

第 13 回技術説明会

2016年3月11日

Sysmex Corporation

目 次



1. ご挨拶

代表取締役会長兼社長
家次 恒

2. 技術戦略の進捗状況

取締役 常務執行役員 研究開発担当
浅野 薫

3. 技術開発の進捗報告

(1) 研究開発テーマ

中央研究所長
吉田 智一

- ① BEAMing技術の自動化技術の開発
- ② 認知症領域における次世代診断薬の開発
- ③ 肝がん再発リスク診断法の開発
- ④ 心疾患リスク診断法の開発

(2) 尿・血液

- ① シスメックスがデザインする尿検査フローと新しい尿検査製品の技術
- ② Blue LD FCM によるマラリア検出技術と子宮頸がん検査システムの進捗

UBプロダクトエンジニアリング本部長
青田 健作

(3) 凝固・免疫

- ① 凝固波形解析機能の将来性
- ② ACE910の効果確認への凝固波形解析の応用
- ③ HISCL試薬のポートフォリオとHISCL試薬の項目拡大
- ④ 胆管がん糖鎖マーカーのアップデート
- ⑤ 糖鎖マーカー(Gi)シリーズのコンセプトと今後の展開
- ⑥ 最先端技術を活用した免疫試薬のモノづくり

執行役員 凝固プロダクトエンジニアリング本部長
神田 博
免疫・生化学プロダクトエンジニアリング本部長
高浜 洋一

(4) ライフサイエンス

- ① BEAMing技術を用いたアッセイサービス商品OncoBEAMのアッセイ開発

執行役員 ライフサイエンスプロダクトエンジニアリング本部長
久保田 守

1. ご挨拶

代表取締役会長兼社長 家次 恒

＜本日のテーマ＞

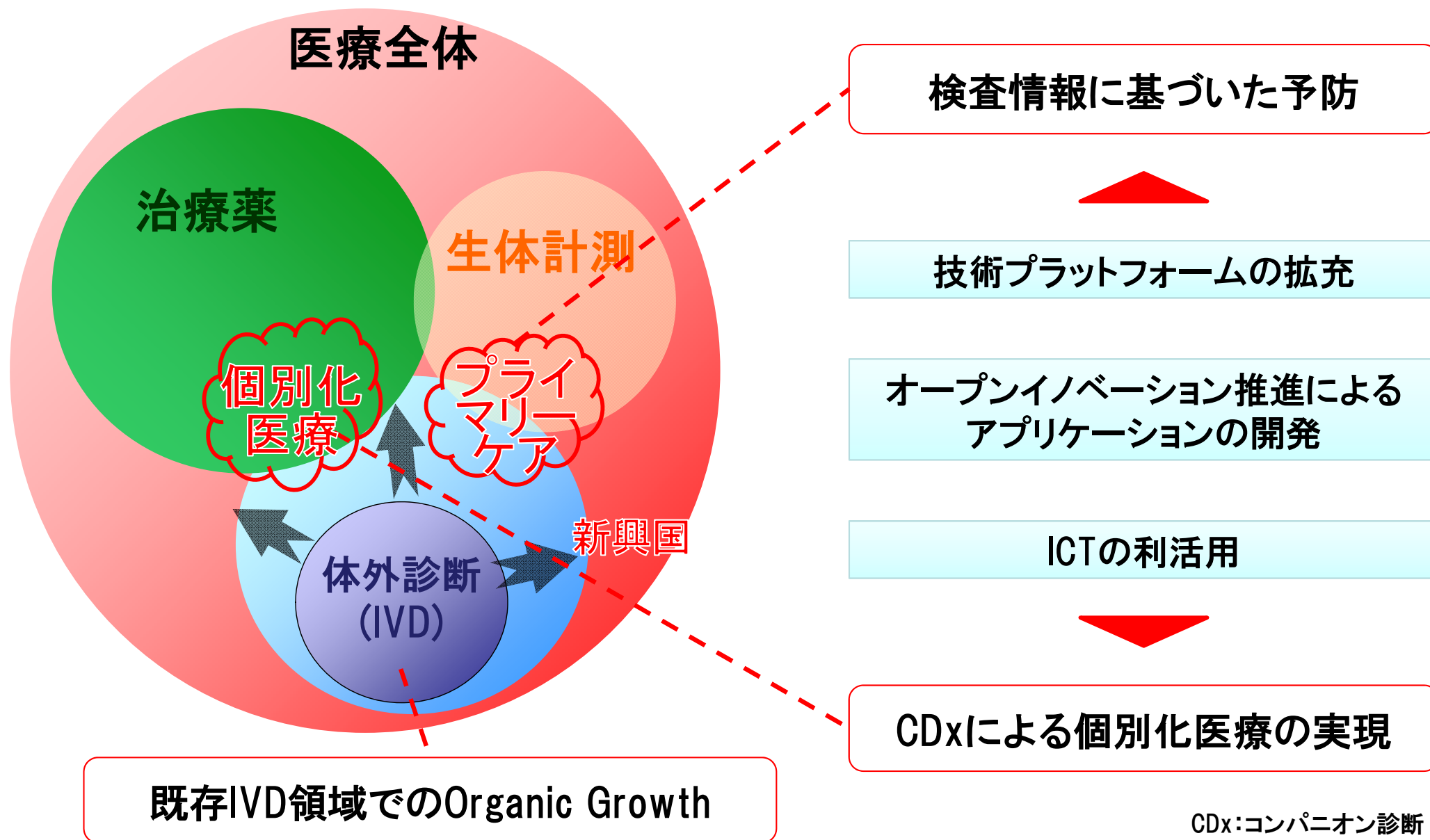
- 技術戦略の進捗状況
- 技術開発の進捗報告

2. 技術戦略の進捗状況

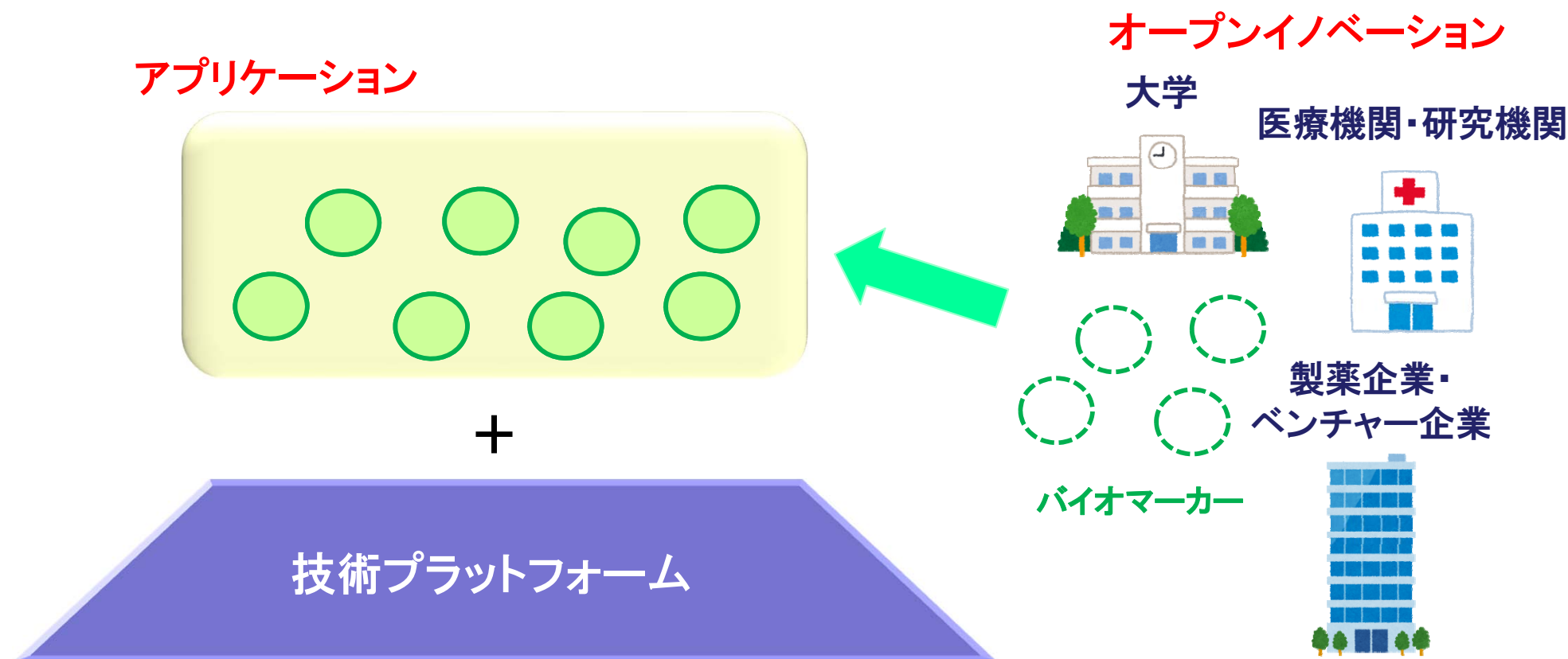
取締役 常務執行役員 研究開発担当 浅野 薫

- (1) 技術戦略の概要
- (2) 技術プラットフォームの拡充状況
- (3) アプリケーション・ポートフォリオ
- (4) トピックス

技術戦略の概要

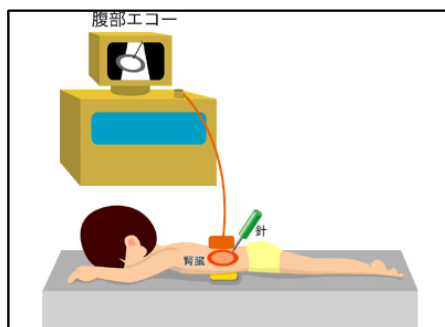


オープンイノベーションを推進し 臨床価値の高いアプリケーション開発を行う



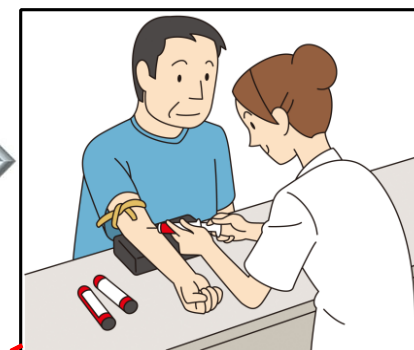
個別化医療に向けたプラットフォーム

【従来】



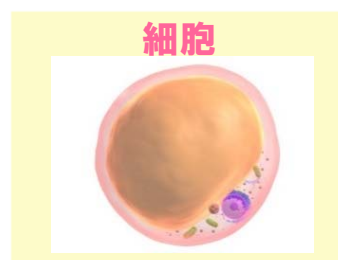
患部組織を直接分析

【将来】

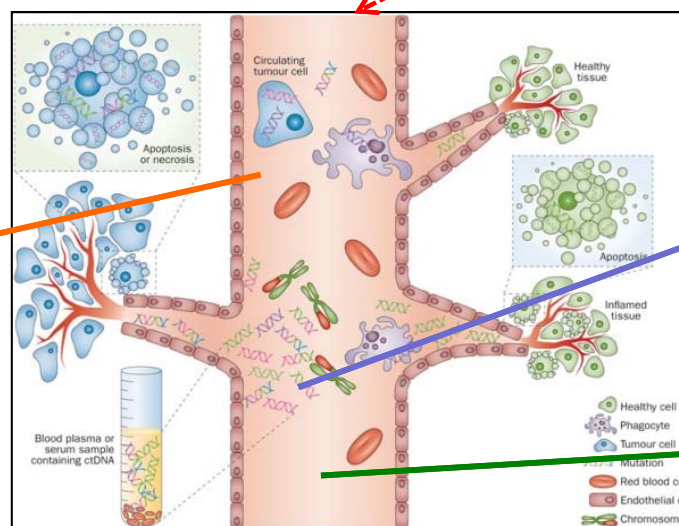


組織分析(バイオプシー) から
血液分析(リキッド・バイオプシー) へ

血液(体液)中に漏れ出た
疾患由来成分を分析



リキッド・バイオプシー(Liquid Biopsy) :
血液や体液から、がんなどの疾病の検査を行うこと。
従来のバイオプシー(生検)に比して、低侵襲性で検査を行うことができる。



Nature Reviews Clinical Oncology 10, 472-484 (August 2013)

遺伝子

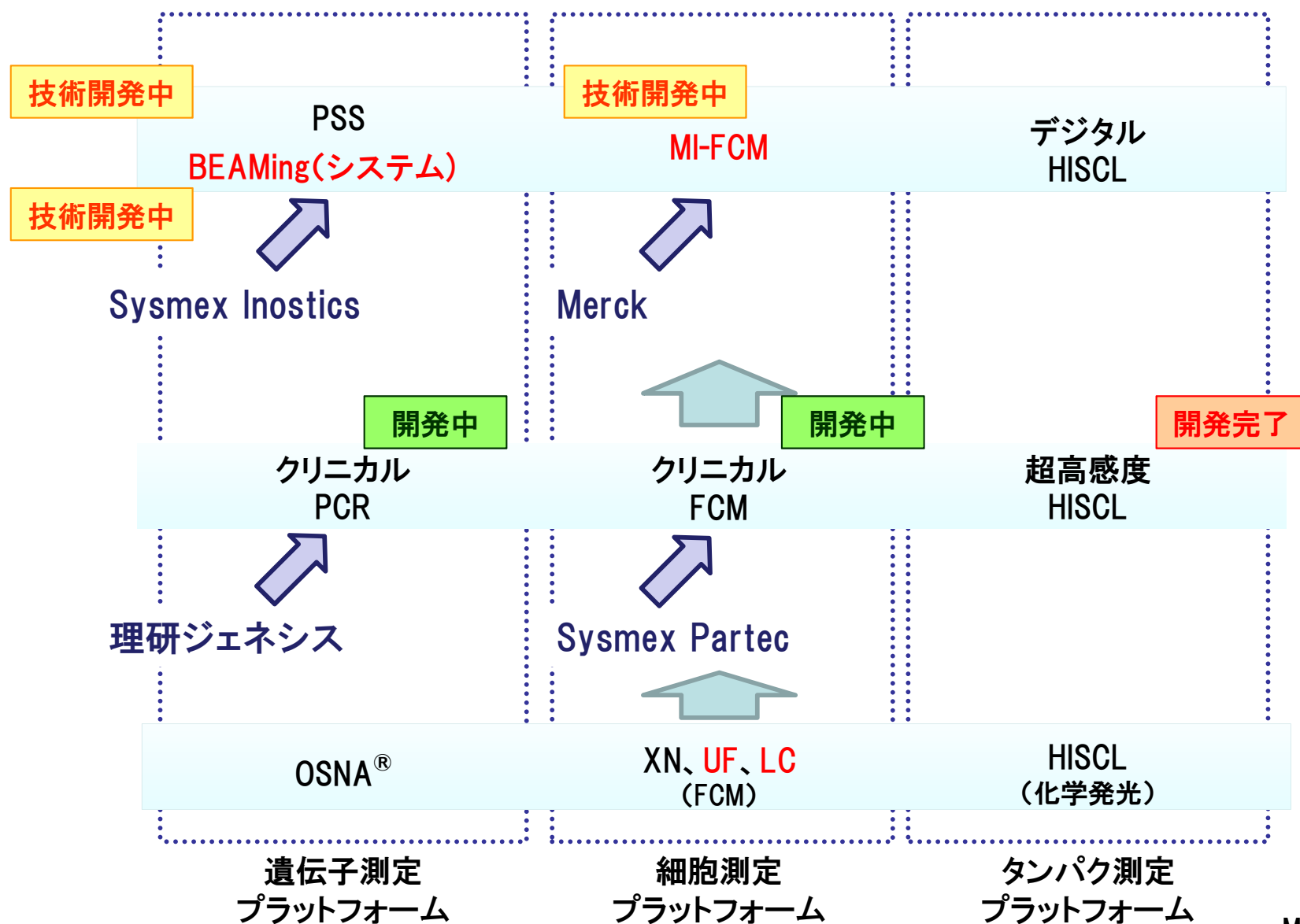


タンパク



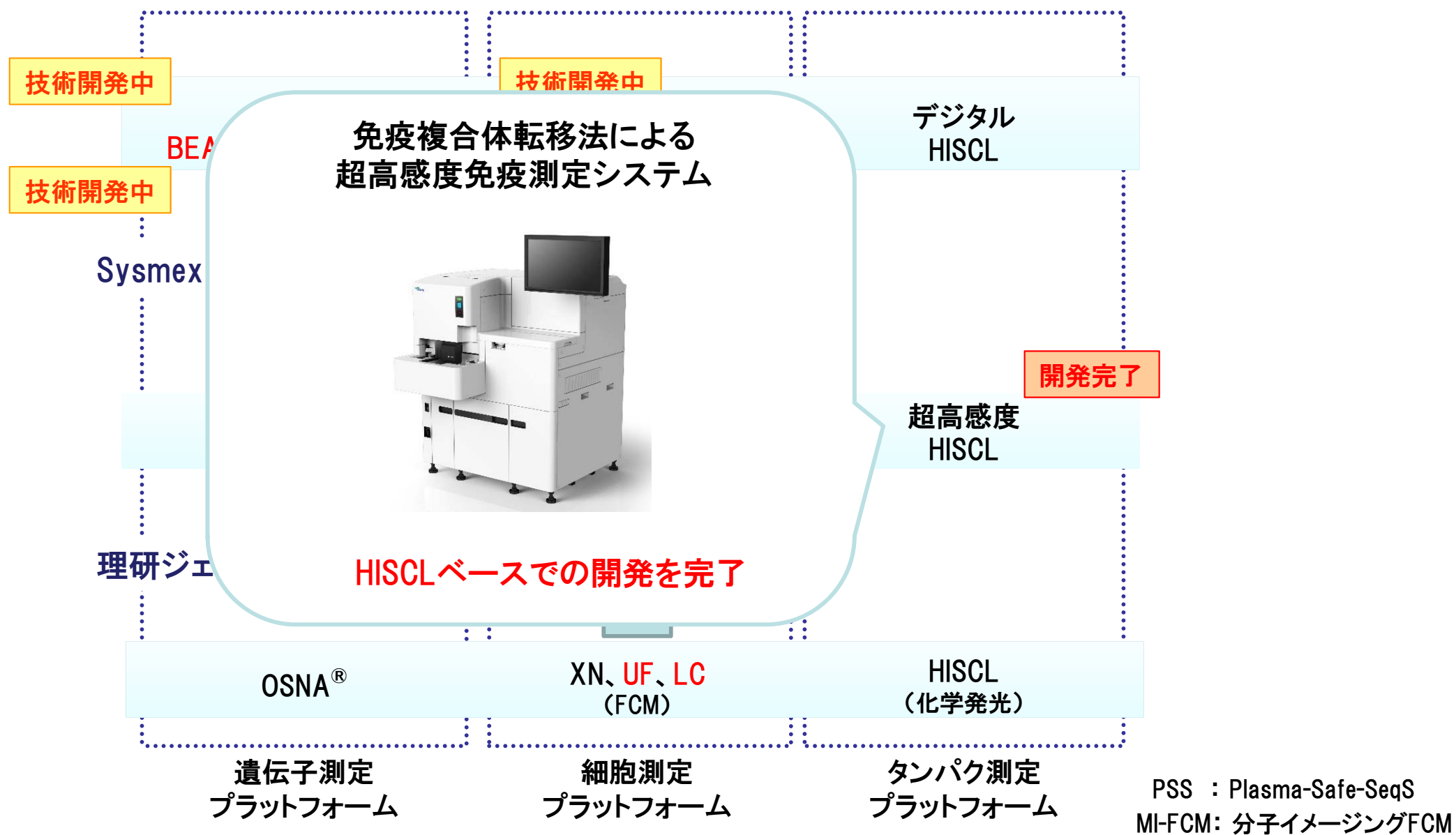
従来よりも、100～1,000倍の高感度検出が必要

技術プラットフォームの拡充

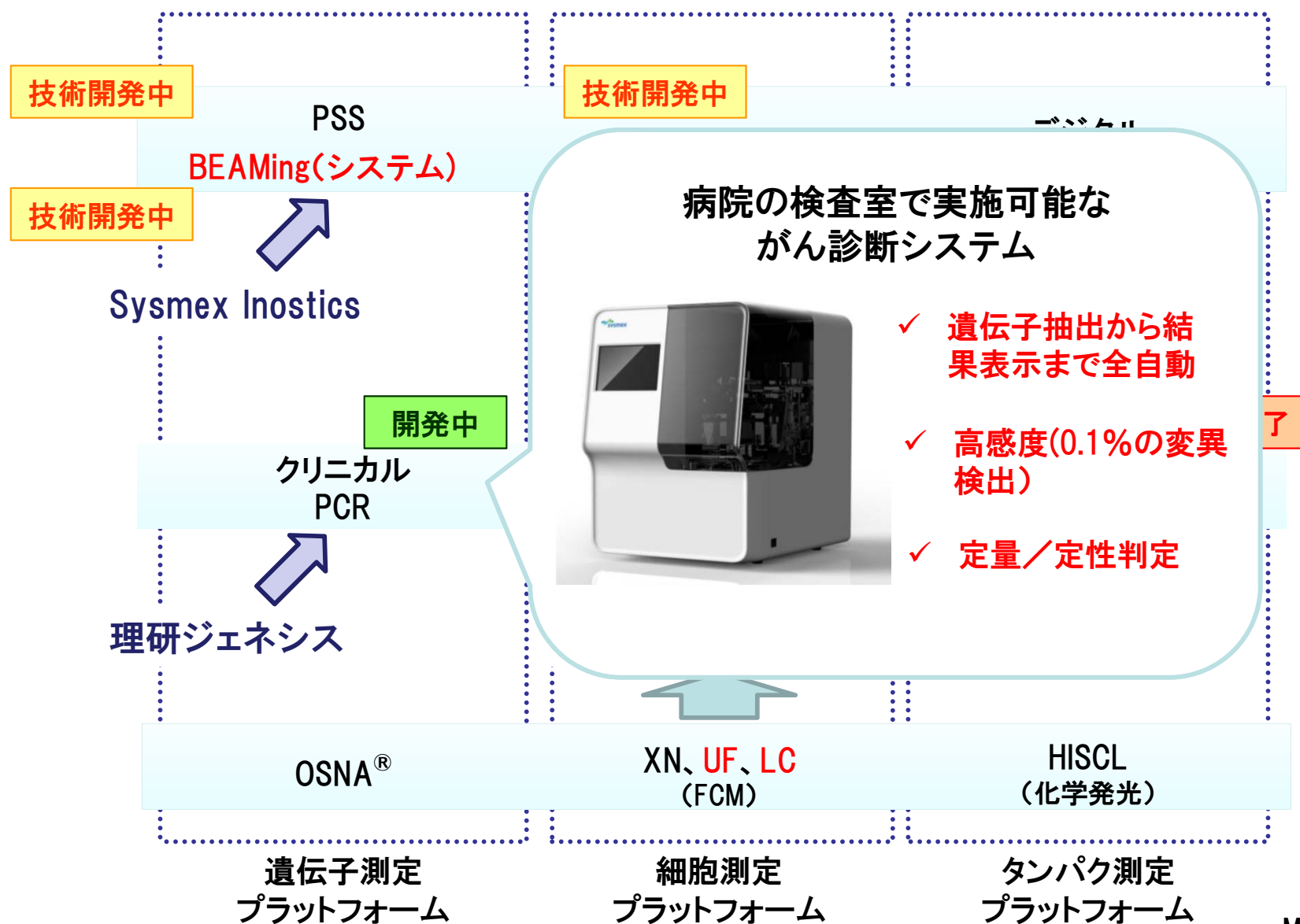


PSS : Plasma-Safe-SeqS
MI-FCM: 分子イメージングFCM

技術プラットフォームの拡充

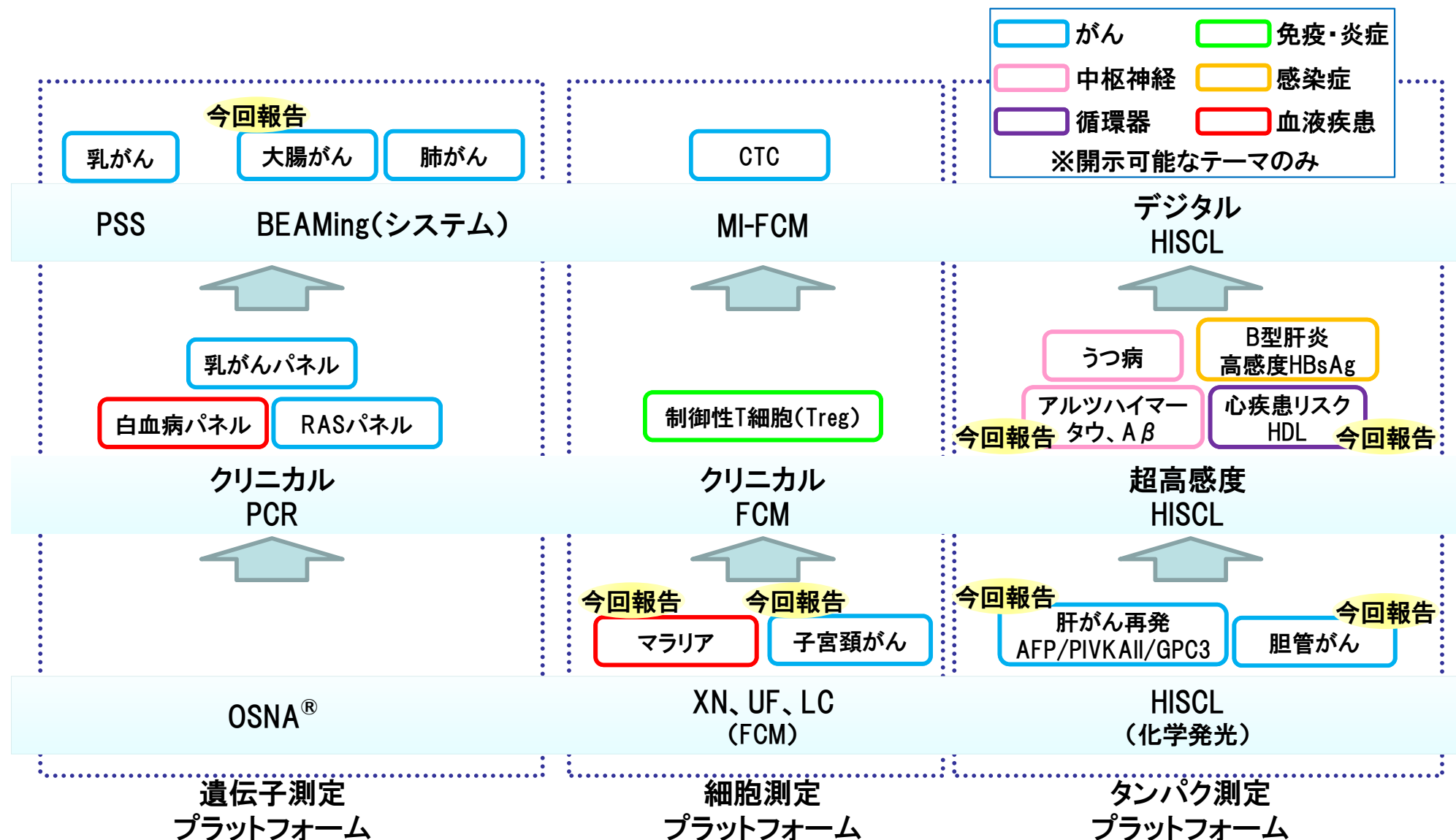


技術プラットフォームの拡充



PSS : Plasma-Safe-SeqS
MI-FCM: 分子イメージングFCM

新たな価値創出を目指し、研究開発を推進



トピックス① MI-FCM技術を用いたFISH検査システム

FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) 検査とは

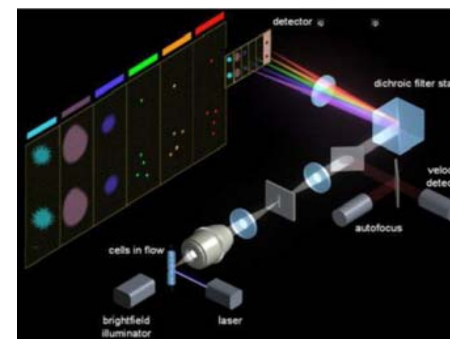
特定の遺伝子にだけ結合する蛍光標識されたプローブを使って、染色体の中にある目的の遺伝子を検出する方法



従来のFISH検査



MI(分子イメージング)-FCM
技術を活用



<https://www.amnis.com/multispectral.html>

- ✓ 多大な検査労力
- ✓ 結果判定のための専門知識
- ✓ カウント数に限界

- ✓ FISH検査の高精度化、省力化

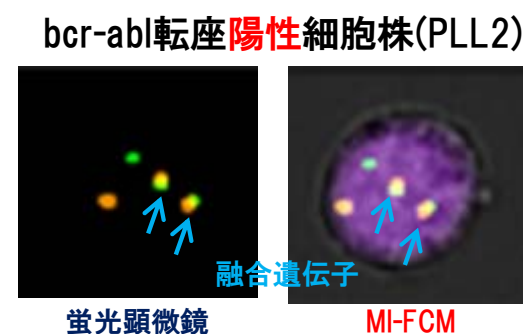
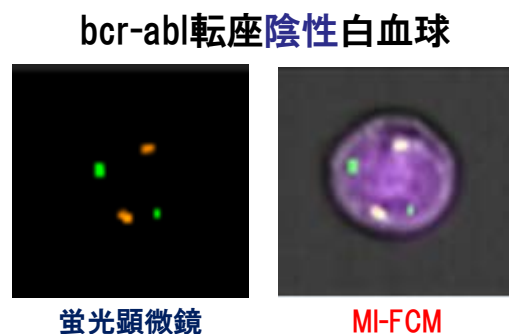
トピックス① MI-FCM技術を用いたFISH検査システム メルク社(独)との共同開発



【白血病検査への応用】



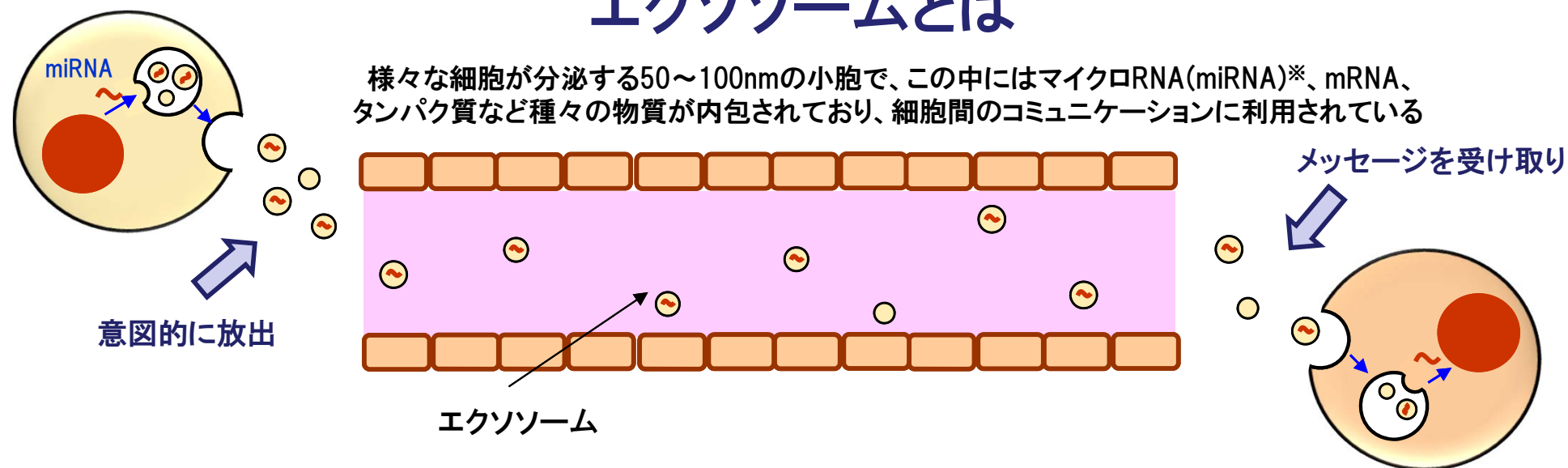
【測定例】



トピックス②

エクソソーム(マイクロRNA)解析技術

エクソソームとは



最近の研究により、エクソソームはがんなど、様々な疾患の病態進展に関与していることが明らかになってきた

【診断ターゲット(マーカー)としての有用性】

- 血中でも安定して存在する
- どの臓器由来かを判定することができる

(株)JVCケンウッドと共同で診断機器の開発へ

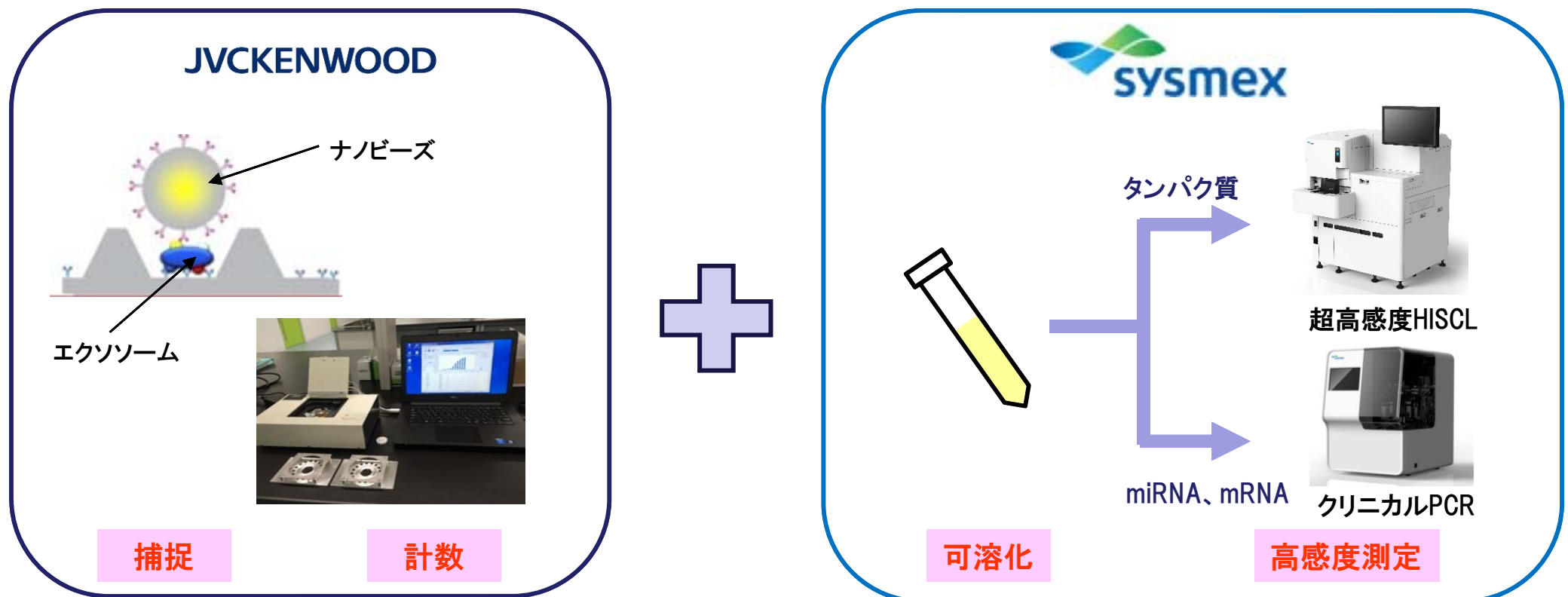
※マイクロRNA(miRNA)

microRNA(miRNA)は20塩基程度の長さの1本鎖RNA分子であり、生命現象の微調整役として多くの遺伝子やタンパク質の発現制御に関与している

トピックス② エクソソーム(マイクロRNA)解析技術 株式会社JVCケンウッドとの共同開発



エクソソーム解析システム



3. 技術開発の進捗報告

(1) 研究開発テーマ

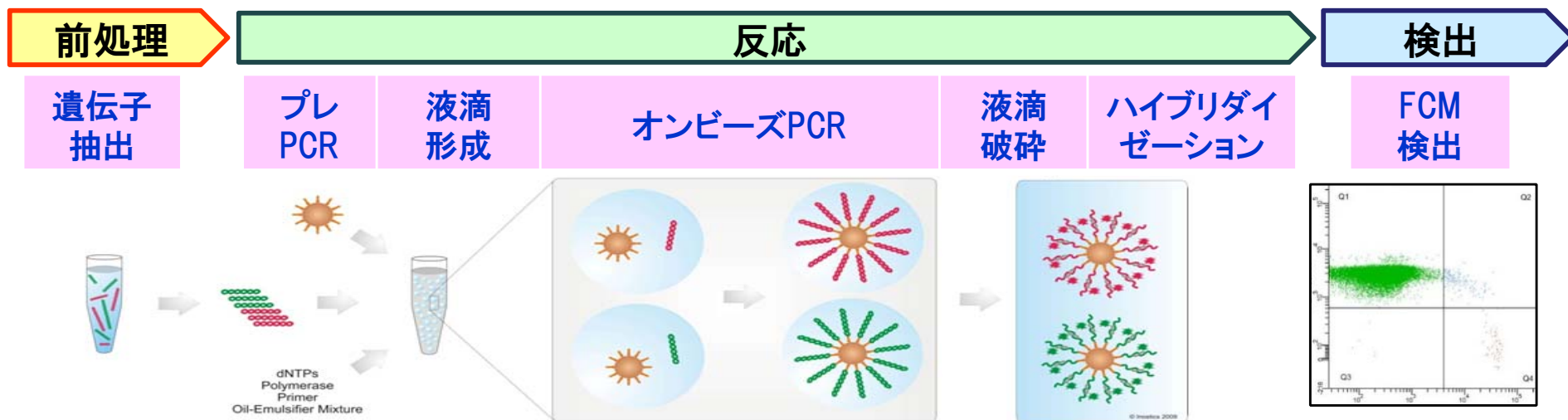
中央研究所長 吉田 智一

- ① BEAMing技術の自動化技術の開発
- ② 認知症領域における次世代診断薬の開発
- ③ 肝がん再発リスク診断法の開発
- ④ 心疾患リスク診断法の開発

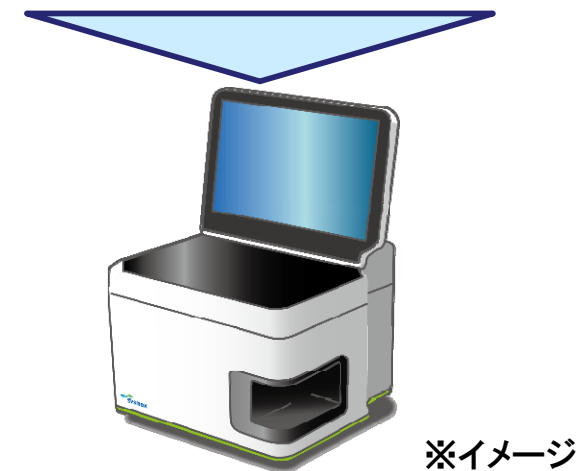
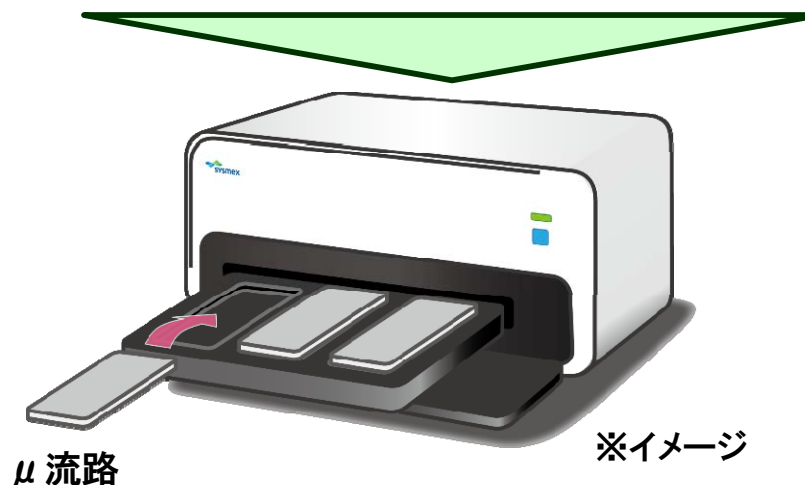
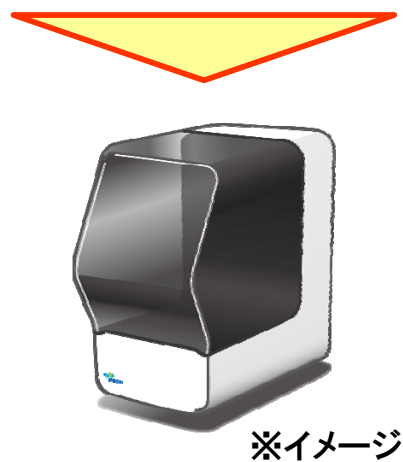
① BEAMing技術の自動化技術の開発

BEAMing技術の自動化(システム化)

＜現状のラボアッセイ＞



工程が煩雑、測定完了まで2～3日を要する



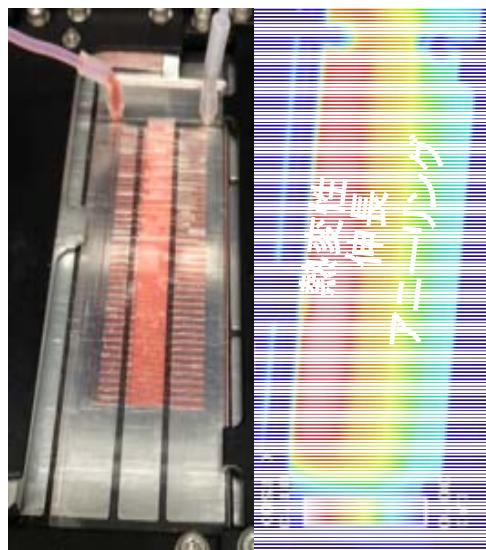
システム化により、6時間での測定完了を目指す

BEAMing技術の自動化(反応装置)



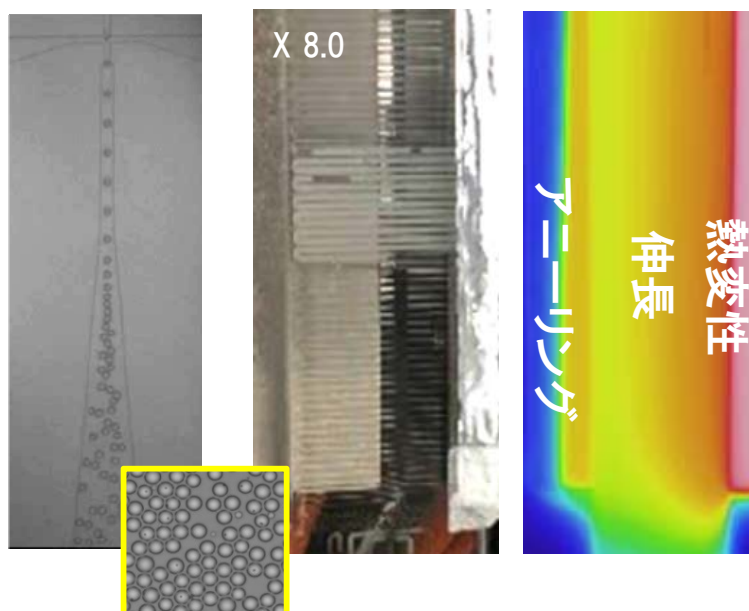
技術開発中

プレ
PCR



液滴
形成

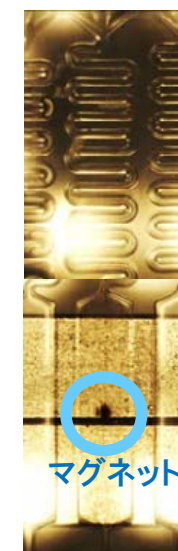
オンビーズPCR



均質な液滴を形成

液滴
破碎

ハイブリダイ
ゼーション



② 認知症領域における次世代診断薬の開発

エーザイ株式会社との共同開発

認知症領域における次世代診断薬の開発 アルツハイマー検査



リキッドバイオプシーによるアルツハイマー検査の実現

アルツハイマー(AD)の主な病理像

- ・ **アミロイド β** の蓄積による老人斑
- ・ **タウタンパク質**による神経原線維変化

<画像検査>



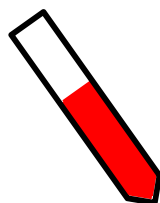
- ✓ 高コスト
- ✓ 施設が限定的

<髄液検査>



- ✓ 侵襲性が高い

<血液検査>



血液中A β 量:髄液A β 量=1:50

(国立長寿医療研究センター Proc. Jpn.
Acad., Ser. B, 2014)

【課題】

- ・ 微量タンパク質の検出
- ・ 脳特異的な血中標的タンパク質の同定



超高感度HISCL



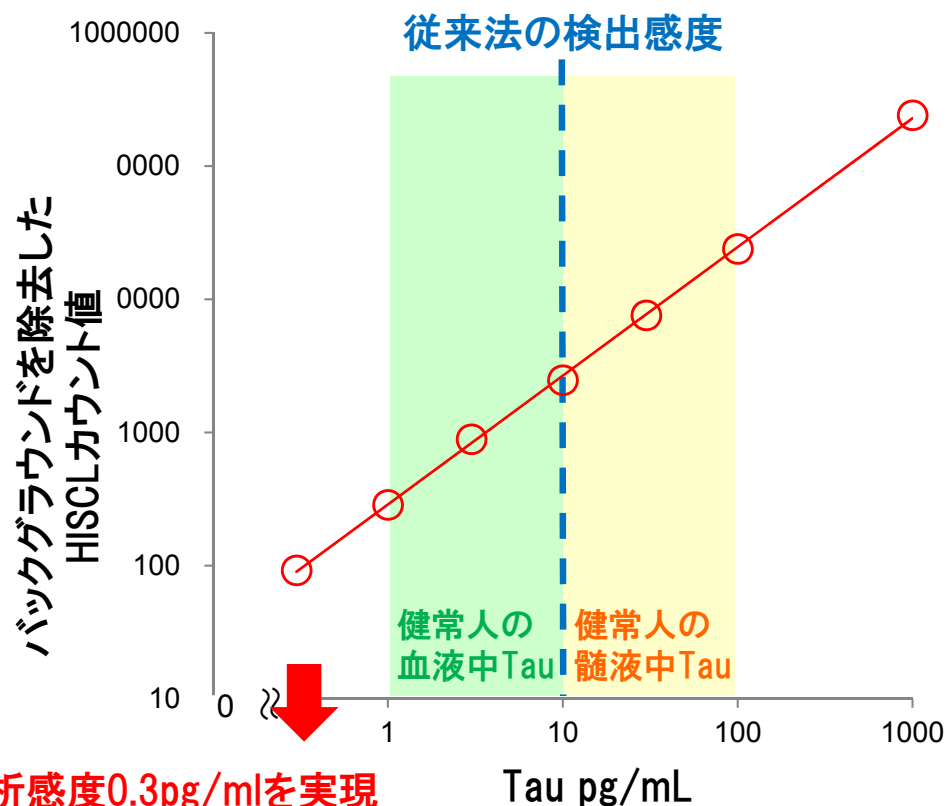
エーザイ株式会社との共同開発に活用

認知症領域における次世代診断薬の開発 超高感度HISCLによる測定系の構築

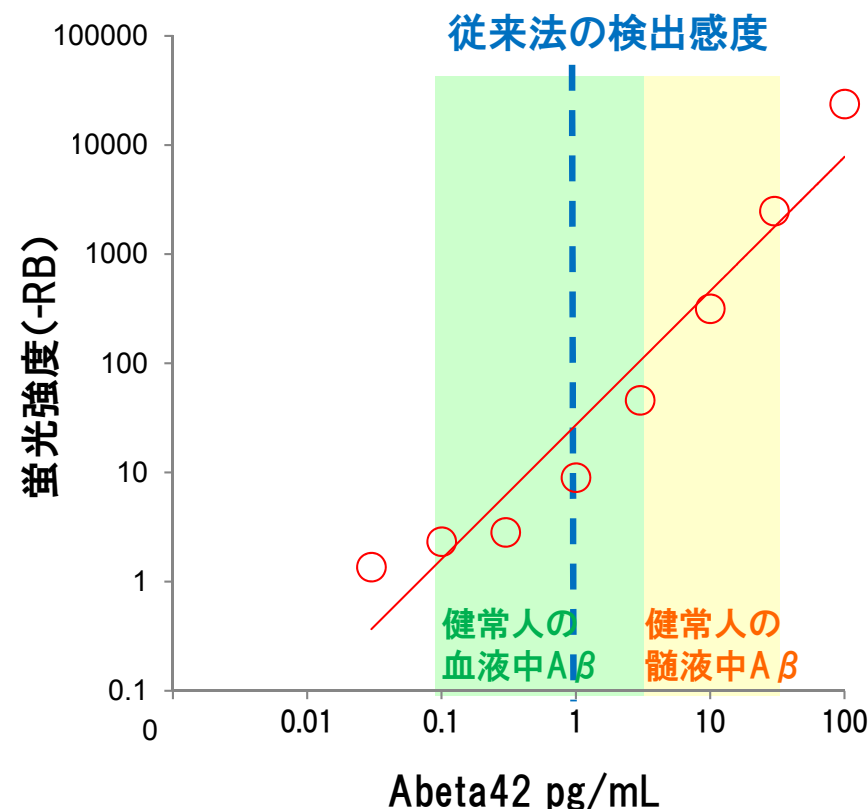


超高感度HISCLにより、 血中タウタンパク質／アミロイドβの測定が可能

タウタンパク質



アミロイドβ



超高感度自動化に向けた測定法を構築し、2016年度より臨床検体評価を開始

認知症領域における次世代診断薬の開発 エーザイ株式会社との共同開発



エーザイ株式会社

認知症に関する創薬研究



エーザイ株式会社「統合報告書2015」より



最先端の検査技術



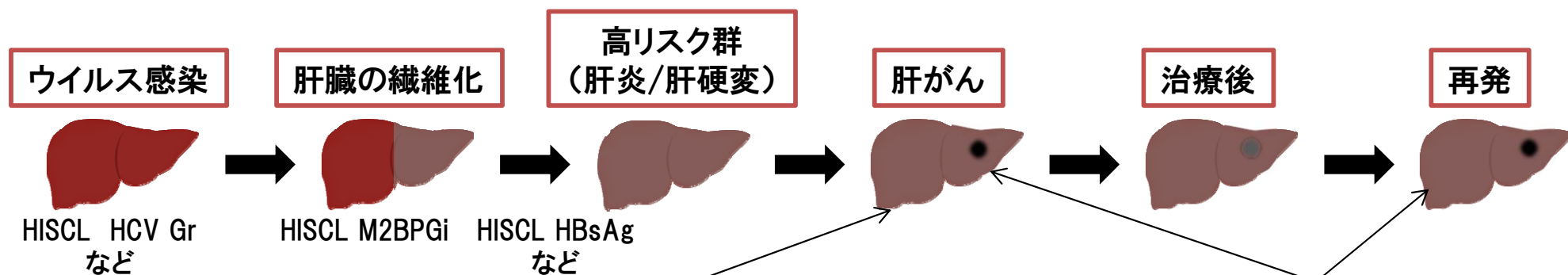
次世代診断薬の開発

- 認知症の早期診断や治療法の選択、治療効果のモニタリング
- 創薬研究・開発

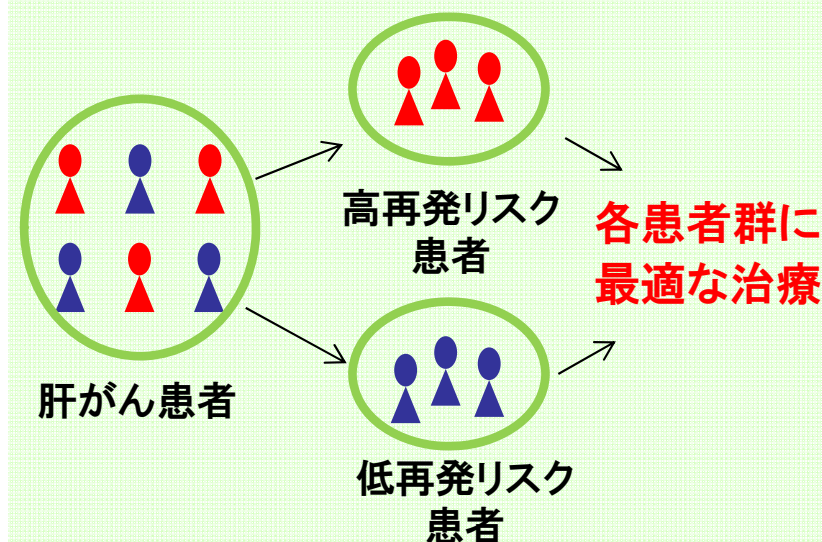
③ 肝がん再発リスク診断法の開発

国立がん研究センターとの共同研究

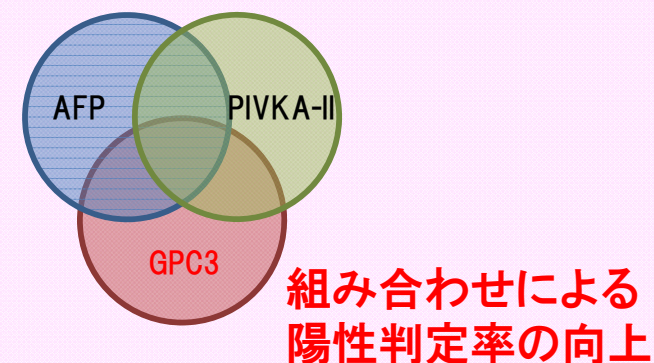
免疫項目との組み合わせにより肝がんマネジメントを実現



肝がん再発リスク検査 HISCL GPC3 (新規項目)



肝がん検査 HISCL AFP (2009年) HISCL PIVKA-II (2015年) + HISCL GPC3 (新規項目)



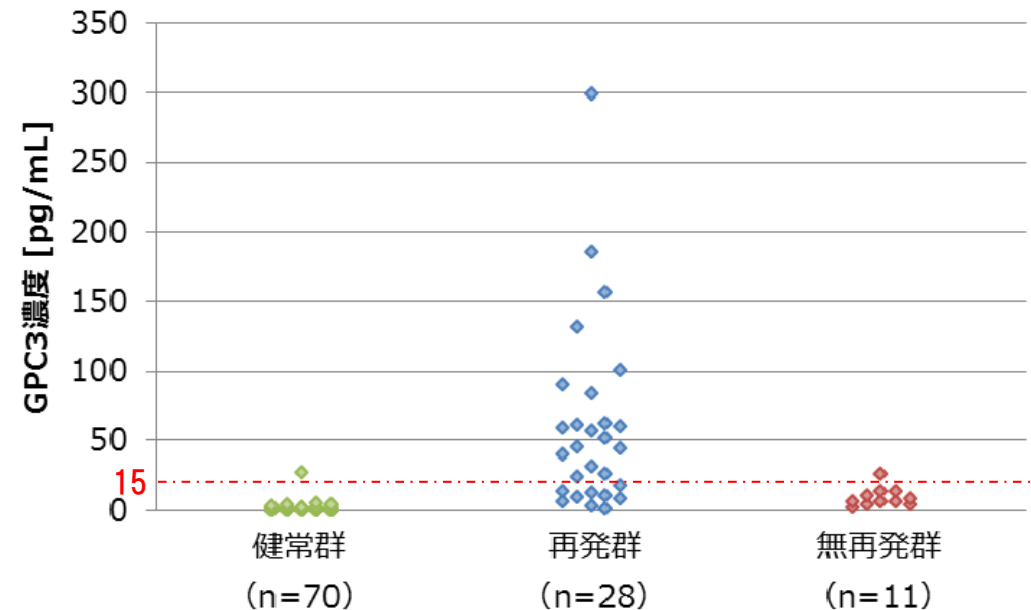
※GPC3
肝がん細胞上に発現する
発現するタンパクで、
血中にも放出される

肝がん再発リスク診断法の開発 臨床評価結果

肝細胞がん再発28症例における
GPC3・AFP・PIVKA-II 陽性率

陽性率	AFP PIVKA-II	AFP PIVKA-II GPC3
治療前	92.9% (26/28)	92.9% (26/28)
再発時	50% (14/28)	71.4% (20/28)

既存項目との組み合わせで陽性判定率向上



血中GPC3濃度(治療前)

血中 GPC3 による再発リスクの高い患者を選別
(測定性能向上により、新たな価値提供の可能性)

HISCL測定系の構築が完了、国立がん研究センターでの評価を開始



④ 心疾患リスク診断法の開発

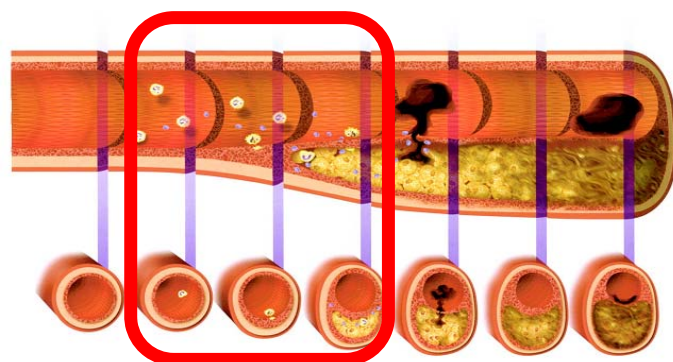
神戸大学立証検査医学講座との共同研究

心疾患リスク診断法の開発

HDLの機能評価法の開発



HDLの機能評価法による心血管リスクの診断法を開発



動脈硬化の進行

東京女子医科大学附属成人医学センターHPより引用、一部改変

【課題】

従来の手法は煩雑、かつ特殊な設備環境が必要で
臨床応用、標準化が困難

新規法:HDL単独での
取り込み能を評価

HDL

従来法:細胞からの取り込み能を
評価

コレステロール

マクロファージ

HDL-C濃度
(既存 生化学検査)



HDL機能

心血管リスク診断にはHDLの値が高いことよりも、
HDLタンパク質がどの程度機能しているかが重要

(Khera et al. Jan 13, 2011, New England Journal of Medicine)

HDL : 高比重リポタンパク

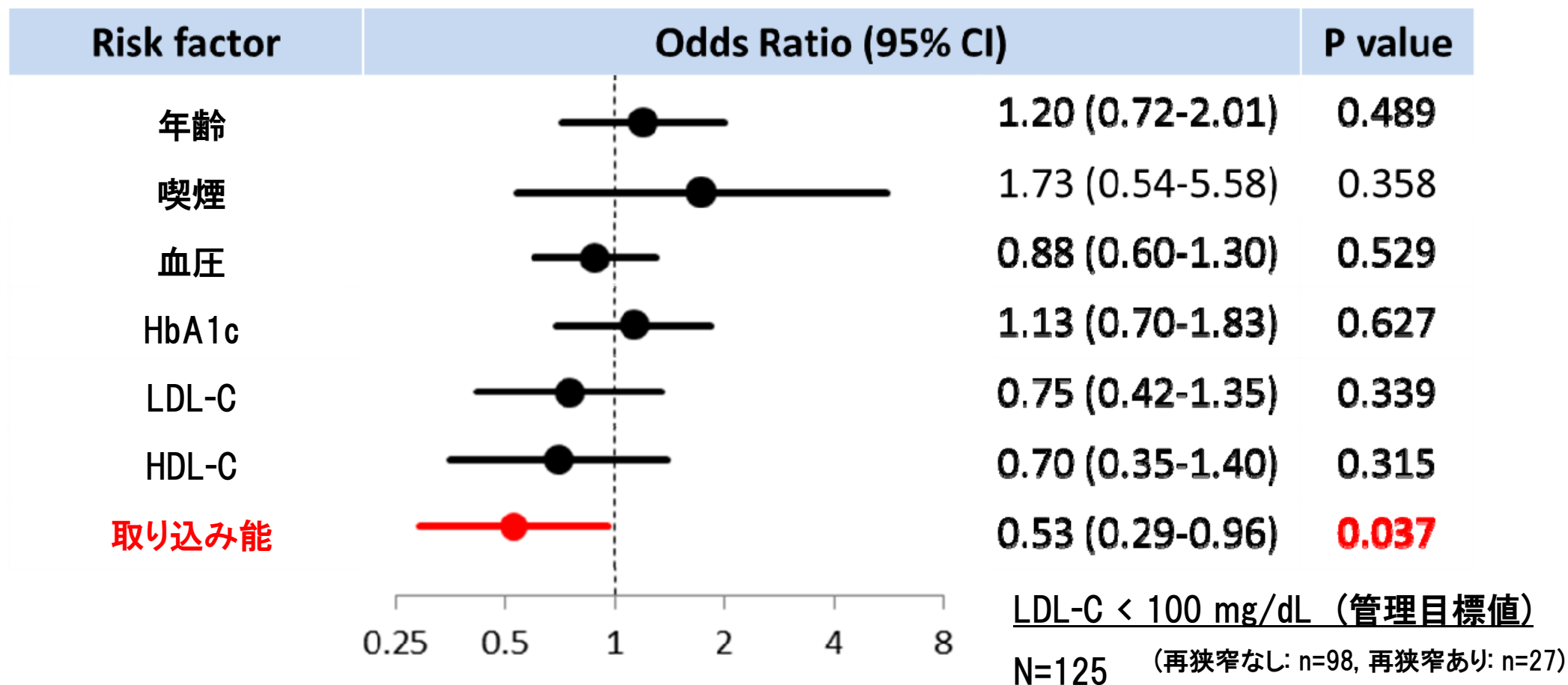


HISCLで測定可能

心疾患リスク診断法の開発 臨床評価結果



冠動脈の再狭窄に対する各リスク因子のオッズ比



2016年度より大規模な臨床評価を予定

3. 技術開発の進捗報告

(2) 尿・血液

UBプロダクトエンジニアリング本部長 青田 健作

- ① シスメックスがデザインする尿検査フローと新しい尿検査製品の技術
- ② Blue LD FCM によるマラリア検出技術と子宮頸がん検査システムの進捗

Blue LD : Blue Laser Diode (青半導体レーザー)

① シスメックスがデザインする尿検査フローと 新しい尿検査製品の技術

シスメックスがデザインする新たな尿検査フロー

現在の尿検査のワークフロー



新しい尿検査フローと製品群



UC-3500, UF-5000の測定結果とUD-10の画像をU-WAMで合わせ見ることで、バリデーション(データ確定)を効率よく実施

新しい尿検査製品（モジュラーコンセプト）

UF-5000



日本 2015年9月 発売
 EMEA 2016年4月 発売予定
 アメリカ、中国、アジア各国は許認可取得後、発売の予定

UF-5000, UC-3500, UD-10 組み合わせ例



UC-3500, UD-10 日本 2016年1月発売
 EMEA 2016年4月発売予定
 アメリカ、中国、アジア各国は許認可取得後、発売の予定

UF-5000, UC-3500, UD-10 を自由に組み合わせることが可能で、多様な尿検査のワークフローニーズに対応

UF-5000の特徴

UF-5000



1)既存項目の性能向上、項目拡大
再検率の低減(偽陽性・偽陰性の低減)



UF-1000i
5項目

赤血球
白血球
細菌
円柱
上皮細胞

+9項目

扁平上皮細胞
非扁平上皮細胞

硝子円柱
非硝子円柱

真菌
精子
結晶
粘液糸
白血球凝集

病的円柱
赤血球形態情報

腎・泌尿器疾患

2)検査・診断に有用な情報を提供

尿路感染症

尿路がん

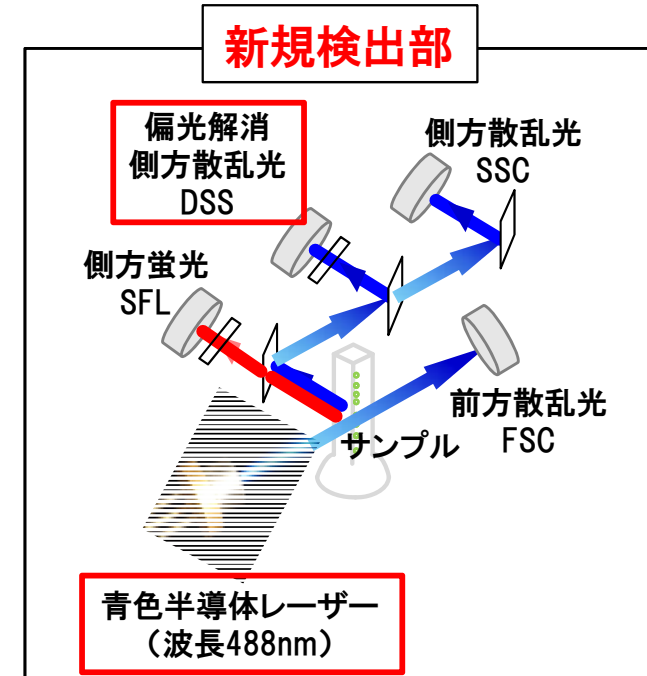
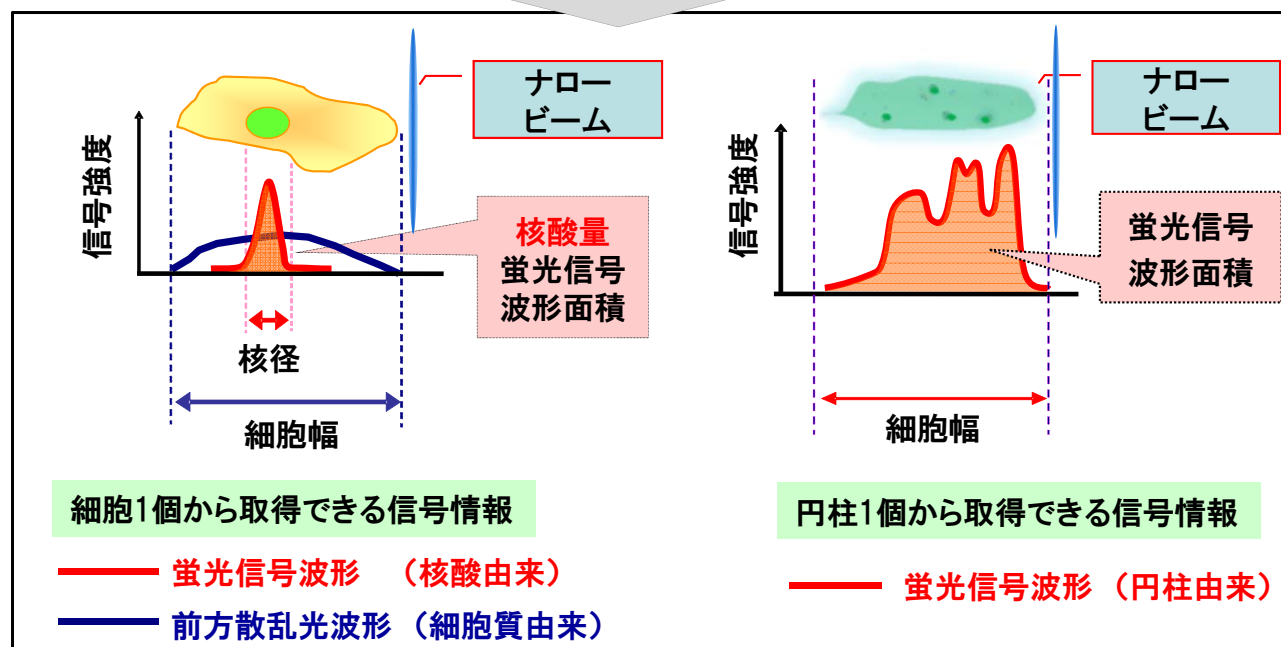
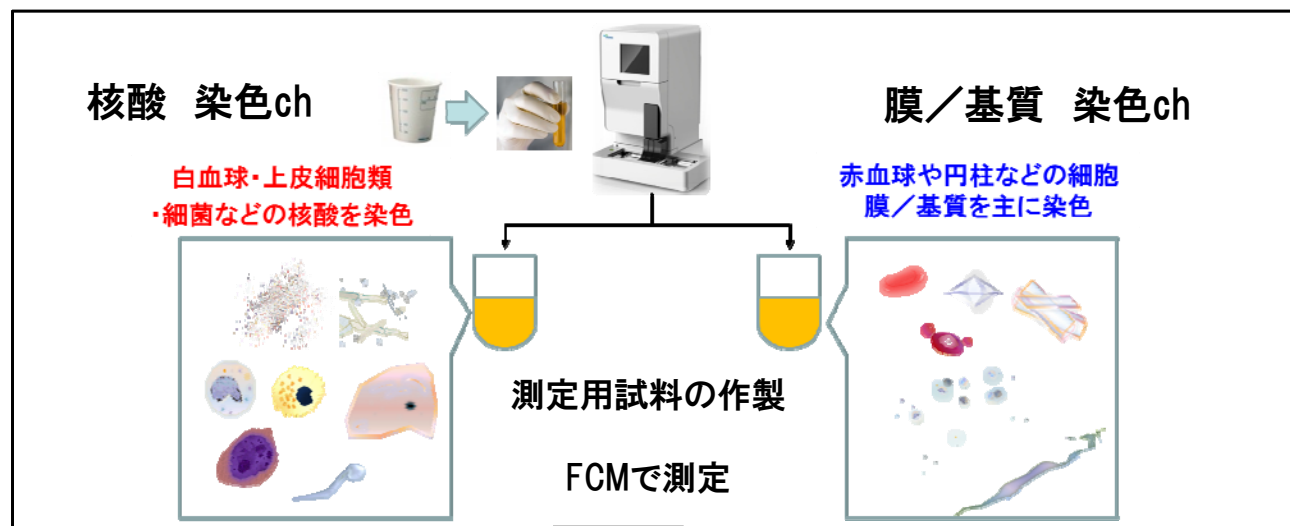
細菌分類

異型細胞

3)体液測定(髄液, 胸水, 腹水, 関節液等)

4)使いやすさ、幅広い検査環境への対応

UF-5000の新規技術

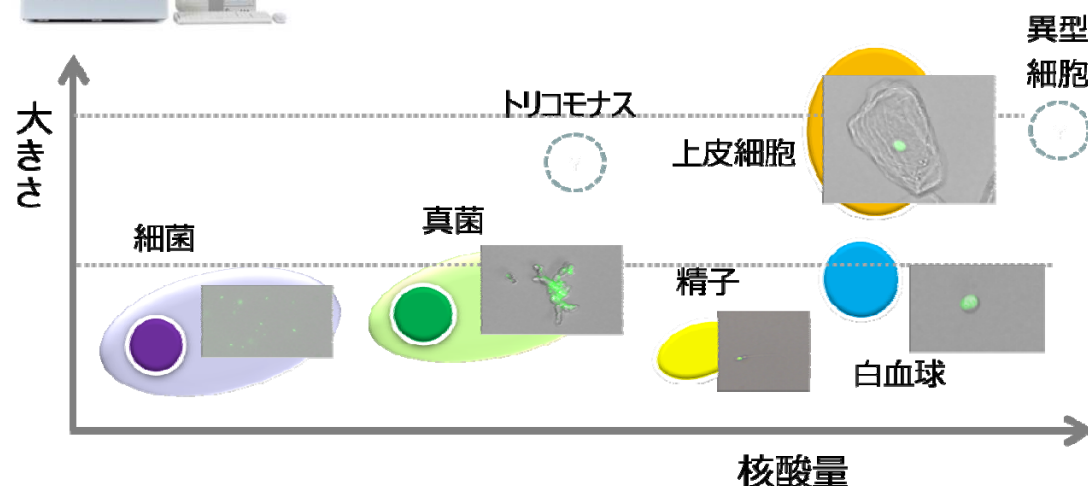


性能向上・項目拡大

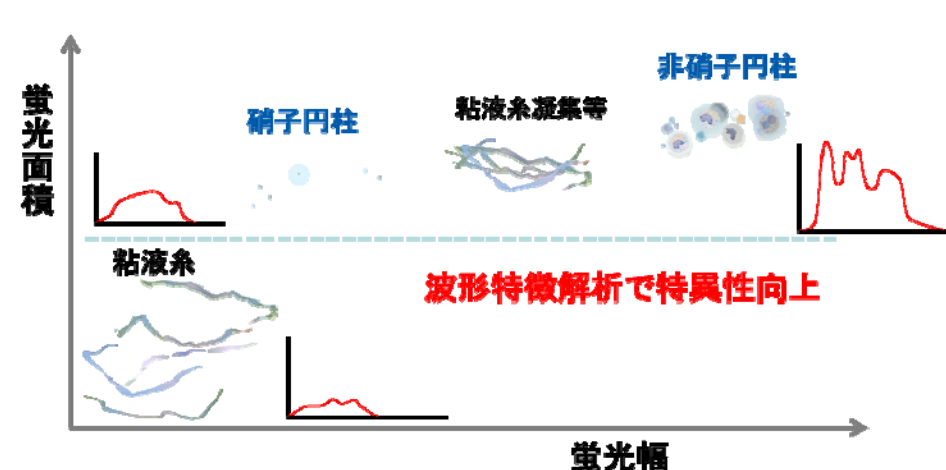
UF-5000



核酸 染色ch



膜／基質 染色ch



- 核酸を有する細胞では、細菌、真菌、白血球、上皮と細胞の弁別が良くなり、測定項目も拡大
- 円柱は内部構造を捉える染色液、分散剤で偽陽性夾雑物を低減することで、分画性能が向上
- 今後、感染症の一つであるトリコモナスや、泌尿器や腎臓におけるがんを検出手がかりとなる異型細胞の検出に期待

尿細菌検査への展開

尿細菌検査のフロー

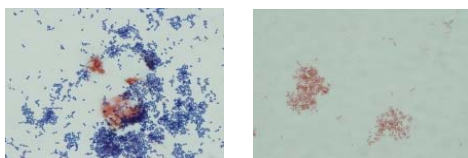
【1日目】

採尿



グラム染色・検鏡

用手法 30~60分



- ・起炎菌の推定
- ・培地環境の選定

【2日目】



培養検査

【3日目】
後追い検査



菌種同定検査
薬剤感受性

抗菌薬
選択

UF シリーズによる自動化・迅速化

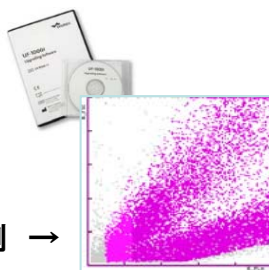
国内外で
共同研究評価中

UF-1000i 細菌形態フラグ

2013年リリース



+

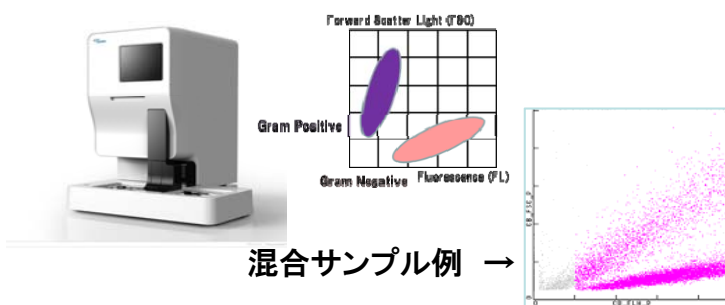


混合サンプル例 →

桿菌？ 球菌/混合？ のフラグ出力
既存法(グラム染色)との良好な一致率

UF-5000 細菌形態フラグ

2015年4Qリリース



混合サンプル例 →

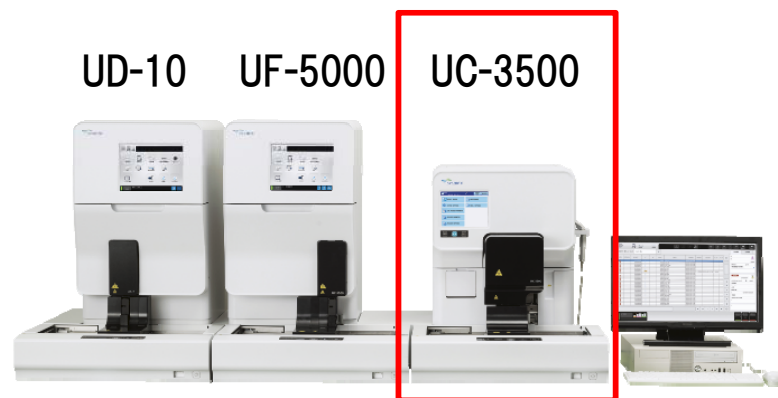
グラム陽性？ グラム陰性？ 混合？
のフラグ出力 (さらなる精度向上)

細菌の定量測定/測定項目化



高精度化
保険点数化

UC-3500の特徴



尿定性試験紙



仕様

処理能力 : 276検体/時間(最速)
 同時測定可能な試験紙種類
 : 3種類、300枚搭載可能
 (容器ごとセット可)
 必要検体量 : 1ml(吸引量0.23mL)

サイレントデザイン

UF-5000と搬送システムで接続

定性～沈渣間に最大160検体のバッファを持たせ、
 定性の高い処理能力低下を防止
 (ルーチンラッシュ時のストレス解消)

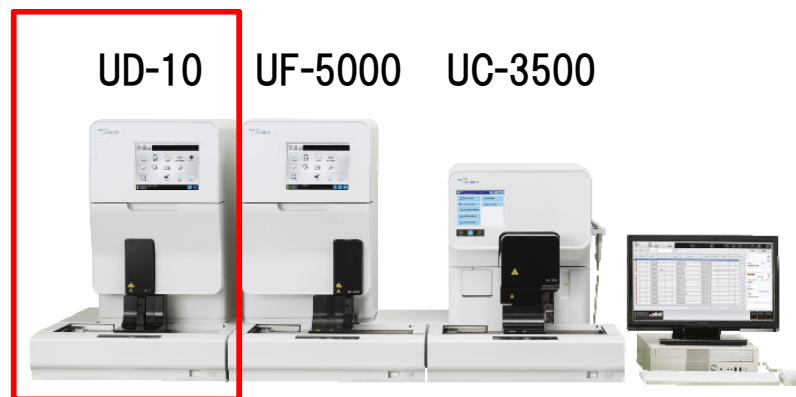
種類(剤型)

- ・ 糖、蛋白、鮮血などの一般的な 9項目
- ・ アルブミン、クレアチンを加えた11項目
 の**2種類**

種類	測定項目										
	ウロビリノーゲン	潜血	蛋白質	ブドウ糖	ケトン体	ビリルビン	亜硝酸塩	白血球	pH	クレアチン	アルブミン
9項目	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
11項目	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

性能・品質は 市場で高い評価
 (国内、海外KOLの評価)

UD-10の特徴



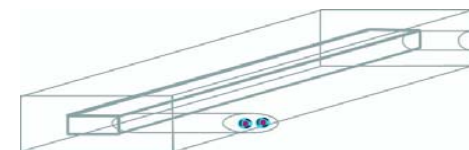
仕様

- 測定項目 : なし
(撮像のみ、大きさ順に8つに粗分類)
UF-5000で測定した結果、目視で確認したい細胞、予め設定しておいたレビュールールに基づいて撮像
- 処理能力 : 50検体 / 時間
- 必要検体量 : 1.6mL(吸引量 0.3mL)
- 分析容量 : 1 μ L(精査モード2 μ L)
- 撮像方法 : ステージスキャン法
(無染色、遠心なし・自然沈降)
- 拡張性 : U-WAMでマニュアル分類可能

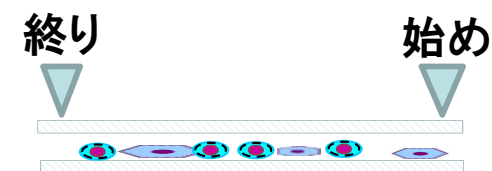
**装置コスト、ランニングコストを抑えながらも
クオリティの高い画像を提供**

撮像原理

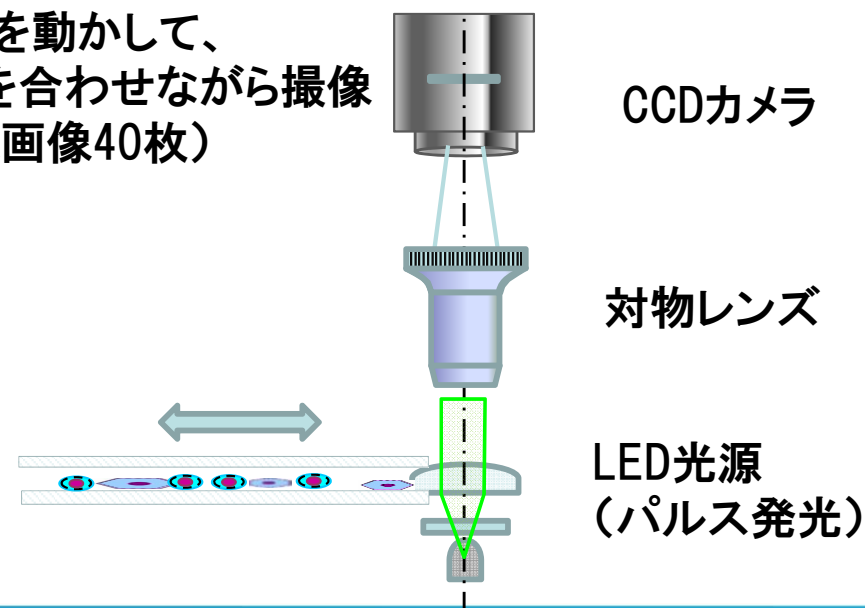
①吸引した検体をセルに満たし、細胞が沈むのを待つ



②撮像する始めと終わりの位置で予め焦点調整をして、傾きの補正をする

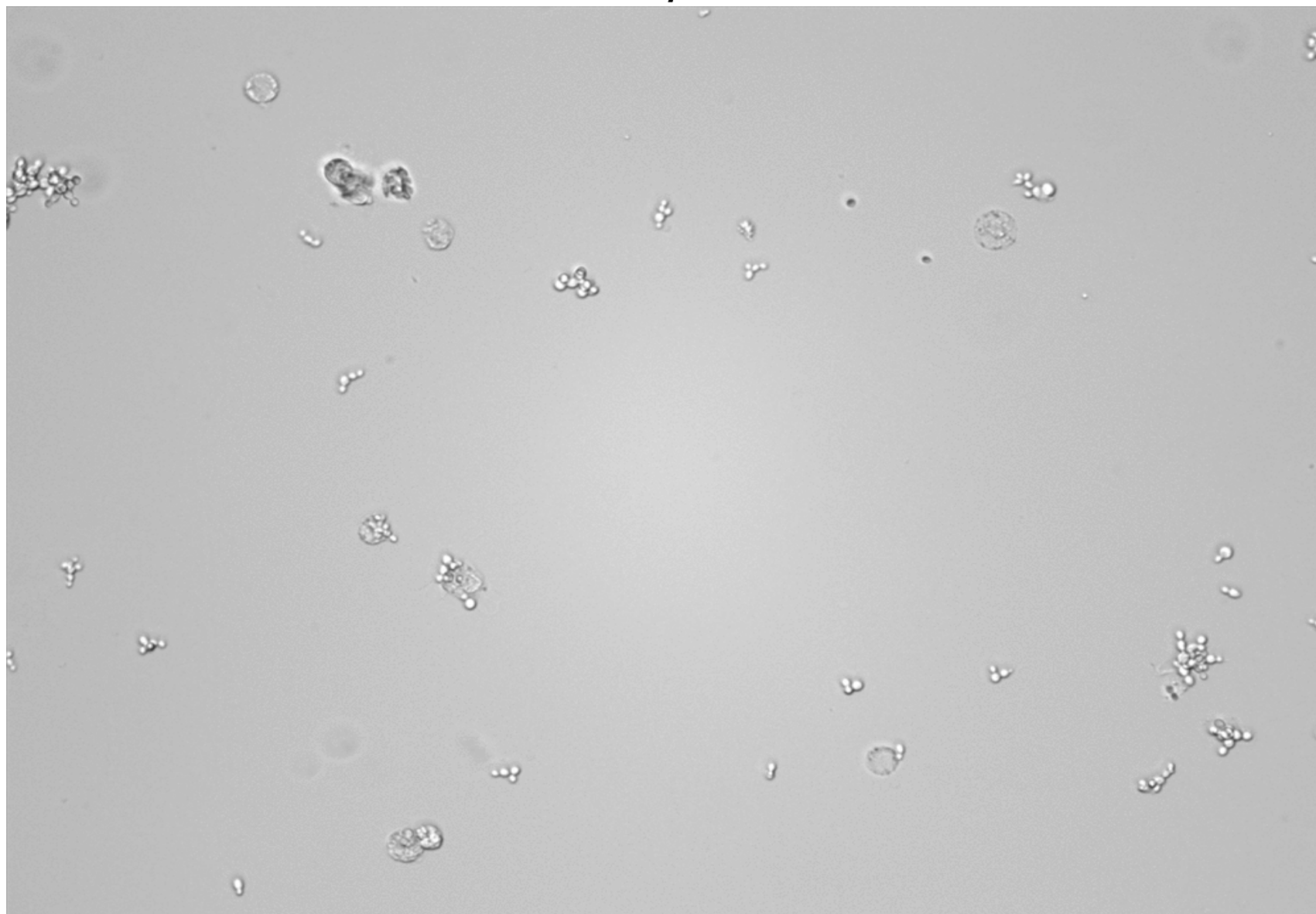


③セルを動かして、
焦点を合わせながら撮像
(撮像画像40枚)



撮像画像（酵母様真菌が多く出ている検体）

470 μ m



350 μ m

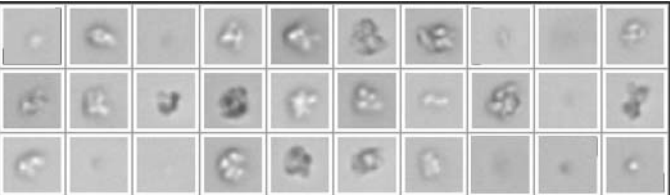
40枚撮像

細胞切り出し・分類(大きさ別に8つに分類)

クラス 1

x1000

分類

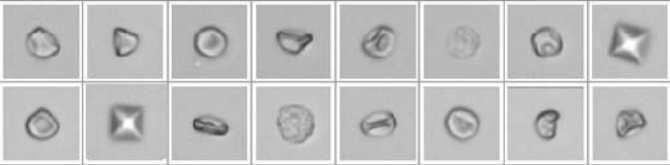


細菌

クラス 2

x600

分類

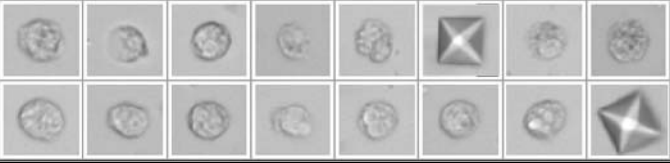


赤血球
結晶

クラス 3

x600

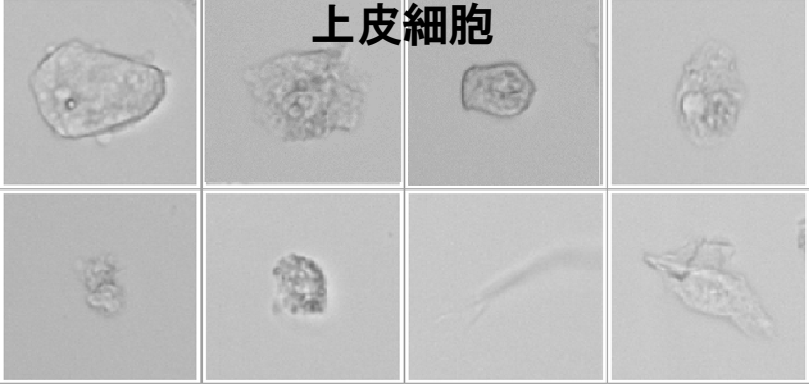
分類


白血球
結晶

クラス 4

x600

分類

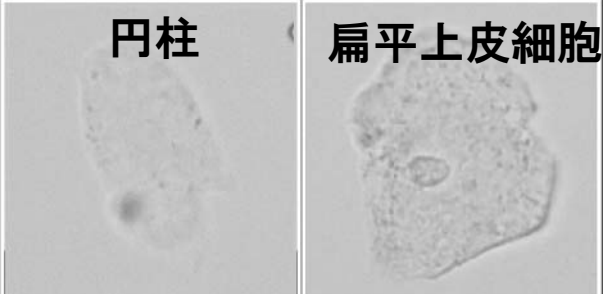


上皮細胞

クラス 5

x600

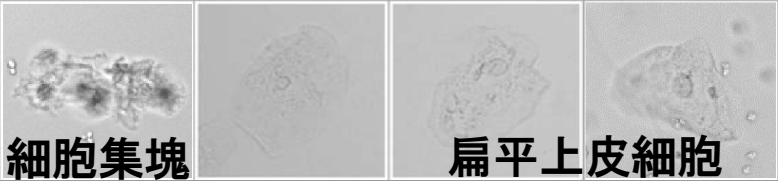
分類


円柱
扁平上皮細胞

クラス 6

x300

分類



細胞集塊
扁平上皮細胞

クラス 7

x300

分類



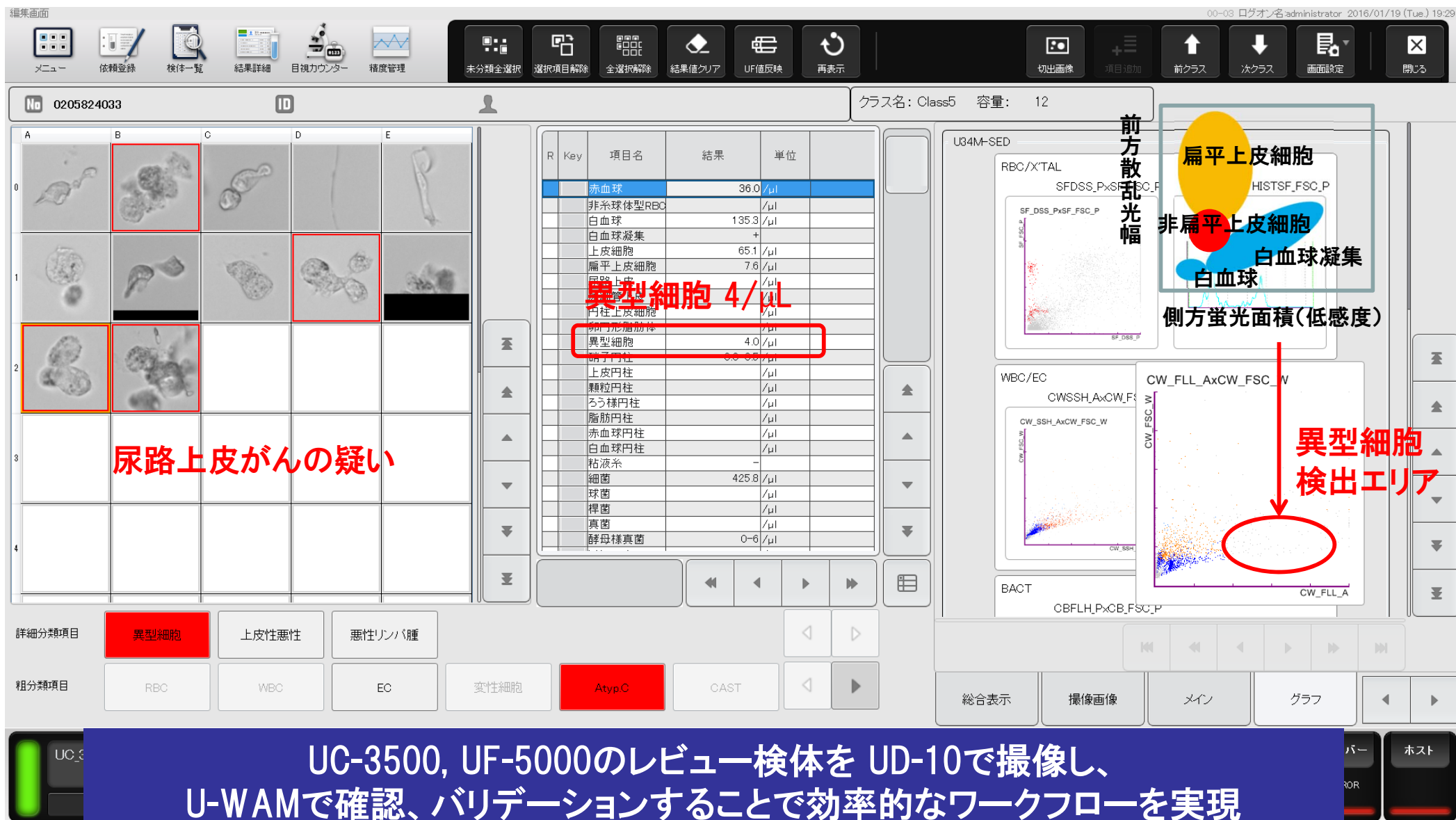
円柱

クラス 8



粗分類	主に含まれる細胞
Class1	細菌
Class 2	赤血球、結晶、真菌
Class 3	白血球、結晶、真菌、尿細管上皮細胞
Class 4	尿細管上皮細胞、尿路上皮細胞(深層～中層) 扁平上皮細胞(深層～中層)
Class 5	尿路上皮細胞(深層～中層)、扁平上皮細胞(深層～中層)
Class 6	尿路上皮細胞(表層)、扁平上皮細胞(表層)、円柱
Class 7	尿路上皮細胞(表層)、上皮細胞塊、円柱
Class 8	円柱、上皮細胞塊

(UC-3500, UF-5000測定結果とUD-10画像を一画面で表示)

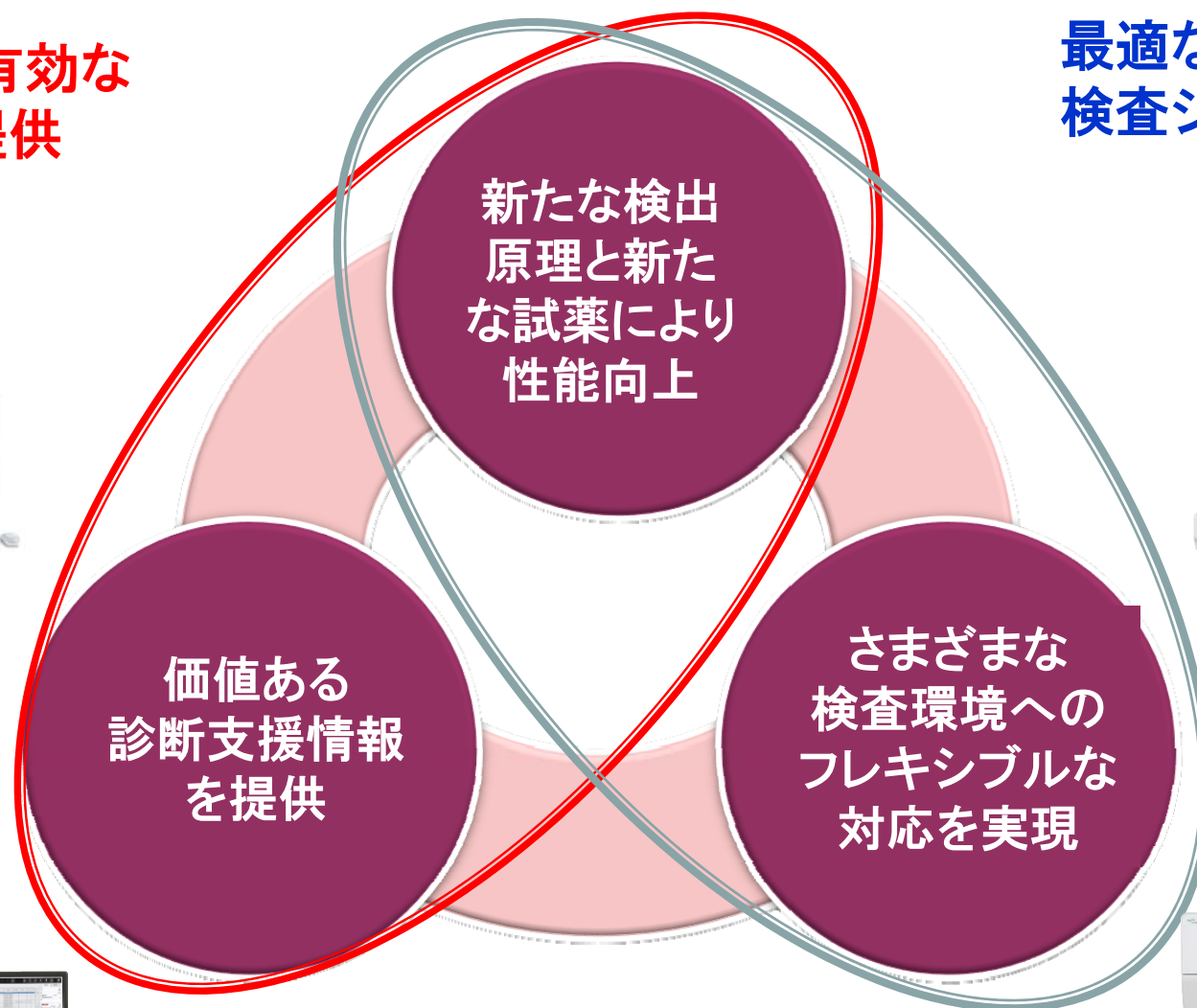


尿検査のNext Stage



疾患の診療に有効な
臨床データを提供

最適なワークフロー、
検査システムを提供



② Blue LD FCM によるマラリア検出技術と 子宮頸がん検査システムの進捗

マラリア検出技術の進捗、今後の予定

開発
現在

市場の醸成

市場導入

2016年度上市（研究用）

商品開発



マラリア専用機 で

有用性の早期認知・ゴールドスタンダード化 と 事業基盤の構築

世界の著名なマラリア専門機関での「FCMを活用したマラリア検出技術の有用性（迅速、簡便、低コスト、高感度など）」評価を推進し、市場認知のスピードを上げるとともに、マラリア検査の事業基盤を構築する

○南アフリカ
市場評価結果
の学会発表

（2014 ASLM、
2015日本熱帯医学会）

西アフリカ
市場評価

アジア
市場評価

ラテンアメリカ
市場評価



子宮頸がん検査システムの進捗、今後の予定

'14/11月 LC-1000導入

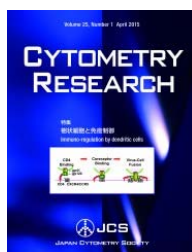
市場の醸成

市場導入

国内での活動

- ・サイトメトリー学会で原理発表
- ・Cytometry Research誌
学術奨励賞受賞

細胞増殖指標
としての有用性



海外での活動

- ・FIGO*にて性能発表
- ・Gynecologic Oncology誌掲載

上海Fudan大学
との共同研究
LC-1000 > HPV



現在

日本臨床細胞学会主導研究

- ・従来法(細胞診、HPVテスト)との比較
(組織診との一致性)

シスメックス主導

検査センターにて効率性・医療経済性を評価

- ・測定性能と検査コストの評価
- ・陰性検体の精度管理(ダブルチェック)

中国CFDA登録に向けた活動

・実地試験

- ・臨床試験
- ・KOLとの共同研究

欧州・AP地域における活動

- ・オランダ検査センター評価
- ・各国での登録／韓国検査センター、ベトナム(ハノイ)国立病院での評価

自由診療領域での活用
保険収載
ガイドライン化

*世界産婦人科連合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics)

3. 技術開発の進捗報告

(3) 凝固・免疫

執行役員 凝固プロダクトエンジニアリング本部長 神田 博

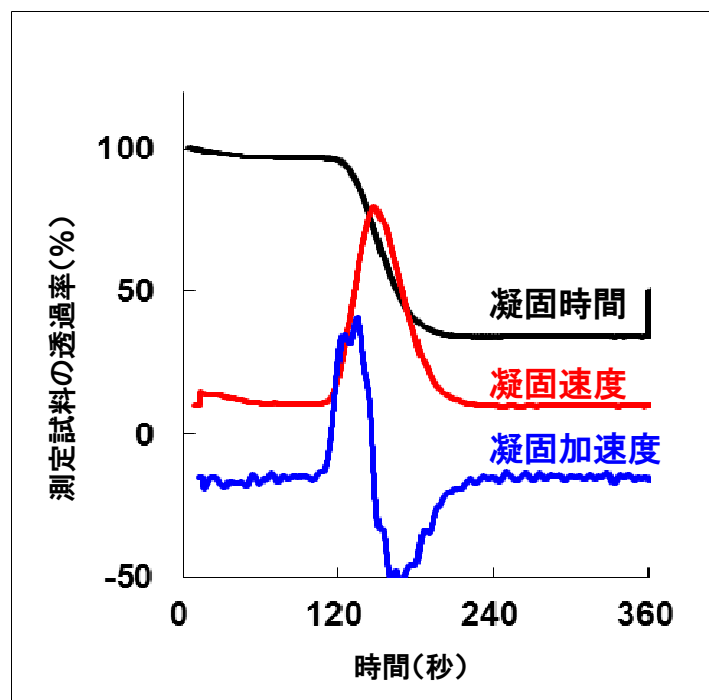
- ① 凝固波形解析機能の将来性
- ② ACE910*の効果確認への凝固波形解析の応用

* 中外製薬にて開発中

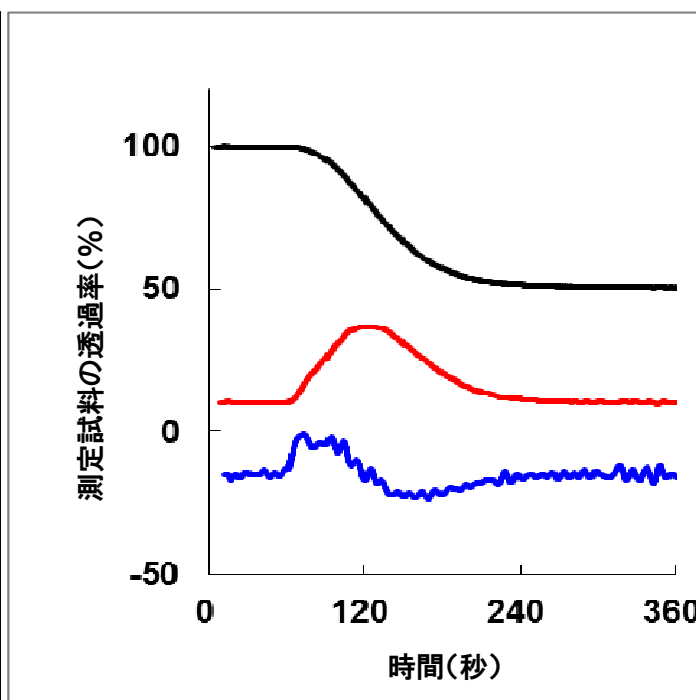
①凝固波形解析機能の将来性

例) 血液凝固検査の1つである活性化部分トロンボプラスチン時間測定において
凝固時間の延長度合いが同程度であった3例の凝固波形解析による比較

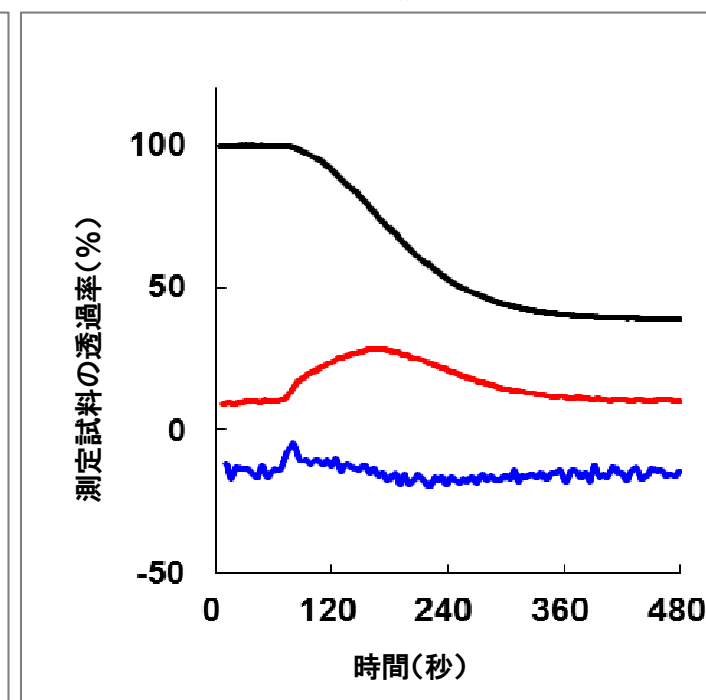
ループスアンチコアグラント
＜血栓性疾患＞



血友病A(インヒビター*なし)
＜出血性疾患＞



血友病A(インヒビター*あり)
＜出血性疾患＞



*ここで言うインヒビターとは、血友病Aの原因となる血液凝固第Ⅷ因子を攻撃し、その機能を阻害してしまう血液中の抗体のこと

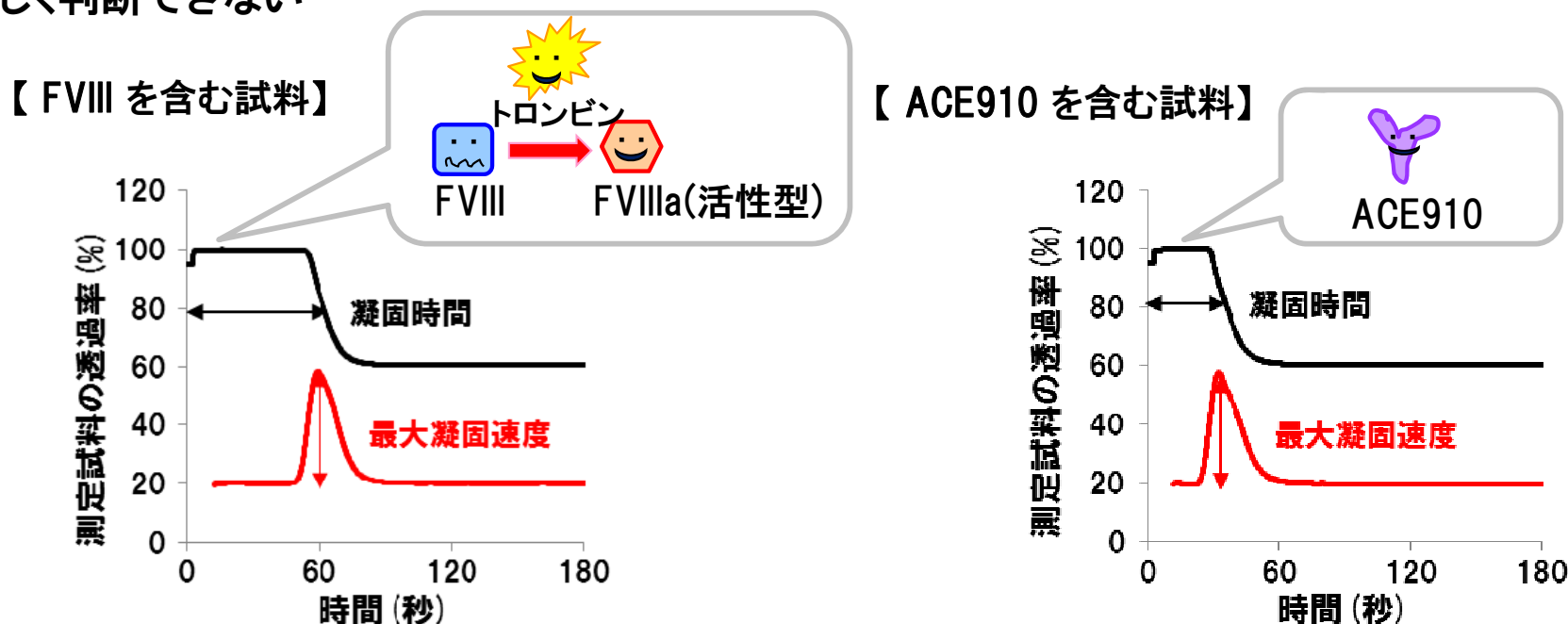
凝固時間だけでは判断の難しい疾患、病態の切り分け(診断補助)への応用が期待される

⇒ 開発中の血友病A治療薬 ACE910 (一般名: emicizumab)の効果確認への応用を検討開始

②ACE910(一般名: emicizumab)の効果確認への凝固波形解析の応用



- 一般に薬の効果や持続性は患者さんごとに異なることがあるため、適時ACE910(一般名: emicizumab)の活性を測定することが望ましい可能性がある
- 従来の確認方法の課題
FVIII*が働くためにはトロンビン**による活性化が必要なのに対してACE910(一般名: emicizumab)自身が活性体として機能するため従来の凝固時間を用いた方法ではACE910の薬効を過大評価してしまい生体内の効果을正しく判断できない



➤ 解決方法

最大凝固速度の様な凝固開始までの時間に依存しない凝固波形解析パラメータを用いて効果を確認する

* FVIII: 血液凝固第VIII因子を指す。血液中に存在する血液を固めるために必要なタンパク質のひとつ。

** トロンビン: 血液中に存在する血液を固めるために必要なタンパク質のひとつ。

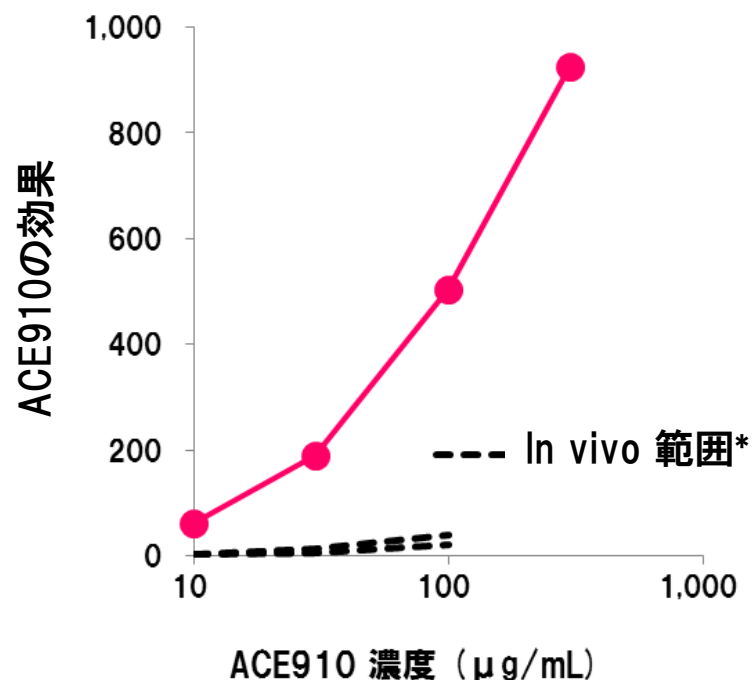
②ACE910(一般名: emicizumab)の効果確認への凝固波形解析の応用



➤ 実用化検討の中間報告

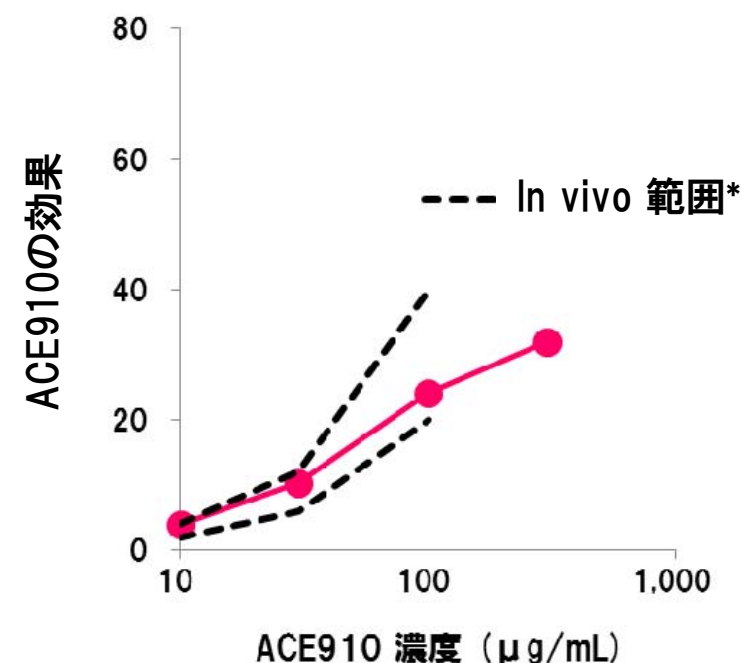
【従来の方法(凝固時間)】

⇒ 効果を過大評価



【凝固波形解析を利用した方法(凝固速度)】

⇒ 過大評価の低減が期待できる



凝固波形解析を利用すると従来の治療薬(FVIII製剤)と同様にACE910(一般名: emicizumab)の効果確認ができる可能性がある

* ACE910(一般名: emicizumab)の非臨床試験における止血活性から予測されるACE910効果のFVIII換算範囲
文献引用: Muto et al. *J Thromb Haemost* 2014

3. 技術開発の進捗報告

(3) 凝固・免疫

免疫・生化学プロダクトエンジニアリング本部長 高浜 洋一

- ③ HISCL試薬のポートフォリオとHISCL試薬の項目拡大
- ④ 胆管がん糖鎖マーカーのアップデート
- ⑤ 糖鎖マーカー(Gi)シリーズのコンセプトと今後の展開
- ⑥ 最先端技術を活用した免疫試薬のモノづくり



**免疫
検査**

【新規技術】

③HISCL試薬の項目拡大

～免疫検査による肝疾患トータルマネジメント～

C型肝炎が治る病気に！！

- C型肝炎治療：ウイルスの型に応じた新薬の登場
治癒までに薬剤費が500～700万円必要
⇒投薬前のウイルスの型判別が必要



肝癌のリスクファクター

C型肝炎、B型肝炎、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝炎



肝癌は5年後も生存率が下がり続ける！！

- ウイルス(HCV)駆除後の経過観察が重要
⇒モニタリング、発癌・再発予測が必要

③HISCL HCV Gr試薬

ウイルス性肝炎
スクリーニング

C型肝炎/治療方針

肝硬変

肝細胞癌

- ・ C型肝炎は、飲み薬で治療できる時代へ
- ・ 薬剤(1型 / 2型用)が高価、適確な選択が必要

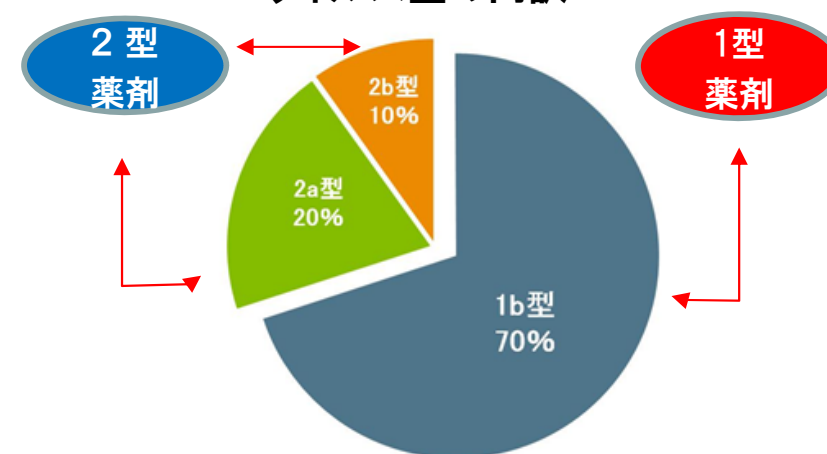
簡易
迅速

- ・ HISCL HCV Gr試薬で薬剤選択が可能
- ・ 測定時間は17分

コスト

- ・ 抗C型肝炎ウイルス特異抗体価測定による群別判定(保険点数 233点)
- ・ PCR法は、保険適用外で高価約1万円

日本におけるC型肝炎
ウイルス型の内訳



日本肝臓学会、慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド2013(文光堂)より作図

治療薬の選定・個別化医療への貢献

③HISCL PIVKA-II試薬

ウイルス性肝炎
スクリーニング

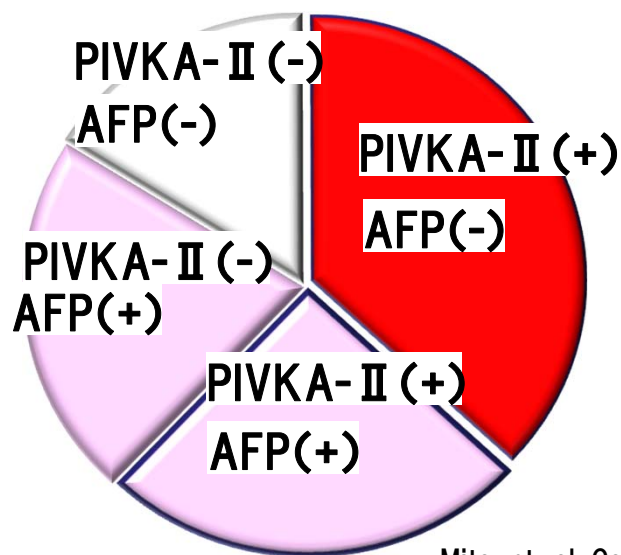
肝硬変
(線維症)

肝細胞癌

肝細胞癌診断においてAFPとPIVKA-IIを組み合わせることで、
検出感度が大幅に向上し、診断および治療効果判定に有効

診断

ハイリスク群の絞込みに有効



Mita et al. Cancer 82,1643,(1998)改変

治療

資料26ページのGPC3との組合せで
肝癌再発リスクの診断法について評価中

血中GPC3により再発リスクの高い患者を選別



組み合わせで再発時の判定陽性率が向上

肝細胞癌の診断能の向上へ貢献

③HISCL M2BPGi試薬のアップデート

著名な英文雑誌の16報掲載

- Scientific Reports (2013) Kuno et al.
- Journal of Gastroenterology (2015) Toshima et al.
- Hepatology Research (2014) Tamaki et al.

肝臓の線維化判定に有用な新規マーカーである

- PLoS ONE (2015) Sasaki et al.
- Alimentary Pharmacology & Therapeutics (2015) Ura et al.

肝炎の治療効果を反映する

- Hepatology (2014) Yamasaki et al.
- Hepatology Research (2015) Tamaki et al.
- PLoS ONE (2015) Sasaki et al.
- Liver International (2015) Toyoda et al.

HCV症例の発癌リスクを予測可能

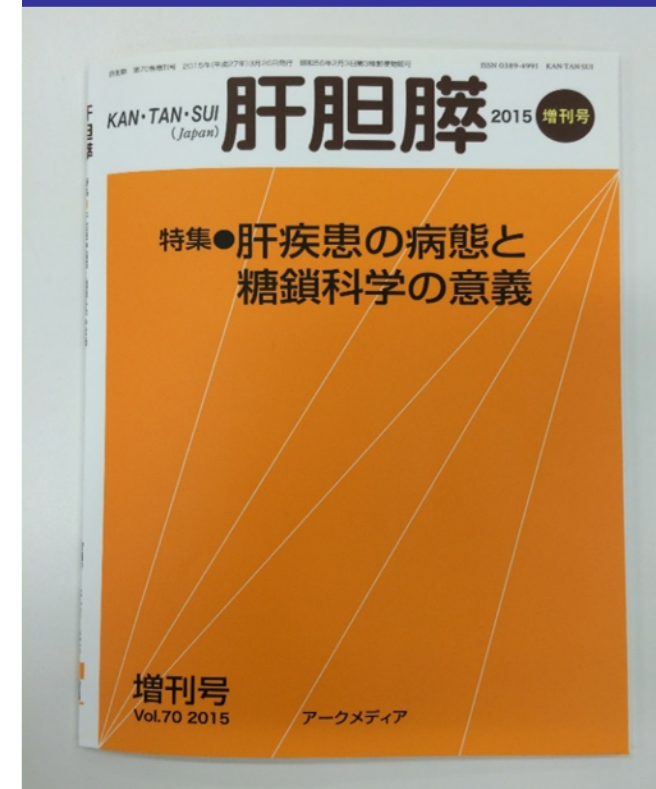
- J Gastroenterol. (2015) Fujiyoshi et al., Toshima et al.

肝臓切除後の予後因子として有用

肝臓の線維化判定だけではなく、肝炎の治療効果や予後判定および発癌予測に有用

M2BPGi 特集号

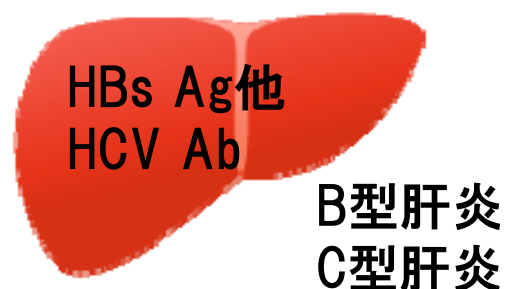
- 肝胆睥 (2015) 増刊号
8施設からの臨床報告



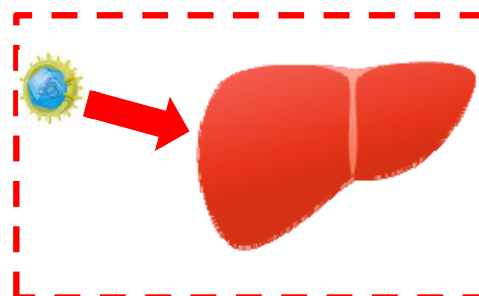
③HISCL試薬による肝疾患トータルマネジメント

ウイルス性肝炎スクリーニング

C型肝炎/治療方針



HISCL HCV Gr



薬剤の選択が可能

グループ1(1a、1b)

1型
薬剤

グループ2(2a、2b)

2型
薬剤

慢性肝炎・肝硬変(線維症)

肝細胞癌

ウイルス性肝炎・線維化の進展度

発癌予測・術後モニタリング

HISCL M2BPGi

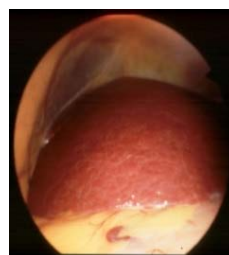
肝癌スクリーニング

HISCL PIVKA-II

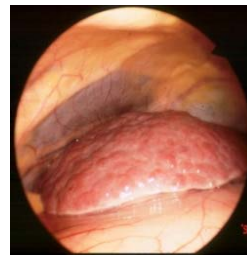
HISCL AFP



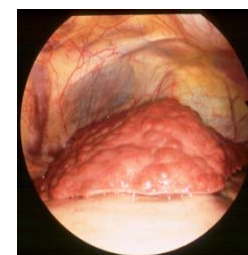
F1



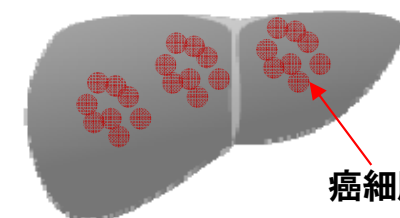
F2



F3



F4



③HISCL KL-6試薬

間質性肺炎（膠原病、感染症、薬剤、アスベストなどが原因）

HISCL KL-6は、間質性肺炎のスクリーニング・モニタリングに有効

投与前

身体所見
（ばち指、ベルクロ音等）

胸部X線写真

投与中

身体所見
（ばち指、ベルクロ音等）

胸部X線写真

疑い時

症状・身体所見
（ばち指、ベルクロ音等）

胸部HRCT画像

薬剤性肺障害の診断・治療の手引き より引用、改変

肺疾患の多い地域で、日本で開発された間質性肺炎マーカー
（KL-6, SP-Aなど）の有用性が国際的にも注目されている

③HISCL試薬による肺疾患トータルマネジメント



間質性肺炎(諸外国の疫学調査で増加傾向)

治療効果の指標

HISCL SP-A

スクリーニング・モニタリング

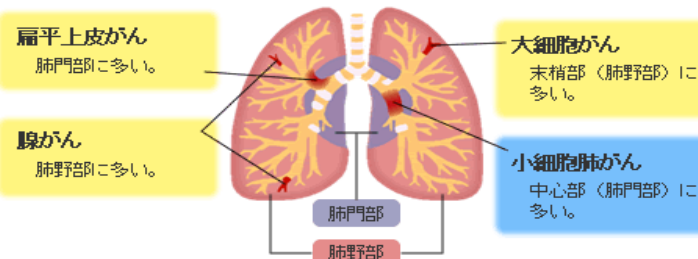
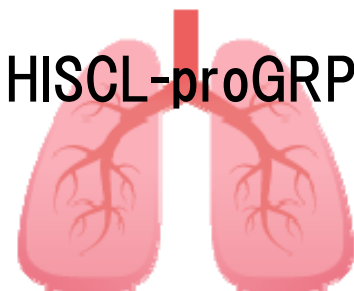
HISCL KL-6

肺癌(日本、中国はじめ諸外国の部位別癌死亡率の1位)

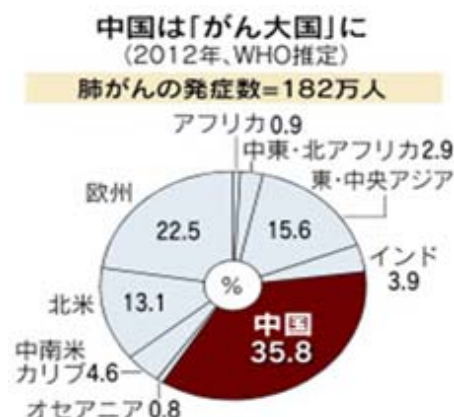
小細胞癌

HISCL CEA

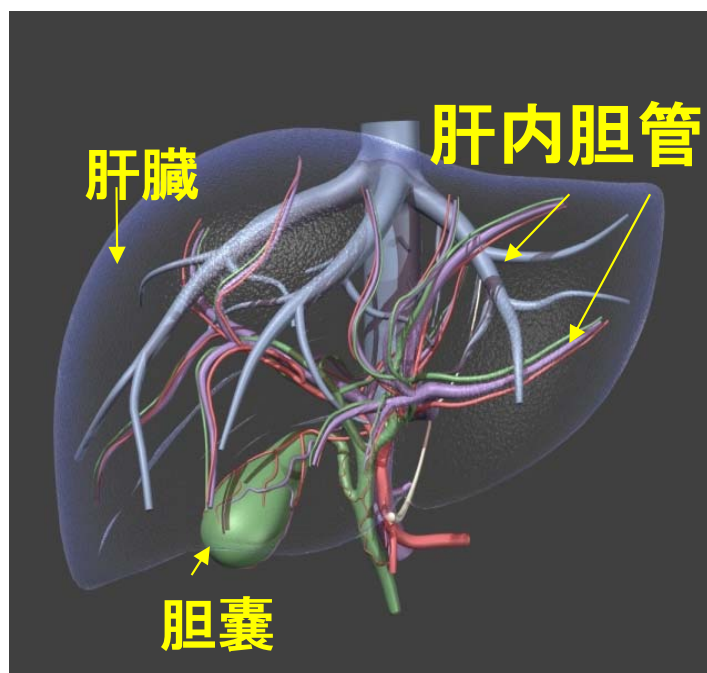
HISCL-proGRP



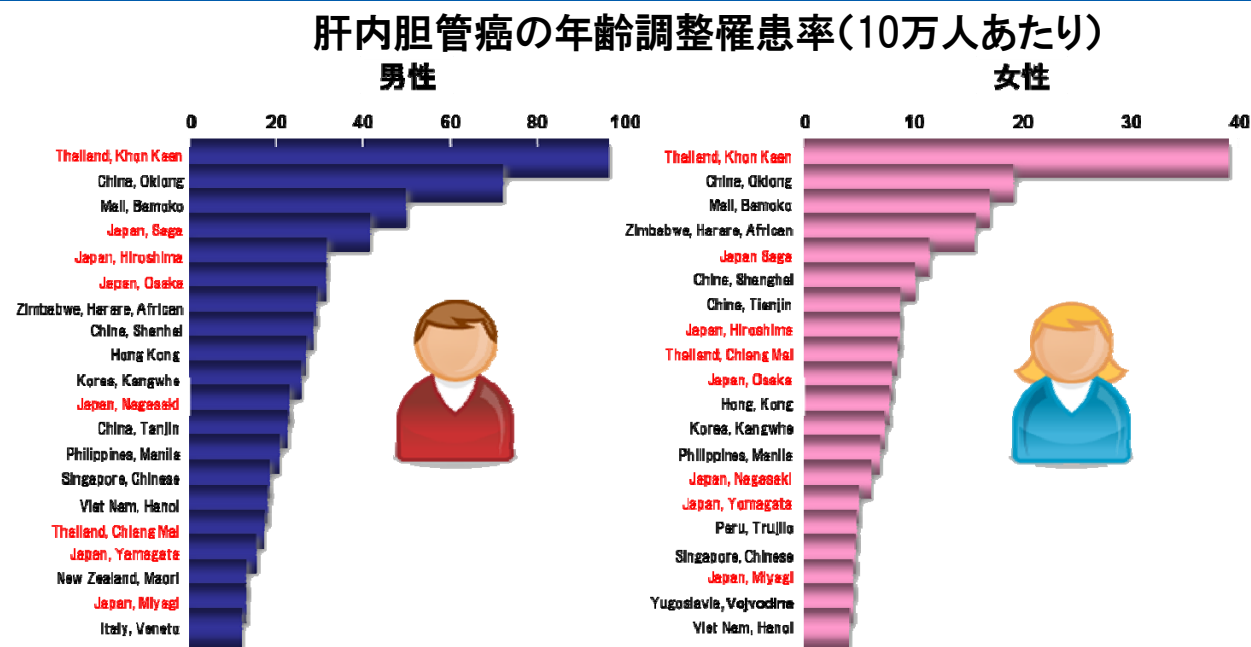
治療方針に合わせた組織型の鑑別が必要



④胆管がんマーカーのアップデート



国立がん研究センターがん対策情報センター



Shaib Y, et al. Semin Liver Dis 24:115-125, 2004

- 肝臓に発生する悪性腫瘍の中で、2番目に多い肝がん
- 日本、タイ、アジア地域での患者数が多い
- 胆管がんの原因因子として肝内結石症、肝硬変およびウイルス性肝炎、胆管に寄生する肝吸虫が原因として注目されている

④胆管がんマーカーのアップデート

産業技術総合研究所と連携し、e-ASIA(JST*国際プロジェクト)共同研究プログラムに参画

*JST：日本科学技術振興機構

2016年2月から、日本、タイ、ラオスの3カ国の検体で大規模臨床評価をスタート

胆管がんのリスクファクター

肝内結石症



Kubo S, et al. World J Surg (1996)



Khon
Kaen

肝吸虫



Kubo S, et al. World J Surg (1996)

タイ・ラオスで、肝吸虫感染患者は1,000万人以上

胆管がん、胆道系腫瘍を高感度に検出

腫瘍マーカーCA19-9との組み合わせで、さらに臨床価値の向上に貢献

Shida et al., JDDW2015 口頭発表

④胆管がんマーカーのアップデート

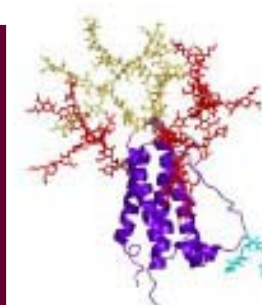
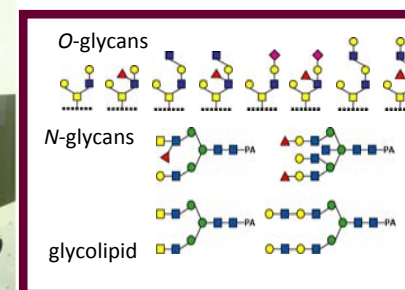
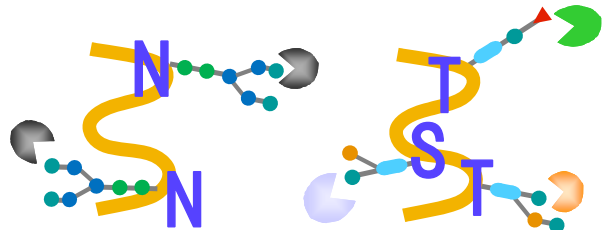
糖鎖

検出する技術

合成する技術

N結合型

O結合型

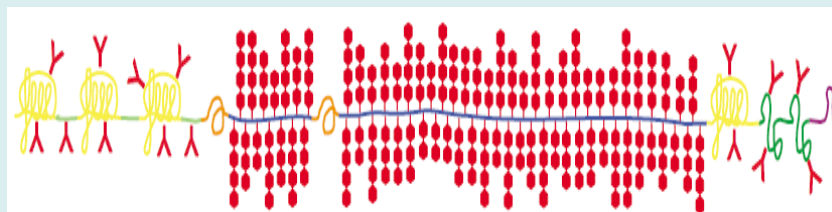


産業技術総合研究所との共同開発

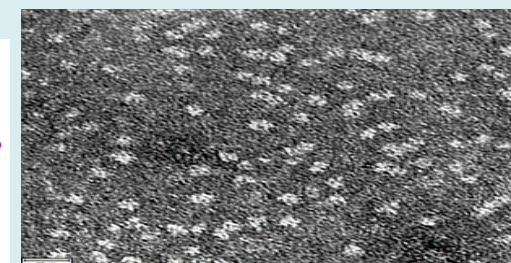
【既存】
抗原
(単純な構造)



【新規】
ムチンタンパク質
(非常に複雑な構造)



分子量: ~数MDa
糖含量: 50~80%



胆管がんマーカーの標準品(ムチン)の商品開発に成功

⑤糖鎖マーカ―(Gi)シリーズのコンセプトと今後の展開

日本、中国、AP、グローバル展開による臨床価値の提供

既存項目

ユニークマーカ―

糖鎖マーカ―

肝臓

M2BPGi HCV HBs HBs HBe HBe
Gr 抗原 抗体 抗原 抗体
HBc HBc HAV HCV AFP PIVKA-II
抗体 IgM 抗体 抗体

感染性・その他

TP HTLV-I HIV HIV インスリン
抗体 抗体 抗原抗体 抗体

肺

SP-A KL-6 Pro GRP CK19 CEA

胆道系

CA 19-9 CEA

前立腺

PSA

皮膚

TARC

血液・血栓

TAT PIC TM tPAI-C フェリチン

黒字：発売・認可項目

赤字：開発中項目

抗原-抗体検出系

LH FSH TSH 脳下垂体ホルモン

FT3 FT4 TSH TPO Ab Tg Ab CEA 甲状腺

CEA 乳房

NT-Pro BNP トロポニン ANP 心臓

CA 19-9 CEA 膵臓

CEA 胃

CEA 大腸

子宮・卵巣
CA 125 CA15-3 HCG

TARC

アトピー性皮膚炎

HCV Gr

肝疾患、治療方針

SP-A

肺疾患

HIV抗原抗体

HBs抗原

高感度、ワイドレンジ

糖鎖マーカ―

レクチン-抗原検出系

オリジナル

他疾患への適用

胆管癌

肝線維化マ―カ―
M2BPGi

糖鎖検出技術獲得

全ての検査項目が17分で測定可能

⑥最先端技術を活用した免疫試薬のモノづくり

SPring-8&SACLA 電子顕微鏡



技術プラットフォーム

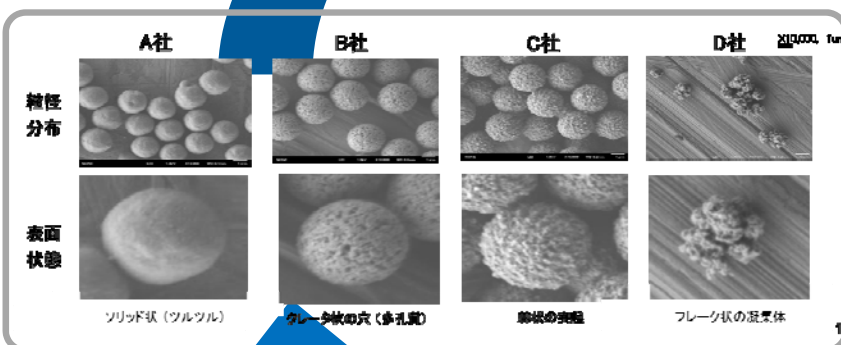


HISCLシリーズ

分子間相互作用解析

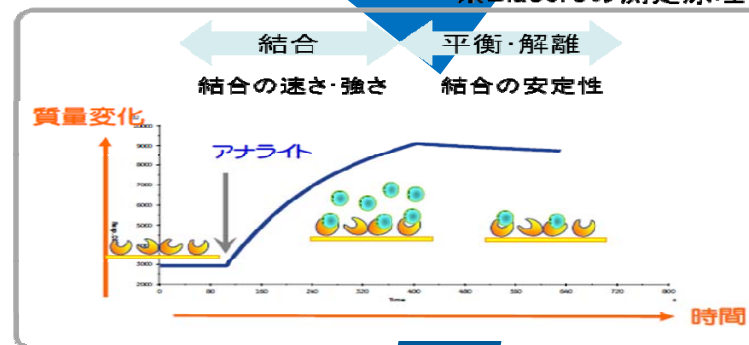


粒子や試薬原料の構造解析

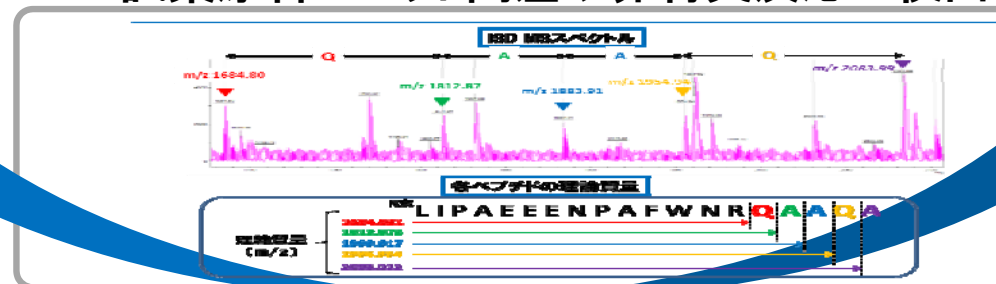


抗原-抗体、免疫反応の解析

※Biacoreの測定原理



試薬原料のロット間差や非特異反応の検出



質量分析計

医療イノベーション、モノづくりの「質」を変える

3. 技術開発の進捗報告

(4) ライフサイエンス

執行役員 ライフサイエンスプロダクトエンジニアリング本部長 久保田 守

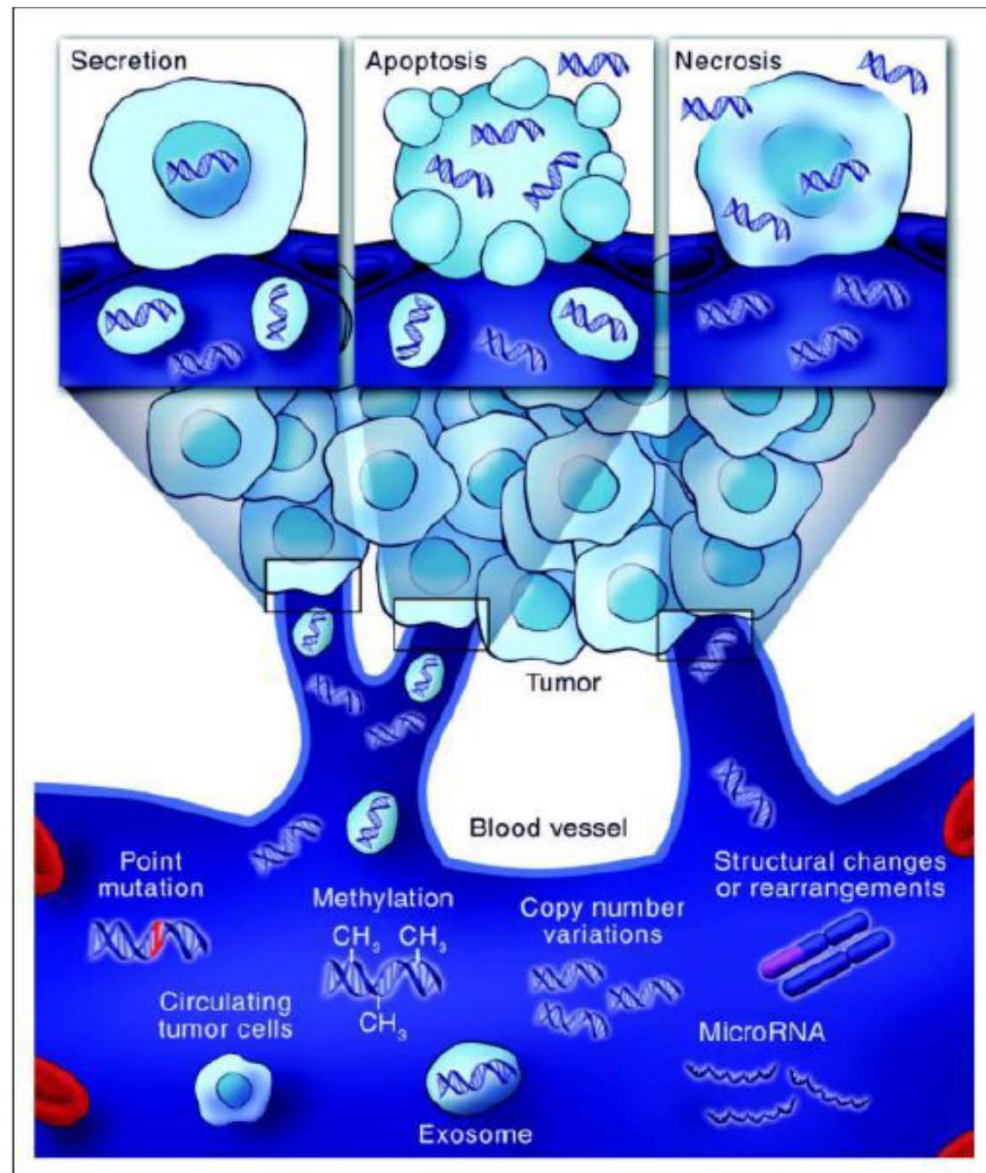
BEAMing技術を用いたアッセイサービス商品OncoBEAMのアッセイ開発

リキッドバイオプシーとは？

Liquid Biopsy

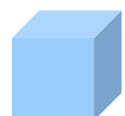
腫瘍などの生体組織の一部を採取して行っていた生検(Biopsy)と同等の性能 かつ患者さんに負担の少ない検査を、血液や体液を用いて、主に分子遺伝学的な解析技術を組合わせて実現しようとするもの。

(参考文献) 実験医学増刊 Vol.32 No.12



Diaz L A , and Bardelli A JCO 2014;32:579-586

リキッドバイオプシー検査の意義



Tissue Biopsy

生体組織

針生検 (Biopsy)

高



Liquid Biopsy

血中循環がん遺伝子
(circulating tumor DNA; ctDNA)

採血

低



- ① がん早期発見
- ② 薬効／予後予測
- ③ 薬剤耐性モニタリング

測定対象

検体採取

侵襲性

リキッドバイオプシー ctDNA 遺伝子検査の臨床適用



正常細胞

がん細胞

治療抵抗性遺伝子変異がん細胞

Tumor Load
(がん細胞量)

外科手術

抗がん剤治療

抗がん剤治療

画像等の感度

ctDNA検出感度

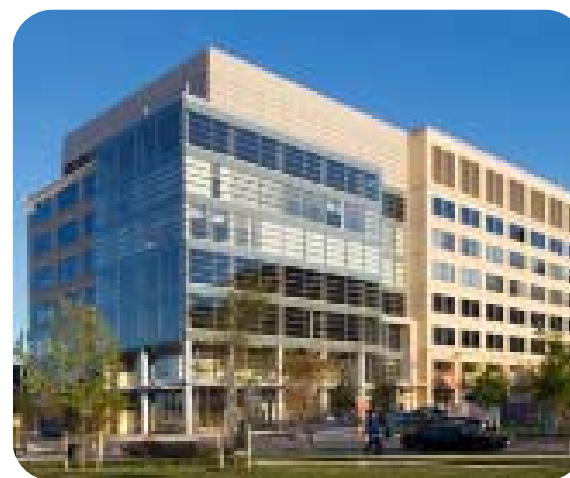
ctDNA : Circulating Tumor DNA (血中循環DNA)
MRD : minimum residual Disease (微小残存病変)

OncoBEAM アッセイサービスの主要検査項目

疾患別	主要バイオマーカー
 PIK3CA	乳がん PIK3CA
 RAS	大腸がん RAS
 EGFR	肺がん EGFR



Sysmex Inostics Hamburg Lab

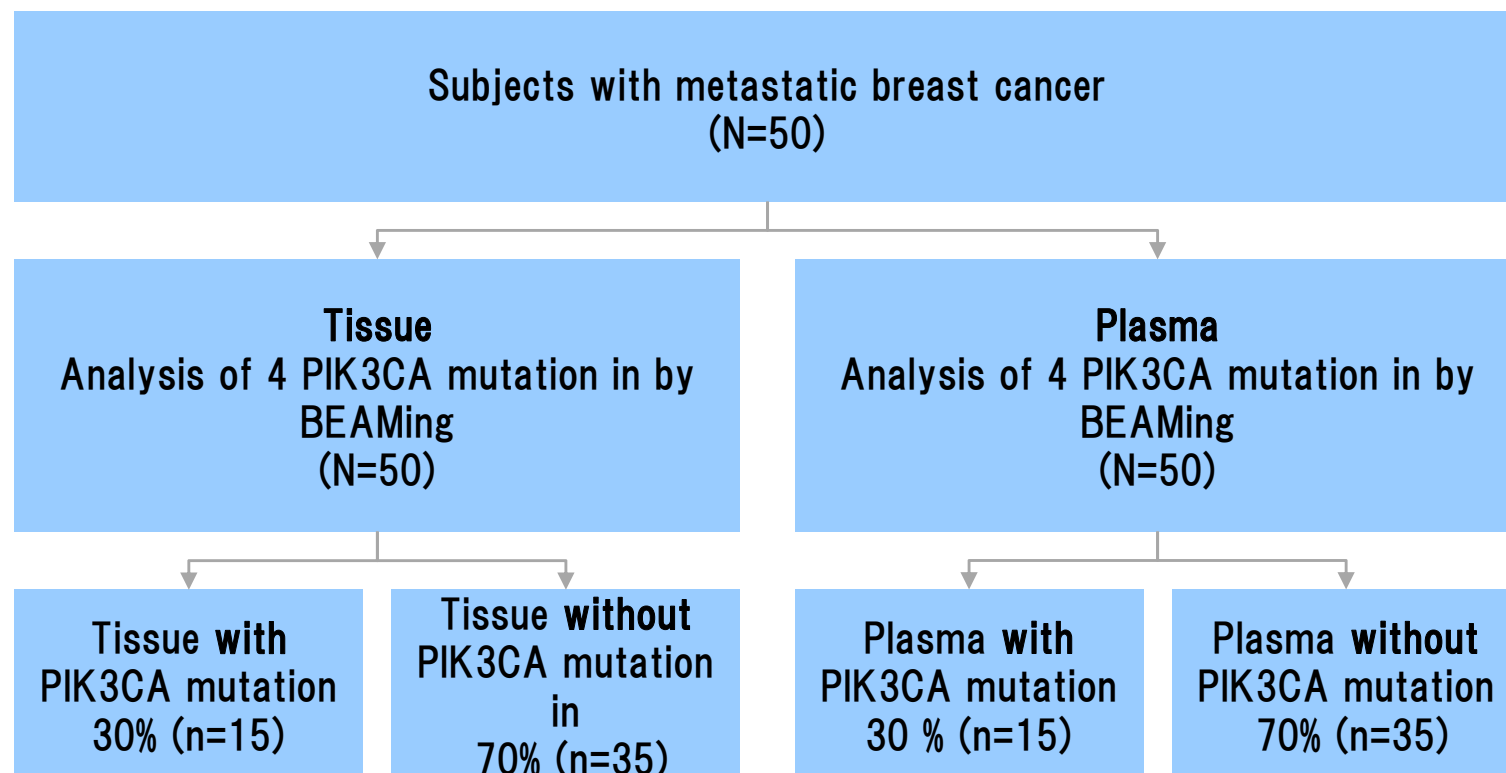


Sysmex Inostics Baltimore Lab

研究用受託サービス ⇒ 臨床有用性検証 ⇒ 診断用受託サービス(米国CLIA) ⇒ IVDシステム化

PIK3CA遺伝子変異の組織と血漿との同等性

Sample ID	PIK3CA Tumor Tissue	PIK3CA Plasma
1	WT	WT
2	WT	WT
3	WT	WT
4	WT	WT
5	WT	WT
6	WT	WT
7	WT	WT
8	E545K (13%)	E545K (7%)
9	WT	WT
10	H1047R (19%)	H1047R (0.7%)
11	WT	WT
12	WT	WT
13	WT	WT
14	WT	WT
15	WT	WT
16	WT	WT
17	H1047R (6%)	H1047R (0.7%)
18	WT	WT
19	WT	WT
20	WT	WT
21	WT	WT
22	WT	WT
23	WT	WT
24	H1047R (10%)	H1047R (6%)
25	WT	WT
26	WT	WT
27	WT	WT
28	WT	WT
29	WT	WT
30	WT	WT
31	E542K (4%)	E542K (4%)
32	WT	WT
33	H1047R (39%)	H1047R (3%)
34	E545K (13%)	E545K (0.05%)
35	WT	WT
36	H1047R (16%)	H1047R (0.5%)
37	WT	WT
38	WT	WT
39	WT	WT
40	WT	WT
41	WT	WT
42	WT	WT
43	H1047L (31%)	H1047L (7%)
44	H1047R (44%)	H1047R (0.2%)
45	WT	WT
46	H1047R (35%)	H1047R (3%)
47	WT	WT
48	E545K (11%)	E545K (5%)
49	H1047R (20%)	H1047R (2%)
50	WT	WT
N=50	13/50	13/50



Angenendt, et al, *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstract 10502)

転移性乳がん患者の腫瘍組織中のPIK3CA遺伝子変異と血液中のctDNAにおけるPIK3CA遺伝子変異を比較した結果、両者間の一致率は100%であった。

Higgins MJ et al. *Clin Cancer Res* 2012; 18:3462-3469

進行性乳がんにおけるランダム臨床試験

(Phase III; BELLE-2 Trial) Novartis社

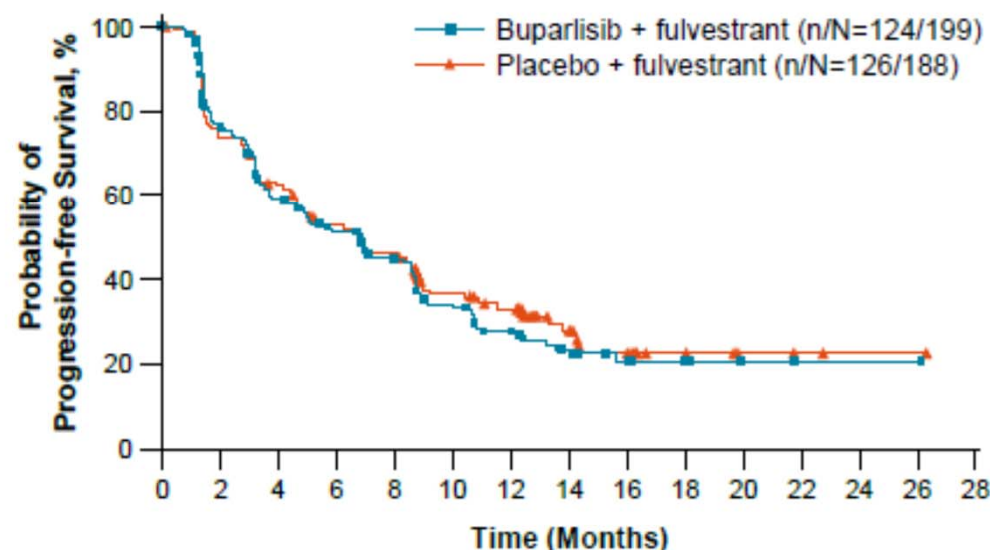
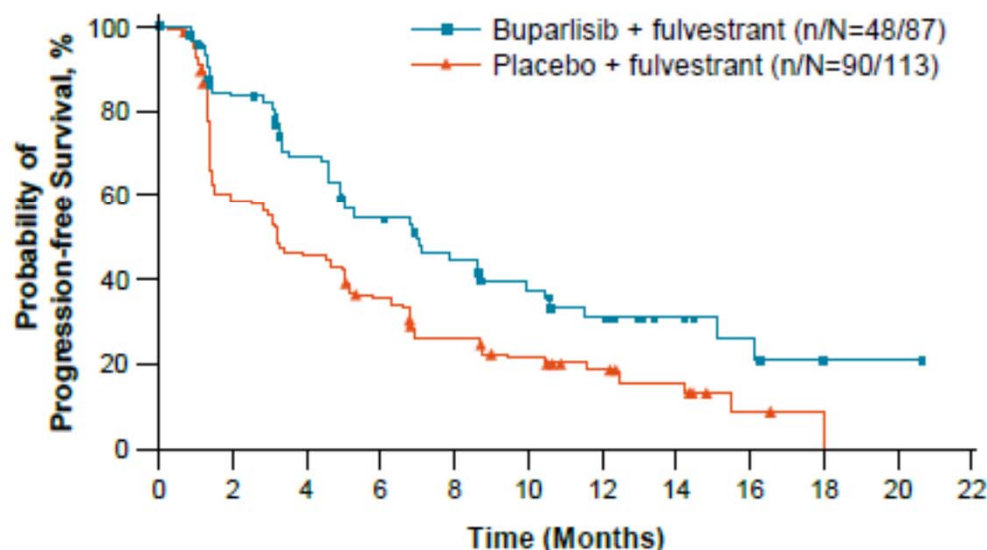


San Antonio Breast Cancer Symposium – December 8–12, 2015

Buparlisib Plus Fulvestrant Produced a Clinically Meaningful PFS Improvement in Patients With ctDNA *PIK3CA* Mutations

ctDNA <i>PIK3CA</i> Mutant n=200	Buparlisib + Fulvestrant n=87	Placebo + Fulvestrant n=113
Median PFS, months (95% CI)	7.0 (5.0–10.0)	3.2 (2.0–5.1)
HR (95% CI)	0.56 (0.39–0.80)	
One-sided nominal <i>P</i> value	<0.001	

ctDNA <i>PIK3CA</i> Non-mutant n=387	Buparlisib + Fulvestrant n=199	Placebo + Fulvestrant n=188
Median PFS, months (95% CI)	6.8 (4.7–8.5)	6.8 (4.7–8.6)
HR (95% CI)	1.05 (0.82–1.34)	
One-sided nominal <i>P</i> value	0.642	



CI, confidence interval; ctDNA, circulating tumor DNA; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.

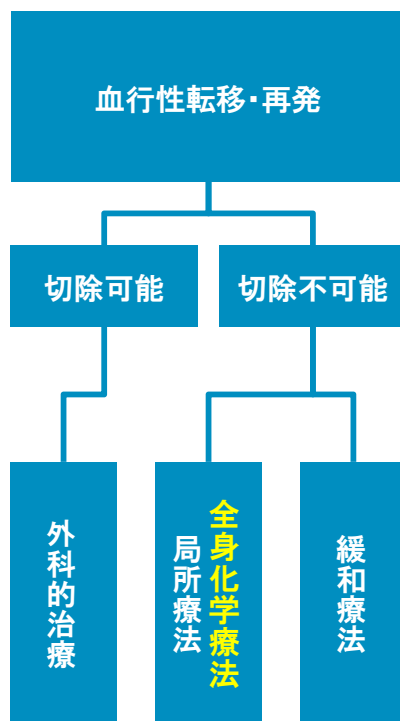
シスメックスは当該分野におけるPIK3CA遺伝子変異マーカーの“独占使用許諾ライセンス”を保有

大腸がんRAS遺伝子検査の意義

PIK3CA

RAS

EGFR



切除不能進行再発大腸がんに対する化学療法

複数の抗がん剤や分子標的治療薬を組み合わせた治療法が主流



抗EGFR抗体治療薬であるアービタックス®(セツキシマブ,Cmab) / ベクティビックス®(パニツムマブ,Pmab)は
RAS遺伝子野生型のみに有効性が確認されている。

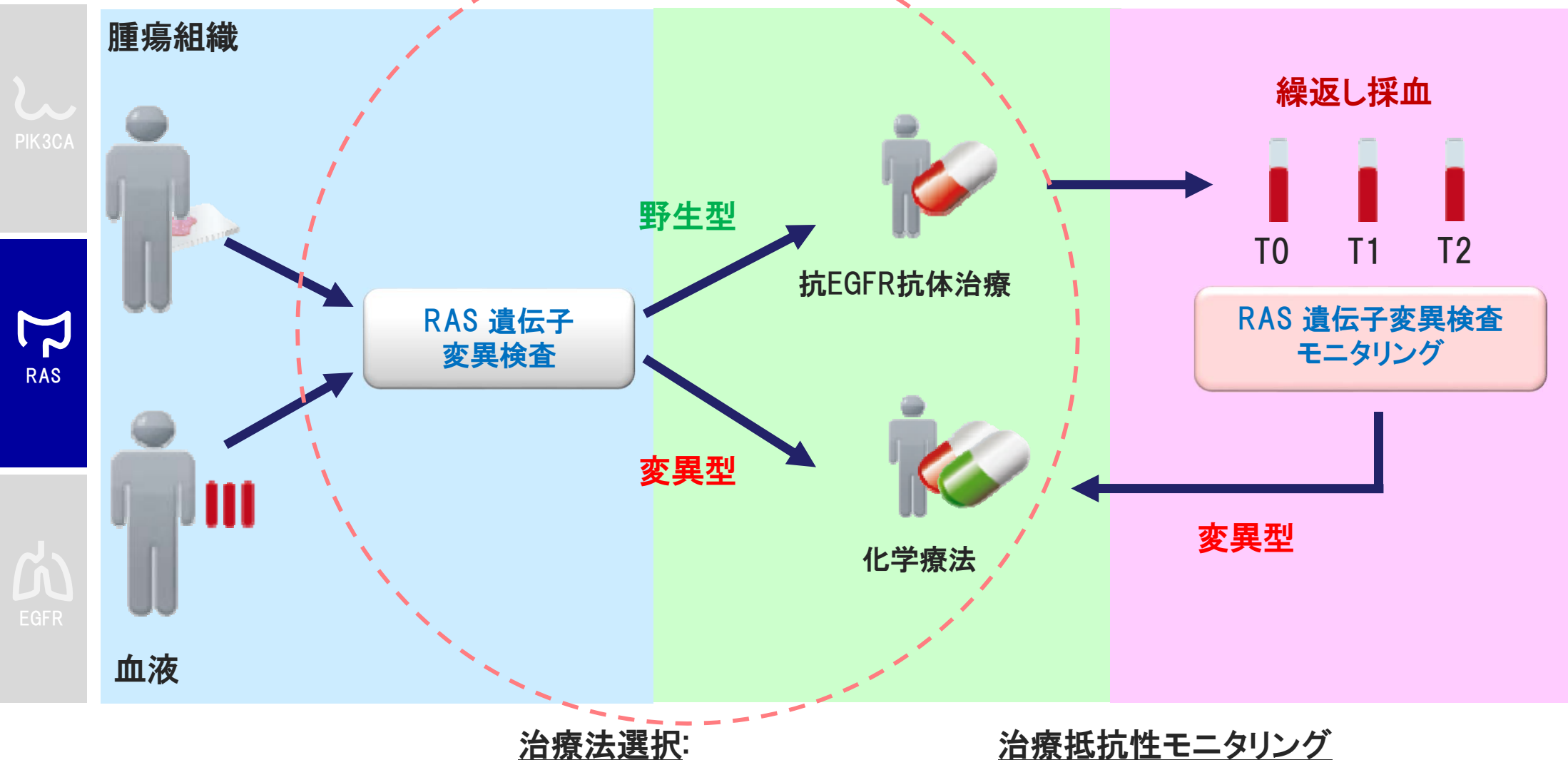


RAS遺伝子(KRAS/NRAS遺伝子)変異の測定に関するガイダンス掲載(グローバルレベル)

2014年 ESMOガイドライン、NCCNガイドライン改訂、2015年 ASCOガイドライン改訂

日本:大腸がん患者におけるRAS遺伝子(KRAS/NRAS遺伝子)変異の測定に関するガイダンス 第2版 2014年4月改訂

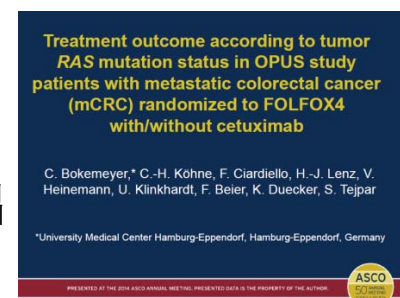
RAS遺伝子変異検査と抗EGFR抗体治療の関係



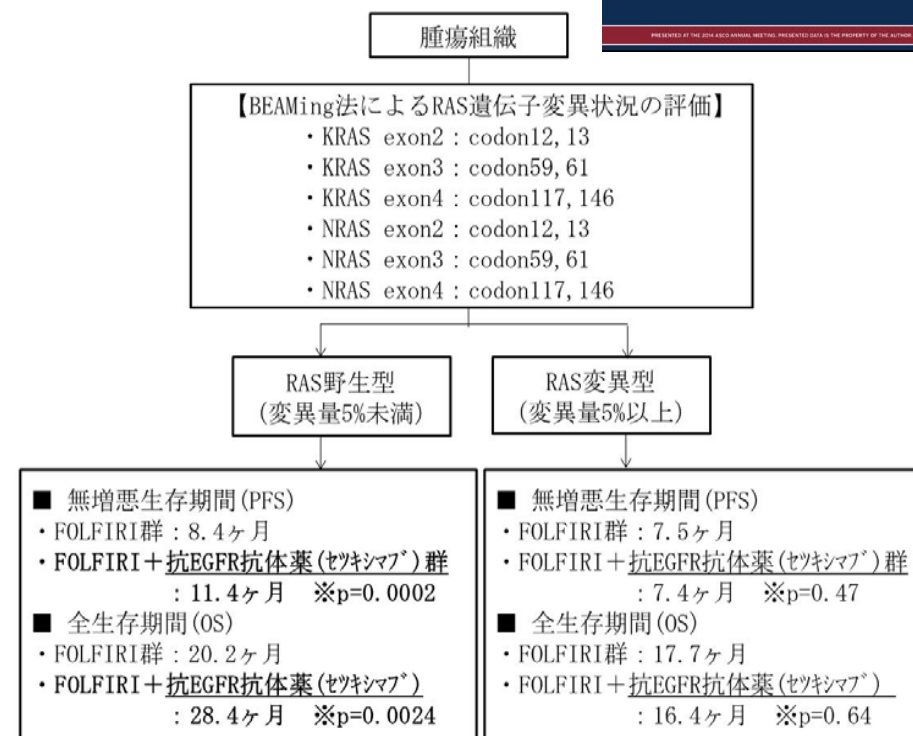
RASパネル遺伝子検査(組織BEAMing)の臨床有用性

ASCO2014 Crystal study の報告 (FFPE組織検体 後ろ向き解析)

- Cetuximab+FOLFIRI治療を受けたKRAS(エクソン2) 野生型患者 666名
- BEAMing法により KRASエクソン2 野生型患者の**14.7%**でRAS変異を検出



変異部位	割合
KRAS Exon 3	3.3%
KRAS Exon 4	5.6%
NRAS Exon 2	2.9%
NRAS Exon 3	2.8%
NRAS Exon 4	0.9%
合計	14.7 %



- 後ろ向き予後データにより以下が判明。

- RAS野生型 ⇒ Cetuximab + FOLFIRI 治療効果あり
- RAS変異型 ⇒ Cetuximab + FOLFIRI 治療効果なし

F.Ciardiello, et al. ASCO 2014 Poster 3506

BEAMing技術によるRASパネルctDNA検査法の確立

RAS 33 Mutation Panel:

KRAS

NRAS

Exon	Mutation	Exon	Mutation
2	G12S	2	G12S
	G12R		G12R
	G12C		G12C
	G12D		G12D
	G12A		G12A
	G12V		G12V
	G13D		G13R
3	A59T	3	G13D
	Q61L		G13V
	Q61H		A59T
	Q61H		Q61K
4	K117N	4	Q61R
	K117N		Q61L
	A146T		Q61H
	A146V		Q61H

治癒切除不能な進行・再発大腸がん患者の血漿中および
主要組織中のBEAMing法によるRAS遺伝子変異の比較試験

N=50 Stage IV pts; N=26 再発大腸がん

		組織中 RAS遺伝子変異検査		
		RAS変異型	RAS野生型	合計
血漿中 RAS遺伝子 変異検査	陽性	39	2	41
	陰性	3	32	35
	合計	42	34	76

血漿中のBEAMing法によるRAS遺伝子変異陽性・陰性と
組織中のRAS遺伝子の野生型・変異型の
判定一致率は93.4%であった

Frederick S. Jones, et al. 2015, 18thECCO-40thESMO; Poster P002 一部改変

リキッドバイオプシー遺伝子検査診断薬開発(国内)



大腸がんRAS遺伝子検査キットの厚生労働省・PMDA薬事承認を目指した臨床開発

世界初のBEAMing技術による遺伝子検査薬

OncoBEAM™ RAS CRC KIT

Advancing Precision Medicine
with a Tube of Blood

In collaboration with Merck Serono

Detection of cell-free tumor
DNA in metastatic colorectal
cancer patients through
a simple blood draw*

- Extensive 34 mutation
KRAS and NRAS assay
- Rapid turnaround time
- Proven BEAMing
technology

For Research Use Only. Not available in the USA.
*Bettegowda et al, Sci Tran Med Feb 2014

www.sysmex-inostics.com

Go Beyond Biopsy with Blood

日本初のリキッドバイオプシー遺伝子検査薬

国内臨床性能試験実施施設の代表医師との
プロトコル検討会(2015年11月)

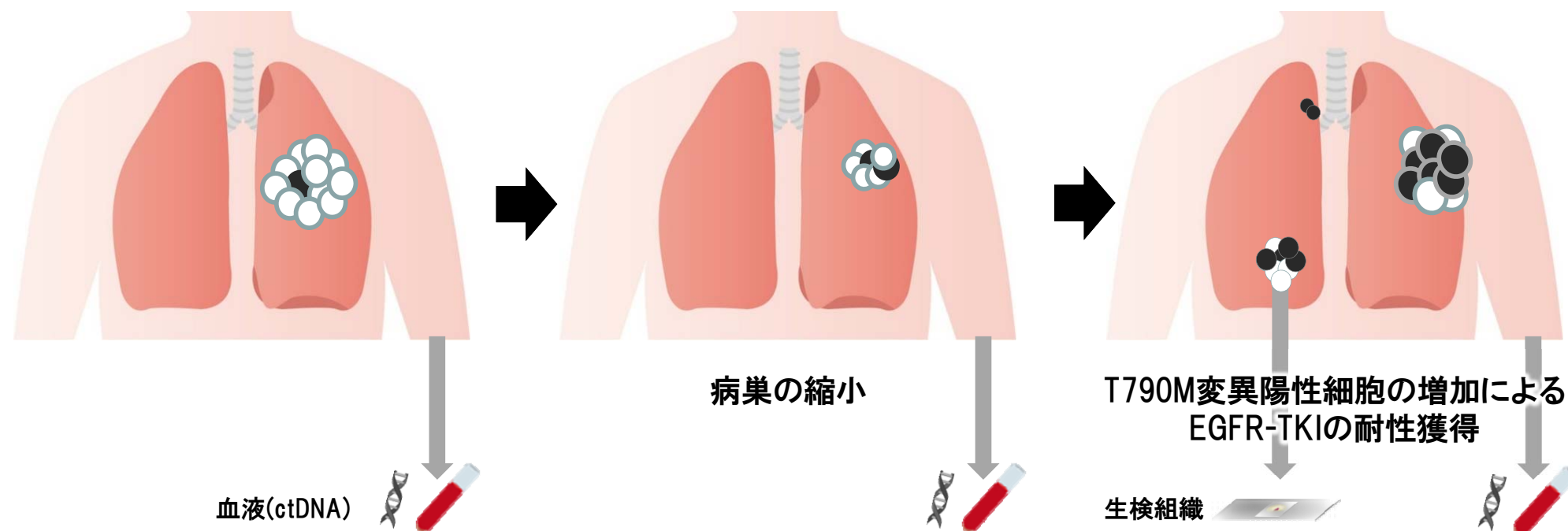


EGFR遺伝子変異検査の臨床意義

EGFR変異陽性非小細胞肺癌
(del. 19, L858R変異陽性)

EGFR-TKI治療

進行・再発
(del. 19, L858R, T790M変異陽性)



繰り返し検査の可能な血液を検体とすることで
薬剤耐性モニタリングが可能

第三世代EGFR-TKIの薬剤投与判断において、
腫瘍組織検査ではがん組織の不均一性から
T790M偽陰性となる可能性がある

- 活性型EGFR変異細胞(del. 19, L858R変異陽性細胞)
- 耐性獲得細胞(T790M変異陽性細胞)

EGFR遺伝子変異検査法の比較

PIK3CA

RAS

EGFR

	他社			自社
	PCR	PCR	Digital PCR	BEAMing
	cobas® EGFR Mutation Test	therascreen™ EGFR ARMS-PCR	ddPCR™	BEAMingdPCR
Exon 19 deletion				
Sensitivity	86%	82%	— ^b	93%
	(24/28)	(23/28)		(26/28)
Specificity	100%	100%	— ^b	100%
	(10/10)	(10/10)		(10/10)
Concordance	89%	87%	— ^b	95%
L858R				
Sensitivity	90%	78%	90%	100%
	(9/10)	(7/9)	(9/10)	(10/10)
Specificity	100%	100%	100%	93%
	(28/28)	(28/28)	(28/28)	(26/28)
Concordance	97%	95%	97%	95%
T790M				
Sensitivity	41%	29%	71%	71%
	(7/17)	(5/17)	(12/17)	(12/17)
Specificity	100%	100%	83%	67%
	(6/6)	(6/6)	(5/6)	(4/6)
Concordance	57%	48%	74%	70%

	他社	自社
	PCR	BEAMing
	cobas® EGFR Mutation Test	BEAMing dPCR
Exon 19 deletion		
Sensitivity	82% (23/28)	82% (23/28)
Specificity	97% (30/31)	97% (30/31)
L858R		
Sensitivity	87% (20/23)	87% (20/23)
Specificity	97% (35/36)	97% (35/36)
T790M		
Sensitivity	73% (30/41)	81% (33/41)
Specificity	67% (16/24)	58% (14/24)

**NSCLC*におけるEGFR変異検出に
当社の“BEAMing法”が有用**

* NSCLC: Non-small-cell Lung Carcinoma(非小細胞性肺がん)

Lung Cancer Vol90. Issue 3, Dec 2015, Pages 509-515

OncoBEAM™ アッセイ受託サービスの展開

治療薬の開発

製薬企業

創薬探索

前臨床

臨床

薬事承認

上市

標準化

アカデミア

研究支援(CRO事業※)
分子マーカー探索・バリデーション



分子標的治療薬

患者様

コンパニオン診断薬

治験薬の有効性・安全性向上(CDx事業)
適用症例セレクション・モニタリング

患者治療法選択(Patient Testing事業)
保険適用、診療ガイドライン収載



ドイツ・ハンブルグ
Sysmex Inostics社ラボ



中国・北京
LabCorp社ラボ



日本・神戸
Sysmex社 IMPラボ
IMP:伊藤忠メディカルプラザ



米国ボルチモア
Sysmex Inostics社
＜CLIA※ラボ＞



スペイン・ドイツ他
病院検査室
Centers of Excellence
＜CLIA※ラボ＞



LabCorp
Laboratory Corporation of America

※CRO事業: Clinical Research Organization (臨床研究)受託事業

※CLIA: Clinical I Laboratory Improvement Amendments (臨床検査改善修正法案)

We Believe the Possibilities.

シスメックス株式会社

＜お問合せ先＞

シスメックス株式会社

コーポレートコミュニケーション本部

IR・広報部

電話:078-265-0500

メールアドレス:info@sysmex.co.jp

www.sysmex.co.jp



ベーシックセミナー

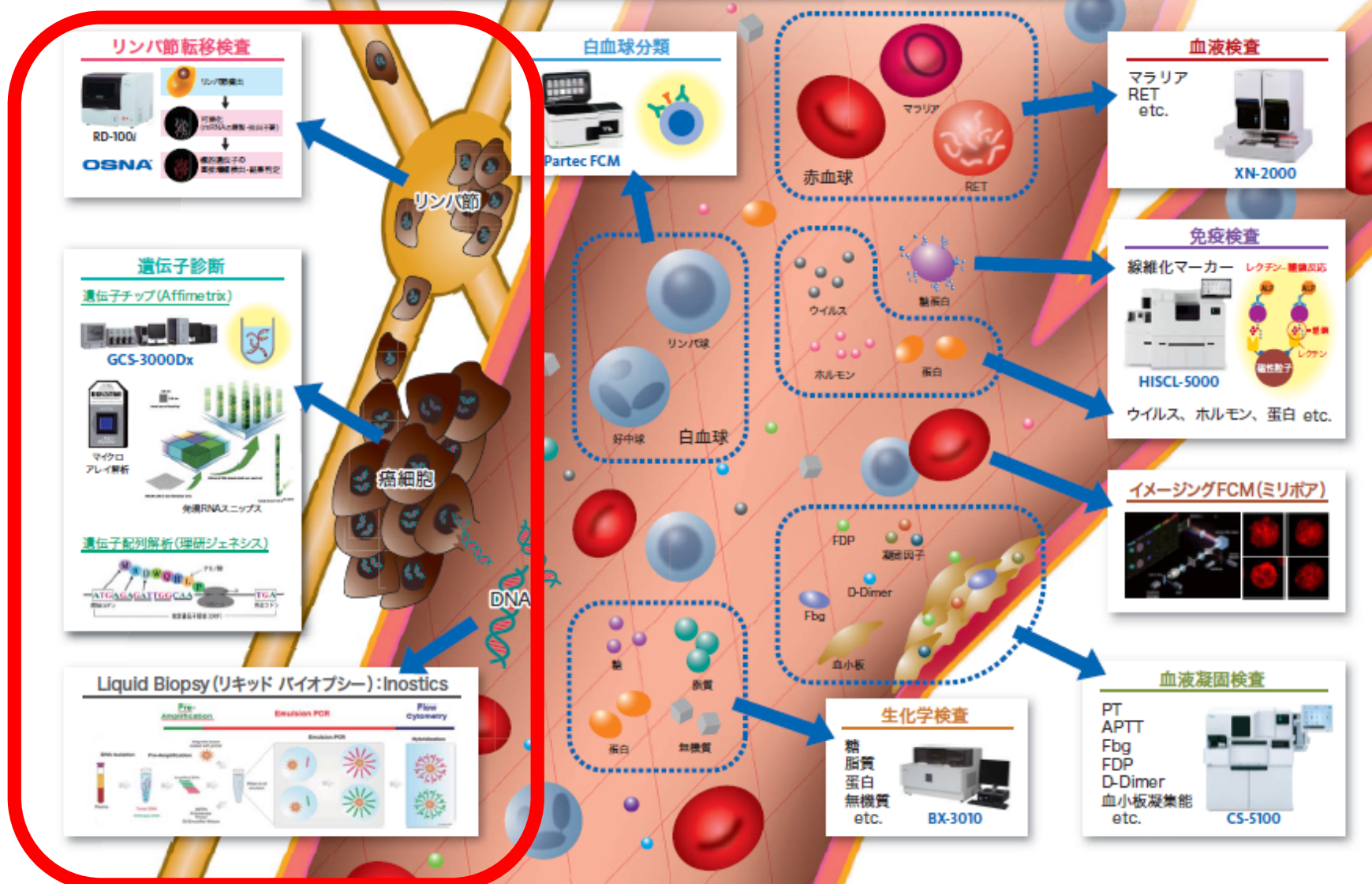
研究開発企画本部長
久保田 文雄

2016年3月11日

Sysmex Corporation

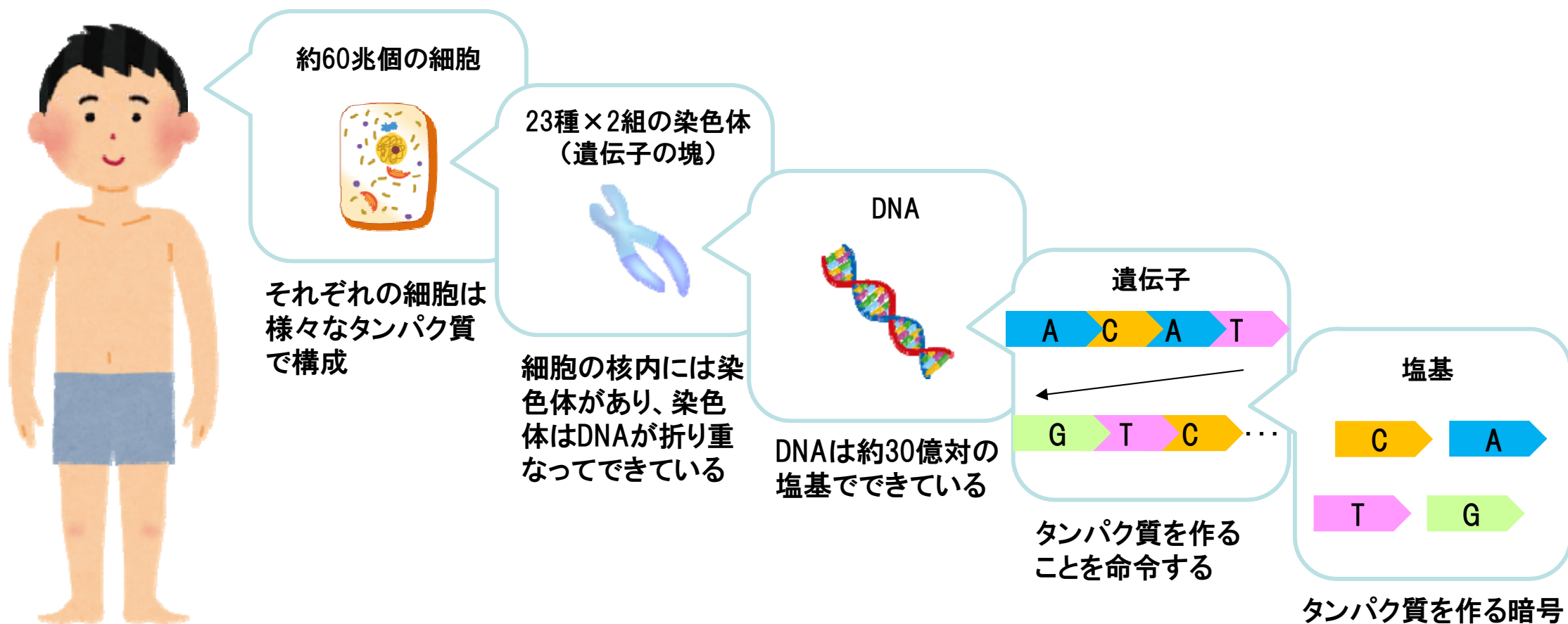
1. 遺伝子とは？
2. 遺伝子検査とは？
3. 遺伝子検査における当社の取り組み

Total Sysmex Technical Applications



1. 遺伝子とは？

遺伝子とは？



遺伝子はDNA中の決まった場所にある
それぞれの遺伝子の命令により、からだを作るタンパク質が製造される

DNAと遺伝子の関係

DNA=遺伝情報が書き込まれた物質



塩基数(文字数):30億文字
遺伝子数:2万個
(遺伝子1個:数千~数万塩基)

遺伝子以外の情報

ATGATGATACTGGGTAAAGCCGGGATCCTGGCACAGTATGGGACAATATATGTGAGACAA
AATACCATTTCGGAATAATTTAAGTTCCTGCATTTTTTAAGCAGTCACTATGTGCCTTTTCAT
TCATTAGCAAAGGTGCTGCAACAAAAGCAAGTCCCCTGGACCTTTTCATATGACATAATC
AAGAGAGATGCAGTAAAACTGGGGATGAAGGGAAGCCAAGACCACCTATTATCATACTT
CACGGCTTATTCGTAACAAGCTCAACAACCGAAGCATTGGCCGTAACCTTAACAAGAAA
TTGGGAAGAGACGTGTATCTGCTGGACCTAAGAAATCATGGATCCTCACCACACAGTTCA
GTCCATAACTACGAAGTCATGTTCGGAAGACGTGAAACACTTTATCACAAGCAGCAATTA
AACACCAATGGAGGCCCTATTATAATAGGACACTCAATGGGTGGTAAAGTTGCCATGATG
CTGGTCCTGAAAAACCCGCAACTTTGTTTCGATGTTAGTCTGTATAGAGAACGCTCCGGTG
AGTTTTCGCGCCTAACGCTGAGTTTGTTCGAATACATCAAAGCGCTGATGGAAATCGTCAAC
GACAAGGGCAAACCTATCCGCACGCTGAAACAGGCTGATGAACACCTTGCAGAGAGGATC
GGCGGCAATGAGCTAGTAAGGCGGTTTCTCCTAACGGCGCTGAAAAAGGTCAAGATGGAC
AATTCATCGTCTGTGTCGTCATATACATTTCGAAGAACGAATTCCTCCTCGCAACACTGAAA
GATGCCATTGTCAAAGGTGAAATTGCCGCGTGGCCCCTAGATCCTGCTCGTGAACGATGG
ACGCGGCCTGCGCTATTCATCAGGGCTACTCAATCGCATTATGTGGTAGACGAGTATCTT
ATGATGATACTGGGTAAAGCCGGGATCCTGGCACAGTATGGGACAATATATGTGAGACAA
AATACCATTTCGGAATAATTTAAGTTCCTGCATTTTTTAAGCAGTCACTATGTGCCTTTTCAT
TCATTAGCAAAGGTGCTGCAACAAAAGCAAGTCCCCTGGACCTTTTCATATGACATAATC
AAGAGAGATGCAGTAAAACTGGGGATGAAGGGAAGCCAAGACCACCTATTATCATACTT
CACGGCTTATTCGTAACAAGCTCAACAACCGAAGCATTGGCCGTAACCTTAACAAGAAA
TTGGGAAGAGACGTGTATCTGCTGGACCTAAGAAATCATGGATCCTCACCACACAGTTCA
GTCCATAACTACGAAGTCATGTTCGGAAGACGTGAAACACTTTATCACAAGCAGCAATTA
AACACCAATGGAGGCCCTATTATAATAGGACACTCAATGGGTGGTAAAGTTGCCATGATG
CTGGTCCTGAAAAACCCGCAACTTTGTTTCGATGTTAGTCTGTATAGAGAACGCTCCGGTG
AGTTTTCGCGCCTAACGCTGAGTTTGTTCGAATACATCAAAGCGCTGATGGAAATCGTCAAC
GACAAGGGCAAACCTATCCGCACGCTGAAACAGGCTGATGAACACCTTGCAGAGAGGATC
GGCGGCAATGAGCTAGTAAGGCGGTTTCTCCTAACGGCGCTGAAAAAGGTCAAGATGGAC
AATTCATCGTCTGTGTCGTCATATACATTTCGAAGAACGAATTCCTCCTCGCAACACTGAAA
GATGCCATTGTCAAAGGTGAAATTGCCGCGTGGCCCCTAGATCCTGCTCGTGAACGATGG
ACGCGGCCTGCGCTATTCATCAGGGCTACTCAATCGCATTATGTGGTAGACGAGTATCTT
CCGATCATCGGCGCGTTCTTTCCACGCTTTGAAACACGTGACATCGATGCGGGTCACTGG
GTAAATGCGGAGAAGCCTGGGGAATGTGCCGAAAGCATCGTCGATTTTGTGGAGCGGCAC
GAGGATTAA

遺伝子A = 遺伝情報を扱う
基本の構成単位

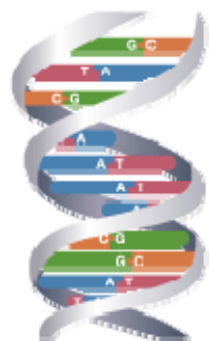
遺伝子B

DNA？RNA？タンパク質？

分子生物学の大原則： セントラルドグマ(基本概念) (1958年にクリックが提唱)

遺伝情報は

DNA →(転写)→ RNA →(翻訳)→ タンパク質 の順に伝達



転写



翻訳



DNA
(デオキシリボ核酸)

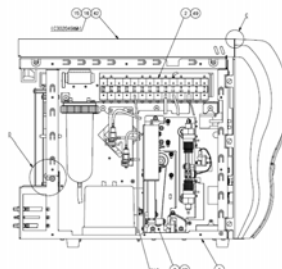


機械の設計図

コピー



RNA
(リボ核酸)



部品の図面

実体化

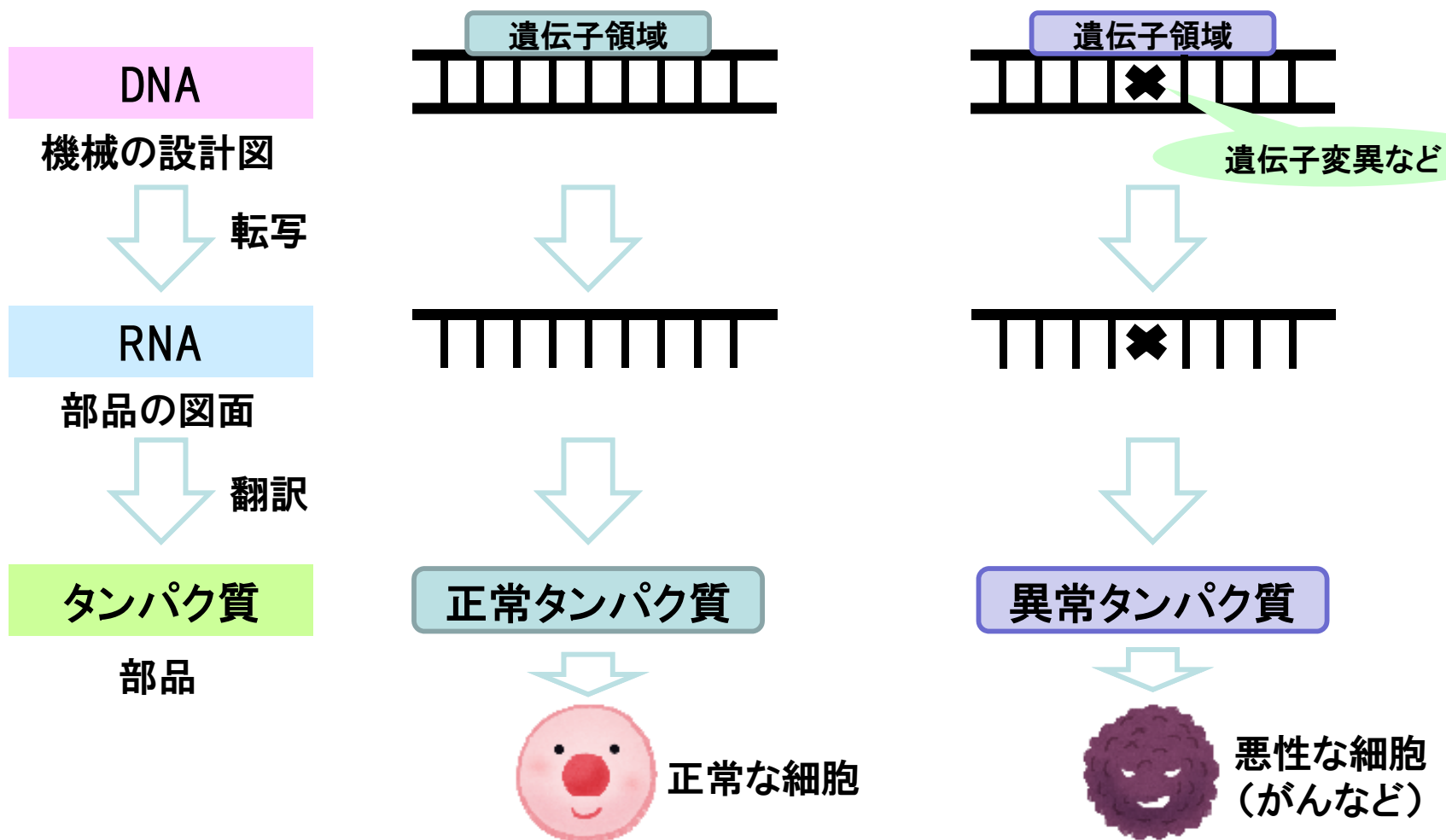


タンパク質



部品

遺伝子検査の役割

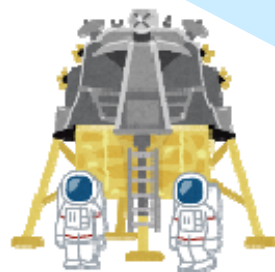


遺伝子検査では、DNAやRNAの塩基配列を見て、
その配列に異常がないかどうかを調べる

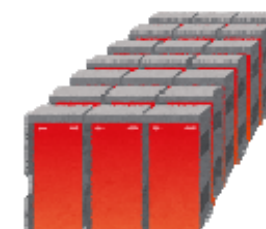
ヒトゲノムプロジェクト

ヒトゲノムプロジェクト = ヒトの全塩基配列を解析するプロジェクト

1990年 米国立衛生研究所(NIH)とエネルギー省が共同で
「ヒトゲノムプロジェクト」をスタート



日本・欧州等のチームも参加する国際計画
アポロ計画に匹敵する30億ドルの投資
ゲノム科学の進歩
コンピューター技術の進歩



2003年 ヒトの全塩基の99%の配列が99.99%の正確さで判明

遺伝子異常による疾患の解明に役立ち、バイオ医薬品などの創薬が活発化

遺伝子異常とは？

遺伝子の塩基配列における異常は大きく分けて主に3種類

【正常】
(Wild type)

5' — TGT GTC TGT GGA GAC — 3'

【点突然変異】
(Point mutation)

5' — TGT **A**TC TGT GGA GAC — 3'

塩基配列の1個が違う塩基に入れ替わっているため、異なったタンパク質が作られる

【欠失】
(Deletion)

5' — TGT ~~ATC~~ GTG GAG AC... — 3'

塩基配列の一部がなくなってしまう、異常なタンパク質が作られる

【挿入】
(Insertion)

5' — TGT GTC **GTG** TGG AGA C... — 3'

塩基配列に余分な塩基が入り込んでしまい、異常なタンパク質が作られる

遺伝子の異常には2つの種類がある

■ 生殖細胞(卵や精子になる細胞)遺伝子変異

生殖細胞系列で発生した変異、あるいは祖先から受け継いだ変異で子孫にまで伝えてしまう変異

Ex) 遺伝病

■ 体細胞(人の体の各部分を構成する細胞)遺伝子変異

体細胞系列で発生した変異で、子孫にまで伝わらない変異

Ex) がん

遺伝子異常の種類(塩基配列、生殖細胞か体細胞)にあわせて
検査法を選択する必要がある

2. 遺伝子検査とは？

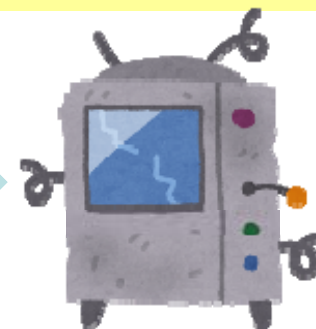
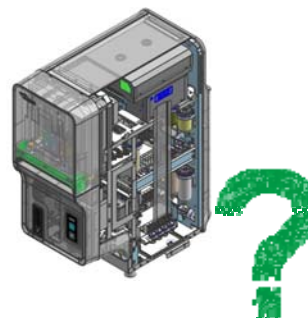
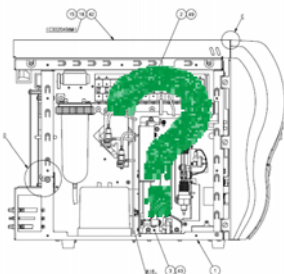
遺伝子検査のメリット

DNA

RNA

タンパク質

細胞



設計図がおかしければ 間違った図面の元

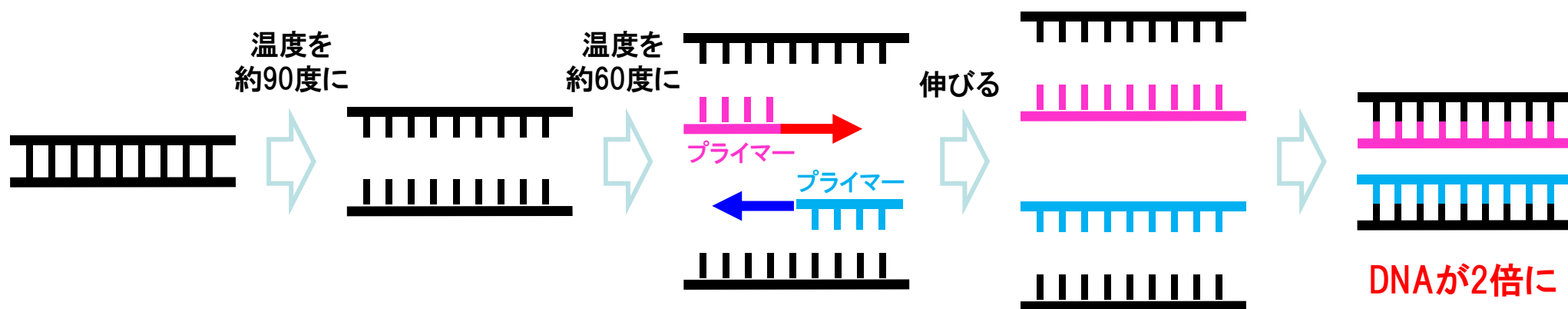
違う部品ができ

壊れた機械ができる = 病気になる

複数の遺伝子変異に由来するがんの種類や型を判定するためには、
DNA・RNAを検査することが有効であり、最も安定した結果を得ることができる

DNAそのものは微少なため、増幅することで検出対象を増やす

プライマー(短い塩基の断片)を使用し、特定のDNAを増幅・検出する



これを何十回・何百回と繰り返し、DNAを増やしていく

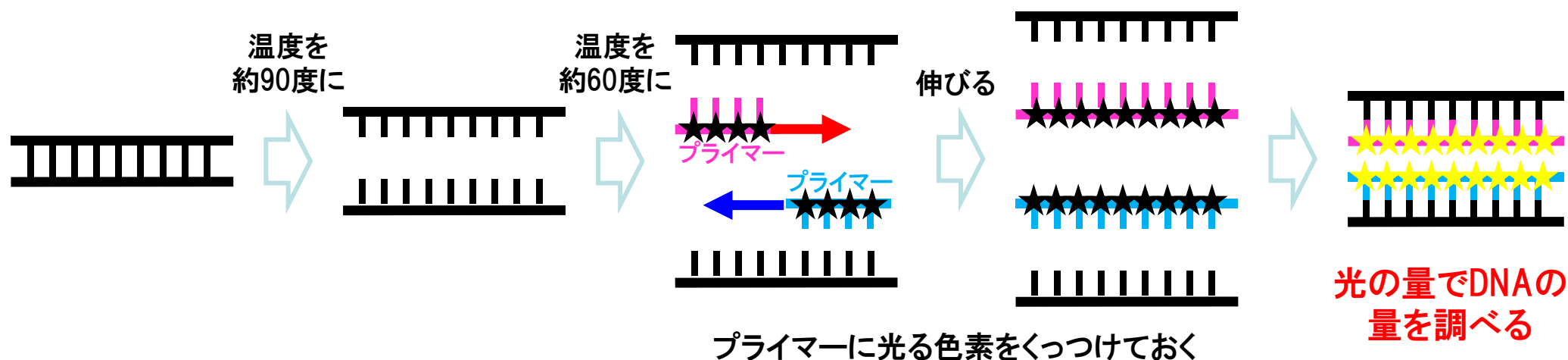
これをPCR法(ポリメラーゼ連鎖反応)と呼ぶ

遺伝子検査の種類(1)

PCR法を応用した装置が、PCR装置と次世代シーケンサー(NGS)

PCR装置

特定のDNAにくっついて光る色素を加えておき、光の強さでDNAの量を調べる装置



PCR装置のメリット

検査が普及し、高価ではなくなっている

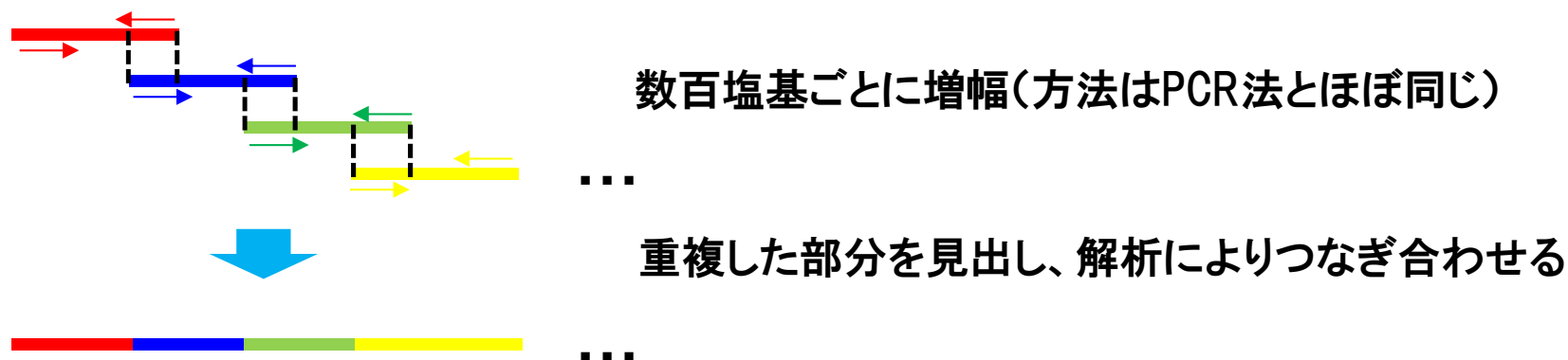
PCR装置のデメリット

測定したいDNAごとにプライマーを用意する必要があるため、一度に検出できるDNAの種類に限りがある

遺伝子検査の種類(2)

次世代シーケンサー(NGS)

すべて、あるいは特定の箇所のDNAを並び方を解読する装置



ヒトゲノムが解読されたことで、DNAをバラバラにしても再構成できるため、
同時並行で大量の配列を読み取れる

シーケンサーのメリット

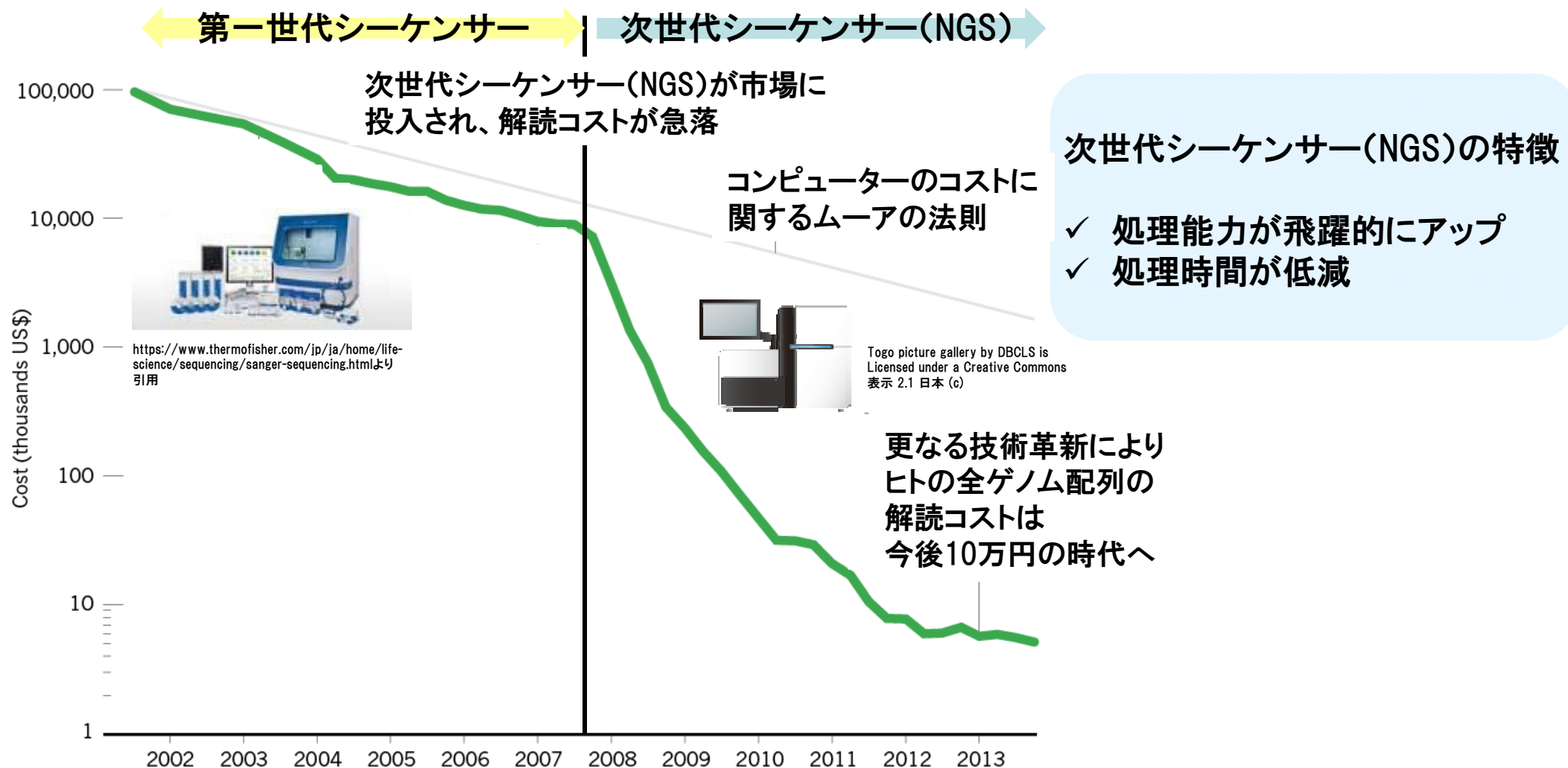
1度で全てのDNAを検出できる

シーケンサーのデメリット

現状ではまだ費用が高い

(参考)次世代シーケンサー(NGS)とは？

次世代シーケンサー(NGS)は2008年頃から市場に投入されたシーケンサー



Nature 507, 294–295 (20 March 2014)より一部改変

遺伝子検査を使い分けるポイントは検査回数と変異の数

ポイント① 検査回数

■ 生殖細胞遺伝子変異

祖先から受け継いだ先天性の遺伝子変異は、生まれてから死ぬまで変異が変わらないため、**一度の検査ですべてのDNAをスクリーニング検査した方が効率的**

一度に全てのDNAが解読できる

次世代シーケンサー(NGS)

が向いている

■ 体細胞遺伝子変異

後天的な遺伝子変異、特にがんではある日突然変異が起こるため、**何度も検査する必要がある**

安価で高感度に検出できる

PCR装置

が向いている

遺伝子検査の使い分け(2)

ポイント② 変異の数



遺伝子変異が少数の場合、**特定の箇所だけを検査**すればよい

特定のDNAを高感度に検出できる

PCR装置

が向いている



遺伝子変異が多数の場合、**広範囲な箇所を検査**する必要がある

一度に全てのDNAが解読できる

次世代シーケンサー(NGS)

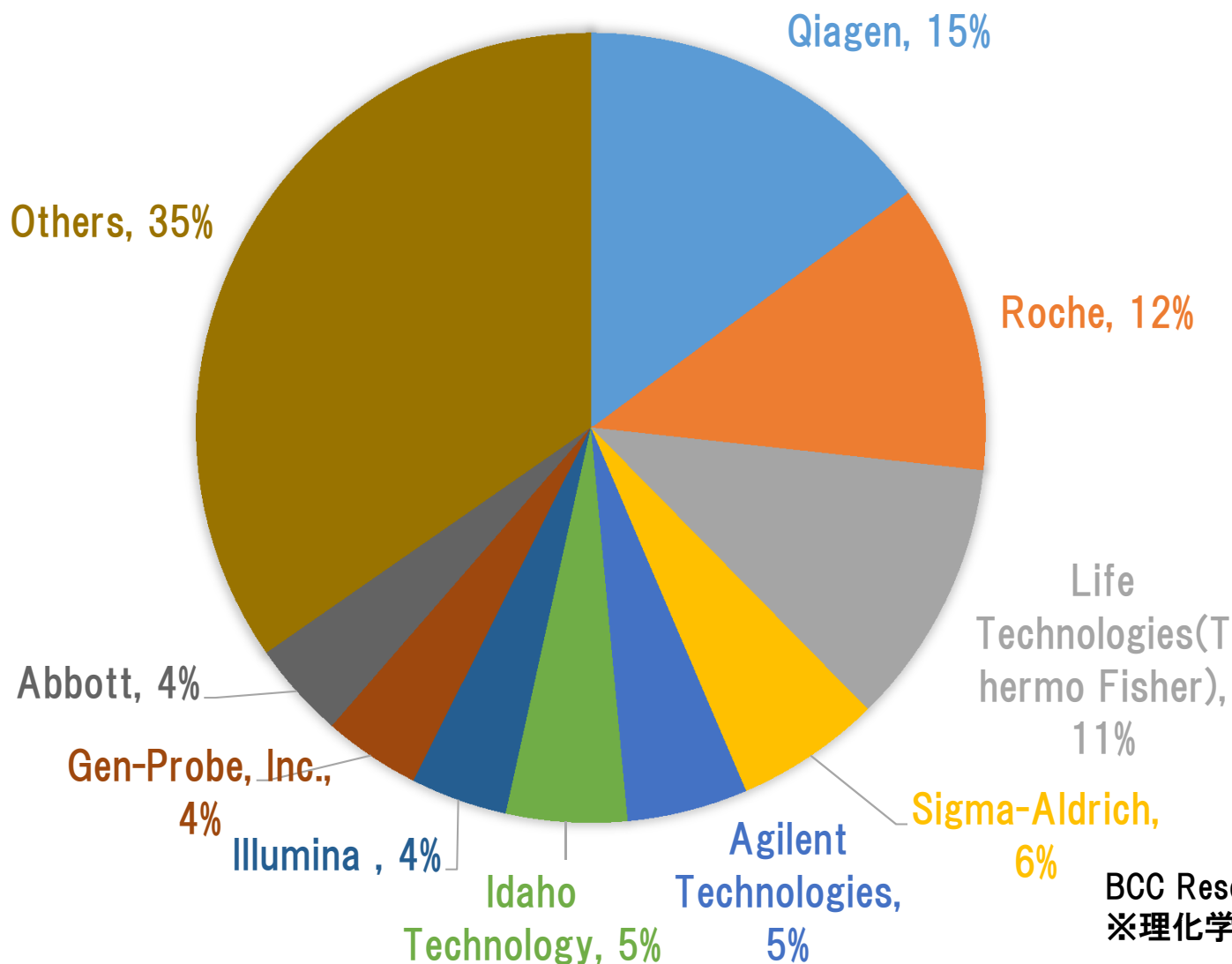
が向いている

PCR装置と次世代シーケンサー(NGS)の比較

	PCR装置	次世代シーケンサー (NGS)
検出感度	高い (0.1%程度)	低い (0.5～1%程度)
検出可能な 変異数	少ない※ (数十変異程度が限界)	多い
価格	安い	高い

※原理上は多数の変異検出も可能であるが、コスト等の問題から臨床向きでない

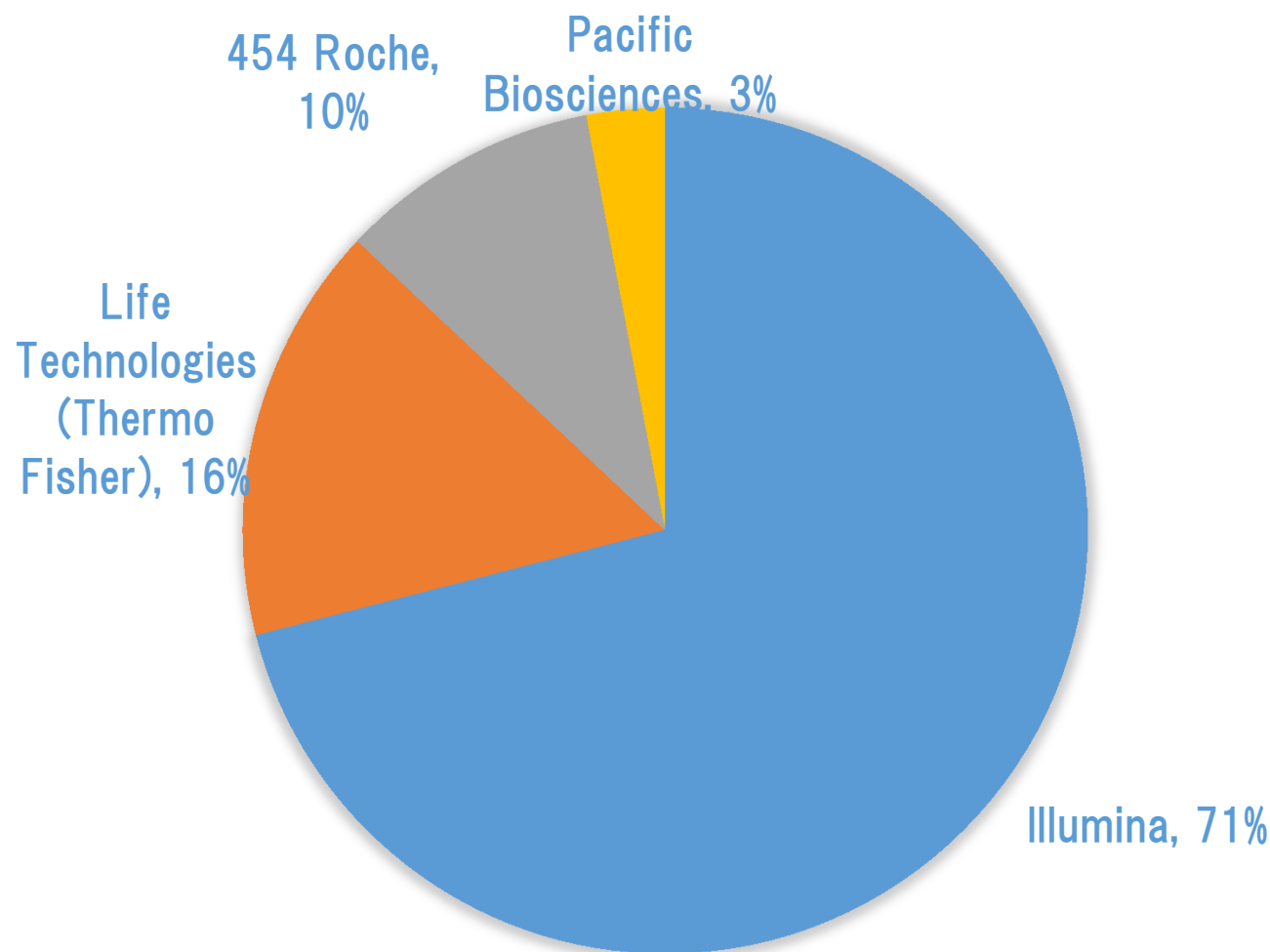
QiagenやRocheをはじめ、多数の企業がPCR市場に参入している



BCC Researchより引用、一部改変
※理化学機器を含む

次世代シーケンサー(NGS)のシェア

ILLUMINAが市場の7割以上のシェアを占める

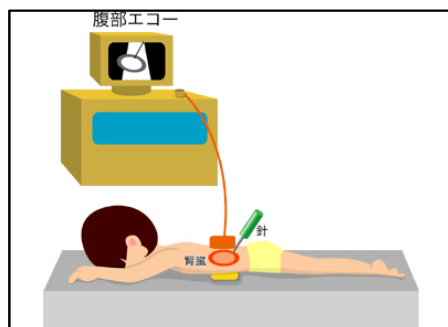


Mizuho Securities USA, Frost & Sullivanより引用、一部改変
※2013年データ

3. 遺伝子検査における当社の取り組み

リキッド・バイオプシーによる個別化医療実現

【従来】



患部組織を直接分析

組織分析(バイオプシー) から
血液分析(リキッド・バイオプシー) へ

【将来】



血液(体液)中に漏れ出した
患部由来成分を分析



組織

必要な感度:1%
(100個に1個の変異を見つける)

従来よりも、100～1,000倍の
高感度検出が必要

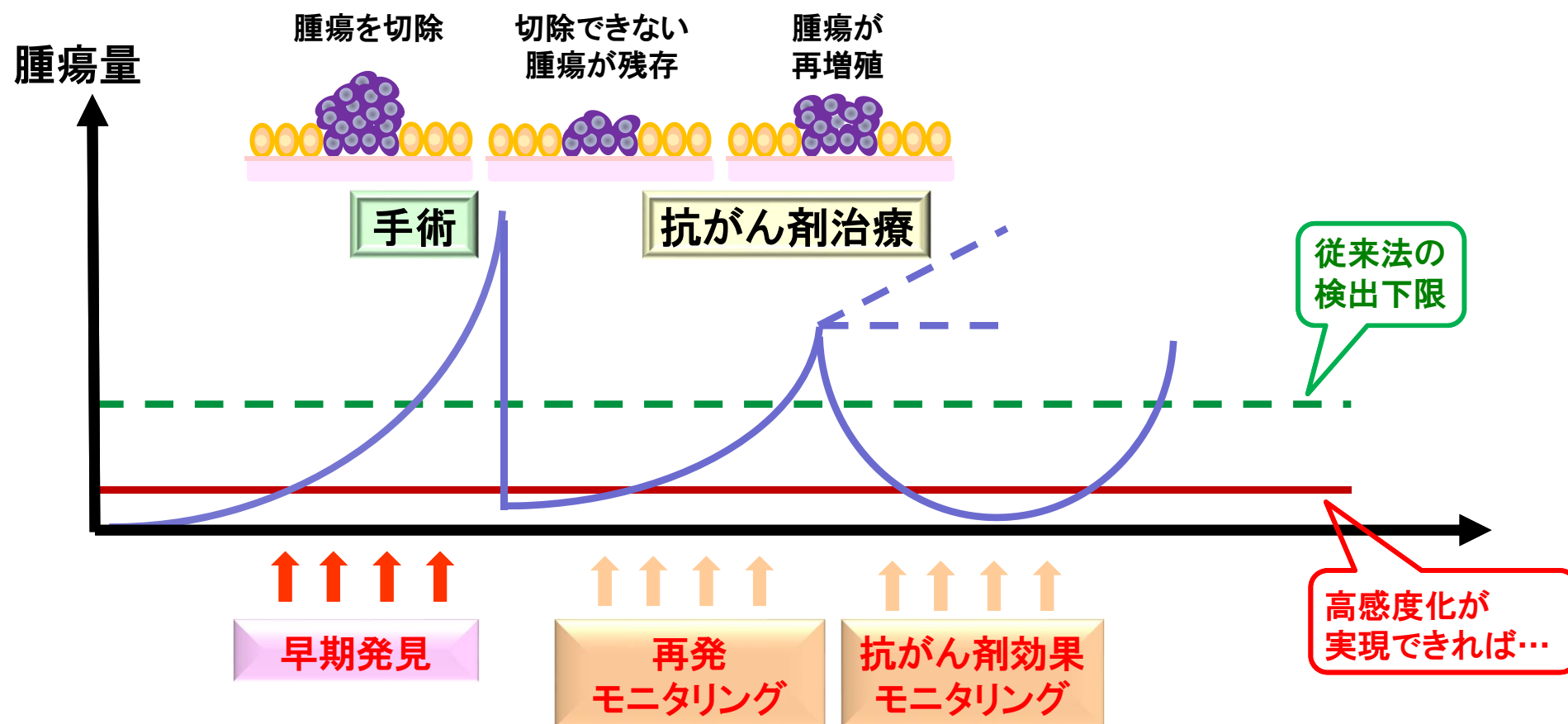


血液(体液)

必要な感度:0.01%
(10,000個に1個の変異を見つける)

リキッド・バイオプシーのメリット

■ 体細胞遺伝子変異(がん)などの場合



サンプリングの容易さと高感度の利点を活かし、
タイムリーな治療を実現する

高感度化に向けた当社の技術プラットフォーム



組織

必要な感度:1%
(100個に1個の変異を見つける)



血液(体液)

必要な感度:0.01%
(10,000個に1個の変異を見つける)

当社が取り組む領域

PCR
(主に研究用)

クリニカルPCR
(臨床用)

デジタルPCR
BEAMing
(臨床用)

次世代シーケンサー(NGS)
(研究用)

次世代シーケンサー(NGS)※
(臨床用)

前処理技術

Plasma-Safe-SeqS

+

次世代シーケンサー(NGS) ※
(臨床用)

※次世代シーケンサー(NGS)は他社製品を活用

クリニカルPCRとは

【PCRの課題】

作業が煩雑(マニュアル作業が多い)なため、病院の検査室では実施が難しい



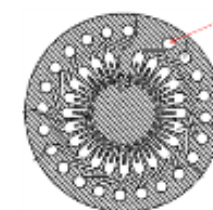
【クリニカルPCRのコンセプト】

病院の検査室で実施可能ながん診断システム

- ・ 前処理～検出まで全自動化
- ・ 高感度検出 (0.1%)
- ・ 精度保証
- ・ 臨床に有用なマーカーセット
- ・ コンパクト



装置イメージ

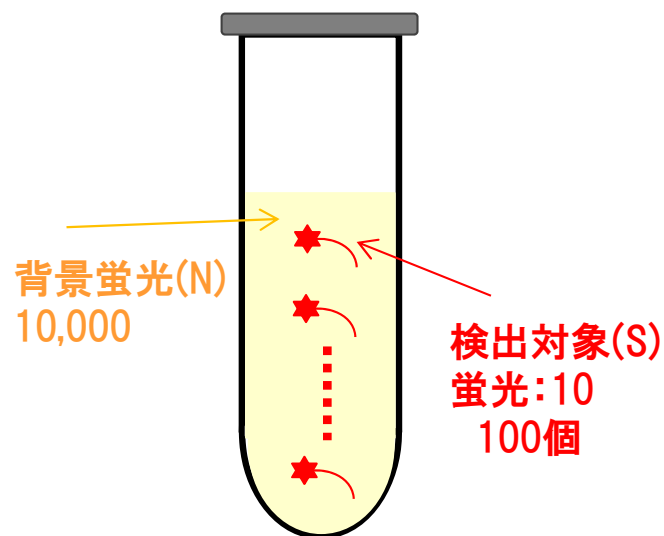


試薬キット



均一に区分けされた多数の液滴を測定することにより高感度化

例えば

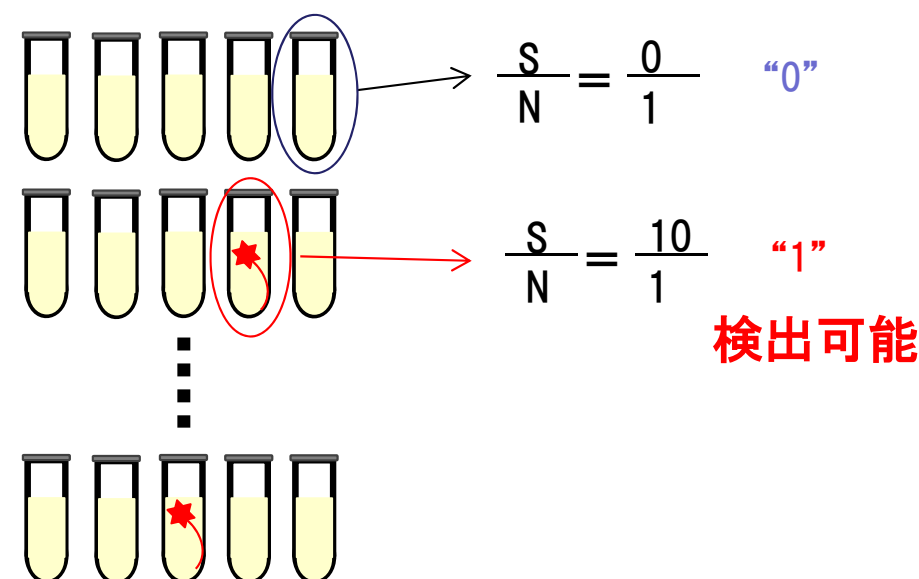


全体で見ると

$$\frac{S}{N} = \frac{10 \times 100}{10,000}$$

$S < N$ となり、検出できない！

10,000個に
分割したとすると



【デジタル技術のメリット】
高感度
絶対定量

BEAMing法の今後の展開

BEAMing法の課題

- ✓ 工程が煩雑
- ✓ 測定完了まで3日を要する



工程の自動化を推進し、
省力化・測定時間の短縮を実現する

ステップ①

リキッドハンドリング(自動液体分注)装置の導入による一部自動化

実現済み



- ✓ 省力化(約80%削減)
- ✓ 測定時間の短縮(3日から2日)

ステップ②

短時間測定と定量性を実現する全自動システムの実現

開発中



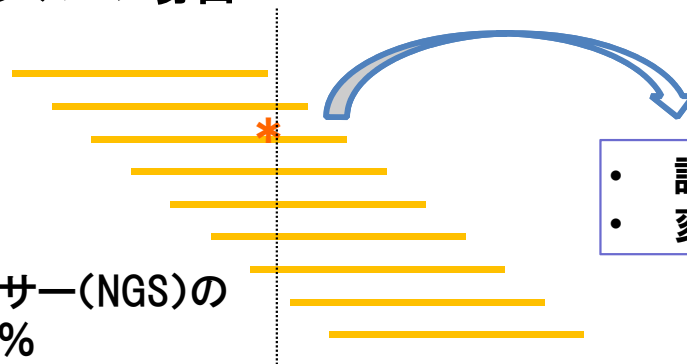
- ✓ 全自動化
- ✓ 測定時間の短縮(2日から6時間)

※イメージ

現状の次世代シーケンサー(NGS)の課題

■ がんサンプルの場合

次世代シーケンサー(NGS)の
読取誤差率: 1%

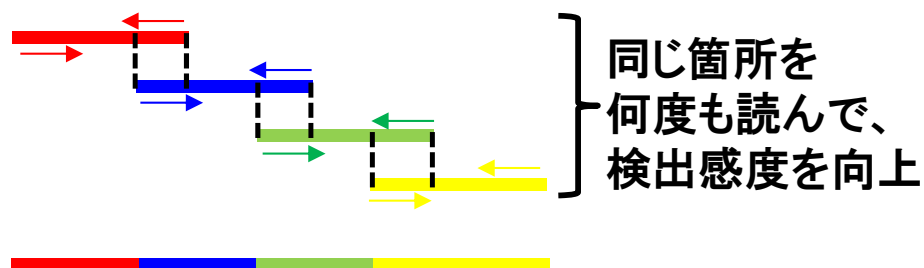


- 読み取り誤差なのか？
- 変異した遺伝子なのか？

区別が付かない

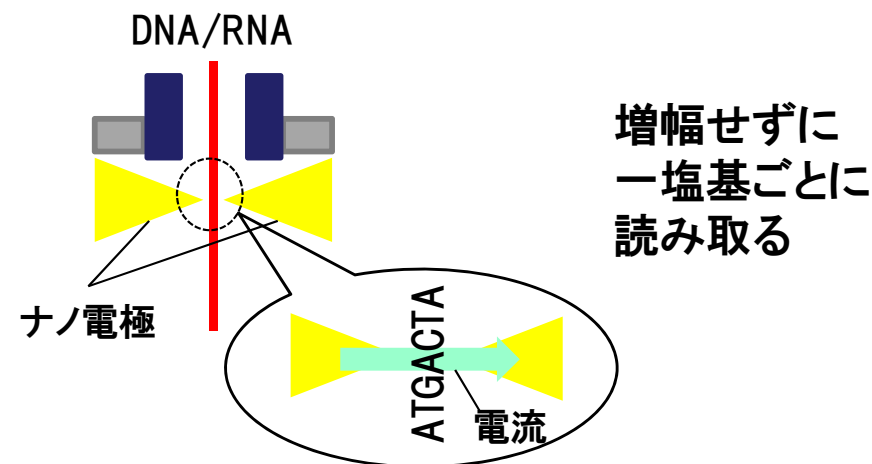
他社技術動向

【解析技術の改良(ディープ・シーケンシング等)】



【次世代装置の開発(ナノポアシーケンサー等)】

OR



次世代シーケンサー(NGS)の臨床応用に向けた 当社の取り組み



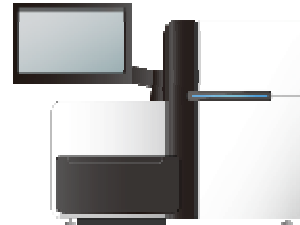
前処理

Plasma-Safe-SeqS技術
(Sysmex Inostics)

増幅遺伝子をタグ化
する前処理技術

測定

次世代シーケンサー
(NGS)



Togo picture gallery by DBCLS is Licensed
under a Creative Commons 表示 2.1 日本 (c)

解析

バイオインフォマティクス
(理研ジェネシス)

遺伝子解析技術



ワークフローの改良



既存製品を活用

解析技術の改良

Sysmex Inosticsと理研ジェネシスのノウハウを活用し
次世代シーケンサー(NGS)の臨床応用を推進する

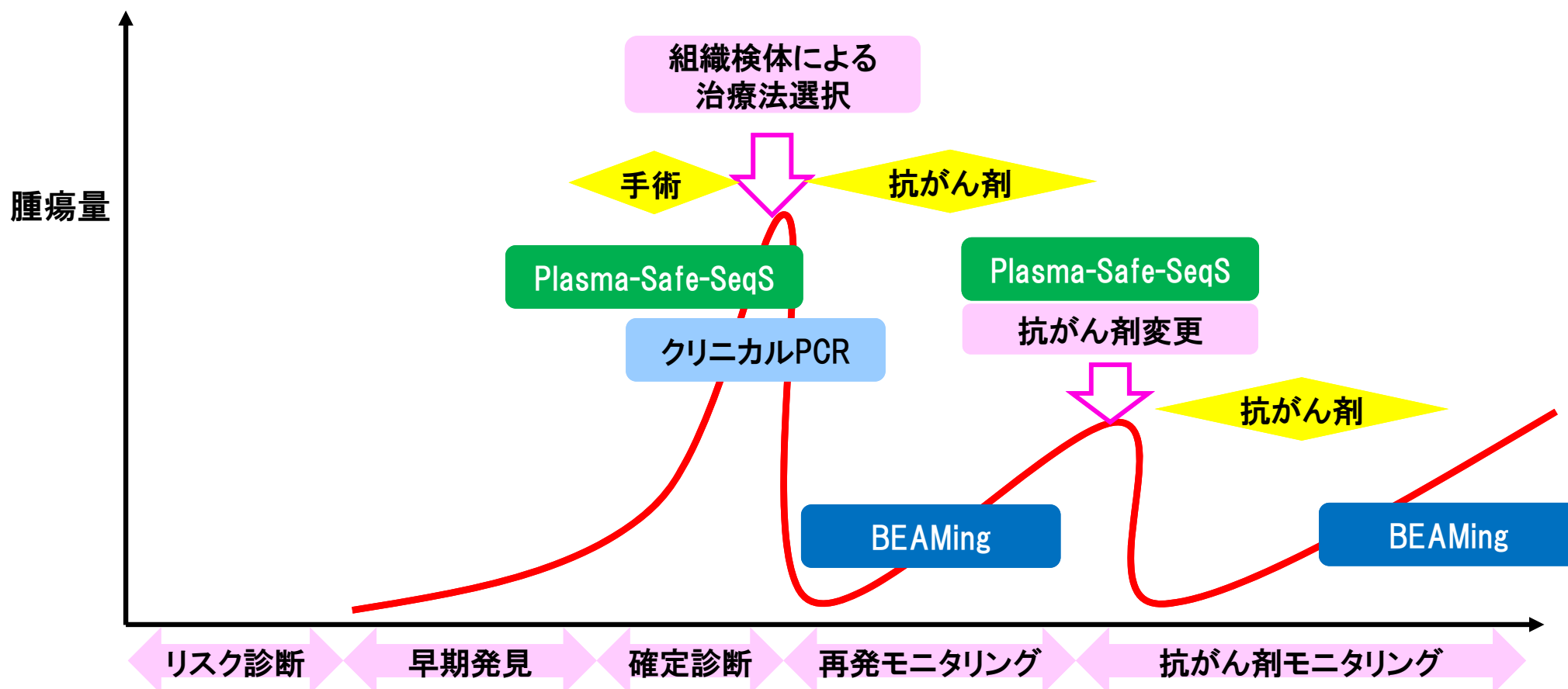
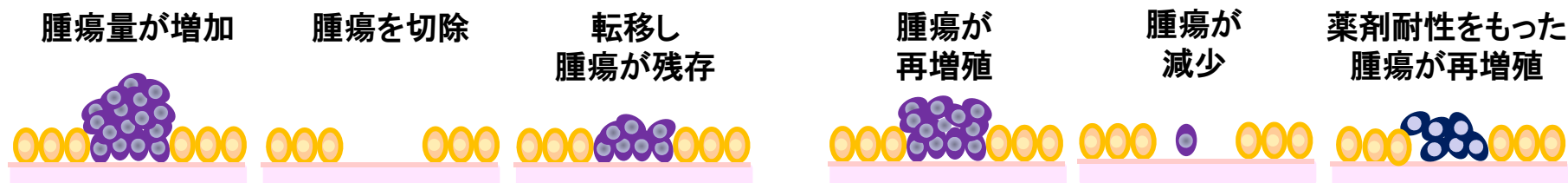
次世代シーケンサー(NGS)の高感度化を実現する前処理技術

【Plasma-Safe-SeqS技術の原理】



遺伝子プラットフォームの住み分け

がんの場合



We Believe the Possibilities.

シスメックス株式会社

＜お問合せ先＞

シスメックス株式会社

コーポレートコミュニケーション本部

IR・広報部

電話:078-265-0500

メールアドレス:info@sysmex.co.jp

www.sysmex.co.jp