（スライド 21）

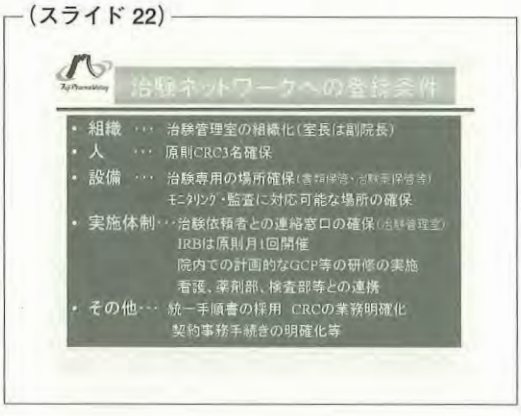


静岡治験ネットの構成病院は上記スライドに印を付けた所に分布しております。ご覧のように静岡県全体に広く配置されています。ほとんどが新幹線の沿線で、非常にアクセスしやすいロケーションにあります。治験はほとんどが東京、大阪に本社がある製薬企業で行われますので、各病院ともとても便利なところにあります。

（英訳）

Each hospital, as you can see in this mark, is distributed quite widely in Shizuoka but most of them are alongside with the Japanese bullet train therefore it is easier to get access to. So those who have actually done, did not have too much of the local issue. Because right now clinical trials are focused on just the second or third trip, but it is now going to be done in a more widespread way.

（スライド 22）

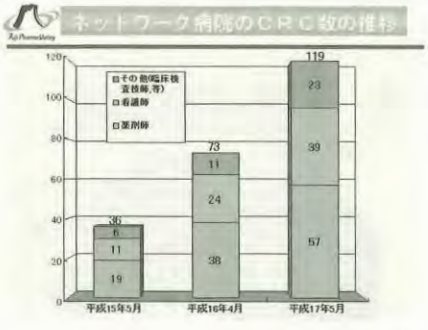


また静岡治験ネットワークへの参加条件は厳しいハードルがあり、例えば、治験管理室が設置され、CRCが３名以上活動しているなどの実施体制を評価視しております。

（英訳）

However, in order to join the network, not for everyone but this is rather for the, we have to have the recommendation of the clinical management group and trial management group and also three or more CRCs. In terms of facilities, it should have the clinical trial room -- a monitoring room should be there. In terms of CRC and we would like that to be done addressed in hospital.

（スライド 23）



先ほどご説明いたしましたが、治験ネット参加病院は、院内で活躍できる自前の３名以上CRCを確保しなければなりません。CRCの役割は皆様御存じの方もいらっしゃると思いますが、「クリニカル・リサーチ・コーディネーター」CRCといって、治験の遂行にあたり、治験の質、Speedを保証するものとして必須な人たちであると考えられております。

（英訳）

As you may know, CRC is a clinical research coordinator and we need to have a good quality CRCs to do the good, conduct the clinical trial. So, if the doctor is busy in the day-to-day examination, then without the support of the good CRCs it is difficult to conduct good clinical trials.

CRCは日常診療で忙しい医師をサポートしてGCPを尊守し、治験を円滑に進め、治験の質を確保するために重要な役割を果たしています。多くの場合、治験ごとにCROからCRCが派遣されていますが、派

遣では院内で円滑なCRC活動に支障があるのではないかとの憶測で、病院自前のCRCが有利であるという判断です。平成15年度にはCRCは36人位だったのですが、平成17年には119人に達しており、静岡治験ネットのCRCは十分にその機能を発揮できると考えられます。

(英訳)

Most of the CRCs are dispatched but if they are involved in the actual treatment then we need to have those CRCs as well. In Shizuoka network has enough CRCs, about 36 in 2003 and then about 73 and 119 in 2005. So we have seen the increase. Now we have the numbers which are quite functionable.

(スライド 24)



ただ問題は、そのクオリティーを確保し維持することが重要です。このためにCRC教育にとても力を注いでいます。今まで治験関係の教育に対して、大体755人、医師も多数参加いただいており、計461人、一般の方も120人、総計1336人の方々に治験のテーマで教育・研修を受講いただいています。

(英訳)

However, the problem with this is the quality and in case of CRC, people have not really experienced CRC before, so we have focused extensively on training. For clinical trial training, we have spent about 755 people and 461 including doctors and 120 from general public. Then 1,336 people we have done this training for the clinical trial.

その教育の内容はGCPに関するものが中心です。ただGCPだけではなくて、治験を進めるに当たってのCRCの業務、その他について多彩な教育をしています。特に静岡で特徴があるのは、「SPによるICの研修会」です。

(英訳)

The main part of that is based on the GCP, but not only GCP but also CRC works and others, one can learn from this and improvise the our diversified training. In Shizuoka what's the characteristic of this is that the "IC training by SP".

「SP」は疑似患者という意味で、「シャムペイシェント (Sham Patient)」といいます。非常にベテランのCRCの方に本当のような患者さんの代わりになっていただいて、ICをどのようにご説明したらいいかを、CRC経験が比較的短い方の研修として徹底的に行われています。また最近話題のEDCの研修もいち早く始めたり、依頼者である製薬会社のCRAの方々と依頼される側の意見交換を行っています。

(英訳)

Same patient is previously referred as SP, and the patron CRC person can serve the very insisting patient and how this should be done. So people who are not used to CRC, they are learning this as for the training purposes and the pharmaceutical companies sometimes they say that they have to do it electronically so they can intake data, so that the EEC training is now being studied as well. We will have also face-to-face meeting with the manufacturer's side, pharmaceutical industry to share the information that these clinical trials can be conducted in a most smooth way.

(スライド 25)

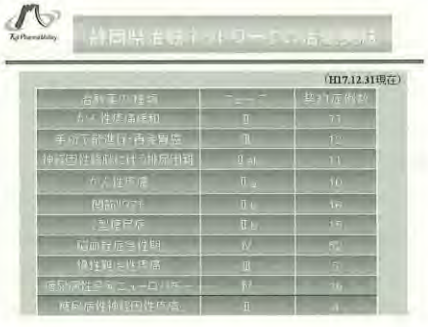


ただ問題は、今まで静岡県の特徴のひとつとして、中央倫理委員会での治験薬の審査が行われています。GCPに従えばこのような審査はあくまでもここの医療機関への参考意見を提供するだけの役割をはたすものですが、静岡県のネットワークでやる以上は科学性・倫理性を担保するために、必要であるとして継続されてきました。日本ではこのような中央倫理委員会の実績・経験がないと思いますが、静岡治験ネットの３年間の経験から、このような組織がGCP治験遂行のために重要な役割を果たしていることが明かであります。

(英訳)

The problem is that in Shizuoka prefecture, in the IRB that we have been doing. What is IRB? In the previous GCP, the known GP actually conducts the IRBs but unfortunately it is being done in network in Shizuoka and we need to conduct it for the good drugs so that the IRB has been operating this but then on GCP just to say the reference opinion. Because there are so many experts, it has been quite useful but GCP has been amended recently so even if it's a core hospital and this IRB can be shared. So, IRB functionally can be shared so it does cause newer problems. But by solving these issues and we can obtain the IRB so that it could be obtained approval as well.

(スライド 26)



昨年までの治験実績です。まだスタートしたばかりでしたが、治験として大変難しい治験ばかりで相当苦労をしながらやっていただきました。治験薬の開発段階、申請区分もさまざまであります。今後ますます充実した特徴ある治験ネットワークにしたいと考えています。

(英訳)

These are the results that we have achieved so far in this network. Until the 2005, it has been just started but we had had more, lot of difficult clinical trials we have experienced nationwide But in phase, though some of them are after launch, but some of them, most of them coming to the starting phase II A or B to address that. So that once we obtain the good skills then large-scale studies, clinical trials can be done.

今年になって、もう数件、治験相談があります。大体フェーズⅡaかⅡbの新規薬剤の治験に属します。今後このような開発初期段階の治験が多くなるのではないかと予想しております。

(英訳)

Recently, we have actually done several cases and most of it are in phase II A or B trials. According our these experience, we expect to see more growth there.

(スライド 27)



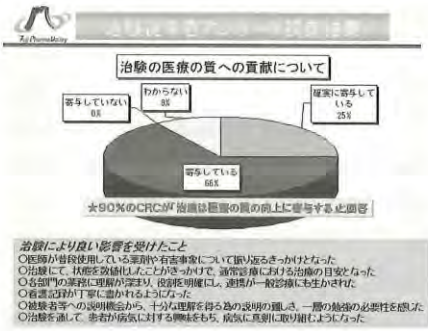
先ほど治験ネットワークはたくさんあると申しましたが、現在、実績を挙げ、順調なのは開業医、大学病院系列の治験ネットであります。我々のような新興治験ネットは実績不十分で苦戦しています。実績不十分な治験ネットだから治験が依頼されない、治験が依頼されないから実績が出せない、というジレンマがあります。このことは近々解決できると思いますが、治験依頼者は冒険をしたくないでしょう

が、静岡治験ネットが持つ高い可能性を評価していただきたいと思います。今後さらに企業への広報活動に力を注ぎたいと考えてます。

(英訳)

Not so long time spent our experience, but company only thinking the point are actual result of the network regarding the ask or not. We do our best to promote to be received clinical study from the company.

(スライド 28)

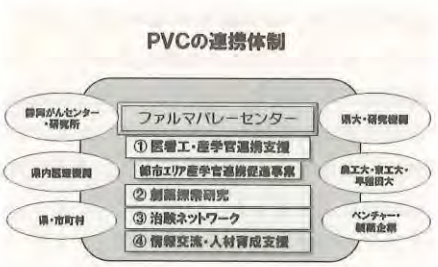


もうひとつ、先ほど医療の質の向上を言いましたけれども、その根拠をご説明します。静岡治験ネットのCRCの方にアンケートをしました。大体90%のCRCから、治験は医療の質の向上に寄与をしているという答えが出てきています。従って、こういうものを力にして、今後より一層、組織の充実化を図っていきたいと思っています。

(英訳)

I also mentioned about the quality of the medicine to be improved. In Shizuoka trial network, we had many questionnaire surveys, 90% of CRC says the clinical trials do contribute to the improvement of the quality of the medicine, so we want to focus in this area to enhance this perspective.

(スライド 29)

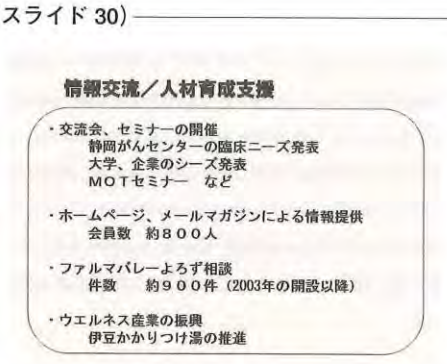


最後に、情報交流です。

(英訳)

Lastly, I would like to talk about the information exchange.

(スライド 30)



これも我々にとって非常に大切な仕事ですが、交流会やセミナーの開催はもうほとんど毎週のようにやられていて、覚えておれないくらいです。

(英訳)

It is a very important aspect for us. The exchange meetings and seminars are being held almost every week. I do not even remember because they have done so many times.

昨年は、ニーズの問題は別として、MOTセミナーなどを、マネージメントとテクノロジーを融合させようということで、いち早くやりました。そういう人材を育てようという非常に先のことを見ながら教育をし始めているところです。

(英訳)

Last year, MOT seminars have been conducted, so that the management and technology to be used simultaneously and this basically is being looked at during the future distance.

ホームページやメールマガジンも、今800人位の方々がリセプションしています。よろず相談は、既に900件位来ています。また、ウエルネス産業の活性化、これも我々は一生懸命やっています。

(英訳)

Sites and magazines are provided to almost about 800 members and also to assess the consultations concerning Pharma Valley is about 900. Also, to promote the industry of wellness.

新しい生体適合性ナノキャリアーの標的細胞治療への応用
Application of Biocompatible Nano-carriers to Targeted Cell Therapy

東京工業大学大学院生命理工研究科教授
赤池　敏宏



東京工業大学大学院生命理工研究科教授
Professor, Department of Biomolecular Engineering, Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology
赤池　敏宏
Toshihiro Akaike

略歴（Curriculum Vitae）：
1969　東京大学工学部合成化学科卒業
B.Sc. Faculty of Engineering, The University of Tokyo, Japan
1972　東京大学大学院工学研究科合成化学専攻修士課程終了
M.Sc. Faculty of Engineering, The University of Tokyo, Japan
1975　東京大学大学院工学研究科合成化学専攻博士課程終了
Ph.D. Synthetic Chemistry, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo, Japan
1980　東京農工大学工学部助教授
Associate Professor, Faculty of Engineering Tokyo University of Agriculture and Technology
1990　東京工業大学生命理工学部教授
Professor, Department of Biomolecular Engineering, Tokyo Institute of Technology
1999　東京工業大学大学院生命理工研究科教授
Professor, Department of Biomolecular Engineering, Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology

（スライド1）

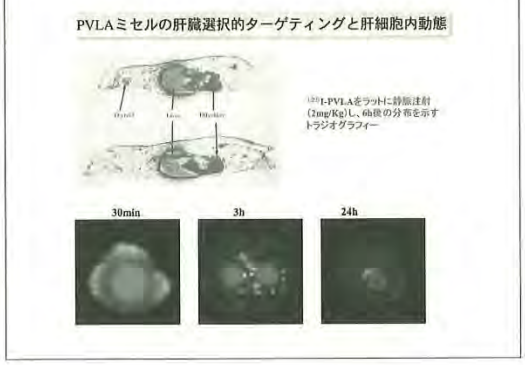


私は本日お話するような、ジーン・デリバリーあるいはドラッグ・デリバリー・システムという研究のほかに、メインには再生医療工学、メディカル・エンジニアリング、とりわけマテリアル・エンジニアリングの研究を行っております。いつもはそちらについてお話しするのですが、ちょうど当研究室のチャウデリー博士が静岡がんセンター研究室に赴任し、東工大連携研究室を立ち上げつつありますので、Chowdhury博士とそのグループの学生諸君の成果を中心に、これからお話ししたいと思います。

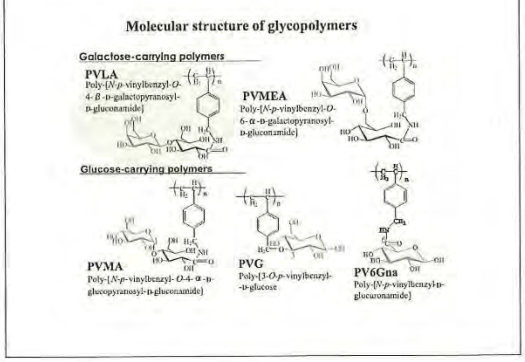
(英訳)

I would like to talk mainly about gene delivery and drug delivery as well as the regenerative medicine, focused on medical engineering and especially on material engineering. I will mainly talk about both areas, but Dr. Chowdhury has come to this institute and he is now starting Titech laboratory. So, together with the Dr. Chowdhury and his group, I would like to talk about the result of his group as well as mine. So this is my topic today.

(スライド 2)



(スライド 3)



焼津市に山之内製薬の研究所があることは、静岡県民の方ならご存知だと思いますが、15年ぐらい前に今は県立大学の教授となられている園部先生が、山之内製薬（今のアステラス製薬）の当時担当の部長でいらっしゃって私が始めた医薬連携の初めてのプロジェクトを推進したことがありました。かなりお金を使っていただき、このあとすぐお示ししますように私たちが開発しました合成高分子（糖鎖高分子）で高分子ミセルをつくり、それにRIラベルをして、静脈経由でラットに注射すると15分（ここでは6時間）後で肝臓にかなり特異的に集積するというオートラジオグラフィーのデータを得ました。

(英訳)

Well, about 15 years ago, at Yamanouchi Pharmaceutical Company, there is a laboratory at Yaizu city. I think you know that, you are living in Shizuoka Prefecture and Dr. Sonobe who is now the professor of the Shizuoka Prefectural University. He was a leader in that laboratory. Now, it is Astellas Corporation and together with Astellas Corporation, this is the first project that we have started out. They invested some amount of money and we have developed a synthetic high polymer micelle, a glyco polymer micelle which is RI labeled, and with IV injection to rat, and within 15 minutes or showing 6 hours later, this is a data auto radiography and there is our hepatospecificity shown with this micelle.

当時は新規の合成高分子で、まだ毒性もわかっていないので、山之内さんは合成高分子でやるのはつらいということで、とりあえず試験的なペーパーをジャーナル・オブ・コントロール・リリースに何件か提出しただけでした。私達の設計したいろいろな糖鎖を有するポリマーは、こういうポリスチレンの誘導体です。その後、しかるべき評価機関にtoxicityを調べていただき、完全にnon toxicで、acuteにもchronicにも全く無害であるというようなデータが出て、ますます意を強めています。

(英訳)

This is a newly-synthesized polymer and we didn't know its toxicity. So the Yamanouchi Pharmaceutical Company said it is rather difficult to go with a synthetic compound. So we presented data to Journal of Controlled Release and quite recently, various sugar-carrying polymers have been developed and toxicity has been studied. It was found out all polymers are nontoxic, both in acute phase as well as at chronic phase.

こういうシュガーの種類を選ぶと、特にこのPVLAと略称するようなガラクトース、β1-4Galを持つラクトース型の2糖ですが、これをぶら下げたポリスチレンは主鎖が、疎水性、側鎖が親水性ということで、両親媒性を示すので高分子ミセルをつくります。この中に疎水的なドラッグがどんどん包摂され、先ほどのようなターゲッティングをします。肝細胞に極めて特異的に取り込まれるということがわかりました。以後、いろいろな糖鎖高分子を使うと、マクロファージとか、いろいろな細胞にある程

度選択的にいくということが判明しました。例えばここにはデータを示しませんが、ヒアルロン酸オリゴマーを使いますと、同じ肝臓の類洞内皮細胞に非常に効果的に集積します。こういうふうな形でミサイル・ドラッグというようなコンセプトができつつあるのです。

(英訳)

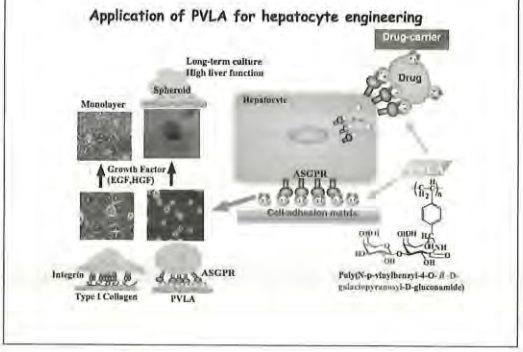
So, we are quite encouraged with this data with glycopolymers versus a sugar change, PVLA, which has beta 1,4-galactopyranosyl moiety. The amphiphilic charactor of is hydrophobic and hydrophilic nature contributes to make a polymeric micelle. Hydrophobic drugs can be included and also it can go out so that it can be a targeted specifically to hepatocytes and other cells such as macrophages. It can selectively go to other to the hyaluronic acid although this is not shown here. If it is added then it will be concentrated into the endothelial cells. So, we call this kind of missile type drug delivery.

こういうところから、私たちの研究は15年ぐらい前からスタートしました。細胞認識(cell recognition)をするような合成高分子をうまくデザインすることで、ポリマーミセルをつくったり、あるいはコーティングすると細胞接着用基板になるということで、医療へのスタートが始まりました。

(英訳)

So, this is the starting point of our research about 15 years ago. This is the cell recognition materials system and if we have synthesized the compound and if we have the substrate to be coated with this micelle, then it can be applied for the medical application.

(スライド 4)

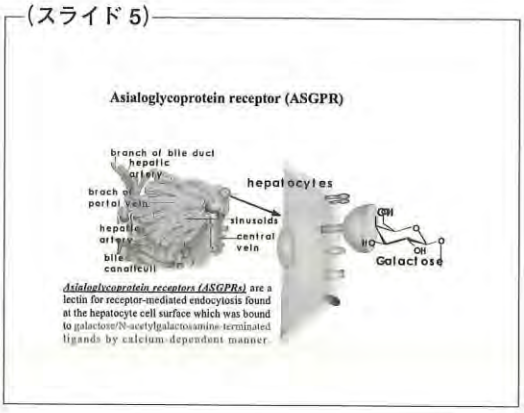


今申し上げましたように、ドラッグを包摂することもできるし、ドラッグを担持した、ポリ乳酸(polylactic acid)のようなものの上に乳化剤としてコートすることもできます。こういうふうなことで、アシアロ糖タンパク・レセプターに仲介させて、肝実質細胞に特異的にドラッグを送ることができるのみならず、疎水性の、例えばポリスチレンのディッシュに非常に安定にコートすることによって、肝細胞を特異的に接着させることもできます。そしてそれは、コラーゲンやfibronectinのようなインテグリン仲介型の接着基質に比べると接着後、著しく違った機能を引き出すことができます。今、私たちはこのポリマーミセルをコーティングすることでこういう二次元的な細胞培養用にも、使っています。今日は主としてドラッグのキャリアとしての応用、一連の細胞認識材料に支えられた生体適合性の高いナノ粒子設計のお話をしたいと思います。

(英訳)

It can include the drug as well as the polylactic acid. It can be used as an emulsifier and can be coated on this surface. So, it is an Asialoglycoprotein-receptor mediated or directed delivery is possible. So, quite a hydrophilic polysyrene dishes can be used so that it can attract liver cells more specifically than collagen or fibronectin or intergrin-mediated matrix-coated dishes. We have two-dimensional cell culture for the polymer type micelle for the coating objective. This can be applied for the regenerative medicine for stem cells or to be used for ES cells for the hepatocyte. So for drug carrier it is the biocompatible nanoparticle, which can be used for delivery.

(スライド 5)

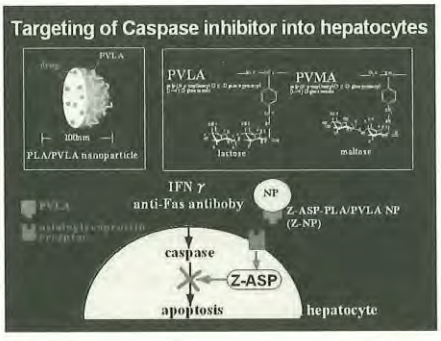


この細胞識別の根拠は、もう既に申し上げましたが、liver lobulesの肝細胞に極めて特異的に発現するこのレセプター、ガラクトースを認識するアシアロ糖タンパク・レセプターに依存しているわけです。(後述)

(英訳)

I have already mentioned about the rationale. It is specific to hepatocyte and it can recognize galactos and it is dependant to asialoglycoprotein receptor and I will talk this later.

(スライド 6)

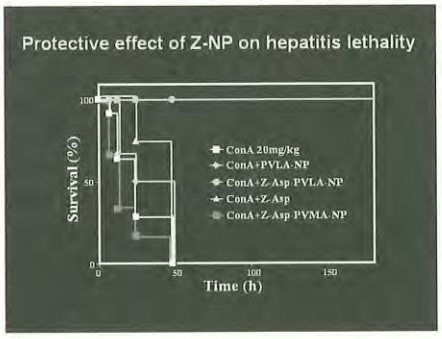


ポリマーミセルPVLAでコーティングしたポリ乳酸ナノ・パーティクルの中に、例えばカスパーゼ・インヒビター等の薬を包摂、ローディングしていきますと、インターフェロンγやConAを投与したり、anti-Fas抗体を投与することで惹き起こしたような劇症肝炎モデル（acuteのliver hepatitis）を見事に救命することができます。この薬は肝細胞のアポトーシス阻害剤に対応します。

(英訳)

This is coated with that and nanoparticle, for example, which can load the caspase inhibitor so that fulminant hepatitis model mediated by interferon gummer and ConA are treated. So, it is now possible to rescue it with the drug delivery system.

(スライド 7)

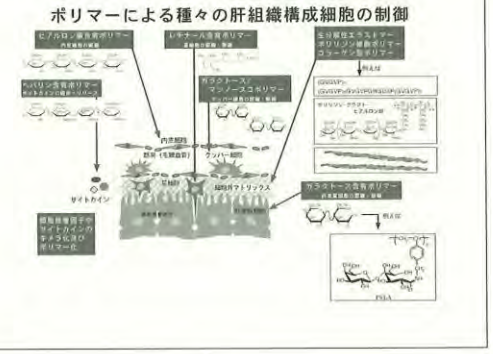


詳細は省きますが、例えばこのカスパーゼ・インヒビターを包摂し、PVLAにコートされたナノ粒子を投与しますと、ConA投与で極めて確実に死をもたらす肝炎モデルに対して、ほぼ全例救命することができるというわけです。動物実験とはいえ、ドラッグ・デリバリー・システムを用いた初めての劇症肝炎モデルをレスキューした例となりまして、『Hepatology』というハイ・インパクト・ジャーナルに5年ほど前にパブリッシュされました。

(英訳)

I will not go in details, but this caspase inhibitor is loaded with PVLA and the nanoparticle. If it is intravensly administrated with ConA; it is a quite lethal hepatitis model. It is possible to rescue all the cases by this drug delivery system. So this is first animal model to test the DDS for the fulminant hepatitis animal model with auccess. This was published in Hepatology about five years ago.

(スライド 8)

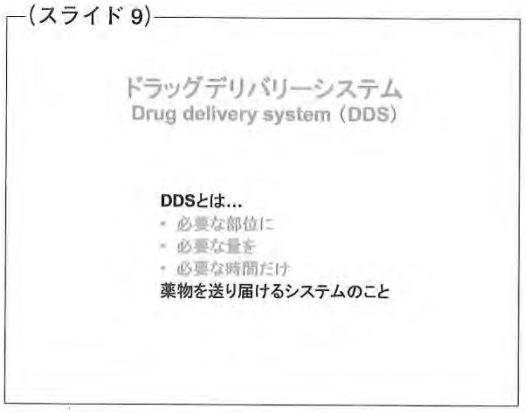


ただ今少し触れましたが、その後、ヒアルロン酸とか糖鎖の種類を変えるということ、あるいは少しそれに加えてペプチド性のリガンドを加えることによって、細胞を特異的にターゲッティングするというドラッグ・デリバリー・システムを開発することに成功しています。

(英訳)

I mentioned briefly hyaluronic acid and by changing the glycochain or may be peptide-type ligand can be added, so that it can be cell-specific for targeting and we were successful in developing this type of drug delivery system.

(スライド 9)

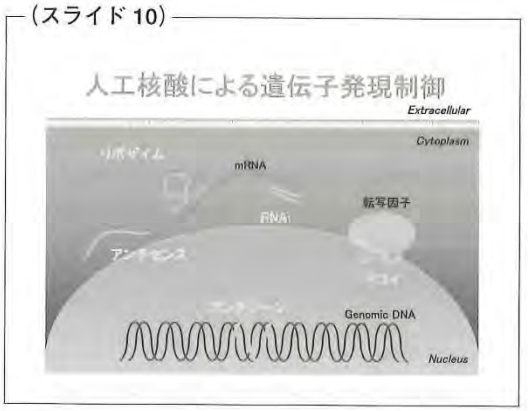


ドラッグ・デリバリー・システム(DDS)というのは、ドラッグのかわりにDNAや遺伝子やタンパク質であってもかまいません。そういう生理活性の高い分子を必要な場所に必要な量だけ必要な時間だけ送るシステムのことをいいます。静岡がんセンター研究所で私たちが東工大の医工連携ラボとしてやりたいことの1つのテーマは、新しいDDSにより、DNAやRNAあるいはプロテインなどを、ダイレクトに細胞の中に送り込むというようなシステムをつくりたいということです。

(英訳)

So this is drug delivery system (DDS). This can in value gene or any other ones, if they are bioreactive. It can deliver necessary amount to the necessary site at necessary time-duration and with this our Shizuoka Cancer Center and Tokyo Institute of Technology have cooperated for the development of this drug delivery system. With this we can deliver DNA genes or the proteins directly into the targeted cells.

(スライド 10)

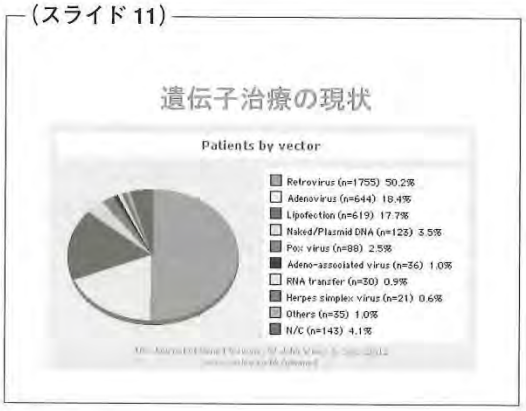


DNAデリバリーのテクノロジーでは、アンチセンスやリボザイム、最近ではRNAi、デコイ等々を同様に送り込むことができます。

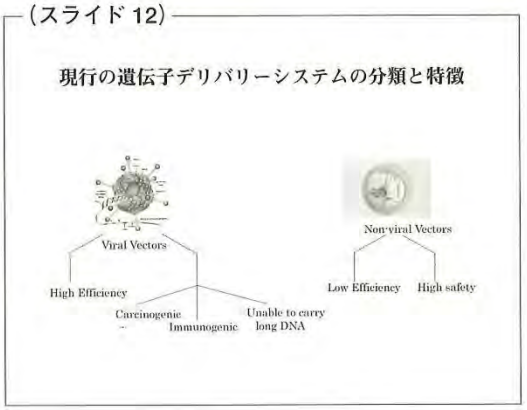
(英訳)

This DNA delivery system with the antisense and recently RNAi or decoy can be transferred into the targeted cells.

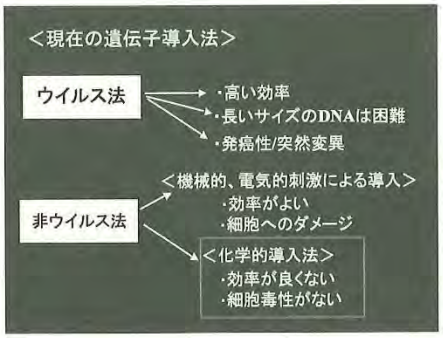
(スライド 11)



（スライド 12）



（スライド 13）



さて、最近におけるジーン・テラピーの大部分は、レトロウイルスやアデノウイルスというものに支えられたジーン・デリバリーで、ウイルス仲介型のデリバリーが多い状況です。このウイルスを利用したデリバリー・システムは、効率が非常にいい割には、抗原性（immunogenecity）とか毒性（toxicity）とか、場合によれば発がん性があるとかのトラブルが頻発しています。そこで、できればウイルスを利用しない人工的なベクター・システムやジーン・デリバリー・システムを開発したいということになります。ご存じのように、安全性（safety）は非常に高いけれども、効率（efficiency）が低い。このefficiencyを大変高くすることに最近成功したのが、私たちのグループで、本日お話しする生体適合性の高い（bio-compatible）炭酸アパタイトのナノ粒子を利用することです。

（英訳）

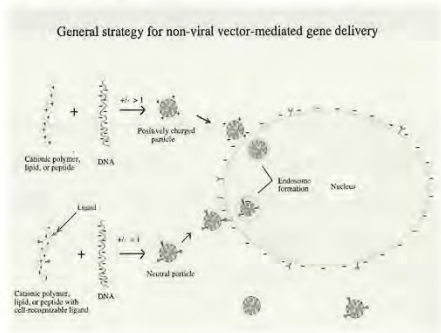
This shows the present situation of the gene therapy system. Mostly using retrovirus or adenovirus, so delivery system had been dependant on the virus systems. So this type of viral delivery system has a very high efficiency; however, it has immunogenicity or it can be toxic or it can be carcinogenic, so, it has some trouble. So, we would like to have some synthetic nonviral vector system for the gene delivery system. As you know well that the safety is quite good, however, efficiency is quite low.

今申し上げましたから、ウイルス法に代わってnon-viralな方法というのが重要だということはおわかりいただいたと思うのですが、さらに、エレクトロ・ポレーション等の物理的ないしはメカニカルな方法に代わって、できるだけケミカルなデリバリーを図りたいというわけです。効率を上げるということが最大のハードルです。

（英訳）

So, our effort is directed for the high efficiency and the topic for today is biocompatible carbonate apatite inorganic material with which we can overcome the problem of the efficiency. From the virus method, we have shifted to the nonviral system. Electroporation method is also important. In place of the physical and mechanical system, we would like to have a more chemical system, in order to improve the efficiency, which is a major hurdle for us.

（スライド 14）

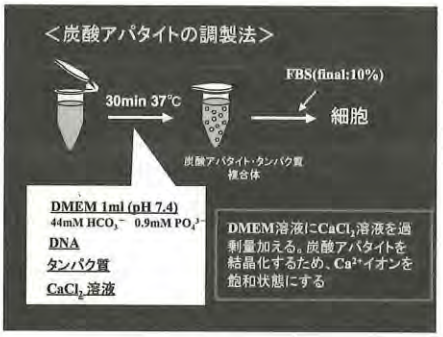


さて、DNAはご存じのようにポリアニオン（polyanion）としての性格を持っていますから、カチオニックな素材、化合物があるとバイオニックなコンプレックスをつくるわけです。この比率を変えれば、ややカチオン・リッチであったり、アニオン・リッチであったり、あるいはニュートラルであるということができますが、多くの場合はニュートラルにするかカチオン・リッチな、つまりチャージをややプラスにシフトさせる微粒子をつくるのが有効であるといわれています。それは、セル自身の表面が主としてアニオン・リッチだからです。

(英訳)

DNA, as you know, has polyanionic characteristics. But if the cationic compounds do exist, then the ionic cally attractive force can be formed. If you can change the ratio, cation-rich or anion-rich or the neutral particle can be produced. In many cases, we can make it neutral or cation-rich, so that we can shift the charge to positive, so that it can be more efficient because the cell surface is anion-rich or the negatively charged in many cases.

(スライド 15)



この炭酸アパタイト（carbonate apatite）という極めて革新的なマテリアル、これはもちろん歯や骨の主成分ですから、生体適合性です。全く毒性がありません。主に、水酸化リン酸カルシウムというもので素材ができているわけです。

(英訳)

This is the carbonate apatite preparation method. This is an innovative material. It is a major component of human bone, so this is biocompatible and non toxic. Hydroxy calcium phosphate is a major component of this material and this Figure shows its preparation.

この図は、つくり方を簡単に示していますが、ポイントは炭酸イオンを、少しケミカルなcontaminationを与えるような形つまり微小成分として添加するところがみそです。

(英訳)

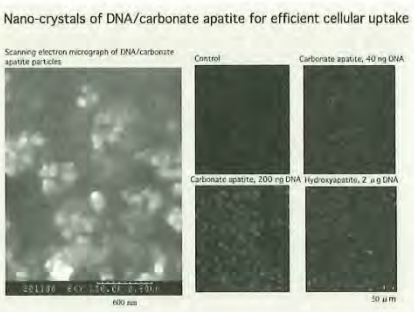
Carbonate ion is added in small amount that is to give some chemical contamination or minor component to this mixture; that is the key to the success.

ご存じのようにヒドロキシアパタイトは極めて安定に結晶成長が進む、無機材料ですが、こういう不純物があることによって、少しだけ結晶構造に欠陥ができます。すなわち結晶の成長スピードも落ちますし、結晶の大きさも小さいものができやすくなります。そのときにメーンにはDNAやRNA、あるいは場合によればタンパク質などを加えて、複合ナノ粒子中のDNAやタンパク質を直接細胞内にデリバリーするというシステムです。この目的にとってこのアパタイト系のナノ・パーティクルがきわめて有効であることを、初めてワールドワイドに明らかにしたわけです。

(英訳)

Hydroxyapatite, as you know, has a very stable growth behavior of crystal and this is an inorganic material, but with the impurity of carbonate there is some defect for the crystal structure; that is, the growth of the crystal goes down and also the smaller crystal of nanoparticles can be formed. And, DNA, RNA or proteins can be added to this structure as a complex so that the DNA or proteins can be delivered into the cell directly with this system. This carbonate apatite nanoparticle is quite effective for this purpose and this is well-known data.

（スライド 16）



次々に論文を出していますし、レビューも出していますので、多分気がついていただいているとは思いますが、実は炭酸アパタイトの写真を撮るときに会合・凝集をしたような形態に見えますが、ナノ・パーティクルです。

（英訳）

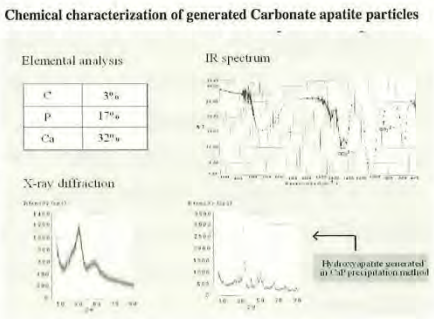
We have published the data in many papers and reviews, so I think you already know this technology. This photos khow the aggregated parbonate particles, which are ouginally – and a nanoparticles.

このナノ・パーティクル、小さな微粒子でできており、DNAは一緒に担持されていますが、極めて細胞内に入りやすいことがわかりました。DNAの量、つまり、取り込み量を変えながら細胞内がどれくらい光るか。ほとんどの細胞に、DNAいわば遺伝子の本体が入るということがおわかりいただけるかと思います。

（英訳）

This is a nanoparticle which is made of minute particles. It is quite easy to go into the cell by changing the dose of that DNA. You can see how this phosphorus image can be obtained. There is some optimum barrier and if the dose is too high, at the end, all of them will not go into it. So, there must be some optimum dose of the DNA. So, you can see with this slide that how it can go into.

（スライド 17）

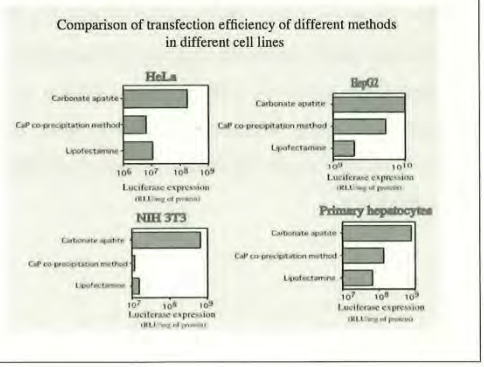


炭酸アパタイト、すなわち炭酸イオン置換に基く格子欠陥を持ったヒドロキシアパタイトのやや不安定な結晶ナノ粒子であるということが重要であります。そのことはこういうエックス線パターンやIRスペクトラム上に炭酸イオンに同定されるピークが出てくることでわかります。結晶性が高いアパタイトに比べるとやや落ちていることがわかります。

（英訳）

The carbonate apatite or the defected hydroxyapatite is rather unstable nanoparticle. It can be characterized by the x-ray diffraction or IR spectrum. There is a peak for carbonate iron. Different from the pure apatite, the crystality is somewhat defective and this is a characteristic of this substance.

（スライド 18）



さて遺伝子導入の結果として評価された細胞は、HeLa細胞（人の子宮頸がん細胞）、hepatoblastoma細胞、すなわち平たく言えば肝がん細胞、まだ肝細

胞としての特性を持ちながらがん化した人の肝がん細胞。あるいは典型的な株化細胞としてのNIH3T3のような線維芽細胞です。それから私たちの得意な細胞として初代の肝細胞等々です。こういう細胞を培養して遺伝子導入の効率を評価するのです。初代培養系で評価しても、一番上の段、炭酸アパタイトのナノ粒子に乗せた場合は、既存のウイルスによらない化学的デリバリー・システムに比べると、圧倒的に高い活性を持っていることがおわかりいただけるかと思います。

(英訳)

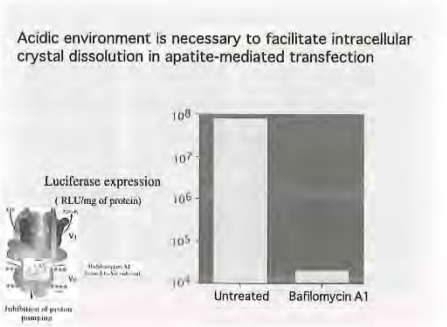
And the result is shown here. This is a HeLa cell, which is a human cervical cancer cell, Hep G2, which hepatoblastoma cell line. It has hepatocyte characteristics as well as cancer cell characteristics and NIH 3T3 is established fibroblast cell line and primary hepatocyte; which is what we are specialized in. In comparison to other existing artificial known viral chemical delivery system, it has much higher activity.

レポータージーンのDNA、遺伝子をそれぞれ先ほどの方法で取り込ませて、細胞とインビトロで接触させた結果ですが、ログスケールで表記してありますから、リポフェクタミン（LIPOFECTAMINE）リポフェクションという、現在非ウイルス系では最高の効率を誇る手法よりもはるかに高い効率を持っていることがおわかりいただけるかと思います。

(英訳)

This is seen from the reporter gene's DNA expression, which is invitro data. So, in comparison to the lipofectamine or lipofection, which is the strongest presently available non-viral system, it was found that carbonate apatite-mediated method is more efficient.

(スライド 19)

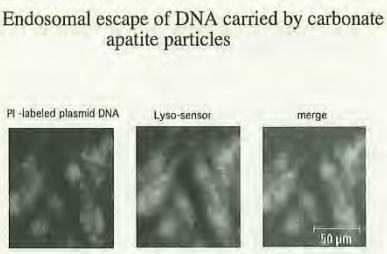


このことの機構を明らかにするために、いくつか実験をしました。これはチャウデリー君の手によって次々に明らかにされていったわけですが、バフィロマイシンという細胞内のいわば胃袋、消化袋に当たるエンドソームの膜タンパクにあるプロトンポンプを止めるような薬を添加すると、レポータージーンの発現活性は、何もそういう処理をしない場合の生理的な活性に比べると、非常に落ちることがわかります。効率的なDNAデリバリーあるいはgeneのexpressionにおいて、プロトンポンプは大変重要である、すなわちエンドソーム内の酸性という環境は極めて重要であるということがうかがい知れます。

(英訳)

And in order to make clear the mechanism of this system, we have conducted several experiments. This is Dr. Chowdhury's research. We have administrated bafilomycin that is a blocker of an intracellular endosome proton pump. Bafilomycin is to inhibit the proton pump in the endosome so that reporter gene expression activity has been reduced in comparison to the physiological activity. That means that proton pump contributes to very highly-efficient DNA delivery or the gene expression.

（スライド 20）

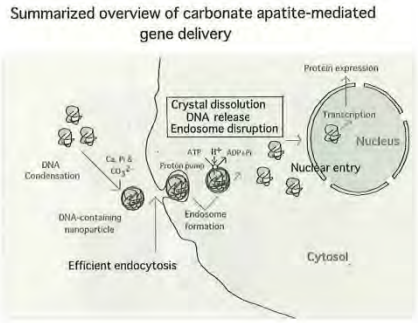


実は、いろいろライソゾームやエンドソームのセンサーのprobeがありますから、それであらかじめ細胞内を染めておいて、そして導入したPIラベルした遺伝子やプラスミドDNAが、細胞内にどこに位置するかを追跡することができます。そうしたときに、この赤で示すような既にエンドソームやライソゾームを脱出しているDNAがかなり多く見られることがわかります。すなわち、この炭酸アパタイトのナノ粒子によって、取り込まれたDNAは、既にエンドソームからの脱出に成功し、細胞質内にかなり拡散していることがわかります。そして、もちろん結果が示すように、核内にかなり入って遺伝子の発現をしているということがうかがい知れるわけです。

（英訳）

We have done the staining of the cell and the introduced DNA was identified as a red color domain by PI labeled plasmid method. You can actually see that, the red ones that they have escaped from the lysosome and there are many DNAs that have escaped from their lysosome. That means that with this nanoparticle, DNA has been incorporated into the endosome and it has already escaped from that and goes into the intracellular domain and dispersed into cyotoplasm. It finally goes into the nucleus and expressed at a higher ratio.

（スライド 21）

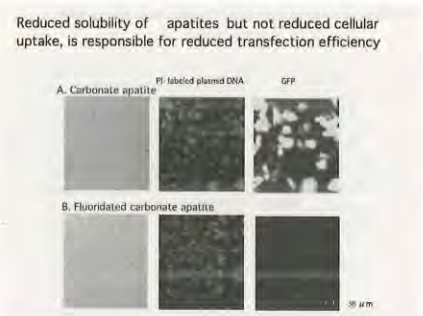


これを図解して説明します。DNAを取り込んだ炭酸アパタイトのナノ微粒子を作りますと、このナノサイズであるという特徴のために、貪食による取込みが非常に起こりやすいということがあります。まず1つのハードルを越えた高効率が達成された理由の1つです。それから、先ほど示したようにプロトンポンプによって酸性化されているエンドソームに移るということが極めて重要です。そして、そこからhighly burstable、すなわちすばやく崩壊して、運んでいたDNAや後に紹介するRNA、あるいはタンパクそのものが分解されることなく安定なまま脱出に成功すると いうことが重要です。その内の一部分はこうやって核内エントリーをするということが、高い発現効率の理由だということがわかってきます。

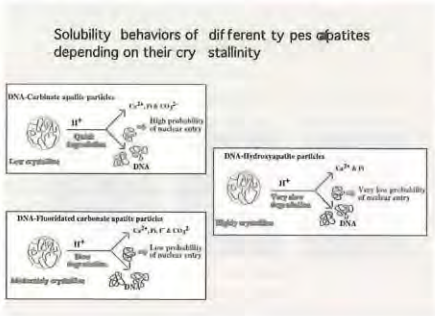
（英訳）

In a schematic way, we can say that DNA incorporating carbonate apatite nanoparticle. By creating this because you have the nanosize endocytosis incorporation, it is very easy to have high efficiency where we have gone above the hurdle. Next through a proton pump, the endosome has become acidic. It is quite important to become acid and also to be highly burstible to eliminate the loaded-DNA or RNA quickly that will be talked about. Proteins themselves, in a stable way will also escape. Partially in this way, there will be a nuclear entry made. That will be another reason for the high efficiency of carbonate apatite.

(スライド 22)



(スライド 23)



この図はcarbonate apatiteの結晶性を変えたナノ粒子の細胞内取り込みと遺伝子発現を比較したものです。結晶性が今回の条件でつくられたものに関しては、HeLa細胞のほとんどの中にプラスミドDNAが入っており、そのDNAは実はGFP（Green Fluorescent Protein）というレポータージーンで、ほとんどが発現されています。人工的で化学的なジーン・デリバリーとしては、現在のチャンピオン・データを示していることがわかります。下段に示すようにフッ素を一成分として結晶性を高めてしまうと、この粒子もまずナノ・パーティクルであるがゆえに、取り込まれます。しかしエンドソーム内での崩壊が遅れ、放出された遺伝子の発現は弱まります。現時点ではこういうふうなメカニズムを推定しています。

(英訳)

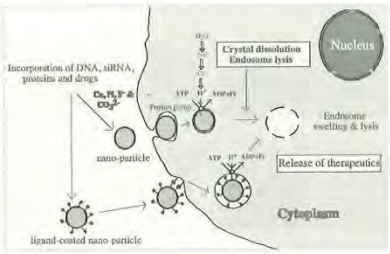
The crystality has been changed a little bit and under the condition that we talked about that was created, the subconfluenty cultured Hela cells turned out to incorporate plasma DNA as reporter genes, green fluorescent protein genes. In almost all, there is a remarkable gene expression where artificial champion data of gene delivery. With higher crystallization can be because it's a nanoparticle, but you cannot have an expression effectively as shown here.

簡単にまとめると、このナノ・パーティクルをcarbonate apatiteでつくることによって、結晶性を下げると、高い結晶性や中間的な結晶性のナノ粒子に比べ非常に細胞内で分解しやすいのです。それは取り込まれて後に行きつくエンドソームが酸性なのでこの不安定結晶である炭酸アパタイトナノ粒子が崩壊しやすいからです。もしここでゆっくり崩壊したり、あるいはポリマーミセルやリポゾーム（リポフェクション）のように少し安定な素材を使ってしまうと、ここの過程で非常に不利になります。逆に言えば無機化合物で酸性下で高い崩壊能を有する結晶を使ったために、非常に高い核内のエントリーと遺伝子発現に成功したものと、現時点では解釈されます。

(英訳)

This nanoparticle creation through carbonate apatite method with, low crystality contributes to the high performance of gene expression. It is very liable to be degraded in the endosome of targeted cell in compauson with liposome and polymer cc micel which are usually more stable. This part becomes very much advantaged. Supported by the very high nuclear entry which means.

(スライド 24)



というわけで、このルートに沿って非特異的にエンドサイトーシス（貪食）を受けたナノ・パーティクルは、高い崩壊性を有するがゆえにエンドソームを脱出すると同時に遺伝子を放出し、細胞質さらには核内に侵入し、そこで機能を発現する。一方、重篤な病気を治療する目的で私たちは生体内（in vivo）まで遺伝子をデリバリーする必要性にかなり迫られています。またプライマリーな生体外での培養系でのco-culture系のなかで選択的に、特別の細胞にだけgeneを発現したいという要望をしばしば経験いたします。

(英訳)

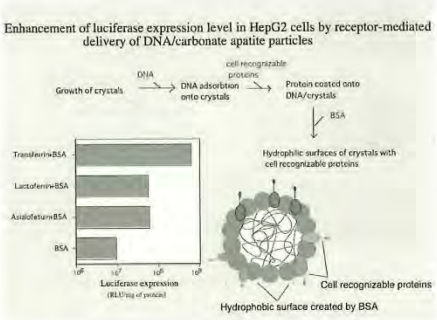
Because nanoparticle is highly degradable and burstible, DNA or gene loaded by it has been quickly released from the endosome and entered to the nucleus where loaded genes are expressed. On the other hand, we often need to have a in vivo gene delivery. This is an imminent need and in the prevailing culture we often experience that. In vitro co-culture system specifically for special cells only, we want to express the genes. There is that application.

従って、先ほど冒頭のほうで申し上げた細胞認識というキーワードで、特別の細胞だけを認識しうる合成高分子あるいはタンパク質からなるリガンドを設計することが必要になります。このリガンドを細胞膜表面上のレセプターが認識する。レセプターに仲介させてナノ粒子を取り込むことによって、生体内のデリバリーへの応用や共培養系での選択的な生体外応用が可能になるというわけです。

(英訳)

therefore, as I said at the beginning, cell recognable ligand designing is going to be needed. Ligand will be recognized by corresponding receptors. So, receptor-mediated nanoparticle incorporation, for in-vivo application or in in-vitro co-culture applications will become possible.

(スライド 25)



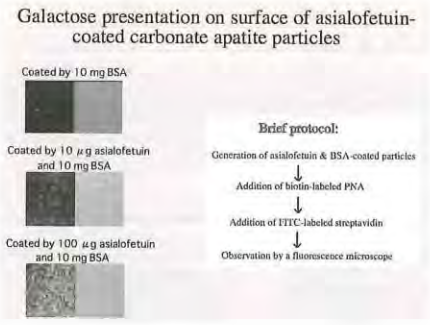
例えばHepG2という肝がん細胞はトランスフェリン・レセプターやラクトフェリン・レセプター、そして肝臓の細胞としての特性をまだ失い切っていないので、冒頭の山之内との共同研究の箇所で申し上げたように、アシアロ糖タンパク・レセプターも持っています。こういうふうなものに対応するリガンド、トランスフェリン、ラクトフェリン、あるいはアシアロフェツイン、あるいは少し化学的工夫をすればPVLAでもいいのですが、こういうものをコートした炭酸アパタイトナノ粒子をHepG2細胞に振りかけますと、レポータージーンの発現が著しく高まります。コントロールとしてのアルブミン・コートをした場合に比べて、かなり高い遺伝子発現効率を持つことがわかります。これで炭酸アパタイトのナノ・パーティクルの細胞特異性を上げるという1つの試みに成功したことになります。

(英訳)

The liver cancer cell, HepG2 for example, contains not only transferring receptor and lactoferrin receptor, but also the receptor with liver cell characteristics called asialofetuin are examined. Transferrin, lactoferrin, and asialofetuin or PVLA (asialofetuin model) were selected as partner ligands.

By coating the nanoparticles these, the reporter gene expression in HepG2 was much higher than the control coated with BSA. The increase in carbonate apatite nanoparticle specificity is what we are trying here again.

(スライド 26)



例えばHepG2に対してアシアロフェツインをコートしたような微粒子を使用しようとする場合この図に示すように、表面のレクチンのラベルの可非をチェックすることによって、アシアロフェツインのコーティングがちゃんとなされているかどうかがわかります。要するに、ナノ・パーティクルの表面をこういう細胞認識機能を有するポリマーあるいはプロテインでコートすることが可能であるということがわかりました。

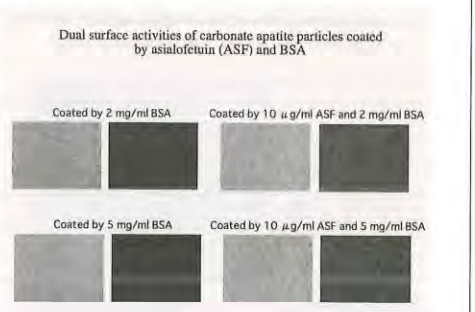
というわけで、1つ前の図に示すようになぜこういう高い効率の遺伝子発現値を示すかという理由は、コートされたアシアロフェツインが、HepG2の有するレセプターに認識されて取り込まれたためであるということが立証できるわけです。

(英訳)

In fact, to the carbonate apatite nano-particles which have efficient coating with the asialofetuin for example, you could easily confirm that it is coated by labeling with specific lectin. Therefore, it is possible for nano-particle to be coated by such a cell-recognizable polymers or proteins.

As shown previously why such good values we said, the coated asialofetuin are recognized by the receptor of HepG2.

(スライド 27)

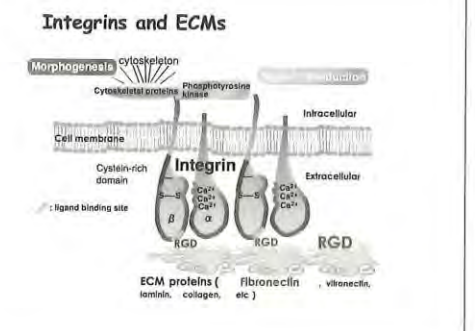


この図は、アシアロフェツインをコートすることによって、細胞内に取り込まれることを定量的に検討した結果を示します。コンフルエント（confluent）状態になって、ぎっしりカルチャーされている細胞に対して取り込み実験をいたしますと、BSAをコートしたコントロールの場合に比べるとはるかに高いことがわかります。

(英訳)

And for asialofetuin coating system, by changing the coating amount in the cell, there is to be an dose-dependent intake. Compared to BSA coating as control, there is a much higher under confluent culture condition intake.

(スライド 28)



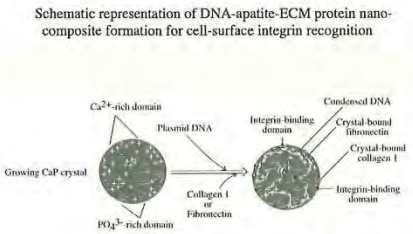
さらに、例えばフィブロネクチンやコラーゲンといった細胞外マトリクス（ECM）を認識するレセプターはインテグリン・スーパーファミリーと呼ばれ、多くの細胞にはこういうインテグリン・レセプターがあります。このリガント対レセプターの関係

を使っても、細胞内への遺伝子、DNAの特異的な取り込みを亢進させることができます。

(英訳)

For another example, receptors that recognize extra cellular matrix (ECM), such as fibronectin and collagen are called the integrin super family. Because most cells have these integrin receptors, the integrin super family is expressed as ECM receptor. By taking advantage of a relation of ligand versus receptor are applied to cell-specific intake.

(スライド 29)

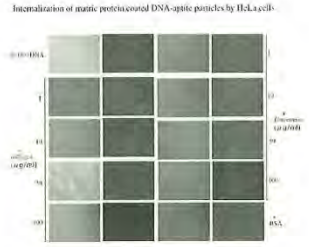


例えば今のDNA入りの炭酸アパタイトを作る際に、このECMをコートします。コラーゲンやフィブロネクチンをコートします。これらタンパク質の予想される吸着状態を示していますが、こういうコラーゲンやフィブロネクチンを、このナノ・パーティクルをつくる際に、リガンドとして使うことによって標的細胞のインテグリンレセプターによって認識され、結合することがおわかりいただけると思います。

(英訳)

For example, in order to produce a carbonate apatite with DNA, the ECM such as Collagen and fibronectin are coated at the beginning. Speculative adhesion state has been shown in this stage. As you see, these collagen and fibronectin are used as ligand for specific cell-recognition.

(スライド 30)



この図はコラーゲンを濃度に変えてナノ粒子にコートした場合に、confluentあるいはsub-confluentの状態のHela細胞にどれくらい入っているかを示す蛍光顕微鏡写真です。非ウィルス的な方法でこのように高効率に細胞に遺伝子を導入するという方法としては、これが極めて優れていることがわかります。

(英訳)

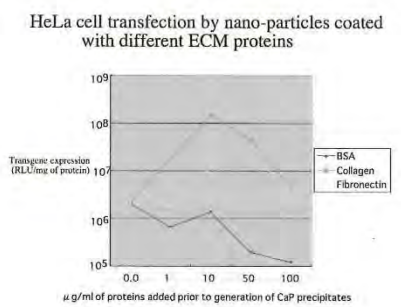
Depending on collagen density, you could see a number of HeLa cells are transfected by the coated-nanoparticles under confluent or sub-confluent condition. This highly efficient non-virus method which cells can easily intake gene is recognized its excellence.

同様に、種類の違うインテグリンに認識されるECMの一つであるフィブロネクチンをコートした炭酸アパタイト粒子もdose-dependentに、細胞内に取り込まれるということがわかります。

(英訳)

At the same time, carbonate apatite nano-particle coated with fibronectin which is recognized by the different integrin are also incorporated dose-dependently into the cells.

(スライド 31)

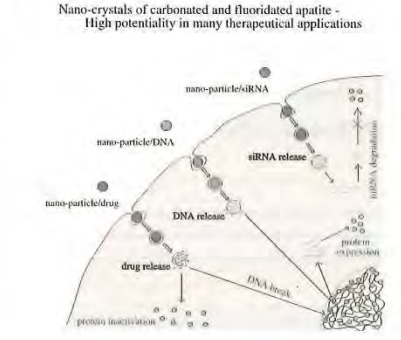


これは定量的な遺伝子（ルシフェラーゼのレポータージーン）発現データですが、横軸がコートに使ったECMすなわちリガンドとしてのコラーゲンやフィブロネクチン、コントロールとしてのアルブミン（BSA, serum albumin）に比べると、縦軸のレポータージーンの発現活性がコラーゲンやフィブロネクチンをコートした場合に著しく高まることが、このHeLa細胞の系でもおわかりいただけるかと思います。

(英訳)

This is the quantitative data and the horizontal (X) axis is coated amount of ECM that was used as coating element. Relationship between the vertical (Y) axis of transgenic expression and X axis suggests, collagen or fibronectin coating, will have longer enhancement than HeLa cell transfection without coating.

(スライド 32)

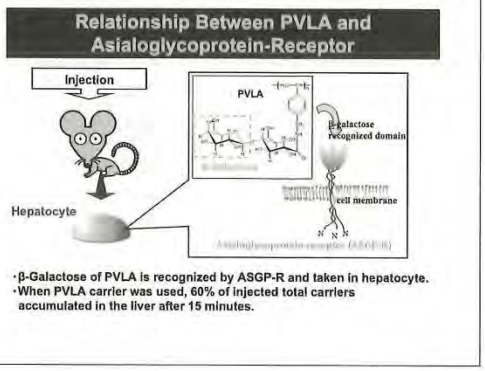


こういうわけで細胞の中にエンドソーム内で容易に崩壊するナノ・パーティクルを入れることによって、担持したDNAを導入することができるというわけです。ドラッグとRNAあるいはプロテインの細胞内導入も可能であることを最後に少し示す予定です。

(英訳)

So in this way inside the cell by bringing-in the highly-burstable nanoparticle, the DNA also can be brought inside resulting in higher gene expression. For drugs or for RNAs or for proteins, it is also shown next.

(スライド 33)

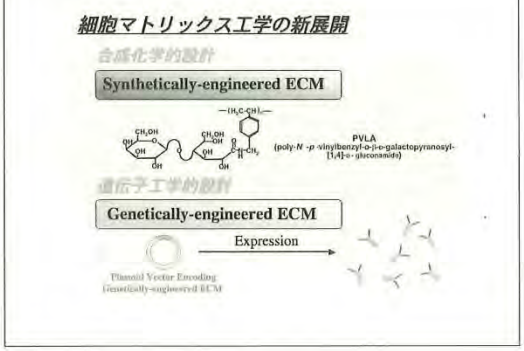


それからナノ粒子の細胞認識機能のレベルを上げるために、PVLAに代表される私たちの細胞認識型の合成ポリマーや組替えタンパク質（キメラタンパク質）といったものの設計し、コーティングすることは大変有効であります。

(英訳)

In order to increase the cell recognition level, and cell-recognizable synthetic polymer such as PVLA or engineered protein, such designing is quite effective and that is one point that I would like to talk about at the end.

（スライド 34）

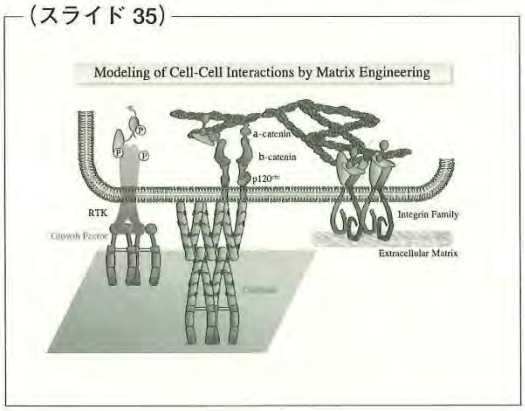


ここで細胞認識型バイオマテリアルの最大の応用分野である細胞マトリックスについて簡単に述べておきます。すなわち、私のもともとのバックグラウンドである合成化学的なECM（ポリマーリガンド）が挙げられます。遺伝子工学で作るECMつまりgenetically engineered ECM の例としてキメラタンパク質について以下に述べます。

（英訳）

Today I won't talk about my initial background, such synthetically-engineered ECMs, polymer ligands, forcusing mainly on genetically-engineered ECMs that are chimeric proteins.

（スライド 35）

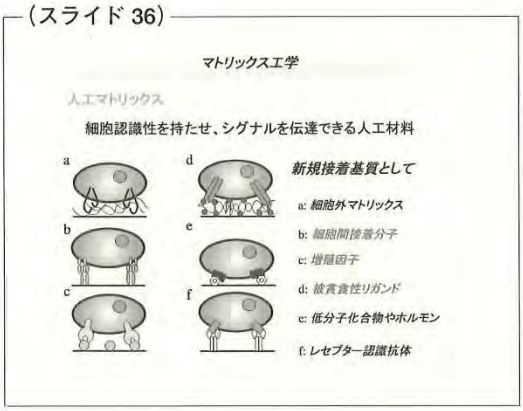


Eカドヘリン、Nカドヘリンの細胞外ドメインあるいはEGF分子全体こういう細胞認識性タンパク質を頭部として使ってキメラのプロテインをつくりますと、これもナノ・パーティクルやプレートにコーティングができるわけです。インテグリン・レセプターによる認識を受ける伝統的なコラーゲン、フィブロネクチン以外の材料で、細胞を接着させるマトリックスとして使ったり、あるいは微粒子に塗ることによって、違ったメカニズムで細胞を接着させたり細胞内に取り込むためのリガンド設計が可能になったわけです。これもいろいろと論文を出していますので、見ていただきたいと思います。

（英訳）

Plate and Nano-particle could be coated also by chimeric proteins using E-cadherines, N-cadherines or EGF. These are in contrast to collagen and fibronectin as cell adhesion matrix. These are mediated by integrin receptor recognition and outside of such methodology, cell adhesion can be done based or on these with the engineered matrices. By coating on the nanoparticle, one can bring them into the cell through different mechanism as wanted. Those papers were already published, so I hope that you will refer to them.

（スライド 36）



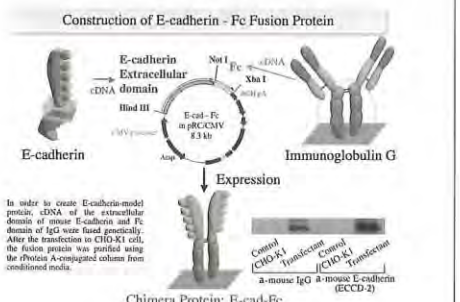
ここでまとめたアプローチを私たちは世界に先駆けて（細胞）マトリックス工学（matrix engineering）と、提唱して実践しています。主として再生医療のためのいろいろな細胞の培養用の基板の足場（scaffold）として使っていますが、この細胞接着基板をナノ粒子表面と見たてることもできます。先ほど来お話してきましたナノ・パーティクルに細胞認識性を付与するという目的に、ここで述べたすべての人工マトリックスが使えるということを一言申し上げます。

（英訳）

And matrix engineering is what we have proposed

as original concept in the world and, we are using them for cell culture scaffolds. This substrate could be considered as nanoparticle surface, cell recognizable nanoparticle. For that objective, the ligand that we have developed though by different mechanism, we are able to apply this.

(スライド 37)

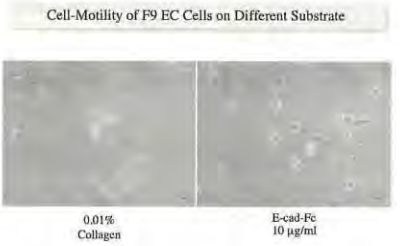


その例として新しい細胞接着用マトリックスE-カドヘリンを細胞認識部位とするキメラタンパク質のデザインのし方を説明します。細胞間接着分子の一つであるE-カドヘリンの細胞外ドメインをコードする遺伝子配列（シークエンス）そして抗体分子のFcドメインのシークエンスを表現ベクター中にインサートすることによって発現しますと、融合タンパク質（キメラタンパク質）ができ、頭部がE-カドヘリン、尻尾部分がイムノグロブリンFc部となります。頭と尻尾のそれぞれは親水、疎水ドメインからなり、一種の両親媒タンパク質で、極めて安定にコーティングができて、あるときは細胞培養のマトリックス（スキャフォールド）にもなるし、ナノ・パーティクルへのコーティングにより認識用のリガンドにもなるというわけです。

(英訳)

This is showing how to make chimeric E-cadherin protein. The sequence for the E-cadherin genes sequence and the immunoglobulin Fc domain sequence; for example, by inserting this, you can express this fusion protein, chimeric protein. This is very stable carting and, it can be used to a cell culture scaffold (matrix). Also, it can be used for the nanoparticle coating ligand of cell recognition.

(スライド 38)



再生医療用細胞マトリックスの応用の例を１つぐらい紹介し、いささか自慢させていただきます。このスライド左側は伝統的なECMであるコラーゲンやフィブロネクチンをコートした上で、ES細胞の親戚とも言うべきEC細胞（F9細胞）を培養した場合の早回しのビデオ写真です。分裂しても分裂細胞はお互いに離れない。一方右側のビデオ写真で示しますようにE-カドヘリンキメラタンパク質の上で培養しますと、このE9細胞はすべて分裂するごとに離れていきます。この現象は本物のES細胞でも確かめています。確かにE-カドヘリンFcコート表面では、ES細胞は分裂するたびに離れていく。全く同じ条件で、唯一マトリックス（接着基質）が違うだけで、このような差が出てくるという原理を、ドラッグあるいはジーン・デリバリーにも上手に使おうというわけです。結果はBBRC誌に印刷中ですが、コーティングにより、ES細胞への効率的な遺伝子デリバリーに有効でした。

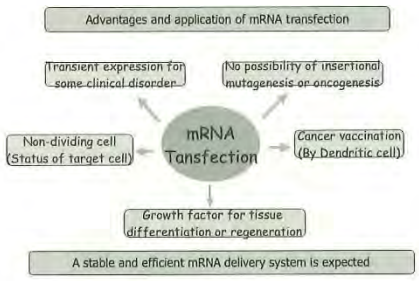
(英訳)

To give you just one example of elegant matrix, that I would like to blow my trumpet on; the left side is showing the result of EC (F9) cell culture on the conventional ECM (collagen or fibronectin) coated one and on this the EC cells are getting together on dividing. They have tendency to form colonies often several times cell growth based on integrin ECM interaction. And on coated dish every time of a division E-cadherin-FC We observed that there were EC cells isolated without colony formation. With ES (embryonic-stem) cells, almost same difference of growing cell morphology was found out. you will get

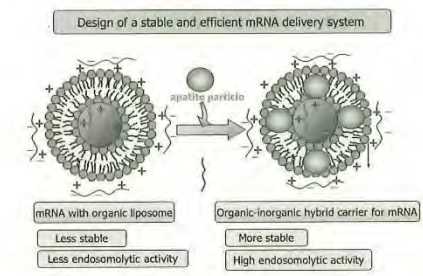
this difference in drugs and gene delivery system, when we use this type of cell recognizable materials.

The result is now printing in the magazine called "BBRC" however, the conventional ECM was effective against the efficient gene delivery to Es cells.

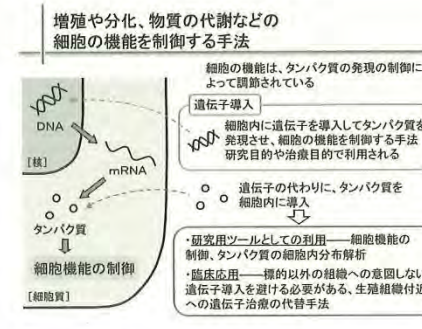
(スライド 39)



(スライド 40)



(スライド 41)



最後に、mRNAについてもこのパーティクルをベースにした手法で効率的な細胞内導入が達成できるということを申し上げます。

(英訳)

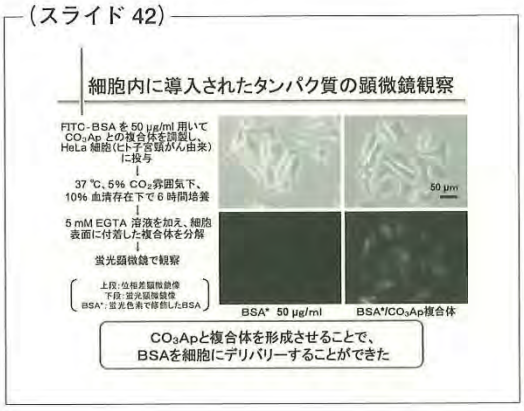
Lastly, this slide shows that mRNA could be also efficiently incorporated into cell with these particle based on the same methodology.

さらにもう１つは、タンパク質も直接細胞内に入れることにも一部成功しつつあることを少し御紹介申し上げます。

(英訳)

Additionally, we can apply the same method of carbonate apatite nanoparticles to direct proteins delivery.

(スライド 42)



例えば、このスライドは、FITCで蛍光ラベルされたBSAをナノ・パーティクル（carbonate apatite 粒子）を介して細胞内に取り込ませた例を示しています。このようにタンパク単独では通常ほとんど細胞の中に取り込まれないのに対して、この粒子中にロードしたタンパクは見事にほとんど入っていくというわけです。

(英訳)

Lets me partially, inform to you that we have completed and succeeded of protein delivery into a cell, BSA-FITC (fluorescent-labeled BSA) loaded in carbonate apatite particles, has been incorporated into usually protein alone without any modification on not be incorporated into cell as shown in left slide (control).

However as shown in right side slide BSA are significantly observed in the cell which the aid of this nanoparticle.

(スライド 43)

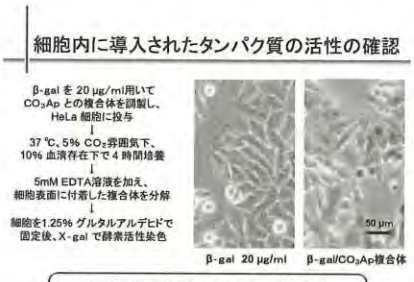


さらに、今の実験で解析とコンフォーカルレーザー顕微鏡でおこなって見ていくと、間違いなく炭酸アパタイトのナノ粒子にロードされたタンパクが細胞内に取り込まれていることがわかります。

(英訳)

This is a confocal laser microscope image, where for sure carbonate apatite nanoparticle incorporated in protein, can be seen.

(スライド 44)

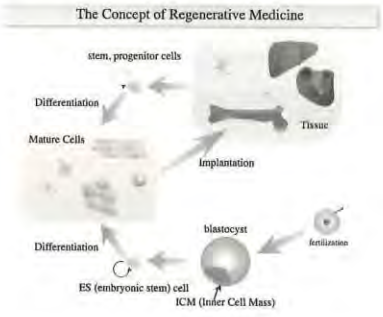


それから実際に、例えばタンパク自身が活性も持っていることも、スライドの実験でわかります。この場合にはタンパク等分子はβ-ガラクトシダーゼですが、こういうふうに酵素の基質であるプローブ(X-gal)が細胞内で見事に染まるということから、直接入れたタンパクが細胞内で活性を持つという画期的な導入法が、このナノ・パーティクル・テクノロジーで達成されたというわけです。

(英訳)

For the actual protein, catalytically active β-galactosidase, in this way is properly and beautifully brought in and directly incorporated protein inside and the cell becomes active. So that, very rare situation through nanoparticle technology has become possible and achieved.

(スライド 45)



ES細胞や幹細胞など再生医療に使う免疫血胞にも、こういう炭酸アパタイトナノ粒子のテクノロジーを使おうという試みが、この静岡県立ガンセンター研究所において秋山研究室と私達の研究室との共同研究として今スタートしたわけです。

(英訳)

So, for the regenerative medicine, for stem cell technology and for immunological cells such technologies should be applied well at the cancer institute. Dr. Akiyama's laboratory with whom we are jointly researching on and we have just started this.

（スライド 46）



最後になりましたが、本講演で発表した内容を先駆的かつ精力的に展開してくれた Chowdhury博士と東京工業大学と大学院生命理工学研究科赤池、田川研究室のメンバーを紹介して謝意を表したいと思います。

（英訳）

Finally I would like to introduce Dr.Chowdhury who energetically took a leading part in developing the research contents I represented today and also my laboratorians, and sincerely appreciate them.

次世代陽子線治療技術：スポットビームスキャニング
Advanced Proton Therapy System Based on Spot Beam Scanning Technology

三菱電機株式会社先端技術総合研究所主席研究員
蒲　越虎



三菱電機株式会社先端技術総合研究所主席研究員
Senior Scientist, Advanced Technology R & D Center, Mitsubishi Electric Corporation
蒲　越虎
Yuehu Pu

略歴（Curriculum Vitae）：

1981－1985	四川大学物理学系 Sichuan University, Physics Department
1986	筑波大学物理学研究科 University of Tsukuba, Physics Department
1993	筑波大学物理学研究科博士課程終了： 理学博士 Ph.D., University of Tsukuba, Doctoral Course
1993	東京大学原子核研究所・研員、 超重元素合成の研究 Researcher, Institute of Nuclear Study, The University of Tokyo Experimental Study of Super-Heavy Element
1994	理化学研究所・基礎特別研究員、超重元素合成の研究 Postdoctoral researcher, at the Japanese Research Institute of Physical and Chemical Sciences (RIKEN), Study of the Synthesis of Super-Heavy Element 新しい同位体元素ラドン（196Rn）を発見 Discovered the new neutron-deficient isotope, namely, 196Rn during stay at RIKEN
1997	三菱電機先端技術総合研究所にて、 粒子線がん治療装置開発 Advanced Technology R&D Center, Development of Particle Cancer Therapy Systems.

（スライド1）



本日のテーマは「次世代陽子線がん治療技術」でありまして、スポットビームスキャニングを紹介します。本報告で紹介する開発の内容は、平成15年度から平成18年度についてはNEDOの助成金を受けて推進してまいりました。

(英訳)

In the theme is the next generation proton therapy system using spot beam scanning technology, to which I would like to introduce you today. From 2003 through 2006, the development activity of this proton beam cancer treatment project was partially supported by NEDO subsides.

（スライド2）



まず、陽子線がん治療装置をどうして使うかという簡単な説明をします。今までの放射線治療は主にエックス線を使ってきました。

(英訳)

It is just a quick explanation what proton beam cancer treatment is. In the past, the x-ray used to be a main treatment choice for the radiation therapy.

そこで、陽子線を使うとどういうことができるかというと、陽子線を人体の中に打ち込むと、このように陽子線ビームが止まる直前に高線量領域が出来上がってきます。そういう現象があります。この現象を使ってがん組織を集中的に破壊することができます。今までのエックス線を用いた放射線治療とは全然違う特徴があります。

(英訳)

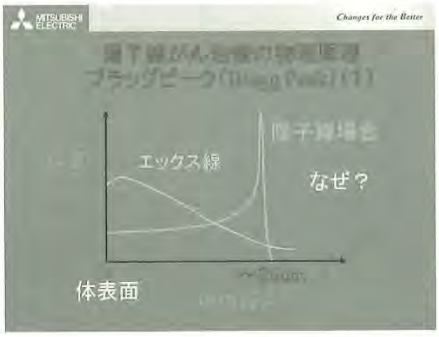
Here's its effects invivo using proton beam; the proton beam intensely destroys the tumor tissues before it stops. This is completely different from the previous conventional traditional x-ray radiation therapy.

この陽子線をどうやって作るかといいますと、先ほどの先生のスライドの中にありましたように、自然界に存在する水素イオンはエネルギーが非常に低くて1/40の電子ボルト程度なのです。ここで用いる水素のイオン、水素の原子核ですけれども、高エネルギー加速器を用いて大体100万電子ボルト以上の運動エネルギーに加速して打ち込むと、25㎝あるいは30㎝まで到達することができます。

(英訳)

Let me tell you how we make this proton beam. As previously another speaker showed the slide during his speech, the original voltage of the hydrogen ion is about one fortieth of an electron voltages. Now we make them up to a million voltages using the high energy accelerator then it would reach about 25-30cm depths within the body.

(スライド 3)

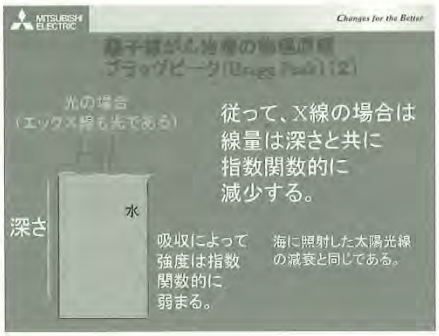


まずひとつ紹介させていただくのは、ブラッグピークという概念です。エックス線の場合は、御存じのように、この横軸が人体の中に侵入した深さとすると、縦軸は線量を表します。エックス線の場合は、侵入の深さが進むにつれて線量は指数関数的に減っていきます。それと比較して陽子線の場合は、この緑の線で示していますけれども、線量は最初が小さくて、止まる直前、例えば26㎝のところで高い線量を示します。この素晴らしい陽子線の特徴がなぜできるかを簡単に説明します。

(英訳)

One thing I want to introduce is the Bragg peak concept. As you may know, in case of x-ray, the horizontal axis indicates the depth that goes invivo and the vertical axis indicates the dose. Deeper it goes into, the dose becomes less. Comparing that of the proton case, as you see the slide with green line, the dose stays small at the beginning, then it gets higher radiation around 26 cm just before it stops. I will explain now briefly how this occurs.

(スライド 4)



まず、光の場合、エックス線も光の一種ですけれども、それはエネルギーが高い光ですから波長は短いです。それを、水、例えば海水の中に打ち込むと、深さが進むにつれてその強度は減ってきます。大体指数関数的にこの強度が落ちるという事実があります。言葉で言うと、吸収によってこのエックス線の強度は指数関数的に弱まってきます。従って、エックス線の場合は、線量は深さとともに指数関数的に減少するということがいえます。

(英訳)

First of all, in the light case, actually x-ray is also another light however, the wavelength is shorter because the light possesses a higher energy. As the depth increases, intensity decreases exponentially in water, sea water for example.

これは、日常生活の中でいいますと、海に照射した太陽光線は海に潜っていくとどんどん暗くなるという、その太陽光線の減衰と全く同じです。ただ、エネルギーが違いますから、10mとか20mまでは侵入できません。エックス線の場合は数10cmです。

(英訳)

In case of x-ray, the x-ray intensity by absorption will be functionally weakened as well as sunbeam function in daily life. Because of the energy difference, x-ray could go up to 10cm or so.

(スライド 5)



一方、陽子線の場合は、ここに漫画で書いていますけれども、ここは速い陽子線を表しています。水の中に打ち込むと、深さが進むにつれてこの陽子線のスピードが落ち、どんどん減速します。ただし、fluxはあまり減らない、つまり強度があまり変わらないということです。

(英訳)

This figure shows rapid proton beam. In case of the proton beam, as the depth increases, the speed of proton reduces while its flux changes little. It means the intensity would not be changed so much.

ここがエックス線と本質的に違います。エックス線は吸収されながら進んでいきますけれども、陽子線の場合はエネルギーを落としながら、しかし数はあまり減らなくて進んでいきます。それが、ブラッグピークができる原因です。分りやすい言葉で言いますと、陽子線の速度は、通過する物体、例えば人体とか、あるいは水とかの中にある電子との摩擦で減速しますが、強度はあまり減りません。これが非常に重要な事実です。

(英訳)

This is fundamental difference from x-ray. X-ray proceeds as it absorbs, however proton beam proceeds as it reduces energy but not the number. So this is the reason for the Bragg peak phenomenon. So those substances which passes through the proton beam, due to the friction with the electron, the speed is reduced but the intensity is not that much reduced. This is the very significant fact we should focus on.

(スライド 6)



そうすると、例えば陽子線がプラスのチャージを帯びた粒子で、それを人体の中に打ち込むと、こちらの中にはDNAとか細胞とか、あるいは酸素があります。そこには電子があります。そして、この陽

子線は電子と相互作用して引っ張り合うのですけれども、引っ張り合いながら陽子線は前に侵入します。そうするとエネルギーを失います。そこで、粒子線が速いときと、粒子線が止まる寸前に遅くなるとき、この相互作用の力の大きさはあまり変わりません。チャージの大きさは一緒ですから。電子密度も一緒であれば、働く力の大きさはあまり変わりません。

(英訳)

A proton beam with the positive charge goes invivo through DNA, cells, oxygen and also electrons. The proton beam invades during the interactive with electrons means loosing its energy at the end, but regardless of corpuscular radiation speed, their interactive power itself does not make much difference because the charge is the same, the electron density is the same, then the force that is working on the electron around the DNA is same.

しかし、このDNAの周りの電子に働く力は、陽子線が速いほど相互作用時間が短いです。そこで起こるエネルギーの移転、つまりエネルギーのロスは相対的に小さいです。逆に、止まる寸前は十分遅いですから相互作用時間が長くて、この力が掛かる時間、それでエネルギーの移転になりますので、ここでよりエネルギーをたくさんロスします。つまり、たくさん電流を起こします。たくさん細胞を死なせることができます。ですから、線量は速さの二乗に反比例するということが実際に観測されています。これがブラッグピークの正体、それができた本質です。

(英訳)

But, speaking of the power that works to the electrons around the DNA, faster proton beam causes less energy transfer. In another word, since the proton goes much slower before it stops, this longer interactive period allow the proton to loose even more energy as its energy transfer. It means slower proton beams can kill more cells. So there is a reverse correlation between the proton speed and the dosage. This is really the phenomenon of the Bragg peak.

それを少々見た方はもう既にいらっしゃると思いますけれども、こういうことです。例えば、これは正常細胞です。ここにがん細胞があります。ここに陽子線が飛び込んできます。速いときは破壊をあまりしません。止まる寸前にたくさんエネルギーを失うので、そこの細胞が破壊されます。

(英訳)

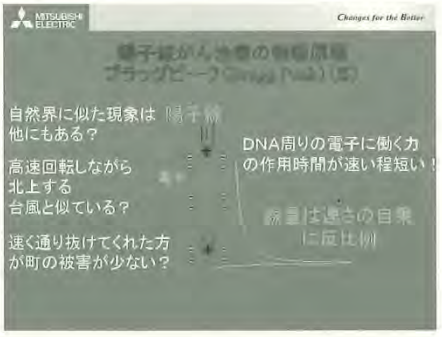
Some of you may have seen this before. Here is one example; Red indicates the cancer tumor cell and then this is the normal cell. If proton beam comes faster, it won't be destroyed, but once a lot of energy is transfered before its stop, then the cell would be killed by that.

もう一回お見せします。これがブラッグピークです。ここがエントランスで、速いときはあまり破壊しません。ここで集中的に細胞を破壊することができます。これでなぜブラッグピークができるかが多分わかっていただけたと思います。

(英訳)

Let me show you the figure once more. This is a Bragg peak phenomenon and this shows the entrance, those cells won't be destroyed intensively unless the proton speed is sufficiently slow. I assume now you understand why Bragg peak phenomenon happens and how Bragg peak works for.

(スライド 7)



そこで、自然界にこれと似たような現象がほかにもあるか、この講演会のために考えてみました。高速回転しながら北上する台風に似ているのではないかと私は推測します。

(英訳)

Now, I just tried to critically see if there is any

other similar phenomenon to this Bragg peak in nature. One similar example I could think of was the typhoon which accelerates high rotation speed and then goes upper north.

要するに、台風が回転したときに、速く回転すればその破壊エネルギーも出ますけれども、速く通り抜けてくれた方が、例えば町への被害は少ない、そう思っていただければこのブラッグカーブのことを多分ずっと忘れないでしょう。

(英訳)

In short, faster rotation makes much energy to destroy but if the typhoon passes a town faster it will make less damage to the town. This would be a similar way to remember the Bragg peak phenomenon.

台風と似ています。だから、速いときは町への破壊力がありますが、早く町を通過してしまえば、あまりダメージを与えずに進むのです。ゆっくり通過したら、これは猛スピードで回転していますのでたくさんダメージを与えます。これとよく似ているといえます。

(英訳)

Bragg peak structure is similar to a typhoon. Faster rotation makes huge damage to the town, but faster it goes, the damage would be less. Once it goes slower instead, then because of a high rotation, it causes a lot of damage.

(スライド 8)



それで、なぜこのブラッグカーブが、がんの治療に使われ始めたかを説明します。1904年、大体100年前に、オーストラリアで放射線を研究していたイングランドのBragg博士が、Bragg Ionization Curveを発見しました。これが最初のブラッグカーブです。彼は、実際にラジウムを使って空気中を飛ばしながらその電離のカーブを測定したのです。そうすると、止まる寸前に電離がたくさん観測されることを最初に観測できたのです。

(英訳)

Now here is why this Bragg Curve was used for the cancer treatment. I start with the historical background. In 1904, about 100 years ago, Dr. William Henry Bragg from England discovered Bragg Ionization Curve during his radiation research in Australia. Here is the first Bragg Curve he found. He measured the curve of electrical ionization using radium. In this way, huge amount of electrical ionization was observed just before it stops.

余談ですけれども、エックス線解析で有名なブラッグ条件があります。実は、この「ブラッグ」とこの「ブラッグ」は違う人なのです。違うといってもそれは親子で、これはHenry Braggです。有名なブラッグ条件を発見したLawrence Braggのお父さんです。２人そろって1915年にノーベル賞を受賞しています。

(英訳)

Let me also mention one thing, you might hear 'Bragg condition' in the x-ray which is a different one from this Bragg. But both founders are father and son. Father, Dr. Henry Bragg discovered 'Bragg curve', and his son, Lawrence Bragg did 'Bragg condition'. Both received Nobel Prize in a same year of 1915.

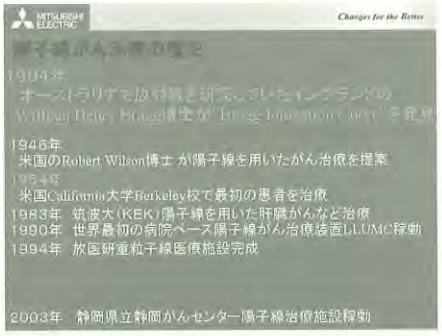
そこから大体40年たちまして、米国のWilson博士が、陽子線のこのブラッグカーブの性質を用いてがんを治療したらいいのではないかと考えました。しかし、その時は誰もあまり真剣に考えていませんでした。その理由としては、この陽子線を数百MeV（メガ電子ボルト）まで加速する加速器の技術があまり成熟していなかったのです。それから、CTで

がんの位置を正確に３次元的に特定して正確な線量を与えることができなかったのです。それもひとつの理由です。この提案の８年後に、米国のカリフォルニア大学のバークレー校で最初の患者さんの治療が行われました。それが1954年です。

(英訳)

Forty years later, Dr. Robert Wilson from the U.S.A proposed one idea which was a new cancer treatment using proton beam characteristics. But then at that time, nobody really took this idea seriously, because the accelerator technique which makes proton beam to reach several hundred mega volt was not yet completely improved. Another reason was the lacking of accurate determination of tumor locations and sophiscated dose calculation and planning method at that time. Then eight years later, in 1954, the concept was proceeded, and the first treatment was carried out at University of California at Berkeley.

(スライド 9)



そのあと、日本では1983年に、筑波大学の先生がKEKの陽子線加速器を使いて肝臓がんの治療などを始めました。そして、1990年にカリフォルニアのロマリンダ大学のメディカルセンターで最初の病院ベースの陽子線がん治療装置が完成して、本日に至ってたくさんの患者さんを治療しています。毎日約100人の治療ペースで、主に前立腺がんですけれども、患者さんを治療しています。

(英訳)

After that, Tsukuba University in Japan started the hepatic cancer treatment in 1983 using KEK proton accelerator. And the first hospital-based proton beam cancer treatment equipment was completed at the Medical Center of Loma Linda University, California. Today lots of cancer cases have been treated, and hundreds of patients have been treated in this way.

それから、1994年に千葉県にある放射線医学総合研究所の重粒子線医療施設が完成しました。その後、国立がんセンター、筑波大学、兵庫県、それからこの静岡がんセンターの陽子線治療施設が稼働しました。

(英訳)

In 1994, the HIMAC facility of NIRS had been completed in Chiba prefecture. Then later on, at Tsukuba University, Hyogo prefecture, and Shizuoka Cancer Research Institute, the proton beam treatment facilities started operating.

(スライド 10)



世界的に見ると大体このような感じです。今建設中と実際に建設が終わっているものが少々区別しにくいのでリストは作ってきていませんけれども。日本はここです。ヨーロッパではドイツ、スイス、イタリア、フランスなど、それから南アフリカ、アメリカはカリフォルニア、ボストン、インディアナ、フロリダ大学、そういう有名なところです。

(英訳)

Here are current major facilities in the world. I didn't make a list of them because some are still under construction. Japan is here and in Europe, Germany, Switzerland, Italy, France, and South Africa, and within the U.S.A, California, Boston, and Indiana, and also University of Florida and so on.

ちなみに、日本とアメリカの施設は最初からいわゆるブロードビーム照射法、これから紹介しますけれども、それを進んで使います。ヨーロッパの施設は最初から、究極のスキャニング法、いわゆるスキャニング照射法を進んで使いたがっています。全世界で今までに粒子線あるいは陽子線を含みますが、そうした治療を受けたがん患者数は4万5000人を超えています。それは相当な数です。

(英訳)

Since it started operating, Broad beam method has been a major treatment method both in Japan and the USA. However, in European facilities, they rather use the scanning irradiation method. Up to now, over 45,000 cancer patients in the world have been treated by these methods including the particle beam or proton beam. This is just a magnificence number of patients.

(スライド 11)

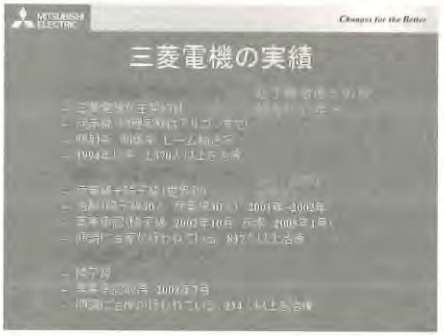


日本でいいますと、今は7施設あります。以前は6施設だったのですけれども、やっともう1つ増えました。建設予定の総合南東北病院です。三菱電機としては、そのうち静岡がんセンターと兵庫県立粒子線医療センターと放射線医学総合研究所の製作・設計を担当しました。

(英訳)

In Japan, we have now seven facilities including a recently anounced project to be built at a hospital, the General Southern Tohoku Hospital. And we Mitsubishi Electric were involved in 3 facilities out of them. They are Shizuoka Cancer Research Center, Hyogo Prefectural Ion Beam Medical Center and this Southern Tohoku Hospital to be built in a few years.

(スライド 12)

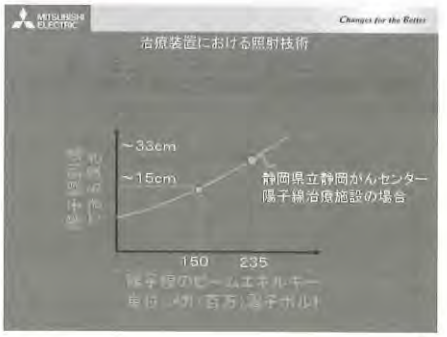


恐縮ですけれども、三菱電機の実績です。先ほど述べましたが、この3施設の建設にかかわりました。その特徴としては、取り組みが非常に早くて、1985年から取り組んでいます。あと、陽子線と炭素線の両方を病院ベースで建設したのは三菱電機が世界で初めてです。

(英訳)

This is a summary of our activities in this field. We have supplied these equipments since 1985. Mitsubishi Electric was the first in the world to establish the proton beam as well as the carbon beam facilities as a hospital base.

(スライド 13)



これから治療装置における照射技術について簡単に紹介します。次世代治療技術、スポットビームスキャニングですけれども、そこへ行く前に、現在の治療施設で、どういうように陽子線を使ってがんを治療しているかをまず説明させていただきます。

(英訳)

Now, I would like to talk about the irradiation technology in the treatment equipments in the next generation, namely the scanning method. First of all, I will explain the treatment method at current facilities using proton beam.

御存じのように、この陽子線は、ビームエネルギーと侵入の深さ、いわゆる飛程ですね、こういう関係があります。例えば、静岡がんセンターの施設の場合は235メガ電子ボルトのエネルギーですから、その最大の侵入の深さは33cmです。そして、エネルギーを落としていますと、例えば加速器からビームを150ミリオン出しますと、大体侵入の深さは15cmです。つまり、がんの位置に、深さに合わせてこのエネルギーを変えることができます。ちなみに、この150MeVの陽子線を空気中で飛ばしてみると、何m飛ぶかというと、大体150mです。

(英訳)

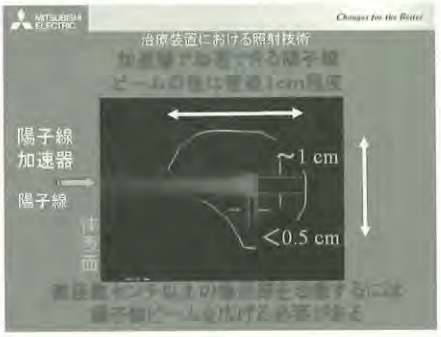
As you may know, the range of a proton beam depends on its beam energy like shown in this figure. In the case of Shizuoka Cancer Research Institute, the facility can delivers proton beams at an energy of 235MeV which means the maximum penetration depth is about 33cm in water. As the energy reduces, 1.5 million electron voltage for example, then its penetration depth is about 15cm. So this energy could be changed depending on the depths of the cancer tumor volume.

人体の中では15cmですが、空気中を飛ばすと大体150m、200m弱です。それで概念をつかんでいただけると思います。

(英訳)

If you inject this proton beam into the open air, it would go about 150 meters although it goes only 15cm invivo. So you have some idea of the proton beam in this way.

(スライド 14)

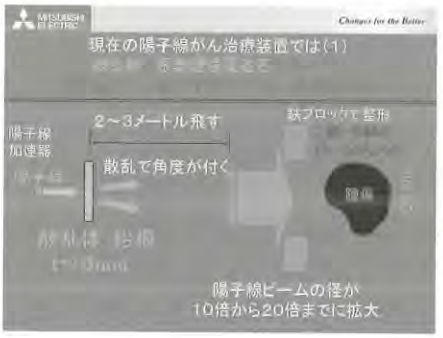


実際に、陽子線はこんなに素晴らしいのですけれども、ではどうやってがんの治療に使うかというと、実際に加速器で加速できる陽子線のビーム径は、大体普通は1cm程度です。そして、ブラッグピークの幅ですけれども、これも5mm以下ですから相当細いのです。これは非常にいいのですけれども、もし、がんに罹ったみんなが早く診断を受けて、みんなこれくらいのサイズしかがんが発見できなかったら、これで照射してしまえばいいのです。そうすると後で話にでますが、実際にがんはこれより大きいです。ですから、直径数cm以上のがんの患部を治療するには陽子線ビームを広げる必要があります。そこは、いわゆる照射技術の主な構成部分です。まず縦方向にこれを広げる必要があります。それから、この深さ方向を広げる必要があります。そうしないと、すべてのがん細胞を死なすことができません。

(英訳)

Then how it can be used for the treatment of cancer? We use the proton beam that can be accelerated, which diameter is about 1cm, and the Bragg peak width is less than 5mm. If all cancer tumors could fit in this proton beam, it would be much faster and easier treatment. Unfortunately the actual cancer tumor is usually bigger than this beam size. It means the proton beam needs to be expanded so that the whole tumor volume could be irradiated. Here is the technology of the irradiation. First the vertical size and then the depths need to be expanded, otherwise all cancer cells won't be killed.

(スライド 15)



具体的にどういうやり方か紹介します。ここにがん細胞があります。20cmと相当大きいですけれども、ここに陽子線加速器から飛び出した陽子線ビームがあります。まず、散乱体と呼ばれる数ミニメートルぐらいの鉛の板を通過させます。そうすると角度が付きます。これはまさにパチンコの玉です。上から落ちてきたときに、最初は真っすぐですが、どんどん広がっていきます。そして角度が付きます。陽子線もこれと一緒です。その角度が付いた陽子線ビームはまだ小さいので、それを２～３mわざと飛ばしてやります。そうすると、陽子線ビームの径は大体10倍から20倍まで拡大されます。先ほど申し上げましたように、大体最初は１cmぐらいですから、10倍、20倍に広げたら20cmまでビームが広がっていきます。しかし、ビームは真ん中の部分しか使えません。要は、広げたビームはある分布を持っています。そして、真ん中の一部を、平たんな部分だけを取り出します。

(英訳)

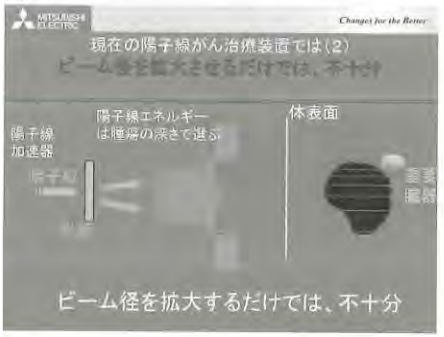
Let me tell you more specific explanation how we do. This is an example of a cancer volume sized 20cm big. With a proton beam that coming out of the accelerator equipment, we use a lead scatter plate sized 3mm or 4mm thick. By using this plate as the proton beam goes, its movement splits to different directions as it falls. Just like playing a pinball game, as the ball falls down from the top, it makes different angles. So as proton beam, letting them make different angles at least 2-3meters away on purpose using those plates, its diameter becomes 10-20 times bigger. In another word, the proton beam is just 1cm at the beginning, therefore, its diameter becomes up to 20cm. But only the central proton beam can be used, and then its flat part can be taken out.

そこで、鉄のブロックで拡大したビームを整形します。腫瘍のサイズに合わせます。まずこれが第１ステップです。これは横方向の合わせです。

(英訳)

So we have the iron block to trim the size of the enlarged beam to fit the tumor. So this is the first step to achieve a better dose distribution.

(スライド 16)



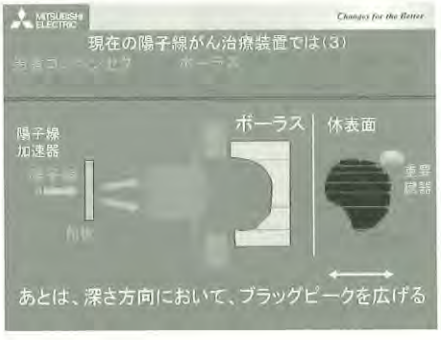
次に、これは拡大するだけでは不十分です。なぜかというと、例えば、拡大した陽子線のビームはみんなエネルギーが大体そろっていますので、つまり同じエネルギーですから、止まる場所も一緒の深さです。ここまではいいのです。ここに合わせてビームエネルギーを最初選びますが、しかし、こういう所にビームが入ると、ここまで行き過ぎてしまいます。特にここが重要臓器、例えば視神経や脊椎そういう場合に、ここに当たってしまいます。それではいけないので、それを除く。ですから、ビーム径を拡大するだけでは不十分です。

(英訳)

It is not enough only to expand the diameter of the beam. The expanded proton beam has equal energy so that all the protons stop at the same position in depth. It is okay to select the beam energy to make the proton stop at the deepest position of the tumor at certain transverse position, but if the beams enters at different transverse positions may hit normal tissues

when they stop. But if there exists a sensitive organ like an optical nerve or the spinal cord just behind the tumor, measurements must be taken to avoid the irradiation of them. Therefore it is not enough to just expand the diameter.

（スライド 17）

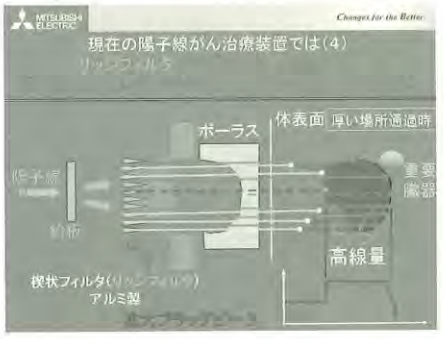


そこで、また新しいデバイスが登場します。それは、ボーラスと呼ばれる器具を用いて、腫瘍の、この奥のディスタール側の形状にビームの止まる場所を合わせることができます。具体的にはこのようなものです。これはボーラスと呼ばれているものです。これを陽子線が通過しますと、御覧のようにここで腫瘍の形状に完全に一致できます。これではここしかがん細胞を破壊することができません。手前の領域のがん細胞も破壊したいですから、ブラッグピークをこの深さ方向において拡大させる必要があります。

(英訳)

And so we utilize the device called bolus. So that the beam's stopping position can be matched or aligned with the proximal edge of the tumor. A bolus is usually made of a plastic block. The stopping positions of proton beams passing through a well designed bolus tend to conform with the distal edges of a tomor. But only the cancer cells which exist in this area can be killed, therefore, we need to make Bragg peak expanded in its depth direction also.

（スライド 18）



そこでさらに登場したのが、リッジフィルターと呼ばれている器具です。それは具体的にこのようなものです。アルミでできたくさび状のフィルターです。ここは山の地域ですけれども、これは山みたいですね。山の山頂と谷のように薄い部分と厚い部分の両方を持っています。これを入れますと、一番薄い部分を通ったときはここまで到達できます。

(英訳)

To do the job, there is the so-called ridge filter. This is one example showing how it looks. This is an aluminum made ridge filter. You can see it has a both thick and thin area, when a proton beam passes the thin area then it goes beyond to the distal edge but if it goes to the thick area then it stops earlier.

そして、このリッジフィルターの一番厚い部分を通った陽子線ビームが止まる場所が手前に来ます。この厚さを調整することで、ぴったりこの幅に合わせることができます。それが、いわゆる拡大ブラッグピークです。これはSOBP（Spread-Out Bragg Peak）と呼ばれます。この真ん中を通過するものは全部この中間の位置で止まりますので、この腫瘍領域を全部カバーできます。場所を変えてみるとこんな感じになります。

(英訳)

So with this thickness you can adjust the range of the proton beam, this is called SOBP, the spreaded out Bragg peak. By using this expanded Bragg peak the tumor area can be clearly covered with this proton beam by both expansion of the diameter and by having the bolus system.

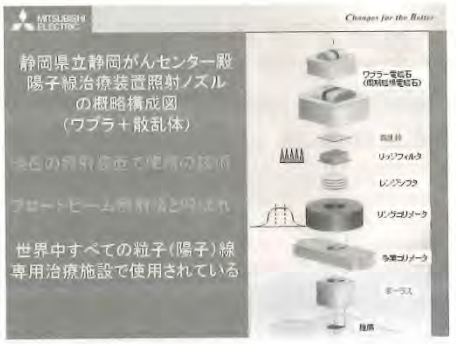
これは一番厚い場所を通過したビームで、ここで止まります。そして、一番薄い所を通過したビームはここで止まります。これは非常にいいのです。これが腫瘍に全部照射されます。御覧のようにここは正常組織なのですけれども、ここも高い線量をもらってしまいます。つまり、この部分は照射したくないけれども、この方法では照射してしまいます。この部分が実際に照射したい部分です。この両方とも高線量になってしまいます。これが、現在の陽子線治療装置で使っている、いわゆるブロードビーム照射法というものです。ここは線量を余計に照射してしまうのですけれども、エックス線に比べるとこれでも線量部分が勝っているのです。ただし、陽子線の優れた性質を100%生かせていないのです。だからスキャニングが必要です。

(英訳)

So this is a beam which comes crosses the thickest area of the device called ridge-filter stops at the proximal area. The beam which passes the thin area goes to the distal area. In this case, you see that this is the normal tissue area and it got some higher dose of the beam stopped at the proximal region. We do not want to irradiate this area but with this method it is not possible to avoid irradiation of this normal tissue in front the tumor area.

But this is the broad beam irradiation method, now widely used at proton beam facilities. But in comparison to x-ray systems, This broad beam irradiation method of proton beams gives already much better dose distribution than x-ray systems. But it is clear that proton beam characteristics are not 100% utilized. So this is some of the bottlenecks of this proton beam system. We need to develop a scanning system to improve it.

(スライド 19)



まとめますと、今紹介したデバイスをここに全部載せていますけれども、これが静岡がんセンターの装置で、その照射ノズルの概略図を示しています。これは、現在の照射装置で使用している技術です。ブロードビーム照射法と呼ばれています。ビームを無理やりに広げて使う技術です。これは静岡がんセンターだけではなくて、世界中すべての病院ベースの専用治療施設で使われています。そして、たくさんの患者さんを治療しています。

(英訳)

So this is a device that we have used at Shizuoka cancer center. This is a rough outline of the system and this is what we are using right now and is called broad-beam irradiation method. So the diameter of the beam expanded to irradiate the tumor. This is the method being used presently for the cancer treatment on a worldwide basis and is used for many patients.

(スライド 20)



これも実際の静岡がんセンターの装置ですけれども、ここに加速器があります。ここをイオン源といいまして、水素イオンをここで作って、これをくるくると数百万回、回して加速して、真空中を飛ばして治療室まで持っていきます。

(英訳)

This is a simplified model of the equipent installed at Shizuoka Cancer Center. Here we have the accelerator. Here is the so called ion source where the hydrogen ions are produced. Hydrogen ions are then fed into the accelerator to be accelerated to high energy. The beam is finally transported to the treatment room.

(スライド 21)

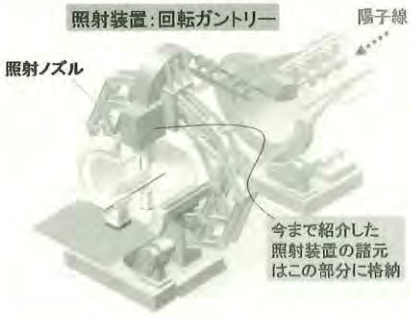


これは実際、静岡がんセンターで使用されている治療装置の全体です。これは、ここの回転ガントリー治療室と呼ばれているものです。

(英訳)

This is just an apparatus actually used at Shizuoka Cancer Center and it is the rotating gantry-type system.

(スライド 22)

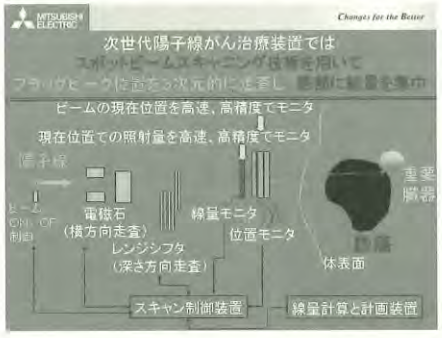


実際の照射装置です。これは構成が若干違うのですけれども、陽子線がここから来まして、ここで照射されます。今まで紹介したデバイスは全部このノズルの中に入っています。

(英訳)

And this is the actual setting. It comes from here and irradiated at this point and device is included in this so-called nozzle apparatus.

(スライド 23)



では、スポットビームスキャニングを使うと先ほどとどう違うかを説明します。これは電磁石です。荷電粒子が通過しますと、その位置を２次元的に変えることができます。それから、レンジシフターと呼ばれるものが要ります。これを挿入して深さ方向の位置をスキャンさせるということです。これは、３次元的にブラッグピーク粒子を任意の位置に当てることができます。そこで重要なのは、位置モニタです。スキャニングです。そこを管理するのはスキャニング制御装置です。これはコントロールシステムです。

(英訳)

I would like to go into the scanning method. Let me explain the difference based on the same method using the spot beam scanning. This is an electromagnet. Once a charged particle goes through it, the position could be changed by will 2-dimentionally. Secondly, we need a range shifter to scan the beam spot in depth direction. By using these two devices, we can position the 3-dimentional Bragg peak mentioned to any position we planned inside the tumor volume. This is another device we need to plan

and design the irradiation configuration. This is the scanning control system.

これはビーム位置モニタですが、ここで、現在照射されているビームの位置が計画した位置からずれていないか、常に見ています。これは普通1個では足りなく、安全のために、二重化しています。あるいは三重化している場合もあります。これで位置をちゃんと管理しています。これが照射システムの命です。それから、各位置での照射線量、スポットスキャニングでいうと、各スポットの線量をしっかりと管理する必要があります。これは線量モニタの役目です。各位置での線量を管理します。これも重要です。あとは、ビームをオン・オフするスイッチが要ります。それから、重要なのは、線量計算と計画装置です。例えば、どこに何スポット当てるか、各スポットの線量をあらかじめ計算しておいて、その治療計画に従ってスポットずつ打っていきます。

(英訳)

For the safety, we have the double or the triple system in order to have very good spot position control. Also it is necessary to control the dose of each proton beam spot. So this is dose monitor to do the job. So that at each spot the proton beam dose is controlled and the position is monitored. This is an on-off switch for the beam. Furthermore, dose calculation and dose planning is quite important, so we have the calculated spot locations and spot doses, based on which we control the scanning process.

ここはレンジシフターです。ここへ入れると、止まる位置が手前に移ります。これが、いわゆるスキャニングの一般的なdivergent scanです。これは平行スキャンではないのです。これは斜めになっているのです。これから紹介するスキャニングは、このビームをスキャンするのですけれども、常に平行して行きます。

(英訳)

So this is a range shifter, and with the range shifter you can shift the stopping point of the proton beam. This is not a parallel scan, it is a diverging scan.

(スライド 24)



では、スキャニングの場合とブロードビームの場合の線量分布を少し比較していきます。これは、大体12㎝の球の3次元シミュレーションです。球の腫瘍があったとします。大体215MeVのbeam energyを使いまして、8200個のスポットでこの中を埋め尽くします。各々のビームスポットのウエートを最適化すると、このようにきれいな、Conformalな3次元の線量分布ができます。一方ブロードビームの場合は、先ほども説明したようにこの部分に“角”が出てしまいます。これは正常組織ですけれども、線量が当たってしまいます。

(英訳)

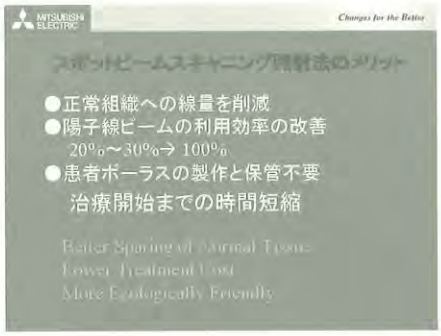
This is a 3-dementional simulation of the above, it was done for a 215 MeV proton beam and 8,200 beam spots. If the beam spot weights are optimized then a conformal 3-dimentional distribution is possible. But in the case of the broad beam, as I had mentioned before, there is some accumulation also at the normal tissue region.

つまり、スキャニングを行う場合はこの部分の線量は大幅に削減されます。大体程度的にいうと35%です。この場合ですけれども、35%照射エネルギーを減らすことができます。

(英訳)

So, if you do the scanning proton beam irradiation, it is possible to eliminate this unnecessary irradiation by 35% to the normal tissue.

（スライド 25）



スポットビームスキャニング照射法のメリットとしては、まず正常組織への線量を削減し、陽子線ビームの利用効率を改善できます。大体今は20～30%しか使われていない陽子線のビームが、100%使えます。もう一つ、患者ボーラスの製作あるいは使った後の保存などが不要になります。

（英訳）

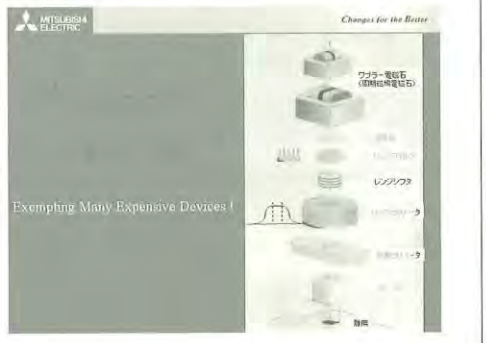
The spot beam scanning irradiation has following advantages. It can reduce the dose to normal tissue and also we can utilize the proton beam more efficiently, it can increase the usage efficiency from 20 to 30% at present to 100%. Also it is not necessary to prepare the Bolus for the patient, so it is not necessary to prepare it and not necessary to store it after the treatment.

一番重要なのは、治療開始までの時間が短縮できることです。要は、ボーラスを作る手間、それは3次元加工で作りますから結構時間がかかります。それが要らなくなるから、その時間が短縮されます。

（英訳）

Because of 3-dementional processing, Bolus preparation requires certain time period. So if we can eliminate that, we can shorten the time for the treatment.

（スライド 26）

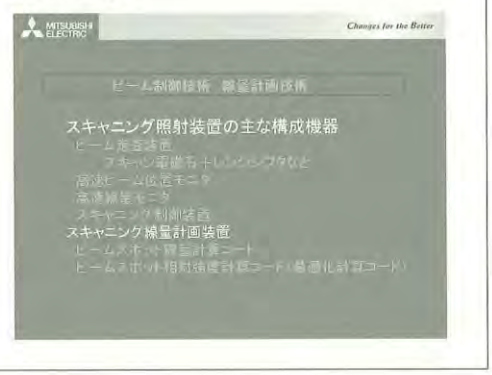


この図でいうと、こういう結構高いデバイスが省けることになってきます。簡単になります。

（英訳）

So this is a device that we can eliminate.

（スライド 27）



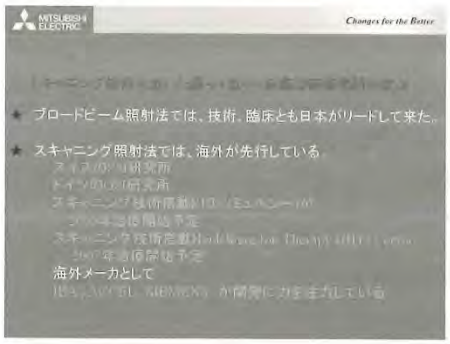
ただし、そのスキャニングを行うためには、より高度なビーム制御技術と線量計画技術が要求されます。ここの詳細は申しませんが、要はもっと高度なものです。車に例えると、例えばブロードビーム照射法が車ですと、スキャニング法は飛行機です。だから、より高度な技術が要求されます。でも、現在日本では飛行機は開発中であるため、まず車で患者さんを治療しましょうということです。ヨーロッパでは、最初から飛行機を作りましょうということです。

（英訳）

Of course, I have simplified my theory but in order to do the scanning it is necessary to have the sophisticated scanning method and scan control. For

example, the scanning method is a kind of airplane in comparison to the vehicle for the broad beam. So, in Japan, first we have been treating the patient with the vehicle type or the broad beam while the more sophisticated method is under development. On the contrary, in Europe, people are trying to create more sophisticated beam treatment method from the beginning.

(スライド 28)

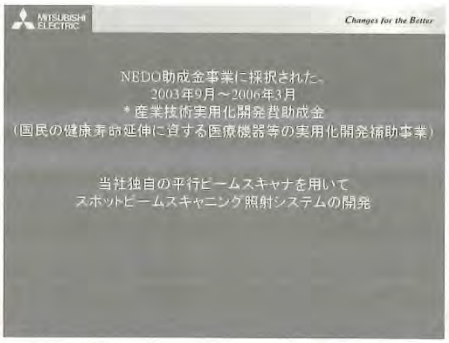


世界状況ですが、先ほどと重複しますけれども、ブロードビーム照射法では技術、臨床面でも日本がリードしています。スキャニング照射法では、スイスの研究所やドイツの研究所などが先行しています。

(英訳)

Concerning the broad beam method, in both technology and clinical area, Japan is leading, but as long as scanning method is concerned, the institutes in Switzerland and Germany are the doing their good job.

(スライド 29)

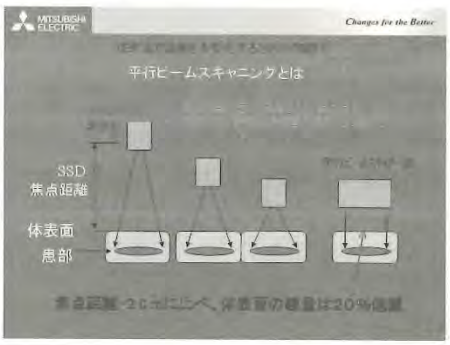


三菱電機としましては、今までの装置も安定に動作させていただきますけれども、やはり次世代の治療技術も開発しています。

(英訳)

Our company has concentrated on the broad beam technology. We also have been developing next generation technology. An example is the parallel beam scanner we invented a few years ago.

(スライド 30)

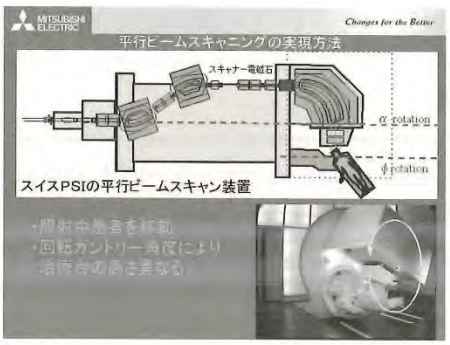


そこで、当社独自の平行ビームスキャニングの開発をしています。要するに、照射するビームを平行にすると、体表面線量を20%から28%くらい減らすことができます。

(英訳)

So if we have the parallel beam, then the dose on the body surface can be reduced by 20% to 28%.

(スライド 31)

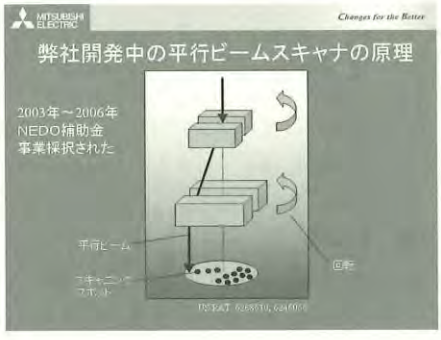


平行にビームをスキャニングするためには、スイスのPSI研究所では、患者さんを動かす必要がある複雑なスキャニング方法を採っています。

(英訳)

At PSI in Switzerland, they have the very sophisticated and complicated scanning method. But the patient table has to be moved during the scanning.

(スライド 32)



三菱電機としましては、こういう新しいアイデアで、2つの電磁石を使ってまずビームを平行にスキャンします。さらにこの2つの電磁石を一緒に回すことによって、2次元の平行ビームスキャニングを行うことができます。深さ方向のスキャンは従来通りレンジシフタで行います。

(英訳)

But at the Mitsubishi, we have a new idea. We use two new electromagnets to firstly scan the proton beam parallel. Then we rotate the scanning magnets aroud the incident proton beam to realize two-dimentional parallel beam scanning. The depth scanning is done by using a range shifter as before.

(スライド 33)



具体的にこういうものを作りました。フィールドサイズが、陽子線の場合は16cmです。SOBP幅（いわゆる腫瘍の深さ方向幅）が、10cmのものからできます。

(英訳)

This is an actual product, 16 cm of the maximum field size. SOBP is possible to cover to 10 cm.

(スライド 34)

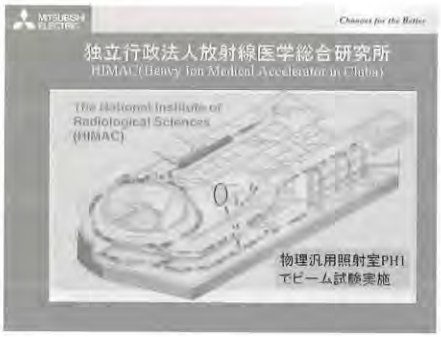


これがスキャニング対応高速線量モニタです。

(英訳)

This is a scanning type of high-speed dose monitor.

(スライド 35)



実際に作った装置とシステムを放射線医学総合研究所で実験しました。実験場所は、この物理汎用照射室というところです。この部屋ビーム試験しました。

(英訳)

This is what we have designed, and the experiment using a heavy ion medical accelerator was done in Chiba, National Institute of Radiological Sciences.

(スライド 36)



これは実際にセットアップ装置です。ビームがこちらから来ます。そして、ここでスキャンされて、ここでファントムです、ここに写真フィルムみたいなのを挿入して照射したら黒くなりますので、それで線量分布あるいはスポット位置を測定します。

(英訳)

This is an actual set up and scan is done here and a phantom is here. The film is added and irradiation is conducted and so that a spot position can be measured.

ここはレンジシフターです。ここはビームの位置をモニタするモニタです。上流にもうひとつあります。これはビデオをお見せいたします。

(英訳)

This is a range shifter. At here the beam position can be monitored. There is another one at upstream and I will show the video tape for that.

実際にスキャニングをしている様子を1分だけお見せします。ここが真空窓です。ビームがここから出てきてこちらへ入ります。ここはひとつ目の位置モニタ、これは線量モニタで、ここを通過したビームはここから入ります。ここを通過しまして、スキャンされて、下流にビームが照射されます。これは動きます。電磁石を回しています。これは、ハーモニックギアというものを使って、この電磁石を回しています。これは指でも回せます。ギア比が1対300ですから、非常に軽いです。精度も非常によいです。ここでちょうどレンジシフターが動くまでお見せします。これは速いものと遅いものです。速いものを一緒に回すことによって軽くしています。レンジシフターが入りました。それで深さ方向をスキャンしています。あと、制御画面がありますけれども、スポットごとに位置を常にモニタで見ています。

(英訳)

I will make it brief and this is video clip to show a proton beam doing the scanning. A beam comes here, goes into here. This is a position monitor and a beam scanner. The beam is scanned by this beam shifter or the scanning magnet. The scanning magnet is rotated afterwards. The scanning magnet is very light to rotate. You can turn it by your finger, it is quite light and has very high precision. This is a range shifter. We have the high speed and low speed range shifters. Proton beams are scanned in depth direction by using range shifters. The spot position is always monitored by the monitors.

（スライド 37）

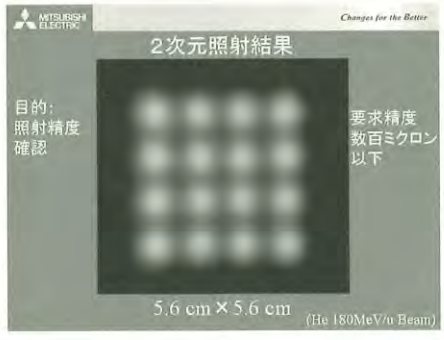


線量計算システムですけれども、これは、早く、今までよりも高い能力の計算機が要ります。ですから、これはクラスタ計算機で計算しています。各スポットの照射線量を全部ここで計画して計算しています。これはひとつの例です。

（英訳）

This is dose calculation system and we need the high performance computer for doing that job. This is one example here.

（スライド 38）

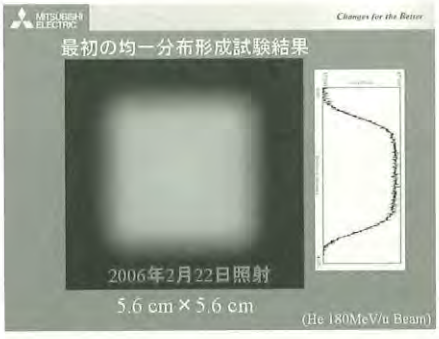


実際に照射した分布がこれです。これは、照射精度をまず確認する、要は狙った所にしっかりとビームスポットを打てるか、それの１週間前の照射結果です。要求精度は数百ミクロンです。これが多分実現できると思います。今データを解析しています。

（英訳）

In practice this is the one that has been actually irradiated. One week prior, we confirmed the irradiation accuracy and checked all beam spots. Here is the irradiation result. Required accuracy is several hundred microns or less. This could be possible to achieve however it is still under the data analysis level.

（スライド 39）

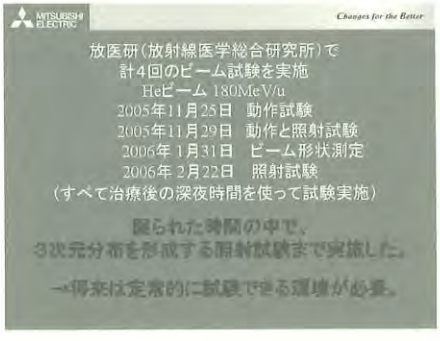


最初に、これは5.6㎝×5.6㎝スクエアの均一分布を作りました。これは、ほぼ理論計算の分布になっています。これは、できたてのデータです。

（英訳）

First, we formed a 5.6cm by 5.6cm square distribution which turned out to be close to the theoretical calculation. And this is the data that has been just measured.

（スライド 40）



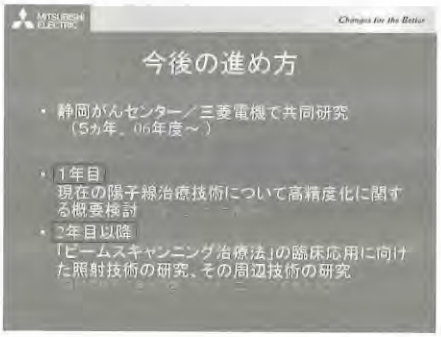
全部で４回行いましたが、非常に限られた時間の中で、３次元分布を形成する試験までやりました。実際に5.6㎝のキュービックです、立方体を照射しました。それは今データを解析しています。将来は定常的に試験できる環境が必要です。ここでは全部

で4回これをやりました。

(英訳)

We did 4 beam tests in the limited time including 3-dimentinal formation test. We did 4 radiation tests using 5.6cm cubes. We are now analyzing the data. In the future, we need to have a constantly available testing environment to improve our systems further.

(スライド 41)



今後の進め方ですけれども、静岡がんセンターと三菱電機は、先ほど村山先生も言われましたけれども、共同で研究をすることになりました。一応プランは5年間で、今年から始まって、1年目は大体このようなことを予定しています。2年目は、そのスキャニング治療法の臨床応用に向けた照射技術の研究とその周辺技術の研究を予定しています。

(英訳)

As our future plan, Shizuoka Cancer Research Institute and Mitsubishi Electric will purse its collaborative research. 5-year collaborative research plan includes the scanning treatment for the first year, and clinical application and peripheral technology research for the following years.

今までのNEDOで行った研究成果をベースにして、最終的に患者さんの利益にまでつながればいいなと思っています。

(英訳)

Based on the NEDO-subsidized research, we wish to develop our system further to a level which could finally serve the patient.

(スライド 42)



これは、ビームスキャニング照射法の共同研究についての実際の新聞発表です。

(英訳)

This newspaper announcement is about the collaborative research on beam scanning radiation method.

(スライド 43)



実は、ビームスキャニング照射法は、現在は研究施設でやっているのですけれども、病院ベースではまだ実用化されていません。

(英訳)

It has not yet being commercialized in the hospital but only in research institutes base for now.

（スライド 44）



抗がん剤標的分子の理論的根拠から開発コンセプトへ
Rationale of anti-cancer drug target to development concept

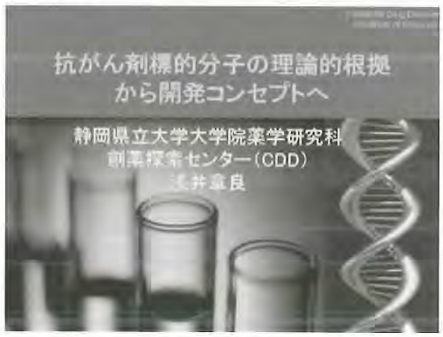
静岡県立大学薬学研究科
創薬探索センター教授
浅井　章良



静岡県立大学薬学研究科創薬探索センター教授
Professor, Center for Drug Discovery,
University of Shizuoka
浅井　章良
Akira Asai

略歴（Curriculum Vitae）：
1987　慶應義塾大学理工学部卒業
Graduated from faculty of science and technology, Keio University
1989　協和発酵工業㈱東京研究所研究員
Stuff scientist, Tokyo research laboratories, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.
2001　スクリプス研究所客員研究員
Visiting scientist, Scripps research institute
2002　協和発酵工業株式会社
医薬総合研究所がん領域部門主任研究員
Senior scientist, Oncology drug discovery, Pharmaceutical research institute, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.
2004　静岡県立大学薬学研究科
創薬探索センター教授
Professor, Center for drug discovery, graduate school of pharmaceutical sciences, University of Shizuoka

（スライド 1）

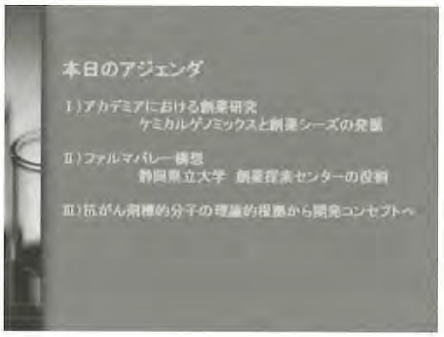


本日は「抗がん剤標的分子の理論的根拠から開発コンセプトへ」というタイトルで発表します。

(英訳)

Now, my topic is from rationale of anti-cancer drug target to development concept.

（スライド 2）



最後の方で、私たちが今やっている研究成果の一部を報告したいと思います。まず大学で創薬をやるということの意義、どういうメリットがあるのかというところ、それからファルマバレー構想の中で、それをどうやってインテグレートしているのか。そして最後に、抗がん剤標的分子の根拠、さらに我々の成果の一部を紹介します。

(英訳)

I would like to report a part of our current research results at the end. First of all, I would like to talk about the significance of drug discovery research at university and its merit. Second part will be about the advantages of the Pharma Valley Initiative how we are deriving this. Lastly, I would like to talk about rationale of anti-cancer drug target and developments.

(スライド 3)



それでは、まず「アカデミアにおける創薬研究」、これは米国の事情を主に話をさせていただきますが、これは御存じのとおりと思います。

(英訳)

First, I start with the academic situation of drug discovery research. I think you have already heard the fundamental structure of DNA that was described by Watson and Crick.

(スライド 4)

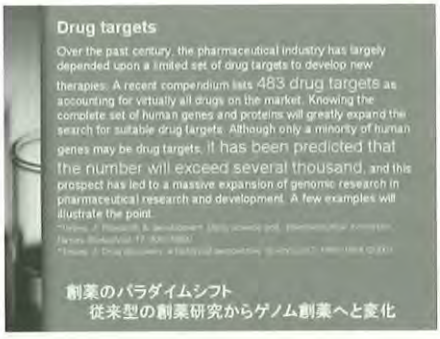


ワトソンとクリックが二重らせんの構造を発表したちょうど50年後、2003年にヒューマンゲノムのシークエンスの解読を終了しました。これは非常に生化学の分野では大きなインパクトのある仕事であったわけです。その少し前2001年に、ドラフト・シークエンスが発表されたわけですけれども、それがそのときの『Science』と『Nature』の表紙になっています。これはみなさん、いろいろな場で御覧になったことと思います。それで、この『Nature』の論文の中に、よく見ますとこういった一文があります。

(英訳)

In 50 years later, the human DNA sequence was completed in 2003. This gave a huge impact to science field. And in 2001, the draft sequence was published and became cover pages of "Science" and "Nature" magazines. I am sure you all are quite familiar with this.

(スライド 5)



今現在使われている薬のターゲットが483あるというのです。これはどうしてここまで細かくいえるのかというと、少し疑問はあるのですけれども、恐らく大体400後半位のタンパク質が標的になっているだろうと。この黄色い部分を見ていただくと、今後はこのゲノムの配列がわかってくると、恐らくターゲットというのは数千を超えるであろうと、これはまさに私も同感です。数千を超えるタンパク、こういったものの中から、またさらに重要なものの優先順位をつけて、創薬の標的として絞っていくということも必要になってくるわけです。

(英訳)

The article from the "Nature" magazine said there

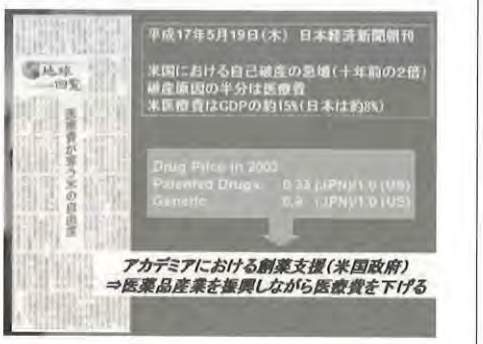
are 483 drug targets today; more or less 400 drugs are as targets. In this slide, the yellow part shows the genome sequence. As it develops more intensively, targets would exceed several thousand drugs. And these several thousands of proteins become necessary aspects to prioritize and then target as drug discovery.

御存じのとおり、こういったゲノムの配列がわかったところから、これがあくまで出発点であって、今配列がわかってここにいくまでには、まだまだやらなければならないことはたくさんあるのですけれども、非常に夢のあるお話で、そしてまた創薬の手法自体も、こういったことによって大きく変わってきた。いわゆるゲノム創薬という言葉が象徴しているようなスタイルへ変わってきたということです。

(英訳)

As the genome sequence was found, we are at the starting point and there are so many things that we need to work on today. Nevertheless I think we have a very dreamful situation and as a result of this research work; genome drug discovery, symbolized by this word, the situation of our research work has changed now to talk about the realities.

(スライド 6)



夢のある話から少し現実的な話をしますけれども、これは昨年の日経新聞の記事ですが、今、米国で非常に自己破産が急増しています。10年前の約2倍で、その自己破産の原因の約半分は医療費です。御存じのとおり非常に医療費が高い。薬が高い。私の親も非常に薬でコストがかかると言っていますが、日本とアメリカを比較しますと、ここにあるようにpatented drugですが、新薬が日本とアメリカで日本が1/3位です。

(英訳)

Now talk about the realities. This is from Nihon Keizai Shimbun's article last year. So bankruptcy by individuals in the United States is twice that of 10 years ago and rapidly increasing. Half of that bankruptcy comes from healthcare. Drug prices are very expensive. My parents also say that their medicine expense is quite high. Comparing Japan and the United States, as shown here, for the patented drugs or newer drugs, it is one-third of the United States in the case of Japan.

ジェネリックは意外とあまり変わらないのですけれど、こういったことがあります。それで、もちろん新薬を開発するためには非常にコストがかかっているわけです。製薬メーカーとしては、それだけ回収しなければいけませんから、当然高い薬価をつけても仕方ないのですけれども、国民も困っているということで、米国政府の考え方としてはアカデミアにおける創薬支援ということをやっていこうと。NIHのグラントなどをこういったところに使っていこうじゃないかと。それによって、医薬品産業というのを決してつぶすことなく、医療費を下げていこうというひとつの政策があります。

(英訳)

As for generics, there is not much a difference in drug price. This is the situation for new drug discovery, of course much cost is needed and the pharmaceutical companies need to recover. Therefore, you cannot help the high drug prices but, the people are faced with problems. Therefore, the government thinking in the United States is that they will support drug discovery for academia and NIH grants will be useful for such support, and without breaking the pharmaceutical industry, to bring down the healthcare cost; although, this is a sort of a policy in the United States.

(スライド 7)



では、アカデミアにおける創薬というのは、最近始まったことかといいますと、決してそうではないのです。これは実は昨年のアメリカがん学会、アナハイムでありましたけれども、そこで大きなシンポジウムがあって、そのタイトルが「アカデミアにおける創薬」というタイトルでした。発表中メモを取りまして、ここにスライドをつくりました。

(英訳)

Now, in academia for drug discovery, was it something that we've only seen to happen recently, not so. In Anaheim, there was the oncology association meeting and symposium last year and the title of the symposium was the drug discovery in academia. I have jotted down things that were talked about there.

過去20年を見てみますと、766個の化合物、市場化された化合物のうちの約32化合物、4.2%がアカデミア由来のもので、アカデミアまたは公的研究所から出てきたもので、日本でいいますと、この中にチラッと出てきましたが、微化研や北里大学などが出ていました。ですから、決して20年前からそういったことが行われていなかったというわけではないのです。

(英訳)

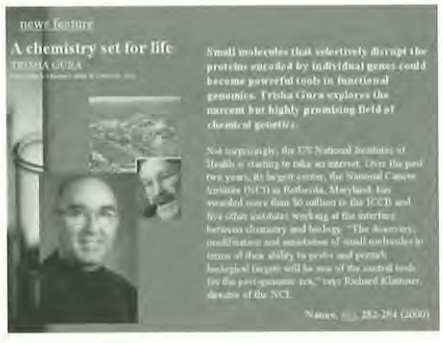
In the past 20 years, 766 compounds out of which about 32 compounds, that is, 4.2% has been derived from academia or from public organization. In the case of Japan, like MCRF and Kitazato, those were some of the examples. So, it was not as if 20 years ago we were not doing all of this.

また、今現在、NIHでそういったアカデミアの成果を速やかに世の中に出していこうという動きがある中で、こういったアカデミアにおける創薬のパーセンテージ、こういった動きというのはますます活発化されているという状況にあると思います。

(英訳)

And during NIH roadmap goals regarding academic results expeditiously to publicize them in the world, the academia drug discovery percentage, this momentum is rising and we should be expecting more and more of these being introduced.

(スライド 8)



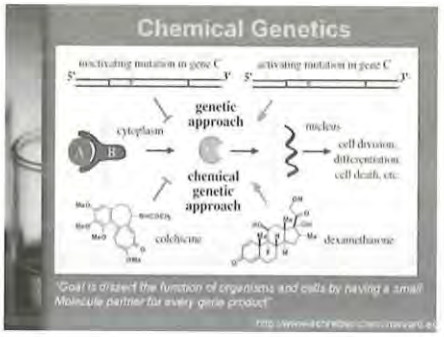
それを始めた方の一人でありますけれども、これはハーバード大学のスチュワート・シュライバーという方で、この方はもともとケミストで、天然物の全合成などをやっていた基礎研究者なのです。しかしながら彼は、もちろん基礎研究も続けてやってはいますけれども、chemical geneticsという言葉を使って、実はドラッグ・スクリーニングを始めています。これが2000年の『Nature』の記事ですけれども、このchemical geneticsという言葉は、後ほど説明しますが、この手法によって化合物の薬の種を見つけていこうということです。そういうことを始めて、そしてNCIがそれに大きなグラントをつけるという趣旨の内容です。

(英訳)

Now one of those who have started this is Stuart Schreiber from Harvard University. He is originally a chemist and also a basic scientist and he continues to do basic research and has actually started using the terms chemical genetics and drug screening. In 2000

"Nature" article, we have this chemical genetics. This will be explained afterwards, but through this methodology, the compounds' seeds are to be sought. That's what he started upon and NCI will provide a major grant for this.

(スライド 9)

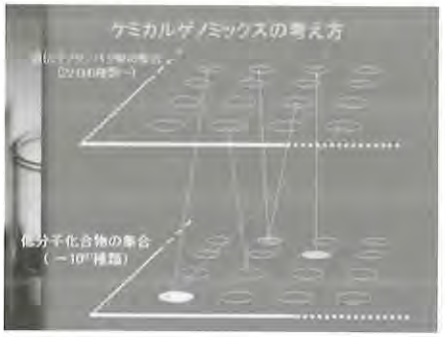


このchemical geneticsは何かといいますと、通常のgeneticsですと、遺伝子でmutationを入れて、その遺伝子のfunctionをなくしてやる。そしてその結果のフェノタイプを見るということをやるのですけれども、このchemical geneticsというのは、遺伝子に傷をつけたり、そのfunctionをなくすのではなく、ここから出てきたタンパク質に対する化合物、インヒビターを探してやる。そしてそれを使って、いろんなフェノタイプなり、タンパク質のfunctionを解析してやろうといった、アカデミアとしてのドラッグ・スクリーニングです。ですから、化合物を探してくるというところで必ずドラッグ・スクリーニングが必要になってくるわけです。

(英訳)

This is the substance of this article. Let me explain what Chemical genetics means. For normal genetics provide mutation to genes and the gene function will be disappeared, and the phenotype as a result will be looked at. But for chemical genetics, for this gene rather than to drop functional into this, the protein from this the find the inhibitor towards that protein and using that, various phenotypes and protein functions should be analyzed as academia drug screening will be carried out in this way. So, drug screening always will be needed for seeking the compounds.

(スライド 10)

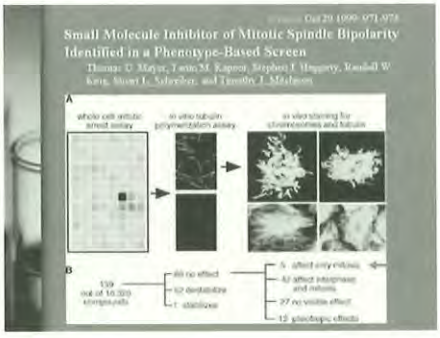


別の絵でわかりやすく書きますと、今現在タンパク質の集合としては、遺伝子の数としては大体2万2000位といわれています。恐らくスプライシングバリアントとかそういったものを含めますと、これは10万位になるわけですけれども、こういった個々のタンパク質の集合体、そして低分子化合物の集合体は、これは恐らく10^{60}種類あるというように計算されています。こういった10^{60}個の化合物とタンパク質を対応づけてやろうじゃないかというわけです。特定のタンパク質に対して、化合物、例えばBcr-Ablであれば白血病治療薬グリーベックに相当します。ですからこういったスペースの中で、こういった対応づけられた化合物の中に薬のシードが必ずありますから、基礎研究をやりながら生理活性物質を必ず見つけることができるわけです。こういったことをアメリカのハーバード大学が中心になって始めています。

(英訳)

Now, this is a collection of proteins; 22,000 would be the number genes. Including the splicing variant, it comes to something like 100,000 and so the protein's collection and low molecular compound collection would come to 10 to the 60s power according to calculation. 10 to the 60s chemical compounds and these proteins should be matched. Therefore for a certain protein, this chemical compound Bcr-Abl and if it was that, it would be Gleevec, drug for CML. So this spacer would be matched and there will always be the seeds of drug to always find a physiological active compound. Now led by Harvard, in the United States, they have started this.

(スライド 11)

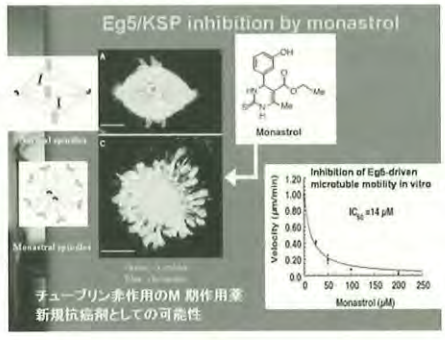


これは1999年の『Science』に出たスチュワート・シュライバーたちの論文ですけれども、これは彼らの独自のアッセイ法を使っているわけですが、細胞周期のM期で止める化合物を探すといったスクリーニングの論文です。これを見たとき、私は会社にいましたけれども、これはまさに我々がやっているスクリーニングと同じだなと、これであれば、我々も年間『Science』に10本位書けるのではないかというように思ったわけです。

(英訳)

This is Stuart Schreiber and others article from 1999 "Science". They are using their own unique assay and to look at the compound and at the M stage resting. And when I looked at this, I was at my company then. The same screening is what the company is doing and I thought may be we can provide 10 papers to "Science" per annum, I thought.

(スライド 12)



ところが、よく中身を見てみますと、彼らはさらにスクリーニングで化合物を見つけて、そしてその作用点を解析して、Eg5（KSP）という、モータープロテインなのですが、この化合物がEg5というタンパク質を阻害するということを見つけたわけです。

(英訳)

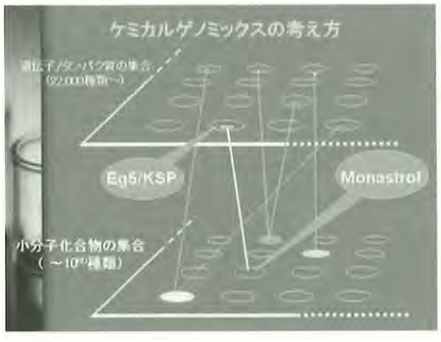
But when I looked at this in detail, by screening seek the chemical compound and then Eg5/KSP motor protein what such compound inhibits, they found that.

会社では作用機構解析は本業ではありませんから、ここまではなかなかできないのですけれども、彼らはしっかりここまでやっています。そして、このEg5というタンパク質は、実は以前から知られている既知のタンパク質ではあったのですけれども、がんで重要な役割を果たしているというのは、ここで初めて出てきたわけです。これが1999年の論文です。

(英訳)

Pharmaceutical company does not pursue the mode of action of drug, but over there, they do. This particular protein, Eg5 has been known for years. From the thesis in 1999, it was found for the very first time that Eg5 plays an important role in cancer. That was realized for the first time and paper from 1999.

(スライド 13)

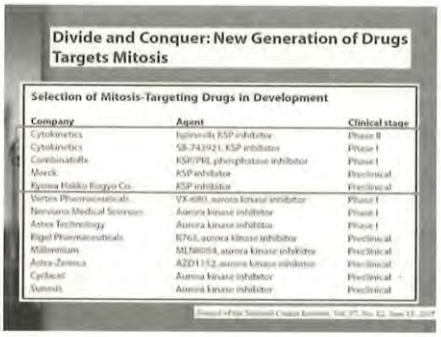


ここで先ほどの絵に合わせますと、Eg5というタンパク質、そしてモナスタロールという化合物です。このリンケージを彼らは発見した。これをどんどん発見していこうというわけです。

(英訳)

And Eg5 and Monastrol linkage they have discovered. So such discovery should be promoted more and more, Eg5 and others type of discovery.

(スライド 14)



1999年から6年後の2005年のJournal of National Cancer Instituteからのtableですけれども、Eg5というターゲットは、それまでだれも興味を持っていなかった。がんの標的としてだれも注目していなかったのですが、彼らの成果が世の中に出てきたというわけで、実際にこのサイトキネティックス、これはGSKという会社と共同でEg5阻害剤のフェーズ・スタディーを進めています。また、メルクや日本の会社も化合物を進めています。もちろん私は日本の会社を応援していますが、こういったアメリカのハーバードでドラッグ・スクリーニングの過程で見つかった知見を、世の中にいち早く持っていこうという動きが現在あるというところです。

(英訳)

These are the newsletter articles about Eg5 which were published from 1999 to 2005 in National Cancer Institute's journal. Eg5 in the past nobody was interested as the target of cancer. But the results were delivered to the world and the cytokinetics GSK with them they are carrying out the phase study of their Eg5 inhibitor. Also, Merck and other Japanese companies are also addressing these chemical compounds. And of course, I'm supporting Japanese companies. In this way, the latest research activities such as drug screening process discovery by Harvard could be split faster to the world.

(スライド 15)



(スライド 16)

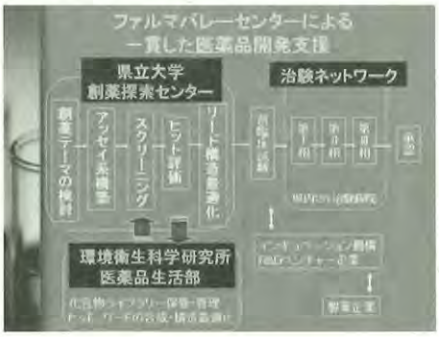


それで、そういった背景の中で、これは1年ほど前のパンフレットで恐縮ですけれども、先ほど井上所長の話の中にもありましたが、ファルマバレーセンターが中心になって、こういったいろいろな事業を展開している。その中で静岡県立大学の創薬探索センターもあります。

(英訳)

Now to apply this practically is what we are finding. With this background, this is what is happing in Shizuoka. This is a pamphlet from last year and as we mentioned, Mr. Inoue, director of the Pharma Valley Center has been the central player to carry this sort of collaboration. The Center for Drug Discovery of University of Shizuoka is there as part of this.

（スライド 17）

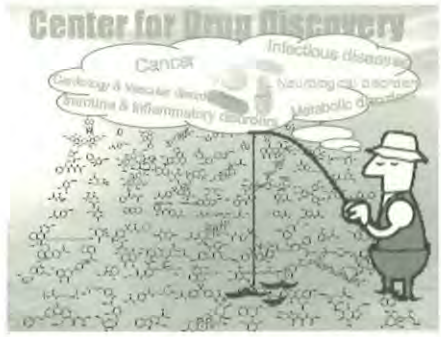


では我々は何をやっているかといえば、国内初でこういったスクリーニングを中心とした技術を基盤技術とし、薬のシード化合物を探索する研究室として立ち上がったわけです。そして、アッセイ系構築からリード化合物を見つけて構造最適化までをやる。ただ我々だけではできませんから、環境衛生科学研究所に化合物ライブラリーを保管管理する部門があり、そこと協力しながらやって、将来的には治験ネットワークに静岡県の中で持っていければという、この全体をファルマバレーセンターがオーガナイズする中で、私たちはこの辺をやるということです。

（英訳）

This is what we do as a research organization. We established the first screening-based technology institute in Japan. And we have started our drug discovery research as an organization and as an establishment. A lead compound to be found and the structural optimization we carrying out and also we have the Environmental Hygiene Science Research Center, where they've got the chemical compound library and the Pharma Valley Center organized the whole picture and we are part of this left-hand top.

（スライド 18）



それでは、スクリーニングという言葉なのですが、これは御存じない方もいらっしゃるかと思いますが、もちろん製薬メーカーにいらっしゃる方は御存じなのですけれども、私もこちらに移ってから、いろいろな方々、行政の方々、学生に話をするときに、ドラッグ・スクリーニングとは何かと。もちろん薬学部の学生ですから、言葉は知っているわけですけれども、ただやはり実態としてつかみにくい。それでうちに入ってくる学生にはこれを見せて説明しているのです。

（英訳）

As for the screening, some of you might not be familiar with. For pharmaceutical company people, of course, you are quite familiar. But ever since I've joined the university on the center, when I talked to the students or those in government, people asked me what drug screening is all about. Of course, students of the Pharmacology Department understand the term but they don't really grasp what's it all about and this is the explanation used.

これは釣りです。化合物が海に散りばめられている。そして、この人は今日の夕食を何にしようかなと。例えばがんで抗がん剤ですとか感染症とか、そういったものを考えながら、化合物を釣るわけです。この釣ざおの先にある餌が標的となるタンパク質というようにイメージしていただければよろしいかと思います。中には、ほとんどのケースそうですが、実際、釣りをやって最初にひっかかったものそのものを体に入れますと、当然毒になります。ですから生で食べられる魚というのは、魚の場合ありますけ

れども、薬、化合物の場合にはそのままでは薬になりません。そこで必要になってくるのが、そのあとの料理です。実際にレストラン等で出せるような、人の体に入れても害がないような料理に仕上げていくという工程が必要になってきます。

(英訳)

I use fishing as an example. The compound is split in the sea and this person is trying to get something for dinner. Cancer for example, this person is probably trying to catch the compound such as infectious disease or carcinostatic. Just for your convenient, presuming the target protein is the bait. In most of the cases, you will toxic if you consume the first fish you catch directly into your body. You can eat raw but in the case of drugs or compounds you cannot automatically consume this as it stands. So, the question is how you cook it afterwards, after you fish. So that it is something that you can provide in restaurants, so that it would not be harmful in people's bodies.

それが構造最適化。我々がリード化合物を見つけて料理する魚を見つけて、それを構造最適化、つまり料理をして人の体に入れても安心して人の体に入れられるようなものをつくっていこうという、そういう工程になります。

(英訳)

That is the kind of structure you are going to need and this is what we talked about for structural optimization, by finding the lead chemical compounds, by cooking we will provide a safe material that can be consumed inside a human body; that is the process for manufacturing and bringing the drug.

(スライド 19)



まず、これは環境衛生科学研究所の医薬品生活部でやっていますライブラリーの調製です。ですから、釣堀の魚をここで調整して池に放つわけですけれども、これが96ウェルプレートといって、96個穴が開いて、そこに化合物がDMSO溶液に入っているわけです。

(英訳)

Now this is the Environmental Hygiene Science Research Center library work and in the fishing ground, the fish will be adjusted and this will be discharged to the fish pond using the plate called, '96 well plate' as a fishing equipment.

(スライド 20)



そしてそれを使って我々のところで実際に釣りをやる。その釣りに使う道具がこういった道具になってきます。細かいことは説明しませんけれども、県から予算をつけていただいて、こういったものを買い、実際にスクリーニング、そして評価、魚を釣って、そして料理するというところを、環境衛生科学研究所と共同でやっているという状況にあります。

(英訳)

With prefectural support, we actually purchase this equipment for screening, and then the rest of procedure such as catching and cooking work we do collaborating with the Environmental Hygiene Research Science Institute (Kaken Environmental Consulting Ltd).

(スライド 21)

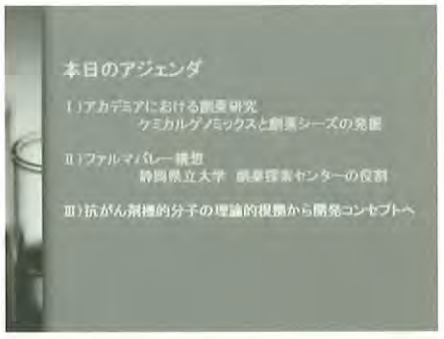


今現在動いているテーマとしましては、静岡県立大学の創薬シーズといってこういったもの、またスクリーニング、自分たち独自の釣ざお、そういったものもつくっていきたい。これは時間がかかるのですが、我々で独自の方法を開発しようとやっています。本日は抗がん剤の話になりますので、以降、本日のメインテーマである抗がん剤とその標的分子に関する話題を提供したいと思います。

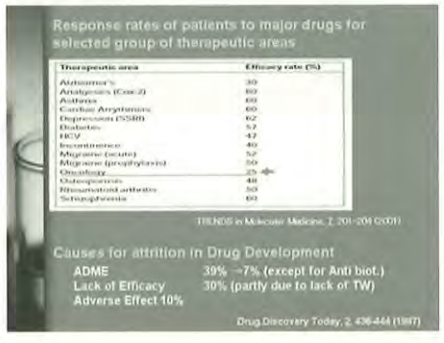
(英訳)

Our current theme is to provide drug discovery seeds, screening and our original equipment. To do this, whenever it takes, we would like to develop our original technology. Now, going back to today's theme, anti-cancer drugs and the target molecule for the anti-cancer drug.

(スライド 22)



(スライド 23)



抗がん剤ですけれども、御存じのとおりいろいろな疾患の中でがんに対する抗がん剤の有効率というのは非常に低いのです。それというのも、今現在使われている化学療法の多くは、DNAまたは微小管といった正常細胞にも存在するようなタンパク質を標的として狙っています。ですから、当然正常細胞に対する作用が出て不思議はないわけで、むしろ出ないほうが不思議なぐらいです。それをぎりぎりのところでお医者さんは臨床現場で扱っていますから、ある程度効果が出ているわけですけれども、今現在こういったやはり副作用が非常に強いという問題が出ています。ですから、我々はいかにして副作用の低いものをつくるか、そのためにどういう標的を選ぶかということを常に考えているわけです。

(英訳)

As for the anti-cancer drugs, out of all the various diseases, the drug's for anti-cancer have a very low effectiveness. A lot of chemotherapy has to do with DNA or microtubule. The targets that you are aiming

at can be found in normal cells. Of course, therefore, the side effects are there. That is why, our mission is to provide low side effects treatments and to do so, we research to find the right target to fight against cancer cells.

(スライド 24)



最近実用化された分子標的薬、先ほど申し上げたようなDNAや微小管に触るものとは違って、やはりがんで高発現しているとか、がんで悪さをしているタンパク質を狙い撃ちした低分子化合物や抗体、すなわち分子標的薬が最近認可されています。これらがつい最近認可されたものですけど、この黄色で示したネクサバールやスーテントといった化合物も最近認可されましたが、やはりこういった分子標的薬が今後のがんの治療を改善していくのではないかと考えています。またこれも、今現在のもので十分だとはもちろん言えません。まだまだいいものになっていくというように考えられます。

(英訳)

Followings are the molecular target-based drugs that were recently approved: such as the compounds that target only malignant proteins, small molecule compounds or antibodies, and Nexavar, Sutent that showing as yellow. These approved drugs will lead and improve the future cancer treatment.

つい最近、NexavarとSutentが腎がんの治療薬として認可されたのですが、ここで議論になっているのは、「Nature Review Drug Discovery」、つい最近の論文の中に書いてあるとおりで、果たして標的を狙うときに、シングルで狙うのがいいのか、それともマルチで狙うのがいいのかという点です。こういったものはマルチ・ターゲッテッド・ドラッグというように彼らはうたって開発していますけれども、しっかりこういった固形腫瘍に対して効果を示しています。

(英訳)

Nexavar and Sutent have been recently approved for renal cancer. One discussion is about targeting. According to recent thesis in "Nature Review Drug Discovery", the question is if we should target the single molecule or multiple molecules. In this particular case, it should be called the multiple targeted drugs as they address. In fact, it effects in the solid tumor like renal cancer.

ですから、もう少し実際に認可されたあとの結果を見ていかないといけないと思いますけれども、現在、抗体のようにspecificにあるものを狙うのがいいのか、それともやはりある程度ブロードに、いろいろなターゲットを狙ったほうがいいのか。この辺は、このディベートの中でももちろん結論は出ていません。今後のfuture directionに、がんの化学療法にこういったことは非常に重要になってくると。その辺を考えながら、我々もやっていかなければいけないというように考えています。

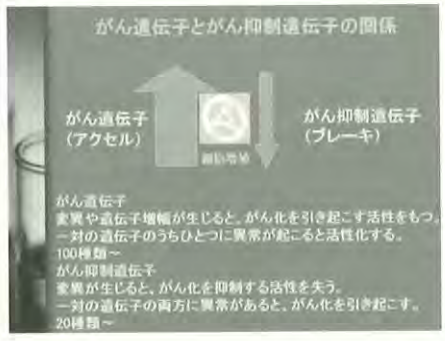
(英訳)

Now we should also more focus on the results after using approved drugs. The discussion in debate, targeting on specific object like the antigen or targeting on broadly multiple objects is still now questioned. Nevertheless, in terms of the future direction; this would be a significant aspect for the cancer chemotherapy that we need to consider.

(スライド 25)



(スライド 26)



それで、まず標的の話をする前に、基本的なところで、がん遺伝子とがん抑制遺伝子の関係についてお話しします。がん遺伝子、がん抑制遺伝子、御存じの方にはもちろん説明は要らないのですけれども、アクセルとブレーキの役割であるとよく言います。生化学辞典など等ではこのように定義されていますが、一般にがん細胞の増殖をアクセルで、進める方ががん遺伝子です。それから抑制するブレーキの役割ががん抑制遺伝子です。

(英訳)

Then, before talking about the targeting, let me start with the oncogene and the tumor suppressor gene relationship. The biochemical textbook shows that the relationship of oncogene and tumor suppressor is similar to that of an accelerator and brake. In general, oncogene makes cancer cell propagation by accelerating. And tumor suppressor gene is the break to control over.

では、がんはどうなっているのか。例えばこれが一例です。がん遺伝子、アクセルが壊れて、異常に、例えば車でいうと踏んだままの状態になっている。そうしますと、車は当然暴走するわけです。そのときにこれを止めなければいけないという考え方になるわけです。

(英訳)

Now, let's focus on the actual condition of cancer itself. Here is one example, like driving a car: as you see, the accelerator (oncogene) is broken here means eventually the speed keeps exceeding therefore, naturally we need to stop this.

がん遺伝子にまず着目した標的分子ということを考えると、まずひとつはこういうことが考えられます。標的分子ががんと正常細胞でともに野生型の構造である。ただし分子数が、例えば1対100、標的分子が、これはがんの中には書いていませんけれども、この標的分子が野生型、正常型でも常に同じ構造体のもので、ただ数が違う。がんではたくさん発現している。そういうものは、もちろん標的になります。がん遺伝子産物HER2を標的としたハーセプチンという薬があるように、実際に成功しているわけです。

(英訳)

So, if you pay attention to the oncogene then one is this, the targeted molecule is the wild type in the numbers of molecule, but if the numbers of molecules is 1 to 100, this is not written in the cancer but if it's a targeted molecule, if it's a normal type or a wild type, the numbers are different, but they are expressed, those could become the targets. Like Herceptin is one example, that drug as being actually successful in targeting HER2.

ただし、この辺の標的分子、ざっと並べたのですが、すべてこれに当てはまるのですが、考えなければいけないのは、この分子ががんに対して増殖を進めていると、それはいいのですけれども、正常細胞に対してどの程度これが影響あるのかというところです。これはなかなか分子レベルで、今の時点では解析するのが難しい。やはり人に投与してみないとわからない部分が多分にあると思います。ですから、このタイプは注意深くモニターしていかなければいけない標的分子というように理解しています。しか

し決してこれが駄目だと言っているわけではなく、物によっては成功すると考えています。

(英訳)

What we must think about in this stage is that all targeted molecules in general are applies to this situation. And these molecules again would grow against the tumor. Now what we must consider is how much impact these molecules give against other normal cells. At this point, it would be very difficult to analyze unless we actually administer to the human being. Thus, these targeted molecules require extra attention through monitor. It sounds complicated procedure, but it could be successful in this way.

(スライド 27)



それからもう1点ですけれども、これはがん細胞のみで変異型の標的タンパク質を発現している。この変異型標的タンパク質が発現しているということは、タンパク質は異質なものであり、違うものです。ですから、正常細胞では野生型の構造のもの、がん組織では変異型の構造のものです。薬はこちらに対してselectiveに作用するようなものを探してやれば、当然野生型が正常細胞に影響があったところで、変異型に選択的であれば、がんだけの増殖を阻害することができます。

(英訳)

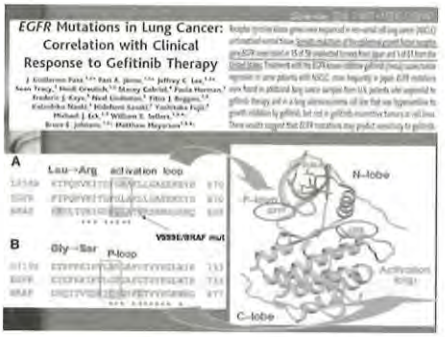
Another point I would like to mention is this: this is the cancer cell that applies the mutation type targeted protein. It means that the protein here is the different one. In another word, the normal cells express the wild type formation, and the cancer cells express the mutated type formation. If we apply the selective drugs that work on the mutated form, then growth of cancer cells would be selectively repressed.

ただし、そういうものはそんなにたくさんはないわけです。ここについ最近のBCR-ABL、RASというものはそうなのですが、つい最近になってここにあるEGFR、BRAF、PI3Kと、こういったものが、これまではここのカテゴリーのものだったのですが、最近になってからはこれもこちらの分子、こちらのグループにも入るというものになってきています。

(英訳)

Such as BCR-ABL and RAS we originally have, addition to these, EGFR, BRAF and PI3K were found. These used to refer to different categories, however, recently they also belong to this group.

(スライド 28)



それを教えてくれたのが、イレッサという薬です。これは肺がんの治療薬として使われている薬ですが、この『Science』2004年の論文では、このイレッサのレスポンダーに高頻度でがん部位におけるmutationが見つかった。そのmutationの位置がこれはカイネースなので、ATPをポケットに入れて、そのATPを使ってタンパクをリン酸化するのですが、そのカイネースをATPのポケットにこういったmutationが見つかっている。つまりポケットの構造がワイルドタイプのものと違うというわけです。実際には、それをイレッサが認識して、affinityが例えばこちらが高いとか、そういったところまではまだはっきりしていませんけれども、少なくともそういった薬でたたくポケットの構造が明らかに違うということを教えてくれたわけです。

(英訳)

That was all about the drug called Iressa which was used for the lung cancer treatment. According to the thesis of "Science" magazine in 2004, the high EGFR mutation was found from Iressa responders with lung cancer. This is kinase ATP placed in pocket and using ATP to phosphorylate the protein. But in ATP pocket you have found a mutation. The pocket structure was different from the wild type. In Iressa, aware of that and if the affinity is high on that, that point's not known yet. But at least in drug, the pocket structure that the drug would work is obviously different in this case.

実際には、このBRAFというのは、メラノーマで高頻度にmutationが入っています。これはつい最近のアメリカの学会では、アメリカのベンチャーがこのmutationの入ったBRAFに対して、specificなインヒビターを開発しているという発表をしていました。ですから、そういったmutantに対してspecificに作用するようなものというのは、やはり毒性は低いだろうと当然考えられるわけです。

(英訳)

So BRAF is the melanoma that contains the high-frequent mutation. The US society meeting recently announced in the congress that US ventured company has recently revoked a specific inhibitor against mutated BRAF. Thus, if it specifically worked on this, then toxicity must be lower in this case, because it works selectively on the cancer cell.

(スライド 29)



そして次ですが、これはがん抑制遺伝子、ブレーキの方に異常がある場合があります。この場合、どうしたらいいかということになります。がん抑制遺伝子の方に異常がある場合、当然ミュータント・タンパクが発現して、それ自身が本来抑制しなければならないのを抑制できないわけです。それを、低分子化合物を元に戻すということは非常に難しいわけです。

(英訳)

We move on to the next one, the case of the tumor suppressant gene that has break trouble. It's quite difficult to put it back into the original low molecule compound situation because the mutant protein cannot control itself.

実際には、例えばP53という多くのがんでmutationが入っているタンパク質があって、それに対して低分子で構造を元に戻すという試みはされていましたけれども、実用化には至っていません。なかなかタンパクを元に戻す、阻害するのは簡単なのですが、変異型から野生型に戻すというのはなかなか難しい。

(英訳)

Actually, the case of mutated P53, bring back to its original structure with low molecules, was attempted. Unfortunately no actual commercialization was done. It's easy to inhibit the protein but to put it back from the mutant to the wild type is quite difficult.

(スライド 30)



そういったときにどう考えるか。これが最近の新しい考え方なのですが、これがsynthetic lethal、合

成致死という考え方です。これは、もともとは出芽酵母のgeneticの研究から生まれた言葉ですけれども、生物の細胞は２つの遺伝子を、もちろんエッセンシャルなものを１つつぶせば、それだけでもちろん細胞は死ぬのですが、ノンエッセンシャルな遺伝子を１つつぶしても、細胞は死なない。

(英訳)

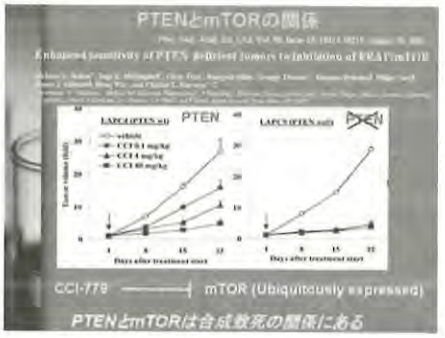
So this is how we should think in such a way, a synthetic lethal concept. In a synthetic lethal concept originally came from genetic research of the budding yeast. Two essential bio cells would die once either one was broken, but not non-essential cells.

ところが、もう１つつぶすと細胞が死ぬという、そういうペアがあるのです。先ほどのがん抑制遺伝子のところを思い出していただきたい。これを応用すると、これを例えばAという遺伝子、酵母ではこれだけでは死なないのだけれど、これと同時に遺伝子Bつぶすと死にます。これをがん細胞というように見立てていただければ、ここにPTENなりがん抑制遺伝子がつぶれている。遺伝子をつぶすということイコール、タンパクを阻害することと同じですよということを、最初のchemical geneticsのところで言いましたけれども、ここでもここから出てきたタンパクをつぶす。つまり２つのもの、１つはもともとのgeneticでつぶれている。もう片方はpharmacologicalに薬剤でつぶす。そういうことをやることによって、ある特定の組織のあるがんだけを選択的に殺すことができるという考え方です。

(英訳)

There's always a pair and if you kill both of them, they could become lethal. So, if you apply this idea then let's say it is A in the yeast, on the left hand side it's alive but in the right hand's case, it would be lethal. Let's say this is the cancer cell. Then, if this is the tumor suppressor gene, it is destroyed, killing the gene suppressor and then also inhibiting the protein. Then the proteins that are being produced from this, would be killed as well. So one is the original genetic one, the other one is pharmacologically being killed or destructed. So, therefore, by doing this a specific cancer in a specific tissue can be killed in this way.

(スライド 31)



それを教えてくれたのは、やはり化合物なのですけれども、ここではCCI-779という、これはマクロライドのラパマイシンという化合物の誘導体で、ラパマイシンという化合物は、もともと天然物として単離され、免疫抑制剤として使われていますが、今現在この誘導体は抗がん剤としても開発、フェーズ・スタディーに入っています。そのターゲットであるmTORというカイネースがあるのですが、このカイネースはどういうものかというと、正常細胞にも発現しています。

(英訳)

The case relating with the derivative compound called, CCI-779 which is the derivative of macrolide rapamycin. The macrolide rapamycin is originally known as the natural substance, and used as immunosuppressant. These derivatives are now being developed for anti-tumor agent as well. Its target kinase so called, mTOR which appears in both normal cells and cancer cells as well. So, as I mentioned earlier, it is not just on the cancer cell or pathogenic cell but for some reason this mTOR compound will work selectively on the cancer.

最初に言いましたようながん細胞で高発現というわけでもなく、正常細胞でもがん細胞でも同じように発現していることが知られています。でも、なぜかがんにselectiveにこの化合物は効くわけです。それをいろいろ調べて、ラパマイシンの作用機構を彼らが調べた中で、PTENというがん抑制遺伝子があるのですが、これとの合成致死性という関係にたどり着いたわけです。これは２種類のヒト前立腺がん

細胞を用いたヒトがん細胞移植マウスモデルでの実験で、この薬剤を投与すると、例えば0.1mg/kgのCCIを投与したら、PTENが正常細胞のものであれば、この程度しかがん縮小はないのだけれども、PTENのつぶれているがんに対しては、この程度ストンとがんは縮小する。

(英訳)

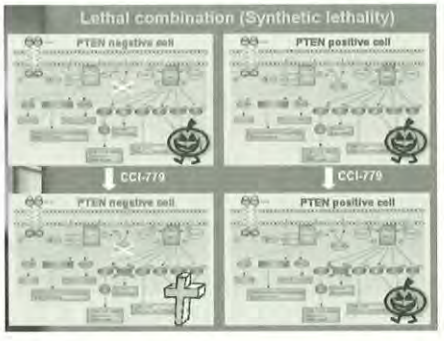
So, as I mentioned earlier, it is not just on the cancer cell or pathogenic cell but for some reason this compound will work selectively on the cancer. So Rapamycin mechanism of action study, as he studied on this aspect, is a PTEN which is the gene suppressor gene and the tumor suppressor gene has a relationship to that. The two types of the human prostate cancer cell lines are implanted into mice and this drug was being administered; then 0.1mg/kg per CCI and then when the PTEN is normal cell, then the only reduction is in the tumor sizes. But if the PTEN is broken, then it would work much more; it would be greatly reduced.

このことは何を言っているかというと、こちら側を正常細胞というのはPTENがもともとありますから、正常細胞のモデルとして見ることができる。つまりがんselectivityが出せるということです。このPTENがつぶれているということは、もともとマーカーとして、ある特定の分子をたたくことによって、この特定のがんだけを殺せる、つまりがんselectivityが出せるということをいっています。

(英訳)

That means in the normal cell PTEN is already there, so in the normal cell model you can see on the left hand side is a normal cell, so we can show the tumor selectivity. The broken PTEN as a marker means to hit particular molecules and kill particular cancer tumor cells. In this way, we can make cancer selectivity.

(スライド 32)



この種明かしをしますと、なんでそういう関係かといいますと、PTENがつぶれることによってこういったカイネースの過剰なシグナルが流れて、それによってがん細胞がaddictしているから、そのシグナルをブロックすることによって、この細胞は死にます。ところがポジティブの細胞や正常細胞の場合には、そのようなことがないから、ここをpharmacologicalに抑えても、こちらは死なないということになるわけです。

(英訳)

If I talk about the rationale is because by breaking the PTEN, this kinase excessive signal is formed so because it is addicted to that tumor and restricted to that cell then this cell would die. But in case of the positive cell and also normal cell on the right hand side then it would happen like that. Then even if you suppress this in a pharmacological way, this one will not die or become lethal.

(スライド 33)



それと似たような関係がまたつい最近、昨年の『Nature』にも出ていて、これはBRCAというがん抑制遺伝子とPARPの関係です。BRCAは家族性乳がんの原因遺伝子として見つかったがん抑制遺伝子で、非常に頻度は低いのですが、このBRCAを欠損したがんに対して、PARPというmTORと同じで正常細胞にも発現している、我々の体のどこにでもあるようなタンパク質です。このPARPの阻害剤というのは、当然これは全身にあるわけで、何らかの副作用を生じるだろうということが考えられていたのですが、ところがこのBRCAのつぶれているがん種に対しては、選択的に殺すということがつい最近わかったわけです。つまり、このBRCAとPARPの関係というのもsynthetic lethalである。ですから、そういったものを投与してやればいい。

(英訳)

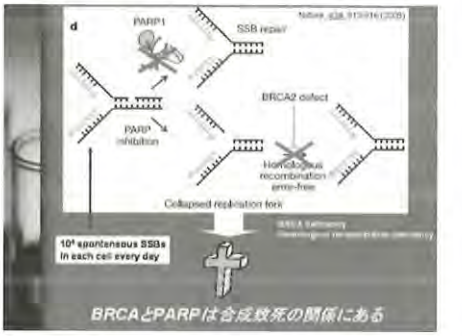
A similar relationship can be found in the last year's "Nature" paper about BRCA, anti-tumor agent. The suppressor genes were fond as a causal gene in a familial breast cancer. And against BRCA-deficient cancer than PARP, PARP is regular protein which slightly appears in normal cells as well as mTOR. PARP inhibitor obviously may generate some of the side effects since they appear in a whole body. But against broken BRCA cancer cells, since the relationship between BRCA and PARP is the synthetic lethal, PARP would work and kill them selectively.

これは細かいデータは省略しますけれども、BRCA-2が欠損したがんと、ワイルドタイプのがんとを比較しますと、BRCA-2の方に選択的にこのPARPのspecific inhibitorは効きますということを、彼らは検証し、たまたま同時期に『Nature』から2報続けてindependentに出たものです。

(英訳)

Besides all details for this data, comparing BRCA2-deficient cancer and wild-type cancer, then they proved that PARP specific inhibitor effects selectively only to BRCA2-deficient cancer. At the same time, it happened to be published twice in a row in "Nature" magazine.

(スライド 34)



この種明かし、なぜかというと、BRCA、PARP、ともにDNA修復にかかわる酵素です。それで正常細胞の場合には、この2つのDNA修復のpathwayを持っています。ところががん細胞の場合には、このBRCAはつぶれていますから、こちら側にaddictしているのです。こちら側しかない。そうであれば、こちら側をつぶしてやれば、後は自然に発生するmutationでがん細胞が死ぬということになります。

(英訳)

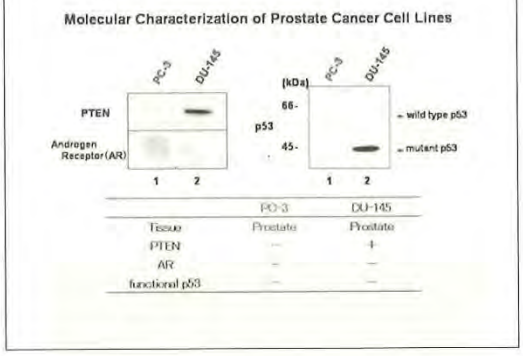
Then the reasoning for that is because this DNA-repair system in relationship with PARP and BRCA. Both BRCA and PARP are related to DNA-repair. In case of the cancer cell, BRCA is deficient; therefore it would not work in such a way. Then naturally mutation then the cancer would die if APRP was inhibited.

ですから、こういったことを組み合わせることによって、正常細胞にも発現しているようなタンパク質でも、標的分子に化けることができるということが、これらから勉強されるわけです。

(英訳)

So, by combining these two, protein that expressed in normal cells can also become targeted molecules.

（スライド 35）



ここから最後に、我々の仕事を少しだけお話しします。最初にPTENのことを言いました。

（英訳）

Now let me briefly talk about our study, starting with PTEN.

（スライド 36）

Antiproliferative Activity of Hit Compounds

	IC_{50} [μM]			
	Prostate Cancer Cell Lines		Breast Cancer Cell Lines	
Hit compounds	PC-3	DU-145	MDA-MB-468	MDA-MB-231
SPC07F09	2.5	7.3	3.2	4.9
SPC08F04	2.5	6.1	2.8	4.8
SPC09A05	2.8	2.6	1.6	4.1
SPC14A06	18.1	>20	17	17.6
SPC16B04	17.8	>20	1.1	>20

PTEN negative/PTEN positive

私たちもprostate cancerのセルラインのPTEN、ポジ、ネガ、この２種類の細胞株を使って、両方に対する阻害作用でスクリーニングをしまして、赤で書いたものがPTENネガティブな細胞株、青がPTENポジティブです。これはprostate cancer、そしてbreast cancerです。

（英訳）

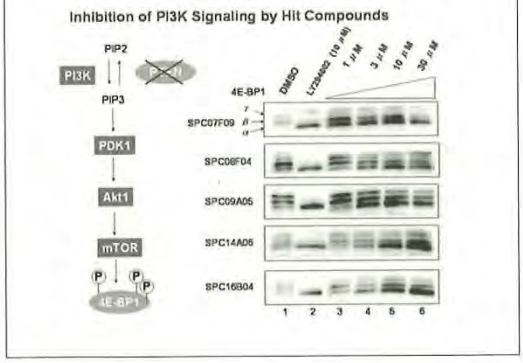
There are two types of cells which are positive-negative PTEN in prostate cancer cell line and the screening was done in the both inhibitions. The PTEN negative is the red one and the blue is the PTEN positive one, and is for the prostate cancer and the right hand side breast cancer.

これら５つの化合物を見つけたところ、大体がやはりPTENネガティブの方にある程度選択的に作用する。細胞を殺します。

（英訳）

The five hit compounds are found on this, and mostly selectively work on PTEN negative and kill the cell.

（スライド 37）

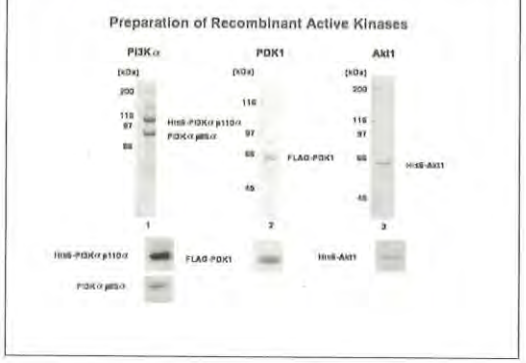


その中身を見てみますと、この場合には、ある程度サイエンスが確立されている分野ですから、pathwayの予測もつきまして、ウエスタン・ブロッティングでそのpathwayを阻害しているかどうかというのを見てみますと、どの化合物も濃度依存的にそのリン酸化のpathwayですが、それを阻害しています。そういうことが検証できたわけです。

（英訳）

To take a look at inside, see if they inhibit its pathway by the western blotting. Since science is rather established in this area, pathway can be easily predicated however, every compound concentrated dependently inhibit the phosphorylation pathway.

(スライド 38)

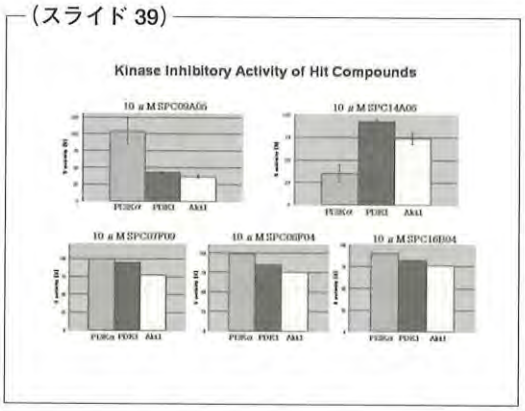


それで、そうなってきますと、この辺のpathwayにかかわるタンパク質、これは我々のところで昆虫細胞発現系を使いまして、こういったタンパク質をactive formでとることができました。これはなかなか大変な仕事ですが、組換えタンパク質をとることができた。

(英訳)

The recombinant proteins related to this pathway were prepared by the active form using the utilizing insect cell expression.

(スライド 39)

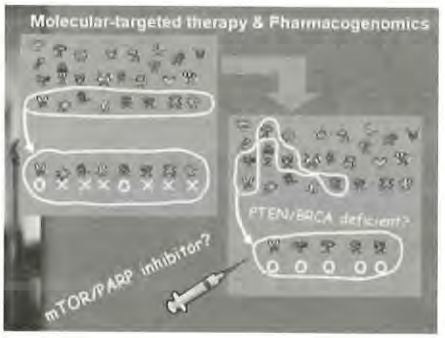


そしてこれらを使って評価してみますと、確かに5つのうち2化合物は、この辺のpathwayのカイネースに当たりました。だからといって、これらは面白い、これらは面白くないというわけではありません。これらはまた別のところに作用している。また新たな標的を見つけることも可能であると考えています。

(英訳)

As we evaluated this, two out of five compounds have kinase-inhibitory activity. Of course, it doesn't mean that the above one, the two ones are more interesting than the others. But in terms of targeting, it's possible to find other targets as well.

(スライド 40)



ですから、こういった標的分子を考えるときに、どういった患者さんに投与するのかと、あるがん種でも同じprostate cancerの中で、こういった遺伝子を欠損しているとか、そういったことを解析することによって、最初にお見せした抗がん剤の有効率30%と言いましたけれども、もっとその数字を上げることができるのではないか。ですから、一言で言うとテーラーメイド医療という言葉になるかもしれないですけれども、それをある程度予測できるような標的でやっていく、探索を進めていくということが重要なのではないかと考えています。

(英訳)

So, thinking about the targeted molecule, we need to focus on types of patients to administer and check see if there are some deficit gene in prostate cancer. By identifying this about 30% of the anti-tumor agent efficacy can be increased. So, in short, predicting possible target medicine people might call them as tailor-made medicine or personalized medicine will be a significant key to explore.

（スライド 41）



ここまでは理詰めの話でいきましたけれども、そうはいっても、非常にsimplifyした理論でお話をしました。ただそれだけでは、もちろん簡単にはいきません。いろいろな形でまだまだ生体系、人というのは複雑系ですから、そう簡単にはいかない。ですから、理論だけではなくて、やはり創造性や情熱というものが、新しいドラッグを生むのではないか。決して人数とか、そういうことだけではないと私は考えています。

（英訳）

So I've talked simplified theory in a logical way. Of course, it will not be sufficient to work on that, because in a biological system, in a complex system, because people are complex systems, it's not that easy. So, along with the theory and logical perspective, besides all other aspects, we need creativity and passion to produce an innovative drug.

（スライド 42）



最後に、今現在、我々のラボ、それから環境衛生科学研究所、こういったところで一緒にやっている仲間たちです。当研究室では今年初めて修士課程の大学院生を出すこととなりますけれども、最後にお示したPTENの話は、その大学院生の上原君が中心になってやってくれた仕事です。彼はドクターコースに残って研究を進めます。

（英訳）

So lastly, one of our colleagues from our laboratory and the Environmental Hygiene Science Research Institute, our graduate school student, Ms. Uehara has been mainly working on the PTEN case. He is going to study also in the Ph.D. course afterwards.

新規抗癌剤CBP501
Nobel anti-cancer compound CBP 501

㈱キャンバス代表取締役社長
河邊　拓己



株式会社キャンバス代表取締役社長
President & CEO, CanBas Co., Ltd.
河邊　拓己
Takumi Kawabe

略歴（Curriculum Vitae）：

1983	京都大学医学部卒 MD, Kyoto University Faculty of Medicine
1990	京都大学大学院分子医学系学位取得 Ph.D. in molecular medicine, Kyoto University
1991－1996	ワシントン大学留学 （米国セントルイス） Postdoctoral research fellow Washington University (St. Louis, USA)
1996－2001	名古屋市立大学医学部 （2000－2001　助教授） Nagoya City University Medical School (2000-2001 Associate Professor)
2001－2003	株式会社キャンバス 取締役研究開発統括 CSO, CanBas Co., Ltd.
2003	株式会社キャンバス 代表取締役社長 President & CEO, CanBas Co., Ltd.

（スライド 1）



（スライド 2）



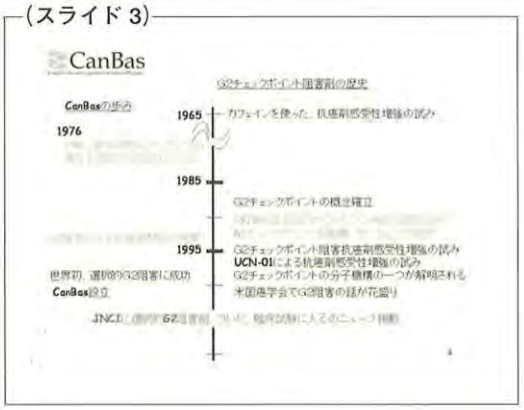
株式会社キャンバスは、がんを治したいと思ってずっと追い掛けてきて真っすぐ走っていったら、いつの間にかこういうベンチャーになってしまったという会社です。静岡県沼津市にあります。今のところがんセンターともファルマバレーセンターとも接点がないのですけれども、がんを治したいと思ってやっている会社ということで御紹介させていただきます。

(英訳)

This is CanBas Co. Ltd. I have thought of the cure of the cancer for a long time, running for it and here I am working at a Bio-venture company. It locates in Numazu city, Shizuoka prefecture. We don't have any

contact or relation with the Shizuoka Cancer Center nor with Pharma Valley, however, since we are also trying to find cure for cancer patients, let me introduce our company and products we are working on.

(スライド 3)

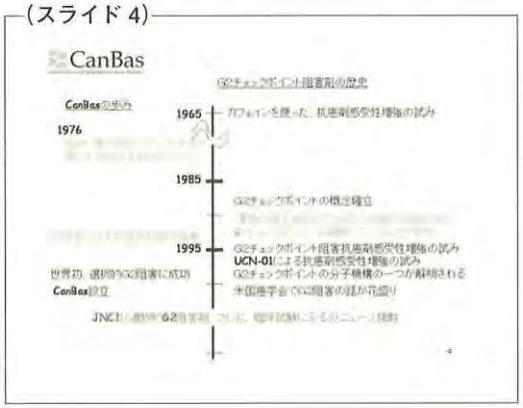


会社は2000年１月の設立で、社員は今、常勤役員３名、派遣社員３名を含め13人です。医師・医学博士２名、農学博士１名、薬学修士３名という体制でやっています。細胞周期のG2期のチェックポイントを阻害するというメカニズム１点に絞って研究開発をやっています。本社研究所、それから薬効試験施設はすべて沼津市にあります。CBP501というのが弊社最初のG2チェックポイント阻害剤で、現在アメリカで臨床試験の第１相を行っています。資本金が約20億円の未公開企業です。

(英訳)

Our company was established in January 2000. We are total of 13 employees including 3 executives and 3 dispatches. Among them are 2 doctors, 1 PhD and 3 Master Degrees. We specialize in the development of anti-cancer drug which inhibits the cell cycle G2 checkpoint. The headquater and research laboratory is located in Numazu city, Shizuoka. CBP501 is the first G2 checkpoint inhibitor and it is in Phase-1 clinical trial in the United States. Our capital is 2 billion yen.

(スライド 4)



G2チェックポイント阻害剤というのは何なのかということをざっと御説明させていただきます。これがG2チェックポイント阻害剤の歴史です。G2チェックポイントというのは、細胞周期のある一時期にある、遺伝子の傷を見つけるチェックポイント（関所）です。遺伝子に傷があると、そのチェックポイントは活性化されて細胞周期を止めます。細胞周期というのは、１つの細胞が２つになるまでを１周期と呼んで、その間の出来事をG1期、S期、G2期、M期と期を分けて言っています。その中の最初のG1期というところにあるのがG1チェックポイント、G2期にあるのがG2チェックポイントです。後に図でお話しします。

(英訳)

Let me explain briefly what the G2 inhibitor is. This is the history of the G2 checkpoint inhibitor in the worldwide basis. G2 checkpoint is a checkpoint at certain cell cycle phase that is to find out the damage in the DNA. When there is a new damage in the DNA, then there is stoppage of the cycle. Cell cycle consists of G1, S, G2 and M phases. A cell becomes two cells by going through this cycle. G1 phase, there is the G1 checkpoint and G2 phase, there is G2 checkpoint. I would like to explain you later with a schematic diagram.

このG2チェックポイントの概念が確立されたのは結構新しくて、1988年になります。概念は確立されたのですけれども、実際にどういう分子がどういうように働いているかというのがようやくわかり始めたのが1998年で、アメリカのグループが明らかに

しました。それも、1つの経路が初めて明らかになったのが1998年で、その後少なくとも3つの経路が明らかにされています。この概念が確立された後、実は、僕は留学中の1994年位にG2チェックポイント阻害が良いのではないかと思い始めたのですけれども、その頃からぽつぽつと、G2チェックポイントを阻害する薬剤で、正常細胞に影響なくがん細胞を殺せるのではないかという論文がアメリカのグループから出始めました。

(英訳)

The G2 checkpoint concept was established in 1988. The concept itself established first however, the nature of molecules involved in it was not known until 1998. This was clarified by U.S. group. One pathway was identified in 1998 and after that at least three pathways were established. After the concept was established for G2 checkpoint (in 1988), in 1994, I thought it would be a good idea to have the inhibition of the G2 checkpoint. Around that point of time, there were papers started to be published from the U.S. groups, proposing that the G2 checkpoint inhibition may sensitize cancer cells without harming normal cells.

ただ、当時はG2チェックポイント阻害メカニズムもわかっていなかったし、阻害できる特異的な化合物も存在しなかったのです。当時使われていたのは、カフェインなどでした。振り返ってみると、実は1965年あたりにカフェインを使った論文が100位ありまして、これで抗がん剤への感受性が上げられるという実験が既になされていました。もちろん、どうしてなのかはみんな知らなかったわけですけれども、後になって考えてみれば、これがG2チェックポイント阻害だったのではないかということになっています。

(英訳)

But the mechanism was not clear. There had been no compound which specifically inhibits G2 checkpoint and caffeine was used at that time. Well, when we look back at history in 1965, there were about 100 papers dealing with caffeine in order to potentiate anti-cancer drug. But they did not know the reason why caffeine can potentiate anti-cancer drug, and that might have been related with the G2 checkpoint inhibition with hindsight.

ところが、御存じのようにカフェインは様々なことをします。目が覚めてしまうのもそうですけれども、本当にG2チェックポイントを阻害して起きていることなのか、それともほかの出来事でがん細胞が死んでいるのかというのは、わからないままに来ました。UCN-01も同様に非特異的なG2阻害剤として、この当時論文になりました。この薬剤は、協和発酵から出ていますので、協和発酵の皆さんは、よく御存じです。その後、アメリカの国立がんセンターがずっと臨床試験をやっていまして、現在も臨床試験をやっていますが、今ではAktの阻害剤とかPKCの阻害剤とかいろいろな呼び方で言われていまして、G2チェックポイント阻害剤とは誰も言わなくなりました。

(英訳)

Caffeine does many things. One example is that it disturbs your sleep. They did not know if the activity against cancer was related to the G2 inhibiting activity or not. UCN-01 is another non-specific G2 checkpoint inhibitor and this was from the Kyowa Hakko, so folks from Kyowa Hakko know it well. National Cancer Institute of the United States has been doing clinical trial and they are still continuing it now. However, AKT inhibitor, CDK inhibitor or PKC inhibitor is the name that they are calling for UCN-01 and they are not calling it as G2 checkpoint inhibitor any more.

そういう状況にあったのですけれども、とにかく2000年ごろにはアメリカのがん学会でG2チェックポイント阻害というのが（抗癌剤開発の）ターゲットとして非常にいいというのが話題にはなっていました。

(英訳)

So, this was the situation. In 2000, targeting G2 checkpoint as a novel strategy of the fight against cancer has been one of the major topics in the annual meeting of American Association for Cancer Research.

そこで我々の歩みということになりますが、1976年というと、私が高校3年生のころになります。当時、私も素人なりに、がんはどうしてできるのだろうかと考えていました。NHKの科学番組で、発がんの原因として3つの説が主張されていて、それぞれの学派が対立していますと放送していました。NHKのその時の説明によると、ウイルス発がん説、環境因子発がん説、それから遺伝子発がん説という3つの学派が、それぞれ自分たちが正しくて相手は間違っていると言っているというのをテレビでやっていたのです。

(英訳)

In 1976, I was the third grade of the High School and I was wondering why cancer was developed. I used to watch the NHK science program. Back then, there were three theories for the cancer cell genesis. There are three groups discussing, debating in this broadcast, the virus or the environmental factors and genetic factors, those are the three theories that had been developed at that time. Every group says that I am right and others not right.

その後医学部に入って臨床をして、研究をやって、最終的に分子生物学の研究にたどり着くのですが、僕が分子生物学の研究をしていた1980年代後半から1990年代前半というのは、次々に発がんのメカニズムが明らかにされてきた時代でした。先ほどのお話にありました発がん因子、発がん遺伝子や、がん抑制遺伝子というのが次々と見つかってきた時代です。

(英訳)

I joined medical school, became physician, did research and eventually focused on the molecular biology research. In 1980s and early 1990s, the mechanism of the cancer development had been clarified and tumor suppressor genes and oncogenes were identified one after another.

その時代に興奮しながらその研究の現場にいました。なかなか一流の論文は書けませんでしたが、そこで、次々に見つかる遺伝子の機能がすべてG1チェックポイントを壊しているということに気が付いたのです。というのは、発がん遺伝子、いわゆるオンコジーン（oncogene）というものの主なもの、rasとかmycとかが有名ですけれども、その多くは過剰発現するとG1チェックポイントが壊れます。

(英訳)

Back then, I was quite excited at the sight of the development. Although I was not easily write excellent paper then, I found out that the genes disrupted in cancer cells are all involved in the G1 checkpoint. If you over express the famous oncogenes such as ras and myc they all disrupt G1 checkpoint.

そういうことに気が付いて、それではG2チェックポイントはどうか、という話になります。その研究を、その後日本に帰ってきて1996年から大学でやっていまして、1999年に我々は、世界で初めてと主張しているのですけれども、選択的G2チェックポイントを阻害するペプチドの設計に成功して、その後いろいろあって会社の設立に至ったということになります。

(英訳)

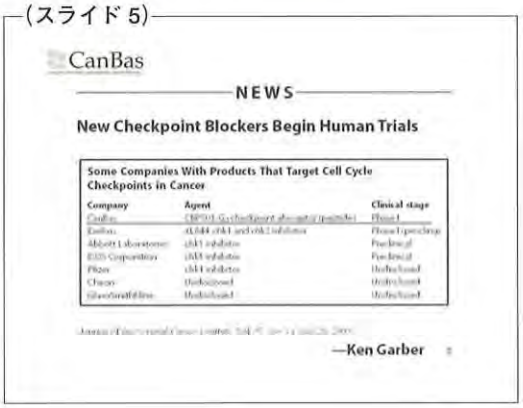
So, I found out G1 checkpoint is important. Then come to the importance of the G2 checkpoint. I returned to Japan and I joined University and since 1996 we have done the research on G2 checkpoint. I was successful in designing a peptide, which can selectively, we say it for the first time in the world, inhibit the G2 checkpoint. Then, after a lot of things happened there, we established a company.

昨年、『The Journal of The National Cancer Institute』というアメリカの国立がんセンターの雑誌に「選択的G2阻害剤、ついに臨床試験に入る」というニュース記事が掲載されました。

(英訳)

"The Journal of National Cancer Institute" which is the Journal of the NCI, there was the news that a clinical trial for the new generation of G2 inhibitors has gone to the clinical trial.

(スライド 5)


CanBas

NEWS

New Checkpoint Blockers Begin Human Trials

Some Companies With Products That Target Cell Cycle Checkpoints in Cancer

Company	Agent	Clinical stage
CanBas	CBP501 G2 checkpoint abrogator (peptide)	Phase I
Exelixis	XL844 cHA1 and cHA2 inhibitor	Phase I/preclinical
Abbott Laboratories	cHA1 inhibitor	Preclinical
EMD Corporation	cHA1 inhibitor	Preclinical
Pfizer	cHA1 inhibitor	Undisclosed
Chiron	Undisclosed	Undisclosed
SilenceMedicines	Undisclosed	Undisclosed

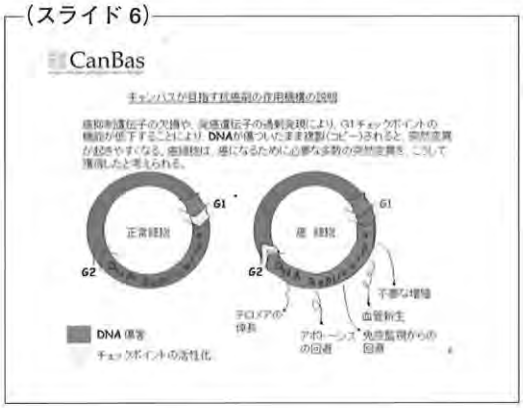
—Ken Garber

我々キャンバス社のCBP501がこの新しいCheckpoint Blockers Begin Human Trialsの一番先頭を走っているということを認めていただきました。

(英訳)

CanBas's CBP501 was introduced as a new checkpoint abrogator and indicated that it is the fast runner in the human trial in the world.

(スライド 6)



先ほどからお話しさせていただいている細胞周期の説明を少しさせていただきます。これは細胞周期のつもりです。普段、正常細胞は、G1期の前、G0期とかG1期の辺りにいます。そして、2つになりたいと思うと、まずDNAを複製します。つまり、遺伝子を2倍に増やします。DNAの複製をして、その後異常がないかどうかチェックをするG2期でちょっと止まってチェックをして、良ければここで細胞が2つに分かれるという手順を踏みます。

(英訳)

This is a cell cycle explanation. This is a cell cycle, normally for the normal cell, they are at G1 or G0 phases. When they decided to divide into two, DNA is replicated, so that Gene number is doubled. After that they have to check as to find out whether any abnormality are there or not at G2 checkpoint and if it is okay, then the cell is divided into two.

そこで、もしDNAに傷がつくと、ほとんどの細胞はこのG1期より前にいますので、傷ついた遺伝子はこのG1という関門、チェックポイントで検知されて、ここで傷が治ります。傷が治った後にコピーを作ります。そして、正しいコピーが作られて細胞周期は順調に進みます。

(英訳)

When there is a lesion of the DNA, since most of the cells are before G1, the DNA will be detected at G1 checkpoint and that lesion is repaired and after that copy is made. So, the correct copy is made and cell cycle goes on normally.

G2期に来たときには既に傷を治した後なので、チェックポイントはありますけれども、めくら判でいい、素通りでいい、というような状態になります。ところが、がん細胞の場合は、先ほどお話しさせていただきましたように、様々な理由、ほとんどはがん抑制遺伝子の欠損や発がん遺伝子の過剰発現によりこのG1チェックポイントが壊れていますので、遺伝子に傷がついた場合、傷がついたまま複製してしまいます。(1976年頃の発癌に関する3つの仮説は、結局、いずれも正しく、しかも、すべて、G1チェックポイントを壊していたのでした。)

そして、複製し終わったあとにようやくここに来て、チェックポイントに引っ掛かって傷を治すという手順をしています。

(英訳)

At G2, the repair has already been completed. So, there is checkpoint but this just goes through the checkpoint because the DNA damage had been repaired already at G1 checkpoint. However, in case of the cancer cell, because of the lack of the suppressor gene or because of the over-expression of the oncogene, the G1 is destroyed. In this case,they cannot repair DNA damage at G1 checkpoint.

After replication, it goes to the G2 checkpoint, and the damage will be repaired at G2 checkpoint.

なぜこんな手順をしているかというのがこれです。傷ついたDNAを無理やり複製すると、ミスコピーを作ってしまいます。それが突然変異です。正常細胞ががん細胞になるためには、10種類以上の都合のいい突然変異を手に入れなければいけません。

(英訳)

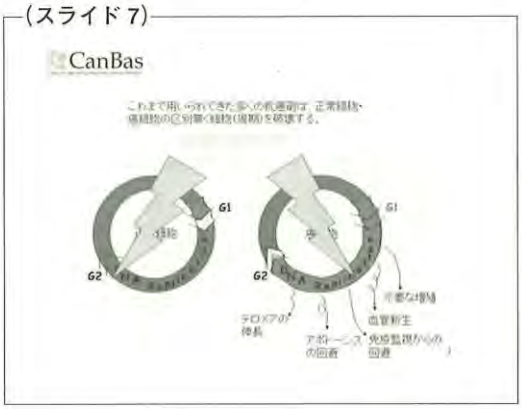
Why this happens? When there is a replication in the presence of DNA damage, mis-copy will happen and that is a reason for the mutation. When the normal cell comes, to – turns in to the cancer cell, there must be more than 10 specific mutations necessary for the cancer cells.

突然変異は都合のいいところに入りませんので、がん細胞は突然変異率を上げてたくさんの突然変異を手に入れて、ほとんどは死んでいくのだけれども、その中で運のいいというか運の悪い細胞ががんとして生き延びていきます。そうなので、ここで傷ついたDNAをわざとコピーして、こういう都合のいい突然変異を手に入れます。ところが、遺伝子が傷ついたままではがん細胞といえども生きていけませんので、普段正常細胞が使っていないここ（G2チェックポイント）で傷を治して、それで生き延びていると考えています。これは、我々だけが考えているわけではなくて、多くの研究者が認めている理論です。

(英訳)

So, the mutation rate will be increased in order to become the cancer cells and very lucky or the unlucky cell will survive as a cancer cell. So, the DNA with the lesion will be copied to get that mutation, good for the cancer cells. But it will not survive if they have unrepaired DNA damage. So, they would like to use G2 checkpoint in order to repair the damage on the DNA which is favorable for the cancer cell survival. This is not only what we are thinking on our side, but there are many researchers who have come up with a theory as well.

(スライド 7)

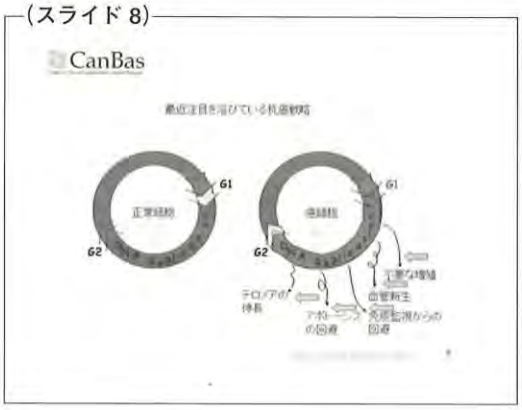


これまで用いられてきたいわゆる抗がん剤と呼ばれるものは、アメリカでは抗がん剤ではなくて抗細胞剤と呼ぶのですが、もちろん正常細胞とがん細胞の区別なく早く分裂している細胞を殺す薬なので、細胞周期をとにかくやみくもに壊してしまいます。がん細胞よりも早く分裂している正常細胞はたくさんあって、毛根の細胞とか腸管の細胞、それから造血器、すなわち血球を作る細胞は早く分裂していますので、抗がん剤の影響を受けて副作用が出てしまいます。血液がなくなったり下痢をしたり髪の毛が抜けたりするということになります。

(英訳)

Anti-cancer drug so far used, kill the cells which are going on the cell cycle rapidly. They are called cytotoxics in the United States. There are normal cells which divide more quickly than the cancer cells such as the root of the hair, intestinal endothelium or the hematopoietic cells, they are replicating quite quickly. So, they are affected by the anti-cancer drug. This is why patients are suffered from diarrhea, hair fall off or anemia as side effects.

(スライド 8)

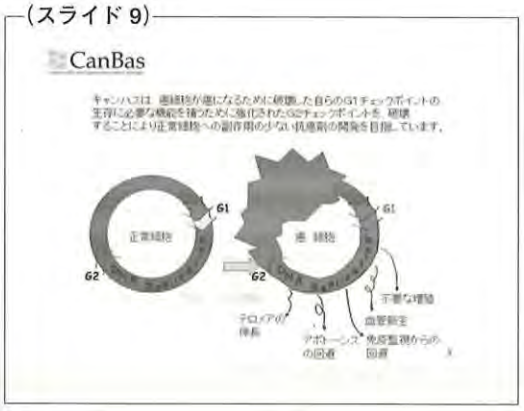


そこで、最近注目を浴びている抗がん戦略、もちろん先ほどのお話にありましたグリベック（慢性骨髄性白血病の薬）やタルセバなど、こういう一つ一つのがん細胞だけにある特別な異常を標的にした薬、Magic Bullet、魔法の鉄砲玉とアメリカで言われていますけれども、そういうものを作って治してやるのはもちろん理想的なのですが、我々は、その方法でがんを撲滅するにはまだ50年から100年かかると考えています。

(英訳)

So, we have a new strategy for the anti-cancer drug. We had already talked about cancer and other leukemia drugs such as greevec and tarceva. Regarding the magic bullet, that is targeted, that sort of magic bullet so called in the United States, is ideal. But according to our prediction, it will take another 50 or 100 years in order to eradicate cancer through that methodology.

(スライド 9)

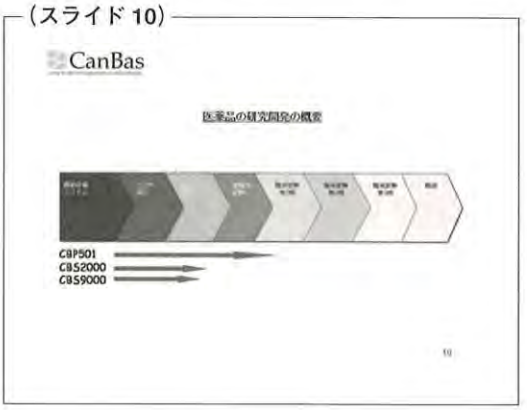


そこで、今我々の知っている範囲内のことで今、できることは何かということでたどり着いたのが、このG2チェックポイントを壊してやれということです。壊れてしまったところであるG1を治すのは、曲がったくぎを真っすぐにするのが難しいようになかなか難しいですけれども、正常な機能で、あまり正常細胞が使っていない機能、ならば壊してやったらどうだろうということです。その理論の実証に成功したのが1999年の我々のペプチドということになります。

(英訳)

Therefore, within the realm of what we already know what can we do? Based upon this question, we have decided to destroy the G2 checkpoint. It will be difficult to repair broken G1 checkpoint as straighting bended nail would be difficult. But if the normal cell is not using G2 checkpoint which cancer cells are depending on, why not destroy that part. That is our goal. So, using this theory, we have succeeded to provide experimental evidence in 1999, to provide proof of this.

(スライド 10)



今日何回も出てきているような図です。そういうわけで、大学を出る時点ではこのG2チェックポイントに目を付けて、その理論を証明するものを作って、そのものを作ったおかげで今度は逆にその現象を起こすものを探索するシステムを作ることができまして、それが探索システムです。最初に見つかったペプチドの最適化を進めてきて、今、臨床試験に入っているのが501です。それから、その探索システムを使って新たなG2阻害剤を取ってきたのが、低分子の2000番台、9000番台ということになります。

Similar picture has been shown many times today. When we spun off University, we had an idea to focus, found a lead compound that proved our theory, and this lead compound paved a way to establish a screening system to find other selective G2 checkpoint inhibitors. The original peptide was optimized to 501. New molecules were identified through our screening system. Among them are 2000s and 9000s.

（スライド 11）



会社の中身が、どのようにfunctionしているのかということですが、まず、自慢は基礎研究であると思っています。一番長くやってきて一番深くやってきたのは基礎研究です。その結果たどり着いたのが先ほどのペプチド、それから独自の探索系ということになります。一応科学雑誌に論文を書いてきたグループでもあります。『Nature』、『Cancer Research』、『Molecular Cancer Therapeutics』には、G2チェックポイントに関する総説を書かせていただきました。そして昨年、探索系と初期型ペプチドの特許がアメリカとヨーロッパで発効になっています。

（英訳）

Regarding, the functions of our company, first of all, we are proud of our basic research. We have been involved longest and deepest in basic research. We have a right on the peptide as well as on our own discovery system. In proper science journals, we have been the group at that time for written papers in "Nature" and "Cancer Research". I have written a review on G2 checkpoint inhibitors in "Molecular Cancer Therapeutics".

ＣＢＰ501についても、この２月にアメリカで特許が発効されました。

（英訳）

The patent of CBP501 had also been issued in US this February.

（スライド 12）



その最初のペプチドを改良して作った501、それから現在、２つの低分子、これらは本当にいわゆるお薬のような小さな低分子なのですが、それの改良作業、いわゆる最適化作業も進めていまして、もう一歩でベストと言えるのではないかというあたりまで来ています。医学部出身の連中が中心にやっていて、分子の最適化なんてできるのかというのが最初に批判されたことですけれども、やりましたということです。

（英訳）

CBP501 was derived from the original peptide. We have identified two drug-like low molecules that have been optimized further, and I think with one further step, we can call it the best compounds. That is the extent to which we have reached. Medical school graduates are the ones who have been working on this. Critics said that medical school graduates could not possibly optimize molecules, however, we did.

それから、もちろん薬作りをしたことがない医者や研究者にそんなことができるのかという批判も随分浴びましたが、GLP（Good Laboratory Practice）毒性試験、つまり臨床試験に入るために必要な毒性試験もこなしました。そして、がんの臨床試験では、最も基準が明確で厳しいアメリカFDAのIND

(Investigational New Drug) 申請、新しい抗がん剤、新しい薬の登録を無事に済ませまして、現在アメリカで臨床試験をやっています。今後、できれば日本でも臨床試験を展開したいと考えています。基本的な考え方として、特許も臨床開発もともに世界基準、世界基準というのは結局米国基準ということになりますが、抗がん剤の場合は、マーケットとしても7割がアメリカ、新薬が出てくる登竜門もアメリカ、それから臨床試験の仕組み、研究体制が整っているのもアメリカということで、アメリカでやっているということになります。

(英訳)

All critics said how researchers and doctors who have never created drugs could do such discovery. But in order to carry out the clinical test, we have carried out the pre-clinical testing so called GLP (Good Laboratory Practice) toxicology studies. The clinical trial for cancer requires an US application of IND (Investigational New Drug) to FDA. They are the most demanding and precise investigation of new drug for new anti-cancer drugs or for new drugs registration. We have finished the registration and currently, we are sponsoring the clinical trial in the United States. Going forward, if possible, we would like to carry out the clinical tests in Japan as well. Basic thinking is do it according to global standard, that means U.S. standard, in the case of anti-cancer drugs, the 70% of global market is U.S. and the highest challenge is to pass the United States. The research facilities and systems are most advanced in the United States. That's why we are doing clinical trial in the United States.

これを実現するために大きく力になっていただいたのがアメリカの研究者たちで、この方はカリフォルニア工科大学の教授で、細胞周期のG2チェックポイントの専門家。本当に真摯な基礎研究者で、「薬なんてわからないけど」というようなことをいう人なのですけれども、とにかく基礎研究者でG2をやっている人に聞けば、どなたでも、この人が多分一番まじめできっちりしたデータを出す方だということについて異論を唱える人はいないと思います。この人が参加してくれています。

(英訳)

Fortunately, we are having big support for this by American researchers. One of them is Dr. Dunphy who is from the California Institute of Technology, the G2 checkpoint expert. Everybody in the basic cell cycle research field would admit that he is one of the most sincere and cutting edge scientist in the cell cycle G2 checkpoint researchers.

それからあと2人、これは、我々は実は知らなくて、紹介されて会って初めは「変なおじさん」と言っていたのですけれども、実は抗がん剤開発の世界では知らない人がいない、アメリカの製薬会社でも知らない人はいない人で、先ほどNCIの先生の講演の中にも、このVon Hoff先生が「正規の臨床試験だ」とコメントをしたという一節が入っていましたけれども、今アリゾナがんセンターにいらっしゃるVon Hoff先生です。

(英訳)

The other two gentlemen, well, we did not know these two gentlemen, and we said – they're strange guys, but actually, in the world of oncology development, there isn't anyone who doesn't know them in the United States. Even the NCI doctor who spoke earlier today had mentioned Dr. Von Hoff. He is the authority in the field and he is in Arizona Cancer Center.

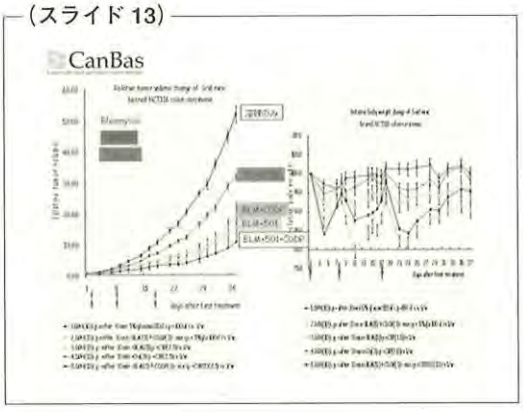
彼は2000年のアメリカのがん学会長、2001年の臨床がん学会長でもあります。それから、ハーバード大学の、基礎研究から早期臨床の専門家のキーフ先生 (Dr. Kufe)、この2人の方らと、過去10回の科学顧問会議をやってきています。「次はこれとこれをこうするんだ」、「今までの方向をこういうふうに修正した方がいいんじゃないか」というような、本当に具体的なアドバイスを毎回いただいて、おかげ様で我々のような臨床開発の素人が、ものをここまで持ってこられたと思っています。

(英訳)

Dr. Von Hoff was the chairperson of American Association of Cancer Research in 2000, and also a chairperson of American Society of Clinical Oncology in 2001. From Dana-Farber Cancer Institute of

Harvard University, Dr. Kufe, who has been the head of the clinical oncology and also an expert of the early clinical tests. In the past, we have had 10 scientific advisory committee meetings and every time the specific advices they have given us, and path direction had been corrected in such and such ways. Very specific advices they have given us, so that we type of laymen in the drug development have been able to come this far, thanks to them.

(スライド 13)



1枚だけ、501の作用がちゃんとあるよという実験結果です。本当はしっかりと分子の標的もわかっていまして、シグナル伝達系の一番下のところのリン酸化酵素がリン酸を取るところを競合的に阻害するというのがメカニズムです。分子としては、Cdc25Cという分子のserine 216というところのリン酸を、リン酸化しに来るリン酸化酵素を止めるというのがメカニズムで、それは証明してあります。

(英訳)

Here's one slide to show you CBP501's activity. Of course, we have shown the target of CBP501. It inhibits the bottom of the G2 checkpoint signal cascade where CBP501 inhibits kinases that phosphorylate serine 216 of Cdc25C.

本日はわかりやすい動物実験のデータだけ1枚持ってきました。大腸がんの細胞株をネズミの皮下に移植して、溶媒だけ、水だけみたいなものですけれども、溶媒だけを注射するとこういうように順調に育ってしまいます。横軸が日数です。植えてからある程度の大きさ、ほとんど5mmから1cmぐらいの直径になるまで待って、そこから治療を始めます。これが1日目で、これが36日目です。空の注射だけするとこういうように育ちます。本日はわかりやすいように抗がん剤との併用試験のデータだけをここに出していますが、もちろん単独の試験もやっています。様々なコントロール実験もやっています。ここで特に強調したかったのはこの併用のデータで、BLMというのはブレオマイシンで、今ではあまり使われなくなりましたけれども、まだ日本では多少使われている抗がん剤です。シスプラチンは、白金製剤ですが、これも抗がん剤です。

(英訳)

I have brought only one experimental data of Xenographt model which is well simple to understand. It is colon carcinoma xenographt model. This cell has been transplanted to the subcutaneous of a mouse. Usually, the treatment starts when the xenographt tumor diameter become 5 mm to 1 cm. This is the first day and this is the 36th day. With vehicle injection this is the growth. I do not show you most of the data on single compound treatment to simplify the slide. Bleomycin is a anti-cancer medicine though not much used in US, but it is still being used in Japan. Cisplatin also is an anti-cancer drug.

ブレオマイシンとシスプラチンしか手になくて、これを治療しようと思うと、当然この2つを組み合わせたのが一番強いということなります。その2つを最大に組み合わせると、ここまで腫瘍の増殖は抑制できます。ところが、このシスプラチンの代わりに501を投与しますと、ほとんど同等の作用が得られます。ちなみに、G2阻害剤は単独では効果がありません。毒性も効果もありません。そうなので、501単独だとほとんどこれは変わらないぐらいのところに来てしまうのですけれども、2つを混ぜるとこういうようになります。

(英訳)

If you only have Bleomycin and Cisplatin then the two combinations will be the strongest treatment. With this combination, you are able to suppress tumor growth to this level. But, if you combine Cisplatin and CBP501, you are able to have the same

effect. For 501 alone, you will not have basically any effect.

この図で強調したかったことは、ブレオマイシンとシスプラチンという細胞毒を2つ組み合わせてしまうと、副作用が非常に強く出るということです。ネズミの場合副作用は体重の変動で見るのですが、これを見ていただくと、一番上のところ、溶媒だけを投与しているものの体重はこんな動きをしていきます。注射を打つときにちょっとストレスがあるので下がったりします。このブレオマイシンとシスプラチンの併用というのが一番厳しくて、黄土色で示したように体重がぐんと落ちてしまいます。これが85%以下になるともう人間では投与できない量だと考えられています。なので、この量の組み合わせは投与できません。

(英訳)

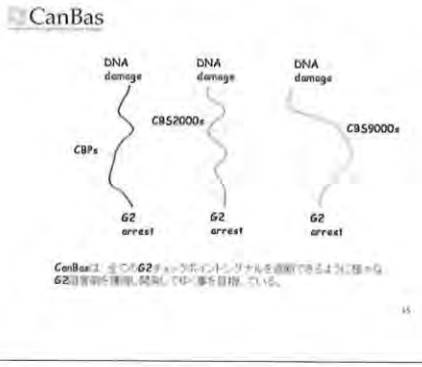
Bleomycin and Cisplatin are cyto-toxics. If you have both, then the side-effect will be very strong. In the case of mice, you can see any side effect by look at the difference in weight. The top one shows, the one with just the solvent and the weight is shifting like this. With any injection there is some sort of stress so there is small drop in weight. But Bleomycin and Cisplatin, combination is most disturbing with very big drop in weight and if it's down to 80% or below that means you cannot administer that dose level in human.

ところが、ブレオマイシンと501の場合、作用としては同じか、ややいいぐらいなのですけれども、体重の減り方はこんなように少ないです。ここでお見せするのは、1枚きりのデータですけれども、これに来るまでにin vitroの細胞の実験とか、もちろんメカニズムの実験でこうなるであろうという予想をしたのちに得られた1枚のデータということになります。

(英訳)

But with Bleomycin and 501, the action is about the same or a little bit better but the drop in weight is much less to this level. It's just one slide of data. But behind it we have done a lot of experiments such as in vitro cell test and analysis of the mechanism of action. All those data had predicted this result and we were able to put together this data.

(スライド14)



そして最後に、我々は過去15年ぐらいがんの基礎研究をやって、その間、いろいろな夢の抗がん剤とか新聞に躍るような話がたくさんあったけれども、基礎研究者としてはみんな、それで治るわけがないという穴が見えてしまっていたのです。ところが、このG2チェックポイント阻害については、僕自身は1994年に思い付いてそれから既に十何年たちますけれども、今のところ穴が見えません。

(英訳)

Lastly, we have been involved in basic research in the past 15 years. There had been a variety of information about dream anti-cancer drugs that were sensationalized in newspapers, but being basic researcher I could tell that all of them would not work because of fatal defects in their theory. But when it came to G2 checkpoint inhibition, I came up with idea in 1994 and it's been more than 10 years and still I cannot come up with the fatal defect of the theory.

理想的なG2阻害剤を取ることさえできれば本当にいい薬になるという確信はまだ変わっていませんので、会社がなくなるまでG2阻害剤を追い掛けていきたいと思っています。先ほどお話ししましたように、今の時点でも3つの異なるカスケードがあることがわかっています。

(英訳)

There is no ideal G2 inhibitor yet. If one could get it, I'm confident that it will be a dream drug. So, until

the company disappears, I would like to pursue the G2 checkpoint inhibitor. So far, they identified that there are at least three different cascades in G2 checkpoint, depending on the different cancer or based on the individual cancer.

がんの種類あるいは個々のがんによってそれぞれ主に使っているカスケードが違うので、将来的にはこのそれぞれのカスケードを特異的に阻害する薬をとって、10種類ぐらいのG2阻害剤をとれば、G1チェックポイントのないがん細胞というのはすべてのヒトがんの80%ですので、理論的には80%のがんに影響を及ぼせるようになるということになります。私どもは、小さい（会社）ですけれども、G2チェックポイント阻害剤だけにこだわって開発していこうとしている会社です。

(英訳)

There will be more G2 checkpoint cascade identified in the future. If we could find specific inhibitors for each cascade, probably 10 or so inhibitors or drugs, since 80% of the human cancer does not have healthy G1 checkpoint (and depending on G2 checkpoint), we should be able to theoretically, impact 80% of all the cancer cases in humans by this approach. It is a small company but will continue focusing only on G2 checkpoint to find a cure for cancer patients.

新しい骨生検法：高橋式骨生検セットについて
A novel method for bone biopsy: on the utility of "Takahashi device"

静岡がんセンター整形外科部長兼診療管理監
高橋　満

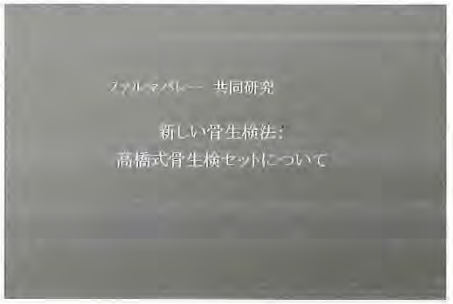


静岡がんセンター整形外科部長兼診療管理監
Chief, Division of Orthopaedic Oncology, Shizuoka Cancer Center
高橋　満
Mitsuru Takahashi

略歴（Curriculum Vitae）：

1980	名古屋大学医学部卒業 Graduated from Nagoya University, Faculty of Medicine
1987－1990	名古屋大学整形外科 Orthopaedic surgery, Nagoya University
1990－1994	名古屋記念病院整形外科科長 Chief of Orthopaedic Department, Nagoya Memorial Hospital
1994－2002	愛知県がんセンター整形外科医長 Chief of Orthopaedic, Aichi Cancer Center
2002	静岡県立静岡がんセンター整形外科部長 Chief, Division of Orthopaedic Oncology, Shizuoka Cancer Center

（スライド 1）

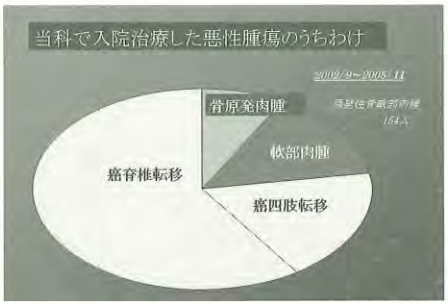


本日私がお話ししますのは、病院において、そして臨床現場で、どのような問題点に関して地元企業とタイアップしてその診断や治療の技術を高めていこうかと、そういう研究をしているということを御紹介したいと思います。本日の題は「高橋式骨生検セットについて」という何かおこがましい名前を付けてお話しするのですが、そのような、臨床現場においてあればいいな、がんの治療においてあればいいなという、非常に泥くさい研究についてお話しします。

(英訳)

What I am going to talk about today is more in the hospital in the clinical setting, what kind of problems the local companies and working with local companies, and to have the treatment technology to be improved and this is the research for that purpose. What I am talking about today is the Takahashi method (my name), the bone biopsy set. It would be nice to have this kind of set in a setting to treat cancer and this is what I am going to talk about today.

(スライド 2)

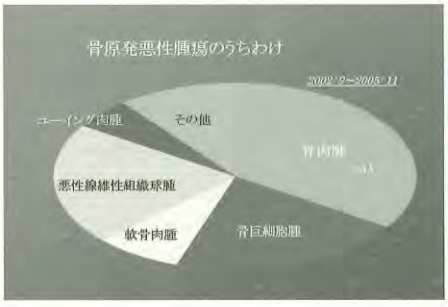


その前に、現在整形外科においてどのような疾患があるかということですが、2002年のオープンから3年間において、原発性の骨軟部肉腫、骨や軟部に出てきた悪性腫瘍ですが、これを154人、当科で治療しています。しかし、それよりもこちらに見えますようながんの四肢転移、それからがんの脊椎転移、これは外来レベルではなくて入院治療したケースですが、これだけの割合がいます。整形外科としても、このような人たちの治療をどのように快適に、それからスピーディーにやっていくかということが求められているわけです。

(英訳)

Before that, in orthopedic area what kinds of disease are there? In September 2002 and for primarily 3 years, 154 of the soft tissue sarcoma but then as you can see on this side, the spine metastasis and also extremities metastasis in the form of cancer are seen in more numbers. So for these metastatic patients, how we can work in a speedy manner being an orthopedic doctor is very important.

(スライド 3)

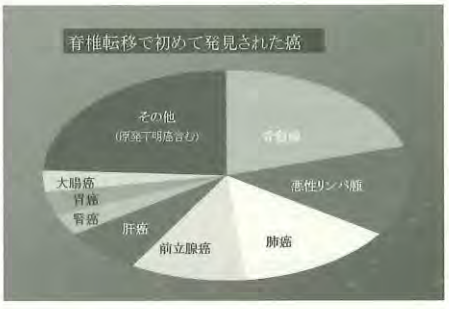


先ほど見せました原発性の腫瘍の中で骨原発悪性腫瘍というのはどの位の頻度かというと、骨肉腫34人、骨巨細胞種、軟骨肉腫、悪性線維性組織球腫、それから非常に珍しいユーイング肉腫といったような病気であります。これらはすべて正確な診断をしないと、治療法が全く異なりますので、このところで、本日のテーマであります生検診断という、病理診断を正確につけないと治療があさっての方向へ行ってしまうということです。

(英訳)

As I mentioned earlier, in the primary is the musculoskeletal sarcoma. The 34 in the osteosarcoma and the giant cell tumor and is chondrosarcoma and the malignant fibrohistiocytoma are there and without precise diagnosis, treatment are completely different. So the biopsy diagnostics we need to do that correctly and otherwise we would go into the complete different direction, it would not work well.

(スライド 4)



もうひとつ、骨生検で非常に問題になるのが、よその病院から、がんの骨転移植だが原発がわからないということで整形外科に紹介されて来るケースが非常にあります。それは、結局その患者さん自身についてがんであるかどうかもわからない状態で紹介されて来て、ただし骨にはどうもがんがありそうだけれども原発はわからないというのがありまして、当院で、特にこの脊椎転移で初めて発見されたがんの統計を取りますと、骨髄腫、悪性リンパ腫、肺がん、前立腺がんと、こういう比率になっています。

(英訳)

So in the osteal biopsy, it is important from when the patients are referred from other hospitals, they know it is a bone metastasis but they don't know the original primary, so primary of unknown origin. So for that patient we don't even know if it is a tumor cancer patient or not but it seems to be that the patient has a tumor, a cancer, and in our hospital, especially with the spine metastasis found, then we found myeloma, lymphoma, malignant lymphoma are seen in general for the primary cancer in the primary hospital. Then it will classify as a primary of unknown origin.

一般に、一次の病院へ行きますと、原発不明がんで一番多いのは肺がん、その次が腎がんという比率になるわけですが、市中の病院で一次スクリーニングを受けて、それでもわからないということで当院に紹介されて来るようなケースは、実は骨髄腫、悪性リンパ腫、こういうのが非常に多いわけです。こういうケースですと、これは、一般の病院で胃の内視鏡をやっても大腸のファイバーをやっても血液検査をやっても出てきません。そういうケースがあります。従って、こういうケースに関しては、整形外科で生検をして病理診断をしないと治療が全く始まらないということです。そういう意味で、生検診断というのは非常に重要になるということです。

(英訳)

Then the biggest one is the lung cancer and the next one is renal cancer and in the hospital in the city, it was a primary screening, still primary unknown origin, then myeloma or malignant lymphoma is often the case. So for these even if you have endoscopy or testing, you will not be able to find these in a general hospital in a regular hospital. So in orthopedics we need to do the biopsy in orthopedics, otherwise we cannot really start the treatment. So in that sense biopsy is quite important for diagnostics.

(スライド 5)



もう一回繰り返しますが、骨生検の目的ですが、骨は非常に硬い組織ですので簡単にその細胞を取ることができません。原発性の骨腫瘍というのは、先ほど言いましたように、治療法を決定する上でこの組織を十分に取って治療法を決める必要があります。すなわち、neoadjuvant chemotherapyで入るのか、それとも大きく取ればいいのか、それとも単に掻爬（そうは）してしまえばいいのか、そういうような決定をするためにもこの病理診断が必要になってきます。

(英訳)

Let me repeat once again the purpose of osteal biopsy. The bone is a very hard tissue and is quite difficult to work on that. In case of the primary osteal tumor, the tissue need to be taken enough so that to determine the treatment method such as should we start with neoadjuvant chemotherapy or should we do a wider resection or should we do the curettage and these pathological diagnostics is important.

それから、転移性骨腫瘍の場合はどうなるかというと、原発がんの治療中やその後にどうも骨に病気があると。ただし、それが本当にその病気の再発なのだろうかという疑問がある場合に、骨生検をやって診断をつける必要があります。特に現在は、化学療法などは内科でよくやられていますが、化学療法をやっていますと、リンパ腺とか肺転移とか、そういうのには結構効いてくることがあります。いわゆるCRという状態になっているのですが、骨の病変を見ますと骨にはしっかり病変が膨らんでいると。内科では、原発巣がコントロールされているからこ

れは再発ではないだろうというような発言がありますが、そうではなくて、骨の転移というのはなかなか抗がん剤が効いてきません。それで、この再発の確認ということが必要になってきます。

(英訳)

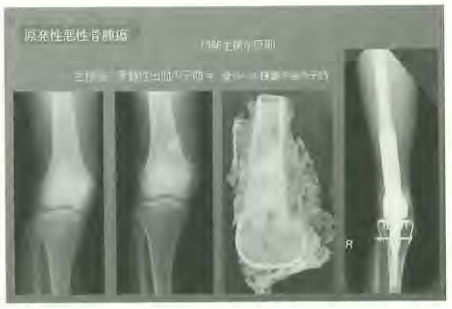
But in case of the metastatic osteal tumor, during and after the primary tumor treatment then we need to, is it truly a relapse or recurrence of that disease, we need to do the, have a diagnosis of that. In case of chemotherapy which is often done in Internal Medicine, the lymph nodes and also lung metastases would work such as CR will happen. In condition of CR, then look at the osteal lesion, the lesion would be expanded. In internal medicine, they say it is not recurrence because they are controlling the primary tumor but then it is therefore to confirm the recurrence or relapse is important.

それから原発不明がん、これは、このがんの診断の中で上皮性悪性腫瘍というのは消化管のがんで、こういうものに関してこれは何がんであるのかを決める必要がありますし、それからもうひとつ、血液のがんや肉腫といったものであるかどうか、それから、がんのように見えるけれども良性の骨病変であるのか、あるいは感染症であるのかといったものを鑑別してやる必要があります。

(英訳)

In case of the primary unknown origin, which I mentioned earlier, in this, within the cancer diagnostics for such as pseudomalignant epithelial tumor, which is the gastrointestinal cancer and need to determine which cancer type this is and also for the blood cancer and also the sarcoma and others. Even though it looks like there could be some benign bone lesion as well or infectious disease, this needs to be differentiated.

(スライド 6)

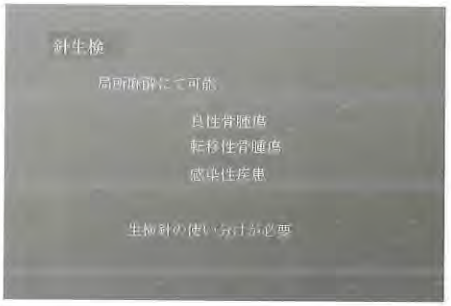


原発性の悪性骨腫瘍というのは、我々は、本日テーマで話します針生検はやりません。こういう場合は切開生検をやります。これは、直接皮膚を切開して、ある程度、５～７cm位の皮膚切開を行った上で、直接病変を開いて細胞を取ります。そして、細胞を取った後で、ここに見えますように、骨セメントというものを詰めて出血しないようにします。それは、生検後の骨髄性出血、この穴から出血しますので、そのために骨外に腫瘍汚染が起こってきます。そのために腫瘍の周りの軟部組織をたくさん取らなければいけないということになりますので、原発性の悪性腫瘍に関しては、我々は針生検を行っていません。

(英訳)

In case of the primary malignant osteal tumor, we use open biopsy, we don't do the needle biopsy. In this case we do open biopsy directly, we would open the skin 5-cm to 7-cm biopsy to open the lesion directly and then take out the cell. After taking out the cell, as you can see, the bone cement will be filled in so that no hemorrhage will happen, no bleeding will happen. So if it's bleeding in the bone marrow, because it may cause some tumor contamination, we need to prevent that. So we have to take out other tissues. So in case of the primary malignant osteal tumor, we don't do the needle biopsy because of that.

(スライド 7)



では、針生検はどういうものに行うかというと、転移性の骨腫瘍が疑われるもの、それから良性骨腫瘍でも念のために病理診断が必要である、感染性疾患が疑われる場合などで行うわけですが、それぞれの場所と目的によって生検針の使い分けが必要になってきます。

(英訳)

So what about the needle biopsy in case of the benign bone tumor or the metastatic bone tumor or the infectious disease suspected, then we need to do the needle biopsy. But then we need to differentiate its use according to the condition of the disease.

(スライド 8)



生検針といいますが、いろいろな種類があります。一番一般的なものがこのボーンマローの生検針という、骨盤の、血液内科がよくやります骨髄生検に使う生検針ですが、これはシーマン社が出している定価が4,176円のディスポの針です。この針ですと柔らかい海綿骨が非常に上手に取れてくるのですが、硬い皮質骨の穿刺は無理です。非常に硬いものの場合には、この針先が固定できませんので患者さんが結構痛がります。ですから、整形外科の生検ではあまりこの生検針は使いません。

(英訳)

In case if the biopsy is a bone marrow biopsy in the needle biopsy and bone marrow biopsy, this is provided by the company Siemens, \4,176 disposable needle. In this needle, it is the dorsum bone can be taken but for the very hard cortex bone, penetration is impossible. In case this is very hard and you cannot fix the tip of the needle, patient would feel pain. So in orthopedics, we don't really use this biopsy needle.

(スライド 9)



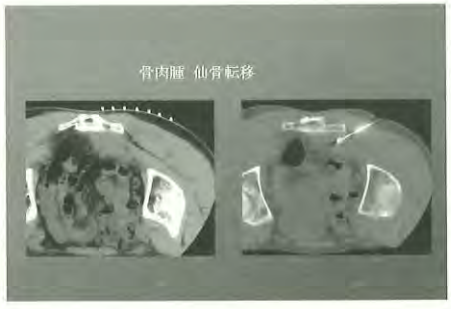
これは軟部組織の生検に使うツルーカット針です。これはBaxterが出していて、定価は１本1,530円です。この場合は、骨の病変、骨肉腫ですが、骨外に軟らかい組織が出ているような場合にはわざわざ骨に刺す必要がないものですから、こういうツルーカット針で刺した方がきれいな組織が取れてきます。いろいろな生検針があるのですが、硬い骨に無理やり生検針をぐりぐり刺しますと、ボーンダストという骨の粉が出てきまして、それが結局診断に非常に影響してしまうことがあります。切れのいいものを刺さないといけないということです。

(英訳)

In case of the cartilage biopsy, this is provided from Baxter called Through-Cut priced \1,530. In this case, in the lesion, this is bone osteolysis and we did not put needle penetrate into the bone directly and then we can take out tissue in a cleaner way. There

are many different types of the biopsy needles but if you try to place the biopsy needle in a very hard bone, then you would generate a bone dust, which bone dust would impact on the diagnostics. So we have to have a very sharp good needle for that purpose.

（スライド 10）



また、骨肉腫でも、ここに仙骨転移しているのですが、軟部組織にこういうように腫瘍が張り出していれば、今言ったツルーカットの軟らかいもので刺していけばいいわけです。ですから、特別に高橋式というものを使う必要はないわけです。

（英訳）

In case of the myeloma, in case of metastasis in sacrum, then we have to just Through-Cut the soft one can be used in this case. So we don't have to have the, use the Takahashi method in this case.

（スライド 11）

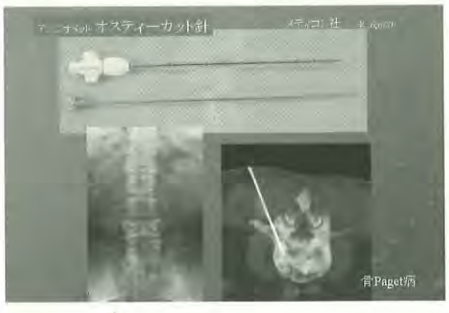


それから、先ほど言いましたように、悪性リンパ腫、これは血液検査で全く異常がありません。ただし、病変を見ますとこのようにあって、しかも外側にも張り出して脊柱管が圧迫されて、ほとんど麻痺になってきています。しかし、これは診断がつかないと治療もできません。では、放射線を掛ければいいかということですが、放射線を掛ける前に組織診断をしておかないと、本当に診断がつかなくなってしまいます。こういう場合にどうしても針生検が必要になってきます。我々はこういう場合でも、CTを見ながら、CT下で刺して診断をとるということをやっています。

（英訳）

As I mentioned, in malignant lymphoma, there was no abnormality in the blood testing and out lateral and the spinal cord also has problem as well but without diagnosis, we cannot really do the treatment. Then should we provide radiation therapy but then before radiation therapy, we need to diagnose the tissue first then we need a needle biopsy. Then, in this case, looking at the CT, under the CT, we will use the penetration of a needle biopsy.

（スライド 12）



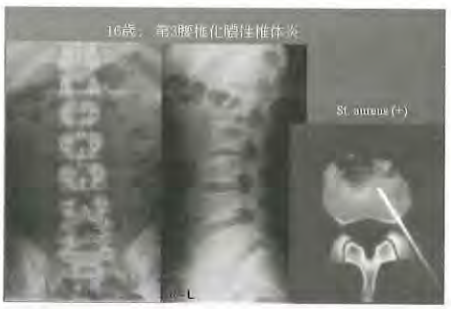
それで、骨の生検として現在整形外科で一番主に使われている針が、このオスティーカット針という、こういう針です。この針は、少々見にくいのですが、ここの先にねじが切ってあり、針先がとがっていまして、骨に刺すとねじで自然に進んでいくという形で、患者さんにあまり苦痛がないという割と優れものの針です。ただし、1本の定価は6,600円です。この針でやりますと、こういうように、これは骨ページェ

ット病という非常に骨が硬くなってくる病気ですが、こういう針でも何とか刺さります。ただし、この患者さんの場合にはこの針が刺さるまでに針を２本無駄にしました。そういうことで結構高くつきます。

(英訳)

In case of bone biopsy, we often use Ostycut needle. This needle – in this tip of the needle, there are screw-type. The tip of the needle is sharp when it would be like a screw-like so there would be less pain for the patient and it is a rather good needle but then ¥6,600 of the list price. So using this needle then this is a bone Paget's disease in which the bone will become very hard. In these patients before this needle, we have to use the needle twice in vain, so it was quite expensive rather.

(スライド 13)



それから、この針は非常に細くて切れのいい針なものですから、例えば、ここの所の骨が溶けてきて紹介されてきた患者さんですが、実はがんではなくて化膿性椎体炎で、そういう患者さんに対して、これは軟らかい骨ですから、こういう針を刺していくと患者さんは苦痛もなくやれます。結果的に黄色ブドウ球菌が検出されまして、化膿性椎体炎ということで、紹介先の病院へ転送することができています。

(英訳)

In this case in this needle is very sharp and very thin. So here when the bone is melted, this case is not addressed as a cancer tumor but 化膿性椎体炎（要英訳）and as a result and the Staphylococcus aureus bacteria was detected and now being actively transferred her to the referred hospital.

(スライド 14)



それからもうひとつ、このクレイグの脊椎生検針セットというのがあります。これは再使用可能なセットですが、御覧のようにかなり太いセットがあります。これは再使用可能であると言いますが、定価ベースで32万円です。問題は骨に穴を開けていくドリルですが、これが骨に穴を開けていく筒ですが、これは非常に軟らかい刃しか付いていません。従って、これは32万円する割に硬い骨には刺さらないということで、当院に２セットありますが、脊椎外にはほとんど使えないというものです。

(英訳)

This is a Craig's spine biopsy set and this is a reusable set and is a rather thicker set of the biopsy. However, this is ¥320,000 in list price and penetrating in the bone making holes this drill. Here we have the– this is the tube too, and this only has the very soft cutting edge, so we cannot really use it for the hard bone. So even though, this costs about ¥320,000, so we have two sets, but it cannot really be used for the spinal cord.

(スライド 15)

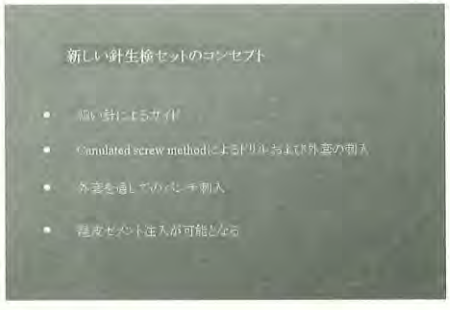


さらにもうひとつ、こういう大腿骨などにこのセットの針を刺していきますと、これは単に筒を刺していくため、刺して抜いてくると何も残ってこなくてそのまま置いてきてしまうということで、硬いものに刺すと筒の中に骨が詰まってきますから採取できますが、こういう中が変性してしまっているようなものに関しては、せっかく高い生検針ですが、こういう嚢腫変性を起こした場合では結局採れません。採れなくて少し様子を見ましょうと言っている間に、5ヶ月後にはまた大きくなってということで、結局オープンしてもう一回診断をし直さなければいけなかったというケースです。

(英訳)

For the femur often we use this needle and it is just to go into the sheath and there is nothing remains so if degeneration occurs, then it is rather difficult to take the tissue sample. If the bone is good, then it is possible to take the sample but with degenerated cystic form it is rather difficult, and after 5 months then a chondroblastoma further developed and we opened and take a – did open biopsy again.

(スライド 16)

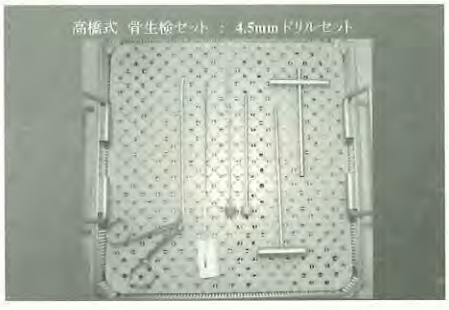


そういうようなことがありまして、今回地元のホリックスという会社と共同研究で開発しましたのが新しい針生検です。これは、コンセプトとしましては、まず細い針を骨の中にガイドとして入れて、その後それをガイドにして、canulated screw methodといいますが、そのような方法でドリルおよびシースを刺入していきます。そして、シースが入っていますので、変性しているような腫瘍に関してはさらにパンチを入れて採ることができます。それから、今、脊椎の転移で放射線治療後にさらに骨がつぶれてきて、しかもまだ生命予後があって、QOLが非常に悪いという患者の場合に、経皮セメント注入というのが始まってきていますが、こういうこともやれるような生検針が欲しいということで開発を始めたものです。

(英訳)

So after these experiences with Hollyx Co. Ltd., we have cooperated with them to develop a new biopsy concept. First is to have a very fine needle and we use a cannulated screw method, so that drill and sheath can be inserted and if the sheath is inside for the degenerated lesion, we can introduce a punch and also for the spine metastasis after radiation if the bone is destroyed and the QOL is quite poor and if the life prognosis is somewhat long, then the percutaneous cement infusion is possible and in that case, this type of biopsy needle and drill is quite effective.

(スライド 17)



これが完成品です。これまでにいろいろな試行錯誤をしましたが、これがまず、脊椎にもできる4.5㎜のドリルセットです。これが外套、それから、この細い針、これはキルシュナー鋼線と言うのですが、この1.5㎜の針金を骨の中に刺して、これをガイドにしてこのトロッカーを刺して、トロッカーと外套を一緒に刺して、それで外套を残したまま今度はドリルを入れます。硬い骨であれば、このドリルで骨が採れてきます。そして、中が変性しているものであれば、このドリルを抜いた後でこのパンチで組織を採ってくるという、決して新しいデザインという

わけではないのですが、なかなかこういう器械がないということでこれを作りました。

(英訳)

This is the system that we have completed. We have to try and error and come up with this. This is a 4.5mm drill set, can be used for the spine as well. This is the sheath and the thin one, this is Kirschner wire 1.5mm, that is inserted into the bone and this works as a guide and a trocar is used together with a sheath and the sheath is left there and a drill is used for the hole. If the bone is hard then it is possible to take sample but if there is some degeneration then we can use this punch set to take the biopsy. So we have come up with this one.

(スライド 18)



さらに大きな骨に対しては、6.5㎜のドリルセットを作りました。これも同じことです。これは、外套がこれで、トロッカーがここ、針はこれを刺して、硬い骨はこのドリルで骨を開けて、さらにこれを置いておいてパンチで採ってくるというものです。6.5㎜の場合には外套のここの所に溝を切ってありますが、これは太いパンチを入れても採れるという形にしてあります。このようなものを作って生検に利用しようということです。これは特に体内に入れるものではありませんので、これでも使えるということになります。

(英訳)

For the big bone, we have the 6.5mm drill set, the same set. This is a sheath trocar and the needle fine wire and the tissue can be taken by this drill if the bone is hard and this one is left there and punch is used for the degenerated lesion. For the 6.5mm, there is the the groove at the sheath trocar so that the big punch can be used. So we can use this for the biopsy. It does not stay in the body so we can use this as they are.

(スライド 19)



これが実際の使い方ですが、まず外套の中にシースを入れます。そしてシースの中にトロッカーを入れて刺して、ドリルでこの骨を抜きます。もしこれで骨が軟らかくて採れてこなければ、ここからパンチを入れて採ってくるというものです。

(英訳)

So this is the actual usage of this biopsy set. The sheath a trocar is inserted and this is a drill and to pull out a bone and if the bone is soft and it is not possible to take the biopsy then the punch is inserted and take the sample from here.

これは、実際にもし骨にやる場合には、このようにガイドを骨の中に刺しておいて、ここから、皮膚に小切開を加えた後にトロッカーを入れます。そして、トロッカーを抜いてドリルで組織を採ってくるということになります。骨が硬い場合にはここのところが外れるようになっています。そして、手回しドリルで回転を加えて採ってくることができます。そして、ドリルの中に入ってきた骨を抜いてきます。これは骨髄生検針と全く同じやり方です。さらに、採れなければこのパンチで採ってくるということになります。

(英訳)

Actually, and a guide is first inserted into the bone

and small incision on the skin and trocar introduced and after removing the trocar, tracer drill to take tissue sample. If the bone is hard, then you can remove this point and with this we apply some rotation so that it is easier to take up a sample from the hard bone and you can take the sample. This is the same with the spine biopsy and if it is possible then the punch is used to take the sample from the softer region.

(スライド 20)



実際に患者さんにやる場合にどんな感じでやっているかというと、これは骨盤の腫瘍ですが、同じようにこのドリルで骨に針金を入れます。これは1.5㎜です。注射針の少し太いものです。それで、これをイメージで見ながら、そのガイドのピンが正確に腫瘍の中に入っているのを確認します。そして、先ほど見せましたこういうトロッカーとシースを小切開を皮膚に加えた上で入れていきます。そして、ドリルが正確に骨の中に入ったのを確認します。この場合この腫瘍は嚢腫性変性をしていますので、このドリルでは組織が採れません。従って、このシースから、先ほど言っていますパンチを入れて組織を採ってきます。このパンチです。骨の内腔からこの組織を採るということです。

(英訳)

This is what we do for the patient. So this is the tumor at the pelvis. First Kirschner wire 1.5mm that is a little thicker than the needle itself, and the emerging guide pin position is confirmed whether it has gone into the tumor or not and a trocar and sheath were introduced after the small incision on the skin and we confirmed whether the drill hole ends through the bone accurately. This is the degeneration so the drill is not enough to take the sample from the sheath. You got the punch and take the sample, this is a punch and from the inner lumen you can take the sample or biopsy sample.

(スライド 21)



それから、もう一つの目的でありますVertebroplastyは、椎体がつぶれているものに対して椎体の中にセメントを入れて骨を固めてやるというような治療です。

(英訳)

Another objective is to do the vertebroplasty. When the vertebral body is destroyed, then we will do the vertebroplasty to restore the height.

(スライド 22)



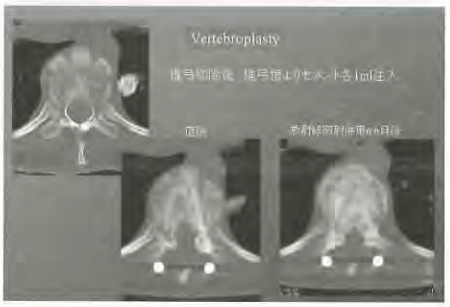
そもそもこれを最初にやったのが、骨肉腫の転移で、MRIを撮りますと脊髄が完全に圧迫されて骨がつぶれているという症例に対して、通常整形外科で

はどういう方法でやるかというと、ここの椎弓切除をやってこのような金属を入れるという手術をやります。ちなみに、この器械が全部アメリカ製ですので、この手術（椎弓切除）をやると器械代だけでも250万円かかります。

(英訳)

And originally we do the sarcoma metastasis, the osteosarcoma with MRI there is a compression of the spine and there is destruction of the vertebral body. We do the laminectomy and we insert the metal like this. Laminectomy is conducted and this is made in the United States. It takes about ¥2.5 million to do this surgery in Japan.

(スライド 23)



この患者さんは、このCTを見ますと、骨がすかすかになって太陽の光が散乱しているような感じに火花が散っています。このようなものに対して、ここから穴を開けてセメントを注入しました。各1cc入れて、2cc入った状態です。それで、手術後に放射線照射を加えると6ヶ月後にはこのようにきれいに固まっているというようなことがありまして、これを、大きな手術をやるのではなくて、金属を入れるのではなくて、経皮的にやりたいというのがVertebroplastyの今の考えです。

(英訳)

And for this patient with CT, you can see osteoporotic bone or the osteoporosis is observed and you will insert cement from this hole and 2cc and irradiation is conducted and six months later, you can have a very good result. So it is not a major surgery to put into the major metal but it is just the percutaneous method or the vertebroplasty.

ただし今、一般にVertebroplastyでやられている方法は、先ほどお見せしましたボーンマロー生検針でやっていますので、非常に細くて、しかも手元が狂って少し怖いというのがあります。

(英訳)

But the method of the vertebroplasty that we are doing is bone marrow needle so it is quite thin and it is rather difficult to have accurate orientation of the needle.

(スライド 24)

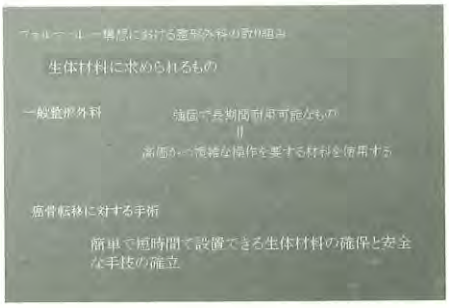


これに対しては、先ほどと同じように、針が入ったところでこのディスポのアルミのチューブを入れまして、これで組織を採ります。それから、これは実際にセメントを入れたと仮定しているのですが、セメントを注入します。それから、セメントが硬くてなかなか入らないような場合には、この中に取りあえずセメントを充填しておいて押し棒で押し込んでいくというようなやり方でVertebroplastyが今後やられるだろうということで、この器械が使えるだろうと思っています。

(英訳)

So when the needle is going through that, we will have the disposable aluminum tube inserted so that it is possible to take out a sample and we inject cement. If the cement is too hard to inject then first you fill the cement and you just push it with that rod and this is vertebroplasty so our system is also usable for this type of patient.

（スライド 25）



概要を話しましたが、ファルマバレー構想における整形外科の取り組みというのは、とにかく生体材料というものが、今の整形外科でいきますと一般整形外科で使われている材料しかないのです。それは、当然のことながら強固で長期間耐用可能なものが求められています。それですと、高価かつ複雑な操作で、入れるだけでもかなり時間がかかる、そういうものを使用せざるを得なかったのですが、がん骨転移に対する手術というのは患者さんの体力ということもありますので、とにかく簡単で短時間で設置できる生体材料の確保と安全な手技の確立が必要であると考えています。

(英訳)

So, I run through our idea but what we were doing was a Pharma Valley concept that biomaterial is now demanded or requested in orthopedic surgery area, but for the general orthopedic area, very good and long-term durability is important but for the bone metastasis, we have to consider the patient's capability. So we have to secure the biomaterial which is cheap and easy to establish.

（スライド 26）



それで、現在また試みでやっているものが、セメント充填型髄内釘というものを開発しています。これは通常の手術を行った人ですが、ここにがんの転移があって骨が既に折れそうであるというような場合に、通常のやり方ですと、こういう髄内釘を入れて、横止めのねじを 4 本入れて、さらにここの所を切開して、骨に穴を開けてセメントをここの中に注入するということで、手術時間はいくら頑張っても 4 時間位かかってしまう手術になります。

(英訳)

We are now trying the IM nail of the cement filling with cement filling. This is normal orthopedic surgery but there is metastasis of cancer. If there is a metastasis, then we have an IM nail and we have the interlocking nail for and we have the AC joint here and to cement in so it takes about 4 hours for doing the surgery.

（スライド 27）



これに対して現在開発中のものは、このセメント充填型髄内釘というのを考案していまして、この髄内釘の横に溝が全部切ってあります。それで、セメントを入れたい場所に応じて工場でここのねじ穴を開けてもらいます。そして、このような形でここにねじを入れてセメントのストッパーとする、そういうようなものを今考えています。

(英訳)

But if we have this IM nailing with the cement filing type, so with the IM nail there are windows and at the site of the cement filling we can have the hole for the nail and there is a stopper for the cement as well.

実際にやってみますと、これはもちろんまだ実験段階ですが、骨の中にこれを入れてそこからチューブでセメントを入れていくと、こういうように、入れたい所でセメントが固まってきます。いろいろな横止めのねじとかそういうものを一切入れずにこの状態で固まってくれるということです。これですと手術時間としては1時間少々で終わるだろうというようなものを現在開発中です。

(英訳)

So, I will show you the video clip and we are now in experimental stage for this. Inside of the bone we place an IM nail with cement filling. Then the cement will go to the place where we want it to and also cement will harden with certain periods of time and it will take only one hour to do this procedure. So we are now developing this type of the nailing system. Thank you very much.

(スライド 28)



がん患者に対する口腔ケアの新しい戦略
New Strategy of Oral Care for Cancer Patients

静岡がんセンター口腔外科部長
大田　洋二郎



静岡がんセンター口腔外科部長
Chief Dentist, Dental & Oral Surgery Division, Shizuoka Cancer Center
大田　洋二郎
Yojiro Ota

略歴（Curriculum Vitae）：
1986　北海道大学歯学部卒業
Graduated from Hokkaido University, School of Dentstry
1986　北海道大学歯学部付属病院第一口腔外科研究生
Trainee of Oral & MaxillofacialMedicine, Hokkaido University, School of Dentstry
1987　国立がんセンター歯科医員
Staff of Oral medicine, National Cancer Center Hospital, Tsukiji
1992　国立がんセンター中央病院歯科・口腔科医長
Chief of Oral Medicine, National Cancer Center Hospital, Tsukiji
2001　静岡県立静岡がんセンター口腔外科部長
Chief of Dental & Oral Surgery Division, Shizuoka Cancer Center Hospital

（スライド1）



高橋先生が臨床の話をしてくださって、ほっとしました。それまでの講演がかなり専門的で少しわからなかったのですが、私はとてもシンプルなお話をさせていただきたいと思います。

(英訳)

What I am going to talk about today will be much simple than the previous speakers who have been more complicated.

私は歯科医師として17、18年になりますが、大学を出ましてから、ずっとがん専門病院に働いております。その中で、がんの患者さんが口の中のトラブルで非常に困っているという現実をずっと見てきました。それで今回、静岡がんセンターに来てやった仕事が、少しいい、面白い結果が出ましたので、ファルマバレー構想の中での新しいプロジェクトとともに御紹介したいと思います。

(英訳)

I have been working as a dentist for 17 or 18 years until now. Now I am working in a specialized cancer hospital. I have noticed that the cancer patients have a lot of troubles in the oral cavity. The project that we have worked on is an interesting and promising results, so let me introduce them as well as a new project in Pharma Valley Initiative.

まず、口腔ケアですが、ここにいらっしゃる先生方はお医者さんであったり、専門の先生ですが、口

(スライド 2)



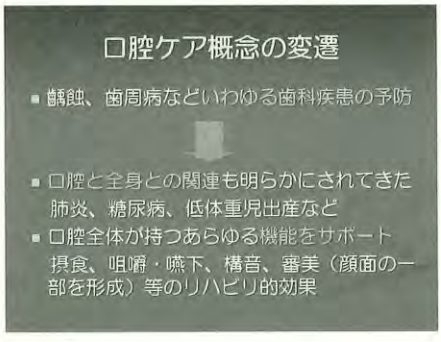
のことはあまり関心がないと思います。シンプルですが、少し説明させていただきます。

(英訳)

In oral care, those who general and specialized doctors here today may not be very familiar or interested in oral care. Let me take a little time to briefly explain what it is.

現在日本では、口腔ケアというのがとても普及しています。あまり御存じではないかもしれませんが、

(スライド 3)



アメリカやヨーロッパよりも日本が今、とても燃えています。

(英訳)

Oral care has become very popular in Japan and it is more so than in the US and Europe.

今までは、ここにありますように、齲歯（うし：虫歯のこと）、歯周病などのいわゆる歯科疾患の予防のための口腔ケア、要するに口の中をきれいにしましょうという、そういう概念がメインでした。時代がだいぶ進んできて、研究が進んでくると、新しい知見がわかってきて、口腔と全身との関連が明らかになってきました。

(英訳)

Main concept of oral care had been keeping mouth clean to prevent the caries or periodontitis. But further research proved the relationship between the oral system and the body is very important.

口の中のバクテリア、細菌が肺炎の原因になるとか、糖尿病を悪化させているとか、煙草を吸っているお母さんたちは低体重児出産のリスクが高くなってくるとか、そういうことがわかってきました。これも口腔ケアを大事にしないといけないという、口の中をきれいにしないといけないという動きになっています。

(英訳)

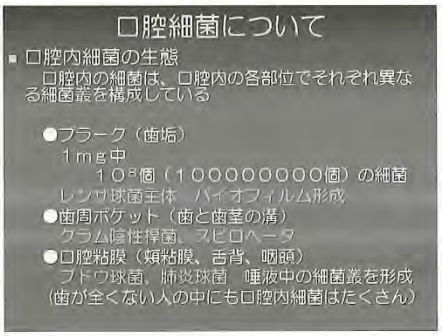
For example, oral bacteria becomes a cause of pneumonia or aggravation of diabetes. Mothers who smoke have higher risk of prematurity babies than non-smoking mothers. These facts have emphasized the importance of oral care.

後は、最近は摂食、嚥下といって、のみ込みリハ、要するに脳卒中の患者さんたちがうまくのみ込めなくて、肺炎を起こしたり、そういうことをします。口腔内の機能を保持していくという意味で口腔ケアが見直されてきています。日本ではこの辺のところが話題になっています。

(英訳)

In addition to these, swallowing up with difficulties could cause pneumonia to apoplexy patients. The apoplexy case leads to the importance of the oral care in maintaining oral functions. These points are now focused in Japan.

(スライド 4)



簡単にお口の中がどのようになっているかというところを、皆さんに御紹介したいと思います。口の中はばい菌が多くて、テレビの宣伝でもプラークといいますが、歯の周りに付いているばい菌は、大体1ミリグラム採取すると10の8乗個、1億個から10億個位いるといわれています。これは悪い菌もいい菌も全部トータルした数です。

(英訳)

First, let me explain what it is like inside our mouth, as you know, lots of bacteria so called plaque exists inside. One mg of dental plaque includes about 1 to 10 billions bacteria.

菌の種類は大体決まっていて、レンサ球菌という球菌が主体になっています。それは、のりみたいな形でバイオフィルムと呼ばれます。ねばねばした形でしつこく引っ付いていて、なかなか取れないという形態になっています。

(英訳)

The most popular bacteria is Streptococcus. This glue like bacteria is called Biofilm and is hard to get rid of.

もうひとつは、歯槽膿漏の原因になる、歯と歯茎の境目の歯周ポケットに住んでいる菌です。グラムの陰性の桿（かん）菌とスピロヘータなどです。

(英訳)

And another kind of bacteria that causes gumboil is Spirochete and the one that stays inside periodontal pocket between tooth and gums.

さらに口腔粘膜です。口の中は歯の周りだけにばい菌がいるのではなくて、私たちの頬の粘膜とか舌の上にもばい菌はたくさんいます。そういうものには、ブドウ球菌や肺炎球菌がいます。プラークの中にもいますが、唾液（だえき）全体の中にもばい菌はたくさんいます。

(英訳)

Even in other areas, such as the oral mucosa of cheek or tongue lives bacteria. Most of these are staphylococcus and pneumoniacoccus. Saliva contains numerous bacteria.

(スライド 5)



これは電子顕微鏡の写真ですが、左上がプラーク、右上が歯周ポケット、右下が頬粘膜、左下は唾液です。唾液の中にはたくさんの菌がいますが、プラークや歯周ポケットにもいろいろなものがいます。それぞれに棲み分けている、菌の形態が違っているというのがわかります。

(英訳)

This is an electronic microscopic image of the plaque (upper left), the periodontal pocket (upper right), cheek mucosa (lower right), saliva (lower left). As you can see, each bacteria forms a coloniy, depending on its kind.

(スライド6)

口腔ケアのエビデンス

- 口腔ケアと肺炎との関係を始めて実証
  [redacted]
  全国11カ所特別養護老人ホーム入所者
  口腔ケア介入25ヶ月介入

  ①発熱（37．8度以上）発症率
  ②肺炎発症率
  のいずれも有意差が確認された

口腔ケアのエビデンスですが、最近は、口腔ケアのエビデンスが出て久しいのですが、世の中には知っていない方もいますので御紹介したいと思います。

(英訳)

I would like to show you the recent oral care proof evidence that was provided some time ago.

口腔ケアをすることで肺炎が減ったという結果を世の中に、インパクトのある雑誌に出した先生がいらっしゃいます。その先生は私がここに赴任する前に知っていたのですが、どこの先生かは知らなかったのです。それで赴任してびっくりしたのは、それが静岡県駿東郡長泉町に開業されている米山武義先生が書かれた論文だったということでした。それは米国老年学会誌、『ランセット（The Lancet)』という雑誌にも載ったのですが、全国の11カ所の特別養護老人ホームに介入するようなスタディーを作って、25ヶ月、口の中をきれいにするということを毎週1回ですが、そういうような介入をやりました。そうすると、37.8度以上の発熱の発症率と、肺炎の発症率のいずれも有意な差が確認されたということで、とてもインパクトがありました。

(英訳)

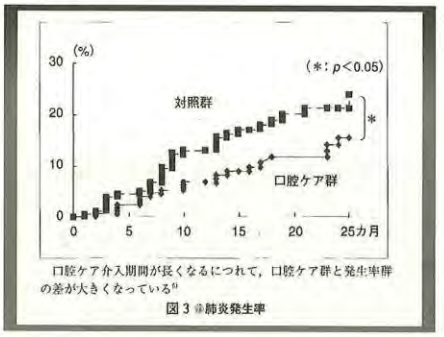
One doctor submitted a paper regarding the evidence that oral care lowers less Pneumonia. It was published in a major science magazine. Since it was before my assignment here, I know who this doctor was, but did not know where he was working. When I got here, I was surprised to realize that Dr. Yoneyama who had his clinic with in the same nagaizumi cho, as the SNCC. His paper also appeared in the magazine of the US Geriatric Association so called "The Lancet". He set up the case study at 11 nursing homes in the US. His intervention was to clean the oral once a week for 25 months. The evidence gave a big impact. As a result, the evidence of the there was a significant difference over occurrence rate for 37.8 degrees fever incidents and Pneumonia incidents.

日本では歯医者さんの関係者、医科でいうと老年学の先生、要するに施設の先生たちには、非常にいい、インパクトのある結果だということでした。

(英訳)

This gave a big impact especially to those who are dental related and gerontology doctors.

(スライド7)



口腔ケア介入期間が長くなるにつれて，口腔ケア群と発生率群の差が大きくなっている[9]

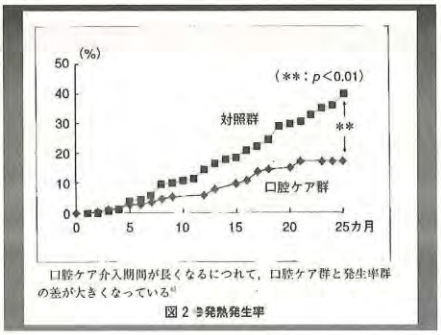
図3 ※肺炎発生率

これがその時の論文です。1番最初にゼロが出ていますが、介入した時です。それから時系列に右のほうに行くと、25ヶ月、2年と。そうすると、口腔ケア介入をすると肺炎の率が最後の2年後には14%位の差が出てきます。ですから、口の中をきれいにすると肺炎がとても減るということは、有意に証明されています。

(英訳)

And here is the data in thesis. Initial zero shows the beginning of intervention and as it goes to 25 months (2 years) in horizontal axis. In 2 years the difference occurrence rate of pneumonia incidents is about 14% lower for the group with oral care intervention. Apparently oral care is very effective in preventing the pneumonia incident.

(スライド 8)



口腔ケア介入期間が長くなるにつれて，口腔ケア群と発生率群の差が大きくなっている[6]

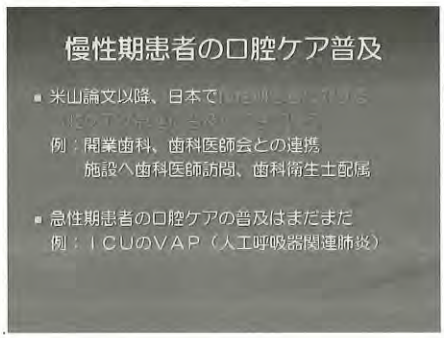
図 2 発熱発生率

これは発熱です。発熱もまたどんどん介入すると口の中がきれいになって、発熱の患者さんが減るということがいわれました。

(英訳)

This shows the occurrence rate for fever, and by having the intervention, it is lower compared to the control group without the intervention.

(スライド 9)



先ほどから、日本で口腔ケアがとても進んできた、注目されてきたと言っていますが、これは慢性期患者といって、要するに寝たきりの御老人であるとか、施設に入っている高齢者の方に対する口腔ケアについてこういうエビデンスが出たので、ここに書いてありますが、日本では慢性期患者に対する口腔ケアが急速に普及してきています。

(英訳)

So, in Japan the oral care for the chronic patients is now widely spreading among the GP dentists.

例でいうと、開業している歯科の先生や歯科医師会は連携して、歯科医師が施設を訪問して、介入して口の中をきれいにする。もしくは歯科衛生士を配属するというような動きが起こっています。

(英訳)

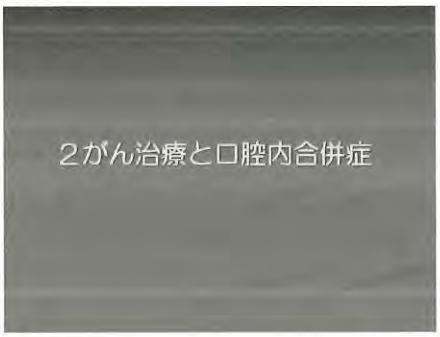
For example, some dentists cooperate with dental association and visit nursing homes to assist oral care. Dental hygienists are now assigned as a on-site oral care provider.

一方で急性期、私たちの病院は急性期といえると思うのですが、そちらではまだ口腔ケアの普及というのはまだまだです。一部、ＩＣＵの中で人口呼吸器をしている患者さんで、そういう呼吸器関連の人口呼吸器をしていると肺炎が増えるということで、それと一緒に口腔ケアをしていこうという動きはあるのですが、まだ全体にまで広がろうとはしていません。

(英訳)

But oral care has not yet been widely introduced to the acute phase patients. In some sections of the hospital, like ICU the use of artificial respiration can cause pneumonia. The oral care is done simultaneously to prevent it. But it's not very popular in other section.

(スライド 10)

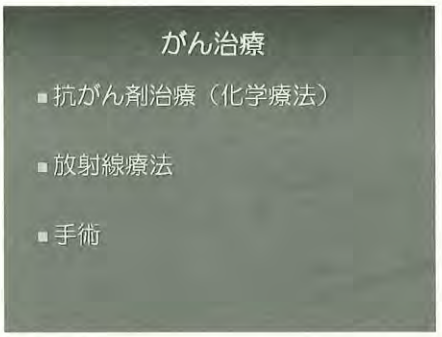


それで次に、私たちが今、静岡がんセンターで直面している口腔内の合併症について、皆さんに症例を少しお見せしたいと思います。自分たちの身内や御親戚の方でこういうトラブルを見たことのある方は多分少ないと思いますが、お見せします。

(英訳)

I would like to show you some slides of the dental complications we face during the cancer treatment. These are quite rare cases and that you or your relatives probably haven't seen them before.

(スライド 11)

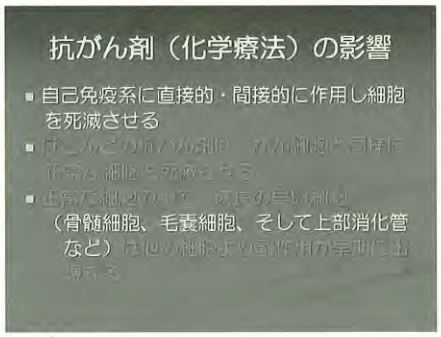


まずがん治療の中には、基礎の先生たちも抗がん剤の話をされていましたが、抗がん剤治療、放射線治療、手術があります。

(英訳)

There are three major therapies to treat cancer. One is anti-tumor chemotherapy as research doctors have explained. The others are radiation therapy and surgery.

(スライド 12)

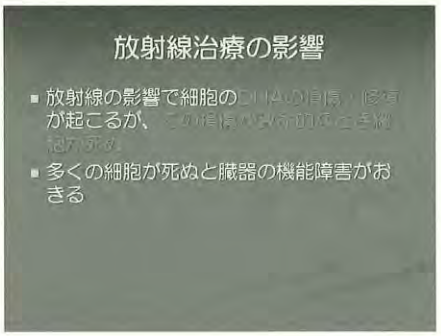


ほとんどの抗がん剤はがん細胞と同様に正常な細胞も死滅させる。これが副作用になって出てくるわけです。先ほどの基礎の先生も言われていましたが、正常な細胞の中で、成長の早い細胞は、ほかの細胞よりも副作用が早期に出てくるということです。

(英訳)

In case of chemotherapy, most of the anti-tumor agent actually kills the normal cells as well as cancer cells. So this is the side-effect. For the fast growing cells, you tend to have the side-effects earier than other cells.

(スライド 13)

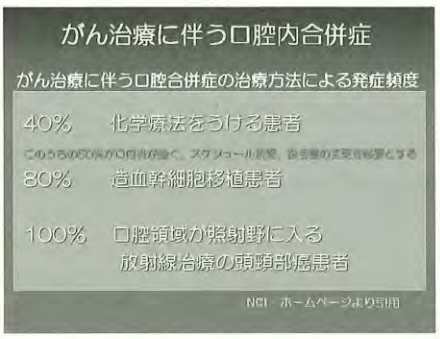


一方、放射線もやはり同じで、放射線が当たることで細胞のＤＮＡが損傷して、その損傷が致死的になるとアポトーシスをおこします。それが細胞死です。要するにそれで、がん細胞も死ぬのだけれども、正常な細胞も死んでしまう。正常な細胞が死ぬと、そこが合併症になってきます。

(英訳)

The same thing happens with the radiation therapy. Radiation damages when the damage becomes lethal and cells die, so called, apotosis. Therefore, cancer cells die it kills normal cells. Once normal cells are destroyed by radiation, the complication occurs.

(スライド 14)



現在、日本でがん治療に伴う口腔内の合併症がどれくらい起きているかというデータは実際にはありません。そういうような統計を取る仕組みがないこともありますが、そういう研究者も少ないためです。

(英訳)

In Japan, because of statistic or researchers deficiency, we don't have an exact data of oral complication incidents related to the cancer treatment.

これはアメリカのデータです。ＮＣＩのホームページより引用させていただいています。がん治療を行う患者さんのどれくらいの方の口の中にトラブルがあるかというものです。全部の抗がん剤、どんな種類の抗がん剤でもいいですが、その抗がん剤を受ける人の40%の口の中に何らかのトラブルがあります。これは口内炎であったり、感染などそういうのを含めてです。そのうちの半分は口内炎が強くて、スケジュールを変更したり、投与量の変更を余儀なくされているということです。

(英訳)

So according to NCI homepage, I introduce the data in the U.S. instead. The chart shows how many patients have trouble with oral due to cancer treatment. In fact, about 40% of those who take any kind of anti-tumor agents have some kind of trouble including mucositis. And half of them are forced to change its dose or its schedule because of their oral problems are too severe.

その治療のうち、80%の人に合併症が出るというのが、造血幹細胞移植患者です。これは、骨髄移植であったり、末梢（まっしょう）から取る、末梢血幹細胞移植であったり、そういう移植系の、白血病だったり、リンパ腫であったりという患者さんです。

(英訳)

Eighty percent of the HCT patients have the complications. These are patients who are implanted, hematopoietic stem cell, leukemia, lymphoma and so on.

100%どんな治療を受けても、口の中にトラブルが出るというのは、頭頸（とうけい）部、要するに頭と首のところにできるがんに対して放射線をかける時には、直接的に口などに当たるので、口に合併症が出るといわれております。

(英訳)

For head and neck cancer patients, the 100% of them have the complication in oral cavity when they undergo radiation therapy. If you use radiation therapy, it would hit the oral cavity portion as well, so it is damaged as well.

(スライド 15)



放射線をかけている時は焼けて粘膜炎を起こすのですが、かけた後も障害が残ります。中咽頭がんのため、のどの奥のがんに放射線をかけました。そして患者さんは、がんが再発していないので、近くの歯医者さんに行って、歯がぐらぐらするからといって抜いていただいた。そうすると、そこから感染を起こして骨が露出してきて、それであごが折れてしまうのですが、そういうようになってしまいました。

(英訳)

Mucocitis occurs during the radiation therapy, and more aftereffects take place the therapy. For example, the oropharyngeal cancer patient underwent the radiation therapy. Later, since there was no reccurence due then the patient went to a dentist near by and had teeth pulled out. The wound was infected, then bone exposed and finally the mandibular bone was tructured.

右の方は、舌がんに対して、針刺しといって、放射線の針を刺して治す治療ですが、その線量が少し多くなったために舌が小さくなってしまって、のみ

込みが悪くなりました。あとは、口が乾いて虫歯が一気に進むということです。

(英訳)

Right hand side is the example of the tongue cancer patient with needle Implants radiation treatment. When the dose was increased, it caused the tongue to shrink and made it difficult to swallow. The mouth became dry and caries got worse.

この患者さんは5年間生存をされているのですが、お食事もできなくなって、胃瘻で日常生活を過ごさないといけなくなっています。

(英訳)

Even after 5 years, this patient still live with eating problems.

これは抗がん剤の患者さんで、こういうようにし

(スライド16)

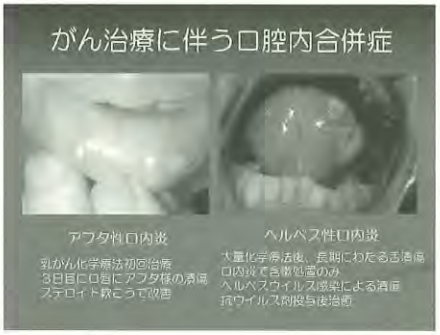


て焼けていきます。これは食道がんの患者さんで、食道がんは最近非常に抗がん剤と放射線の効果があって効くとよくいわれていますが、直接放射線が当たらなくても、抗がん剤の影響でこういうように粘膜炎が起こることもあります。

(英訳)

This is the case of the esophagus cancer patient with chemotherapy. Chemo-radiotherapy is very effective to the esophagus cancer. However, unless it is direct radiation, burnt lips and mucosa caused due to chemotherapy.

(スライド17)



左は私たちがよくアフタというものです。よく小さな口内炎ができて、おしょうゆでお刺し身などを食べると痛いという思いをしますが、これくらいの潰瘍（かいよう）は皆さんも少しはつくったこともあると思うのですが、これでもやはり痛いです。

(英訳)

The left hand side is the stomatitis which we often call Aphtha. This might be familiar to you. When you eat Sashimi with Soy sauce, it hurts.

右の方を比べてみますと、大きな潰瘍が2つできています。これは抗がん剤治療で体力が落ちてしまっています。抗がん剤はずっと前、もう3、4ヶ月も前に終わっているのですが、ずっとこういう状態が続いています。なぜだろうということでよく調べてみると、体力が落ちたためにヘルペスというウイルスが悪さをしてこういう潰瘍をつくっているわけです。ものすごく痛いのです。先生たちもよくわからずに放置されていた、という症例です。

(英訳)

Please look at the right side. You see two big ulcers here. Anti-tumor drugs make physical strength weak. These ulcers remained even 3 or 4 months after the anti-tumor drug treatment was finished. Since physical capabilities became low, the Herpes, the viral Stomatitis occured. Though it is very sore, doctors did not realize this and the patient was left untreated for some time.

(スライド 18)



左の方は、よく私がプレゼンをする時に使うのですが、もともと少し歯槽膿漏があって、口腔ケアがあまりよくなかったのです。白血病の患者さんです。白血病になって、血液の状態が悪くなって、インフェクション、感染がしやすい状態になりました。そうすると口の中にいた緑膿（りょくのう）菌が悪さをして、こういうようにして、歯茎を溶かしているのです。この方を私は診て、3日後にこれがどんどんひどくなって、血液にまでそういうぱい菌が入ってしまって、亡くなってしまった患者さんです。

(英訳)

On the left hand side, this is a case that I've worked on - this leukemia patient originally had the periodontal disease. Leukemia aggravated the blood condition, and that became easily infected. As Pseudomonas aeruginosa increased on the gingioal area, gums were melted by these bacteria. One of my patients got the bacteria into vessel and the condition be worse, 3 days later this patient passed away.

右側の写真は、肺がんの治療を受けた患者さんです。肺がんで抗がん剤を少し長めにずっとやっていくと、やはり自分の抵抗力も弱ってしまって、どんどん体力も落ちていきます。そうすると、先生たちはお口の方はあまり注意されないですし、看護師さんたちもあまり見ない。そうすると患者さんは、お口の中が痛いのだけど、ということでお口を見せるとこういう感じです。こういうようになった時に看護師さんたちは、汚れているから歯を磨いてくださいと言うのですが、よく見るとこれはばい菌というか、真菌といってかびなのです。かびがわーっと生えていて、ちくちくして痛いのです。こういう病態もがん専門病院で見逃されているという状態です。この病院ではありません。私が前に働いていた病院です（笑）。そういう状態でした。

(英訳)

The right is the lung cancer patient under chemotherapy treatment. Longer chemotherapy causes physical capabilities loss. Doctors and the nurses don't pay much attention to oral condition. When patients mouth become like this photo, nurses ask us to brush the patient's mouth because it is dirty. When we take a look, it is fungous and hurting very much. Even patients like this are over looked. Of course not in this hospital, but in my previous hospital.

(スライド 19)



これはうちの病院です。うちの病院の移植の患者さんです。強い抗がん剤をやると、このようなようにして、舌の付け根のところが腫れてきて、潰瘍をつくってものすごく痛くてのみ込めません。つばものみ込めないという状態です。

(英訳)

Here is the example of implanted treatment patient in our hospital. After strong anti-tumor treatment, then the bottom portion of the tongue gets infected and too sore to swallow.

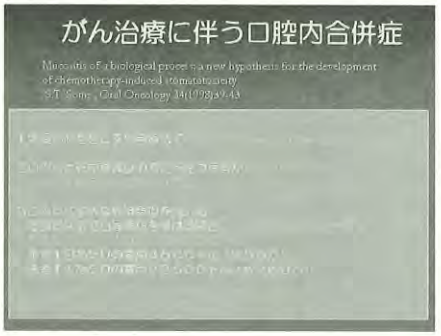
右は移植して14日目ですが、別の患者さんですが、唇から出血してくる。こういう状態を見て、先生たちもいろいろなお薬を使って痛みを取るのですけれども、こういう状態になった時に何か私たちもケア

してあげたいと思います。

(英訳)

This is another implanted patient after 14 days transplantation; as you can see its bleeding from the lips. The doctors prescribe some medicine, moreover, we need to do some oral care as well.

(スライド 20)



これはアメリカの論文です。がん治療に伴う口腔合併症でこういうような口内炎を持つ患者さんがどういうリスクを持つかという、そういうデータです。

(英訳)

This is the paper from the U.S. The thesis includes the data that shows what kind of risk the oral complication patients with Stomatitis take in terms of the chemotherapy.

免疫抑制を起こす化学療法、要するに強い化学療法、白血球が減るような強い抗がん剤をやると、口内炎がシステミックインフェクション、全身の感染の重大なリスクですよと言っています。それで、口内炎と、白血球が下がる、好中球が下がる、両方を持つ患者さんが全身的なインフェクションを起こす、敗血症になるリスクは、口内炎を持たない場合の4倍にもなりますよ、ということです。だから、抗がん剤をやって口内炎ができると、全身的な感染症、インフェクションを起こすリスクがものすごく上がるということです。

(英訳)

Such a strong chemotherapy makes immunosuppression. But leukin may drop drastically and the patient may take a significant risk of systemic infection caused by stomatitis. The possible risk of the systematic infection or ichorrhemia for the patient who has both s tomatitis and lekin loss or neutrophil is four times higher than the patient who does not have Stomatitis. Thus, Stomatitis during the chemotherapy causes higher risk of the systemic infection.

これはアメリカのデータなのですが、口内炎を発症する患者は平均で入院期間が5日間ほど長いそうです。そうすると、シンプルな計算なのですが、1日当たり4,500ドル、日本円にすると約50万円費用が掛かるということですので、これを単純に5倍すると約260万円です。つまり5日間延びると、260万円も患者さんが負担しなければいけないということになります。

(英訳)

This is the U.S. data of the Stomatitis patient. They are hospitalized for about five more days on the average. A simple calculation shows cost of $4,500 per day which is about ¥500,000, per patient per day. So, stomatitis needs to be controlled. Without any Stomatitis treatment, one would end up staying five days lorger paying more than ¥2.6 million.

口内炎の薬は実をいうとアメリカで、「ケピバンス」といって、新しい薬が出たのですが、この辺の説明は本日はしないようにしておきます。

(英訳)

This evidence that the new drug named "kepivance" were provided for the Stomatitis treatment in the U.S. But I'm not going to talk about in detail today.

(スライド 21)



こういう口内炎など出しましたが、国立がんセンターでの体験をお話しします。

(英訳)

I'd like to talk about my treatment experience in the National Cancer Center.

(スライド 22)



これは、国立がんセンターの病棟の先生が私たち外来のドクターに依頼をする書面です。これを読ませていただきます。

(英訳)

This is an inquiry that I received from a doctor in the ward when I was at National Cancer Center. Let me read this letter.

「いつも大変お世話になっております。急性の骨髄性の白血病にて抗がん剤治療中の患者さんです。抗がん剤治療中に歯肉炎と、そこからは緑膿菌が出ています。敗血症で全身にも菌が回ってしまって、血液培養からもPseudo、要するに緑膿菌が出ました。うまく抗生剤が効いたのか、現在白血球が3,800万台あって、リカバリーしている。でも血小板は9,000しかない。抜歯はできないのだけれども、何か現状を評価してくれ」。

(英訳)

We have an acute phase myeloma patient with the chemotherapy. The treatment caused gingivitis and the systematic infection. Sepsis and Pseudo from blood-and pseudo from cultured sample. Antibiotics effect brought leukin back to 3,8 million. But Platelet is still only 9,000. Please give us any treatment ideas instead of extracting the teeth.

こういう状態で私たちのところにみんな送られてくるわけです。それで、がん治療がどうしても優先するのはわかるけれども、こういう口腔内合併症を予防、軽減できるのではないかとずっと思っていました。それは、いつも国立がんセンターで1人で働いていて、ほとんど歯の治療もない、歯槽膿漏の治療もケアもされていない状態で抗がん剤に突入されていて、合併症になる患者さんがもうわんさかわんさか来るわけです。そうするとむなしくなっていく、そういう状態でした。

(英訳)

This is just one example. I was always wondering although the chemotherapy comes first during its treatment, but there must be something I could do to prevent or decrease these oral complications. In fact, a lot of patients who had never been to a dentist, gumboil left untreated and get chemotherapy, become infected and come to me. It was in vein. But I felt quite not powerful enough to treat them.

(スライド 23)



これは、私がいろいろなことをやる前の患者さんです。口の中がこういうようにしてプラークといって、すごく汚れた状態で、これを染め出しをするとこういう状態です。これで、抗がん剤治療をやっていたわけです。

(英訳)

These picturs were taken before I introduced the system. We extract the tooth after dyeing, and then do the anti-tumor treatment. Patients mouths were very dirty and dying shows all the plaque (on the right). They were taking chemotherap with their mouth like this.

これは、ケアプログラム実施前といいますが、1998年、そんなに昔ではありません。10年も経っていませんから。こういうような状態で抗がん剤治療をしていました。なぜかというと、歯科に来るなど、そういうルーティンになっていなかったということです。それで、看護師さんたちも一応口はきれいにしてくれているのですが、歯磨きをすると出血をするとかそういうことで、感染のリスクがもっと上がるのではないかということで、うがいだけを勧めていたというような状況でした。

(英訳)

This was in 1998, before the oral care program in 1998. It is only 10 years ago. The reason for going under Chemotherapy with their mouth like this is that it had not become a routine to go to a dentist before the Chemo. Nurses tried to clean the mouth but because the tooth brushing also may cause bleeding or hemorrhage, they thought brushing may take a risk of infection increase and encouraged patients only to gargle.

(スライド 24)



先ほど、亡くなった患者さんがいましたと言いましたが、私が国立がんセンターにいた時には、血液内科の先生たちと手を組んで、骨髄移植において感染が致命的になる場合には、口の感染もリスクがとても高いわけですから、こういうプログラムにして、しかも一緒に介入させていただこうということをしていました。先生方が治療を決定すると同時に私たちのところにも回していただいて診ていく。

(英訳)

I mentioned about the patient who passed away in the National Cancer Center. We worked together with hematological internal medicine doctors for the bone marrow transplantation patients. With BMT, infection become fatal and their risk of getting infected from their marrow is very high so we decided to introduce the oral care program. We cure patients together as a team.

こういうのは普通、移植するから歯科に行ってきて、というのはあるのですが、その後も病棟に一緒に行って、先生たちのカンファレンスに出て、移植した後もきちんとバックアップするというシステムは多分初めてだったと思います。こういうことをやっていました。

(英訳)

Going to see the dentist before they are going to be transplanted is normal. Even after transplantation, we visited the wand and supported the patients. This was probably the first case to provide oral care support for these patients even after the BMT.

(スライド 25)



先ほど少し汚いのがありましたが、一応こういうようにして、移植をする患者さんはこれくらいまできれいにしてしっかりとやる、というようなシステムにしました。これで、どう変わったかという、要するにこれで合併症が減ったかなど、そういうデータも取ってみたのですが、実をいうといろいろな背景因子があって、前のやらなかった時のデータが不十分で、そういうような比較をする、いい結果が得られませんでした。しかし、患者さんや看護師さんたちは非常に口内炎が減った気がするとは言うので

すけれども、まだ確証は得られていません。データは取られていません。

(英訳)

So based on this actual case, we set up the new oral care program so that whoever has the transplantation gets this oral care treatment. In this way, I could get some data to compare. Unfortunately the background factor for our data before the program was not sufficient enough to compare. The accurate data hadn't come up but however, according to the patient and nurses, the Stomatitis incidents became less. But we still don't have the evidence yet in terms the data.

(スライド 26)

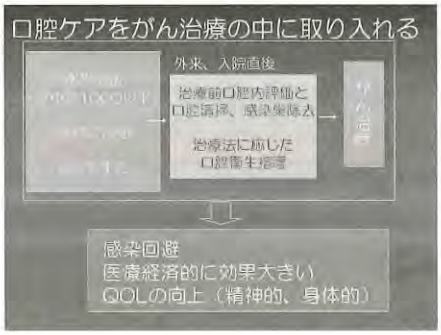


こういうようにして、私たちも治療する前から介入して、衛生士さんにも入ってもらって仕事を分担し、歯科的な歯槽膿漏や抜歯など、そういうような治療をして、がん治療を始めるような仕組みにしました。

(英訳)

In this way, we intervene before the treatment and do the dental division work such as extracting the teeth or gumboil treatment with the hygenists and patients go under the anti-tumor treatment. That was the new treatment system we set up.

(スライド 27)



これがそのコンセプトで、口腔ケアをがん治療の中に取り入れていくというものです。対象は化学療法、抗がん剤治療をする人で白血球が減ると予想される患者さん、先ほど100%出ますよということでしたが、頭頸部に放射線をかける患者さん、あとは頭頸部の手術をする人、これはエビデンスがありませんでしたが、頭頸科は口の中の汚いところを手術するので、こういう方もケアをしたほうがいいということです。外来や入院直後に口腔内の評価をさせていただいて、口腔内の衛生の指導をして、その後にがん治療ということです。

(英訳)

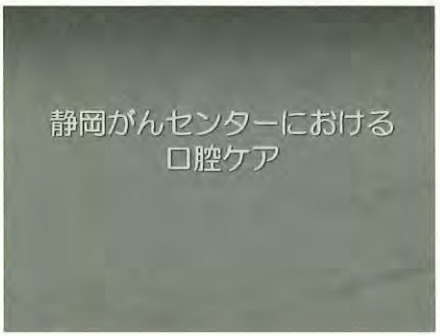
This is the concept of that program for oral care to be included in the process of cancer treatment. Target is the chemotherapy patients whose lucosite may be reduced by anti-tumor drugs the patients who take cranial cervical radiation and patients who gounder the cranial cervical surgery. Then the oral inside is not clean, so for cranial cervical surgery, we have not had any evidence but since it operates in contaminate area so we decided to include. We will assess the oral cavity condition for outpatients or immediatety after hospitalization and then do the cancer treatment.

こういうような流れにして、結局、結論は、国立がんセンターにいた時に作ったスライドですが、感染が回避できて、医療経済的な効果も得られるのではないかと思っていました。また患者さんもＱＯＬの向上ができるのではないかと思っていました。

(英訳)

So, this is the chart I made when I was in National Cancer Center, and we conducted this program in SCC. I was certain this program would be quite effective and QOL has be improved and also medical, economic effect would be quite high.

(スライド 28)

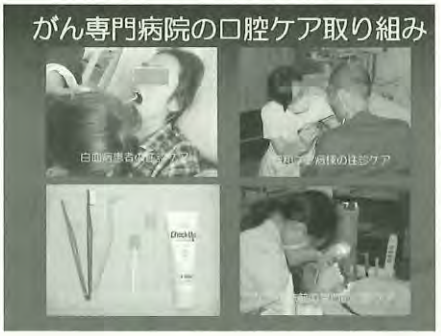


では、静岡がんセンターにおける私たちのケアについてお話しします。

(英訳)

Now I'd like to talk about oral care in Shizuoka Cancer Center.

(スライド 29)



私たちの病院では、先ほどのような反省から、がん患者さんに積極的にこういう口腔ケアをしていこうという流れになりました。これは今、うちで働いている常勤の歯科衛生士さんです。往診をしてどんどんケアに介入していく、また外来では、化学療法の患者さんの専門的なケアを治療前から始めていくというようにしました。

(英訳)

Learning from my experience, oral care in SCC, we decided to positively introduce our oral care program. And here is our full-time hygienist who visits the wand to do the treatment. For chemotherapy out patients, specialized oral care is done by the hygienist before their treatment starts.

(スライド 30)



私たちが今、こうやってケアを進めていると、すごく面白い結果が出ました。簡単に御紹介します。

(英訳)

Now, as we carried out this our oral care program, we have found very interesting results. Let me introdiece them now.

ここに書いていますが、「オーラルケア介入が頭頸部がん患者の再建手術の術後合併症率を軽減させるか？」と。要するに口の中の大きな手術に対して、口の中をきれいにしていくと合併症が減るか、という研究です。

(英訳)

The research subject is "Can oral care intervention reduce complications after the reconstructive surgery for head and neck cancer patients ? ".

(スライド 31)



(スライド 32)



これは私がやる手術ではありません。頭頸部がんですから、頭頸部外科の耳鼻科の先生がやる手術です。

(英訳)

I did not undergo this surgery It was the head and neck cancer, so otolaryngologist in head and neck surgical division is in charge of this surgery.

進行した舌がんに首のリンパ節を取って舌の切除をします。こういう形で手術は終わります。そうすると、矢印で示しましたが、ここが口でばい菌がたくさんいるところですから不潔なところです。首はばい菌がいないので清潔なところです。これが一緒になった手術野になってしまうわけです。そうすると、こう書いてあります。舌がんで切除すると、口腔と頸部が一緒になって、不潔なところときれいなところが一緒になってしまうと。

(英訳)

For the advanced tongue cancer for example, the surgical procedure is to remove the tongue after excising neck lymph node. The surgical process is finished. However, the part I indicated with an arrow is inside the mouth where is contaminated. The other arrow shows the neck part that is clean. So, with the tongue cancer, clean part (neck) and contaminated part (mouth) both become the surgical field and are not separated in two parts.

そこをどうするかというと、ドクターたちは、これは形成外科の先生ですが、お腹の筋肉などを取って、動脈と静脈を取って今度は口の中に入れて、動脈と静脈とを結びます。そうすると、非常に安定した手術ですが、こういう口の中のばい菌が悪さするのだと思いますが、術後30～50%の確率で創部の感染とか瘻孔（ろうこう）形成や肺炎を起こすといわれています。これはもうどんなに上手なところがやってもこれくらいのリスクはあるといわれた手術です。

(英訳)

In that case, here's what the plastic surgery doctors do. First they excise the stomach muscle and take an arteria and a vein to connect each other within that of a mouth. This is a very stable surgery. But because of the germs in the mouth, there are 30% to 50% chance of getting pneumonia, infections and fistula.

(スライド 33)

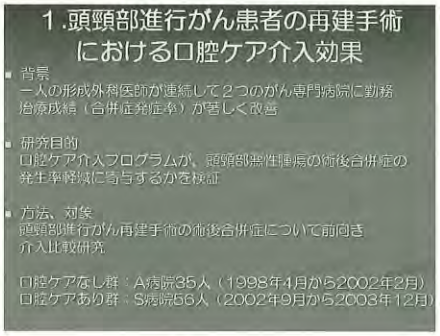


それで感染を起こすとどうなるかというと、首に穴が開いて腫れてくるのです。そこを開けて、排膿（はいのう）させて毎日こういうように朝晩、朝晩、洗浄しないといけないわけです。こういうようになってしまいます。

（英訳）

When the surgical area gets contaminated, a hole is formed in the neck and it becomes swelled up. Then we need to open up this part to clean up every night and day.

（スライド 34）



それで先ほど言いましたが、私たちはルーティンに、手術をする人にも口腔ケア介入をしていました。それで１年半から２年経った時に、ドクターたちがうちの手術の先生はものすごくいいよと、前いた病院と全然違うということを言いました。ですから、私たちはそのあたりを少し調べてみようと思いました。

（英訳）

As I mentioned, we also started to provide professional oral care for those who had a surgery. After a year and a half or two, I heard from other doctors praise our surgery doctors for their good performance. These doctors said that the surgical method was completely different from that of their previous hospital. Then I did some I thought of investing the difference in terms of the surgical method.

背景は、１人の形成外科の先生が連続して２つの病院に勤務された。その時の治療成績です。

（英訳）

The clinical background is like this. One surgeon worked at two different hospitals in a row. And here is its treatment result.

目的は口腔ケア介入プログラムが、頭頸部悪性腫瘍の術後合併症の発生率軽減に寄与するかということを検証することです。方法は、頭頸部進行がん再建手術の術後合併症について、スライドには「前向き」と書いてありますが、「後ろ向き」ですが、後ろ向きの介入比較試験です。

（英訳）

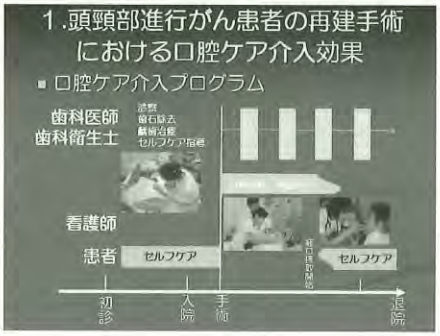
The purpose of our experiment was to evaluate whether the oral intervention program can contribute to the reduction of complications after malignant head and neck cancer surgery or not. And his method was called, the backwards treatment comparison test.

対象は、A病院というのは前の病院で形成外科の先生がA病院というところで1998年から2002年にやった35例と、私たちの病院で2002年の９月から2003年の12月にやった56例です。

（英訳）

The comparison targets are Hospital A which the plastic surgery doctor was previously assigned and our Shizuoka Cancer Center. 35 cases (from 1998 to 2002) were taken from Hospital A, 56 cases (from September, 2002 to December, 2003) from Shizuoka Cancer Center.

（スライド 35）



口腔ケアプログラムというのはとてもシンプルです。手術する前に歯科に来ていただいて、歯石を取ったり、口の中をクリーニングします。後は患者さんにもセルフケアといってブラッシング指導をさせていただいています。そして、手術をすると、今までは10日位ほど、絶対に触っては駄目ということで、口の中はどんどん汚れていっていたのですけれども、術後、すぐに口の中をきれいにします。

(英訳)

The oral care program is very simple. The patient comes to the dentist before the surgery, and we do oral care such as cleaning the mouth or scaling by the hygienists. And also we provide them a brushing care method as a self-care. After surgery, doctors used to say that you cannot touch your mouth for 10 days. That is why the bacteria increased within the mouth. But with our intervention, you clean the mouth right after the surgery.

それで看護師さんにもどんどん介入してもらってやります。患者さんにも一緒にやってもらうというようなシステムになります。

(英訳)

This is the system that the patient does self-cleaning, with the support from nurses as well.

(スライド 36)



そうすると、術後５日目ですが、看護師さんがこういうようにきれいにします。今まではこういうことは絶対にやっては駄目だと、タブーだといわれていたのです。１週間から10日は絶対に触っては駄目だ、傷が開くから、といわれていたのです。

(英訳)

Five days after the operation, the nurse cleans the mouth as shown in this picture. We used to say you should never touch your mouth or otherwise, the wound would open up.

それを、そんなことはないと。きれいにした方が絶対いいに違いないということで、それを信じてずっとやっていました。

(英訳)

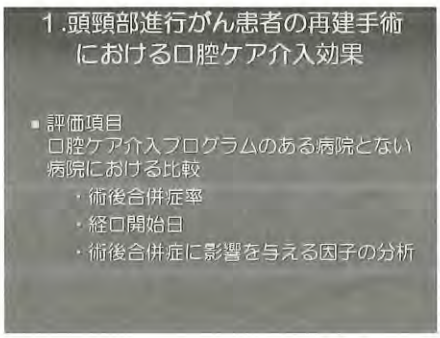
We said that is not true. We were certain that cleaning the mouth was far more important.

これはお腹の筋肉で、これはべろの先端ですけれども、このようにして糸が見えるということは今まではなかったのです。今までは、前にいた病院でもそうでしたが、においがどんどんして臭くなってくるという状況がありました。でも、今、うちの病棟に来ていただくとわかるのですが、手術した後ににおいがしないのです。ものすごくきれいですから。

(英訳)

This is patient's abdomen and this is a tip of his tongue. Before the oral care program was introduced, you never had a situation where you could see the thread. The wound began to smell. But now at our hospital ward, there is no odor after the surgery because we keep up the oral care and keep the area very clean.

(スライド 37)

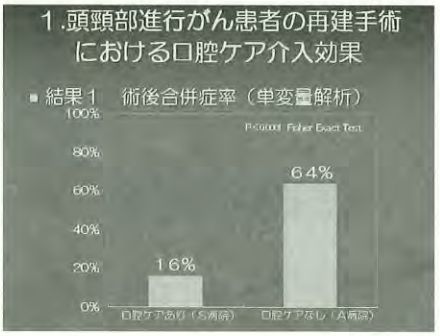


その評価、結果です。

(英訳)

Here is its result and comments.

(スライド 38)



こんなに違います。私たちの病院、「S病院」の合併症率ですが、16%。もう1つの病院は64%になります。

(英訳)

You can clearly see the difference here. This is our hospital, Hospital S, and the complication rate is 16% compared to that of 64% at the other hospital.

(スライド 39)



それでその内訳ですが、「S病院」、私たちの静岡がんセンターですが、16.1%です。瘻孔を形成するのが3例、創部感染が3例と非常に少ないです。右のほうは33例で、2例減っているのですが、データ不十分で2例減らしましたが、瘻孔形成が5例、創部感染7例、皮弁壊死（えし）3例。

(英訳)

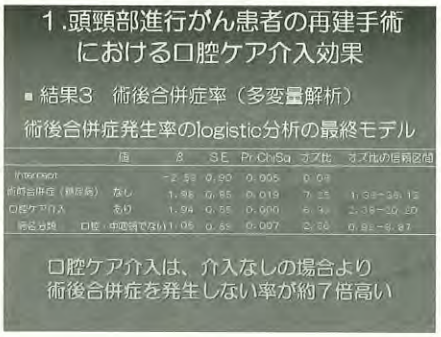
And here's its breakdown. As for Hospital S, that is Shizuoka Cancer Center, 16.1% complication rate. Out of 56 cases, we had 3 cases of the burrow formation, and 3 cases of the wound infection. This is incredibly low. On your right hand side is Hospital A that had a total of 33 cases. Due to the data efficiency, 2 cases were removed however, there were 5 cases of the burrow formation, and 7 cases of the wound infection, and 3 cases of the skin flap necrosis.

肺炎はうちはゼロ例です。肺炎に関しては今、200例やっていますが、まだ1例も肺炎を起こしていないという成績を誇っています。

(英訳)

In terms of Pneumonia, out of 200 cases so far, we had no Pneumonia up to now.

(スライド 40)

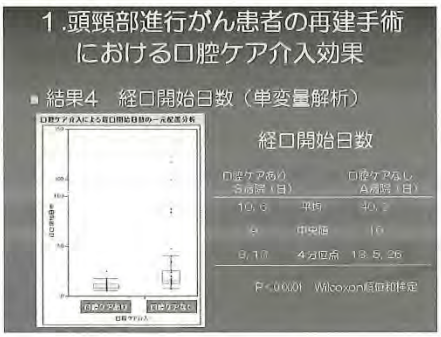


多変量解析といって、いろいろな分析方法があって、たくさんの因子を全部、専門の先生にお願いして計算してもらうと、口腔ケア介入と、術前に糖尿病があったかないかというのがとても問題になっていました。口腔ケア介入のオッズ比というのが、6.93といって、これでいうと口腔ケア介入をすると合併症を起こす率を7分の1にまで減らすことができるというデータです。

(英訳)

We asked a professional analyst to do multi-varied analysis with all factors. As a result, one question was left whether the patients who had the oral care had diabetes before the surgery or not. With oral care intervention, the odds ratio was 6.93. The data shows that we could bring the complications probability down to one seventh.

(スライド 41)



これは経口開始日数です。傷口が治っていくと、なるべく早く食べさせますが、どういうようになっているかというと、中央値で見ると、私たちの病院では9日でお食事が始まっているのですが、もう1つの病院では大体16日、2週間でお食事が始まっています。要するに傷の治りが悪いので、どんどん遅延していくということです。

(英訳)

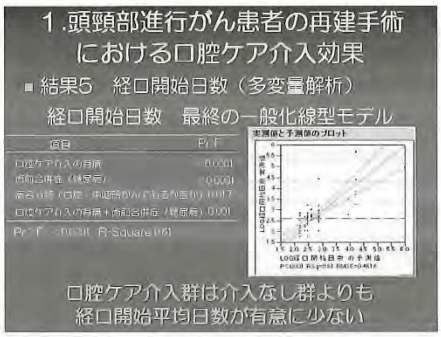
As the wounds are healed, we ask the patients to start eating. And here's the data of oral intake starting dates. Looking at the median number, our hospital patients began oral intake 9 days after the surgery. The other hospital patients began after 16, about 2 weeks after the surgery. There is a delay because of the poor healing of the wound.

中には、再手術をされてもう1年近くかかったのもあるのですが、これを除いても有意な差があります。

(英訳)

There was a case that, it took 1 year after the second surgery, but besides such exceptions, there were significant differences on the starting day of oral intake with or without the oral care intervention.

(スライド 42)

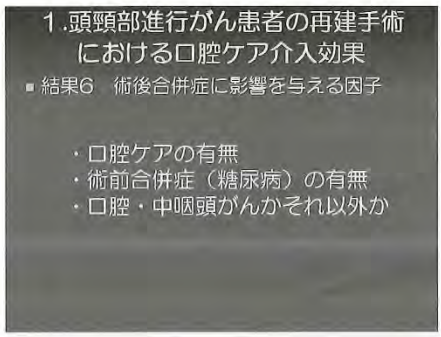


経口開始日数に関しても、多変量解析をするとやはり口腔ケア介入というのは非常に効いてくるというのがわかっています。

(英訳)

With the multi-varied analysis, we can say that the days until first oral intake is significantly short for patients with oral care after the operation.

(スライド 43)



結論ですが、術後合併症に影響を与える因子は、口腔ケアをするかしないか、術前に糖尿病があるかないか、あとは口腔・中咽頭がんであるかそれ以外かということです。それ以外かというのは、ばい菌が少なくなる咽頭から下咽頭にかけて、下の方ですが、それは口腔ケアをやるかやらないかはあまり効いてきていない。やはりばい菌がたくさんいる口腔・中咽頭がんが一番リスクが高いということになります。

(英訳)

The factors affect complications after operation are

whether the patients are under oral care on not, with or without diabetes and oral pharynx cancer or not. Especially the oral and pharynx cancer that has many bacteria gets the highest complication risk. For pharynx and lower pharynx cancer, oral care intervention does not, make much difference.

（スライド 44）

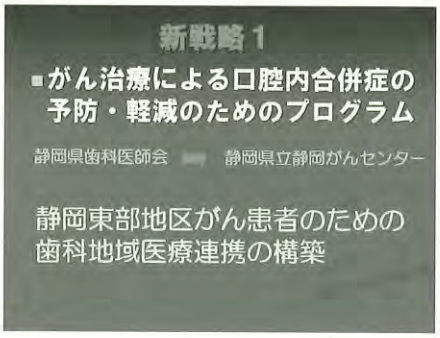


最後に、がん患者に対する口腔ケアの新しい戦略として、現在、私たちがやっていることを御紹介します。

（英訳）

Lastly, I would like to introduce the new oral care strategy that we are currently working on.

（スライド 45）

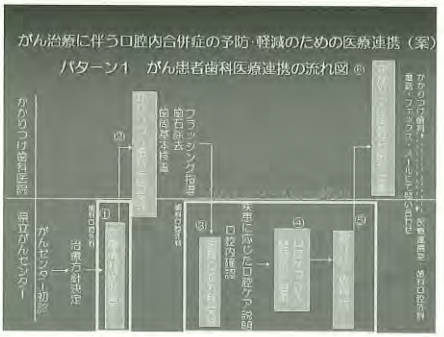


まず、戦略の 1 番目ですが、がん治療による口腔内合併症の予防・軽減のためのプログラムとして、私たちは開業医の先生たちのお力を借りて、連携しています。現在、連携を始めてそのプログラムを構築して準備中です。これは今年 6 月以降に開始する予定です。

（英訳）

First of all, in order to prevent or reduce the complications caused by cancer treatment, we are now working on a new program collaborating with practitioners. The program is not yet completed, but it will start operating from June this year.

（スライド 46）



これがどういうものか、簡単に御紹介します。

（英訳）

Here are the brief program details.

私たちが全部の入院患者さんをケアするのはどうしても手が足りない。患者さんが入院する 2 週間とか 3 週間の間に、近くの先生のところで受診していただいて、私たちがやっている、誰でもできる手技で、私しかやらないという手技ではありませんが、口の中をきれいにする、そういうことを開業医の先生にお願いして、入院する前にやっていただく。衛生士さんも協力してやってくれます。

（英訳）

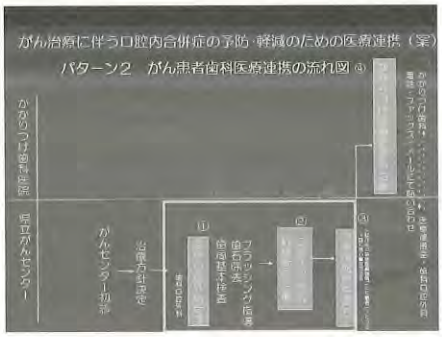
We tie up with practitioners and hygienists, and ask the patients to have oral care at home doctor 2-3 weeks before the hospitalization. Practitioners and hygienists do preliminary oral care, and we follow up the patients after hospitalization.

入院すると、私たちが責任を持ってバックアップする。また治療が終わると、だらだらと私たちのところに通っていただくのではなくて、かかりつけの先生のところに戻っていただく。そういう仕組みです。

(英訳)

At the end of hospitalization. After the surgery, their home doctors can take care of them again.

(スライド 47)

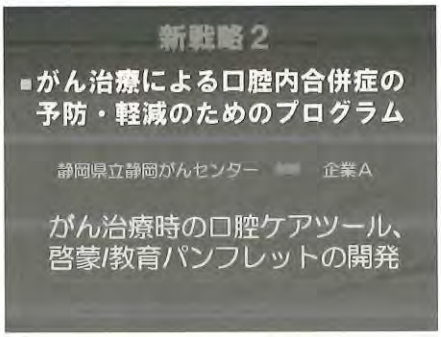


これは、パターン2として分けています。入院していてかかりつけ医がなくて、入院中に歯科に来て、そこからまたかかりつけの先生を探すというのがこのパターンです。これはまた、6月になると静岡で初めて、だから日本でも初めてですけれども、こういうパターンでがん患者さんの支援の連携が始まります。

(英訳)

As for pattern 2, during for the hospitalized patients who do not have a home doctor, they eventually find one during our treatment. This will be the first experiment starting from June in Shizuoka, Japan. This is the outlook procedure to support the patients.

(スライド 48)



それで戦略の2番目ですが、これはファルマバレーのお力を借りて、ある企業と私たちが組んで、がん治療時の口腔ケア、口の中をきれいにするツールや啓蒙・教育用のパンフレットを開発して、全国の患者さんにこういうケアを受けようというシステムを普及させるためのプログラムを作ろうとしています。この企業について今は言えません。

(英訳)

And our second strategy is to provide a care program collaborating with a corporation supported by Pharma Valley. We would like to develop the oral care methods, oral care tools as well as educational brochures, and to promote such care to all patients in Japan.

(スライド 49)



戦略の3番目です。結局、今はどうしたかというと、2つ別々ではなくて、3つを包括させて、患者さんを中心にして、静岡がんセンターと県の歯科医師会とそのファルマバレーを通じて紹介していただいた会社と、この3つを連携させて、それで包括的な共同研究をしようということでやっています。

(英訳)

The third strategy is to integrate Shizuoka Cancer Center, Dental Association and the corporation recommended by Pharma Valley. This will be our aim to proceed comprehensive collaboration research.

その詳細については今、いろいろと討議中です。ここではまだ全体像は言えないのですが、先ほど言いましたとおり、プログラムを開発したり、口腔ケア用品を開発したり、そのあたりを考えています。

(英訳)

Its details are still under discussion so that I connot yet reveal the outline. However, as I mentioned before, the contents will be to develop the program, the oral care tools and so on.

(スライド 50)



米山先生が世界に口腔ケアの重大さを発信してくれましたが、静岡がんセンターから日本全体、また世界へ、口腔ケアを発信したいと思っています。

(英訳)

As Dr. Yoneyama appealed the inporatance of oral care world wide, we would like to send out the message from Shizuoka Cancer Center how important the oral care is not only to Japan but throughout the world.

ファルマバレー構想と企業の役割
Role of Enterprise in Fuji Pharma Valley Initiation

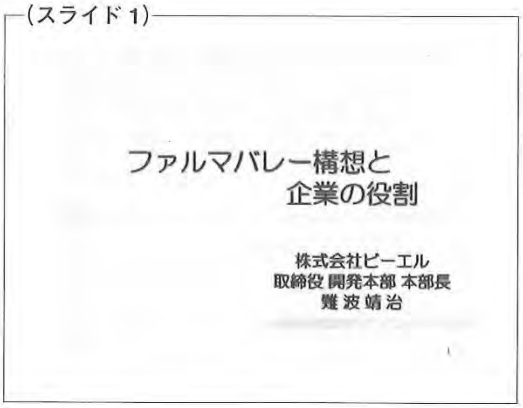
株式会社ビーエル取締役開発本部本部長
難波　靖治



株式会社ビーエル取締役開発本部本部長
Director, Research & Development, BL Co., Ltd.
難波　靖治
Yasuharu Namba

略歴（Curriculum Vitae）：
1980　北海道医療大学薬学専攻修士課程終了
M.Sc. Graduate school of pharmaceutical sciences, Health Science University of Hokkaido
1980　株式会社カイノス入社
KAINOS Laboratories, Inc.
1987　株式会社タウンズ入社
TAUNS Laboratories, Inc.
1999　株式会社ビーエル取締役開発本部本部長
BL Co., Ltd., Director, Research & Development

（スライド 1）

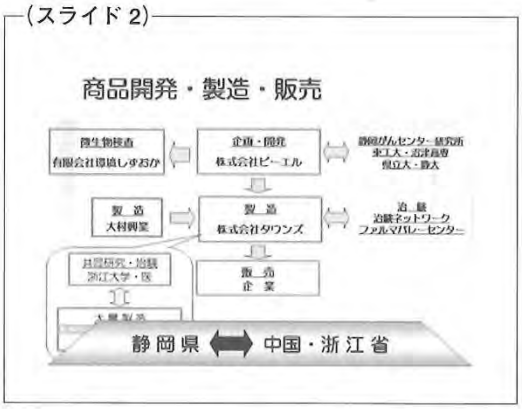


私どもは完全な会社組織でありまして、本日は事業化目的を中心にお話しますので、気楽に聞いていただければと思います。

(英訳)

Since I am working in a private company, my talk would be focused on how to make a business in medical diagnostic field. I hope you hear my talk with relax.

（スライド 2）



私どもの会社ですが、ここに書いてありますように、㈱ビーエル、それから㈱タウンズという会社は設立20年弱位の会社でありまして、㈲環境しずおかも含めて３社で構成されております。この会社ですが、静岡県との関連が非常に強く、多少成功した例ではないかと考えております。静岡県とうまくお付き合いさせていただくということで、実績を積んで来れたと確信しております。

(英訳)

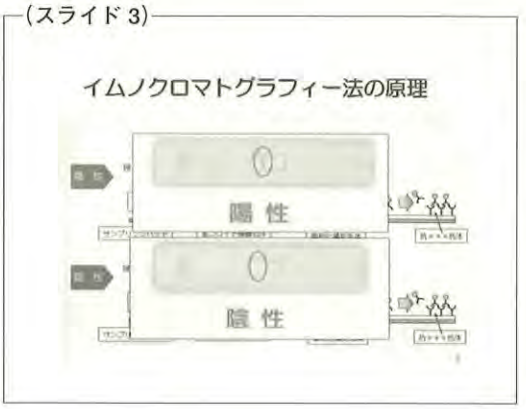
Our company founded less than 20 years ago, and now consists of three companies including BL Co. Ltd., TAUNS Co. Ltd. and Kankyo Shizuoka Co. Ltd. With keeping a tight relationship with technical organizations of Shizuoka prefecture, we have proceeded many projects with the help of them, and have grown with success.

それから、本日は鄭先生がいらっしゃっておりますが、浙江大学との共同研究も進めておりまして、結核の検査試薬は、こちらにいらっしゃる陳先生と一緒にやらせていただきました。それから、陳先生はもう一つの顔をお持ちで、私どもと合弁会社でHGBという会社を立上げておりまして、HGBの社長をやっていただいております。このように浙江大学と一緒に研究ができるということは、皆さんも御存じのように、浙江省は静岡県と姉妹都市であり、私どもはこれも成功した原因の１つと考えております。

(英訳)

Recently, with the cooperation of Dr. Shu Zheng and Hangzhou University, we did some research on the tuberculosis. The company is called HGP, where Dr. Zheng is the President of that company. It is a pleasure to collaborate with the Hangzhou University. We owe this to the good relationship between the Shizuoka prefecture and the Hangzhou province in China.

(スライド３)

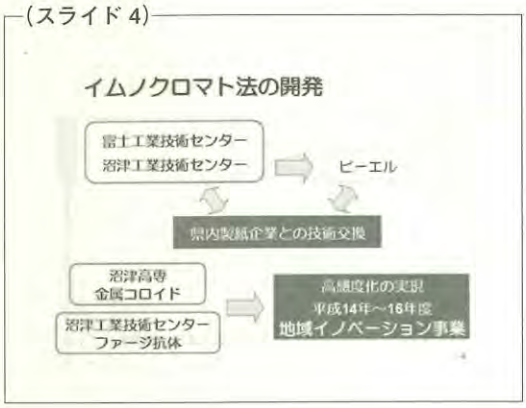


早速我々のイムノクロマトの話になります。基本的にはエライザ（ELISA　Enzyme-Linked Immunosorbent Assay　エライザ法）と一緒なのですが、抗原を介して抗体でサンドイッチするということで、通常のエライザ法を15分に短縮して、なおかつ、洗浄などが不要であるということが特長です。陽性ならばラインが出て、陰性ならばラインが出ないということで、誰でもどこでもやれる反応です。感度も大体エライザと同等で、タンパク量でいけば数ng/mlは量ることができます。

(英訳)

Here I am showing a result obtained from immunochromatography. The principal of this method is the same as ELISA, which captures the antigen with antigen-specific antibodies. The characteristics of this method is that a final result can be obtained within 15 min without tedious several washings. In case of positive, we can see a visible line on a chromatographic paper, if not, no visible line can be seen. The sensitivity is almost the same as ELISA, an antigen can be detected at a concentration of ng/ml at most.

(スライド 4)



それで、このイムノクロマトを開発した技術的な問題ですが、当初、富士工業技術センター、それから沼津工業技術センターで、こういう紙の関係をご相談させていただきました。反応系のところではニトロセルロース系の膜を使っております。これは、タンパクを固定化させる性質がありますが、反応時にはタンパクの移動をさせなければいけないとか、金コロイドを使用する場合にはタンパク吸着をしてはいけないとか、いろいろな複雑な性質を兼ね備えてイムノクロマトが完成しております。

(英訳)

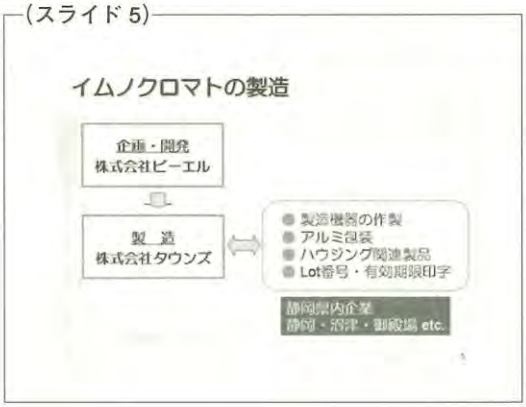
When started a project by the use of immunochromatographic method, we discussed about many things, such as what paper is suitable for imunochromatography and how to constitute a kit, with Fuji Engineering Center and Numazu Engineering Center which were technical organization of Sizuoka Prefecture. On the process, we faced many problems, such as how to blot an antibody on a paper, how to make a gold-conjugated antibody and how to remove non-specific phenomena. Now we have accumulated techniques and have capability to solve unexpected problems. Even though, we realize a complexity and difficulty to make immunochromatographic kit.

それから、近年イノベーションをやらせていただきまして、沼津工業高等専門学校の蓮實(はすみ)先生、それから東京工業大学の大倉先生と、こういう金コロイド以外に、白金を使ったイムノクロマトが実用化になりつつあります。それから、工業技術センターの太田さんを中心にしまして、ファージ抗体を使うことで、新しい商品も間近になっております。

(英訳)

We did the regional innovation. So, we have collaborated with Dr. Hasumi from Numazu Kosen and Dr. Okuda from the Tokyo Institute of Technology. We have in the past used the platinum, but we are now using the different metal chelate. With Dr. Ota, we have established the first antibody and came up with new product which will be launched soon.

(スライド 5)



製造の方ですが、ビーエルが開発しますとタウンズという関連会社に持っていきます。この会社は、体外診断用医薬品工場を持っております。医薬品の工場を運営していく上で、県内企業の方々と一緒にスクラムを組んでやっているという状況です。

(英訳)

Here is a flow chart of development and manufacturing of immunochromatography kit in my company. BL Co. Ltd. is in a role of development. Once development is over, whole in-house technologies to make kit are transferred to TAUNS Co. Ltd, and TAUNS manufactures the kit. If necessary, TAUNS collaborates with other companies in Shizuoka prefecture.

(スライド 6)



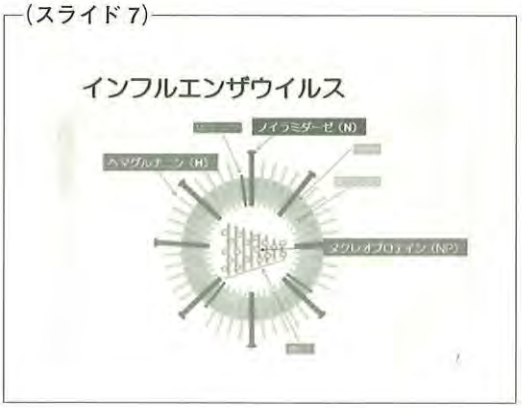
製造元が株式会社タウンズという形です。

この商品ですけれども、今年も550万テスト位製造しました。国内で40%位のシェアを取っています。それともうひとつ、昨年度も同じぐらい、500万テスト位作っておりますが、クレームが昨年度は100件以下位です。ですから、非常にクレーム数が少なくて安定的な商品ということが言えると思います。

(英訳)

Regarding a commercialized product, especially Influenza virus antigen detection kit, TAUNS is manufacturing .This year, the kit was sold 5.5 million tests, and as a result occupied the influenza market to 40%. Despite many kits were sold, only 100 complain were obtained. It means that the kit we made is very reliable.

(スライド 7)



それで、私ども企業は研究的な目の向け方をするばかりでなく、皆様は専門家の方々がいらっしゃいますのでよくお分かりになっていると思いますけれども、インフルエンザの表面抗原ヘマグルチニン、ノイラミダーゼ、脂質膜、いろいろな抗原性がありますが、実はそういうところは使っておりません。ウイルス内のこのヌクレオプロテインを量っています。多少の変化がありますけれども、ほとんど影響のないヌクレオプロテインを測定しているということであります。

(英訳)

Our company has the R & D capability. You are the specialist, so I think you know very well about the influenza virus and Hemagglutinine and Neuraminidase nucleoproteins. We don't use the Neuraminidase or the Hemagglutinine but we just measure the nucleoprotein content within the virus. So, we don't check the surface change. However, there are some changes which do not affect the measurement of the antigen.

(スライド 8)



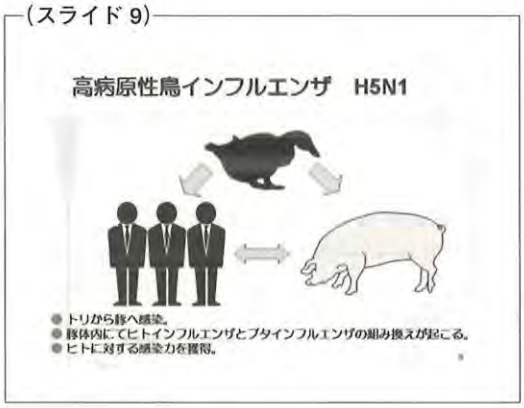
インフルエンザの市場が非常に大きくなりまして、ポイントは、POCT（Point Of Care Test）キットによって現場で量り、その結果に基づき投薬ができます。検査キットがあり、薬があり、ワクチンがあるという、こういう3点セットということが商品の売れるために必要だったということだと思います。

(英訳)

The diagnostic market for influenza has grown too big. The reason would be easiness to handle and quick detection. So that, medical doctor can treat a patient immediately with looking at the result of immunochromatography kit. In addition, I can say that the existence of appropriate medicines and

vaccine accelerate a growing of an influenza-diagnostic market.

(スライド 9)



それから、先ほどお話がありましたように、鳥インフルエンザですけれども、ブタを介してヒトに感染するというのが通常言われていますが、ヘマグルチニンに対するレセプターが鳥とヒトでは違います。ブタは両方のレセプターを持っています。ですから、両方のウイルスが感染してヒトに感染するウイルスの組み換えがおこると予測されております。ただし、鳥からダイレクトにヒトに感染するというふうに、ヒトのレセプターを認識するということで、ヘマグルチニン（HA）の変化がおこり、ヒトに感染するということです。そして、H7型の鳥インフルエンザでは実際にそういう論文ももう出ています。

(英訳)

As has been mentioned by the chairperson, the avian influenza has been infected the human through the infection to pig. The next slide shows the difference between the pig and human receptors. So, the avian influenza virus is possible to infect with pig and as well as avian. But there is a direct infection pathway to human. So, the avian influenza virus might recognize the human receptor. The hemagglutinine mutation may be important in infection. Studies on the H7 type influenza infection to human have already been published.

(スライド 10)



レセプターのα2-6がヒト型で、鳥の方はα2-3です。これをヘマグルチニンの方が認識します。このヘマグルチニン分子は、HA1とHA2に分かれていまして、宿主のプロテアーゼ活性で切れます。切れて活性化されてレセプターと結合するという形を取っています。ですから、鳥型で高病原性と低病原性との差は、プロテアーゼで活性化されるかどうかです。高病原性の場合は全身でおこりますので、全身のプロテアーゼに感受性があります。低病原性は、例えばのどの周辺のプロテアーゼしか活性を起こさないということになります。

(英訳)

This shows α 2-6: human type and α 2-3 for avian. This hemagglutinine is constituted two component, HA1 and HA2. The hemagglutinine was activated by host protease , it will be able to bind the receptor. So, with the avian influenza virus types, highly pathogenic and low pathogenic, difference lies in the hemagglutinine activation. So, in highly pathogenic virus it will be the systemic infection protease and be highly sensitive to the systemic protease. But the low pathogenicity virus is sensitive only on the trachea protease.

（スライド 11）



これは新聞で大騒ぎしていまして、このようになっています。

（英訳）

The newspaper headline is the avian influenza.

（スライド 12）



ヒト用の表現で、HAの遺伝子の差を見ています。クレード３は大体香港の辺りの最初のころです。ですから、1996年、1997年、1998年位のものです。それから、クレード２は中国、日本、韓国、インドネシア辺りのグループのものです。それから、クレード１はタイ、ベトナムの辺りというところです。ですから、鳥ではなくてヒトの検査試薬を作る場合には、こういう株にしっかりと反応するものを作る必要があります。

（英訳）

Here are different patterns of the HA gene sequence. Clade 3 is from Hong Kong, at the beginning of the influenza around 1996 through 1998. Clade 2 is the China, Japan, Korea and Indonesia group. Grade 1 is the Thailand and Vietnam type. So, they are mutation in order to infect human. When we develop the reagent for avian influenza, we should develop a reagent which is sensitive to this virus strain.

（スライド 13）

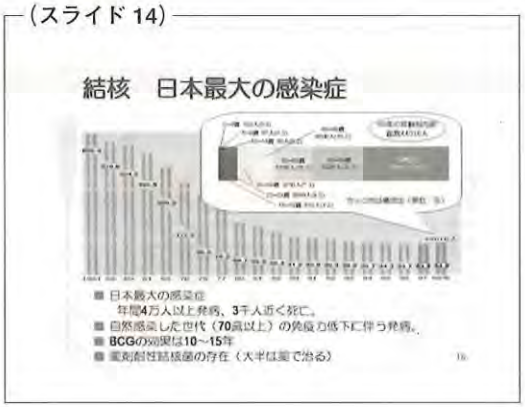


２週間位前で、先週も書き直そうかと思ったのですけれども、もうあきらめました。今は完全にフランス、イタリアも感染性のウイルスが見つかっています。大体アジアからヨーロッパに感染が進んでいます。問題なのが、先ほどから言っておりますように、高病原性を確認したいのか、それとも高病原性以外のものを確認したいのか、そういうところも非常に問題点があります。

（英訳）

It is difficult to come up to the complete picture of this distribution. With incidents in France and Italy and Germany, it has shifted from Asia to Europe. As I mentioned earlier, apart from the highly pathogenic avian, should we confirm the avian influenza with other less pathogenic ones? Which do you want to confirm the high pathogenic avian virus or the others virus?

(スライド 14)



次に、結核の話をします。1950年からずっと低下し、2000年位に少し上がり気味という状況です。大雑把には年間４万人位の新患があり、3000人位亡くなっているということで、日本ではまだまだ問題の大きい感染症の一つです。日本での問題点は、ひとつはこういうことです。70歳以上で免疫力が落ちて発病してしまう患者、それから、実はBCGの効力が最近かなり明確になり、大体小学校でBCGを受けますので、それから10年から15年で抗体がなくなります。ですから、20歳から25歳の方はほとんど抗体を持っていない状況であり、結核にかかりやすくなっております。

(英訳)

Next, I'd like to talk about tuberculosis. Since 1950, it has been coming down all along and around 2000 it has increased. Truly speaking, 40,000 new patients per annum and about 3,000 are dying in Japan. It is still an infectious disease. The issue in Japan is the first one being, 70 years old, with less immunity and they incur the disease. BCG has very little effect. That sort of result is apparent among young people. In elementary school, you get the BCG, so in 10 to 15 years, the antibody activity to tuberculosis goes away. So, the people around 20 years old don't have antibody to tuberculosis and are easy to infect to TB.

データを見ますと、老人と特に20代の女性が感染する可能性が高いと言われています。このBCGの効果ですが、インドでもこういう効果をチェックしているのですけれども、インドでは有効率０％になっています。この下がり方も、BCGの効果で下がっているのか、日本人の食生活の向上に伴って下がったのか、その辺は多分不明ではないかと思います。

(英訳)

The elderly people and especially the young women, have the higher possibility of infected tuberculosis. As for the BCG effect, the effectiveness is 0% in India. The manner, in which it is coming down, whether from effectiveness of BCG or the diet of the Japanese, is still not clear.

(スライド 15)



これが私どもの商品で、こういうところと一緒に共同研究をさせていただきました。データを取っていただいておりまして、かなり高い評価をいただいております。

(英訳)

This is our products and we had developed this product along with these organizations. The data is following up and we are receiving high evaluation from them.

(スライド 16)

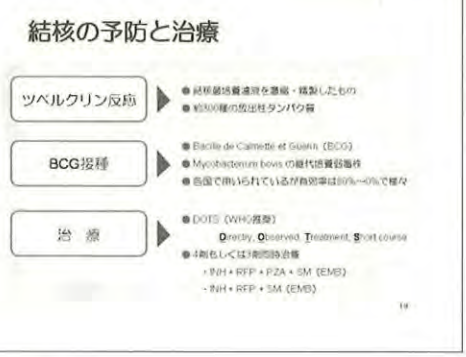


ここが結核菌群です。Mycobacterium tuberculosis、あるいは Mybacterium bovis、などがあります。それから、Mycobacterium kansasiiとかMycobacterium aviumとか、これが非結核性の抗酸菌ということで、この辺は適当な抗生物質などがありません、よって治療が大変難しいです。後は、ここにMycobacterium lepraeがありまして、ハンセン氏病の原因菌です。そういう意味ではハンセン氏病というのは、抗酸菌の感染症ということです。

(英訳)

Here is the Tuberculosis group, such as Mycobacterium tuberculosis or Mycobacterium bovis. Non-tuberculosis such as Mycobacterium kansasii or Mycobacterium avium has no cure when you infected because there are no antibiotics. Mycobacterium leprae is cause bacteria Hansen's disease. In this sense Hansen's disease are tuberculosis.

(スライド 17)

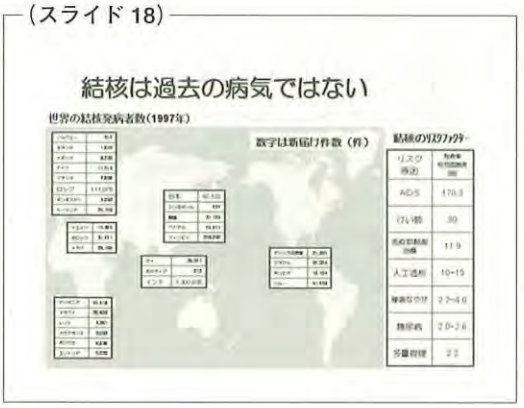


先ほどの、結核を開発した原因なのですが、実はこういうところです。結核測定にはMPB64という放出タンパクを測定しています。結核菌を見ているのではなくて、特異性の高い放出タンパクを見ています。

(英訳)

It diagnoses the infection of tuberculosis by the detection of MPB64. MPB64 is highly specific protein at tuberculosis.

(スライド 18)

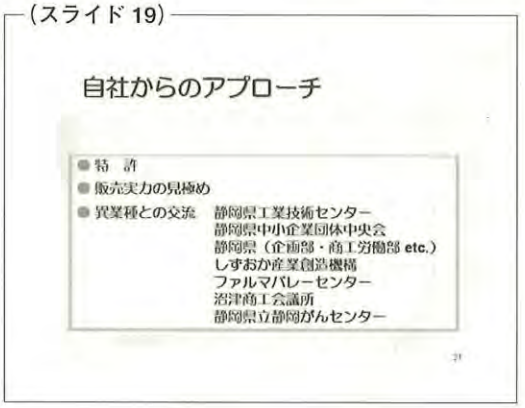


ヨーロッパに比べると、日本はまだまだ結核がどういうわけか多いです。

(英訳)

There are many tuberculosis patients in Japan.

(スライド 19)

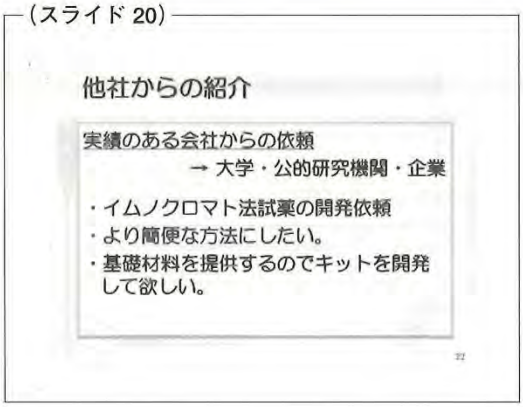


こういう形で、私どもは少し商品的には成功を収めております。原因は、まず、特許を大切にしています。それから、販売においてはパートナーが大切です。それから、異業種の交流、こういう方たちとの接点がありましてひとつの商品が出てきたと我々は考えています。

(英訳)

In this way, we succeeded in product development. We think that the patent and marketing partner are very important. We were blessed with partner and exchanged with different industry people. We have interface with these groups and we have been able to come up with a product.

(スライド 20)

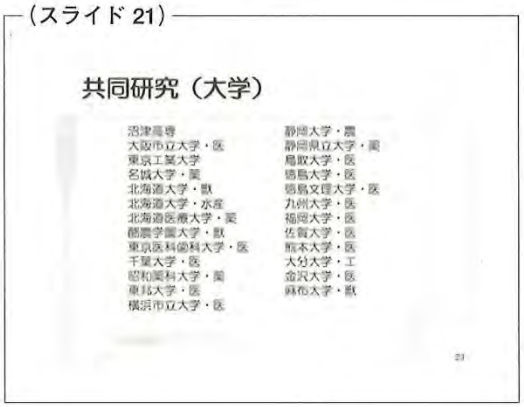


他社から私どもの評価ですけれども、イムノクロマトということで名前が売れてきましたので、開発依頼もどんどんいただいております。また、問題として、研究する感染症のウイルスや、細菌が必要になります。どのように入手するかというのは非常に難しいところです。

(英訳)

We are known for our Immunochromatographic technology and get many requests for more production. For infectious diseases, virus and bacteria are needed. It is difficult to obtain it.

(スライド 21)

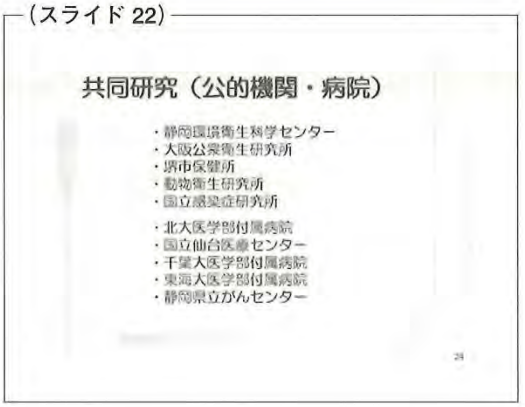


こういうところとの共同研究もやっています。

(英訳)

We are collaborating with these academic schools and public organizations for a joint research program.

(スライド 22)

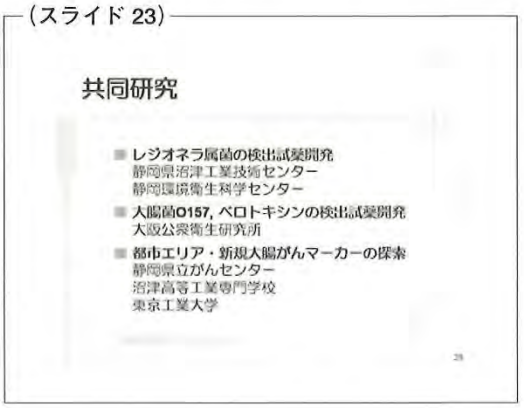


それから、静岡県ではレジオネラを一緒にやらせていただきました。

(英訳)

We had gone the collaboration research, and studied for Legionella with Shizuoka prefecture.

(スライド 23)

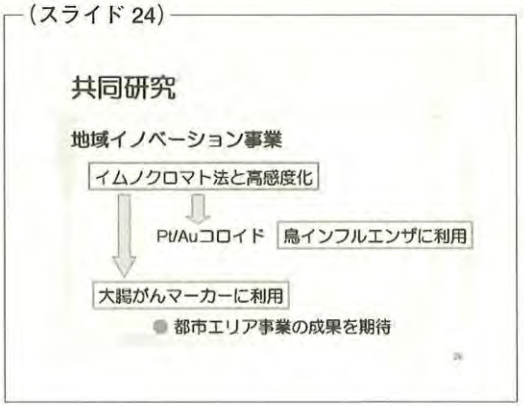


県内ではレジオネラの共同研究もやらせていただきまして、ある程度の成功を収めています。ガンマーカーの探索はまだ、現在進行中のところです。

(英訳)

We had been successful in Legionella. A search of cancer marker is in progress now.

（スライド 24）

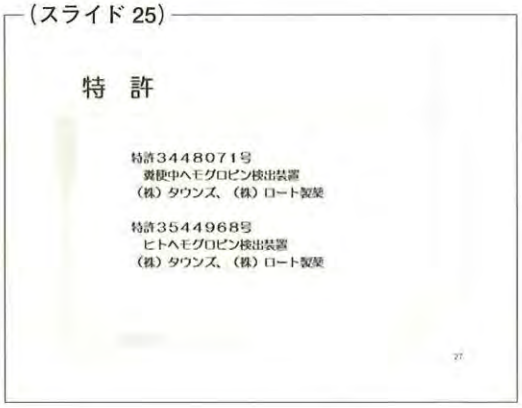


今のイノベーションの共同研究ですけれども、イムノクロマト法の高感度化。今は白金を使っていません。ちょっと言えないのですけれども、違う重金属でこういう鳥のインフルエンザを高感度にしようとも考えています。それから、現在沼津工業高等専門学校とやっております大腸がんのマーカーも進めています。

（英訳）

The current innovation in joint research, immunochromatography method and high sensitivity. We are not using platinum colloid now, but for the avian influenza, we will want to use the other metal colloid for the avian influenza. We are working on colon cancer with Numazu National College of Technology.

（スライド 25）

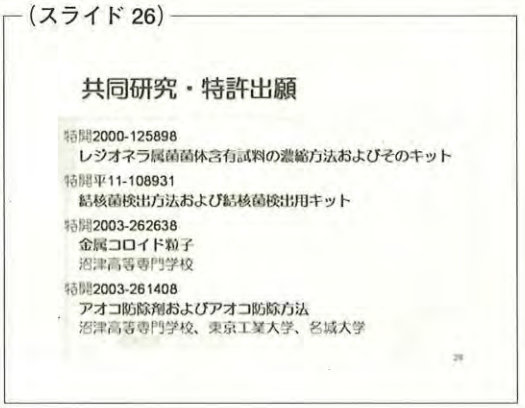


がんに関係のある便潜血のイムノクロマトということで、ロート製薬と特許を取りまして、これが我々の初めての特許の取得産物です。

（英訳）

We have applied for the first patent on Immunochromatography along with the cancer collaborating with Rohto Pharmaceutical Co. Ltd. That was the first for acquisition of patent on hemoglobin detection equipment.

（スライド 26）



こういうこともやっています。

（英訳）

And we also do these research works.

（スライド 27）



これが、先ほどお話ししました杭州の工場です。

（英訳）

This shows as we said, this is the Hangzhou plant.

(スライド 28)



私どもはこれからも静岡県の中で、ファルマバレー構想をベースにして、開発を続けまして自分たちの技術をできるだけオープンにして、大学関係、静岡県の研究施設、それから浜松ホトニクスのような民間企業との共同研究で核を大きくして、少しずつ世界へ発進していきたいと考えております。

(英訳)

At the basis of Pharma Valley Initiative, we would like to work hard and our technology as much as is possible as joint research with the academia, within Shizuoka prefecture, with research organizations here. With the private companies such as Hamamatsu Photonics, we do joint research work. We would like to expand gradually and steadily towards the world, we would like to progress.

(スライド 29)



静岡がん会議2005

ファルマバレー構想の新しい波

平成18年3月

記　録　集

発行
静岡県・静岡県立静岡がんセンター