



第 15 回技術説明会

2018年3月9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と今後の取り組み

取締役 専務執行役員
浅野 薫

3. 技術開発の進捗報告

(1) ゲノム医療の進展とシスメックスの取り組み

技術戦略本部長

(2) ① BEAMing技術の自動化技術(OncoBEAM3.0)

辻本 研二

② Plasma-Safe-SeqS技術

③ クリニカルPCR

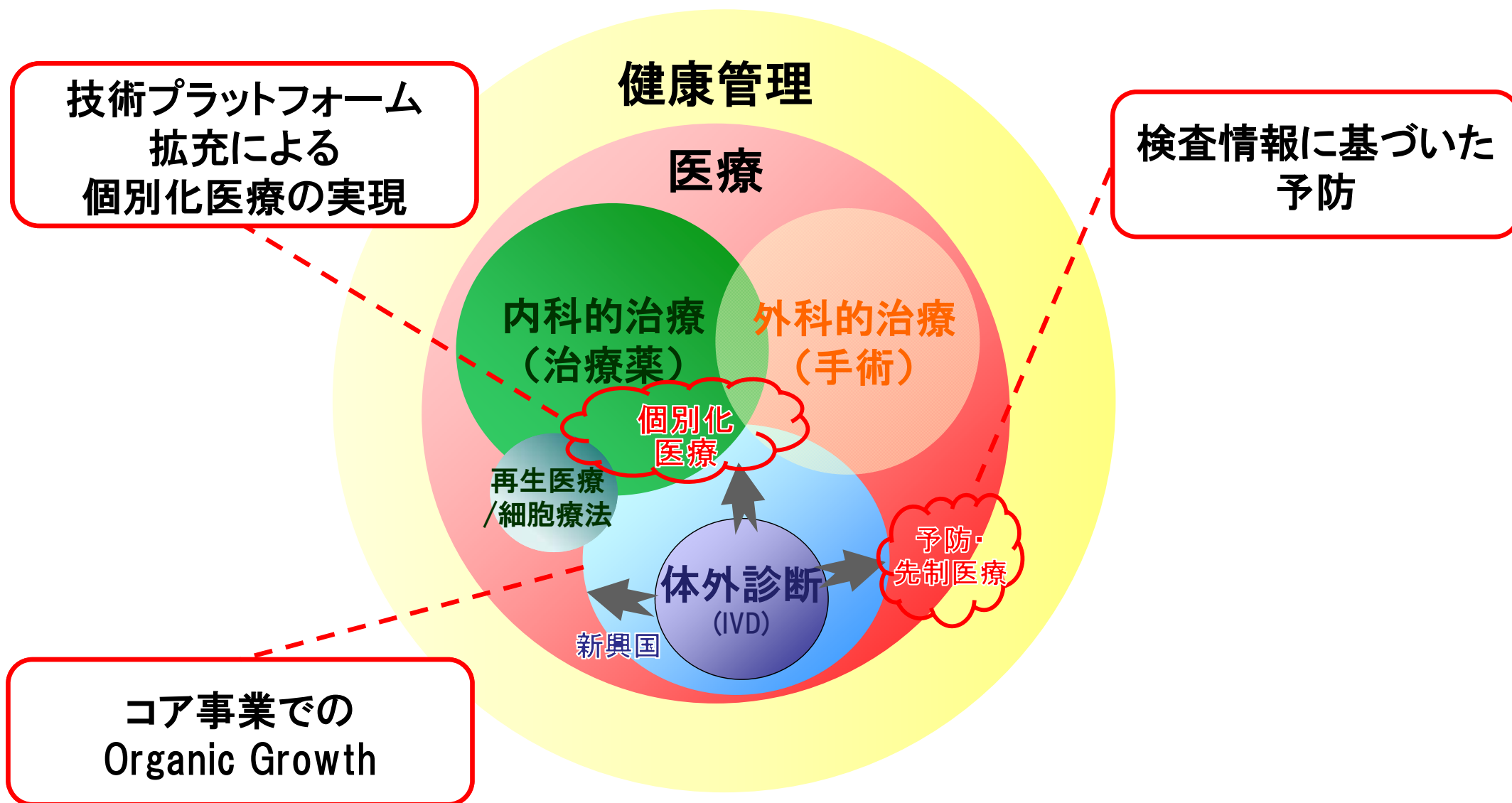
④ MI-FCM

⑤ アルツハイマーへの取り組み

2. 技術戦略の進捗状況と今後の取り組み

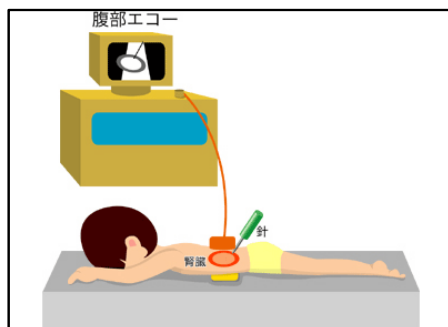
取締役 専務執行役員 浅野 薫

ヘルスケア



リキッドバイオプシー

【従来】



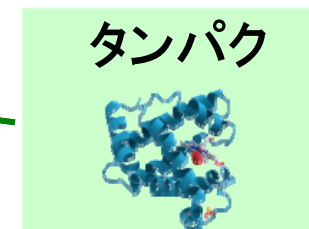
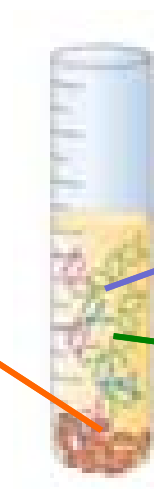
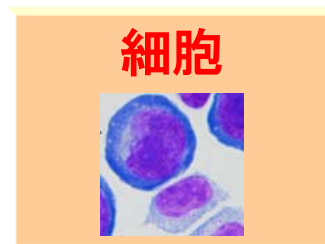
患部組織を直接分析

組織分析(Biopsy) から
血液分析(Liquid Biopsy) へ

【将来】



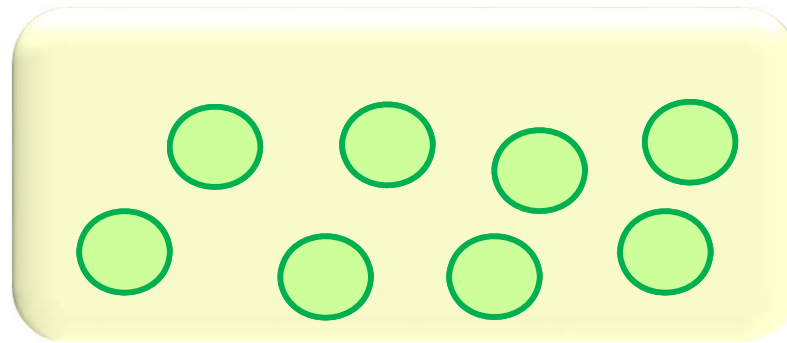
血液(体液)中に漏れ出た
疾患由来成分を分析



従来よりも、100～1,000倍の高感度検出が必要

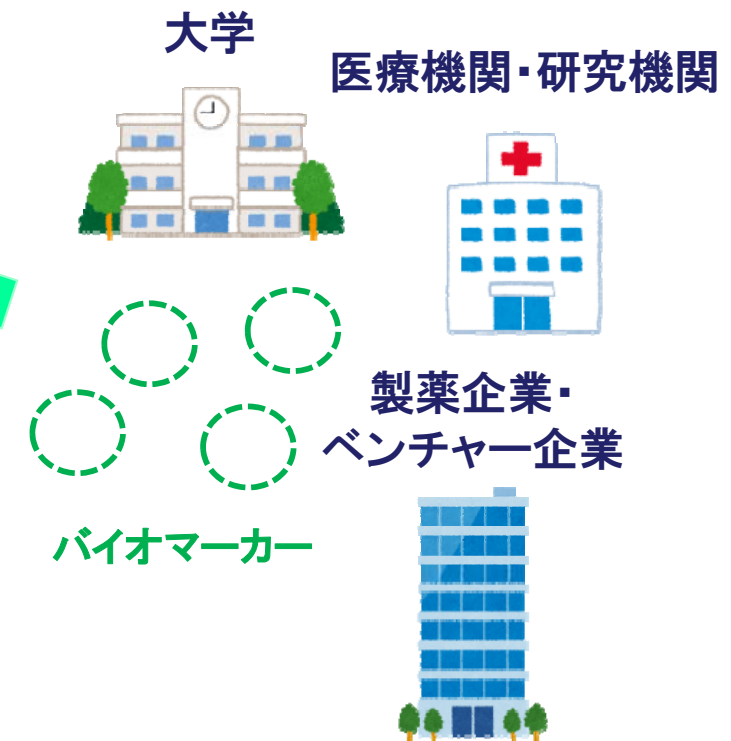
まず**技術プラットフォーム**を確立し、オープンイノベーションを推進して、臨床価値の高いアプリケーション開発を行う

②アプリケーション



+

①技術プラットフォーム



技術プラットフォームの拡充※

Step2: 独自のリキッドバイオプシー技術で個別化医療を牽引

Plasma-Safe-SeqS

OncoBEAM[®]

MI-FCM(CTC)



開発中

iCT-HISCL
(超高感度HISCL)



超解像顕微鏡



Step1: 顕在化しつつある市場を獲得

クリニカルPCR



クリニカルシーケンス
(ゲノム医療)

MI-FCM(フローFISH)



クリニカルFCM

HISCL[®] (新規マーカー)



OSNA[®]
(遺伝子増幅)



遺伝子測定
プラットフォーム

XN、UF
(FCM)



細胞測定
プラットフォーム

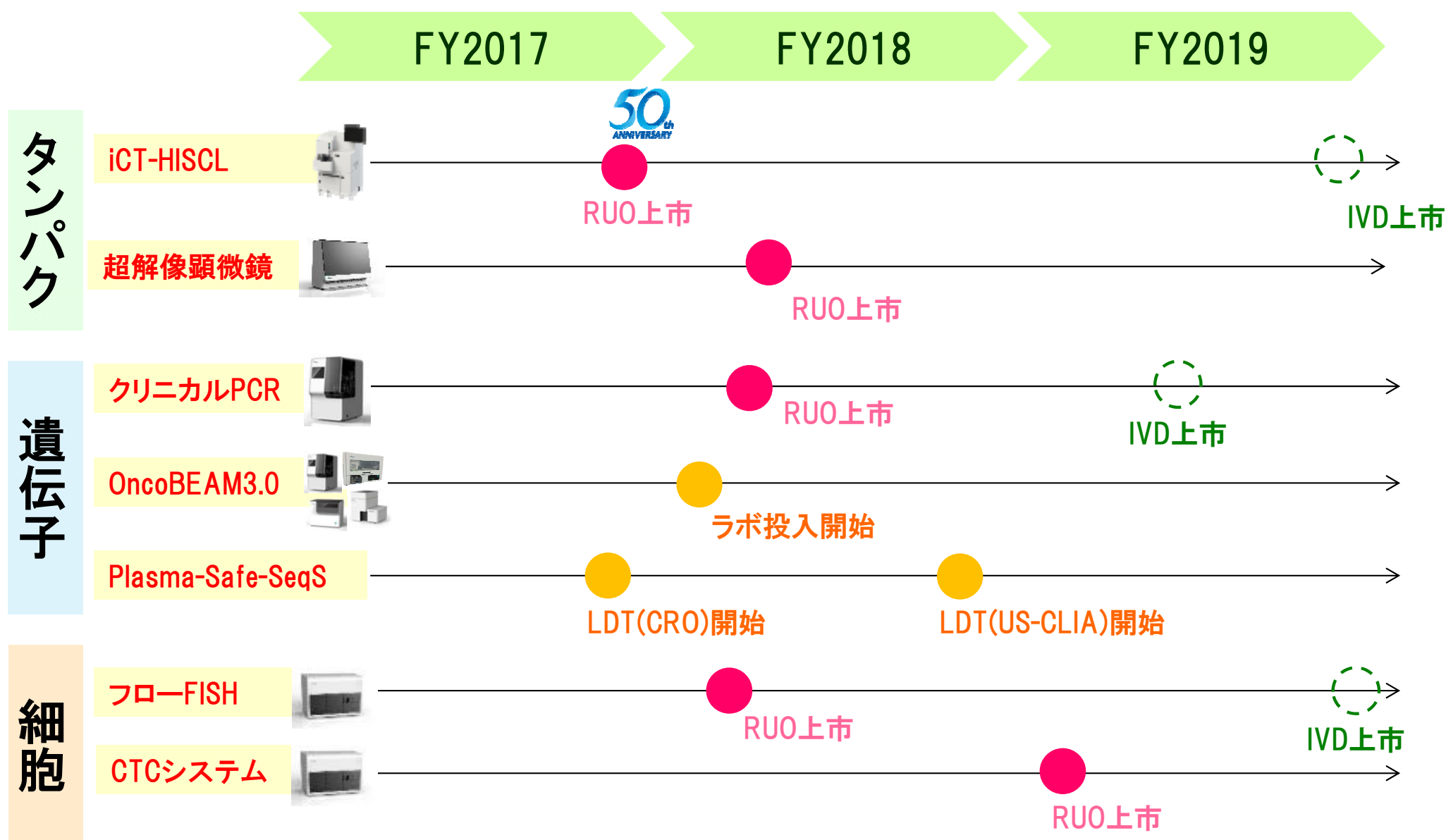
HISCL[®]
(化学発光)



タンパク測定
プラットフォーム

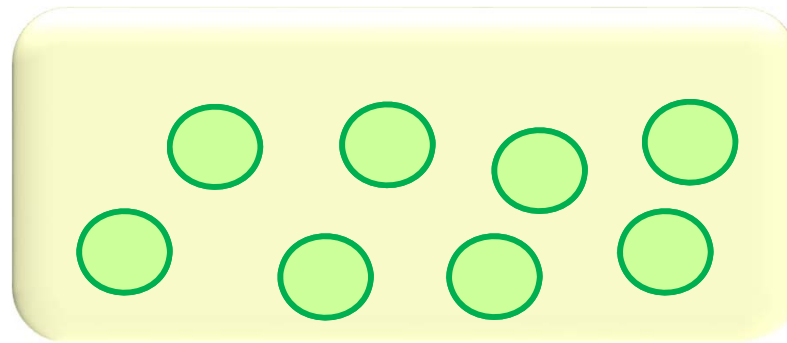
※ 事業化ステップにて再整理

技術プラットフォームの上市計画



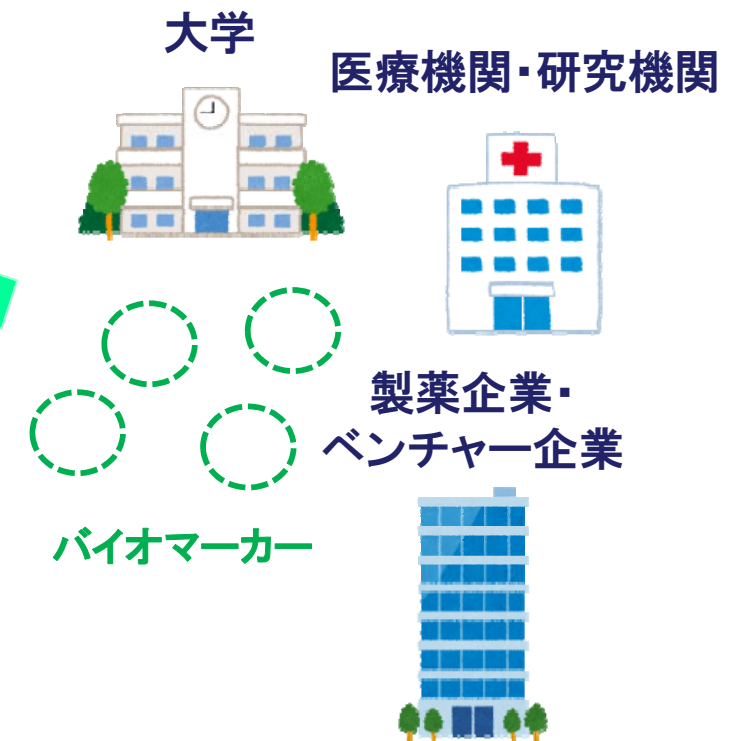
まず技術プラットフォームを確立し、顧客との協創プロセスを推進して、臨床価値の高いアプリケーション開発を行い、事業化する

②アプリケーション



+

①技術プラットフォーム



事業化に向けた研究開発戦略

戦略①顧客との協創プロセスによるアプリケーション開発



市場認知・顕在化プロセス
(顧客との協創プロセス)

収穫プロセス

RUO
LDT(CRO)

IVD

対象セグメント

対象市場

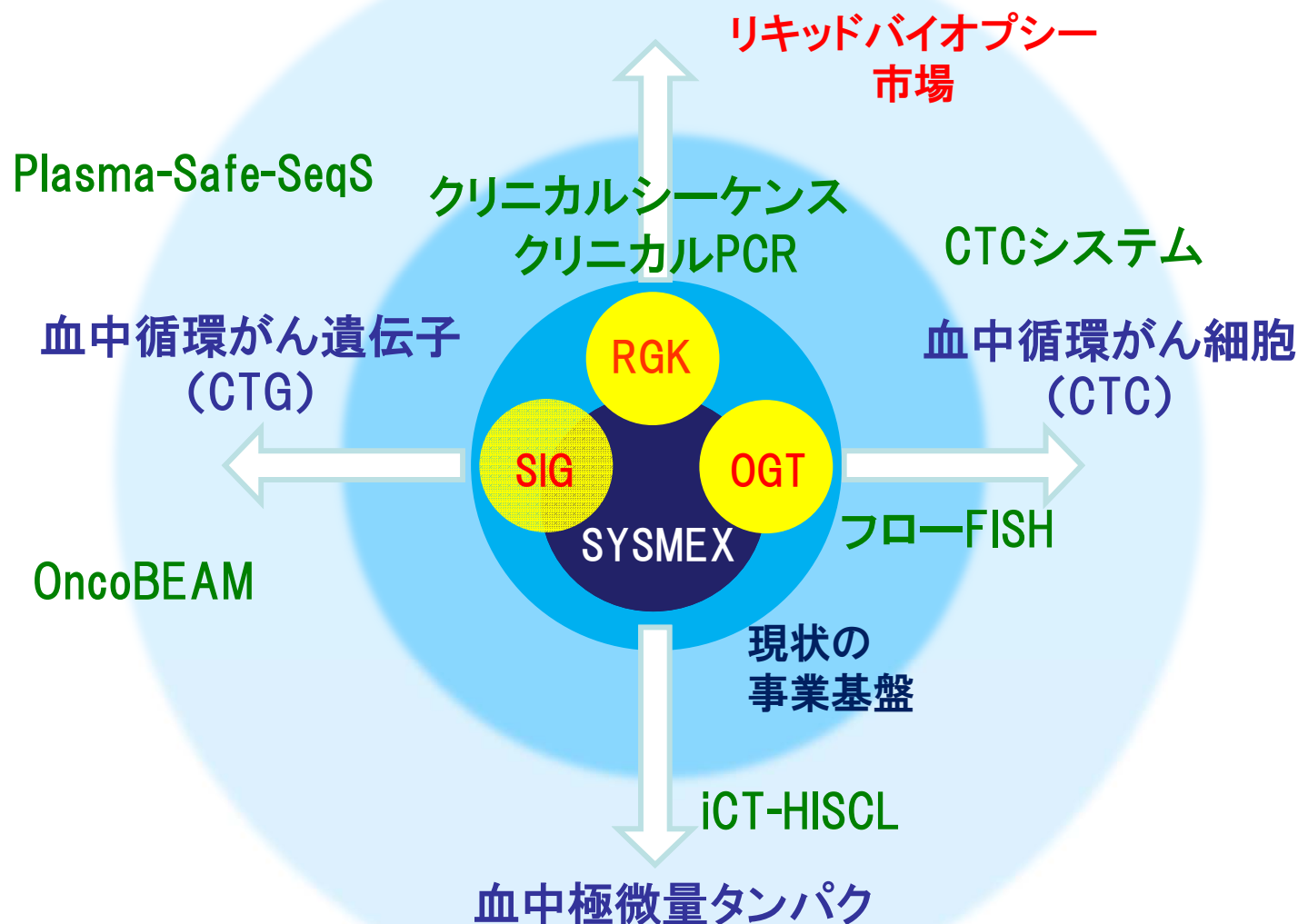
新セグメント

対象市場

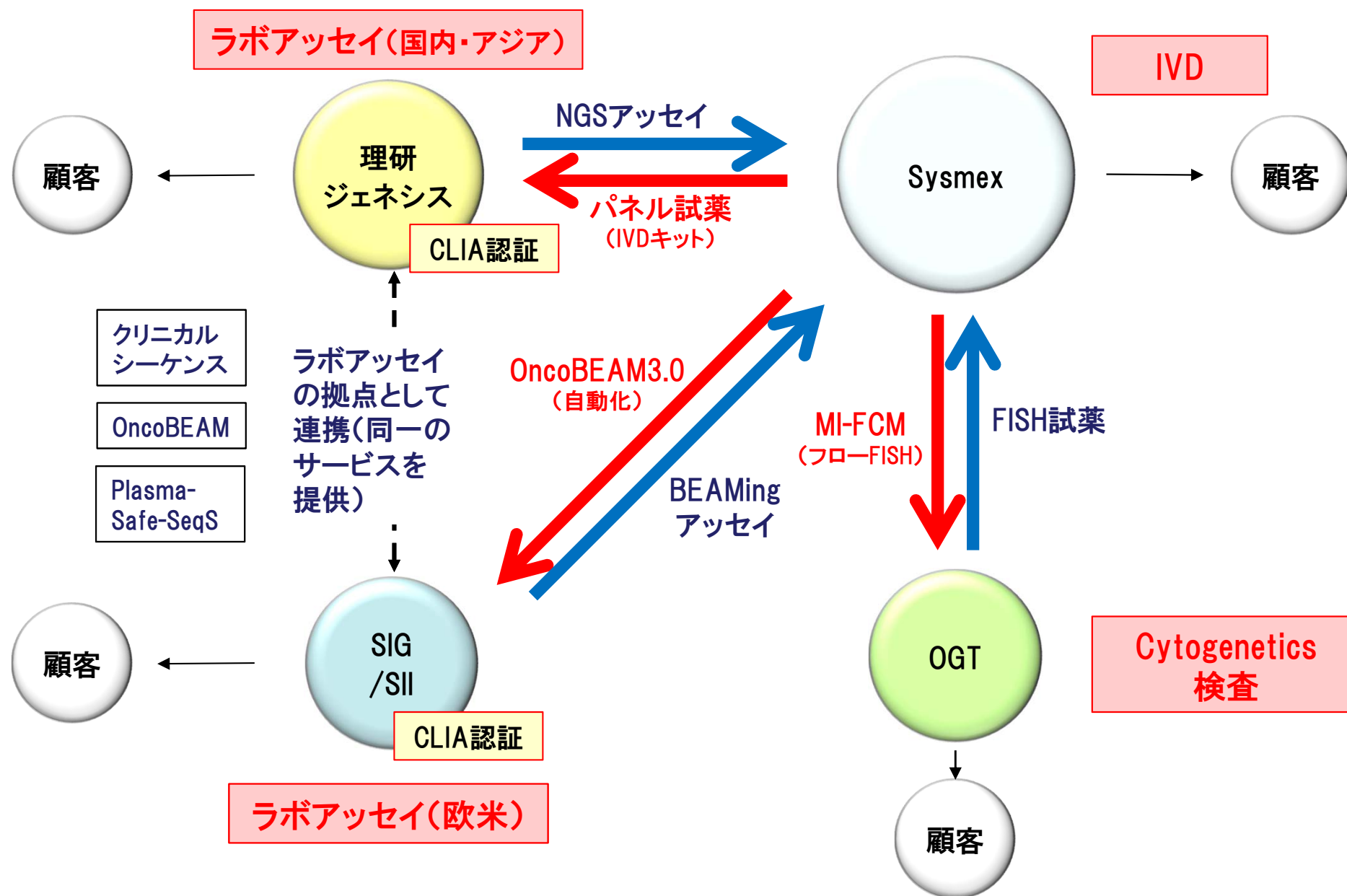
新セグメント



戦略②グループ会社とのシナジーを活かす

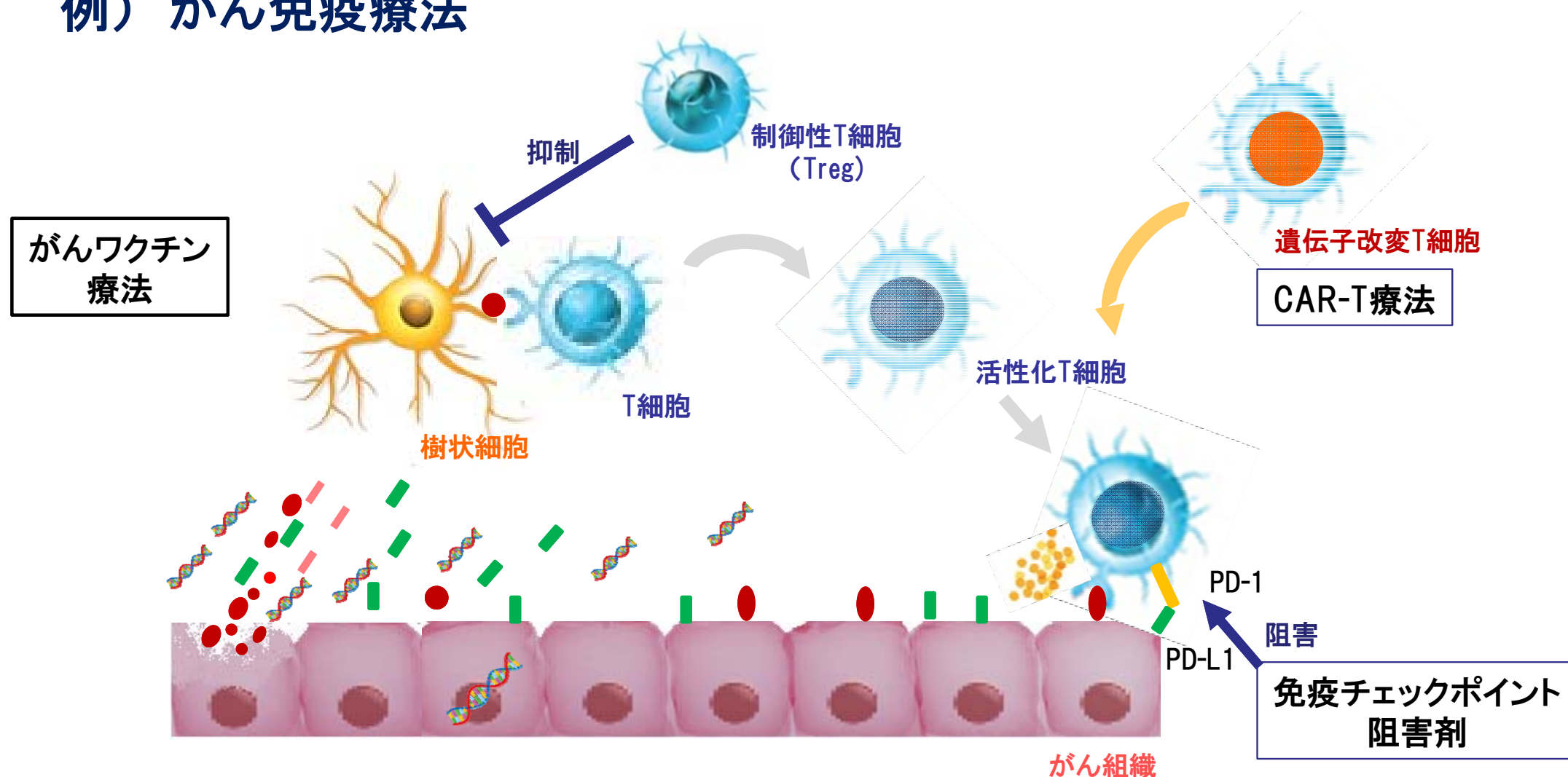


戦略②グループ会社とのシナジーを活かす



戦略③遺伝子・細胞・タンパクのPFを持つ強みを活かす

例) がん免疫療法



正確な診断には細胞・遺伝子・タンパクの統合的解析が必要

事業化に向けたアプリケーション開発

固形がん

RAS

BRAF

EGFR

OncoBEAM[®]



固形がん

RAS

BRAF

EGFR

クリニカルPCR



遺伝子測定
プラットフォーム

MI-FCM
(CTCシステム)



移植検査

骨髄移植

白血病

BCR-ABL

PML-RAR α

• •

MI-FCM
(フローFISH)



細胞測定
プラットフォーム

HDL機能

アルツハイマー

タウ

A β

iCT-HISCL
(超高感度HISCL)



免疫チェックポイント阻害剤
PD-1/PD-L1/CTLA-4

肝がん再発
AFP/PIVKA-II/GPC3

HISCL[®]
(新規マーカー)



タンパク測定
プラットフォーム

将来に向けて

◆ 新たな検査法

- ✓ エクソソーム測定技術(株式会社JVCケンウッドとの共同開発)

◆ 予防・先制医療

- ✓ コンパクト免疫装置の開発
- ✓ 人工知能等を用いた疾病予知法の開発(SFRCラボ)

◆ 再生医療・細胞療法

- ✓ 株式会社メガカリオンへの出資
- ✓ 他家iPS細胞由来 網膜色素上皮細胞(RPE細胞)の移植前免疫反応検査法に関する共同研究開発
(株式会社ヘリオス、大日本住友製薬株式会社)

3. 技術開発の進捗報告

技術戦略本部長 辻本 研二

- (1) ゲノム医療の進展とシスメックスの取り組み
- (2) 技術開発の進捗
 - ① BEAMing技術の自動化技術(OncoBEAM3.0)
 - ② Plasma-Safe-SeqS技術
 - ③ クリニカルPCR
 - ④ MI-FCM
 - ⑤ アルツハイマーへの取り組み

(1) ゲノム医療の進展とシスメックスの取り組み

ゲノム医療とは

■ 従来の検査(CDx)



特定の遺伝子変異



特定の治療薬

■ パネル検査

ATGATGATACTGGGTAAAGCCGGG
AATACCATTCGGAATAATTTAAGT
TCATTAGCAAAGGTGCTGCAACAA
AAGAGAGATGCAGTAAAACTGGG
CACGGCTTATTCGGTAACAAGCTC
TTGGGAAGAGACGTGTATCTGCTG
GTCCATAACTACGAAGTCATGTCG
AACACCAATGGAGGCCCTATTATA

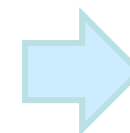
遺伝子プロフィール



治療法選択に
資する情報を提供
(マルチCDx
ではない)



エキスパートパネル



治療薬選択
(適用外使用を含む)

ゲノム医療の実装に向けた国の動き

■ 臨床実施に向けた2018年度体制整備

2017年度後半

2018年度

2019年度以降

拠点施設
整備

がんゲノム医療中核
拠点病院等の考え方・
施設選定要件設定

がんゲノム医療中核拠
点病院・がんゲノム医療
連携病院の施設選定

パネル検査等に関するガイダンス作成

要件・実施施設・
体制等の見直し、
実施施設の拡大

ゲノム
検査

パネル検査プロトコル等
確定・各種標準手順書
(SOP)準備

研究倫理審査
委員会申請

承認

先進医療申請

承認

先進医療公示

パネル検査先進医療の開始・実施

パネル検査
薬事承認

新たな先進医療の実施

ゲノム
情報管理
センター

臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

がんゲノム情報管理センター稼動準備・
治療情報一元化等の準備

がんゲノム情報管理センター稼動

研究開発

がんゲノム医療や免疫療法に関連する医師主導を含む治験・先進医療の推進
新薬やリキッドバイオプシー等の開発推進

厚生労働省「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書 概要」より一部改変

最近のアップデート

拠点施設
整備

がんゲノム医療中核拠点病院
11施設が決定
(連携拠点は100施設程度)

ゲノム
検査

国立がん研究センターより
先進医療B申請

対象:

- ・ 16歳以上
- ・ 治療切除不能
または再発病変を有する
 - 原発不明がん
 - 標準治療終了、
終了見込みの固形がん



NCC オンコパネルを
用いた遺伝子解析

予定症例数: 205症例～350症例



対象症例数は約4万症例／年と推定

厚生労働省「第6回ゲノム情報等を用いた
医療等の実用化推進タスクフォース」資料より

NCCオンコパネルとは

国立がん研究センターが開発した遺伝子診断パネル

114変異・増幅遺伝子(全エクソン)								12融合遺伝子
ABL1	CRKL	ENO1	GNAS	MAP2K2/ MEK2	NOTCH2	POLD1	SMAD4	AKT2
ACTN4	BCL2L1/BIM	EP300	HRAS	MAP2K4	NOTCH3	POLE	SMARCA4/ BRG1	ALK
AKT1	BRAF	ERBB2/HER2	IDH1	MAP3K1	NRAS	PRKCI	SMARCB1	BRAF
AKT2	BRCA1	ERBB3	IDH2	MAP3K4	NRG1	PTCH1	SMO	ERBB4
AKT3	BRCA2	ERBB4	IGF1R	MDM2	NTRK1	PTEN	STAT3	FGFR2
ALK	CCND1	ESR1/ER	IGF2	MDM4	NTRK2	RAC1	STK11/LKB1	FGFR3
APC	CD274/PD-L1	EZH2	IL7R	MET	NTRK3	RAC2	TP53	NRG1
ARAF	CDK4	FBXW7	JAK1	MLH1	NT5C2	RAD51C	TSC1	NTRK1
ARID1A	CDKN2A	FGFR1	JAK2	MTOR	PALB2	RAF1/CRAF	VHL	NTRK2
ARID2	CHEK2	FGFR2	JAK3	MSH2	PBRM1	RB1		PDGFRA
ATM	CREBBP	FGFR3	KDM6A/UTX	MYC	PDGFRA	RET		RET
AXIN1	CTNNB1/ b-catenin	FGFR4	KEAP1	MYCN	PDGFRB	RHOA		ROS1
AXL	CUL3	FLT3	KIT	NF1	PIK3CA	ROS1		
BAP1	DDR2	GNA11	KRAS	NFE2L2/Nrf2	PIK3R1	SETBP1		
BARD1	EGFR	GNAQ	MAP2K1/ MEK1	NOTCH1	PIK3R2	SETD2		

FFPE組織DNAを用いて遺伝子変異・増幅・融合を検出

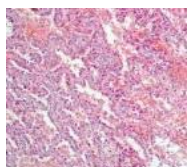
クリニカルシーケンス検査

ゲノム医療におけるクリニカルシーケンスとは
がんなどの疾患の診断・治療・予防のために、疾患関連遺伝子を網羅的に解析すること

精度保証下



試料



遺伝子パネル



検査対象となる疾患関連
遺伝子領域を増幅



DNAシーケンサー



AGAAGCACCTGGAGA
ACTCATG.....

TGCACACATTGACTT
ACCCACT.....

遺伝子配列を解析



解析用プログラム

参照・判定



データベース



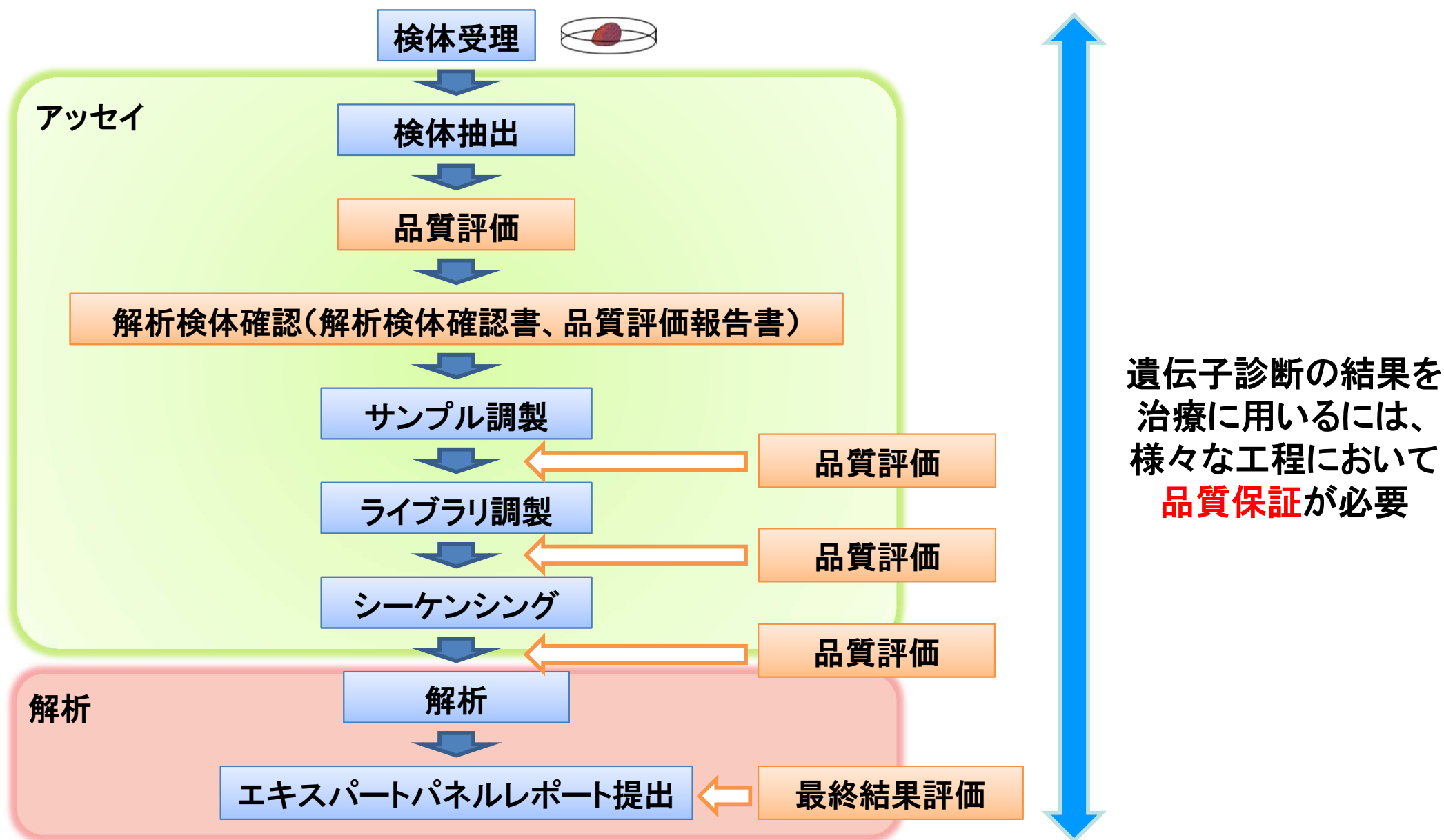
疾患関連遺伝子の異常を検出し、
結果をレポートとして出力

個々の患者に対する
**最適な治療法、
治療方針**を選定



専門家(医師・生命倫理・遺伝カウンセラーなど)によるレポート解析

クリニカルシーケンス検査における品質保証

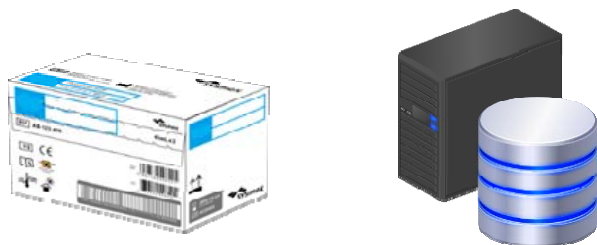


シスメックスグループの強み

IVD化



- 遺伝子パネル・解析プログラムの品質担保(IVD品質)



受託サービス



- 測定プロトコルの品質担保
- 薬事申請内容に準じた検査の提供



高品質な
クリニカルシーケンス
検査を実現

将来のゲノム医療に向けての研究開発

関係会社とのシナジーを活かして、リキッドバイオプシー技術の開発を推進

■ Plasma-Safes-SeqS (Sysmex Inostics)

後ほど詳細についてご説明

■ 前処理技術 FlowBait (Oxford Gene Technology)



次世代シーケンサーの前処理において、標的の核酸を濃縮する技術
⇒迅速かつ正確な反応を実現

(2) 技術開発の進捗

① BEAMing技術の自動化技術(OncoBEAM3.0)



＜手法＞

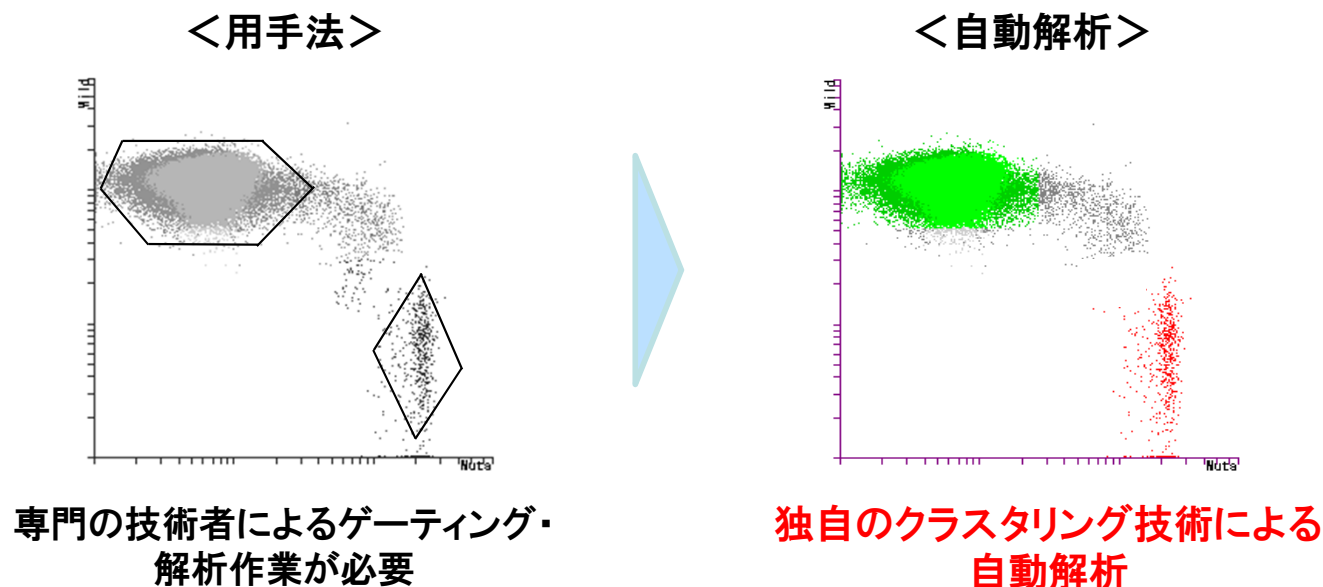


＜自動化＞

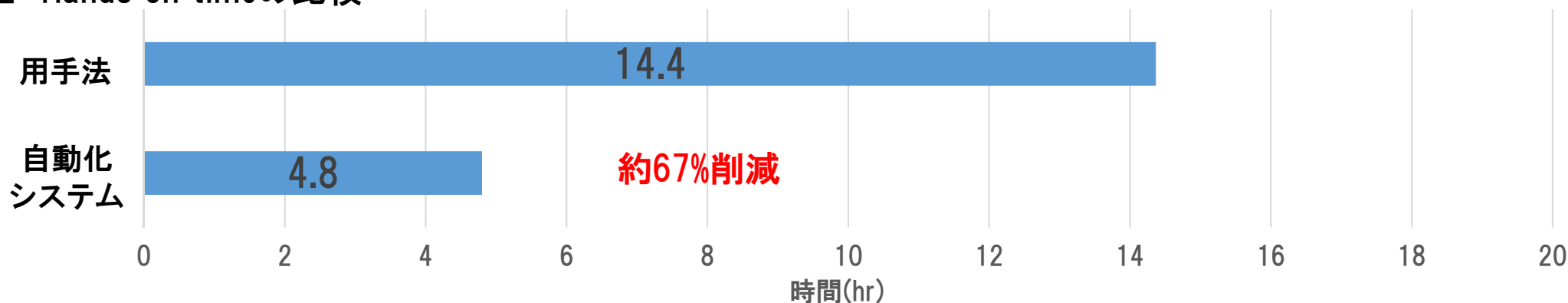


①BEAMing技術の自動化技術(OncoBEAM3.0)

■ 自動解析ソフトウェアの開発



■ Hands-on timeの比較



自動化システムを当社ラボに導入し、簡便化・効率化を実現

①BEAMing技術の自動化技術(OncoBEAM3.0) BEAMing検査の臨床有用性



OncoBEAM ctDNAモニタリング検査が、画像診断より早期に再発を検出できる可能性

対象:EGFR T790M変異陽性症例(7例)

画像診断:

6ヶ月目までは8週間ごと、
それ以降は12週間ごとにCTを撮像



画像診断にて癌進行確認

平均31.7週目



EGFR-TKI治療

4週目 8週目 ...

OncoBEAM:
4週間ごとに採血
(EGFR-TKI治療に準拠)

平均 23.6 週目

EGFR T790M 遺伝子変異を
血漿中で検出

OncoBEAM EGFR T790M
遺伝子変異検査が
画像診断よりも**平均約8週間**
早期に進行再発検出

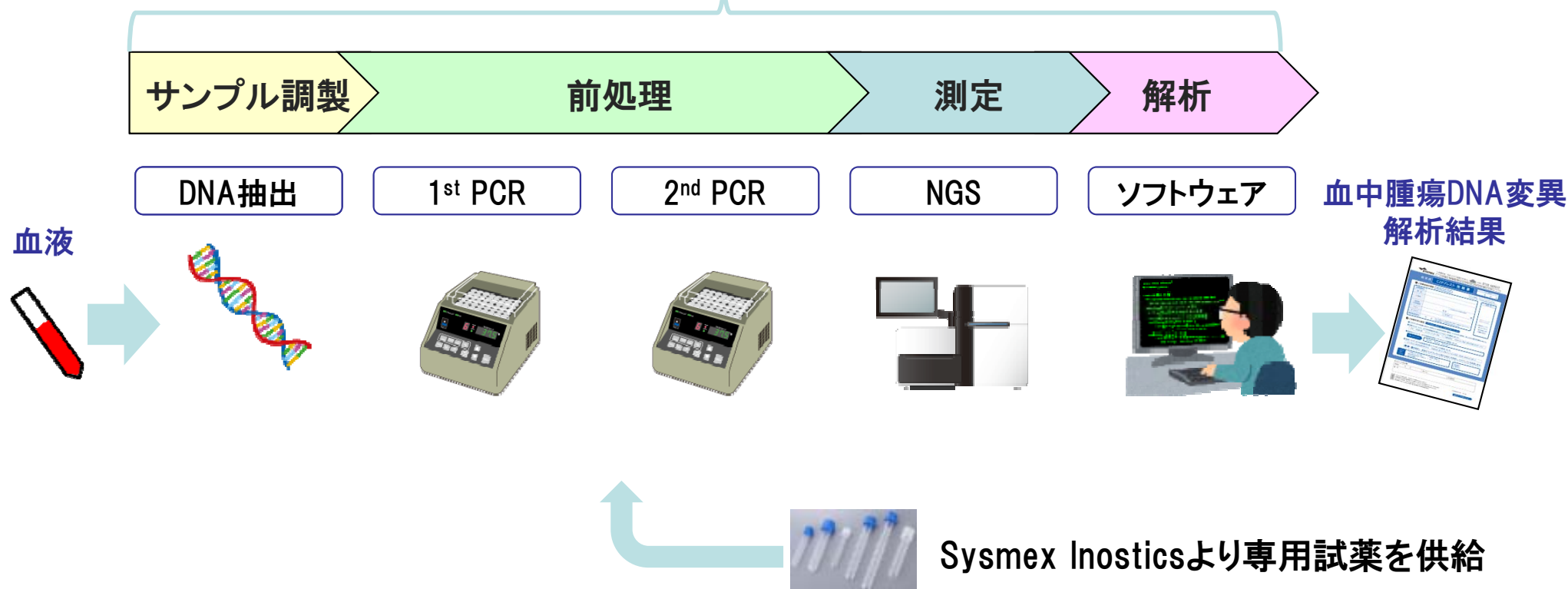
2017年10月 第18回国際肺癌学会(IASLC)にて、Garrido Pら発表
“LungBEAM: A prospective multicenter trial to monitor EGFR
mutations using BEAMing technology in Stage IV NSCLC EGFR +
patients” から図表改変

②Plasma-Safe-SeqS技術

血液中の希少な遺伝子を検出するPlasma-Safe-SeqS技術



理研ジェネシス・イノベーションゲノムセンターで実施



②Plasma-Safe-SeqS技術

動画

◆Web掲載場所

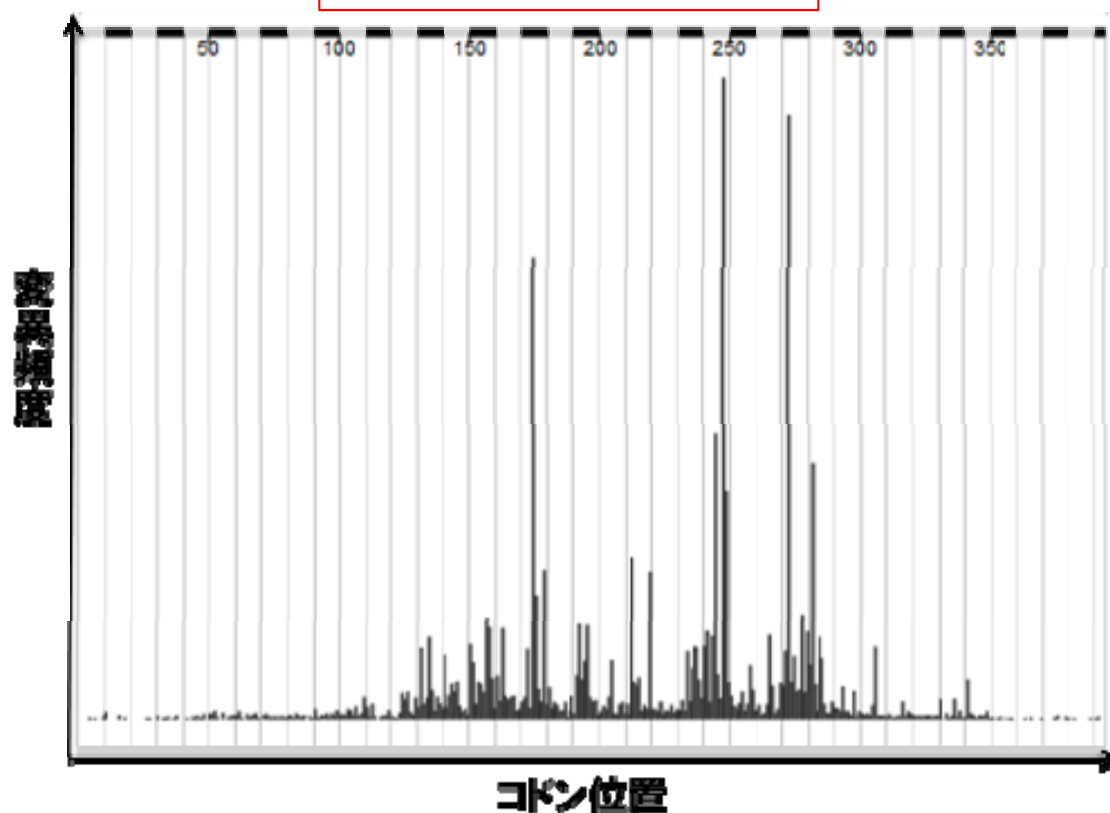
Sysmex Webサイト＞ 研究開発＞ シスメックスの技術＞ 遺伝子測定技術

<http://www.sysmex.co.jp/rd/technologies/gene.html>

②Plasma-Safe-SeqS技術

0.06%の超高感度測定を実現、研究用ラボアッセイ事業を開始

P53がん抑制遺伝子



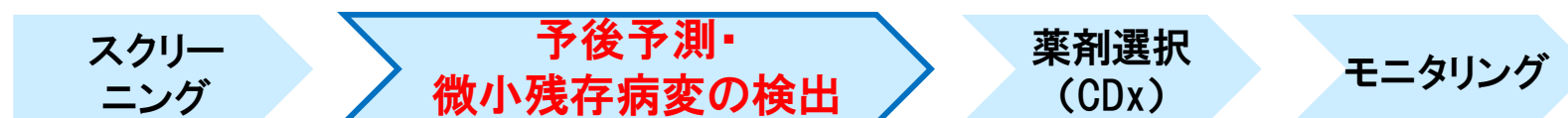
P53遺伝子の様に多数のコドンに変異が発生し、出現パターンが多様である遺伝子変異の特定には網羅的な遺伝子検索が可能なPlasma-Safe-SeqS技術が有用

多くの癌種でみられるTP53遺伝子検査サービスを開始、大学等の研究機関から受注中

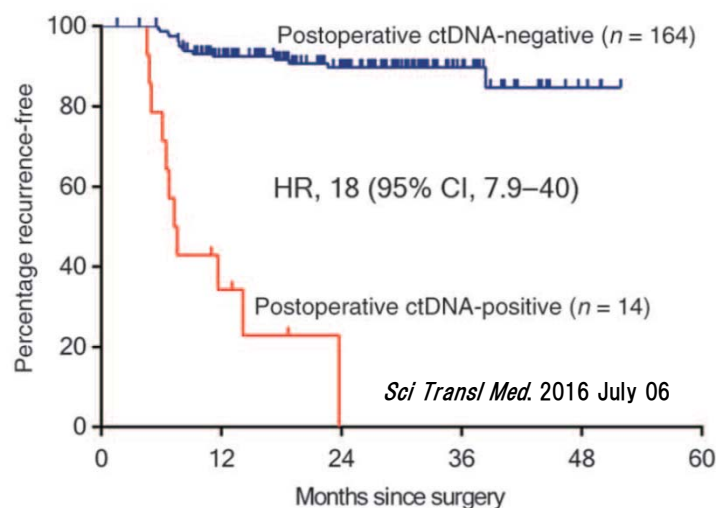
②Plasma-Safe-SeqS技術

予後予測・微小残存病変を検出するパネルの開発を推進中

■ がん切除後の治療フロー



■ 大腸がんにおけるエビデンス



ctDNA (-)
3y Relapse-Free
Survival 90%

ctDNA (+)
3y Relapse-Free
Survival 0%

対象:

大腸がんステージⅡで手術を受けた患者で
術後補助化学療法を未実施の178名

結果:

- ①ctDNAの変異なし(164名)、変異あり(14名)
- ②変異なしの術後3年無再発生存は90%
変異ありは0%

PSS技術を用いた高感度ctDNA変異検出により、ステージⅡの患者の予後予測が可能

③ クリニカルPCR

【遺伝子検査の課題】

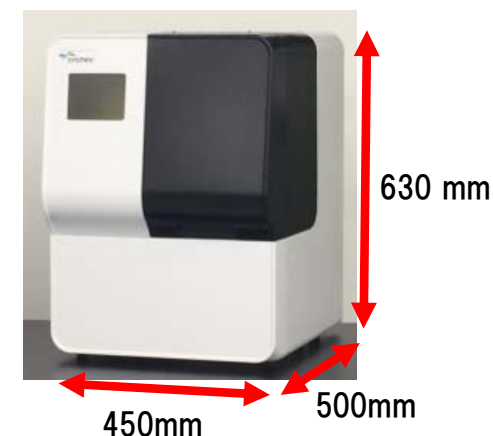
作業が煩雑(マニュアル作業が多い)なため、病院の検査室では実施が難しい



【クリニカルPCRのコンセプト】

病院の検査室で実施可能な遺伝子検査システム

- ・ 前処理～検出～結果報告まで全自動化
- ・ 高感度検出 (10^6 copyのWTに対して0.1%のMut)
- ・ 精度保証
- ・ 臨床に有用なマーカーセット
- ・ マルチプレックスアッセイ
- ・ コンパクト



RUO製品として2018年度1Q上市

③ クリニカルPCR

動画

◆ Web掲載場所（2018年1Q 掲載予定）

Sysmex Webサイト＞ 研究開発＞ シスメックスの技術＞ 遺伝子測定技術

<http://www.sysmex.co.jp/rd/technologies/gene.html>

③ クリニカルPCR 性能評価結果

EGFRパネルの開発が完了

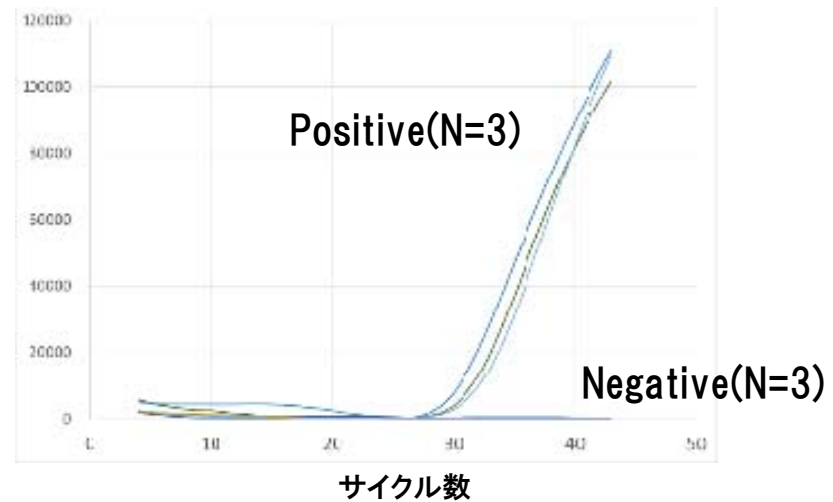


EGFRパネル

Exon	変異
18	G719X
19	Deletions
20	S768I
20	Insertions
20	T790M
21	L858R
21	L861Q

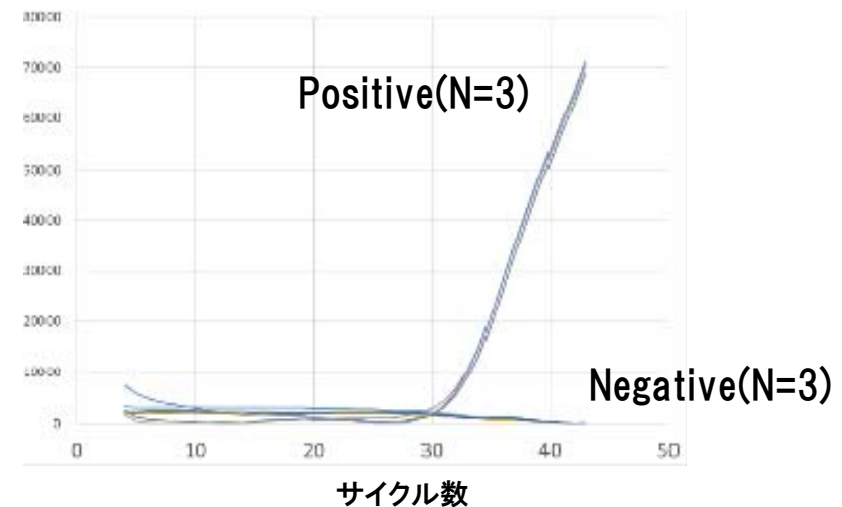
Deletion

蛍光値



L858R

蛍光値



④MI-FCM

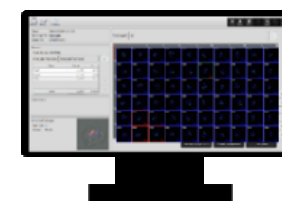
➤ FISH検査



FISH試薬



MI-FCM



フローFISH用ソフトウェア

FISH検査市場のゲームチェンジャーへ → RUO製品として2018年1Q上市

➤ CTC検査



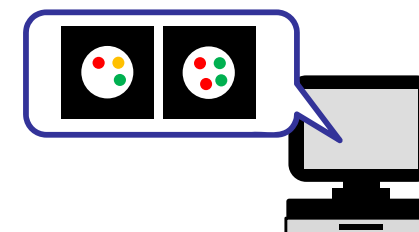
細胞分離濃縮装置



FISH試薬(CTC用)



MI-FCM



CTC用ソフトウェア

CTC測定で、リキッドバイオプシー市場を開拓

④MI-FCM

動画

◆Web掲載場所

Sysmex Webサイト＞ 研究開発＞ シスメックスの技術＞ 細胞測定技術

<http://www.sysmex.co.jp/rd/technologies/cell.html>

④MI-FCM(フローFISHシステム) アプリケーション例

既存FISH検査の置き換えにより早期に市場導入

白血病領域

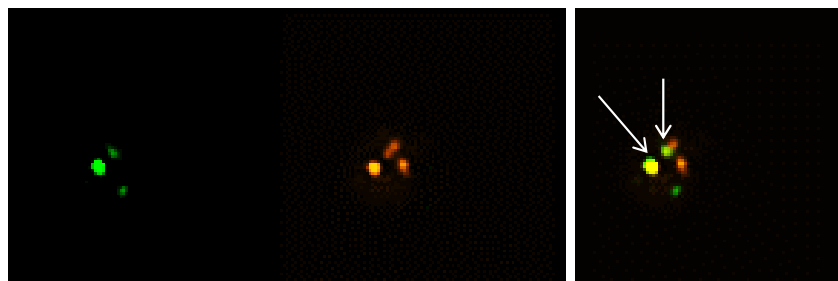
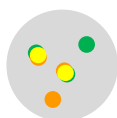
BCR-ABL

BCRch

ABLch

合成

陽性



矢印:融合点

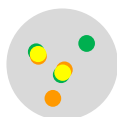
PML-RAR α

PMLch

RAR α ch

合成

陽性



矢印:融合点

その他複数の白血病関連項目を検討中

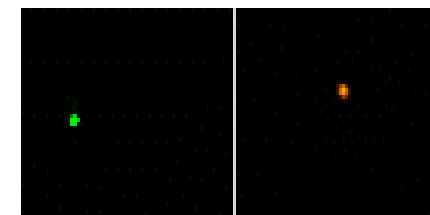
骨髄移植

XY(異性間BMT※)

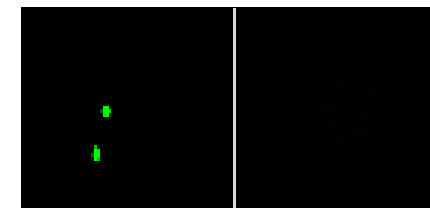
Xch

Ych

男性



女性



※異性間骨髄移植後のドナー細胞の生着および再発による
レシピエント細胞の早期発見などを調べる検査

OGT社が保有するFISHプローブを用いて
既存FISH検査の簡便化・高精度化を実現

④MI-FCM(フローFISHシステム) アプリケーション例

フローFISHの特性を活かした独自のアプリケーションを開発中

■ 多発性骨髄腫診断FISH検査

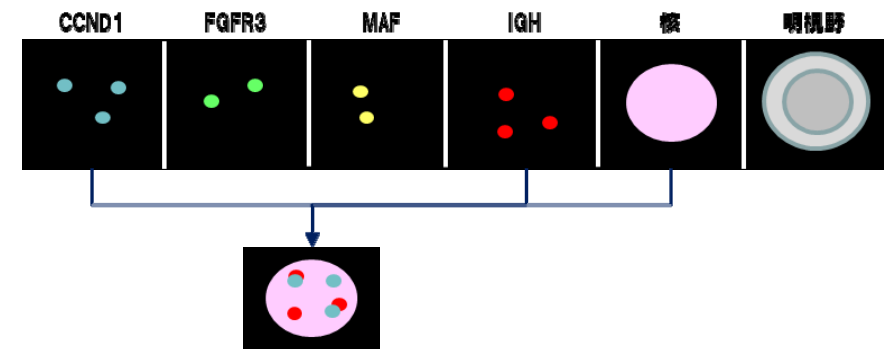


- ✓ 複数遺伝子異常の同時判定が煩雑、確定診断までに複数回の検査が必要
- ✓ 診断に専門的な技術が必要
- ✓ 検査者の負担が大きい

フローFISHシステム & 同時測定用の専用試薬



- ✓ **複数遺伝子異常を一度に検査可能**
- ✓ 検査の標準化が可能
- ✓ 検査者の負担軽減



大学と臨床検体を用いた評価を実施中

⑤アルツハイマーへの取り組み

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

- ・ $A\beta$ (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



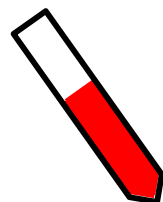
- ✓ 高コスト
- ✓ 施設が限定的

< 髄液検査 >



- ✓ 侵襲性が高い

< 血液検査 >



血液中 $A\beta$ 量 : 髄液 $A\beta$ 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

量的解析



iCT-HISCL



構造的解析



超解像顕微鏡

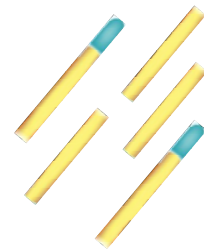
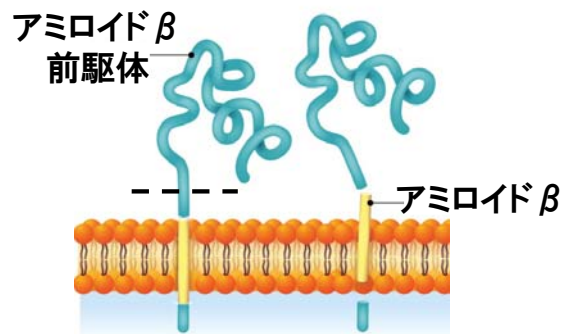


グッドデザイン金賞受賞

エーザイ株式会社との共同開発に活用

⑤アルツハイマーへの取り組み 他技術との比較

アルツハイマー発症メカニズム (アミロイド仮説)



アミロイドβ
モノマー



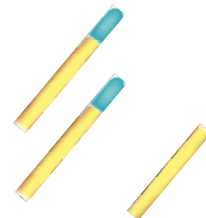
病因分子

アミロイドβ凝集体
オリゴマー、フィブリル



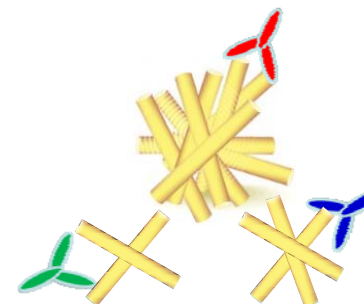
神経細胞障害

アミロイドβ
アミノ酸配列異常



質量分析システム

アミロイドβ
構造体異常



iCT-HISCL
(超解像顕微鏡)

END

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