

Mar 8, 2024

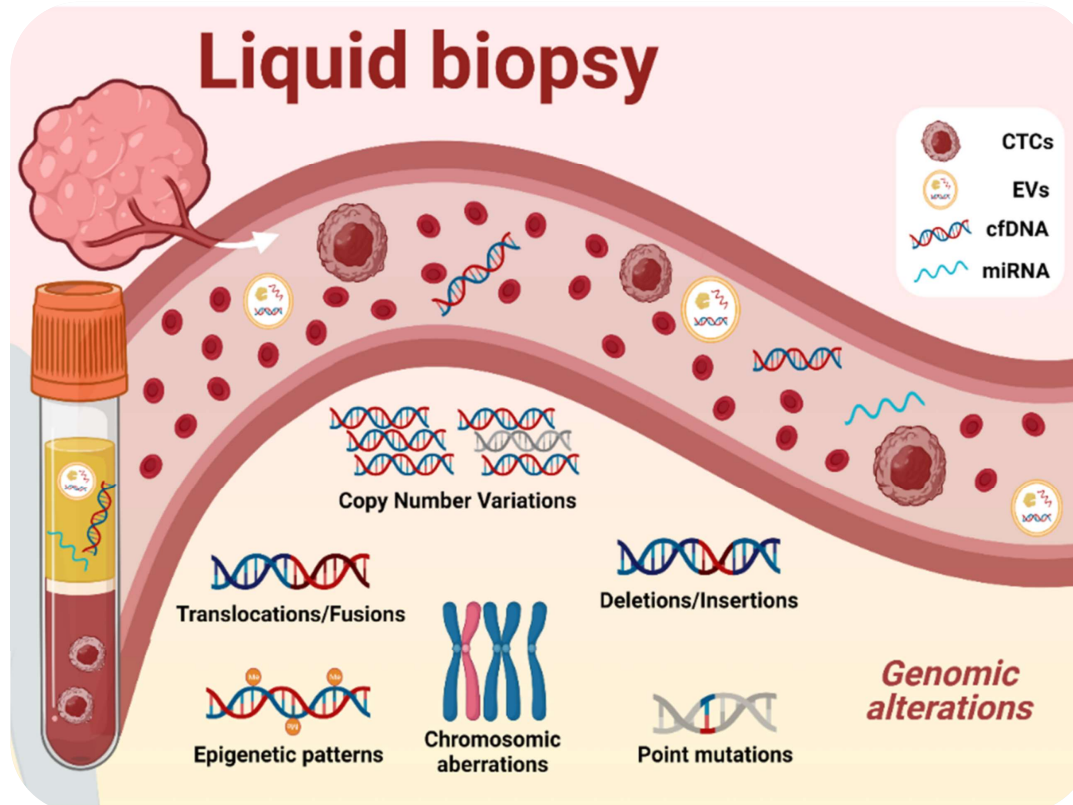
# 知の拠点公開セミナー



- |           |  |
|-----------|--|
| □プロジェクト名  | プロジェクトSDGs                             |
| □研究開発テーマ  | 血中循環腫瘍細胞からがんオルガノイド樹立が可能な<br>1細胞分取装置の開発 |
| □研究リーダー   | 益田 泰輔（メドリッジ株式会社）                       |
| □研究サブリーダー | 佐谷 秀行（藤田医科大学）                          |
| □事業化リーダー  | 益田 泰輔（メドリッジ株式会社）                       |

# 1. 研究テーマの概要：背景

## がん診断・治療におけるLiquid biopsyの需要が高まっている



I. Palacin-Aliana et al, Biomedicines 2021

### ▶ Liquid biopsyとは…

- 血液や体液中の疾患由来の遊離物質を解析
- 低侵襲で繰り返し検査がしやすい
- CTC, cfDNA, miRNA, EVsなどを採取可能



がんの診断・治療・治療薬開発  
への応用が近年進んでいる

# 1. 研究テーマの概要

## CTC由来のがんオルガノイド（ミニがん組織）を世界で初めてつくる



CEO&研究開発責任者  
**益田 泰輔**  
研究リーダー &  
事業化リーダー

1 細胞分取装置の最適化



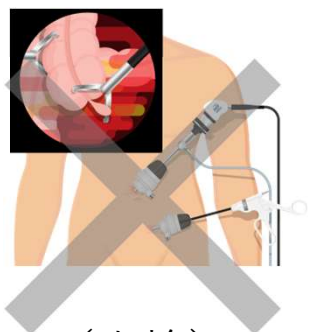
藤田医科大学  
FUJITA HEALTH UNIVERSITY



がん医療研究センター長  
**佐谷 秀行 教授**  
研究サブリーダー

CTC由来がんオルガノイド  
作製・評価

血液検体  
←  
採取したCTC  
→



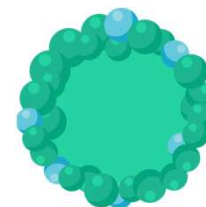
(生検)



採血



CTC分離 & 分取



がんオルガノイド作製

- 低侵襲に，繰り返し採取が可能
- 刻々と変化する患者の状態を反映

製薬企業，研究機関へ

- 病期に応じた薬剤スクリーニング
- AIによる治療の層別化
- 創薬研究開発

がん専門病院へ

- 病期に応じた薬効評価試験
- がん微小環境の病態解析

# 2. 年次ロードマップ

区分		R4年度	R5年4月～6月	7月～9月	10月～12月	R6年1月～3月
開発項目	1 細胞分取装置の最適化	試作機作製	試作機評価		β版2次試作機の仕様策定	改良機の検証
		<b>β版1次試作機作製</b>	<b>検出感度90%以上 (ヒトCTC) 画像分析ツールの追加</b>			
担当：メドリッジ 実施担当者：益田泰輔					画像分析ツールの構築	
開発項目	CTC由来のがんオルガノイド作製・評価		培養条件の検討・評価		実用化検証	
					<b>継代可能な培養条件の確立</b>	
担当：藤田医科大学 実施担当者：佐谷秀行						

赤字：マイルストーン

# 3. 研究開発の実施状況

## 1 細胞分取装置の最適化

### ①レアセルソーターの感度評価

**結果：** **肺がん術前患者** 検体において病理検査との比較を行った。7症例にて、術中に得られた病理検査の結果とCTCとのEGFR遺伝子変異解析の結果が一致した **(検出感度87.5%)**

**対応：** 臨床評価の結果、90%以上には至っていないが継続してN数を増やしていき目標達成を目指す。一方で、右表の結果はCTCが実際の腫瘍組織と類似する性質を示すことを裏付ける貴重な結果となった（論文投稿済み）。

	Collected CTC by Rare Cell Sorter		Biopsy Tissue
	EpCAM(+)/PDL1(+)	EGFR変異	EGFR変異
L5	25	なし	なし
L7	1	なし	なし
L10	23	なし	なし
L11	2	なし	なし
L12	4	なし	Del 19
L22	5	Del 19	Del 19
L23	2	Del 19	Del 19
L24	1	Del 19	Del 19

### ②画像分析ツールの検討および実装に向けた準備

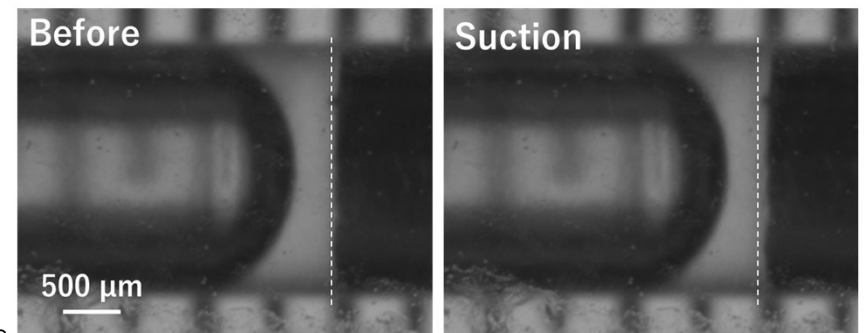
**結果：**  $\beta$  版1次試作機に画像分析アルゴリズムを追加し、CTCの判定評価を行った。

**対応：** 得られた画像情報を更に活用し、**①サイズ、②形状、③テクスチャー、④蛍光強度**などのスコアリングを進めていき、検出した細胞集団のクラスタリング条件を見出す。

### ③細胞分取のための送液システムの改善検証

**結果：** ステッピングモータ駆動方式の高容量と圧電駆動方式の高分解能を併せ持ち、圧力変動や劣化の原因になるバルブレスのハイブリット型シリンジポンプの試作を行い、その性能評価を行った。従来のピエゾ膜ポンプタイプと比べて、吐出量の**少量化 (1.5  $\mu$ L  $\rightarrow$  100 nL以下)** が達成できることを確認した。

**対応：** 次年度作製する  $\beta$  版2次試作機へ搭載し、性能評価を行う。



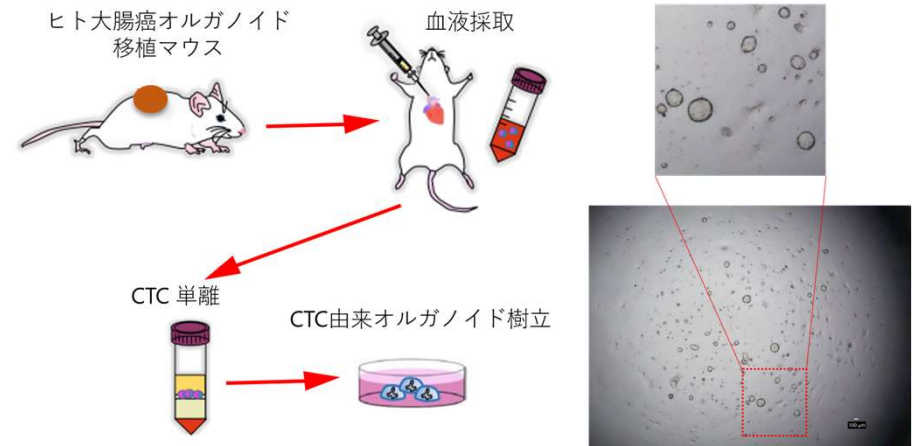
# 3. 研究開発の実施状況

## CTC由来のがんオルガノイド作製・評価

### ①大腸がんオルガノイド移植マウスからのCTC採取とオルガノイド樹立実現性の検証

結果：マウスにヒト大腸癌オルガノイドを移植し、約2カ月後にマウスの全血を採取、血液中のCTCを単離し、3D培養を行った。**少数ではあるがCTCからオルガノイド形成が確認され継代も可能**であり、マイルストーンは達成できた。しかし安定的に培養可能なCTCが少数で効率が悪かった。

対応：CTCを単離した後にオルガノイド培養を行う培地の組成や培養法を変更することで、より樹立効率の高い条件を見出す。



### ②ヒト頭頸部癌オルガノイド細胞を用いたヒト全血からのCTC回収実験

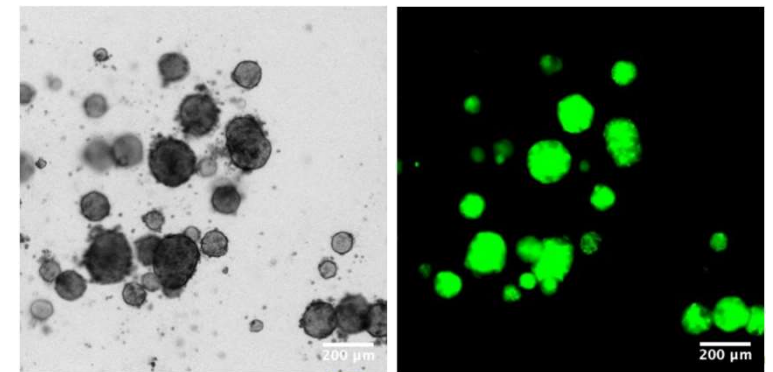
結果：蛍光タンパク質EGFPを発現させたヒト頭頸部癌オルガノイドから癌細胞を分離し、ヒトの全血に混合して模倣的にCTCを含む血液を作製した。その中から癌細胞をレアセルソーターで単離してオルガノイド培養に供する実験を試み、細胞の単離には成功したがオルガノイドの樹立には至らなかった。

対応：レアセルソーターによるCTCの単離条件、培地組成や細胞外基質（マトリゲル）などを変更することで、単離したCTCが効率良く**オルガノイドを形成する培養条件**を見出す。

### ③ヒト腫瘍オルガノイドの培養法検討

結果：レアセルソーターから採取した腫瘍細胞を**浮遊培養条件下でオルガノイド形成**する培養条件を検討した。数10個の細胞からオルガノイド形成できる可能性を見出した。

対応：オルガノイドの増殖能、機能評価等进行分析し、より高確度でオルガノイドを形成する培養条件を見出す。



# 3. 研究開発の実施状況

## 体制構築状況

  
CEO&研究開発責任者  
**益田 泰輔**  
研究リーダー &  
事業化リーダー  
**1 細胞分取装置の最適化**

  
装置設計  
/オペレーション

血液検体  
←  
採取したCTC  
→

  
藤田医科大学  
FUJITA HEALTH UNIVERSITY  
がん医療研究センター長  
**佐谷 秀行 教授**  
研究サブリーダー  
**CTC由来がんオルガノイド  
作製・評価**

  
大腸がん/頭頸部がん  
/マウス実験  
/臨床検体取得

製造

   
(チップ金型製造) (自動化装置)

— 事業化連携 —

クリニック：Tクリニック、Hクリニック

遺伝子検査会社：T社、N社、R社ほか

製薬企業：N社

# 4. 研究実績

研究開発項目		1 細胞分取装置の最適化	CTC由来のがんオルガノイド 作製・評価
特許出願		0件	0件
外部発表	書籍・雑誌掲載	0件	0件
	論文投稿	1件	0件
	学会発表	0件	0件
	報道発表	0件	0件
情報発信	展示会出展	5件	
	セミナー開催	2件（キックオフセミナー、公開セミナー）	
会議の開催件数		9件（チームミーティング6件 / 開発会議3件）	

## 2023年度展示会

1. あいちモノづくりエキスポ2023（10/5-6），Aichi Sky EXPO
2. BioJapan2023（10/11-13），場所：パシフィコ横浜
3. メッセナゴヤ2023（11/8-10），ポートメッセなごや
4. International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science 2023（11/20-22），名古屋大学



# 5. 事業化の見通し

## CTC検出機器世界市場

参考：Circulating Tumor Cells Market Analysis & Segment Forecast to 2029- Polaris Market Research

2021年 40億米ドル，**2032年には408億米ドル**の市場規模になると予測（GAG 13.6%）。  
世界市場の約8%が日本市場に相当。

## 既存製品との比較・国際競争力

1) E Sollier, et al, Lab Chio, 2014, 2) J Che, et al, Oncotarget, 2016, 3) ANGLE's Parsortix system at AACR 2021, 4) ME Warkiani, et al, Nature Protocols, 2016, 5) A Drucker, et al, Plos One, 2020

品名	Rare Cell Sorter™ (メドリッジ, JPN)	A社 (USA) FDA承認	B社 (UK) FDA承認	C社 (SGP)	D社 (FRA)
感度	○	△	◎	○	△
特異度	◎	×	○	×	×
ダメージ	◎	×	○	○	×
全血対応	◎	◎	◎	×	○
1細胞採取対応	◎	×	×	×	×

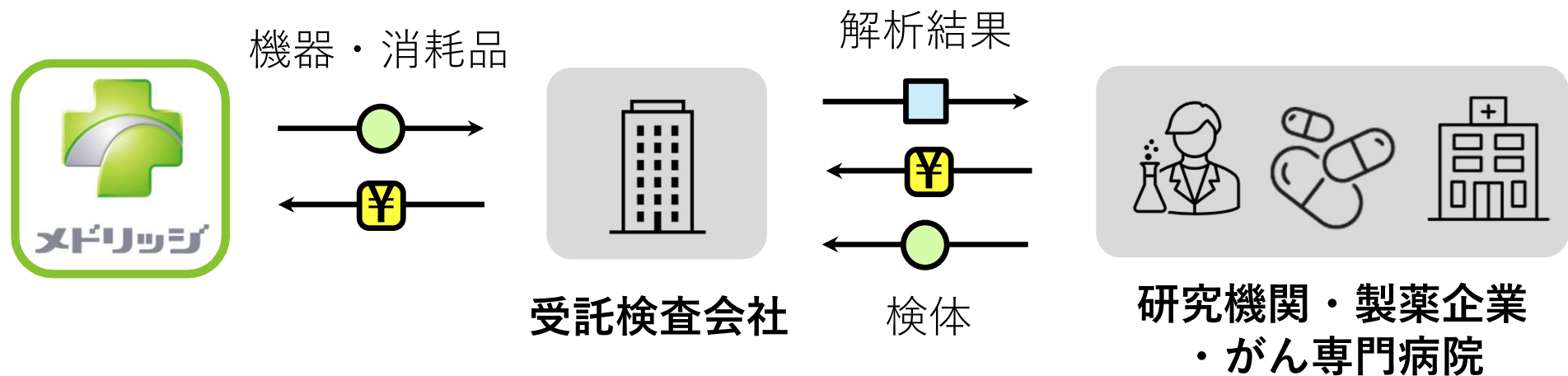
**感度・特異度・ダメージにおいて既存製品と比較して優位性がある**

# 5. 事業化の見通し

自社開発の1細胞分取技術を応用した**サービス及び製品群の販売**を、**医療機関、検査機関、研究機関、製薬企業**等に向けて行う。

- ✓ 血液中の腫瘍細胞（Circulating Tumor Cell：CTC等）の1細胞分取及び、その分析受託サービス
- ✓ 1細胞分取装置用（レアセルソーター）消耗品の販売（ソーティング用のマイクロ流体チップ，ピッキング用ガラスピペット，チューブ，試薬等）
- ✓ 1細胞分取装置（レアセルソーター）本体の販売・リース等

（ビジネスモデルの一例）



## 6. 県産業への貢献度、人材育成等

愛知県が認定する**愛知ブランド企業**（主に医療用機器関連の製造・サービス業）と連携し、世界と戦える医療機器ブランドを輩出する。



（面談状況）

- 新東工業株式会社（チップ製造プロセス）

# 6. 県産業への貢献度、人材育成等

## 医療機器開発を主導するスタートアップの育成

医療機器の実用化までの一連のプロセスを経験

