

# 第6回JMACシンポジウム

JMAC Symposium on AMED miRNA Project, International Standards, and Liquid Biopsy

# miRNA最新研究、国際標準化、 リキッドバイオプシーのもたらす未来と展望

~AMED 体液中マイクロRNA測定技術基盤開発プロジェクト 成果報告会 特集~

会期

セッション1 10:00-14:10

バイオ分野で進むISOとイノベーションの関係

セッション2 14:10-17:30

miRNAプロジェクト成果報告会 partl

1/25 金 10:00-17:15

セッション3 10:00-12:00

miRNAプロジェクト成果報告会 part2

セッション4 13:20-17:15

リキッドバイオプシー技術のもたらす未来と展望

会場

東京国際フォーラム ホールB5

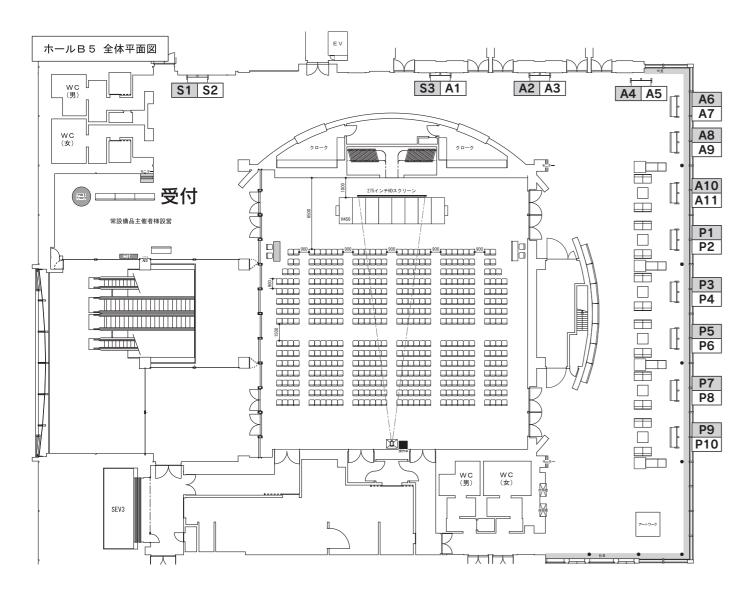
〒100-0005 東京都千代田区丸の内3-5-1

主催 特定非営利活動法人 バイオ計測技術コンソーシアム (JMAC)

協 賛 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)

後 援 経済産業省、国立研究開発法人 国立がん研究センター

## 目次



## ポスター発表

1	<b>S1</b>	JMAC
2	<b>S2</b>	JMAC
3	<b>S3</b>	NCC
4	A1	NCC
5	A2	NCC
6	А3	NCC
7	<b>A4</b>	ダイナコム
8	<b>A5</b>	東レ
9	<b>A6</b>	NCGG
10	Α7	NCGG
11	A8	PFN
12	A9	東芝

13	A10	アークレイ/京都工芸繊維大	
14	A11	PSS	
15	P1	(JMAC)	
16	P2	産総研	
17	Р3	大阪大学	
18	P4	東京医科大学	
19	P5	大阪市立大学	
20	Р6	東京医科歯科大学	
21	Р7	九州大学	
22	Р8	名古屋大学	
23	P9	群馬大学	
24	P10	広島大学	

- 3 目次
- 4 ご挨拶/Greetings
- 5 会長挨拶/Chairman's Address
- 6 プログラム 【第1日目】1月24日困 日本語
- 7 プログラム 【第2日目】 1月25日園 日本語
- 8 Program [Day1] Thursday, January 24 English
- 9 Program [Day2] Friday, January 25 English
- 10 AMED miRNAプロジェクト紹介
- 14 講演者紹介·講演資料

### 第1日目 セッション1

- 14 古田 耕
  - ●バイオバンク分野における適合性評価
- 15 Clare M. Allocca, PMP
  - A Summary of Current Standardization Activities in ISO/TC 276 Biotechnology
- 16 野田 尚宏
  - ●生物発光計測を用いた セルベースアッセイに関する国際標準化動向
- 17 関野 祐子
  - ■個別化医療・プレシジョン医療時代の医薬品安全性評価
- 18 Mikael Kubista, Ph.D.
  - ■Two-Tailed PCR for Precision Diagnostics
- 19 日置 達男·柳田 豊
  - ●FIRM(再生医療イノベーションフォーラム)の 国際標準化活動

### 第1日目 セッション2

- 20 松﨑 潤太郎
  - ●血清miRNAによるがん早期診断研究の現状
- 21 落合 大樹
  - ●大腸がん術前1滴の血液で外科治療が変わる がん外科治療におけるバイオマーカー研究のインパクト
- 22 藤宮 仁
  - ●複数疾患を対象にした 組み合わせマーカー探索アルゴリズムの開発
- 23 大田 信行
  - ●AI医療の可能性と実際
- 24 新飯田 俊平
  - ●認知症のマイクロRNAバイオマーカーの同定

### 第2日目 セッション3

### 25 滝澤 聡子

●血中マイクロRNA診断のためのDNAチップ測定技術開発

### 26 橋本 幸二

■電気化学的なmiRNA検出技術の開発

### 27 小堀 哲生·野田 雄一郎

●臨床現場での利用を志向した non-PCR型miRNA測定システムの開発

### 28 澤上 一美

●臨床現場での検査実現に向けた体液からの エクソソーム及びmiRNA自動抽出精製装置の開発

### 29 中江 裕樹

●マイクロRNAバイオマーカーに関わる国際標準化

### 第2日目 セッション4

### 30 落谷 孝広

●がん早期発見のためのリキッドバイオプシーの進歩

### 31 Tang-Long Shen, Ph.D.

 Unveiling of Extracellular miRNA Profiles of Breast Cancer

### 32 Matthew Young, Ph.D.

 Rigor and Reproducibility for Liquid Biopsy and Biomarkers for Early Detection of Cancer

### 33 前川 真人

●リキッドバイオプシーを臨床検査として活用するために

### 34 西尾 和人

●リキッドバイオプシーによるがんプレシジョンメディスン

### 35 ポスター発表

- 37 産業技術総合研究所
- 38 大阪大学
- 39 東京医科大学
- 40 大阪市立大学
- 41 東京医科歯科大学
- 42 九州大学
- 43 名古屋大学
- 44 群馬大学
- 45 広島大学
- 46 JMAC紹介
- 50 会員企業のご紹介
- 52 正会員法人一覧

## ご挨拶/Greetings

## 山田 尚之 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創業戦略部 医薬品研究課

Naoyuki Yamada, Ph.D., AMED

AMED委託事業である「体液中マイクロRNA測定技術 基盤開発」プロジェクトは、13種類のがんと認知症にそ れぞれ特徴的なマイクロRNAを組み合わせて測定するこ とにより、従来の診断方法では見逃されていたがんや認 知症を一回のわずかな量の採血で発見し、特定できる次 世代診断システムの開発を目指しています。本プロジェク トは、多くのAMED支援事業の中でも特に注目を浴びて おり、一般の方々からのお問合せや声援が多く寄せられて います。事業開始5年目を迎え最終年度となった本プロ ジェクトは、複数種のがんにおいて診断に必要なmiRNA マーカー候補の選定に成功し、当初の研究開発計画を超 えて前向き臨床試験に進めることができました。また、 測定技術・装置開発やmiRNA変動機構の解明研究も行 われ、多くの特許出願と論文発表が行われて、本分野に おける我が国のサイエンスと科学技術の高さを世界に示 していると思います。

血液や尿の成分分析から診断を行うリキッドバイオプシーは低侵襲で繰り返しの採取が可能なことから、各国が研究開発に凌ぎを削っております。マーカー候補のターゲット分子もmiRNA以外に、血中循環腫瘍DNA(ctDNA)、血中循環DNA(cfDNA)、血中循環腫瘍細胞(CTC)、エクソソーム、タンパク質、代謝物など様々なものが登場してきています。それぞれ診断性能や測定技術に一長一短があり、人々の健康な暮らしに貢献するために、これらの測定技術をいかに臨床応用に持ち込み、社会実装を成し遂げるべく、世界中で競争が激化しています。

今回のシンポジウムでは、本マイクロRNAプロジェクトの成果報告とともに、国内外の第一線の先生方にリキッドバイオプシーの最先端の研究動向をご講演いただきます。ご参加の皆さんと一緒に、今後の展望について考え、議論する機会となることを願っております。

### ●略歴

1990年味の素株式会社入社。以後、研究所に在籍し、バイオ医薬品の開発、分析・構造解析等に従事、先端分析研究グループ長、動物細胞培養培地グルー

プ長等を経て2017年退職。同年、国立研究開発法人日本医療研究開発機構に入構し、現在に至る。日本質量分析学会理事、横浜市立大学大学院客 員教授を兼務。

## 会長挨拶/Chairman's Address

### 斉藤 史郎 JMAC会長、株式会社東芝 執行役専務

Shiro Saito, Ph.D., Chairman of JMAC,

Executive Officer, Corporate Executive Vice President, Toshiba Corporation

本日は、第6回JMACシンポジウムにご参加いただき、ありがとうございます。本年度のJMACシンポジウムは、「miRNA最新研究、国際標準化、リキッドバイオプシーのもたらす未来と展望」と題して開催します。本年度の最大の特色は、JMACも一研究機関として参画しているAMED「体液中マイクロRNA測定技術基盤開発」プロジェクトの成果報告会を中心に据えていることにあります。落谷孝広プロジェクトリーダーのもと、最終年度の成果報告会として相応しい内容となるようプログラムを構成しました。

本プロジェクトは、開始当初より国内外から大いに注目されており、分子生物学の医療応用への側面から今後の展開にも大きな期待が寄せられています。そこで、プロジェクト参画機関からの成果報告を口頭ならびにポスターで発表いただくとともに、リキッドバイオプシーの未来と

展望についてオーディエンスとともにディスカッションいただく場といたしました。各ステークホルダーにおいて、 今後の具体的な事業戦略あるいは研究計画立案の一助となりましたら幸いです。

また、JMACでは、バイオ分野における国際標準化活動を展開しています。これは、日本のバイオ市場ではあまり知られていませんが、国際市場参入には欠かせない企業戦略の軸となるものです。JMACは、本プロジェクトの参画により、標準物質、データ管理、バイオバンク等々の分野で国際標準化団体あるいはステークホルダーとの連携を強化して参りました。JMACは今後ともバイオ産業のインフラ構築へ貢献していく所存です。

シンポジウムでは活発なご議論をいただけると大変幸いです。

Thank you for participating in the 6th JMAC Symposium today. This year's JMAC Symposium is entitled "Latest Research on miRNA, International Standardization, Future and Prospects Brought by Liquid Biopsy". The most distinguishing feature of this year's symposium is that it centers around the achievements of the AMED "Development of Diagnostic Technology for Detection of miRNA in Body Fluids" project in which JMAC has also participated in as a research institute. Under the supervision of project leader Takahiro Ochiya, we have organized a program that would be the most fitting for the final debrief of the project's achievements.

From the very beginning, this project has received much attention from within the nation and from overseas, and expectations for future developments are also great from the perspective of applying molecular biology to medicine. This symposium will be a great occasion for viewing oral and poster presentations from organizations

that participated in the project about their achievements, and also for discussing with the audience about the future prospects of liquid biopsy. We would be happy if it would be of help for stakeholders to design their business strategies or research plans in the future.

JMAC is developing international standardization activities in the field of biology. Although not acknowledged well enough in the Japanese biotechnology market, international standardization is the core of corporate strategies and is indispensable for entering the global market. Through the participation of this project, JMAC has been strengthening collaborations with international standardization bodies and stakeholders in the fields of standard reference materials, data management, biobanking, etc. JMAC will continue to contribute to constructing infrastructures of the bio industry.

We will be looking forward to lively discussions at the symposium.

### セッション1

### バイオ分野で進む ISOとイノベーションの関係

●座長 中江 裕樹 /JMAC

10:00~10:05 【ご挨拶】

経済産業省

●ご挨拶

10:05~10:10 【紹介】

中江 裕樹 /JMAC

●セッション1

「バイオ分野で進むISOとイノベーションの関係」のご紹介

10:10~10:40 【講演】

古田 耕 /神奈川県立がんセンター

●バイオバンク分野における適合性評価

10:40~11:10 【講演】

### Clare M. Allocca, PMP

/National Institute of Standards & Technology (米国)

 A Summary of Current Standardization Activities in ISO/TC 276 Biotechnology

11:10~11:30 【講演】

野田 尚宏 / 產業技術総合研究所

●生物発光計測を用いたセルベースアッセイに関する 国際標準化動向

11:30~11:50 【講演】

関野 祐子/東京大学大学院

●個別化医療・プレシジョン医療時代の医薬品安全性評価

11:50~13:10 【休憩&ポスター】

13:10~13:40

Mikael Kubista, Ph.D. / TATAA Biocenter

■Two-Tailed PCR for Precision Diagnostics

13:40~14:10

日置 達男 /雨生医療イノベーションフォーラム(FIRM)・富士フイルム株式会社

柳田 豊 /再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)・アステラス製薬株式会社

●FIRM (再生医療イノベーションフォーラム)の 国際標準化活動

### セッション2

### AMED miRNAプロジェクト 成果報告会 part1

※講演は質疑応答含む

●座長 落谷 孝広 /国立がん研究センター研究所

14:10~14:15 【ご挨拶】

山田 尚之 /AMED

●ご挨拶

14:15~14:25 【紹介】

落谷 孝広 /国立がん研究センター研究所

●セッション2 「miRNAプロジェクト成果報告会 part1」のご紹介

14:25~14:55 【講演】

松崎 潤太郎 /国立がん研究センター研究所

●血清miRNAによるがん早期診断研究の現状

14:55~15:25 【講演】

落合 大樹 /国立がん研究センター中央病院

●大腸がん術前1滴の血液で外科治療が変わる がん外科治療におけるバイオマーカー研究のインパクト

15:25~15:55【休憩&ポスター】

15:55~16:25 【講演】

藤宮仁/株式会社ダイナコム

●複数疾患を対象にした 組み合わせマーカー探索アルゴリズムの開発

16:25~16:55 【講演】

大田 信行 / Preferred Networks America, Inc.

■AI医療の可能性と実際

16:55~17:25 【講演】

新飯田 俊平 /国立長寿医療研究センター

●認知症のマイクロRNAバイオマーカーの同定

17:25~17:30 【統括】

落谷 孝広 /国立がん研究センター研究所

●セッション2統括

18:00~19:30 【レセプション】

東京国際フォーラム ガラス棟 ラウンジ ※参加にはお申し込みが必要です。

### セッション3

## AMED miRNAプロジェクト 成果報告会 part2

プログラム【第2日目】1月25日園 日本語

●座長 中江 裕樹 /JMAC

10:00~10:05 【ご挨拶】

斉藤 史郎 /JMAC会長·株式会社東芝

●ご挨拶

10:05~10:15 【紹介】

中江 裕樹 /JMAC

●セッション3 「miRNAプロジェクト成果報告会 part2」のご紹介と part1の概要

10:15~10:45 【講演】

潼澤 聡子 /東レ株式会社

●血中マイクロRNA診断のためのDNAチップ測定技術開発

10:45~11:00 【講演】

橋本 幸二 /株式会社東芝

■電気化学的なmiRNA検出技術の開発

11:00~11:15 【講演】

小堀 哲生 / 京都工芸繊維大学

野田 雄一郎 /アークレイ株式会社

●臨床現場での利用を志向したnon-PCR型miRNA測定システムの開発

11:15~11:30 【講演】

澤上 一美 /プレシジョン・システム・サイエンス株式会社

●臨床現場での検査実現に向けた体液からの エクソソーム及びmiRNA自動抽出精製装置の開発

11:30~12:00 【講演】

中江 裕樹 /JMAC

●マイクロRNAバイオマーカーに関わる国際標準化

12:00~13:20 【休憩&ポスター】

### セッション4

### リキッドバイオプシー技術の もたらす未来と展望

●座長 **落谷 孝広** /国立がん研究センター研究所

13:20~13:25 【ご挨拶】

加藤 紘 /山口大学 名誉教授

●ご挨拶

13:25~13:55 【講演】

落谷 孝広 /国立がん研究センター研究所

●がん早期発見のためのリキッドバイオプシーの進歩

13:55~14:25 【講演】

Tang-Long Shen, Ph.D. / National Taiwan University (台灣)

 Unveiling of Extracellular miRNA Profiles of Breast Cancer

14:25~14:55 【講演】

Matthew Young, Ph.D. /National Cancer Institute (米丽)

 Rigor and Reproducibility for Liquid Biopsy and Biomarkers for Early Detection of Cancer

14:55~15:25【休憩&ポスター】

15:25~15:55 【講演】

前川 真人 /浜松医科大学

●リキッドバイオプシーを臨床検査として活用するために

15:55~16:25 【講演】

西尾 和人 /近畿大学

●リキッドバイオプシーによるがんプレシジョンメディスン

16:25~17:15 【パネルディスカッション】

西尾 和人·Dr. Shen·Dr. Young· 前川 真人·落谷 孝広·中江 裕樹

●リキッドバイオプシー技術のもたらす未来と展望

Session 1

### International Standards and Innovation in Biotech Field

Chair

Hiroki Nakae, Ph.D. /JMAC

10:00~10:05 [Welcome Remarks]

Ministry of Economy, Trade and Industry (METI)

Welcome Remarks

10:05~10:10 [Introduction]

Hiroki Nakae, Ph.D. /JMAC

Introduction of Session 1 "International Standards and Innovation in Biotech Field"

10:10~10:40 [Talk]

Koh Furuta, M.D., Ph.D. / Kanagawa Cancer Center

Conformity Assessment in Biobanking Spectrum

10:40~11:10 [Talk]

### Clare M. Allocca, PMP

/National Institute of Standards & Technology (USA)

A Summary of Current Standardization Activities in ISO/TC 276 Biotechnology

11:10~11:30 [Talk]

Naohiro Noda, Ph.D. AIST

International Standardization for Cell-based Assay Using Bioluminescence Measurement

11:30~11:50 [Talk]

Yuko Sekino, Ph.D. / The University of Tokyo

Safety Assessment in the Coming Era of Personalized /Precision Medicine

11:50~13:10 [Break and Posters]

13:10~13:40 [Talk]

Mikael Kubista, Ph.D. / TATAA Biocenter (Sweden)

Two-Tailed PCR for Precision Diagnostics

13:40~14:10 [Talk]

### Tatsuo Heki

/Forum for Innovative Regenerative Medicine (FIRM) **FUJIFILM Corporation** 

Yutaka Yanagita, Ph.D.

/Forum for Innovative Regenerative Medicine (FIRM) Astellas Pharma Inc.

●FIRM (The Forum for Innovative Regenerative Medicine) Pursuing International Standardization

#### Note: Q&A session included in each talk

### Session 2

### AMED miRNA Project Reports Part I

Takahiro Ochiya, Ph.D. / National Cancer Center

14:10~14:15 [Welcome Remarks]

Naoyuki Yamada, Ph.D. /AMED

Welcome Remarks

14:15~14:25 [Introduction]

Takahiro Ochiya, Ph.D. / National Cancer Center

Introduction of Session 2 "AMED miRNA Project Reports Part I"

14:25~14:55 [Talk]

Juntaro Matsuzaki, M.D., Ph.D.

Recent Progress of Serum mirna Profiling for the Early Stage Cancer Detection

14:55~15:25 [Talk]

Hiroki Ochiai, M.D.

/National Cancer Center Hospital

The Role of Liquid Biopsy in Taking Precision Medicine to New Heights

15:25~15:55 [Break and Posters]

15:55~16:25 [Talk]

Hitoshi Fujimiya / Dynacom Co., Ltd.

Development of a Combination Marker Search Algorithm for Multiple Diseases

16:25~16:55 [Talk]

Nobuvuki Ota. Ph.D. / Preferred Networks America, Inc.

The Possibilities and Issues of Medical AI

16:55~17:25 [Talk]

Shunpei Niida, Ph.D. / National Center for Geriatrics and Gerontology

Detection of microRNA Biomarker for Dementia

17:25~17:30 [Summary]

Takahiro Ochiya, Ph.D. / National Cancer Center

Wrap-up Remarks of Session 2

18:00~19:30 [Reception]

Lounge, Tokyo International Forum **%Registration required** 

### Session 3

### AMED miRNA Project Reports Part II

Chair

Hiroki Nakae, Ph.D. /JMAC

10:00~10:05 [Welcome Remarks]

Shiro Saito, Ph.D.

/Chairman of JMAC, Toshiba Corporation

Welcome Remarks

10:05~10:15 [Introduction]

Hiroki Nakae, Ph.D. /JMAC

Introduction of Session 3 "AMED miRNA Project Reports Part II" and follow-up of previous day

10:15~10:45 [Talk]

Satoko Takizawa, Ph.D. /Toray Industries, Inc.

Development of DNA Chip for the Diagnosis with Circulating miRNA

10:45~11:00 [Talk]

Kouji Hashimoto, Ph.D. /Toshiba Corporation

Development of Electrochemical miRNA **Detection Technology** 

11:00~11:15 [Talk]

Akio Kobori. Ph.D. /Kyoto Institute of Technology Yuichiro Noda, Ph.D. /Arkray Inc.

Development of a non-PCR based miRNA Quantification System for Bedside Testing

11:15~11:30 [Talk]

### Kazumi Sawakami, Ph.D.

/Precision System Science Co., Ltd.

Development of Automated Nucleic Acid Extraction System for Exosome and miRNA from Body Fluids for Clinical Site Inspection

11:30~12:00 [Talk]

Hiroki Nakae, Ph.D. /JMAC

miRNA Biomarkers and International Standardization

12:00~13:20 [Break and Posters]

### Session 4

### **Expectations for** Liquid Biopsy Technology

Takahiro Ochiya, Ph.D. / National Cancer Center

13:20~13:25 [Welcome Remarks]

Hiroshi Kato, M.D., Ph.D. /Yamaguchi University

Welcome Remarks

13:25~13:55 [Talk]

Takahiro Ochiya, Ph.D. / National Cancer Center

Advances in Liquid Biopsy for Early Detection of Cancer

13:55~14:25 [Talk]

Tang-Long Shen, Ph.D.

/National Taiwan University (Taiwan)

Note: Q&A session included in each talk

Unveiling of Extracellular miRNA Profiles of Breast Cancer

14:25~14:55 [Talk]

Matthew Young, Ph.D.

/National Cancer Institute (USA)

Rigor and Reproducibility for Liquid Biopsy and Biomarkers for Early Detection of Cancer

14:55~15:25 [Break and Posters]

15:25~15:55 [Talk]

Masato Maekawa, M.D., Ph.D.

/Hamamatsu University School of Medicine

Application of Liquid Biopsy to Clinical Laboratory Testings

15:55~16:25 [Talk]

Kazuto Nishio, M.D., Ph.D. / Kindai University

Cancer Precision Medicine Based on Liquid Biopsy

16:25~17:15 [Panel discussion]

Dr. Ochiya, Dr. Nakae, Dr. Nishio, Dr. Shen, Dr. Young, Dr. Maekawa

Expectations for Liquid Biopsy Technology

## AMED miRNAプロジェクト紹介

## プロジェクト紹介

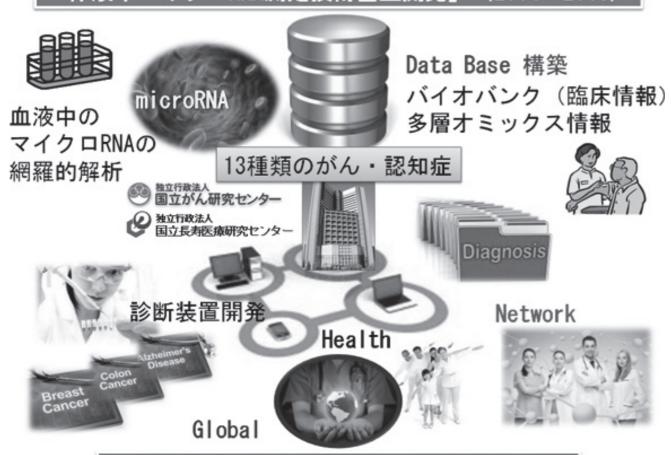
引用: 2014年8月18日 NEDO News Release (http://www.nedo.go.jp/news/press/AA5\_100304.html)

## 「体液中マイクロRNA測定技術基盤開発」

最先端の次世代がん診断システム開発へ、産学官連携プロジェクト始動

―13種類のがんを1回の採血で診断―

## 「体液中マイクロRNA測定技術基盤開発」(2014~2018)



### マイクロRNAとは

血液や唾液、尿などの体液に含まれる22塩基程度の小さなRNAのこと。近年の研究で、がん等の疾患にともなって患者の血液中でその種類や量が変動することが明らかになっています。さらに、こうした血液中のマイクロRNA量は、抗がん剤の感受性の変化や転移、がんの消失等の病態の変化に相関するため、全く新しい疾患マーカーとして期待されています。

ユーザーフォーラムによるデータベース活用と創薬。

### 13種のがん

胃がん、食道がん、肺がん、肝臓がん、胆道がん、膵臓がん、大腸がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、 乳がん、肉腫、神経膠腫

### 1. 概要

疾患マーカーの探索は、これまで日本及び米国など世界中で実施されていますが、臨床現場での実用化に至ったものは少ないのが現状です。この原因の大きなものに、疾患マーカー探索研究が限られた検体群を用いて実施することを余儀なくされる場合が多く、さらには普遍的な研究が実施されないことが指摘されています。

本プロジェクトにおいてはNCC及び独立行政法人国立長寿医療研究センター(以下、NCGG)のバイオバンクに保存されている数十万検体の血清から、13種類のがん及びアルツハイマー病等の認知症について、疾患の早期発見マーカーや、医療現場で必要とされる様々な疾患マーカーの探索を網羅的に行い、確度の高い疾患マーカーを得ることができます。

さらに、日本発のバイオツール技術によって高感度・高精度なマイクロRNA疾患マーカー検出ツールを 開発することにより、一部欧米に先んじられている検査・診断分野の開発における日本の地位を引き上げ ることが可能となります。

本プロジェクトは、マイクロRNAの研究を進めるNCC研究所 分子細胞治療研究分野 落谷孝広分野長を研究開発責任者とし、NCCの研究部門と臨床部門、東レをはじめとする9機関の連携、さらにNCCと8大学の共同実施によって実施されます。アカデミアで運用されているバイオバンクの活用といった組織横断的連携に加え、産業界とアカデミア諸機関との協同、さらにNEDO\*による継続的支援により実現します。(※2015年度よりAMED主管へ変更)

### 2. プロジェクト概要

【事業期間】2014年度~2018年度(5年間)

【事業規模】約79億円(予定)

【研究開発項目】

### (1) 患者体液中マイクロRNAの網羅的解析

• NCC及びNCGGのバイオバンクに保存されている血清検体から、日本人に多いがん種ごとに5,000 検体以上、及びアルツハイマー病等の認知症の検体等についてマイクロRNA発現プロファイルを取得

### (2) 疾患横断的に解析可能なマイクロ RNA 発現データベースの構築

- マイクロ RNA データと臨床情報を格納し、横断的な解析を可能にするデータベースを構築
- プロジェクトの成果を製薬企業、診断薬企業及び診断機器企業等に橋渡し、プロジェクト成果の実用化を 推進するためにユーザーフォーラムを設立
- ユーザーフォーラム参画企業がこのデータベースにアクセスできる環境を構築

### (3) マイクロRNA診断マーカーとマイクロRNA検査/診断技術の開発

- 臨床情報とマイクロRNAデータを解析し、血中マイクロRNA診断マーカーを探索
- 複数の疾患の間での特異性を得るため複数マーカーを組み合わせた診断用アルゴリズムを作成
- 診断用マイクロRNAマーカーが疾患や病態と関連するメカニズムの解明を実施

### (4) 臨床現場での使用に向けた検査システムの開発

臨床現場で、体液(血清)中のマイクロRNAの抽出から検出までを全自動で、簡便・短時間に行える自動 検査システムを開発

### 3. 委託先

### 研究開発責任者

国立研究開発法人国立がん研究センター 落谷孝広

国立研究開発法人国立がん研究センター

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

東レ株式会社

株式会社東芝

特定非営利活動法人バイオ計測技術コンソーシアム

一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム

プレシジョン・システム・サイエンス株式会社

アークレイ株式会社

国立大学法人京都工芸繊維大学

国立大学法人大阪大学(共同実施)

学校法人東京医科大学(共同実施)

公立大学法人大阪市立大学(共同実施)

国立大学法人東京医科歯科大学(共同実施)

国立大学法人九州大学(共同実施)

国立大学法人名古屋大学(共同実施)

国立大学法人群馬大学(共同実施)

国立大学法人広島大学(共同実施)

国立研究開発法人産業技術総合研究所(再委託)

株式会社ダイナコム(再委託、平成29年度より)

株式会社 Preferred Networks (再委託、平成29年度より)

国立大学法人帯広畜産大学(再委託、平成29年度より)

### 委託研究開発成果報告書(平成28年度版)

公開されている情報の中での最新版として抜粋(2018年12月現在)

引用: https://www.amed.go.jp/content/files/jp/houkoku\_h28/0101005/h26\_001.pdf

我々は、検査診断薬会社、検査用ツール会社、製薬会社等からなるユーザーフォーラムと協同して、世 界最先端の早期発見・早期治療が可能な医療を実現するため、胃がん、大腸がん、食道がん、膵臓がん、 肝がん、胆道がん、肺がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、神経膠腫、肉腫等のがんおよび アルツハイマー病等の認知症患者等の早期発見マーカーの探索、および実用化を実施する。

すなわち、国立がん研究センター(NCC)および国立長寿医療研究センター(NCGG)のバイオバンクに て保存されている膨大な患者血清等の検体から、網羅的な血中 miRNA の発現状態を検出し、このデータ を臨床情報と紐付けて一括した状態で登録したデータベースを構築し、データを複合的に解析することに よって、重篤な疾患の早期発見マーカーを見出し、これを用いて臨床現場で使用可能な検査システムの開 発を行う。

### ① 患者体液中 miRNA の網羅的解析

NCC、NCGG のバイオバンクに保存されている血清、および連携 8 大学や本プロジェクト内で新たに収 集した検体について、プロジェクト通算で約41,000個の血清検体について、解析対象としての登録を完 3し、うち、39,078 個の血清検体の DNA チップを用いた網羅的な miRNA 解析を完了した。この結果、 乳がん、大腸がん、胃がん、食道がん、肝臓がん、膵臓がん、胆道がん、肺がん、卵巣がん、神経膠腫、 肉腫、認知症については早期がんマーカーの探索のためのデータを得ることができた。更に臨床上の課題 である抗がん剤薬効予測マーカー等の探索のために、早期がん発見マーカー探索用検体と同一症例の検体 の評価等、複合的な解析を開始した。

### ② 疾患横断的に解析可能な miRNA 発現データベースの構築

プロジェクト開始 2 年で整備した網羅的 miRNA 解析データ収容用データベースに加え、臨床情報データ ベースを構築した。臨床情報については、NCC の院内がん登録情報を基本としている。さらに両 DB を 連携して必要なデータを検索するシステムを作製し、実際にデータの収容と抽出を実行した。この作業と 並行してデータベース開発進捗会議を2回にわたり開催し、データのプロジェクト内共有の方法について 協議を行った。なお miRNA および臨床情報のデータベースへの入力は逐次実行している。

### ③ miRNA 診断マーカーと miRNA 検査/診断技術の開発

昨年度論文、学会等で報告した乳がんに引き続き、大腸がん、胃がん、食道がん、肝臓がん、膵臓がん、 胆道がん、肺がん、卵巣がん、神経膠腫、肉腫について診断マーカーの同定を行い、それぞれ感度・特異 度が 90% を超える結果を得た。これらの結果を受けて、NCC において前向きに患者をリクルートする検 証用の研究を計画し、さらに体外診断用医薬品の開発につなげるための PMDA 戦略相談の事前面談を実 施した。

### ④ 臨床現場での使用に向けた検査システムの開発

東レ、東芝、アークレイ / 京都工繊大、PSS/JBIC の各社において、それぞれの中間目標を達成する開 発を行った。4 社はそれぞれの基盤技術に準拠し、①~③の研究開発によって得られた成果である血中 miRNA マーカーを自社で開発するツールと組み合わせ、体外診断用医薬品として申請することが可能な キットの作製を目指している。

## バイオバンク分野における適合性評価

## **Conformity Assessment in Biobanking Spectrum**

古田 耕 神奈川県立がんセンター 医療技術部部長

Koh Furuta, M.D., Ph.D., Kanagawa Cancer Center

現在、医学は、個別化医療の実現を大きなテーマとし たゲノム医療へ向けて大きく舵をきりつつある。従来、患 者から採取した検体は、当該患者の診療目的で解析され、 その結果担当医師および患者に報告されるという流れの 中でのみ存在するものであった。患者からの検体を保存す るという行為は、この医療の流れから逸脱しているとみな されてきた感がある。このような原理原則が、近年の医 療の進化 (ゲノム医療など) により大きく変化しようとして いる。患者由来の検体はヒト由来の生物資源とみなされ、 その価値が高く評価される時代に突入しつつある。2000 年以降にはじまったバイオバンクという取り組みが徐々に 市民権を得て、なんらかの対応を求められるようになって きた。

ゲノム医療を目指す個別化医療の基盤としてヒト生体試 料の保存と利用が大きく脚光をあびつつあるなか、ヒトを 含む生物資源の保存に関して国際標準化の議論が始まっ た。ISO (国際標準化機構、International Organization for Standardization) においてもヒト試料を取り扱うも

のとして20387というバイオバンクに特化した規格が公 開されることになった。標準化に関する議論の中には、標 準化は現状固定であり、科学技術の進歩を妨げるという否 定的な反応もある。しかしながら歴史に目を移すと標準化 が技術革新を誘導した例もあることに気付く。要は標準化 そのものではなく、標準化が何を目指しているかにかかっ ているように思える。ISOの目指す標準化は決してものを 切り捨て、innovationを阻害するものではない。提供者 がその体力、能力に応じて製品、プロセス、サービスの品 質を保証すること(Conformity assessment)、さらに design 志向ではなくperformance 志向を目指すことに より、今後の製品、プロセス、サービス開発の方向性を示し、 より焦点の定まったinnovationを誘発することをも狙っ ている。今回のシンポでは、患者検体を取り扱う臨床検査 分野の医師として、また、バイオバンクをたちあげ、運営 してきたものとして、さらにISOにおける20387の策定 に関与してきたものとしての経験をみなさまと共有し、今 後に寄与できれば幸いである。

九州大学医学部卒。その後同大学外科、新潟大学病理、Johns Hopkins 大学外科・病理・分子薬理学、九州大学医学部臨床検査医学および同薬 学部、産業医科大学、国立がん(研究)センター中央病院臨床検査部を 経て、神奈川県立がんセンター医療技術部部長、現在に至る。国立が んセンター在職中サバティカルとしてMinnesota大学機械工学部にて cryobiology分野の研究に従事。所属学会は、日本臨床検査医学会(理事)、 ISBER、Society for Cryobiology。社会活動としてISO/TC276 (WG2; Biobanking and Resources), ISO/TC212 (Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems) に参加。

# A Summary of **Current Standardization Activities** in ISO/TC 276 Biotechnology

## Clare Mary Allocca, PMP

Standards Coordination Office, National Institute of Standards & Technology (USA)

The primary goal of the International Organization for Standardization (ISO) Technical Committee (TC) 276 Biotechnology is to develop voluntary consensus standards in the field of biotechnology processes in terminology; biobanks and bioresources; analytical methods; bioprocessing; and data. This presentation will examine the overall structure of ISO/TC276 Biotechnology and the current status of its work programme, with particular emphasis on analytical methods.

ISO/TC 276/WG 3 Analytical methods aims to develop standards for accurate, reproducible and robust measurement and analysis in support of biotechnology. WG 3 is developing a package of International Standards for biologically relevant molecules and entities, including nucleic acids, proteins, and cells. Broad or horizontal standards are the initial emphasis and, when applicable, vertical/particular standards for

industry sectors will be developed.

WG 3 is currently focusing on the development of standards for cell characterization, including cell counting and viability, and nucleic acid synthesis, quantification and sequencing. An International Standard (IS) was recently published in 2018 on cell counting. Three other International Standards (IS) are nearing completion in the areas of cell counting, targeted nucleic acid quantification, and quality of synthesized nucleic acids, with anticipated release dates in 2019. In addition, WG 3 has registered PWIs related to 1) cell characterization, 2) next-gen (massively parallel) sequencing, and 3) cell line authentication.

These and the other ISO/TC 276 standards will be described. The drivers for current and potential standards efforts will also be discussed.

#### Profile

Clare Allocca is Senior Advisor for Standardization in the Standards Coordination Office at NIST. She is also Secretary of ISO/TC276/WG3 Analytical Methods, and Secretary of the US Mirror Committee.

Clare has over 30 years of experience in program management of biotechnology standards, advanced materials, manufacturing, surface engineering, and measurement technology. Previous positions include Chief of the US Measurement System Office, and Program Manager for Advanced Materials and

Clare holds Bachelor of Science Degrees in Materials Science and Engineering and Geochemistry from MIT; a Master of Science Degree in Ceramic Engineering from the University of Illinois at Urbana-Champaign: and a Master of Science Degree in Management of Technology from the University of Pennsylvania.

Manufacturing in the Advanced Technology Program.

# 生物発光計測を用いた セルベースアッセイに関する国際標準化動向

International Standardization for Cell-based Assay Using Bioluminescence Measurement

野田 尚宏 産業技術総合研究所 生物機能工学研究部門 研究グループ長

Naohiro Noda, Ph.D., AIST

丹羽 一樹、佐々木 章、中島 芳浩 産業技術総合研究所 生物機能工学研究部門

Kazuki Niwa, Akira Sasaki, Yoshihiro Nakajima, AIST

ルシフェラーゼに代表される発光関連分子は遺伝子発 現解析、タンパク質間相互作用解析、ATP量の計測、パ イロシークエンサー等の生体分子解析技術に広く利用さ れている。また、発光遺伝子を導入した発光細胞を用い るセルベースアッセイは物質の細胞に対する生理活性特 性の評価という観点から薬剤の探索・開発、さらにはそ の安全性評価等の様々な産業分野において利用されてい る。特に、近年世界で高まりつつある動物実験削減の要 請から、化学物質等の安全性評価分野において、動物実 験代替法として発光レポーターを用いたセルベースアッセ イが利用されている。そのような動向を踏まえ、日本発 の皮膚感作性試験法がOECDテストガイドラインとして

登録されているところである。このように発光計測を基 盤としたセルベースアッセイなどの技術の利用と普及が進 む一方で、発光計測の精度管理等を取り巻く国際標準化 は進展していないのが現状である。そこで我々は発光レ ポーターを用いたセルベースアッセイのデータに関する信 頼性確保と精度管理の向上を目指して、試料の調製から 細胞の準備、被験物質の処理、発光測定等を含む一連の 操作に関する規格案をISO/TC276/WG3に提案してい る。本提案は、生物発光計測だけでなく、化学発光計測、 蛍光測定、比色分析等の精度管理も含むように作成が進 んでいる。本発表ではこの規格原案の内容と議論の最新 状況を紹介する。

## 個別化医療・プレシジョン医療時代の 医薬品安全性評価

Safety Assessment in the Coming Era of Personalized **/Precision Medicine** 

関野 祐子 東京大学大学院 薬学系研究科 特任教授

Yuko Sekino, Ph.D., The University of Tokyo

個別化医療とは、患者個人に対応した治療を提供する 新しい医療の在り方であり、同じ診断に対して画一的な治 療を行う従来型医療とは異なる概念である。人工多能性幹 (iPS) 細胞作製技術が登場した際、患者本人由来のiPS 細胞を利用して、有効かつ副作用の少ない投薬プランの 実現が期待された。一方、プレシジョン医療とはオバマ 大統領が提唱した医療体系を支える概念であり、個別化 医療の考えに類似しているが、遺伝子情報やライフスタ イル情報から"特定の疾患にかかりやすい患者群"を対象 としている点で違いがある。プレシジョン医療において は疾患発症予測が可能であり、予防も医療の範疇となる。 発症後に対応する場合に比べて迅速かつ低コストの医療 が実現する。

医薬品は、リスク・ベネフィットの考え方にのっとって 開発されている。薬効に対する個人差は主に有効用量の 差として平均化される。一方副作用については、一般的 にみられる副作用もあれば、まれに予測できない重篤な 副作用が起こることがある。医薬品の添付資料を見ると わかるように、副作用は多岐にわたり個人差が大きい。 医薬品の安全性はまず、臨床試験への移行前に安全性薬 理試験といわれる非臨床試験で、有効用量の範囲内でヒ トの生命を脅かす有害事象がないことを確認する。現在、 ヒトiPS細胞由来心筋細胞を使った安全性薬理試験法を 現行の非臨床試験に導入することが検討されている。健 常人由来iPS細胞から作製した分化心筋細胞を用いた薬 理試験法が開発され、国際規模での検証が昨年終了した。 今後、現行のICHガイドライン(S7B/E14)への実装が 検討される予定である。これまで有効性・安全性の個人 差に着目した薬理試験はなされていないが、今後は、個 人のゲノム情報などから個人特有の副作用予測が可能に なるかもしれない。副作用検証用に複数種類のiPS細胞 由来の心筋細胞やその他の臓器細胞を使った試験法が開 発されようとしている。将来的には、バーチャル人体を 使った安全性試験も可能かもしれない。

#### ●略歴(野田 尚宏)

2002年3月 早稲田大学理工学研究科博士課程修了(博士(工学))

2002年4月 產業技術総合研究所 生物遺伝子資源研究部門 特別研究員 2005年4月 產業技術総合研究所 生物機能工学研究部門 研究員

2014年4月 産業技術総合研究所 生物機能工学研究部門 研究グループ長 (兼) 東京大学大学院新領域創成科学研究科 客員准教授 (兼)早稲田大学大学院理工学術院先進理工学研究科 客員准教授

東京大学薬学部卒業、東京女子医科大学で医学博士号を取得し、生理学研 究所、東京都神経科学総合研究所にてポスドク、群馬大学医学部で助手、 講師、助教授を経て、東京大学医科学研究所で准教授となり、国立医薬品 食品衛生研究所薬理部長、2017年1月より東京大学大学院薬学系研究科

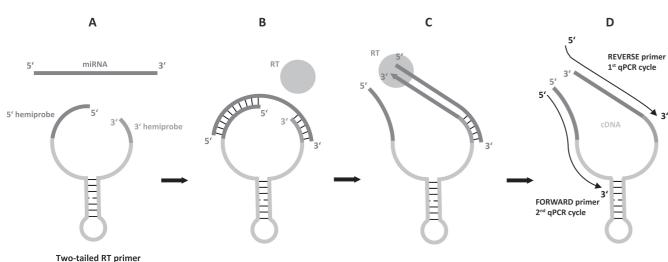
の特任教授。ヒトiPS細胞由来心筋細胞を使って医薬品安全性薬理学の新 しい手法を開発し国際バリデーション試験を実施。現在は、神経細胞を使っ た新しい医薬品試験法の開発研究に取り組む。専門は、神経科学、生理学、 薬理学,

# **Two-Tailed PCR for Precision Diagnostics**

## Mikael Kubista, Ph.D.

TATAA Biocenter (Sweden)
Institute of Biotechnology, Czech Academy of Sciences (Czechia)

We present a highly specific, sensitive and costeffective system to quantify miRNA expression based on novel chemistry called Two-tailed PCR. Two-tailed PCR takes advantage of target-specific primers for reverse transcription composed of two hemiprobes complementary to two different parts of the targeted miRNA, connected by a hairpin structure. The introduction of a second probe ensures high sensitivity and enables discrimination of highly homologous miRNAs irrespectively of the position of the mismatched nucleotide. Two-tailed RT-qPCR has a dynamic range of 7 logs and a sensitivity sufficient to detect less than ten target miRNA molecules. The reverse transcription step can be multiplexed and it allows for rapid testing with a total analysis time of less than 2.5 hours.



P. Androvic, L. Valihrach, J. Elling, R. Sjöback, M. Kubista. Two-tailed RT-qPCR: a novel method for highly accurate miRNA quantification. Nucleic Acids Research, Volume 45, Issue 15, 6 September 2017, Pages e144

#### Profile

Kubista invented the light-up probes, which led to the foundation of LightUp Technologies AB as Europe´s first company focusing on qPCR based diagnostics. He co-founded MultiD Analyses AB, which develops the market leading software GenEx for molecular analysis, and in 2001 Kubista set up the service provider TATAA Biocenter. TATAA Biocenter

was the first laboratory in Europe to obtain flexible ISO 17025 accreditation and was presented the Frost & Sullivan Award for Customer Value Leadership as Best-in-Class Services for Analyzing Genetic Material in 2013. In 2014 Kubista introduced non-invasive prenatal testing (NIPT) in Sweden founding Life Genomics AB and in 2018 Kubista co-founded Gendoktorn. Most recently Kubista's team invented Two-tailed PCR.

## FIRM(再生医療イノベーションフォーラム)の 国際標準化活動

## FIRM (The Forum for Innovative Regenerative Medicine) Pursuing International Standardization

### 日置 達男 富士フイルム株式会社 嘱託

Tatsuo Heki, Forum for Innovative Regenerative Medicine (FIRM) · FUJIFILM Corporation

### 柳田 豊 アステラス製薬株式会社 研究本部 IRMサテライトオフィス主席研究員

Yutaka Yanagita, Ph.D., Forum for Innovative Regenerative Medicine (FIRM) · Astellas Pharma Inc.

FIRM was established on June 17, 2011, to quickly establish social systems to ensure safe and stable access to the benefits of research into regenerative medicine.

ISO/TC 276 (International Organization for Standardization Technical Committee 276: Biotechnology) was established in 2013, and is working on standardization in the field of biotechnology processes that includes the following subjects:

- terms and definitions:
- biobanks and bioresources;
- analytical methods;
- bioprocessing;
- data processing including annotation, analysis, validation, comparability and integration;
- metrology.

The standards to be developed in ISO/TC 276 are "horizontal" and international, meaning

that they are not intended to directly support particular category of cell therapy products and/ or particular type of local/regional regulations. Rather, the standards to be developed are expected to work as building blocks that support the consistency of various items that would assist biotechnology, including regenerative medicine.

FIRM has been managing ISO/TC 276 Japan mirror committee since June 2013. FIRM organized ISO/TC 276 combined working group meetings held in Tsukiji, Tokyo in October 2015 and will host the plenary meeting and working group meeting to be held in Nihonbashi, in June 2019.

In this context, the relationship between the standards to be worked in ISO/TC 276 and regulations, such as GMP, will also be discussed.

#### ●略歴(日置 達男)

東京大学工学系研究科合成化学専門課程修士。最後の銀塩システムである APS (アドバンスドフォトシステム) の標準文書作成以来、デジタル写真、医療機器関係の標準化に参画。ISO/TC276 (Biotechnology) 国内委員会委員長、ISO/TC276/WG4 (Bioprocessing) コンピーナ、FIRM標準化部会部会長として再生医療関係の標準化を推進。

#### ●略歴(柳田豊

東京大学理学系研究科生物化学専門課程博士。Cornell大学ポストドクトラルフェロー、長崎大学医学部助手を経て、旧山之内製薬(株)入社、合併によりアステラス製薬(株)となり現在に至る。創薬研究、製品戦略、外部提携、開発プロジェクトリーダー、M&Aなどを担当。

2013年よりFIRM (再生医療イノベーションフォーラム) に参画、ISO/TC276 (Biotechnology) 国内委員会副委員長、ISO/TC276/WG4 (Bioprocessing) 国際幹事、FIRM標準化部会副部会長として再生医療関係の標準化を推進。

## 血清miRNAによるがん早期診断研究の現状

# Recent Progress of Serum miRNA Profiling for the Early Stage Cancer Detection

### 松崎 潤太郎 国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 特任研究員

Juntaro Matsuzaki, M.D., Ph.D., National Cancer Center

近年のがんの低侵襲治療や集学的治療の進歩に伴い、早期に診断ができれば少ない負担でがんを根治できる時代を迎えている。今後、がんの早期診断によって患者にもたらされるメリットは増加していくと考えられる。また体液診断技術の発達に伴い、世界のがん早期診断の市場規模は2016年に60.25億米ドルであるが、2021年には787.4億米ドル、2025年には2,327億米ドルに達すると報告されている(Seo et al, Biomater Res 22:2,2018)。我々はこの5年間をかけて、血清中miRNAが早期診断ツールとして有用であるか否かの実証実験のため、国立バイオバンクを活用することにより50000例を超える保存血清の分析を効率よく完遂し、その有効性の根拠となりうるデータを入手し得た。例えば乳がんにおいては5つのmiRNA(miR-1246, miR-1307-3p, miR-4634,

miR-6861-5p, miR-6875-5p) の組み合わせ判別によって感度97.3%、特異度82.9%を達成し(Shimomura et al. *Cancer Sci* 107:326, 2016)、また卵巣がんにおいては10のmiRNA (miR-320a, miR-665, miR-3184-5p, miR-6717-5p, miR-4459, miR-6076, miR-3195, miR-1275, miR-3185, miR- 4640-5p) の組み合わせ判別によって感度98.8%、特異度100%を達成した(Yokoi et al. *Nat Commun* 9:4319, 2018)。また深層学習を用いた、miRNAプロファイルによる腫瘍部位診断の可否についても検討を進めている。2017年8月より前向きに検体収集を開始しており、実用化への橋渡しにしたいと考えている。本シンポジウムでは、プロジェクトで得られた最新のデータを含め、成果をご紹介し、また今後の展望について議論したい。

# 大腸がん術前1滴の血液で外科治療が変わるがん外科治療におけるバイオマーカー研究のインパクト

# The Role of Liquid Biopsy in Taking Precision Medicine to New Heights

### 落合 大樹 国立がん研究センター中央病院・大腸外科 医員

Hiroki Ochiai, M.D., National Cancer Center Hospital

術前患者血清を用いたリキッドバイオプシーで、従来の 画像診断で非常に診断困難といわれている直腸がんの術 前リンパ節予測について予測できるか検討を行った。

### 【背景】

リンパ節転移(LNM)は、大腸癌における強力な予後規定因子であり、特に直腸癌では、術前補助療法や郭清範囲個別化の観点から、LNM例に対する関心が高くなってきている。しかし、術前画像診断のLNM検出感度は高くないという問題がある。

### 【目的】

Stage I-II直腸癌術前血清を用い、miRNA発現を網羅的に解析し、LNMに関与するmiRNAプロファイルを同定する。

### 【方法】

訓練データ(T群, 170名)からmiRNA組み合わせによ

るLNM予測モデルを作った。次に検証データ(V群, 206名)でこのLNM予測診断能を評価し、画像診断(CT)でのLNM予測能と比較検討した。

### 【結果】

T群の経過観察期間中央値が6.9年、年齢中央値が63歳、pN(-)/pN(+):27/73%、pStage I/I/II:27/31/42%、 郭清LN個数中央値:26個であった。4個のmiRNAで、LNM診断予測はT群:正診率/AUC=89%/0.91, V群:正診率/AUC=88%/0.92であった。CTに基づく術前LNM 予測診断は、T群:正診率/AUC/感度=78%/0.76/75%, V群:79%/0.73/72%といずれも低値であった。

### 【結語】

直腸癌LNMを識別するmiRNAプロファイルを同定することができた。一滴の術前血清で、従来の画像診断の予測能よりも高い精度で直腸癌のリンパ節転移予測を可能にすることが示された。

### ●略歴

2005年 慶應義塾大学医学部卒業。済生会横浜市南部病院にて初期臨床研修修3。2007年 慶應義塾大学内科学入局。2010年 日本学術振興会特別研究員(DC2)採用。2013年 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程修3。

食道腺がんのmiRNA研究に従事。東京都済生会中央病院消化器内科および慶應義塾大学病院予防医療センターでの勤務を経て、2015年7月より現職。体液中マイクロRNA測定技術基盤開発プロジェクト特任研究員として勤務。

### ●略歴

1999年 慶應義塾大学医学部卒、その後外科医師として研修 2003-2005国立がん研究センター中央病院・病理部、リセー地レジデント、その後慶應義塾大学病院・外科勤務 2014年より国立がん研究センター中央病院・大腸外科・医員

## 複数疾患を対象にした 組み合わせマーカー探索アルゴリズムの開発

# **Development of a Combination Marker Search Algorithm** for Multiple Diseases

### 藤宮仁 株式会社ダイナコム

1 月 24 日 困 Hitoshi Fujimiya, Dynacom Co., Ltd.

我々は、各がん種の診断マーカー候補探索を担当した。 第一の課題は本プロジェクトに参画している複数の検査会 社の要望に応えたマーカー候補を探索することである。今 回のプロジェクトでは、miRNA測定技術として東レ社製 3D Gene®が用いられている。それに対して、他に参画 している検査会社では、それぞれ検査プラットフォームが 異なっているため、検査装置の制限などから、マーカー数 をできるだけ絞りたいとか、選択肢を増やせるようにでき るだけ多くのマーカー候補を出してほしいという要望に応 えることである。疾患判別マーカーを選択する方法として は、LASSO\*などのスパース推定法がある。LASSOで は、多数の説明変数(ここでは個々のmiRNA量や臨床デー タなど)を対象に、クロスバリデーションしながら過剰適 合を避けつつ変数選択を行うことができる。しかし、これ らの機械学習法では、最も性能の良いと思われる一組の 統計モデルが得られるだけである。今回のように、でき るだけ多くのマーカーセットを準備するには、例えばマー

カー候補として得られたセットを除外しながら、残りでさらにマーカー探索を行うようなシンプルな方法も考えられる。しかし、この方法では有用マーカーの組み合わせの可能性を減らしすぎてしまうことになる。我々は、修正グリーディ・アルゴリズムを用いて、できるだけ多くの判別モデル候補を得るための処理系を開発した。次に13種のがんに対して複数の疾患をできるだけ少ない本数のマーカーで判別するためのマーカー組み合わせモデルを構築することが第二の課題である。複数のがん種を対象に、任意の疾患2群を判別するようなシンプルなモデル群を多数準備し、個々のモデルの性能と、それらの2群判別モデルを組み合わせた場合のエントロピーを計算することで、できるだけ少ない数のマーカーを利用して、複数疾患判別が可能な判別モデル構築を行った。

\*\*LASSO: Least Absolute Shrinkage and Selection Operator

## AI医療の可能性と実際

### The Possibilities and Issues of Medical Al

### 大田 信行 株式会社Preferred Networks America 最高執行責任者

Nobuyuki Ota, Ph.D., Preferred Networks America, Inc.

今、二つの異なる業種、ITとバイオにおいて、大き な革命が起こりつつある。その一つがAI、特に深層学 習(ディープラーニング)と呼ばれる技術の登場である。 ディープラーニングは人間の脳を作っている神経経路の基 本部位であるニューロンとシナプスの働きにヒントを得て 作り上げられたニューラルネットと呼ばれる数学モデルで ある。そのニューラルネットを多層に、そして複雑な経路 として積み上げ、大量のビッグデータを使い学習させるこ とにより、これまで専門家による分析や匠の経験に頼っ ていた特徴抽出やパターン認識・分析を自動的に行うこ とが可能になってきた。今やディープラーニングは様々な 分野で使われ始め、最近では自動運転技術や、囲碁の世 界チャンピオンを打ち破った人工知能 Alpha Go も、その 中心技術にディープラーニングが使われている。この産業 革命を引き起こすと言われているディープラーニング技術 は、これまでの理論上の革新技術から我々の生活の基盤 技術として実用化されていくであろう。もう一つの革命は、 バイオテクノロジーの分野で起こっている、\$1000ゲノム シーケンサーとゲノム編集の登場である。一人一人のゲノ ムを読み取り、病気の原因を見つけ、ゲノム編集を使って 疾患ゲノムを改変することにより治療を施すという、SF

の世界でしかありえなかった未来が現実になる可能性が出 てきた。この二つの異なる分野で、我々の生活を根本か ら変える科学技術が、人類の歴史上ほぼ同時期に登場し たことは驚くべきことである。そして今まさにその二つの 革命を融合させて生命の仕組みを理解し、未来の医療へ と繋げていく動きが世界中で始まっている。こうした状況 の中、弊社プリファードネットワークス (PFN) はディープ ラーニングを始めとする人工知能技術の開発と産業への 実用化に向けて、3つの領域、交通システム、製造業、そ してバイオ・ヘルスケアに特化して事業展開を行っている。 バイオ・ヘルスケアではがん領域に特化し、昨年の11月 には国立がん研究センター、産業技術総合研究所と協力し、 「人工知能(AI)を活用した統合的がん医療システム開発 プロジェクト」を開始した。特に、AMEDプロジェクトで ある、miRNAがん診断開発では最新AIとmiRNA分析法 との組み合わせにより、画期的な精度でがん超早期発見 が実用化可能であることを実証している。この講演では、 現在話題になっているAIの基礎から最先端技術までわか りやすく解説し、いかにすれば医療に応用できるか、問題 点と将来展望を語り、最新の取り組みであるmiRNAがん 診断プロジェクトの成果を紹介したい。

### ●略歴

日立デバイスにおいて人工衛星などに用いられるメモリシステムを開発。 日立ソフトウェアエンジニアリング(株)にて、米国FBIなどで採用となっ た蛍光式 DNA 鑑定装置の開発や遺伝子の高速・高精度ホモロジー演算LSI などを開発。1995年に(株)ダイナコムを設立し、バイオ・クリニカル・インフォマティクス関連のパッケージソフトウェア開発に従事。

### ●略歴

イェール大学の分子生物物理学と生化学博士号取得。カルフォルニア大学サンフランシスコ校 (University of California, San Francisco (UCSF)) の生物物理学科とハワードヒューズ医学研究所でポストドクト

ラルフェロー及び研究員として従事。その後バイオテク企業A-CUBE、コンピュータ支援抗体医薬品会社を創業。現在はPreferred Networks America, Inc.のCOOとして医療へのAI技術の導入・実用化を推進。東京理科大客員教授。

## 認知症のマイクロRNAバイオマーカーの同定

### **Detection of microRNA Biomarker for Dementia**

新飯田 俊平 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター長

Shunpei Niida, Ph.D., National Center for Geriatrics and Gerontology

国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター

Daichi Shigemizu, National Center for Genetics and Gerontology

認知症の治療薬開発の失敗、撤退が相次いでいる。こ れまでの治験では被験者の患者集団のばらつきが指摘 されている。認知症の原因疾患は数多い。大半はアル ツハイマー型認知症(Alzheimer's disease: AD) であるが、他にレビー小体型認知症 (Dementia with Lewy Bodies: DLB) や脳血管性認知症(Vascular Dementia: VaD) などが主な原因疾患として挙げられ る。複数の認知症が混在することもある。また発症して からでは治療薬の効果が薄いことも課題である。そのた め、発症早期(軽度認知障害)か発症前(プレクリニカル) の集団を層別化するバイオマーカーの必要性が増してい る。また疾患の層別化が可能なバイオマーカー分子の同 定は、病態解明の緒になることも期待される。

近年、がんを中心にmicroRNA (miRNA) のバイオ

マーカーとしての有用性が注目されている。本研究では認 知症例(AD、VaD、DLB)と認知機能正常者、計1,601 症例に対して網羅的な血液 miRNA (2,562個) の発現差 解析を行い、疾患ごとのバイオマーカー探索と発症予測 モデルの構築を行った。その結果、ADのバイオマーカー (miRNA) 78個を同定し、それらを用いた予測モデルは 予測精度0.873に到達した。同様にVaD、DLBではそれ ぞれ関連する86個、110個のmiRNAを同定し、その予 測モデルの予測精度は0.836、0.825に到達した。これ らの結果は開発される治験薬の対象集団の選別などに貢 献する可能性がある。今後はmiRNA発現データに加え、 ゲノム変異情報、遺伝子発現データ等を統合することで予 測精度の向上を目指したい。

## 血中マイクロRNA診断のための DNAチップ測定技術開発

### Development of DNA Chip for the Diagnosis with Circulating miRNA

滝澤 聡子 東レ株式会社 新事業開発部門 DNA チップグループ グループリーダー

Satoko Takizawa, Ph.D., Toray Industries, Inc.

マイクロRNA は平均20mer ほどのリボヌクレオチドか らなる短鎖のRNAであるが、ヒトでは2,600種以上の配 列が知られている。マイクロRNAの主な働きはmRNA の機能的発現量を調整することによって、生体機能を制 御することにあり、特に発生・発がんといった領域での研 究がさかんに行われてきた。また比較的安定なRNA配列 であることから、血液などの体液中にも存在できること が見出されたため、バイオマーカーとしての有用性が高く 評価されている。一方で、血中のマイクロRNAは極微量 であり、細胞や組織中のマイクロRNAと異なってエクソ ソーム内に包含されたり、タンパク質などと結合した状態

で存在していることから、RNA抽出技術、測定解析技術 に工夫が必要である。

本プロジェクトでは、東レ株式会社が開発した高感度な DNAチップ3D-Gene®技術を活用し、5万検体以上の がん、認知症患者等の血中マイクロRNAを網羅的に解析 することにより、マイクロRNAの疾患マーカー同定を行っ てきている。3D-Gene®技術では、マイクロRNAを血 清から特異的に抽出し、配列を増幅させることなく、超微 量なマイクロRNAを検出しており、今回はその技術を紹

学位 (東北大学) 取得後、広島大学助手、国立長寿医療研究センター遺伝子 蛋白質解析室長、バイオバンク長などを経て、2015年4月より現職。東 北大学大学院客員教授。元文部科学省科学技術政策研究所客員研究員。歯 学博士

東京大学農学部獣医学科卒業、東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学 専攻(博士課程)修了博士(獣医学)取得。1996年 東レ株式会社入社 医

薬研究所、先端融合研究所を経て、現在、新事業開発部門DNAチップグルー プ グループリーダー。2012年4月~2018年3月 奈良女子大学 客員

准教授、2014年10月より国立がん研究センター 客員研究員。

## 電気化学的なmiRNA検出技術の開発

## **Development of Electrochemical miRNA Detection Technology**

橋本 幸二 東芝研究開発センター フロンティアリサーチラボラトリー 研究主幹

Kouji Hashimoto, Ph.D., Toshiba Corporation

血清中のマイクロRNA (miRNA) は、がんの早期検出を可能にするバイオマーカーとして期待されている。我々は、簡便・迅速・高感度なmiRNA 検出の実現を目指し、LAMP (Loop-mediated Isothermal Amplification) 増幅法と電気化学的な遺伝子検出技術を融合させた miRNA チップを開発した。ルテニウム錯体を指示薬として用いることで、miRNA のLAMP 増幅反応をリアルタイムかつ電気化学的に検出することが可能になり、複数の miRNA に対し 103~106 コピーの範囲で定量的な検出を 実現した[1]。また、cDNA 合成反応を含めても2時間以

内の検査が可能であった。血清から抽出したmiRNAを測定した結果、リアルタイムPCRを使った測定結果と良好な相関があり、miRNAチップを使って血清中のmiRNAの定量検出が可能であることが確認できた。講演では、「体液中マイクロRNA測定技術基盤開発」プロジェクトで見出されたがん検出用miRNAマーカーの測定結果についても報告する。

[1] Hashimoto et al., Anal. Biochem. 539, 113-117 (2017)

## 臨床現場での利用を志向した non-PCR型miRNA測定システムの開発

Development of a non-PCR based miRNA Quantification System for Bedside Testing

### 小堀 哲生 京都工芸繊維大学 准教授

Akio Kobori, Ph.D., Kyoto Institute of Technology

### 野田 雄一郎 アークレイ株式会社 研究員

Yuichiro Noda, Ph.D., Arkray Inc.

体液中のmiRNAは、様々な疾患の発症に伴ってその種類と濃度を変化させることから、臨床診断、治療効果判定において極めて有望な非侵襲性バイオマーカーとして大いに期待されている。これまで体液中のmiRNAを定量する際には、逆転写定量PCR法をはじめとして様々な核酸定量化および解析技術を利用することができ、研究の現場で汎用されてきている。しかしながら、それらの技術を用いたmiRNA解析法では煩雑な操作や高価な装置を利用しなければならない場合が多く、一般の医療現場で利用するにはまだまだ改良の余地を残している。そこで、アークレイ株式会社ならびに京都工芸繊維大学のグループでは、逆転写定量PCR不要で直接的かつ定量的にmiRNAの濃度を評価することのできるPOCT検査法の開発を目指し、自動化されたmiRNA測定システムの開発を行った。このmiRNA測定システムは、(1)プローブ固定化ビー

ズを用いた標的マイクロRNAの特異的捕捉、(2)遠心力を用いたビーズ集積、(3)蛍光測定の3つの工程からなり、血清からのRNA抽出溶液をサンプルとして用いることにより、標的miRNAの濃度を評価可能なシステムである。これまでの試作機を用いた自動化に関する検討により、標的miRNAの抽出以降の操作を全ての自動で行うシステムの開発に成功している。これにより、核酸増幅工程のある従来の測定法と比較して測定過程の大幅な簡素化・簡略化を達成した。また、標的miRNAに対応したプローブセットのデザインに関しても、一定の指針を作成しており、これまでに多くのmiRNAの測定に成功している。発表では、測定システムの概要、ならびに実際に血清サンプルから抽出したmiRNAを測定した結果等について報告する。

#### ●略歴(小堀 哲生)

2002年 東京工業大学 博士(理学)取得、2002-2004年 独立行政法 人 科学技術振興機構 博士研究員。2004-2009年 京都工芸繊維大学 繊維学部高分子学科 助手、2009年より 京都工芸繊維大学分子化学系 准教授。

東京工業大学 博士(理学)取得。独立行政法人 科学技術振興機構 博士 研究員、京都工芸繊維大学繊維学部高分子学科 助手を経て、2009年より 京都工芸繊維大学分子化学系 准教授。

#### ●略歴(野田 雄一郎)

1995年 大阪大学理学部物理学科卒業、アークレイ株式会社入社。2010年 京都大学大学院工学研究科マイクロエンジニアリング専攻博士後期課程修3、2013京都大学 博士(工学)取得。

#### ●略歴

1989年 株式会社東芝入社。一貫して電気化学的な遺伝子検出技術の開発に従事。1998年、学位取得。2014年より現職。

# 臨床現場での検査実現に向けた体液からの エクソソーム及びmiRNA自動抽出精製装置の開発

Development of Automated Nucleic Acid Extraction System for Exosome and miRNA from Body Fluids for Clinical Site Inspection

### **澤上 一美** プレシジョン・システム・サイエンス株式会社 部長補佐

Kazumi Sawakami, Ph.D., Precision System Science Co., Ltd.

「体液中マイクロRNA測定技術の基盤開発」の中で、臨床現場での使用に向けた検査システムを開発している。ヒト体液サンプルをスタートとし、エクソソームの単離、マイクロRNAの抽出、増幅・検出までの工程を全自動化したシステムの実現を目指している。

エクソソームは種々の細胞が分泌する膜小胞であり、ほとんどの体液や細胞培養液中に存在している。エクソソームの内部には分泌した体細胞由来の情報 (DNAやRNA、タンパク質等) が含まれ、分泌された元の細胞の特徴を反映していると考えられている。疾患やがん等の細胞からもエクソソームは放出されており、他の細胞への伝播機能によって病態の進展に関わることが示されている。このため、体液中エクソソーム内のマイクロRNAが、疾患やがん等の新たな診断マーカーになることが期待されている。エクソソーム単離には、超遠心法、カラム法、抗体法等、複数の方法が存在するが、まだ自動化された単離工程は存在していない。そこで、基礎研究や臨床検査に使用可能な総エクソソームの自動抽出システムを開発

することを目的に、すでに製品化されている核酸抽出装置magLEAD12gCを用いたエクソソーム単離方法を開発した。試薬として、ビオチン標識化抗体及びエクソソームのリン脂質に結合するペプチドとストレプトアビジン固定化磁性ビーズを使用する。血清にビオチン化抗体及びペプチドを添加し反応させた後、装置専用カートリッジにストレプトアビジンビーズ、wash buffer及びelution bufferを入れて、エクソソームの自動抽出を行った。自動抽出法によるエクソソームの抽出効率は、ゴールデンスタンダードとされている超遠心法の効率を超えるものであった。また、ビオチン化抗体を用いて抽出したエクソソームのマイクロRNA回収量は、ペプチド法で抽出したものと同等であり、どちらの方法でも効率よくエクソソームが回収できることを確認した。

今回開発したエクソソーム抽出法を、既に核酸抽出からリアルタイムPCRまでの工程の自動化を実現しているgeneLEAD systemに搭載することで、目指している診断スキームを実現したいと考えている。

## マイクロRNAバイオマーカーに関わる国際標準化

### miRNA Biomarkers and International Standardization

中江 裕樹 特定非営利活動法人バイオ計測技術コンソーシアム 事務局長 兼 研究部長

Hiroki Nakae, Ph.D., JMAC

本プロジェクトは、東レ社のmiRNA測定技術「3D-Gene」を用いて、国立がん研究センター並びに国立長寿医療研究センターのバイオバンクの血清試料から13種のがんのマイクロRNAデータを獲得することで、早期診断法や診断システム開発を促進するバイオマーカーの発見につなげている。早期診断法や診断システム開発に当たっては、開発の初期より標準化を計画に入れていなければならない。というのも、標準化というのは、よく誤解されているが、何も画一的な規格に従い、開発の芽を摘まなければならないものでは全くなく、端的にいえば市場取引のための最低限のルールである。オリンピックの国際ルールと同様、同じルールで開発したもの・サービスが市場原理に委ねられる。そこに市場競争は必然的に存在するものである。但し、この場合のルールは消費者の安心安全と製品サービスの品質管理のために適用される。

早期診断法や診断システム開発に当たり、既存のISO等が存在するならば、そのルールに従わなければならないし、新規技術で市場投入を行う場合は、この場合のほうが重要であるが、新規技術にまつわる標準化を自ら仕掛けて構築し、市場を有利に導くことこそが戦略となる。

さらに、本プロジェクトのように遺伝子の発現値(シグナル値)等を測定する上では、標準物質を用いて診断シス

テムの定量的/定性的計測の校正や正確さの確認を行い、 使用目的に適しているかどうかをモニターできる状態に保 持しなければならない。

東レ社の「3D-Gene」は高感度にmiRNAの発現値を測定できるシステムである。他のシステムが追随できない感度を有しており、業界からの期待も大きい。miRNAの特性で配列がごく短いという点から標準物質の開発にもまだ若干の課題があるところであるが、標準物質の存在により他のシステムとの互換性なども比較検討が可能となる。産総研と協力し、JMACは常にこのような標準物質の供給を事業項目の中に組み込んでいる。

JMACでは本プロジェクトを通じ、米国FDAのMAQC/SEQCプロジェクトメンバーとの複数回の合同会議の機会を得て、miRNAバイオマーカーの実用化についてアピールしてきた。また、ISO国際会議において、欧州版プレシジョンメディシンCANCER-ID (Innovative Medicines Initiative)のメンバーと試料の品質管理について議論を継続している。

本プレゼンテーションでは、JMACの手掛ける医療応用分野での標準化の意義とmiRNAバイオマーカーに関連する国際標準化動向について報告する。

#### ●略歴

1986年4月、株式会社東芝入社後、1993年学位取得、1994年ドイツ・ザールランド大学・医学部へ在職留学。1999年5月より株式会社日立製作所に勤務、2003年12月、代表取締役CEOとして株式会社カナレッジを設立。2006年より株式会社メディビックに入社、2007年3月、同社常務取

締役就任。2008年9月、バイオビジネスソリューションズ株式会社を設立、 代表取締役社長就任。2009年7月より2013年10月まで、株式会社ジェネティックラボ取締役。JMACについては、設立時より関与し、現在事務 局長と研究部長を兼務、バイオ分野の標準化を推進している。

セイコー電子工業㈱(現 セイコーインスツル㈱)の研究員を経て、1999年プレシジョン・システム・サイエンス株式会社に入社。研究開発部、薬事部、企画開発室等を経験し、2018年7月より現職。

### ■略歴

2007年 東京農工大学 工学研究科生命工学専攻 後期博士課程 修了(工学)。

## がん早期発見のためのリキッドバイオプシーの進歩

## Advances in Liquid Biopsy for Early Detection of Cancer

落谷 孝広 国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 プロジェクトリーダー

Takahiro Ochiya, Ph.D., National Cancer Center Research Institute

がんなどの疾患に罹患すると、体液中には様々なアナ ライトが出現する。その中で特にがんを早期に発見する ために有用な要素として、体液中マイクロRNA及びそれ を内包してがん細胞などから分泌されるエクソソーム(細 胞外小胞) に世界中の注目が集まっている。本講演会で は、体液マイクロRNAやエクソソームによる疾患診断の 新規手法であるリキッドバイオプシーに焦点を当て、最新 の知見と実用化への問題点を考察する。そもそも、マイ クロRNAが体液中に存在する意義は十分には理解されて いないが、AMEDのプロジェクトである平成26年度に開 始された国家的大型研究(PJホームページhttp://www. microrna.jp)の成果にその謎を解く鍵が隠されている。 つまりバイオマーカーとして探り当てたがん早期発見の ためのマイクロRNA群が、どのような生物学的意義を 持っているかを知ることで、がん細胞が放出するマイクロ RNAの意味に辿りつくだろう。いずれにせよ本プロジェ クトは先制医療や個別化医療等の世界最先端の医療を実現 するため、基盤となる疾患横断的マイクロRNA (miRNA) 発現データベースの構築と診断・創薬技術の革新のため

の技術開発を目的に、以下の4つの研究開発項目を実施し た。(1) 患者体液中のmiRNAの網羅的解析、(2) 疾患横 断的に解析可能なmiRNA発現データベースの構築、(3) miRNA診断マーカーとmiRNA検査/診断技術の開発、(4) 臨床現場での使用に向けた検査システムの開発、である。 解析では国立がん研究センターおよび国立長寿医療研究 センターのバイオバンクをフル活用し、日本人の13種以 上の主要ながんにおける血液マイクロRNAの網羅的解析 を、各がん種それぞれ5000検体分を測定し、臨床情報と 組み合わせてデータベースに格納する。すでに前向きの 臨床研究も始まっており、これらの情報をもとに,各製薬 企業等が診断薬の開発や創薬研究を実施する予定だ。さ らに次世代シークエンスを用いた体液 DNA, mRNAの解 析や、体液エクソソームの診断装置開発を手がけるベン チャーや企業も数多く出始めており、今後、リキッドバイオ プシーという分野はさらに世界中で発展を遂げるものと 予想されており、疾患の早期からさらに一歩進んで、未病、 の理解にまで及ぼうとしている。

## **Unveiling of Extracellular miRNA Profiles** of Breast Cancer

## Tang-Long Shen, Ph.D.

Professor, Laboratory of Cell Biology, Department of Plant Pathology and Microbiology, National Taiwan University (Taiwan)

In an era of precision medicine, biomarker discovery is indispensable for early detection, therapeutic efficacy monitoring, and outcome prediction. MicroRNAs (miRNAs) within patient serum have emerged as measurable biomarkers, which existed in the form of liquid biopsies, for several diseases, including breast cancers. In this study, we collected patient serum samples in Taiwan including four major molecular subtypes: luminal A, luminal B, HER2+ and triple negative types, and breast cancer patients with benign tumor and ductal carcinoma in situ (DCIS). Microarray analysis of miRNA expression was utilized and unique serum miRNA signatures between non-cancer (including benign, DICS) and breast cancer patients were identified with

differential expression analysis and the common features selection method—elastic net. Several selected miRNA signatures were modeled with three different biostatistical approaches, including generalized linear model (GLM), linear discriminant analysis (LDA) and support vector machine (SVM). Then, the models were evaluated by leave-one-out cross validation for prediction accuracy. On the other hand, proteomics data detected by LC-MS is applied to differential expression analysis. Finally, we figured out 40 miRNAs which have significantly difference between cancer and non-cancer samples. Furthermore, the high accuracy prediction models show the potential of selected miRNAs for proper early detection.

#### ●略歴

1988年:大阪大学大学院博士課程修了(医学博士)、同年大阪大学細胞工 学センター文部教官助手、1991年:米国ラホヤがん研究所(現·SFバー ナム医学研究所) ポストドクトラルフェロー、1993年:国立がんセンター

研究所主任研究員、その後、同分子腫瘍学部室長、がん転移研究室独立室 長を経て、2010年:国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野、 分野長、2018年よりプロジェクトリーダー、2018年4月より現職:東京 医科大学 医学総合研究所 基盤研究領域 分子細胞治療研究部門 教授

### Profile

Dr. Shen received his PhD in Molecular Medicine in Cornell University and became a research fellow in AHA (American Heart Association). He started his own lab in National Taiwan University since 2004 and devotes into cancer cell biology to elucidate integrin-mediated cell signaling in regulating cancer metastasis. His work has elucidated the role of integrins on exosome-mediated organotropic metastasis

# Rigor and Reproducibility for Liquid Biopsy and Biomarkers for Early Detection of Cancer

## Matthew R. Young, Ph.D.

Cancer Biomarkers Research Group, Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute (USA)

Liquid biopsies are rapidly emerging as an important and minimally invasive tool to use with or instead of tissue biopsies. Liquid biopsies included, in the addition to analysis of cell free DNA (cfDNA), analysis of RNA, proteins, metabolites and extracellular vesicles. As current technologies evolve, biomarker assays become more sensitive and terabytes of data are being generated, leading to an explosion in discovery of new biomarkers. However, very few of these biomarkers make it to the clinic. Biomarker research suffers from a lack of scientific rigor and reproducibility. Most of the reported biomarkers have never been independently validated or fail validation trials. Biomarker validation failure is likely due to 1) Poor quality of rigorously annotated biospecimens 2) Insufficient or inappropriate controls, 3) Variable analytical standards and 4) Studies lacking statistical power. The Early Detection Research

Network (EDRN) was established to support development and validation of early detection biomarkers and biomarkers of progression, to foster interactions between academic, clinical and industrial leaders, to standardize biomarker validation criteria, to develop a quality assurance program and to bring biomarkers forward for use in the clinical. The Precompetitive Collaboration on Liquid Biopsy for Early Cancer Assessment and the Program to Assess the Rigor and Reproducibility of Exosome-Derived Analytes for Cancer Detection have similar goals. Finally, we are working with the National Institute of Standards and Technology (NIST) to develop and validate reference materials for liquid biopsies assays that focus on miRNA, ctDNA, methylated cfDNA and exosomes. These reference materials will help standardize liquid biopsies assays.

#### Profile

Dr. Young is a Program Director at the Cancer Biomarkers Research Group, National Cancer Institute (NCI), where he oversees a portfolio of grants which in include colon, esophageal and pancreatic cancers. He is involved in the activities of the Early Detection Research Network (EDRN); the Pancreatic Cancer Detection Consortium (PCDC) and the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis,

Diabetes and Pancreatic Cancer. Dr. Young is the lead Program Director for the Program to Assess the Rigor and Reproducibility of Exosome-Derived Analytes for Cancer Detection. Dr. Young manages an Interagency Agreement with the National Institute of Standards and Technology which in focused on developing reference material for liquid biopsy assays and provides programmatic leadership for developing standards for liquid biopsy.

## リキッドバイオプシーを 臨床検査として活用するために

### **Application of Liquid Biopsy to Clinical Laboratory Testings**

#### 前川 真人 浜松医科大学 医学部 臨床検査医学 教授

Masato Maekawa, M.D., Ph.D., Hamamatsu University School of Medicine

リキッドバイオプシー、その多くは採血検査であろうか ら、日常臨床検査と考え方に大きな違いはない。ただし、 何を測定(分析)するか、対象や測定法によって注意点は 異なるであろう。

検体検査データはデジタルなものが多い。アナログと 異なりデジタルな数字は客観的な根拠となりやすく、その ままを真値として診療に用いられる傾向がある。しかし、 そんなわけはなく、測定値にはゆらぎがあり、臨床検査で は不確かさという概念で表わされる。すなわち、測定結 果は測定対象量の近似値もしくは推定値にすぎないため、 その推定値に不確かさを加味することで完全な測定結果 となるというのが不確かさの定義であり、計量学的なト レーサビリティを担保することを国際規格化するために導 入された概念である。

臨床検査の結果を得るためのプロセスは、分析前プロ セス、分析プロセス、分析後プロセスと3つに大別できる。 このうち過誤が頻発するのは、生化学検査では分析前プ ロセスで、60~70%を占めると言われている。すなわち、 分析前プロセスでは、検査依頼、個体の生理的変動、す なわち個体間変動(性別、年齢、遺伝、環境、生活習慣など) と個体内変動(食事、運動、飲酒、日内リズム、体位など)、 検体採取に影響する因子(患者認識、検体種、採血管種、 点滴などの処置)、検体採取後の取り扱い(搬送、遠心な どの前処理、保管・保存による測定対象の安定性) などが 検査データに影響を与える因子である。

新規の測定対象・測定法では、これまでの生化学検査 とは異なり、分析プロセス、分析後プロセスでのデータ 解析など、過誤の要因も増えることが想定されるが、そ れぞれのプロセスを最適化し、できる限り干渉要因を最小 化し、病態による変動を適確に反映させた測定結果を得る 必要がある。そして、診療に有用な臨床検査とするため には、検査の精度保証と品質確保が重要であり、方法の 分析的妥当性を担保した上で、内部精度管理、外部精度 評価(技能試験など)を実施することが肝要である。

1982年 浜松医科大学医学部卒業

1982年 浜松医科大学医学部附属病院検査部 1989年 NIH, NIEHS, USA 客員研究員

1990年 浜松医科大学医学部附属病院検査部

1994年 国立がんセンター中央病院・臨床検査部・医員

1999年 国立がんセンター中央病院・臨床検査部・医長 2000年 浜松医科大学医学部 · 臨床検査医学 · 助教授

2001年 浜松医科大学医学部·臨床検査医学·教授 浜松医科大学医学部附属病院検査部部長を兼務

# リキッドバイオプシーによる がんプレシジョンメディスン

## **Cancer Precision Medicine Based on Liquid Biopsy**

西尾 和人 近畿大学 医学部 ゲノム生物学教室 教授

Kazuto Nishio, M.D., Ph.D., Kindai University

Circulating tumor DNA (ctDNA) を用いたリッキド バイオプシーは、非小細胞肺癌に対するコンパニオン診 断薬としてわが国でも承認され実用化されている。さらに リキッドバイオプシーを用い複数の遺伝子変化を解析する プロファイリング検査の実用化に向けて各種取り組みがす すんでいる。

デジタルPCRやCAPP-seg等の分子バーコード法に CAPTURE法、エラー抑制アルゴリズムを組み合わせた NGS技術 (CAPP-seg) 等により、リキッドバイオプシー

中の数百の遺伝子変化が捉えられるようになった。

さらには、免疫チェックポイント阻害薬のバイオマー カーであるtumor mutation burden (TMB) を血漿サン プルで測定するbTMBの開発が急ピッチですすんでいる。

これらの技術の実用化により、リキッドバイオプシーに よるプレシジョンメディスンを実装、治療経過中のモニタ リングにより、adaptive treatment パラダイムの実現 に向けた展望を実例を挙げて論じたい。

# AMEDプロジェクト 「体液中マイクロRNA測定技術基盤開発」 参画機関ポスター発表

●略歴

1986年 和歌山県立医科大学卒業

和歌山県立医科大学付属病院紀北分院内科助手 国立がんセンター研究所リサーチレジデント

1992年 国立がんセンター研究所薬効試験部研究員

2006年- 近畿大学医学部ゲノム生物学教室主任教授

2014年 - 近畿大学ライフサイエンス研究所ゲノムセンター長(併任)

## 產業技術総合研究所



# 核酸計測の妥当性評価、分析精度管理 に利用できる認証標準物質

藤井紳一郎、柴山祥枝、松倉智子、佐々木章、関口勇地、加藤愛、野田尚宏 noda-naohiro@aist.go.jp(野田) / s-fujii@aist.go.jp(藤井)

国立研究開発法人産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門/物質計測標準研究部門

### 研究のポイント・応用先

- ●天然の核酸配列と類似性が低い人工核酸配列を設計、調製
- ●核酸を標的とした分析の信頼性確保・品質管理のための核酸標準物質の開発
- ●マイクロアレイ、次世代シークエンサー等のデータ品質管理のための内標準として利用可能

### 研究内容

核酸高分子(DNAやRNA)の検出および定量は、医療分野での臨床検査のみならず、食品・環境分 野、医薬品などの製造工程評価等において重要な分析項目です。核酸定量分析の信頼性確保、 データの比較互換性の向上に向け、国際単位系(SI)にトレーサブルな核酸認証標準物質の開発 を行い、頒布をしています。本標準物質は、人工的に作られた非天然の塩基配列を有する二本鎖 DNA水溶液と一本鎖RNA水溶液です。異なる塩基配列を持つ核酸水溶液のパッケージ(DNA:2種類、 RNA:5種類)です。RNAの3'末端には約30塩基長のポリA配列が付加されています。これらの試料 について、総核酸濃度が認証されています。マルチプレックス定量PCR、DNAマイクロアレイ、次 世代シークエンシングなどのマルチプレックス核酸解析のspike-inコントロール(内標準)とし て利用することも可能です。



認証値と不確かさ 総DNAの質量濃度 試料名称 認証値 拡張不確かさ  $(ng/\mu L)$   $(ng/\mu L, k=2)$ DNA600-G 1.38 0.12 DNA600-T 1.09 0.10

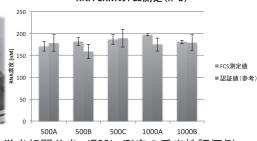
認証値と不確かさ 総RNAの質量濃度 試料名称 認証値 拡張不確かさ  $(ng/\mu L, k=2)$ RNA500-A 2.6 RNA500-B 32.3 2.6 RNA500-C 32.1 3.1 RNA1000-A 68.2 5.8 RNA1000-B

DNA認証標準物質 (NMIJ CRM 6205-a)

RNA認証標準物質 (NMIJ CRM 6204-b)

本RNA認証標準物質は生体分子 計測技術における計測値の妥当 性評価に利用することができます。 認証された核酸濃度と実測した計 測値を比較し、その妥当性を示す ことに成功しました。





RNA認証標準物質による蛍光相関分光 (FCS) 測定の妥当性評価例

- ・(株)ゼネラルサイエンスコーポレーション
- 関東化学(株)
- •和光純薬工業(株)
- 本認証標準物質は、上記の業者から入手することが可能です。

RNA CRMのFCS測定(n=3)

取扱業者一覧

・ジーエルサイエンス(株)



### MicroRNA-1246 expression associated with CCNG2-mediated chemoresistance and stemness in pancreatic cancer

Ayumu Asai<sup>1,2,3</sup>, Shinichiro Hasegawa<sup>1,2</sup>, Hidetoshi Eguchi<sup>1</sup>, Masamitsu Konno<sup>2</sup>, Jun Koseki<sup>3</sup>, Noriko Gotoh<sup>4</sup>, Hiroshi Nojima<sup>5</sup>, Masaki Mori<sup>1</sup>. Yuichiro Doki<sup>1</sup> and Hideshi Ishii<sup>2,3</sup>

- 1) Department of Gastroenterological Surgery; 2) Department of Frontier Science for Cancer and Chemotherapy;
- 3) Department of Cancer Profiling Discovery, Graduate School of Medicine, Osaka University
- 4) Division of Molecular Therapy, Molecular Targets Laboratory, Institute of Medical Science, University of Tokyo
- 5) Department of Molecular Genetics, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

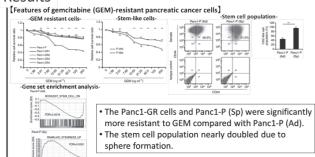
### Background & Aim

- Pancreatic cancer has a poor prognosis because of its high refractoriness to chemotherapy and tumour recurrence, and these properties have been attributed cancer stem cells (CSCs).
- MicroRNA (miRNA) regulates various molecular mechanisms of cancer progressi associated with CSCs.
  - This study aimed to identify the candidate miRNA and to characterize the clinical significance

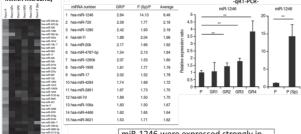
### -Methods

- CSC-like cells: Sphere formation assa
- Cells regulated the expression of miR-1246: knock-down and over-e
- In vitro cell growth: MTT assay CSC-like cell population and Apoptosis: flow cytometry
- Comprehensive miRNA analysis: miRNA microarray in vivo tumourigenicity: Non-obese mice with diabo
- subcutaneously with Panc1 cells. In vivo chemotherapy: The mice were adm istered GEM intraperitoneally three times on days 35, 42, and 4
- Primary pancreatic cancer samples: 24 patients with pancreatic cancer were treated by histologically cur resection (RO) at Osaka University Hospital. Laser captured microdissection was performed from formalin paraffinembedded (FFPE) sample

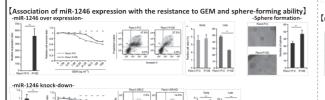
### Results



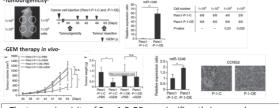
#### miRNA microarray analysis



miR-1246 were expressed strongly in both Panc1-GRs and Panc1-P (Sp) cells.

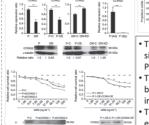


• The transfection of pre-miR-1246 into Panc1-P resulted in resistance to GEM. A significant reduction of chemoresistance to GEM in the Panc1-GR-KD cells. Panc1-P-OE spheres increased compared to Panc1-P-C



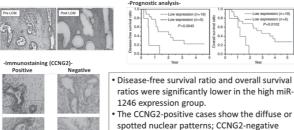
- The tumourigenicity of Panc1-P-OE was significantly increased compared with Panc1-P.
- The tumour volume and weight of Panc1-P, but not Panc1-P-OE, was significantly inhibited by GEM treatment.
- The CCNG2, a target of miR-1246, expression was in the Panc1-P-OE tumour.

#### [The CCNG2 function as a target of miR-1246]



- The tumourigenicity of Panc1-P-OF was significantly increased compared with
- Panc1-P. The tumour volume and weight of Panc1-P but not Panc1-P-OE, was significantly inhibited by GEM treatment. The CCNG2, a target of miR-1246, expression was in the Panc1-P-OE tumours

#### miR-1246 and CCNG2 exi



### Conclusion

- miR-1246 induced chemoresistance and was related to cancer stemness in pancreatic cancer cell lines.
- CCNG2 expression was correlated inversely with miR-1246 Expression.
- The high miR-1246 expression and low CCNG2 expression in patients.
- The present study suggested that miR-1246-CCNG2 axis is critical for chemoresistance, and shows the candidacy as a bona fide useful predictive marker

### Acknowledgement

negative pattern

This work was supported in part by following grants.

ones depict cytoplasmic pattern or the



## 東京医科大学

## リキッドバイオプシー解析用検体の評価と 血小板中RNAによる診断法の開発

#### 高梨 正勝、金蔵 孝介、上田 しのぶ、黒田 雅彦 東京医科大学分子病理学分野

- I. 臨床検体は採取方法や保存の条件により検体の質に差が生じるため、結果に影響することが指摘されている。 血中miRNA は安定性があると言われているが、診断アルゴリズムおよび診断マーカーとする場合は検体の 質を保持する必要性があるため以下事項を目的に検討した。
  - (1)検体採取・保存法の相違がmiRNA検出量に及ぼす影響

採血・保存方法による影響について検討した。分離方法や保存条件により生じる結果や個人差によるばら つきはC.elegans由来のmiRNA (cel-miR-39) を加えRNA抽出後にqPCRの結果からcel-miR-39の 検出量で補正するが、補正因子も保存中に分解する可能性があることに着目し、検体の個体差や保存条件、 分離方法による cel-miR-39 の安定性に及ぼす影響について検討した。

結果、同一個体由来であっても血漿と血清ではcel-miR-39の検出値に差が認められた。さらに、14日間4℃ で保存することにより、全ての検体で cel-miR-39 の減少を認めた。14日間の4℃保存で miRNA は分解 されることが明らかとなった。

(2)内部標準 miRNAの検討

血漿中のmiR-92aの発現をmiR-8059またはmiR-6131で補正し比較したところ、miR-6131で補正す るとmiR-92aの分解による検出値の低下を0日での検出値へ近づけることができた。しかしながら血清 での補正は効果的ではなかった。

(3)RNAの抽出法の検討

血中のmiRNAにはエクソソームのみに含まれるmiRNAとそれ以外のmiRNAが共存するため、どちら を解析対象とするかによって結果に差が生じる可能性がある。そのためmiRNAの抽出方法による影響を 明確にする必要がある。そこで、同一個体より血漿および血清を分離し、エクソソームを抽出後にアレイ 解析を行った。エクソソーム由来のRNAにおいても、14日間4℃で保存後では検出感度の低下を示した。 エクソソーム由来のmiRNA は分解しにくいと考えられているが、血漿または血清を 14 日間 4℃保存では エクソソーム由来のmiRNAも分解を生じる。従って、この場合も補正因子が必要となる。血漿 miRNA アレイの結果から、エクソソームについてもmiR-92aをmiR-8059とmiR-6131で補正して発現量を比 | 較検討した結果、miR-8059 および miR-6131 では、14 日間の 4℃保存による miRNA の分解を補正する ことはできなかった。

Ⅱ. 各種ガンにおける血小板由来のRNAでの新規診断法の開発

新規のリキッドバイオプシーの対象として血小板中のMRNAプロファイルが癌の種類によって異なり、 Tumor-educated platelets (TEPs) のmRNA解析によって癌と診断される感度が97%であることを報 告した (Best et al., Cancer cell 2015)。そこで血小板中のMRNAを次世代シーケンス法で網羅的に解 析し、早期乳癌の診断における血小板中mRNAの診断的価値について検討した。東京医科大学病院乳腺科 に入院した乳癌患者のうち、最も高頻度に見られる乳癌のサブタイプであるluminal Aのstage Iまたは stage IIに相当する早期患者から末梢血を採取した。採取後12時間以内に血球を分離し、血小板をペレッ トとして得た後、miRNeasy kit (Qiagen) を用いてmiRNAを含むtotal RNAを採取した。RNA量は癌 患者群と健常群で有意差はなかった (1.06 μg vs 1.18 μg)。乳癌患者 18 例、健常者 14 例から採取した mRNAは次世代シーケンサーHi-Seq (Illumina) により解析した。Hi-Seq で得られたリード数は約6000万 リード/検体(60億塩基/検体)であった。得られた塩基配列をもとに遺伝子の発現量を決定した。この際、リー ドの質が低かったサンプルを除外し、乳癌例13例、正常群11例でBioinformatics解析をおこなった。そ の結果、有意差を持って変動した遺伝子が260個あり、癌群で上昇した遺伝子が184個、減少した遺伝子が 96個であった。これらの遺伝子について定量的PCR法により結果の確認を進めている。また乳癌のサブタ イプや病期によるこれらの因子の変化についても解析を進めている。

## エクソソーム中 miRNA による HCV clearance後の発がん予想マーカー

村上 善基、安藤 真珠、伊丹 沙織、早川 路代 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学 田村 武幸、阿久津 達也 京都大学化学研究所バイオインフォマティックス

インターフェロン(IFN)によるC型慢性肝炎治療は50-60%程度のウイルス学的著効(SVR)を獲得するが、そ の後の10年程度の経過観察で1-4%程度の肝細胞がんの発生が報告されている。直接型抗ウイルス剤(DAA) による治療はほぼ100%近いSVRを獲得することができ、また副作用が少ないため高齢者、肝硬変患者、がん の治療を完了した患者も治療対象となっている。しかしウイルスが排除されても、高齢者、肝硬変患者、がんの 既往患者は疫学的に発がんリスクが高いため、抗ウイルス剤治療後も発がんを踏まえた経過観察をすることは重 要である。現在発がん予測方法はないため、年に二回定期的に受診し早期発見を行なっているのが現状である。 今回エクソソームに含まれるマイクロRNA (miRNA) を用いて侵襲性の低く、高精度で発がん予測を可能にする、 SVR後の肝発がん(がん再発、新規がん発生)予測マーカーの開発を試みた。

### 方法

69例のがんが完治したC型慢性肝炎または肝硬変患者(再発25例、非再発44例)と70例のがん治療歴のない C型慢性肝炎または肝硬変患者(新規発がん15例、非発がん55例)からSVRとなった時点で血液を採取し、血 清中のexosomeを濃縮し、マイクロアレイにてmiRNA発現解析を行った。また43例のC型慢性肝炎患者に対 し抗ウイルス剤治療前の肝組織 miRNA 発現解析を並行して行なった。がん再発予測は linear support vector machine にて行い、新規発がん予測はRBF (radial basis function) kernel-based selection procedure を用いた。

### 結果

4種類のmiRNA (miR-4718、6511a-5p、642a-5p、4448) にて88.5% の確率でがんの再発予測ができた。 また4種類のmiRNA(miR-211-3p、6826-3p、1236-3p、4448)にて85.3%の確率で新規発がん予測ができた。 また発がん予測に使用したmiRNAの発現はexosomeと肝組織で相関し、発がんパターンを示す発現では発が んポテンシャルを肝組織で持つ可能性があった。

exosome 中の miRNA 情報を利用することによって、分別に使用する miRNA の種類は異なるもののがん治療 後の再発、新規発がん、両者とも85%以上の確率で発がん予測をすることが可能になった。

## Small RNA profiling of cerebrospinal fluid exosomes.

横田隆徳1,八木洋輔1 1 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野

Takanori Yokota <sup>1</sup>, Yohsuke Yagi <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology and Neurological Science,

Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

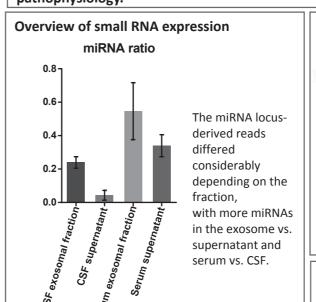
### Abstract

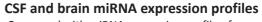
MicroRNAs (miRNAs), particularly those contained in human body fluids, have been reported as potential biomarkers. The cerebrospinal fluid (CSF) is a major profiling target for diagnosis and monitoring of various neurological diseases. However, relevant genome-scale studies are limited and no studies have profiled miRNAs in exosomal fraction of CSF.

Therefore, we conducted a genome-wide survey of small RNAs in the exosomal and nonexosomal fractions of healthy human CSF as well as serum in each donor using next-generation sequencing.

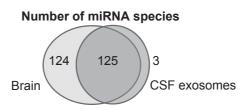
MiRNA was enriched in the exosomal fractions relative to the supernatant fractions, not only in serum but also in CSF. Exosomal miRNA profiles substantially differed between CSF and serum. Half of the reported brain miRNAs were found in CSF exosomal fractions. The majority of miRNAs detected in CSF exosomes were reported to be expressed in brain tissue. Our observation suggest that the brain tissue is certainly a major source of CSF exosomal miRNAs. In particular, miR-1911-5p, specifically expressed in brain tissue, was detected in CSF but not in serum, as confirmed by digital PCR (dPCR) analysis.

Here we provide the important evidence that exosomal miRNAs in CSF may reflect brain pathophysiology.

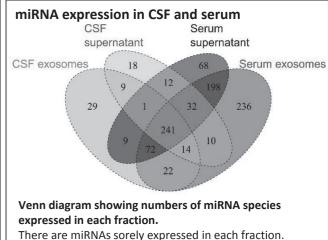


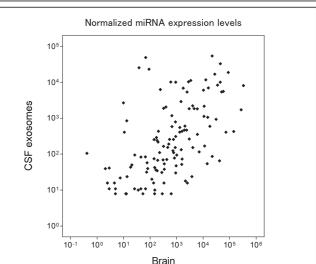


Compared with miRNA expression profile of human brain tissue from GEO database.



(J. Meunier, et al., Genome Res. 2013; 23: 34-45.)





第6回JMACシンポジウム 第6回JMACシンポジウム

### 大津 甫、南原 翔、増田 隆明、三森 功士 九州大学病院别府病院

九州大学

MicroRNA-196b-3p identified from serum microRNA expression profiling is a potential diagnostic biomarker for gastritis and early gastric cancer.

### 【背景】

慢性萎縮性胃炎が、進行とともに胃癌発症のリスクとなる事は知られているが、診断には消化管内視鏡検査に よる肉眼的観察と、生検標本による病理検査が必要である。より低リスクな検査で、胃癌ハイリスク群を囲い込 むことが重要であると考えられている。MicroRNAs (miRNAs) とは、タンパク質をコードしない約20塩基の RNAの事で、血液中で非常に安定しているため診断バイオマーカーとして期待されており、われわれは、慢性 萎縮性胃炎患者の血液中miRNAに着目し研究を行った。

### 【目的】

前癌病変から早期胃癌にかけての各段階で、血液中に発現しているmicroRNAのプロファイリングを作成する。

### 【対象・方法】

正常な胃粘膜をgrade0と定義し、木村・竹本分類C-1、2をgrade1。C-3、O-1をgrade2。O-2、3を grade3と定義した。344人の血清サンプルを元に解析し、19人が正常(grade0)で、125人が慢性萎縮性胃炎 (grade1:54人、grade2:36人、grade3:35人)、200人が早期胃癌であった。miRNAによるプロファ イリングを行い、discovery phase (grade0:11人、grade1:20人、grade2:20人、grade3:20人) とtraining phase (grade0:8人、grade1:34人、grade2:16人、grade3:15人) に分け解析を行っ た。また、TCGA (The Cancer Genome Atlas) に登録されたデータをもとに、正常胃粘膜と癌組織におけ るmiRNA発現を評価した。

### 【結果】

マイクロアレイ解析により、miRNA-196b-3pとmiRNA-92a-2-5pが胃癌前癌病変のバイオマーカーとなり得 ることが示された。grade0,1,2とgrade3を比較したところ、ROC曲線は、二つのphaseで高値(miRNA-196b-3p: 0.730と0.763、miRNA-92a-2-5p: 0.696と0.714) を示した。また、その二つのmiRNAsを 同時に指標とする事でより高値(0.796と0.792)を示し、他のmiRNAを加えて評価する事で、さらに高値(+ miRNA-6791-3p:0.839、+ miRNA-1185-1-3p·miRNA-1228-5p:0.856)を示す事が分かった。TCGAデー タベースの解析では、miRNA-196b-3pについては、正常胃粘膜と比較し胃癌組織において有意差をもって高 発現していることが分かった(p<0.001)。

#### 【結論】

miRNA-196b-3pは、早期胃癌の良いバイオマーカーとなり得ると考えられた。その他のmiRNAを組み合わせ る事で、さらに信頼性の高い評価が可能となることが示唆された。

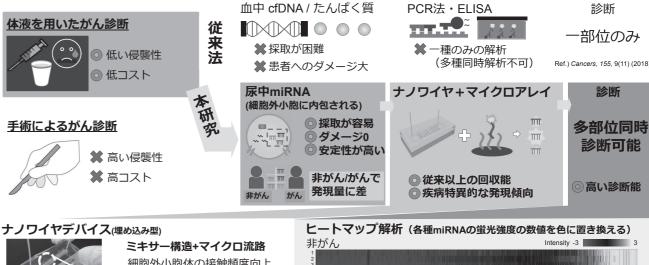
## miRNA診断マーカーとmiRNA検査・診断技術の開発

○ 長縄 豪¹、安井 降雄¹,²、加地 節匡²、湯川 博²、小野鳥 大介²、馬場 嘉信¹,² 1. 名古屋大学大学院工学研究科、2. 名古屋大学未来社会創造機構ナノライフシステム研究所



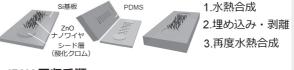


-Introduction : 本研究コンセプト





酸化亜鉛ナノワイヤ(埋め込み型) 静電相互作用による捕捉 溶液の高速導入が可能 埋め込み型ナノワイヤ作製フロー



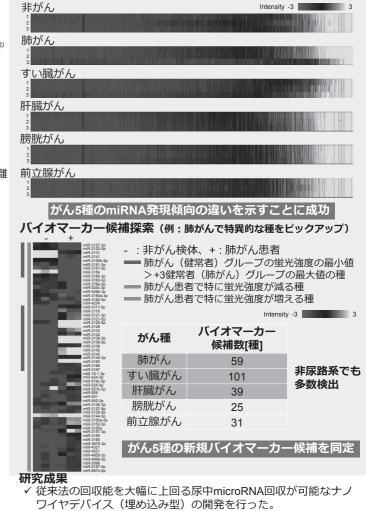




(300 min)

従来法の - の時間で約3倍種のmiRNA検出を実現

(40 min)



✓ ナノワイヤデバイスで回収したmicroRNA解析により、 がんの多部位同時診断の可能性を示すことに成功した。

✓ 尿中マイクロRNAによるがん診断ベンチャーを創業した。 Icaria プレスリリース: AMED, JST、国立がん研、名大、九大 朝日、読売、毎日、日経他計40紙報道、*Science Adv.* SNS, 40海外Web報道

T. Yasui, T. Yanagida, S. Ito, Y. Konakade, D. Takeshita, T. Naganawa, et al., Science Advances, 3, e1701133 (2017). Science Advances

(870 min)

### 畑田 出穂 群馬大学・生体調節研究所附属生体情報ゲノムリソースセンター ゲノム科学リソース分野・教授

がんにおいてDNAのメチル化異常が通常の遺伝子に限らずmiRNAの発現に影響を及ぼしていることが知られている。そこで疾患の診断マーカーとして発見されたmiRNAマーカーのがんにおけるDNAメチル化の変化を知ることは重要である。我々は公共のデータベースを利用し、ゲノム上のmiRNAの近傍領域のメチル化を探索するためのツールを開発した。このツールを用いるとmiRNAの名前を入力することにより、近傍のDNAメチル化情報を可視的に取り出せる。しかしながら公共のデータベースには最も精度の高いBS-Seq法を用いたものがなかった。そこで自らBS-Seq法を用いてデータの収集をおこないmiRNA近傍のDNAメチル化の詳細な解析をおこなった。

このようにして我々のツールを用いれば、miRNAのメチル化マーカー候補を選び出せるが、これまで特定の領域のメチル化を正確に定量するための方法がないことが問題であった。すなわちこれまでのPyrosequence 法やCOBRA法は、分解能はそれほど高くない。またBS-Sequence法は塩基単位で数百塩基の領域のメチル化を検出できるが定量性があまりない。それはBS-Sequence法がクローニングというバイアスのかかる方法を用いているからである。そこで1分子単位でBS-Sequenceをおこなうことにより分解能と定量性を兼ね備えた方法を開発したので報告する。



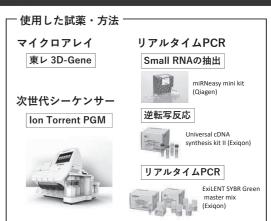
## 診断アルゴリズムの多施設臨床検体による検証・ 選択された診断用miRNAマーカーの機能検証

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科

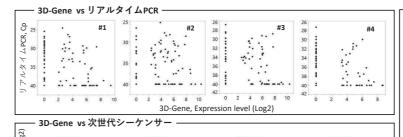
西山 有希恵・田原 栄俊

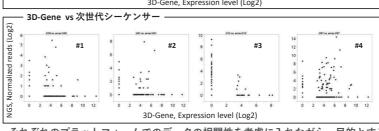
### 1. 健常人および各種疾患の血清・血漿の収集

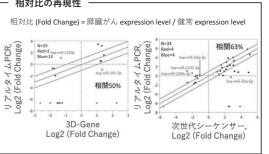
血清・血漿			組織		
疾患		検体数	疾患		検体数
健常	血漿	200	肝臓がん(HBV感染)	極部 total RNA	8
健常	血清	117	肝臓がん(HCV感染)	極部 total RNA	10
アルツハイマー型認知症	血漿	62	肝臓がん(非抵焼)	極部 total RNA	7
経度認知性障害 (MCI)	血质	43	肝臓がん(HBV感染)	非癌部 total RNA	8
膵臓がん 街前	血漿	46	肝臓がん(HCV感染)	非癌部 total RNA	10
膵臓がん 術後	血漿	46	肝臓がん(非胚染)	非癌部 total RNA	7
読頭部がん 折前	血清	87			
頭類都がん 折前	血漿	20			
読頭都がん 拆後	血漿	20			
肝臓がん (HBV枢梁)	血清	649			
肝臓がん (HCV密染)	血清	1045			
肝臓がん(非感染)	血清	192	合計	3,897検	休
精神疾患(うつ病)	血漿	233		3,0371民	14
<b>緊護痛</b>	血清	82			
心房細動	血漿	1005			



### 2.3D-Geneと他の解析プラットフォームとの相関性



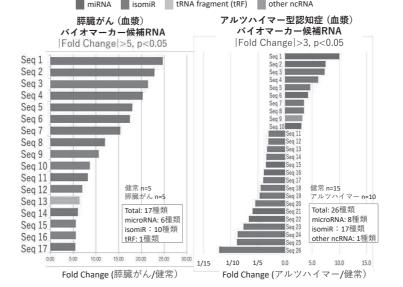


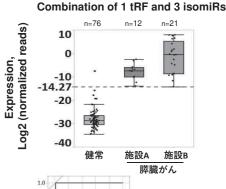


- > 3D-GeneとリアルタイムPCR (LNA)との結果の相関は50%程度であった。 > 3D-Geneと次世代シーケンサー (ion PGM)との結果の相関はあまり高 くない。 > 次世代シーケンサー (ion PGM)とリアルタイムPCR (LNA)との結果の相
- 次世代ンーケンサー (ion PGM)とリアルダイムPCR (LNA)との結果の相関の方が、3D-GeneとリアルダイムPCR (LNA)との相関よりもやや高い傾向が見られた。

それぞれのプラットフォームでのデータの相関性を考慮に入れながら、目的とするプラットフォームでのバイオマーカー開発が必要である。

### 3. バイオマーカー候補の選択、機能検証(次世代シーケンサー)







False positive

## JMAC法人名称変更について

## 「バイオチップコンソーシアム」から「バイオ計測技術コンソーシアム」へ

JMACは、2007年バイオ系の産業団体(任意)として発足し、翌2008年には、特定非営利活動法人化いたしました。「バイオチップコンソーシアム」という名称の由来は、DNAチップ(あるいはマイクロアレイ)と呼ばれる先端技術に主眼を置き、国内トップのDNAチップメーカーが集結し、DNAチップを通じたバイオ関連産業の振興を目的としたところにあります。約10年前は、ちょうど米国のFDAがDNAチップを用いた癌の体外診断薬に初の承認を出したこともあり、DNAチップ市場が本格的に幕開けした頃でした。国内でもDNAチップ開発ガイドラインや評価指標ガイドラインの整備作業に、JMACとして参画するなどしました。国内では、2009年に株式会社東芝が積水メディカル株式会社とともにヒト・パピローマ・ウイルスの遺伝子型判別で厚生労働省の製造販売承認を取得しました。

JMACでは、経済産業省の支援のもと、DNAチップ(マイクロアレイ)に関する国際標準化(規格開発)に長く従事しており、その成果として、2013年11月には、ISO 16578「DNAマイクロアレイを用いた特定核酸配列の検出に関する一般的定義と要求事項」の出版に結びつけることができました。この頃にはJMACの活動に関心を持って参加するバイオ業界全般からの入会が増えており、それらの企業をはじめとして、「バイオチップコンソーシアム」の名称に変更を求める声がありました。これに対し、JMACでは、DNAチップにおけるISO出版という大きな成果を上げたこともあり、これを一つの節目とみて、まずは、英語の名称のみ「Japan MicroArray Consortium」から、「Japan Multiplex bio-Analysis Consortium」と変更いたしました(2014年)。

英語の名称と違い、定款の変更となる和文の名称変更には、時間を要しました。会員企業との意見交換を経て、2018年度の定時総会で定款変更の決議が取られました。本年10月29日、所轄庁である東京都への定款変更手続きが無事終了し、「バイオ計測技術コンソーシアム」へ生まれ変わりました。英文名称も同時に「Japan bio Measurement & Analysis Consortium」へ変更しました。

事業活動の歴史とともに、その名称を少しずつ変化させているJMACですが、略称の「JMAC」 (読み:ジェイマック)と口ゴは愛着を持って不変のまま保持しています。これからも新生JMAC 「特定非営利活動法人バイオ計測技術コンソーシアム」をどうぞよろしくお願いいたします。

### 沿革

西暦	平成	月	出来事	
2007	19	10	港区西新橋にて、任意団体バイオチップコンソーシアム設立 会長:三浦 秀己(東芝)	
2008	20	10	特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム (英文名称: Japan MicroArray Consortium、略称: JMAC) に組織変更会長: 三浦 秀巳 (東芝)	
2008	20	12	千代田区一番町に移転	
2010	22	7	会長交代:中田章(三菱レイヨン(当時))	
2012	24	7	会長交代:出口 雄吉(東レ)	
2012	24	11	千代田区麹町に移転	
2013	25	11	JMACが中心になり起草、提案したマイクロアレイに関する国際標準 ISO 16578をISOが正式発行	
2014	26	6	法人英文名称をJapan Multiplex bio-Analysis Consortium (略称: JMAC) に変更	
2014	26	7	会長交代: 斉藤 史郎 (東芝)	
2016	28	6	JMACからコンソーシアム標準『合成核酸の製造方法』を出版	
2016	28	12	JMACが原案作成した、合成核酸の品質評価に関する新規作業項目 提案(NP)をISO/TC 276が承認。国際標準の作成を開始。	
2018	30	6	法人名を特定非営利活動法人バイオ計測技術コンソーシアム、英文名称を Japan bio Measurement & Analysis Consortium (略称: JMAC) に改称することを決議	
2018	30	10	法人名称変更:特定非営利活動法人バイオ計測技術コンソーシアム Japan bio Measurement & Analysis Consortium (略称: JMAC)	

46 第6回JMACシンポジウム 第70回JMACシンポジウム 47



### 特定非営利活動法人バイオ計測技術コンソーシアム

JMACは、バイオ産業の業界団体です。 ビジネスマッチングと戦略的国際標準化でバイオ産業を元気にします。

JMACは、バイオ計測技術分野の産業創造に向けて次の項目を推進しています。

- バイオ計測技術分野のビジネスマッチング
- バイオ計測技術分野の国際標準化と標準物質の整備
- バイオ計測技術分野の国内外連携

### ■バイオ産業を支える社会基盤の構築

国際標準化スキームオーナーとしてのJMAC				
JMACは関係組織と連携して、ISO規格文書の開発を行っています。				
ISO 16578 MicroArray	TC 276/WG 5 DB品質			
ISO 16578 ガイダンス	合成オリゴ品質 (20688)			
ISO 15189 ガイダンス (NGS等)	1分子標準物質			
ゲノム計測標準物質	ナノテクノロジー (23366)			
肉種判別 (20813)	多項目遺伝子解析 (21474)			

### ■関連ISO専門委員会と取り扱い分野

JMACは、各関係機関と連携して、ISO規格立案、実証実験を行います。

ISO/TC 34/SC 16	食品専門委員会 分子生物指標の分析に係る横断的手法に係る分科委員会
国内審議団体:	農林水産消費安全技術センター(FAMIC)
キーワード:	マイクロアレイ、プラットフォーム検出限界(LODP)、信頼性区間 ほか
ISO/TC 212	臨床検査と体外診断用検査システム専門委員会
国内審議団体:	日本臨床検査標準協議会(JCCLS)
キーワード:	臨床検査、多項目解析、マイクロアレイ、NGS ほか
ISO/TC 276	<b>バイオテクノロジー専門委員会</b>
国内審議団体:	再生医療イノベーションフォーラム (FIRM)
キーワード:	用語の定義、オリゴ品質 ほか
ISO/TC 229	ナノテクノロジー専門委員会
国内審議団体:	国立研究開発法人産業技術総合研究所(AIST)
キーワード:	ナノ標準物質、蛍光ナノ粒子、環境・安全 ほか

### ■バイオ計測技術分野の標準化の例

測定の工程

検体

測定サンプル 調製工程

測定工程

測定結果 報告書

臨床検体・ 微生物等

遺伝子 蛋白質等

企業固有の 技術

規格化の対象 (例)

検体の品質 評価方法

運搬・保管 方法

・サンプルの 品質評価方法 ・測定精度の 管理方法

・測定結果の 品質保証

共通ルールに 基づく産業の 促進・競争

・微細加工技術 ・計測技術

・低吸着材料 ・高精度光学測定技術

・低自家蛍光材料 ・DNA チップ応用技術

等を利用した製品・サービスの開発促進

食品分野、環境分野、医療分野における製品・サービス市場の拡大

### 関連事業の紹介



## 一般社団法人日本バイオテクノロジー認証機構

JBCOは、バイオ計測分野の認証機関です。 JMACが開発したISO規格を中心に各種規格の認証を行います。

JBCOは、バイオ計測技術分野の産業基盤構築に向けて次の項目を推進しています。

- バイオ計測技術分野の製品認証
- 標準物質頒布
- 標準菌株頒布 など

### 関連事業の紹介



## 一般社団法人日本生物資源産業利用協議会

CIBERは、バイオバンク分野の業界団体です。 JMAC・JBCOと連携してバイオバンキング事業のビジネスモデルを構築します。

CIBERは、バイオバンク分野のビジネスモデルを追求しています。

- バイオバンク分野の調査事業
- コンサルティング事業
- 教育事業 など

第6回JMACシンポジウム 第6回JMACシンポジウム 49

# 会員企業のご紹介(JASIS 2018 展示パネルより)

株式会社朝日ラバー	接着剤を用いることなく接着・接合が可能な「分子接着・接合技術」は、分子レベルでの表面処理のみでゴムと異素材とを強固に接着・接合させる技術です。	株式会	13 70 7 MEDICION CHINICITY NUMBER 7 1 7 1 7 1 7 1 7 1 7 1 7 1 7 1 7 1 7
アルプス電気 株式会社	ヘルスケア・メディカル分野でPOCT用マイクロ流路プレートを微細加工技金型による精密樹脂成形と接着材レス接合技術により開発、製品化を行っております。	株式会東京	
NOK 株式会社	バイオチップ発展に向け唯一無二のシール・表面改質・微細加工等各技術を活かし 新規にゴム製品・コーティング材を研究開発中。	東洋銅株式会	
株式会社 カケン ジェネックス	DNAやタンパク質のマイクロアレイ受託サービスや 未染色ガラス標本をパラフィンコーティングする装置の販売を行っております。	東レ株式	高感度DNAチップ3D-Gene®は、3次元柱状構造、ビーズ攪拌、黒色樹脂基板という 3つの特徴的な技術により、高い感度、高いデータ再現性という特長をもっています。
株式会社カネカ	「現場での簡便・迅速な核酸検査」。簡易DNA抽出キット、核酸クロマト、 その場で吸光度測定が可能なカネカ温調機能付き吸光度計「MyAbscope」を販売中です。	日本航空工業株式	
株式会社 鎌倉テクノ サイエンス	東レ(株)で開発された高感度DNAチップ(3D-Gene®)を用いて、体液及び エクソソームからのmiRNA網羅発現解析を定量的に実施し、高品質なデータをご提供します。	日本シス開発株式	
株式会社キアゲン	キアゲンは核酸精製以外にも、サンプルの採取、安定化、保存から 核酸精製に至る標準化のリーディングカンパニーです。	株式会野村事	
倉敷紡績 株式会社	目視で遺伝子検査が可能な核酸クロマト「GeneFileds」、核酸抽出装置、 細胞製品や3D皮膚モデルを製造販売しております。	バイオビジ リューショ 株式会	タンズ パーオカギの利风事業開売なりバーオーン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
Genomedia 株式会社	弊社では、サンプル調製からレポート作成までを一貫してサポートすることを目指し、 ゲノム情報解析サービスの高速・高効率な実現方法の研究開発を行っています。	株式会ファスマ	
コニカミノルタ株式会社	当社は、長年培ってきた独自のコア技術を利用し、体外診断システムの開発や 病理標本作成サービスの提供に取り組んでおります。	株式会フォーディ	
株式会社 サイネット カンパニー	エストロゲン活性強度の分析技術による有効成分の発見や 環境ホルモンの解析にて、安全で健やかな生活を支えます。	ブルック ジャパ 株式会	
サーモフィッシャー サイエンティフィッ ク株式会社	私たちのミッションは、私たちの住む世界を「より健康で、より清潔な、 より安全な場所」にするために、お客様へ製品・サービスを提供することです。	プレシジョン テム・サイ 株式会	イエンス   一切   日本   日本   日本   日本   日本   日本   日本   日
J S R 株式会社	当社の歴史が培った素材技術、最先端の生物学を基軸として診断薬、 創薬の分野において革新的な製品を生み出し世の中に貢献しています。	株式会べック	
株式会社ジェネ ティックラボ	分子病理学的解析技術を駆使してバイオマーカー探索・評価、 創薬の研究・開発をサポートいたします。	北海道シス ・サイエ 株式会	エンス
シグマアルド リッチジャパン 合同会社	研究用途のみならず、診断・検査キットの開発から製品原料まで、 幅広い用途でカスタムDNAオリゴを提供いたします。	三菱ケミ株式会	
株式会社セルート	DNA/RNA、検体、細胞、その他生体試料向けの温度管理資材付き 輸送サービス(当日輸送・翌日輸送)をご提供いたします。	ユーロフ ジェノミ 株式会	ミクス M グコDNAロ及はしめ、DNAシーグン人所が、人工退伍すロ及、次世代シーグン人と
株式会社 セルフリー サイエンス	コムギ無細胞タンパク質合成法により、重要な創薬ターゲットであるGPCR等の 膜タンパク質やE3ユビキチンリガーゼ等の複合体を合成してお届けします。	ライフィ	
サイエンス 株式会社 D N A チップ 研究所	マイクロアレイ・次世代シークエンス等の研究受託解析サービス及び 自社研究成果をもとにした診断支援サービスを展開しています。	株式会リコ・	

株式会社	新規にコム製品・コーテインク材を研究開発中。	株式会社	の遺伝子型を同時検出可能なシステムです。
株式会社 カケン ジェネックス	DNAやタンパク質のマイクロアレイ受託サービスや 未染色ガラス標本をパラフィンコーティングする装置の販売を行っております。	東レ株式会社	高感度DNAチップ3D-Gene®は、3次元柱状構造、ビーズ攪拌、黒色樹脂基板という3つの特徴的な技術により、高い感度、高いデータ再現性という特長をもっています。
株式会社カネカ	「現場での簡便・迅速な核酸検査」。簡易DNA抽出キット、核酸クロマト、 その場で吸光度測定が可能なカネカ温調機能付き吸光度計「MyAbscope」を販売中です。	日本航空電子工業株式会社	高速高感度な電気化学イメージングを可能とする"バイオLSI"を産学連携にて 開発いたしました。一緒に事業化を目指すパートナーを探しています。
株式会社 鎌倉テクノ サイエンス	東レ(株)で開発された高感度DNAチップ(3D-Gene®)を用いて、体液及び エクソソームからのmiRNA網羅発現解析を定量的に実施し、高品質なデータをご提供します。	日本システム開発株式会社	患者情報の匿名化でプライバシーを保護、煩雑な検体の入出庫管理も スピーディに!化学品、プラスチック、ゴムの配合管理も。
株式会社キアゲン	キアゲンは核酸精製以外にも、サンプルの採取、安定化、保存から 核酸精製に至る標準化のリーディングカンパニーです。	株式会社野村事務所	世界屈指のマイクロアレイヤー"ARRAYJET"で、 ライフサイエンス分野に貢献します。
倉敷紡績 株式会社	目視で遺伝子検査が可能な核酸クロマト「GeneFileds」、核酸抽出装置、 細胞製品や3D皮膚モデルを製造販売しております。	バイオビジネスソ リューションズ 株式会社	バイオ分野の新規事業開発ならバイオビジネスソリューションズ株式会社へ 研究から産業への市場移行に対応します。
Genomedia 株式会社	弊社では、サンプル調製からレポート作成までを一貫してサポートすることを目指し、 ゲノム情報解析サービスの高速・高効率な実現方法の研究開発を行っています。	株式会社ファスマック	日本の生命科学研究の促進や食の安全に大きな役割を果たしています。 今抱えている課題をファスマックと解決してみませんか?
コニカミノルタ株式会社	当社は、長年培ってきた独自のコア技術を利用し、体外診断システムの開発や 病理標本作成サービスの提供に取り組んでおります。	株式会社 フォーディクス	サーマルサイクラーの温度校正機器のレンタルサービス「DRIFTCON System」。 遺伝子検査の精確性と信頼性を向上します。
株式会社 サイネット カンパニー	エストロゲン活性強度の分析技術による有効成分の発見や 環境ホルモンの解析にて、安全で健やかな生活を支えます。	ブルックス・ ジャパン 株式会社	自動保冷庫、消耗品、試料保管管理事業を核とした包括的な サンプルライフサイクル管理ソリューションをご提案させて頂きます。
サーモフィッシャー サイエンティフィッ ク株式会社	私たちのミッションは、私たちの住む世界を「より健康で、より清潔な、 より安全な場所」にするために、お客様へ製品・サービスを提供することです。	プレシジョン・シス テム・サイエンス 株式会社	体外診断(IVD)と称される、遺伝子解析、蛋白質・免疫解析を支援する装置の開発、 製造、並びに販売事業を行っています。
J S R 株式会社	当社の歴史が培った素材技術、最先端の生物学を基軸として診断薬、 創薬の分野において革新的な製品を生み出し世の中に貢献しています。	株式会社ベックス	ゲノム編集の新常識!!エレクトロポレーションによる高効率なゲノム編集は ベックスのエレクトロポレーターで。
株式会社ジェネ ティックラボ	分子病理学的解析技術を駆使してバイオマーカー探索・評価、 創薬の研究・開発をサポートいたします。	北海道システム ・サイエンス 株式会社	DNA・RNA合成、DNAシーケンス、マイクロアレイ、次世代シーケンス解析など 幅広い分野でバイオテクノロジー研究を支援します。
シグマアルド リッチジャパン 合同会社	研究用途のみならず、診断・検査キットの開発から製品原料まで、 幅広い用途でカスタムDNAオリゴを提供いたします。	三菱ケミカル株式会社	口腔細菌叢の解析ツールを開発!歯周病に関連する10種類以上の細菌の細菌数を、 1度に測定するDNAチップです。
株式会社セルート	DNA/RNA、検体、細胞、その他生体試料向けの温度管理資材付き 輸送サービス(当日輸送・翌日輸送)をご提供いたします。	ユーロフィン ジェノミクス 株式会社	オリゴDNA合成はじめ、DNAシーケンス解析、人工遺伝子合成、次世代シーケンスと 幅広く受託サービスを研究者へ提供しております。
株式会社 セルフリー サイエンス	コムギ無細胞タンパク質合成法により、重要な創薬ターゲットであるGPCR等の 膜タンパク質やE3ユビキチンリガーゼ等の複合体を合成してお届けします。	ライフィクス株式会社	研究開発の現場で使われる様々な分析機器・装置のデータを解析する ソフトウェアを自社開発しております。
株式会社 DNAチップ 研究所	マイクロアレイ・次世代シークエンス等の研究受託解析サービス及び 自社研究成果をもとにした診断支援サービスを展開しています。	株式会社 リコー	プリンター開発で培った技術の強みを活かし、自由にデザインした 組織モデルの提供を通じて、安全性評価や創薬開発支援します。

50 第6回JMACシンポジウム 第6回JMACシンポジウム 51

## 正会員法人一覧

(2019年1月現在)

株式会社朝日ラバー東レ株式会社

アルプスアルパイン株式会社日本航空電子工業株式会社

株式会社池田理化 日本システム開発株式会社

NOK株式会社 日本ゼオン株式会社

株式会社カケンジェネックス 日本電気株式会社

株式会社力ネカ 株式会社野村事務所

株式会社鎌倉テクノサイエンス Biocosm株式会社

株式会社キアゲン
バイオビジネスソリューションズ株式会社

クラボウ(倉敷紡績株式会社) パナソニック株式会社 AIS社

Genomedia 株式会社 PFDeNA

コニカミノルタ株式会社 株式会社ファスマック

株式会社 サイネットカンパニー 株式会社フォーディクス

サーモフィッシャー サイエンティフィック ブルックス・ジャパン株式会社

LSG group ライフテクノロジーズジャパン株式会社 プレシジョン・システム・サイエンス株式会社

株式会社ジェネティックラボ 株式会社ベックス

シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社

東洋製罐グループホールディングス株式会社

株式会社セルフリーサイエンス

株式会社DNAチップ研究所

北海道システム・サイエンス株式会社

三菱ケミカル株式会社

ユーロフィンジェノミクス 株式会社

株式会社ヨコオ

横河電機株式会社

株式会社東芝ライフィクス株式会社

東洋鋼鈑株式会社

株式会社リコー

※入会は随時受け付けております。お気軽に事務局までお問い合わせください。 特定非営利活動法人バイオ計測技術コンソーシアム (JMAC) 事務局

TEL:03-6261-1947 email:jmac@jmac.or.jp URL:https://www.jmac.or.jp/ja/

株式会社セルート

株式会社テンクー



特定非営利活動法人**バイオ計測技術コンソーシアム** Japan bio Measurement & Analysis Consortium

〒102-0083 東京都千代田区麹町2丁目4番10号三誠堂ビル6階 6F Sanseido bldg. 2-4-10, Kojimachi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0083 JAPAN

Phone: +81-3-6261-1947 Fax: +81-3-6261-1948

https://www.jmac.or.jp/