

(3) デジタル標本作製技術

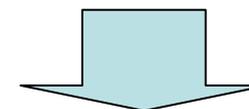
血液塗抹標本検査における医療ニーズ

血液の専門医のいない医療機関では、骨髄検査などの診断は非常勤医師に頼るか、外部機関に依頼するしかなく、専門医の数も不足している。

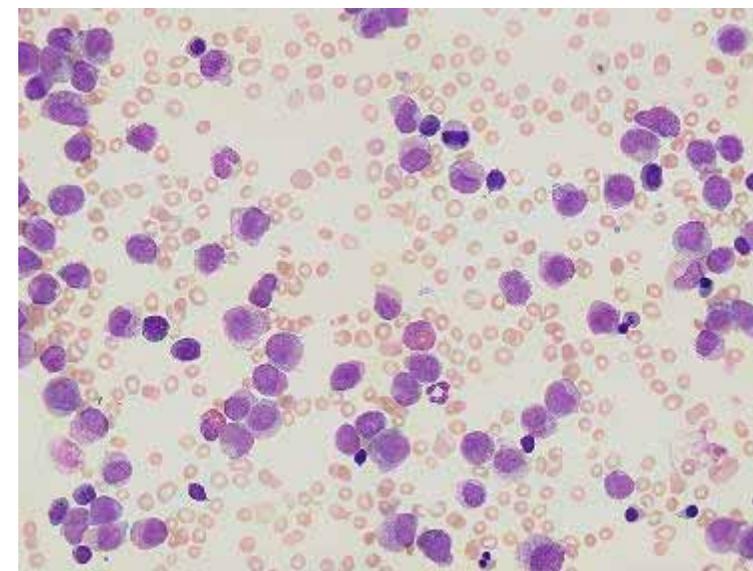


血液塗抹標本の顕微鏡画像を電子化
(デジタル標本化)して遠隔診断を実現

血液塗抹標本

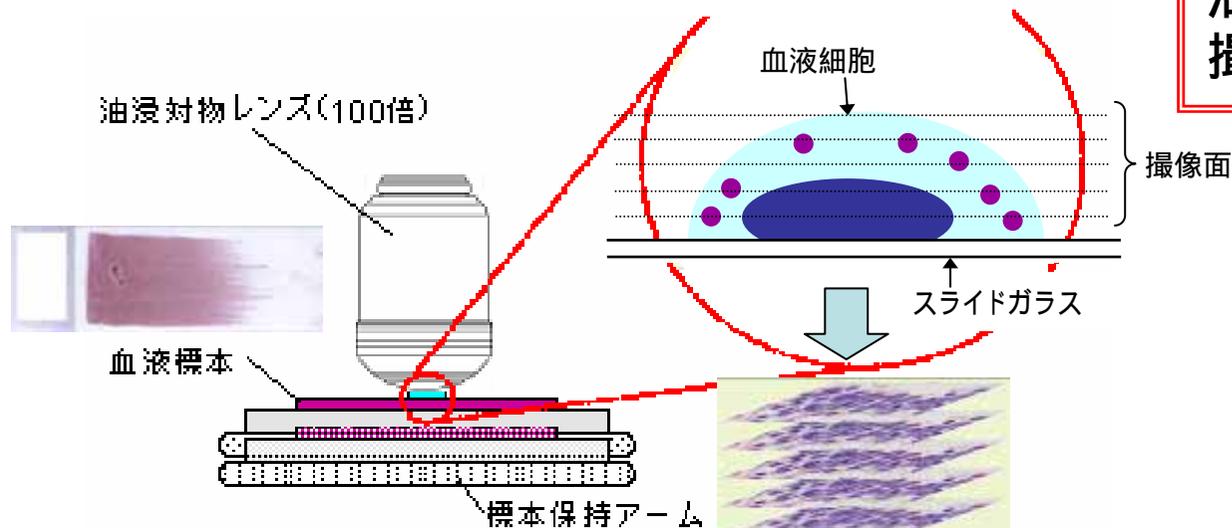


デジタル標本



デジタル標本作製技術

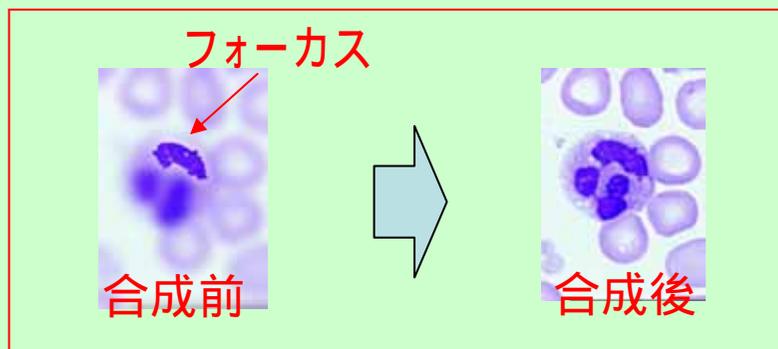
顕微鏡で異なる焦点位置を撮像する技術



油浸100倍の対物レンズによる血液細胞の撮像及び画像合成を世界で最初に実現

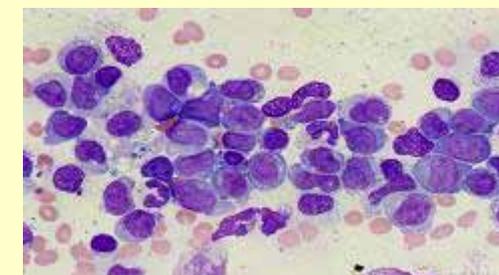
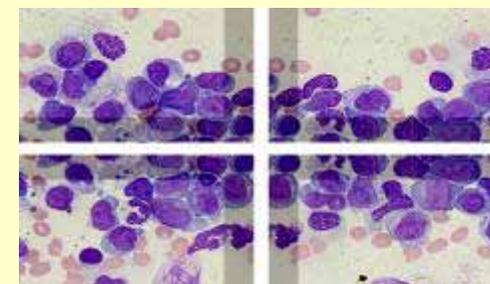
フォーカス合成技術

異なる焦点位置で撮像した画像を合成

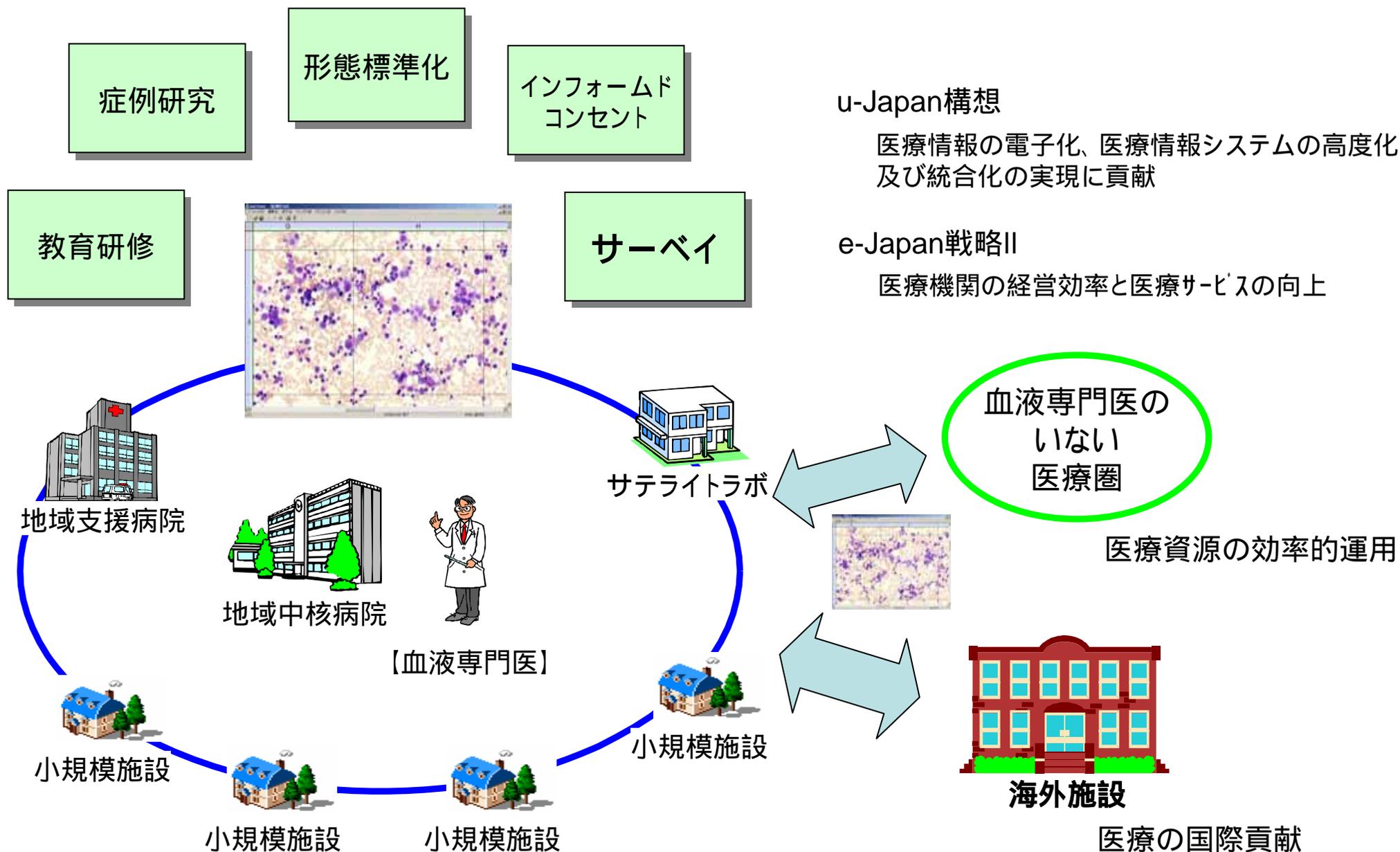


画像タイリング技術

隣り合う画像を1枚の大きな画像に合成



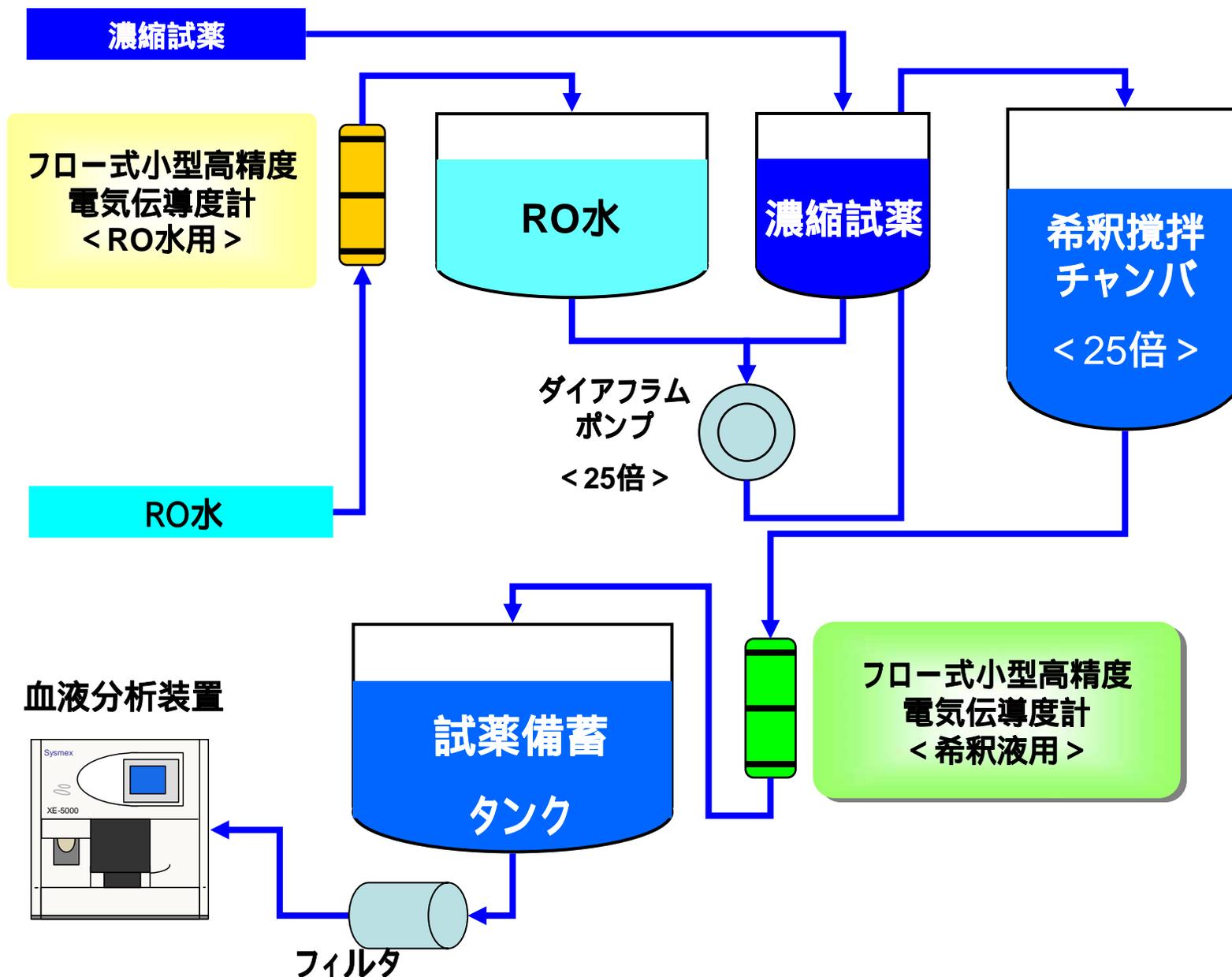
デジタル標本の活用領域



3) 市場導入

(4) 試薬調製技術

試薬調製技術について (希釈回路・高精度電気伝導度計)



電気伝導度計ユニット実物
<RO水用>

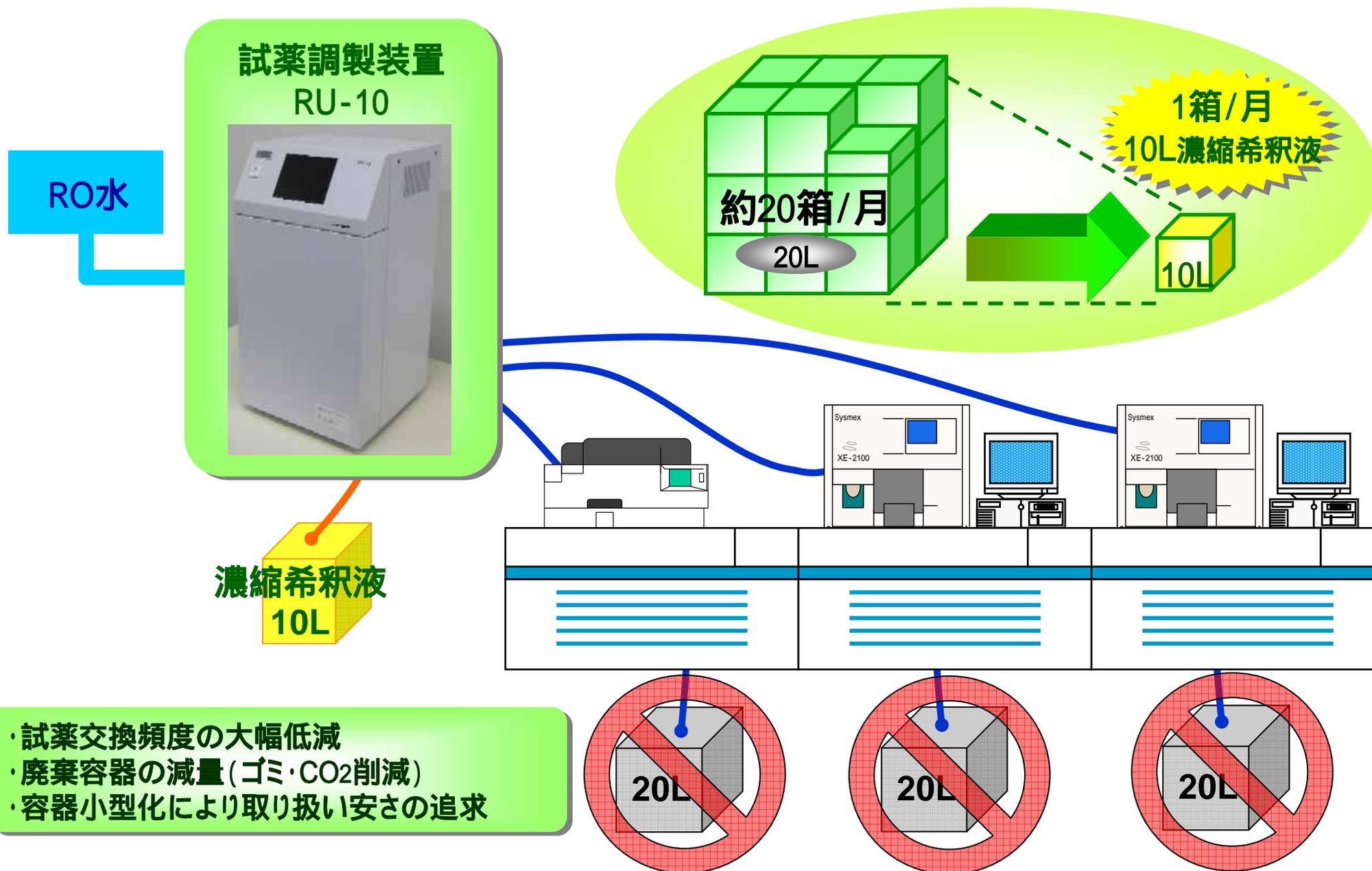
試薬調製装置：RU - 10



電気伝導度計ユニット

- ・サイズ：30(W) x 30(D) x 57(H) cm, 重さ：24 kg
- ・20L試薬容器同等の設置面積

試薬調製技術の応用システム

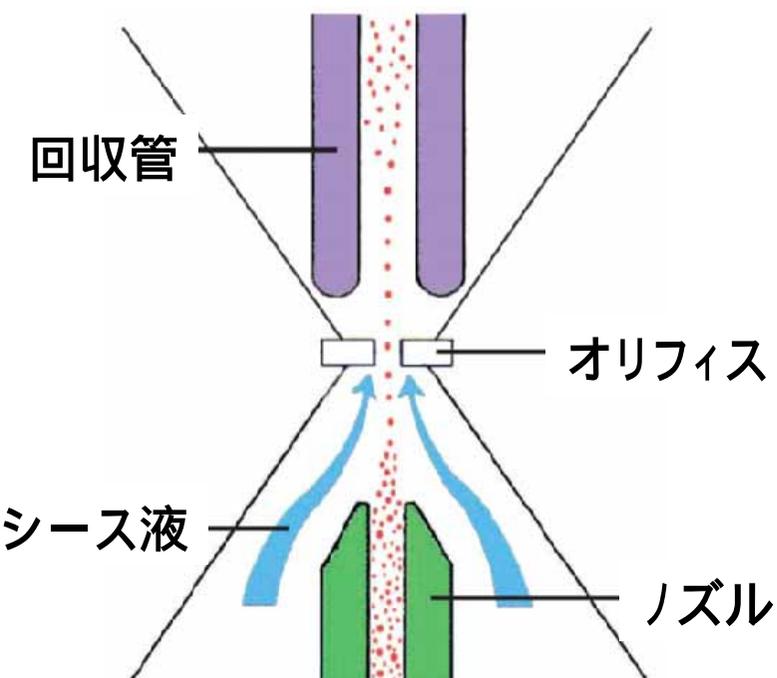


2) 実用化

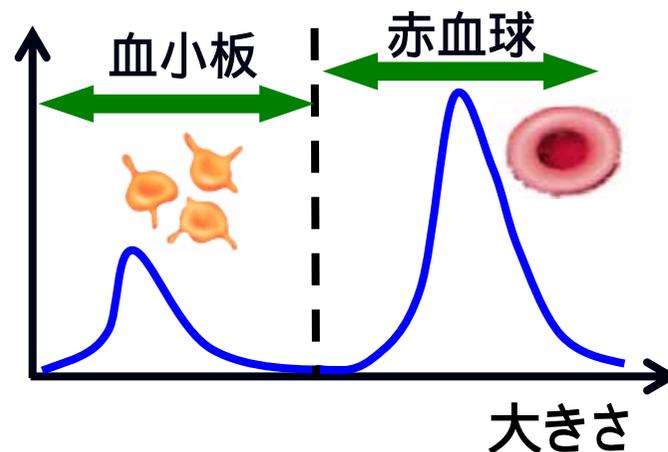
(5) 血液検査技術

- ・低値血小板の高精度測定技術
- ・広範囲な規模の検査室の全ての効率化に対応する制御技術

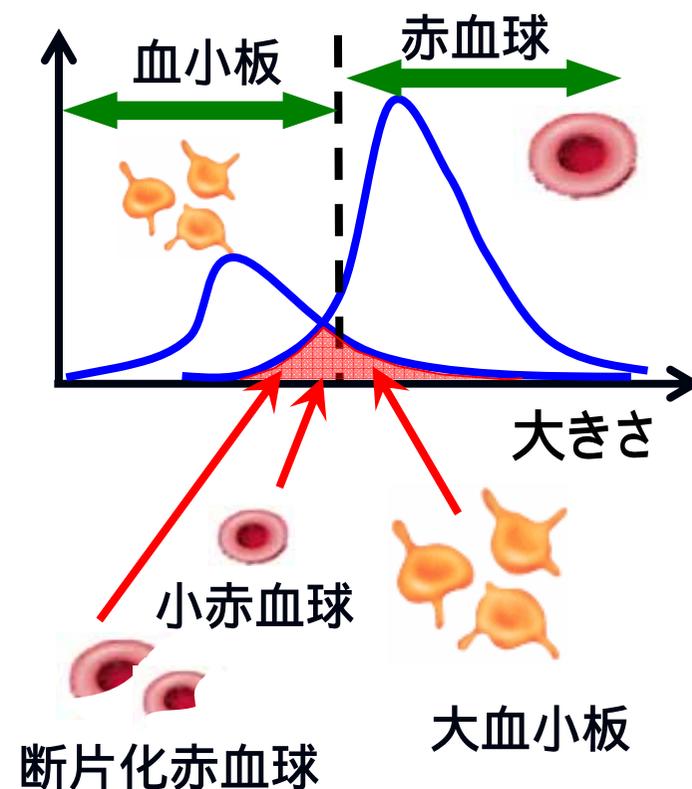
シースフローDC法



< 健常人の場合 >



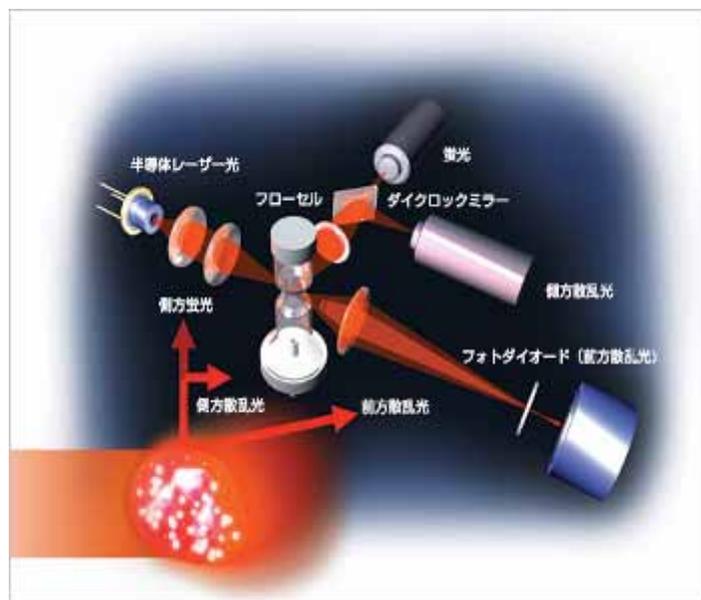
< 特定疾患患者の場合 >



特定の疾患を持つ患者の場合、血小板の正確な計数が難しい場合がある。

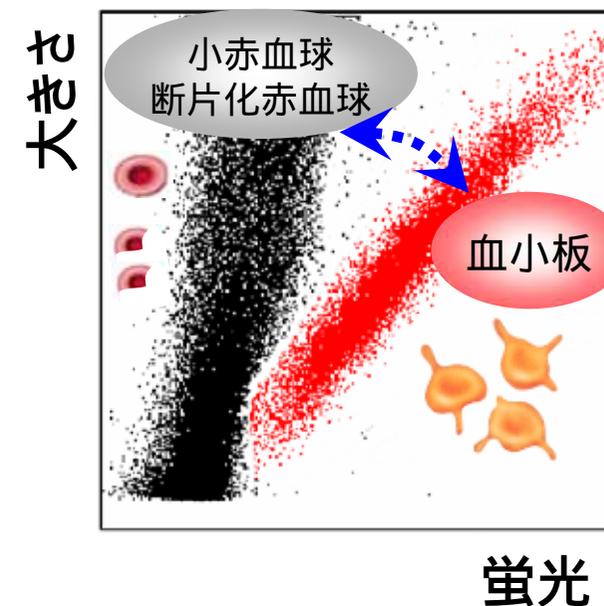
フローサイトメトリー法

血小板特異蛍光染色技術



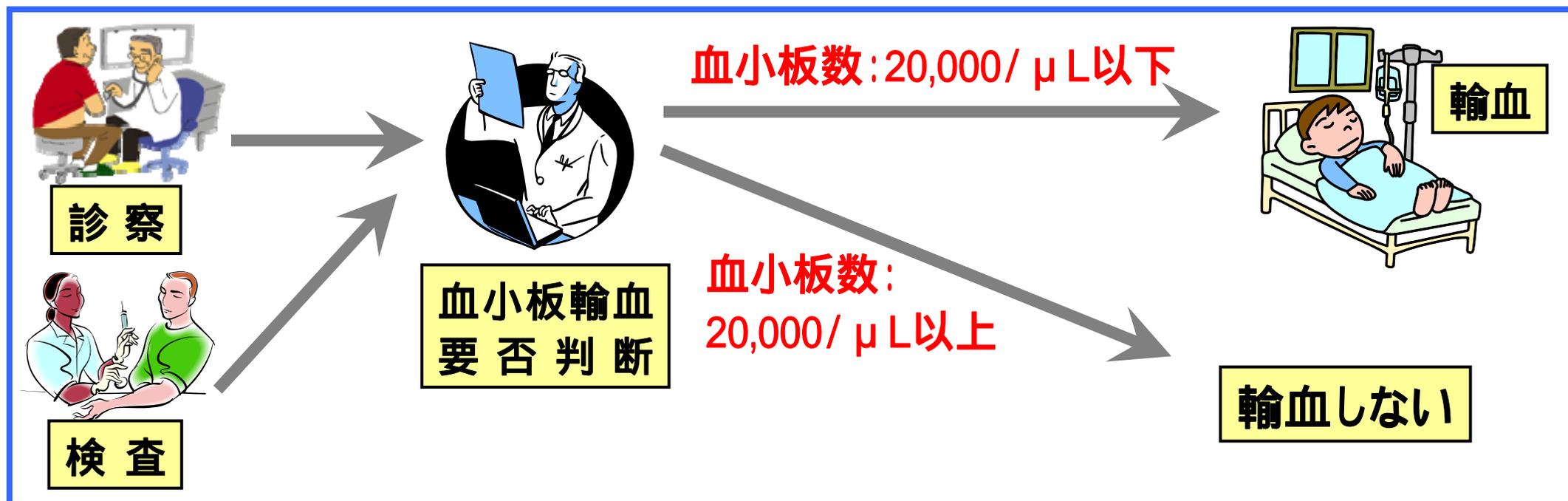
モノクローナル抗体の特異性を
安価な蛍光色素で実現

測定結果例



血小板を特異的に蛍光染色し、フローサイトメトリー法で測定することにより
血小板を正確に計数する技術の開発に成功した。

血小板低値サンプル測定の意義



血小板輸血リスクの低減
副作用 細菌感染 医療費

血小板輸血の最適化

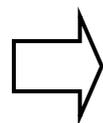
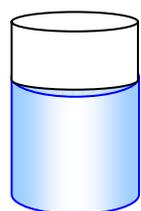
適切な血小板輸血への貢献
予防的血小板輸血低減による医療費削減、患者QOL向上

2) 実用化

(6) 子宮頸がんスクリーニング技術

子宮頸がんスクリーニングシステム

検体保存液



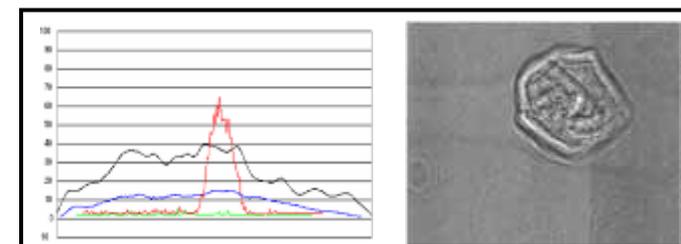
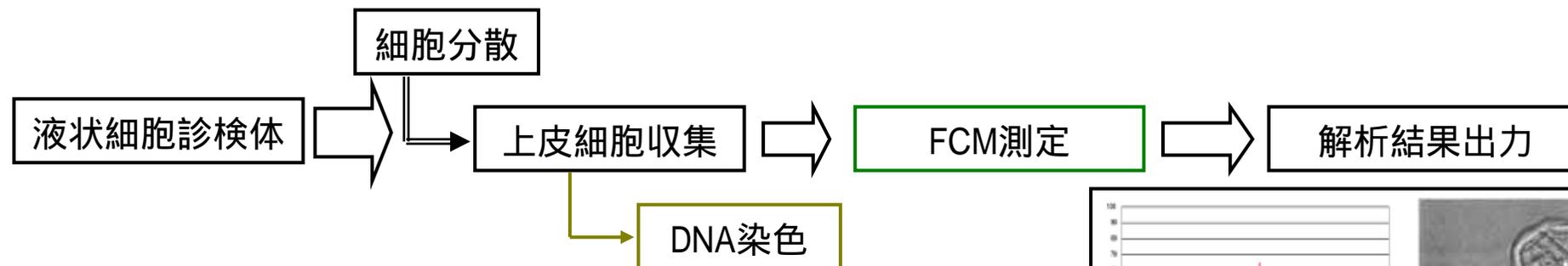
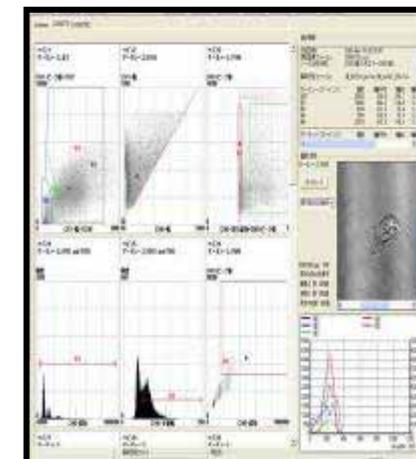
前処理装置



測定装置
(FCM)



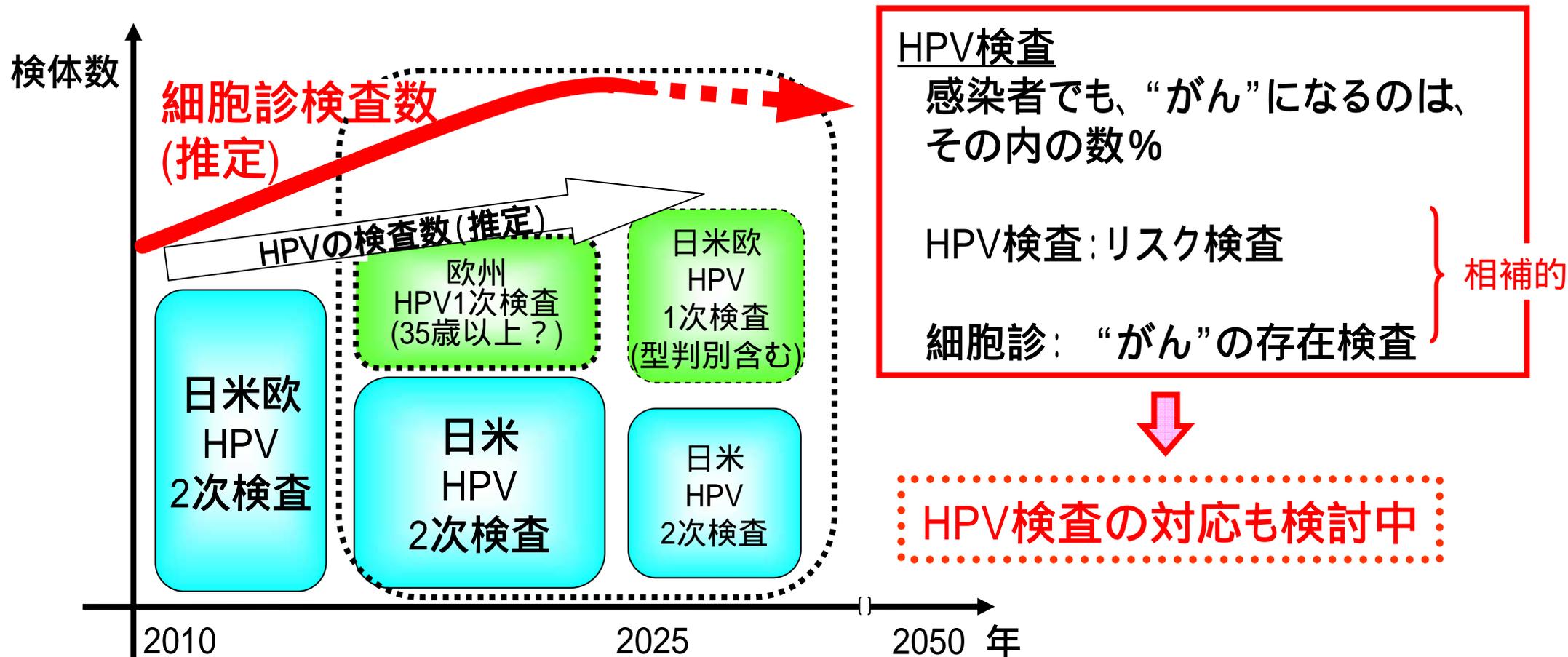
解析部



- ✓ 全自動高速処理システムを開発中
- ✓ 検体保存液の改良により安定性向上を検討中

細胞診検査とHPV検査の今後(推定)

- ✓細胞診検査数は、自動化技術の導入により先進国だけでなく新興国でも増加する。
- ✓特に、先進国において、徐々にHPV検査数が増加する。
- ✓予防ワクチンの普及が細胞診検査数に及ぼす影響は、2020年以降になる。

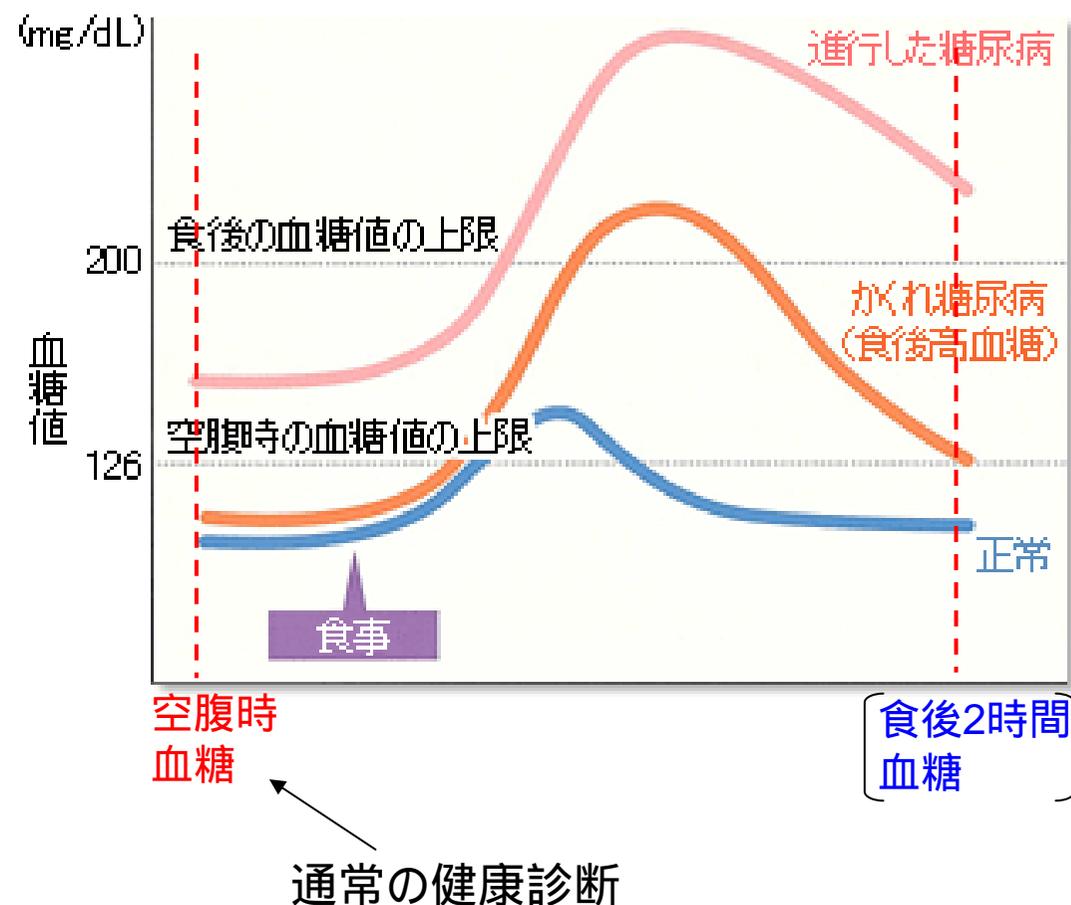
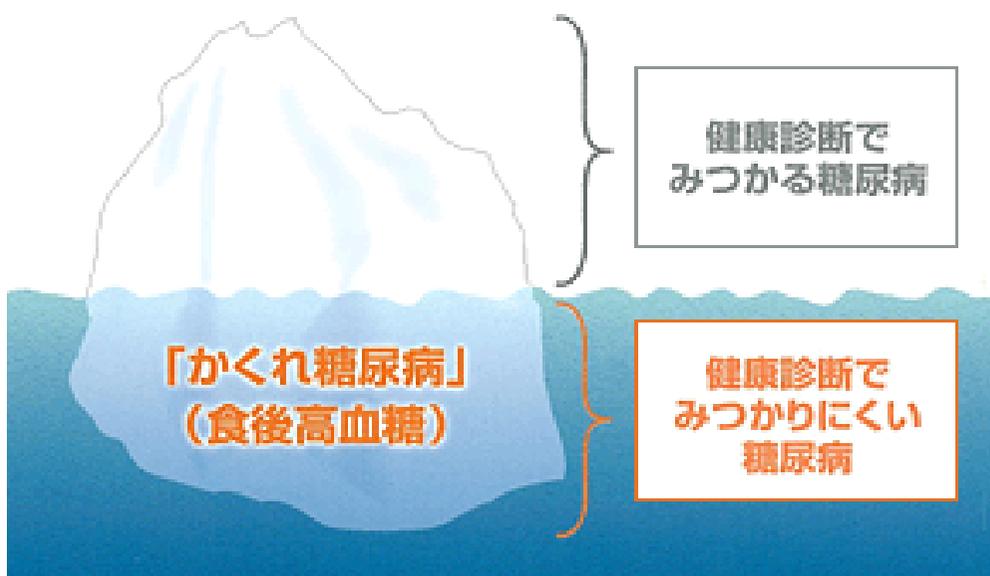


先進国における子宮頸がんの細胞診とHPV検査の将来予測

2) 実用化

(7) 食後高血糖モニタリング技術

食後高血糖とは



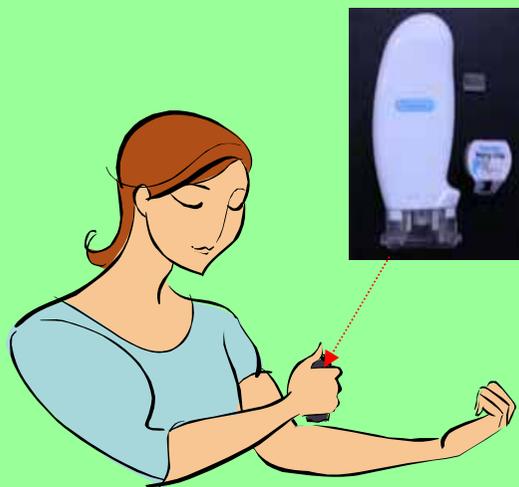
食後高血糖：大血管疾患（脳卒中、心筋梗塞）のリスクファクター



簡便で、精度よく、食後高血糖状態をモニタリングできるデバイスの開発

組織液抽出技術

微細孔形成



痛くない!

組織液抽出

ゲルパッチ装着
(2時間)

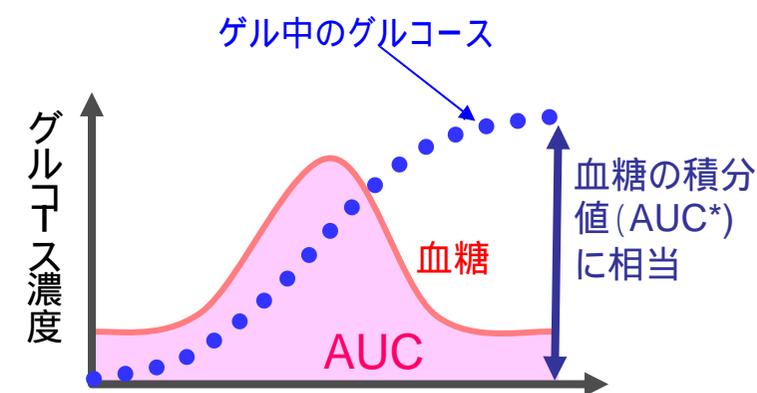
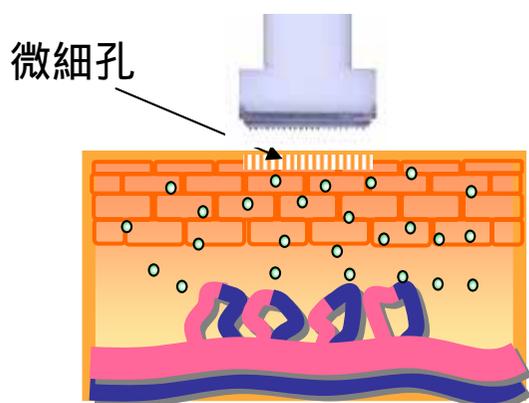


無拘束!

グルコース測定



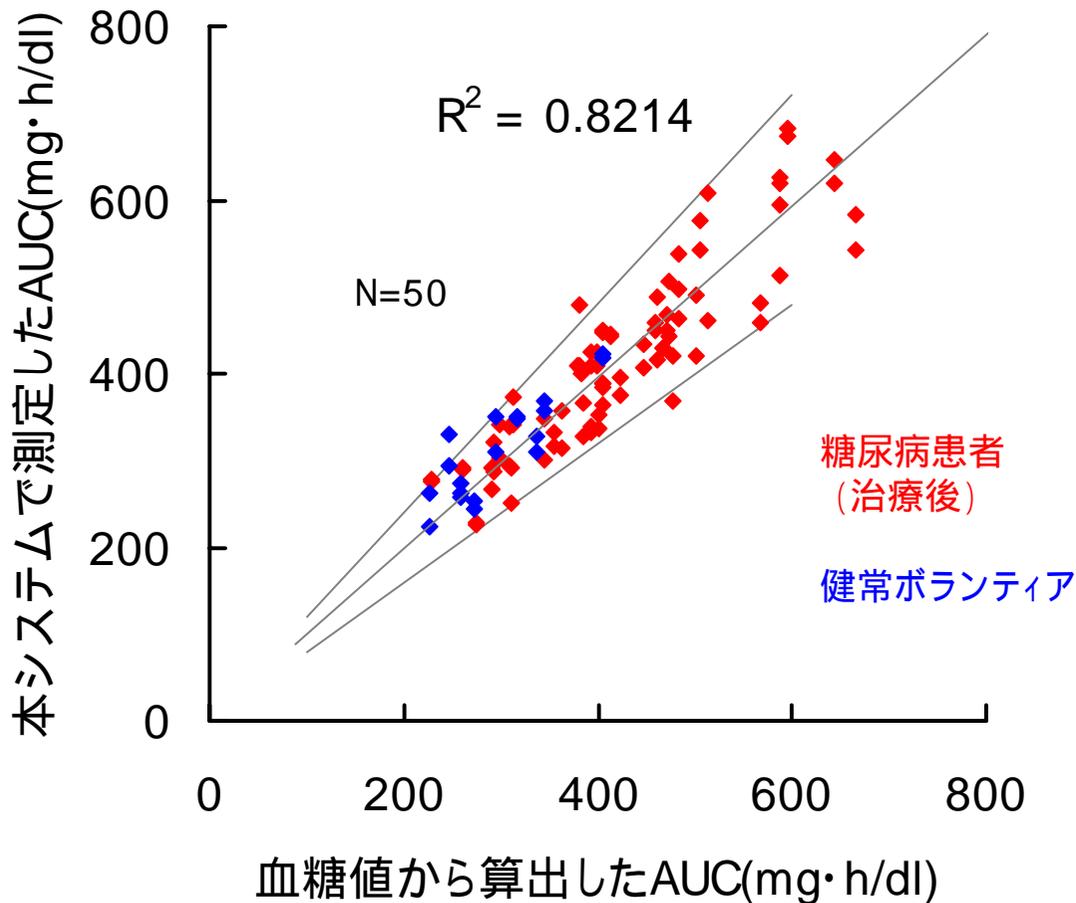
ゲルに含まれるグルコースを測定



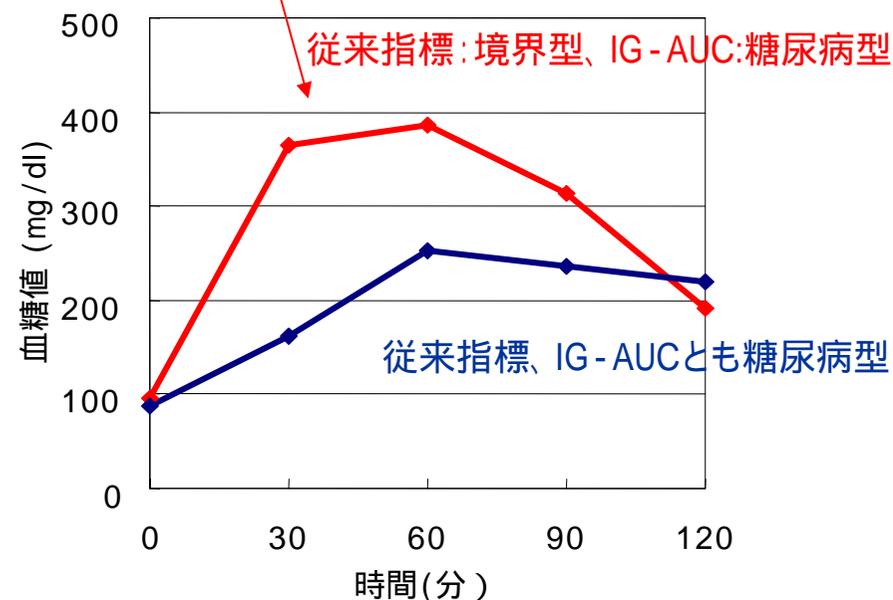
* AUC: 曲線下面積

商品化を推進中

< (隠れ) 糖尿病のスクリーニング >



IG - AUC 血糖	糖尿病型 (>320mg/dl・h)	境界型	正常型 (<275 mg/dl・h)
糖尿病型	31	1	0
境界型	7	2	1
正常型	0	3	5

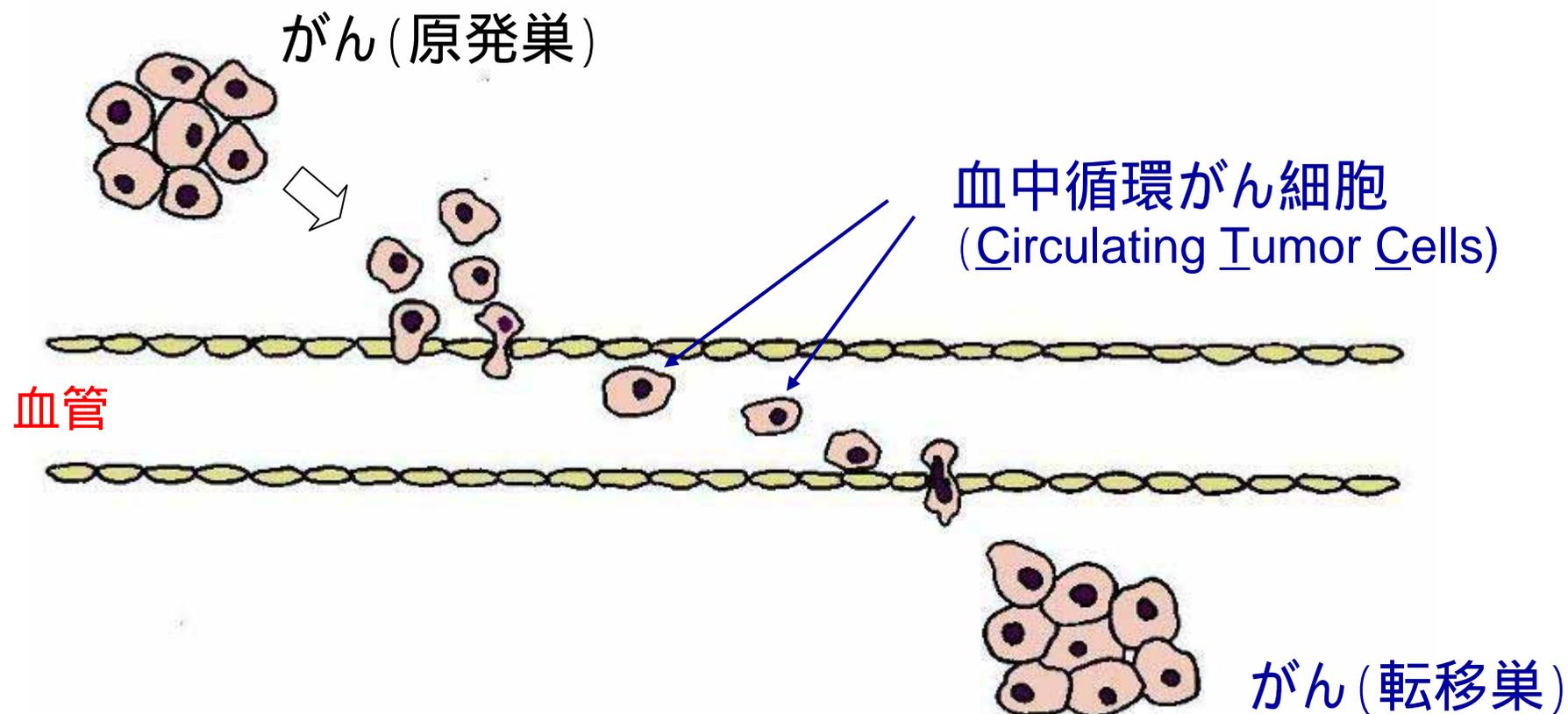


糖尿病学会 近畿地方会(2009)にて発表

3) 研究段階

(8) 血中循環がん細胞検出技術

血中循環がん細胞 (CTC) とは



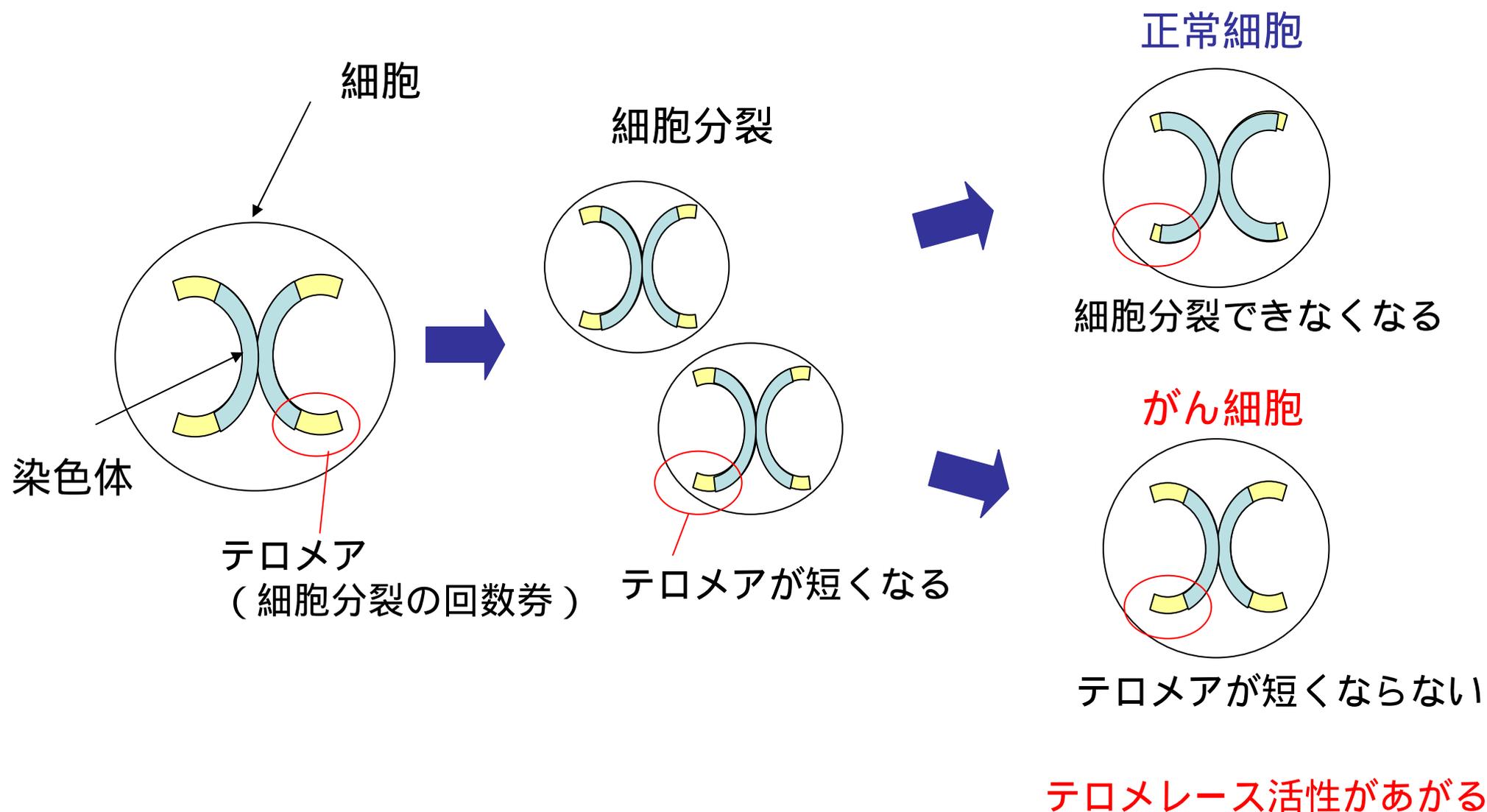
血液10ml中に数個～数十個のがん細胞

(血液10ml中には、400億～500億個の赤血球、3000万～9000万個の白血球が存在)



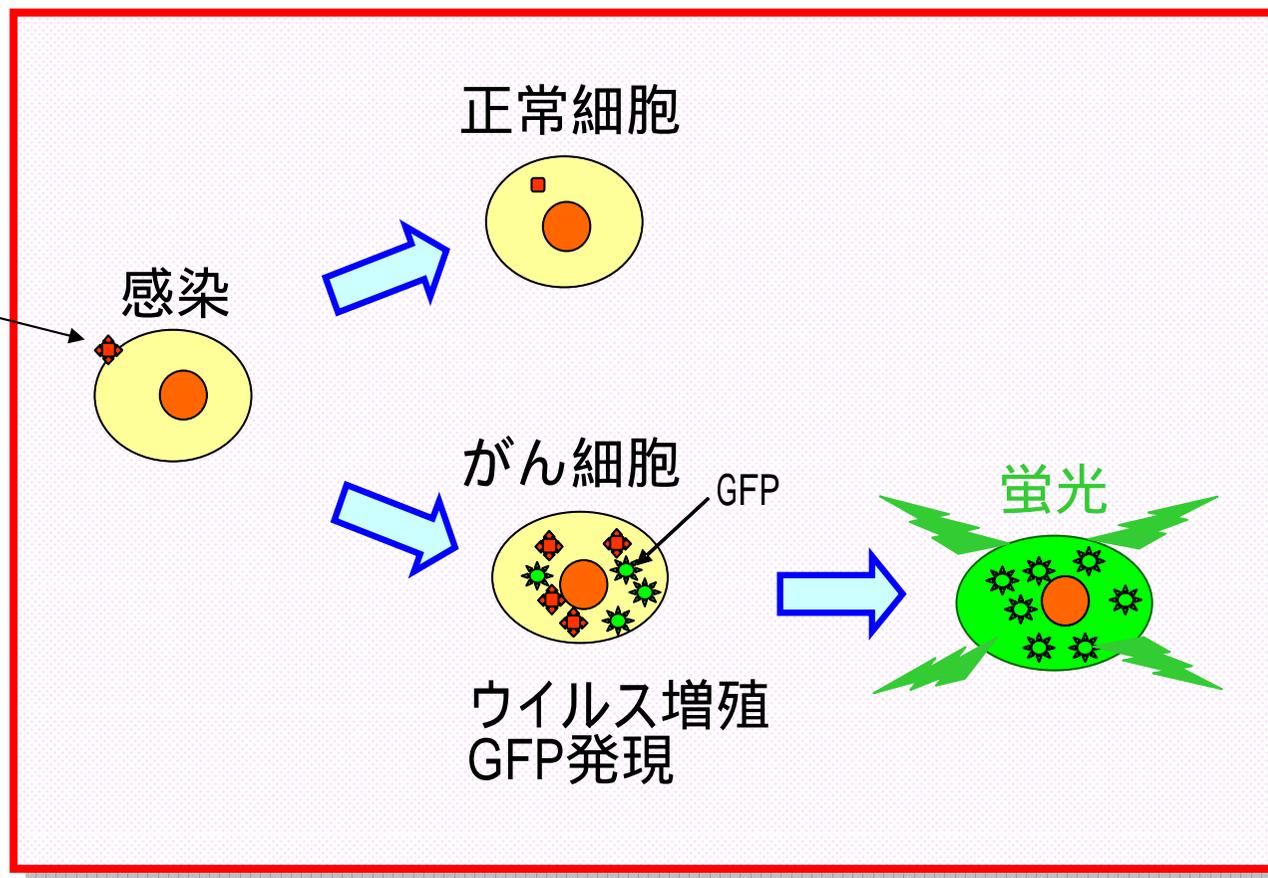
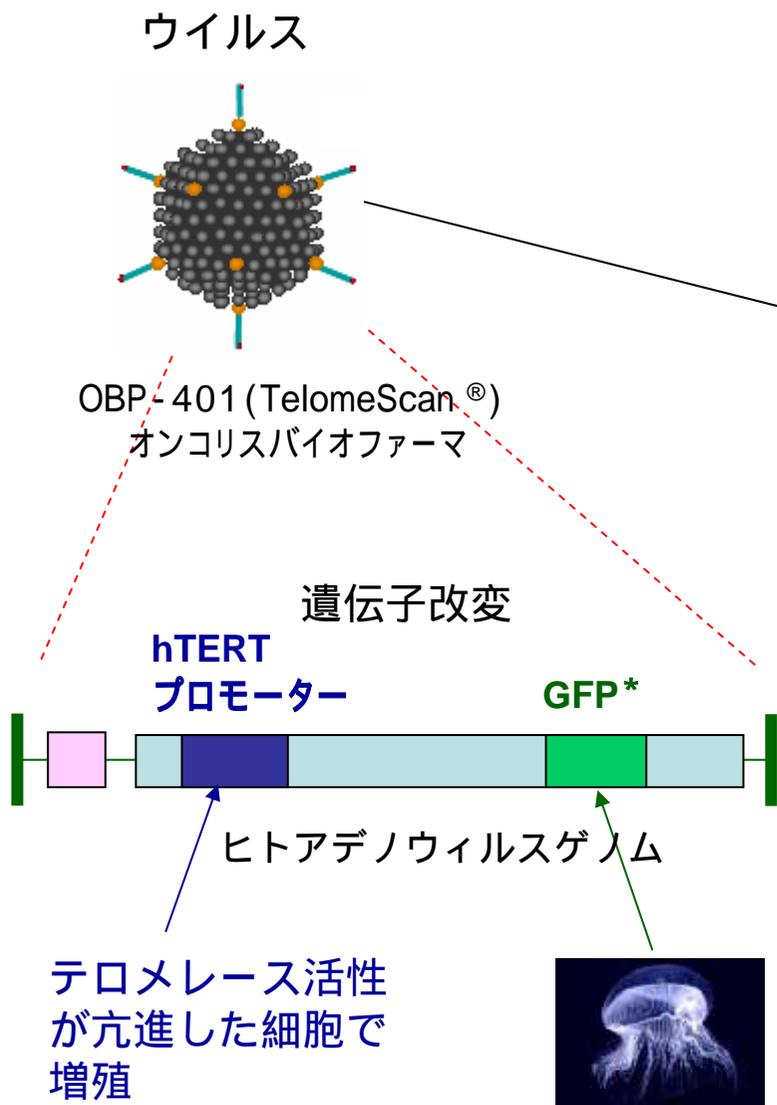
超高感度測定が必要

ウィルスを使った検査(1)



テロメラーゼ活性は、ほとんどの“がん”で普遍的にみられる現象

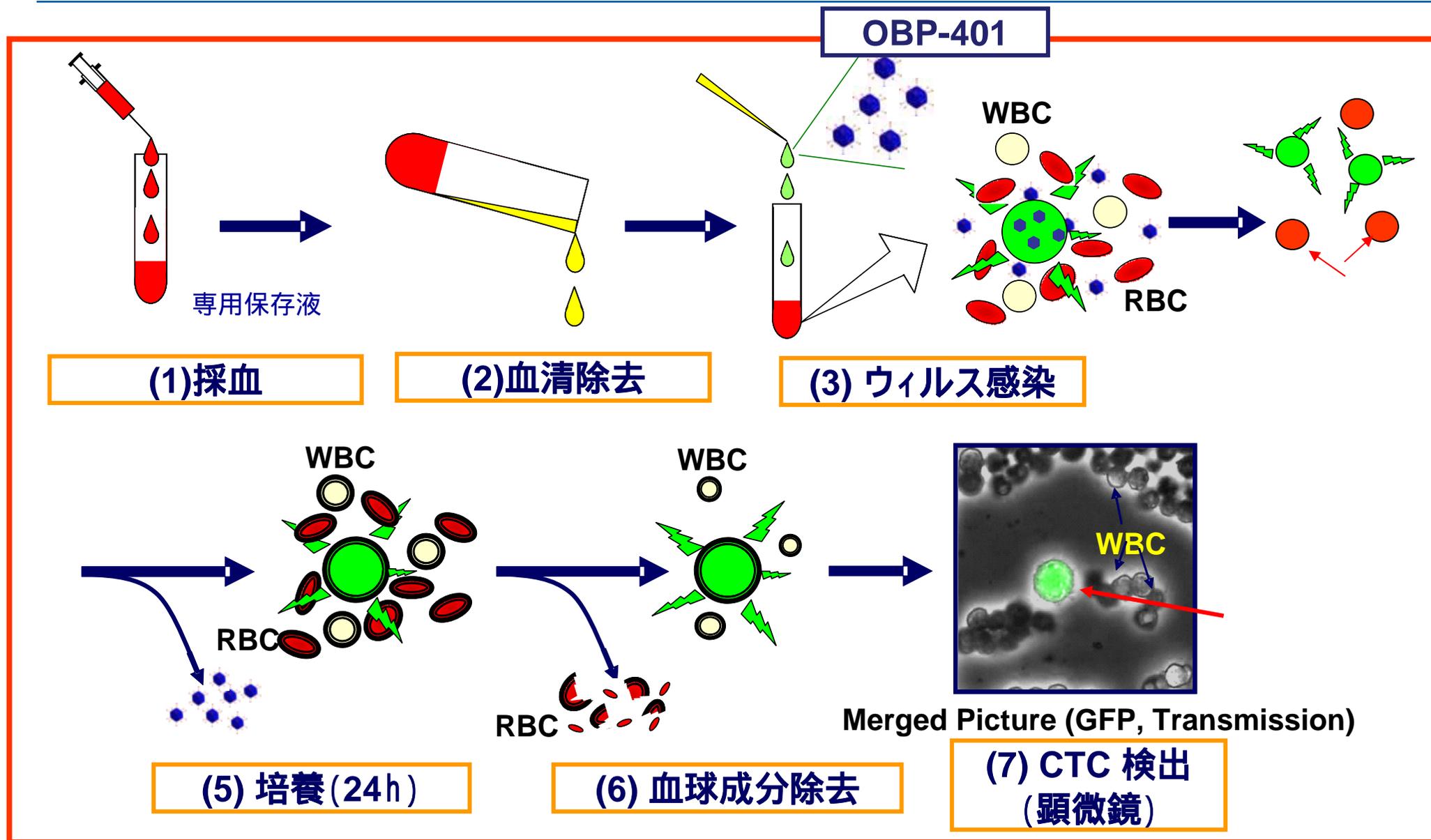
ウイルスを使った検査(2)



増殖が亢進した生きたがん細胞を検出

*GFP : オワンクラゲが持つ緑色蛍光タンパク

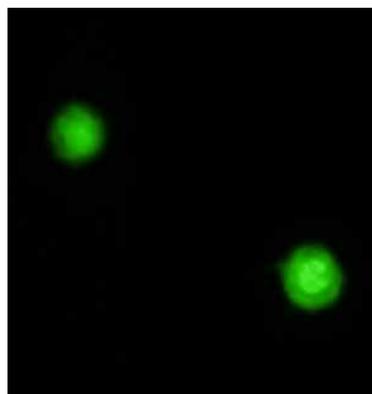
ウイルスを使った検査(3):測定系の構築



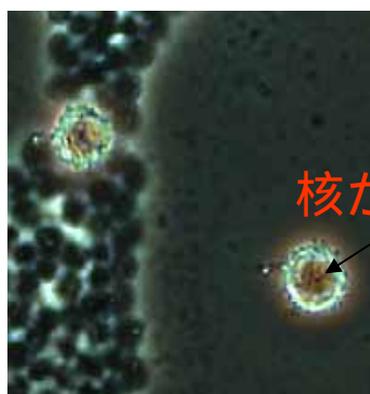
ベンチャーの技術と当社技術の融合

臨床検体による評価結果(1)

乳がん患者 GFP陽性細胞

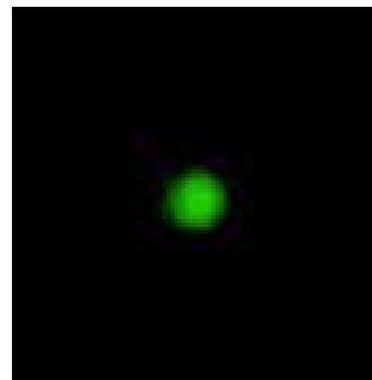


蛍光像

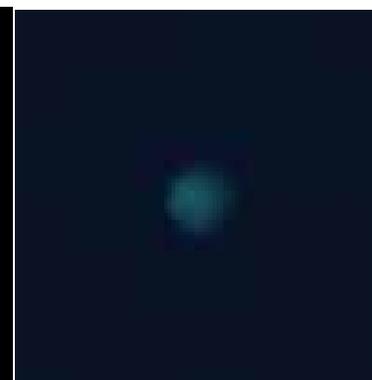


位相差像

核が大きい



蛍光像

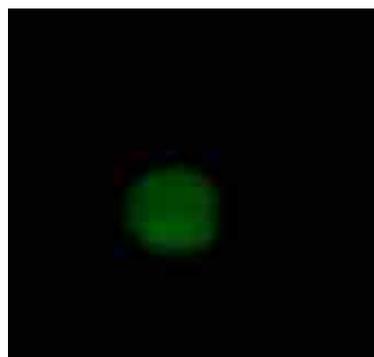


免疫染色像
(CA 15-3)

がん細胞を捉えている

CA15-3 : 乳がん腫瘍マーカー

肺がん患者 GFP陽性細胞



蛍光像

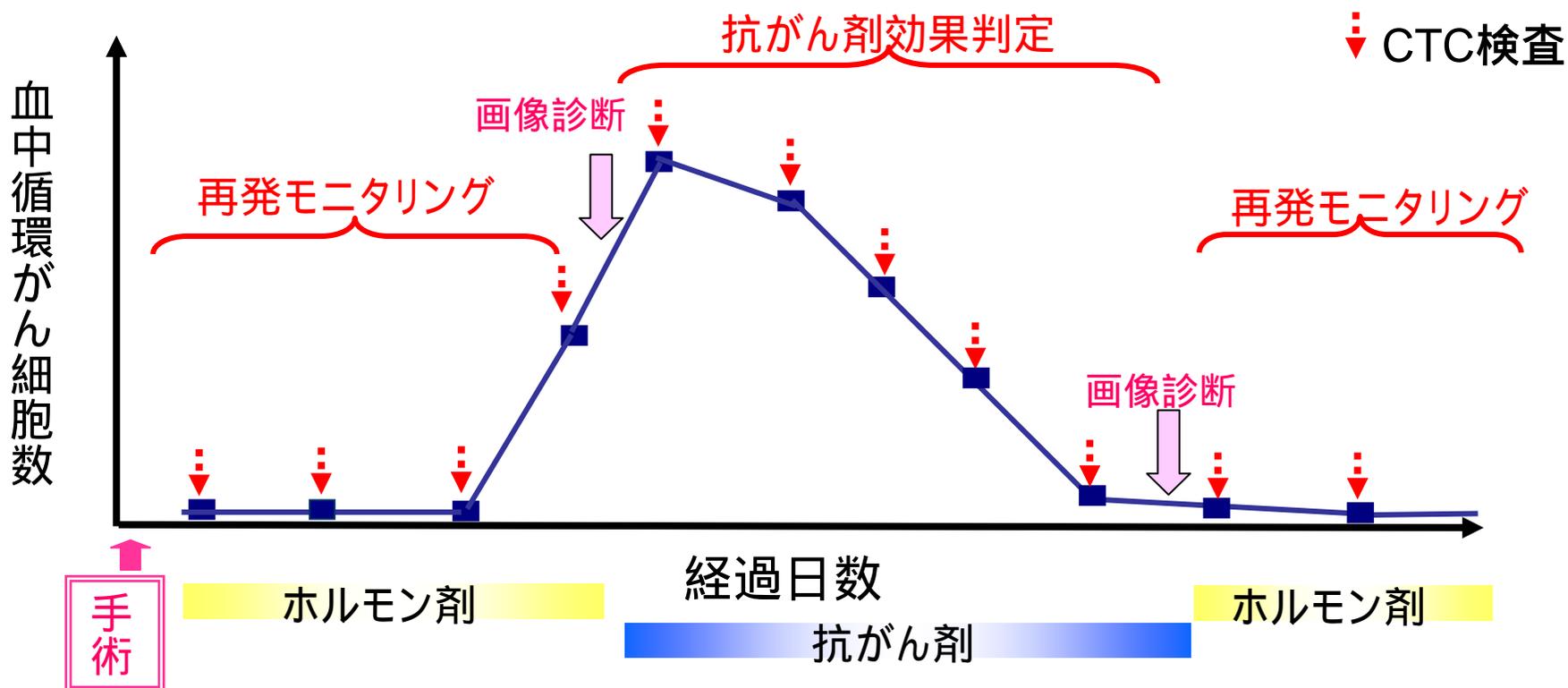
胃がん患者 GFP陽性細胞



蛍光像

- リスク診断
- 早期発見
- 予後予測（再発予測）
- 抗がん剤効果判定
- 再発モニタリング

広範な応用可能性



臨床研究の推進

肺・乳がん以外すべて



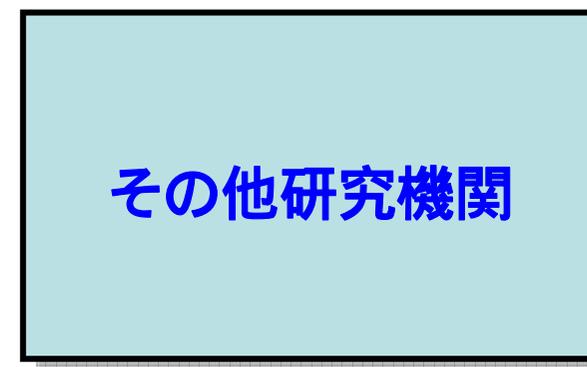
国立がんセンター東病院



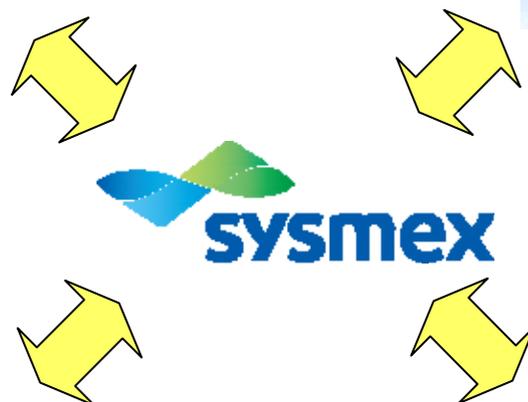
北里大学



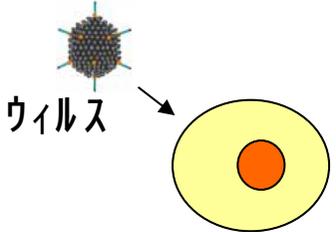
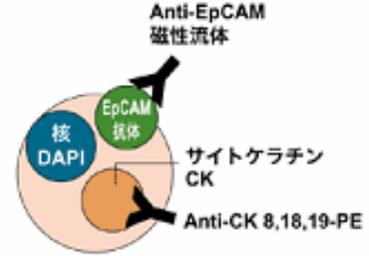
大阪大学



その他研究機関



他社技術との比較

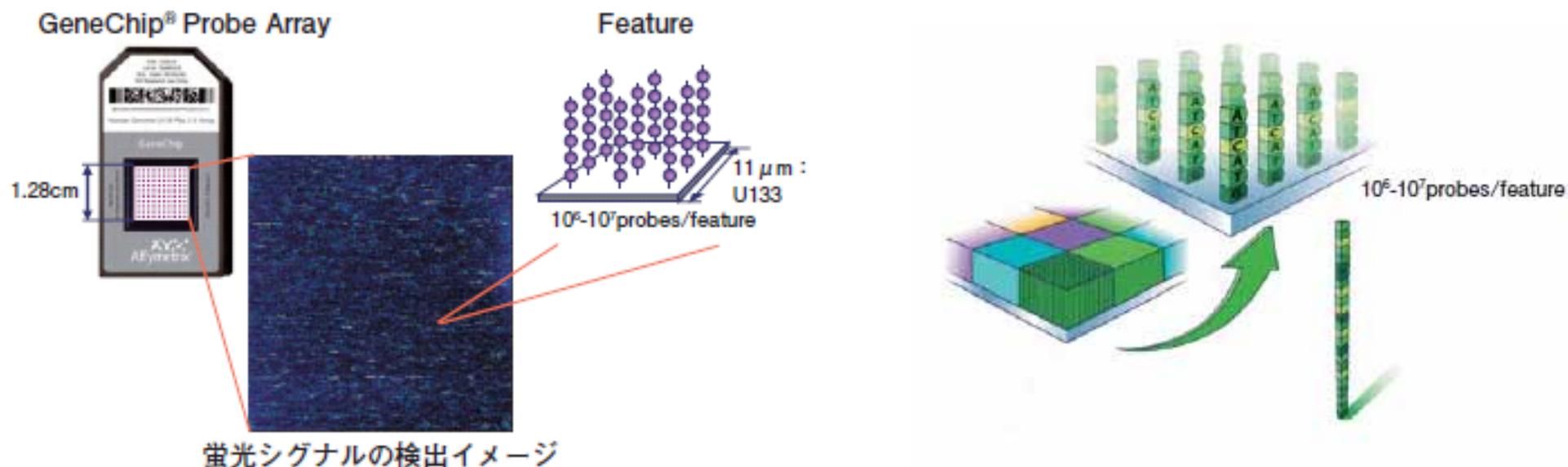
	Sysmex	Veridex(J&J) CellSeach [®]
原理	 <p>テロメラーゼ活性</p>	 <p>抗体染色</p>
特徴	<ul style="list-style-type: none"> ●転移に直接関与すると考えられる生きたがん細胞を検出・計数 	<ul style="list-style-type: none"> ●抗体で捕獲後、核染色と免疫染色の画像から、がん細胞を検出*・計数 <p>* 測定者が判断</p>
備考	<ul style="list-style-type: none"> ●幅広い“がん種”に対応 	<ul style="list-style-type: none"> ●FDA認可(転移性乳がん・大腸がん・前立腺がん)

3) 研究段階

(9) DNAチップによる中枢神経系疾患診断技術

DNAチップとは

Affymetrix GeneChip®



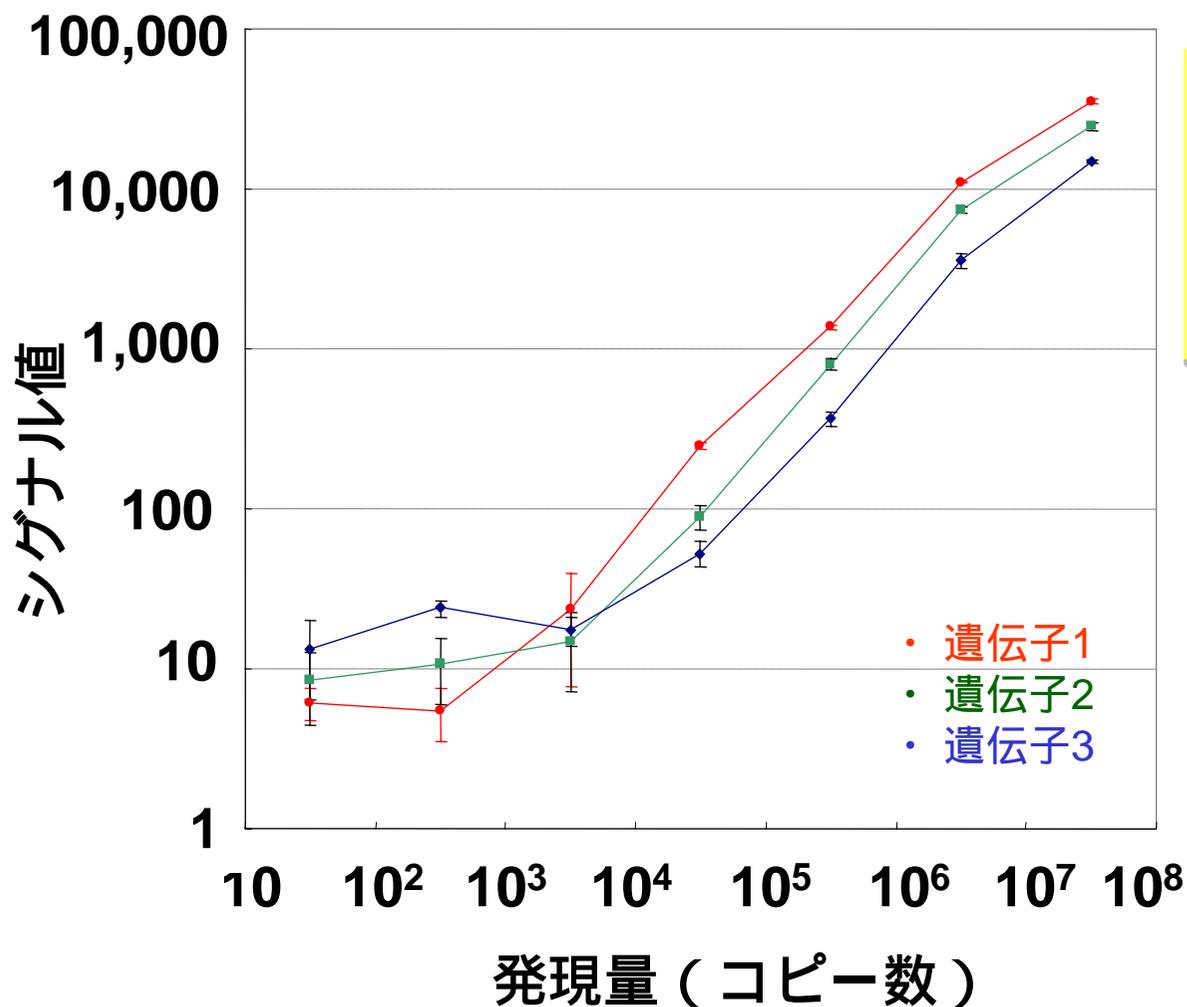
130万区画* (feature)で構成

各区画には異なるプローブ

ゲノムワイドの網羅的解析が可能

* : U133 plus2.0の場合

DNAチップの性能(発現解析)

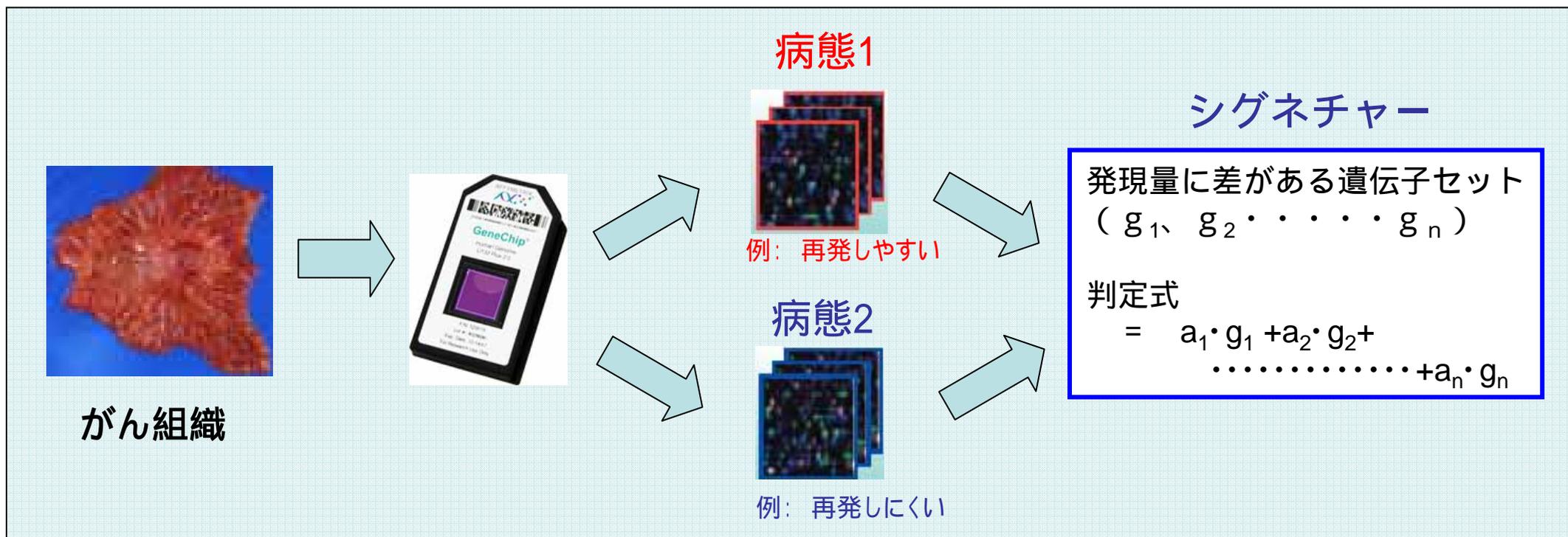


測定レンジ : $6.0 \times 10^3 \sim 1.2 \times 10^6$ copy/ μ L
 検出感度 : 600 copy/ μ L
 再現性 : CV < 15%

定量PCRと同等の性能

多項目測定のパラットフォームとしては、十分な性能

従来の解析方法



問題点

数万個のパラメータがあるので、どのような判定式の出来てしまう。(過学習)

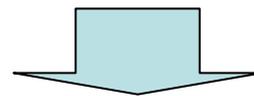
試験毎に異なる結果となる。(毎回結果がちがう!)

- 必要条件

どのような施設で実施しても、同じ結果が得られること

- 充分条件

十分な臨床的なパフォーマンスが得られこと

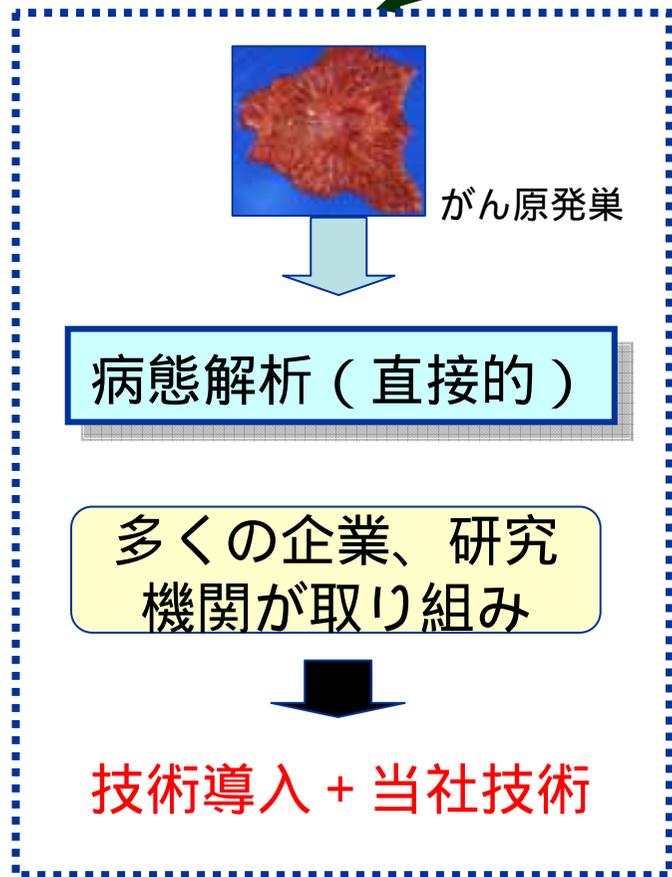


- ✓ 検体前処理方法
- ✓ 精度保証方法
- ✓ 解析方法

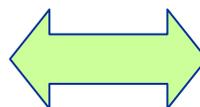
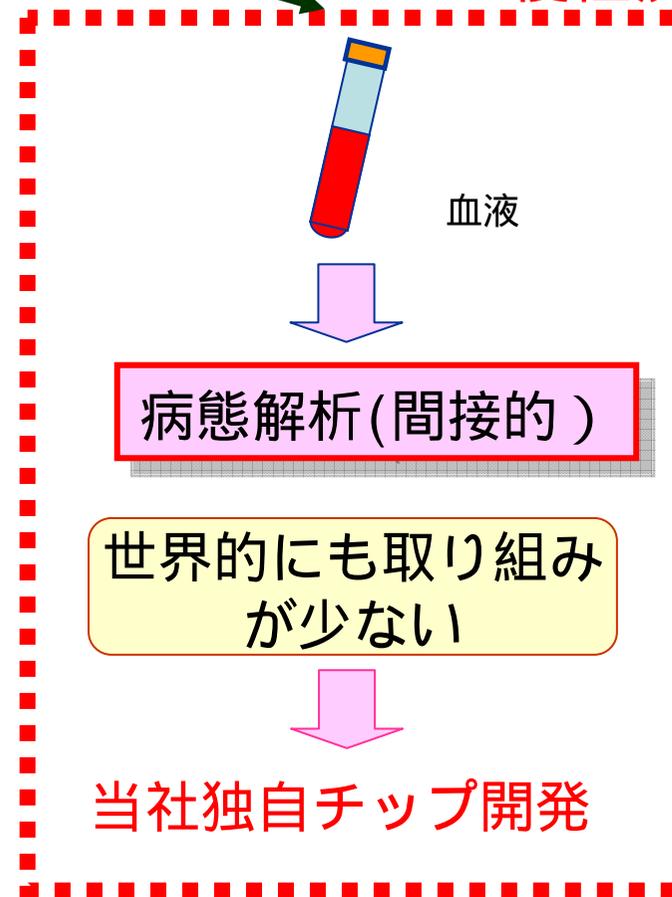
当社独自のチップ技術

DNAチップによる診断

がん

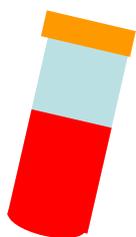


慢性疾患

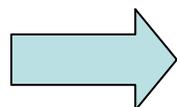


慢性疾患分野：

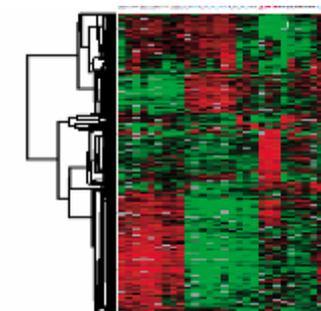
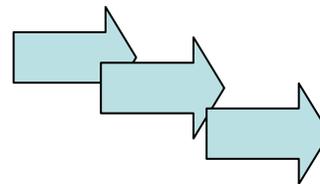
血液で病態がどこまでわかるか？



血液



U133 ヒト全遺伝子発現



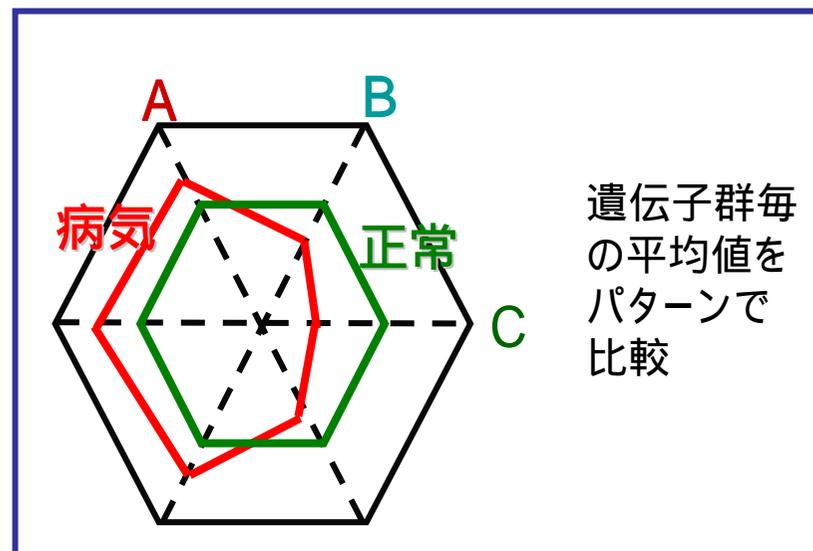
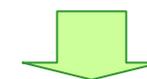
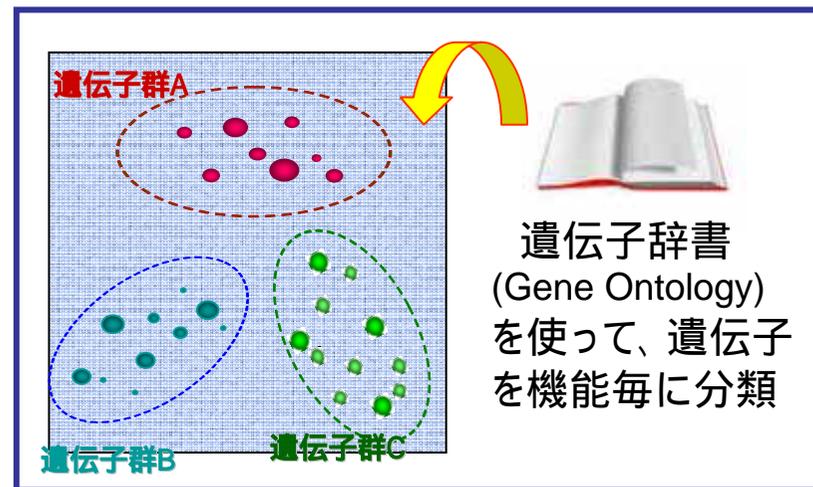
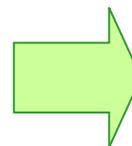
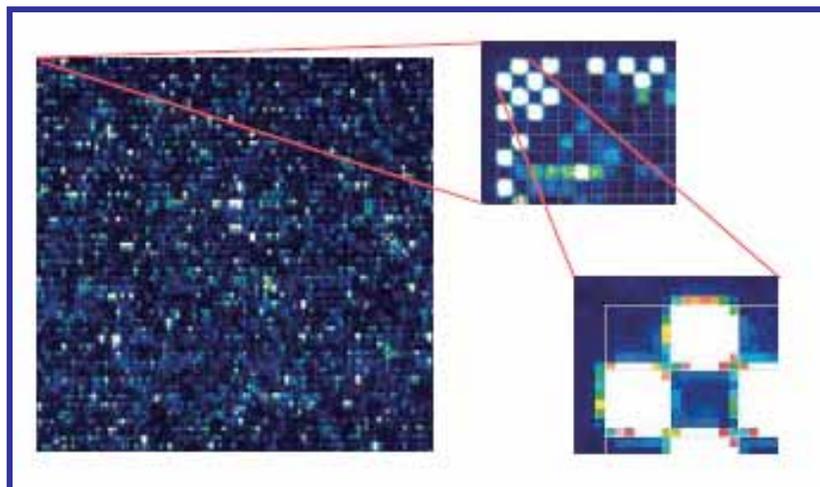
診断法構築

対象疾患：

- ✓ 全身性の疾患であること
- ✓ 有効な生化学マーカーないこと

中枢神経系

独自の解析技術



期待されるメリット

- 解析結果が安定(ロバスト)
- 臨床所見と病態の関連が容易に解釈できる。

慢性疲労症候群 (Chronic Fatigue Syndrome)

長い間...



全人口(1,000人)

慢性的な疲労(94人)

要治療の疲労(16人)

CFS(2.3人)

CFSは

✓感染症や化学的、生物学的、社会心理的なストレスが誘因となって引き起こされた
神経・内分泌・免疫系の変調に基づく病態

✓TGF- β やインターフェロンなどの免疫物質の異常が引き起こす脳・神経系の機能障害

現状の問題点

1. 客観的な診断法が存在しない
2. 専門医以外の診断が困難



早期発見が難しく重症化する
患者はドクターショッピングを繰り返す

DNAチップによるCFSの解析(1)

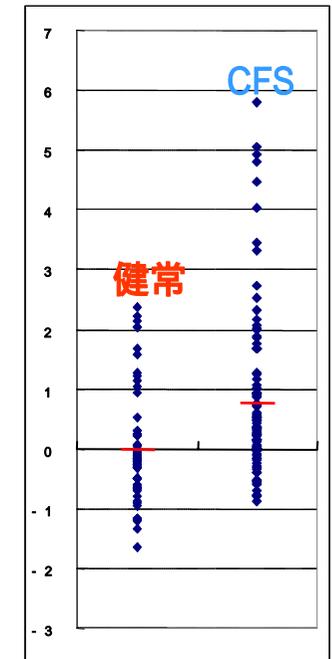
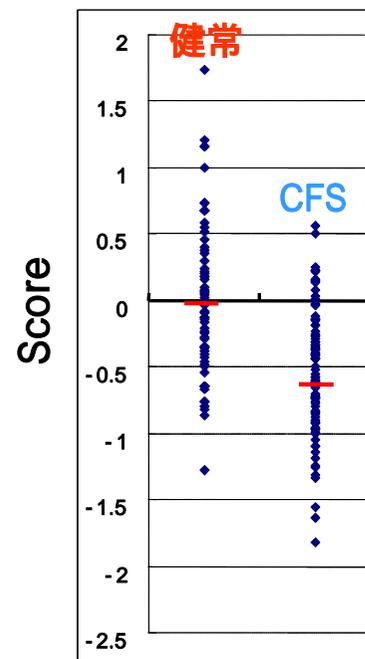
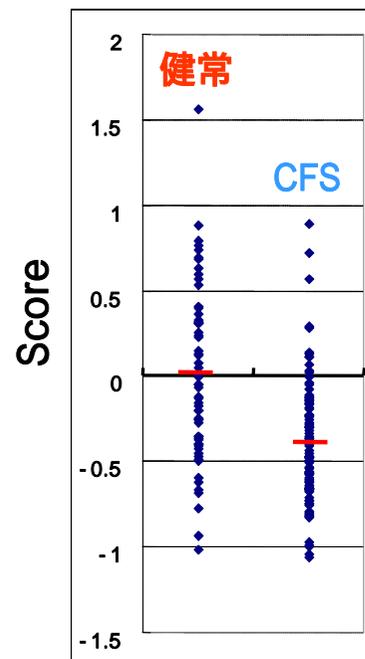
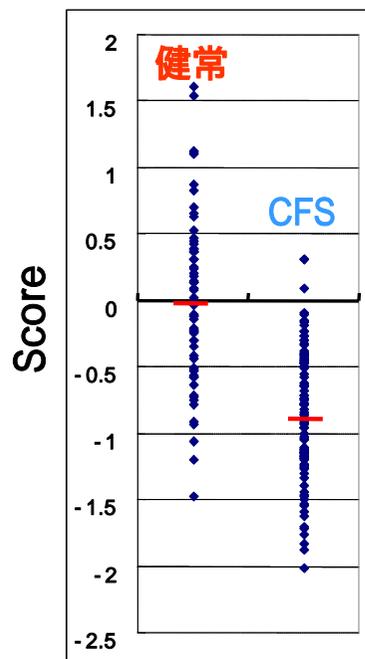
病態判定のための9遺伝子群(機能)を抽出

エネルギー産生

抗酸化能

T細胞機能

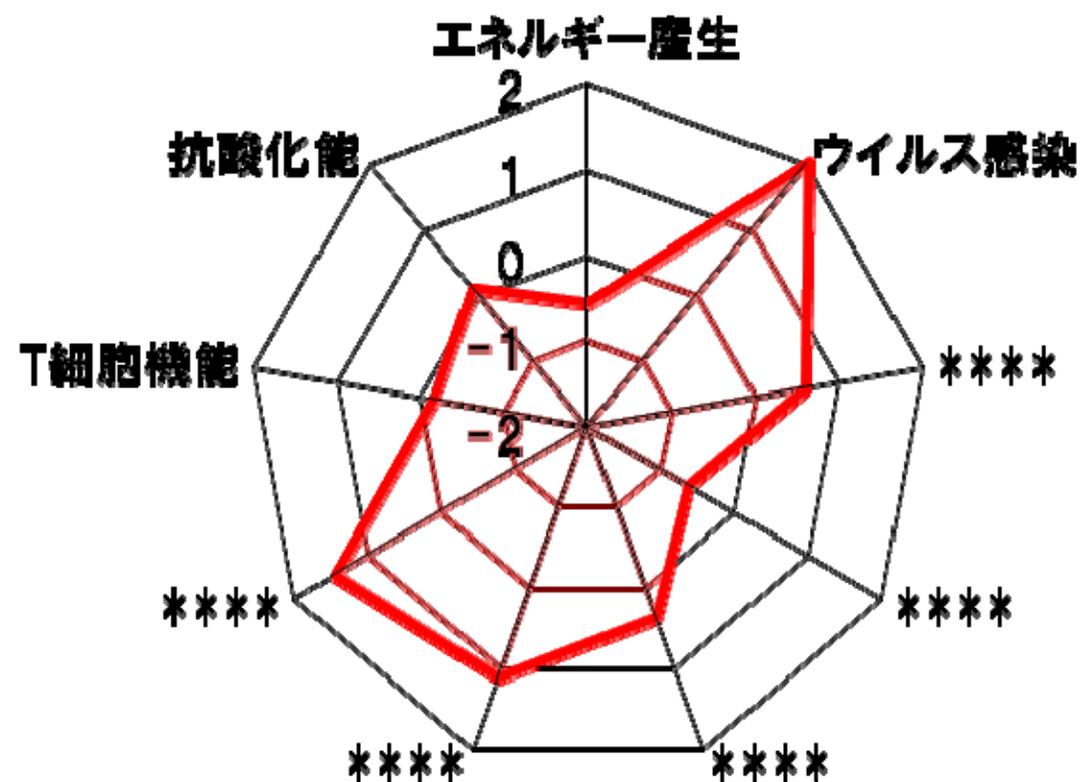
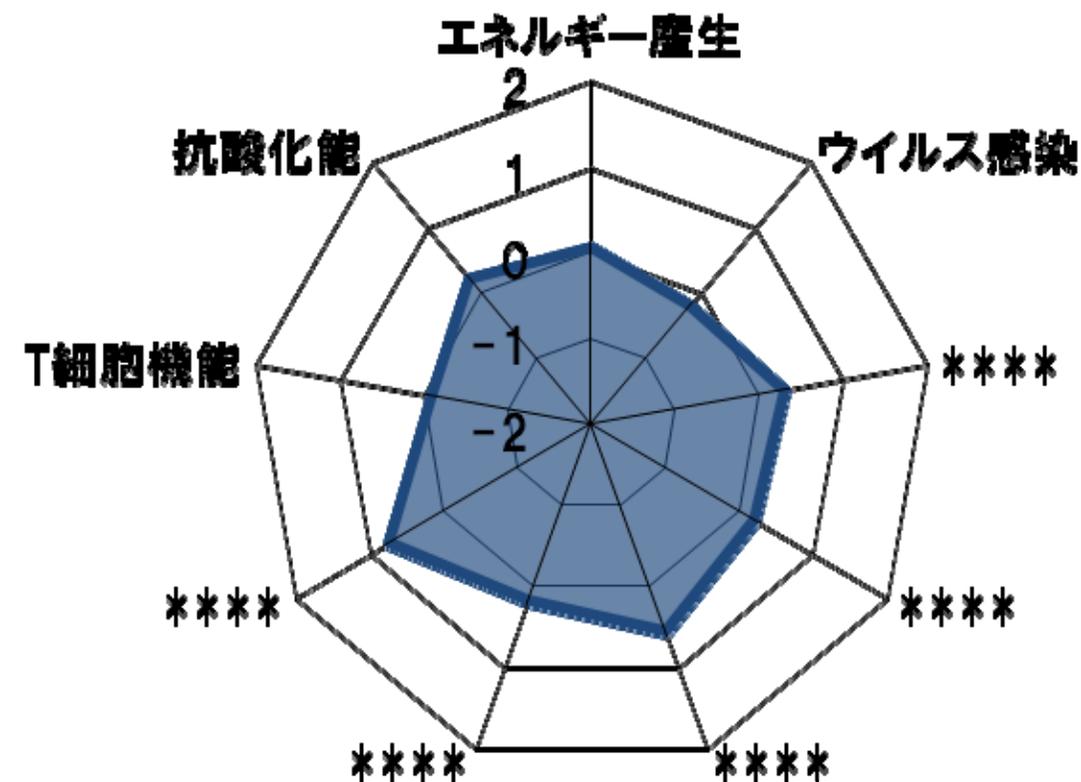
ウイルス感染



$$\text{Score} = [(\text{Signal} - \text{健常者の平均値}) / \text{健常者のSD}] \text{の平均値}$$

健常群

慢性疲労症候群(CFS)



DNAチップによるCFSの解析(3)

～慢性疲労症候群(CFS)患者と年齢をあわせた健常人との比較～

	DNAチップ	
	+	-
CFS患者	94	6
健常人	5	58

感度 94.0%
 特異度 92.0%
 一致率 93.3%

～慢性疲労症候群(CFS)患者と若年健常人との比較～

	DNAチップ	
	+	-
CFS患者	94	6
健常人	13	187

感度 94.0%
 特異度 93.5%
 一致率 93.7%

第16回 日本未病システム学会(2009)にて発表

We Believe the Possibilities.

シスメックス株式会社

< お問い合わせ先 >

シスメックス株式会社 IR・広報部

・電話：078-265-0500

・メールアドレス：info@sysmex.co.jp

・URL： www.sysmex.co.jp