

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
(先端計測分析技術・機器開発プログラム)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 次世代乳癌スクリーニングのためのマイクロ波散乱場断層イメージングシステムの開発
(英語) Development of Microwave Scattering Field Tomographic Imaging System for Next-Generation Breast Cancer Screening

研究開発実施期間: 2015年4月1日～2019年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名: (日本語) 木村 建次郎
(英語) Kenjiro Kimura

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 神戸大学 数理データサイエンスセンター 教授
(英語) Kobe university, Center for Mathematical and Data Sciences, Professor

II 研究開発の概要

(日本語)

(1) 背景

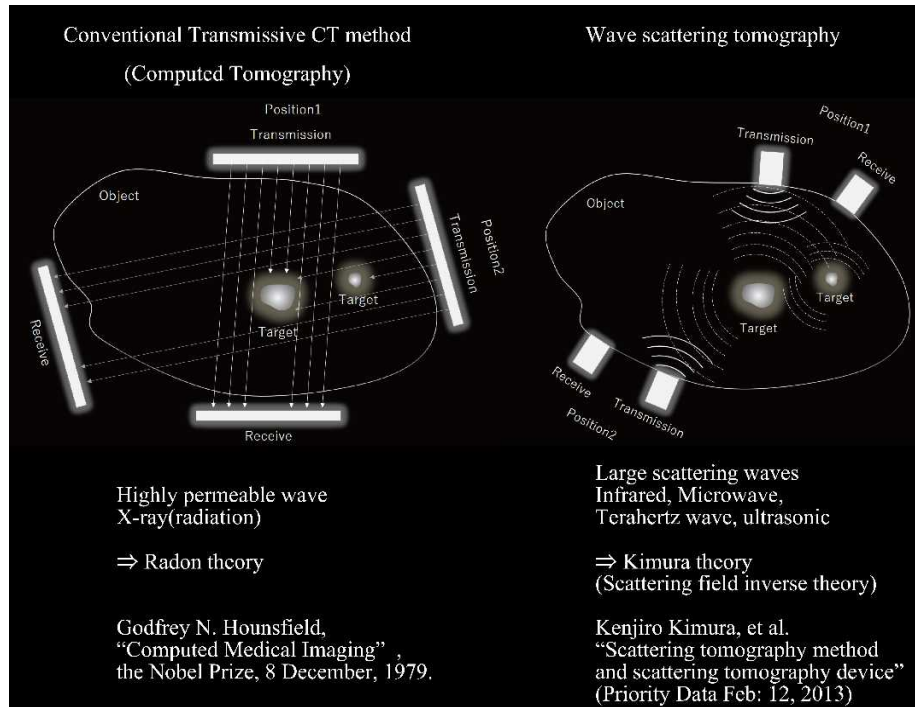
乳癌検診における様々な医療画像診断機器の中で、最も優れたものとして X 線マンモグラフィが世界標準の地位を築いてきたが、近年、その有効性が大きく疑問視されている。50 歳未満のアジア人女性の 79%、欧米人女性の 61%、黒人女性の 57%、ヒスパニック女性の 55%は高濃度乳房というタイプの乳房を持っており、X 線マンモグラフィにて撮像すると乳房全体を密に覆うコラーゲン繊維により白濁した



図1: マイクロ波マンモグラフィの測定風景.

コントラストとなるため、乳癌組織と正常組織を判別することは不可能である。

超音波エコーなど超音波関連技術は、高濃度乳房に対してX線マンモグラフィの代替の候補として話題となるが、乳房の大半を占める脂肪により信号が減衰するため信号対雑音比 S/N が低く、乳癌検診の世界標準としての地位を築くのは難しい。このように従来技術には原理的な問題が存在しており、世界標準機器として申し分ない革新的な乳癌検診機器の確立が強く求められてきた。



(2) 研究開発の成果

図2：神戸大木村, IGS 木村らによる、多重経路散乱場の逆解析理論。

本研究開発では、これら高濃度乳房等の現行の乳房検診機器の諸問題に対して、正常組織の低誘電率及び癌組織の高誘電率に着目した世界初のマイクロ波マンモグラフィのプロトタイプ機の開発に成功した(図1)。マイクロ波マンモグラフィでは、乳房の表面からマイクロ波を乳房内に送信し、乳癌組織によって散乱したマイクロ波の観測結果から、乳癌組織の3次元構造を映像化しなければならない。この散乱した波動の観測結果から、散乱体の構造を決定する問題は、“散乱の逆問題”といわれ、有効な解析法が存在しない、応用数学上の未解決問題として知られている。本研究において我々は、“散乱の逆問題”を世界で初めて解析的に解く、多重経路散乱場理論の確立に成功し、トモグラフィ分野に大きなインパクトを与えた(図2)。本理論は電磁波、超音波、電子波など適用する波動の種別を問わず、物体内

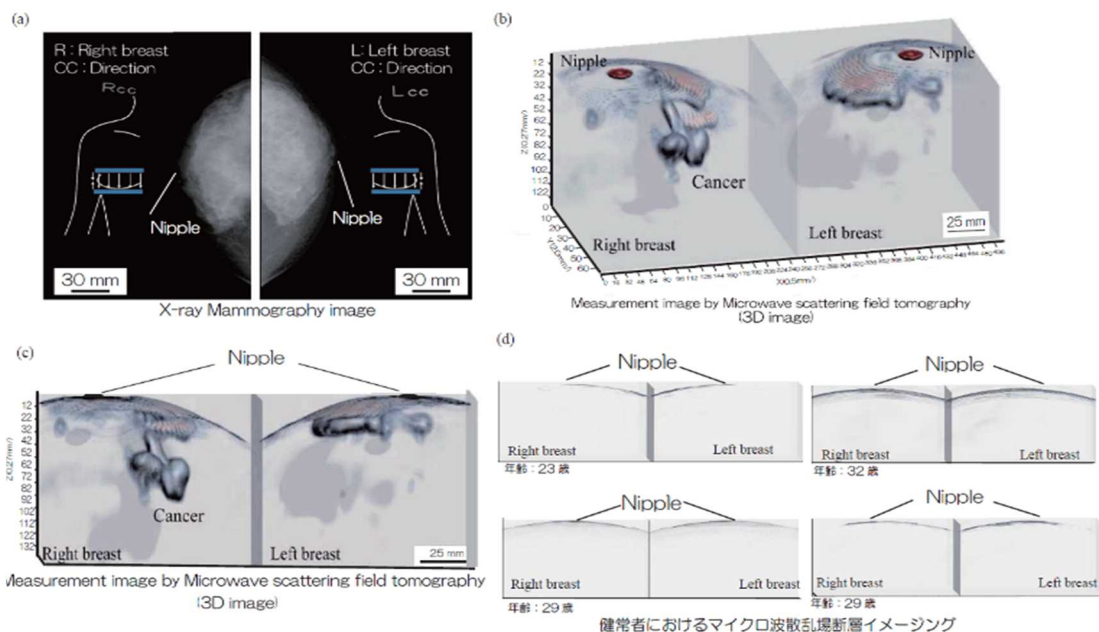


図3：マイクロ波マンモグラフィの臨床研究結果。(a)X線マンモグラフィ画像と(b,c)マイクロ波マンモグラフィによる測定画像の比較(高濃度乳房、55歳、右胸がん腫瘍)。(d)健康者のマイクロ波マンモグラフィ画像

部の 3 次元構造を理論的に完全に決定することができ、ラドン変換のみであった透過線に基づくトモグラフィ理論に、散乱波動によるトモグラフィ理論を世界で初めて確立したことになる。さらに本研究では、乳癌組織の 1 mm 以下の検出能を実現するため、スペクトラム拡散通信技術を用いた世界最高性能の超広帯域レーダの開発にも成功した。開発したマイクロ波マンモグラフィは、両胸乳房全体を 10 分程度で走査し、その後、数秒以内に 3 次元画像を再構成、断層画面を表示することが可能である。

本研究では開発した世界初のマイクロ波マンモグラフィを用いて、これまで約 350 人の臨床研究を健康者、乳癌患者にて実施し、高濃度乳房及び非高濃度乳房いずれの場合に対しても乳癌組織を鮮明に映像化することに成功した (図 3)。また健康者と乳癌患者の明瞭が画像の違いを確認し、乳管内進展癌や良性腫瘍の患者での臨床研究を実施、さらに X 線マンモグラフィ及び病理との比較を行った。性能評価試験では、1 mm 以下の乳癌検出が可能であることを示し、以上の結果からマイクロ波マンモグラフィの有効性を実証した。

すでにマイクロ波マンモグラフィに関する基本特許は日本、米国、中国、欧州、合計 9 か国で成立しており、これら一連の功績により、第 1 回日本医療研究開発大賞 AMED 理事長賞を受賞した^[1]。また、厚生労働省「医療機器に係る先駆け審査指定制度」の対象品目に指定され^[2]、開発がますます加速している。

(3) 研究成果の意義

本研究では世界初のマイクロ波マンモグラフィの開発に成功し、高濃度乳房及び非高濃度乳房によらず乳癌を鮮明に描出することに成功した。このマイクロ波マンモグラフィの実現により、歴史上初めて高濃度乳房の乳癌に対抗する技術ができたと言え、全世界の高濃度乳房を持つ多くの女性の希望となったことは明白である。またマイクロ波マンモグラフィは、高濃度乳房における癌を検出可能であるだけでなく、1 mm 以下の微細な癌を検出可能であることや、癌進行ステージ 0 の非浸潤性乳癌の検出が可能であることは、本研究で行ってきた性能評価試験や臨床研究において検証されており、乳癌を早期発見することが可能な技術であると期待できる。若年層の女性が乳癌に罹患すると高齢層より癌の進行が速いと言われており、早期発見することが非常に重要である。マイクロ波マンモグラフィが普及することにより、従来の検診スキームでは手遅れになることも少なくなかった、高濃度乳房における乳癌早期発見に貢献することができると考えられる。

また乳癌検診技術に求められる要件は、①再現性、②乳房全体が撮像可能、③PET のように著しい高エネルギー粒子線を用いない、④副作用のある造影剤を用いない、⑤被曝なし、⑥検査時における痛みなしなど、検診として当然要求される項目に関する技術的な問題だけでなく、被験者への心障の問題を解決することが必要不可欠である。今回開発したマイクロ波マンモグラフィは、これらすべての要件をすべて満たし、乳癌検診技術の世界標準に相ふさわしいといえる。現在、乳癌検診受診率は大きく低迷しており、その要因は痛みによる心身的苦痛が大きいことや放射線を用いることによる被曝への懸念であるといわれている。受診率向上のためには、マイクロ波マンモグラフィが普及することによって、既存の検診の懸念点を払拭することで可能であると考えられる。

(4) 今後について

今後は、最終製品の仕様決定、量産型装置を完成させ、治験を実施し、機器の有効性及び安全性の評価試験を行い、承認申請を行う。承認を日本、EU、米国で取得し、世界で初めて、マイクロ波マンモグラフィを上市、機器販売事業、検診サービス事業、データ解析サービス事業を全世界でスタートさせる予定である。この事業の進展により、検診率の向上に伴うマーケットの拡大、さらに X 線マンモグラフィが次々と置き換えられ、最終的には全世界で、本事業によって開発されたマイクロ波マンモグラフィが使

用されるようになる。国内だけでも 794 億円の医療費削減効果が得られるとともに、世界の多くの乳癌に苦しむ女性を救うことになると予想される。

[1] 第一回日本医療研究開発大賞 日本医療研究開発機構理事長賞, (総理官邸), 2017 年 12 月 13 日, https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/suisin/pdf/h29_iryoudenkyu_taishou.pdf

[2] 平成 31 年 厚生労働省「先駆け審査指定制度」対象品目 医療機器審査結果, 2019 年 4 月 8 日, <https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000499371.pdf>

(英語)

(1) Background

Among various medical diagnostic imaging equipment for breast cancer screening, X-ray mammography has established the position of the world standard as the best, but in recent years its effectiveness has been greatly questioned. Under age 50, 79% of Asian women, 61% of Western women, 57% of black women, and 55% of Hispanic women have a breast type of high-density breast [1]. It is impossible to discriminate between breast cancer tissue and normal tissue because of the cloudy contrast due to the collagen fibers covering the whole breast closely. Ultrasound echo may be a hot topic as one of possibility of an alternative to X-ray mammography for high-density breasts, however the signal-to-noise ratio is extremely low due to the attenuation of the signal by fat that makes up the majority of the breast. Therefore, it is difficult to establish a position as a global standard for breast cancer screening. As described above, there are fundamental problems in the prior art, and there has been a strong demand for establishment of an innovative breast cancer screening device that is perfect as a global standard device.

(2) Results

In this research and development, the "inverse problem of scattering", an unsolved problem in applied mathematics, was analytically solved for the first time in the world, and a prototype machine for microwave mammography has been successfully developed. This theory can determine the three-dimensional structure inside an object theoretically and completely regardless of the type of wave applied, such as electromagnetic waves, ultrasonic waves, and electron waves. Furthermore, in this research, we succeeded in developing the world's highest performance ultra-wideband radar using spread spectrum communication technology in order to realize the detection ability of breast cancer tissue below 1 mm. The developed microwave mammography can scan both breast breasts in about 10 minutes, and then reconstruct a 3D image and display a tomographic screen within a few seconds. In this study, about 350 clinical studies have been conducted in healthy and breast cancer patients, and breast cancer has been clearly visualized for both high

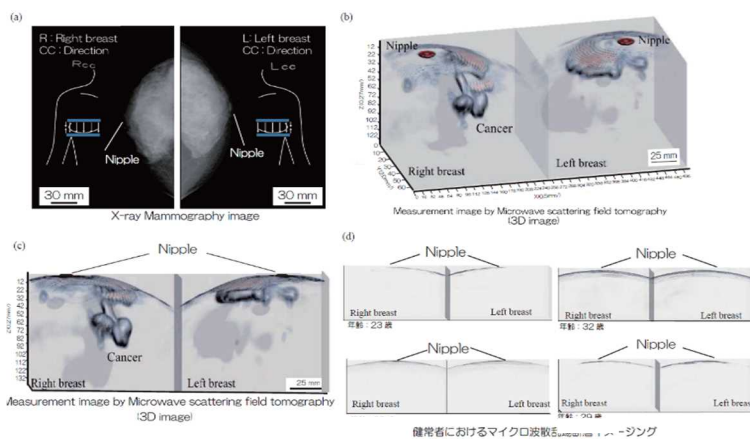


Figure 1: Clinical results of microwave mammography. (a) Comparison of X-ray mammography image and (b) measurement image by microwave mammography (high density breast, 55 years old, right breast cancer tumor). (c) Measurement image by microwave scattering field tomography (3D image) of a healthy person. (d) Microwave mammography image of a healthy person

and non-high breasts (Fig. 1). We also conducted clinical studies in patients with advanced ductal carcinoma and benign tumors, and compared with X-ray mammography and pathology. In the performance evaluation test, it was shown that breast cancer of 1 mm or less can be detected, and the effectiveness of microwave mammography was demonstrated from all results. Basic patents related to microwave mammography have already been granted in Japan, the United States, China, and Europe, and for these achievements, we received the 1st Japan Medical Research and Development Award, AMED President's Award.

(3) Significance of research and development

In this study, we succeeded in developing the world's first microwave mammography and succeeded in clearly depicting breast cancer regardless of high-density breast and non-high-density breast. Through performance evaluation tests and clinical studies, microwave mammography not only can detect cancer in high-concentration breasts but also can detect fine cancers of 1 mm or less, and can detect non-invasive breast cancer at stage 0 of cancer progression. Microwave mammography can be expected to be a technology that enables early detection of breast cancer. The requirements for breast cancer screening technology are (1) reproducibility, (2) the whole breast can be imaged regardless of whether it is a high-density breast or a non-high-density breast, (3) no significant high-energy particle beam like PET, and (4) a contrast agent with side effects. It is indispensable to solve not only technical problems that are required for breast cancer screening such as (5) no exposure, (6) no pain at the time of examination, and microwave mammography that meets all these requirements is truly suitable for the global standard of breast cancer screening technology.

ここまでを総括報告として AMED のホームページに掲載



公表資料（事後評価報告書）の作成にあたっての注意事項

研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起こり得ます。特に、創薬研究については、化合物情報(有効成分)、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、下記のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないと工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知財担当者等と相談することをお勧めします。

例1. ある化合物の生物活性が新規である場合

× 課題名：A B 1 2（名称から化学構造式が明らか）のY Zキナーゼ阻害活性

○ 課題名：化合物XのY Zキナーゼ阻害活性

→ 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

例2. 標的（Y Zキナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合

× 課題名：化合物Xを有効成分とするY Zキナーゼ阻害剤－新規機序による抗がん剤の開発

○ 課題名：化合物Xを有効成分とする新規抗がん剤の開発

→ 公表資料においては、Y Zキナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物Xの具体的な開示も避ける。