

PRESS RELEASE

2022年1月17日

理化学研究所

大阪大学

東京工業大学

甲子園大学

乳がん術中迅速診断多施設臨床研究を行う共同研究を開始

ー生体内合成化学の研究から臨床現場での開発へー

理化学研究所（理研）開拓研究本部田中生体機能合成化学研究室の田中克典主任研究員（東京工業大学物質理工学院応用化学系教授）らの共同研究グループ[※]は、独自に開発したがん細胞組織染色試薬が体外診断医薬品として承認されることを目指し、この度、臨床研究を臨床病院、臨床検査機器メーカー等と開始しました。

田中克典主任研究員らは、2018年にがん細胞の有無を特異的に蛍光染色できる検出プローブを開発し、乳がん手術で摘出した組織での識別を可能にしました^{注1)}。

今回、これまでの研究成果を発展させ、手術で摘出した組織切片標本の生組織を直接試薬で染色し、迅速にがん細胞の有無を測定する多施設臨床研究へ進めました。本研究は、理研、大阪大学、東京工業大学と甲子園大学のアカデミア間四者による共同研究です。さらに本研究により集計された結果をもとに、理研、大阪大学とシスメックス株式会社の三者で製品化に必要な課題の抽出、製品化に向けた計画策定に繋がります。臨床での性能やユーザビリティの評価を行うことで、臨床性能試験へのさらなる発展が期待できます。本研究により、体外診断医薬品への道筋をつけ、製品化を目指します。

簡易術中がん診断


Click to SENSE

今回共同研究グループが開発したがん細胞組織染色試薬「Click to SENSE」

注1) 2018年11月28日プレスリリース「有機合成反応で乳がん手術を改革」

https://www.riken.jp/press/2018/20181128_2/index.html

※共同研究グループ

理化学研究所 開拓研究本部 田中生体機能合成化学研究室
 主任研究員 田中 克典 (たなか かつのり)
 (東京工業大学 物質理工学院 応用化学系 教授)

大阪大学 大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科学講座
 教授 島津 研三 (しまづ けんぞう)
 助教 多根井 智紀 (たねい ともりのり)

東京工業大学 物質理工学院 応用化学系
 助教 アンバラ・プラディプタ (Ambara Pradipta)

甲子園大学 栄養学部 フードデザイン学科
 教授 盛本 浩二 (もりもと こうじ)

シスメックス株式会社
 技術戦略本部
 本部長 辻本 研二 (つじもと けんじ)
 診断薬エンジニアリング本部 遺伝子技術グループ
 部長 大東 元就 (だいとう もとなり)

1. 背景

これまで理研では、合成化学の研究として生体内で反応できる有機合成手法の開発を進めており、その研究の一つとして、酸化ストレスやがん細胞で有意に高く発生するアクロレイン^[1]を検出するアジド化合物^[2]を発見・開発してきました^{注2)}。これは、生体分子の検出や体内での薬合成の可能性を秘めており、高感度な診断や副作用の低い創薬につながると期待されます。

この成果をもとに、大阪大学大学院医学系研究科乳腺・内分泌外科学講座との共同研究に発展し、それまで乳がん手術中の病理診断に40分程度かかっていた切片標本染色を1分程度に短縮することに成功しました^{注1)}。手術執刀医の待ち時間短縮や全身麻酔状況下の患者負担を軽減できる、迅速・簡易・安価な世界基準の診断技術として活用を期待し、体外診断医薬品としての開発準備を進めてきました。

注2) 2016年4月12日プレスリリース「アクロレインの可視化に成功」
https://www.riken.jp/press/2016/20160412_2/

2. 研究手法

本研究における各機関の研究分担は以下のとおりです。
臨床試験名:「生細胞染色 CTS (Click-to-sense) 法を用いた乳がんの乳房温存手術の切除断端に対する術中迅速診断の確立」の実現可能性に関する多施設共同による臨床試験

研究分担:

理化学研究所	検出プローブの合成・提供、集計された研究の解析結果を用いた研究立案、データの解析
--------	--

大阪大学	多施設における術中迅速診断の臨床サンプルの集積・検出および解析 ^[3]
東京工業大学	検出プローブの合成・提供
甲子園大学	臨床サンプルを用いた検出画像の解析
シスメックス株式会社	本研究結果に基づく、体外診断医薬品化に向けた提案、製品化の計画検討

理研を中心とした本研究において、複数の臨床機関での診断検査研究に発展させ、医療機器メーカーの協力をもとに製品化を目指します。また、並行して人工知能（AI）を用いた画像診断の手法を開発することで、現状の乳がん手術手技を超える効率的な標準手法の確立を目指します。

今回、共同研究グループが開発したがん細胞組織染色試薬を「Click to SENSE」と名付け、その普及に努めていきます。



3. 今後の期待

本研究の成果によって、がん組織診断に病理医の主観ではなく、機械的迅速検査としての検出法を確立できます。またアクロレインについては、他がん組織においても発現していることから、他のあらゆるがん組織へ適用でき、がん手術や治療を改革する可能性を秘めています。今後も共同研究グループでは、理研における生体内での合成化学研究をもとに、がんのみならずさまざまな疾患の高選択的な診断や副作用のない治療の実現を目指し研究開発を進めていきます。

4. 補足説明

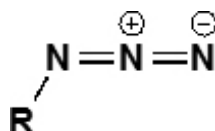
[1] アクロレイン

アルデヒド基が二重結合（または三重結合）と炭素-炭素結合を介してつながった構造を持つ化合物を不飽和アルデヒドといい、アルデヒド基につながる二重結合が、全て水素に置換されている分子がアクロレインである。不飽和アルデヒドは、アルデヒド基や二重結合の多数の部位で反応でき、反応性が高い分子で、特にアクロレインは不飽和アルデヒドの中で最も小さく反応性が高いため、生体内のさまざまな分子と反応する。また、毒性が非常に強い。

[2] アジド化合物

三つの窒素が下記の構造のように直線に並んだ構造をアジドという。アジドは、有機

反応が古くから多数報告されているが、基本的に生体に存在する分子とは反応せず、生体内（細胞内外）で安定に存在すると考えられている。2016年の研究チームによる成果では、細胞外でアクロレインと反応したアジド化合物が速やかに細胞内に取り込まれることが発見されており、そのため蛍光染色の流出がなくがん細胞の特定することができる。



[3] 大阪大学大学院医学系研究科による共同研究契約下での臨床研究詳細

大阪大学医学部附属病院、大阪国際がんセンター、大阪警察病院による多施設で診断され、本研究への参加同意を直接いただいた方を対象とする。術中迅速診断の際、断片標本を、大阪大学大学院医学系研究科乳腺・内分泌外科学講座にて検出・解析予定。また情報科学研究科ゲノム情報工学講座にてAI（人工知能）を用いて解析予定。

◆ KBCSG-TR (Kinki Breast Cancer Study Group-Translational Research) 関連施設、参加者一覧

大阪府立病院機構大阪国際がんセンター	中山 貴寛	乳腺外科主任部長
大阪警察病院	吉留 克英	乳腺内分泌外科部長
国立大阪病院機構大阪医療センター	増田 慎三	乳腺外科科長（研究開始時）

大阪大学大学院医学系研究科乳腺内分泌外科学講座ウェブサイト

「乳癌手術切片標本の生組織に対する癌細胞測定方法の開発」

<http://www.onsurg.med.osaka-u.ac.jp/15573.html>