

# 2019年3月期 第2四半期決算説明会



2018年11月

**株式会社DNAチップ研究所**

DNA Chip Research Inc.

<http://www.dna-chip.co.jp>

## I. 第2四半期累計決算概要及び

2019年3月期計画……………3

1. 決算サマリー
2. 業績推移
3. セグメント区分別売上高
4. 事業戦略

## II. 今後の研究開発について …… 8

1. DNAチップ研究所の特徴
2. バイオマーカーの重要性
3. DNAチップ研究所の開発領域
4. EGFR-NGS チェック
5. 関節リウマチ生物学的製剤効果予測
6. うつ病関連遺伝子発現マーカー
7. 遺伝子発現によるアルツハイマー病の診断
8. 診断メニューのスケジュール
9. 2018年度 特許・論文発表状況
10. Precision Medicine



# Ⅰ．第2四半期累計決算概要及び 2019年3月期計画

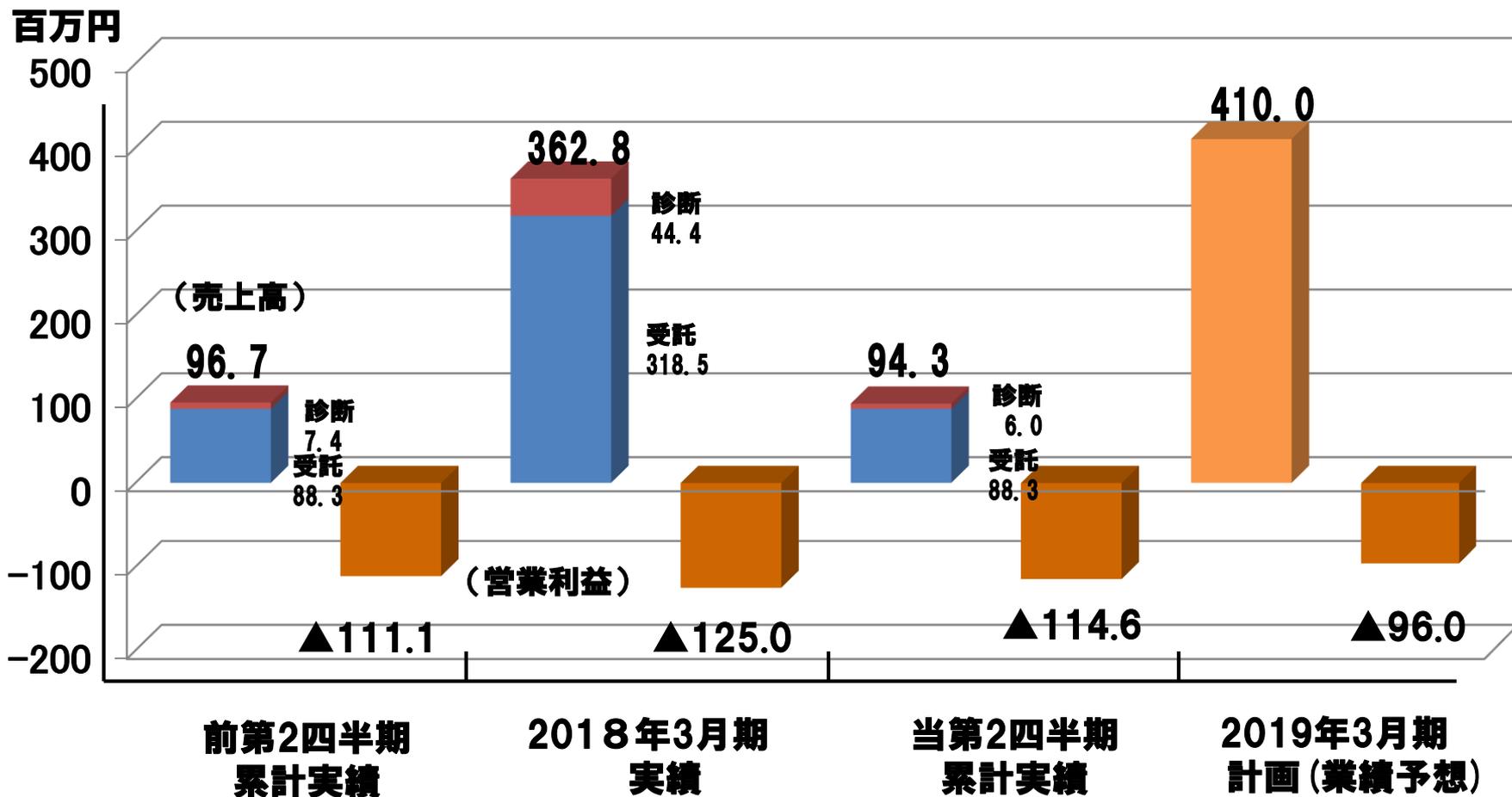
# I-1. 決算サマリー

	前第2 四半期累計	当第2四半期累計			対前年 同期比
		(予想値) (注1)	(実績)	比	
売上高 (百万円)	96.7	—	94.3	—	99%
営業利益 (百万円)	△111.1	—	△114.6	—	—
経常利益 (百万円)	△110.9	—	△114.5	—	—
当期純利益 (百万円)	△111.4	—	△115.9	—	—
研究費 (百万円)	24.8	—	34.1	—	137%
総資産 (百万円)	378.5	—	257.9	—	68%
純資産 (百万円)	307.0	—	183.8	—	60%
発行済株式の総数 (株) (注2)	4,237,606	—	4,237,606	—	100%
1株あたり純資産額 (円)	72.45	—	43.38	—	60%
1株あたり当期純利益 (円)	△26.28	—	△27.35	—	—
営業利益率 (%)	△114.9	—	△121.5	—	—
自己資本比率 (%)	65.1	—	43.3	—	86%

(注1) 2018年3月期において、第2四半期累計期間の業績予想値は公表していない。

(注2) 当社保有の自己株式94株を除く。

# I-2 業績推移



◆ 不採算製品の撤退、構造改革による体制の縮小による収益改善：約800万円/半期

◆ 減資にともなう税金費用の減少：約700万円/半期

◆ EGFR-NGS早期事業化、および次世代開発の投資加速による費用増：約1500万円/半期

# I-3. セグメント区分別売上高

(金額単位:百万円)

項 目		前第2四半期累計		当第2四半期累計		前年比(%)
		金 額	比 率	金 額	比 率	
研究受託	研究受託	20.5	21%	15.9	17%	76%
	DNAチップ解析	41.3	43%	44.6	47%	108%
	次世代シーケンス解析等	26.5	28%	27.8	29%	105%
研究受託事業計		88.3	92%	88.3	94%	100%
診 断 事 業 計		7.4	8%	6.0	6%	81%
売 上 高 合 計 (注)		95.7	100%	94.3	100%	99%

(注) 当社は、公的組織を顧客としており、事業の性質上、売上高が第4四半期に集中

## 【研究受託事業】

受託事業のメインであるDNAチップ解析は前年比108%、次世代解析等は前年比105%

## 【診断事業】

前年比81%で終了した。(ただし、大型案件の受注があり、受注高は前年比833%を達成。)

売上計上までにタイムラグがあるため、今期末及び来期に寄与

研究受託事業の高収益化 +

診断事業の立ち上げ  
(がんDNAコンパニオン、  
リウマチ、うつ診断)

黒字化と成長による  
企業価値の向上

## EGFR-NGSの事業化加速

- ✓ NGSの取り扱いに関するレギュレーションに関する取り決めへの対応のため、当初予定していた今年中の薬事申請目標を、今年度中の薬事申請目標に後ろ倒し。
- ✓ 実験等々は順調に進んでおり、今年度の可能な限り早い段階での申請を実現する。

## 研究受託事業のシェア拡大

- ✓ DNAチップ解析受託のトップシェア実現(量的な拡大)
- ✓ 顧客にとって価値ある次世代シーケンスサービスのシェア拡大

## 次世代開発案件

- ✓ EGFR-NGSに続く、がんパネル診断サービス開発
- ✓ リウマチチェックの先進医療化
- ✓ うつ病チェック、アルツハイマーチェックの技術開発加速

# Ⅱ. 今後の研究開発について

ライフサイエンス分野の診断ツール開発を通じ、  
誰もが健やかに暮らせるための予防医療に貢献します



診断

リウマチチェック3、MammaPrint、  
免疫年齢、EGFR-NGSチェック、  
消化器がん検査



受託サービス

マイクロアレイ、次世代シーケン  
ス、リアルタイムPCR、デジタル  
PCR、C3チェックサービス



取扱製品

ハイブリ先生、iRIS、Tbone EX Kit



研究開発

DNAチップ研究所の研究内容はこ  
ちら

## Ⅱ-1. DNAチップ研究所の特徴

---

- ◆ 核酸(ゲノムDNA, RNA)の測定技術・生物学的な測定意義について豊富な知識と経験をもつ
- ◆ 臨床医師との豊富な共同研究実績がある
- ◆ 自社における独自の研究開発を行う

核酸(ゲノムDNA, RNA)を中心とするバイオマーカー研究



創造的革新で健康長寿社会へ貢献

病気の診断や薬剤の効果予測  
未病社会のための健康モニタリングサービスを提供

## Ⅱ-2. バイオマーカーの重要性

---

### Precision Medicine 方程式

$$y = f(x)$$

Phenotype

Informatics

Biomarker  
(Omics)



Precision Medicine

## II-3. DNAチップ研究所の開発領域

### EGFR-NGS Check

肺癌

血中浮遊DNAの  
体細胞変異の検出  
(抗癌剤の薬剤応答  
予測)

DNA  
チェック

再生医療支援事業  
aCGHによる  
細胞の品質評価

C3  
C3 チェックサービス  
aCGH for Cultured Cells Check Service

### リウマチチェック<sup>3</sup>

関節リウマ  
チ薬剤効  
果予測

加齢  
(免疫  
年齢)

アルツ  
ハイ  
マー病

うつ病

ストレス  
チェック

神経  
膠腫

肥満

疲労

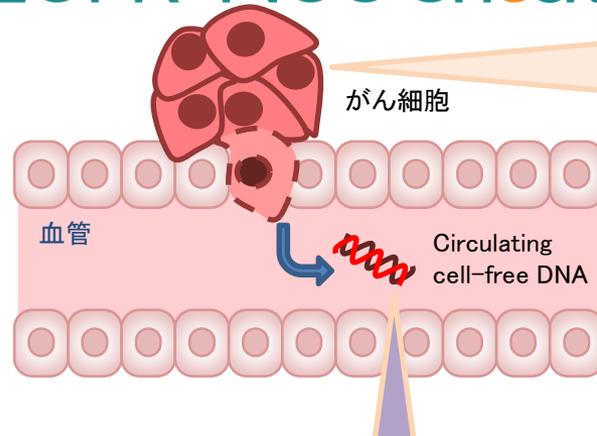
大腸  
癌

RNA  
チェック

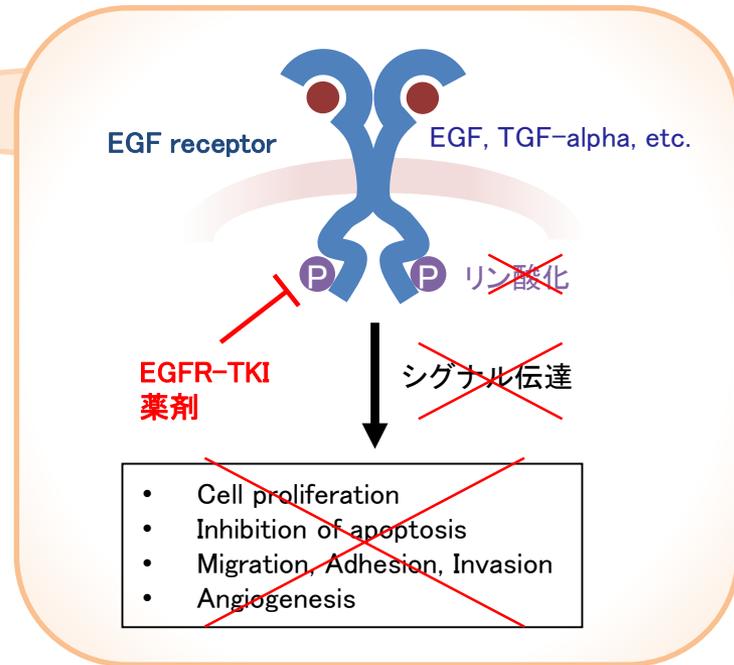
# Ⅱ-4-①. EGFR-NGS チェック

## 血中遊離DNAを用いた体細胞変異検出

### EGFR-NGS Check



癌細胞の中の遺伝子変異の有無を、血中のcell-free DNAを次世代シーケンサーで解析することにより検出する  
→ 侵襲的なバイオプシの必要がない



#### 本サービスの特長

血液を用いた検査:

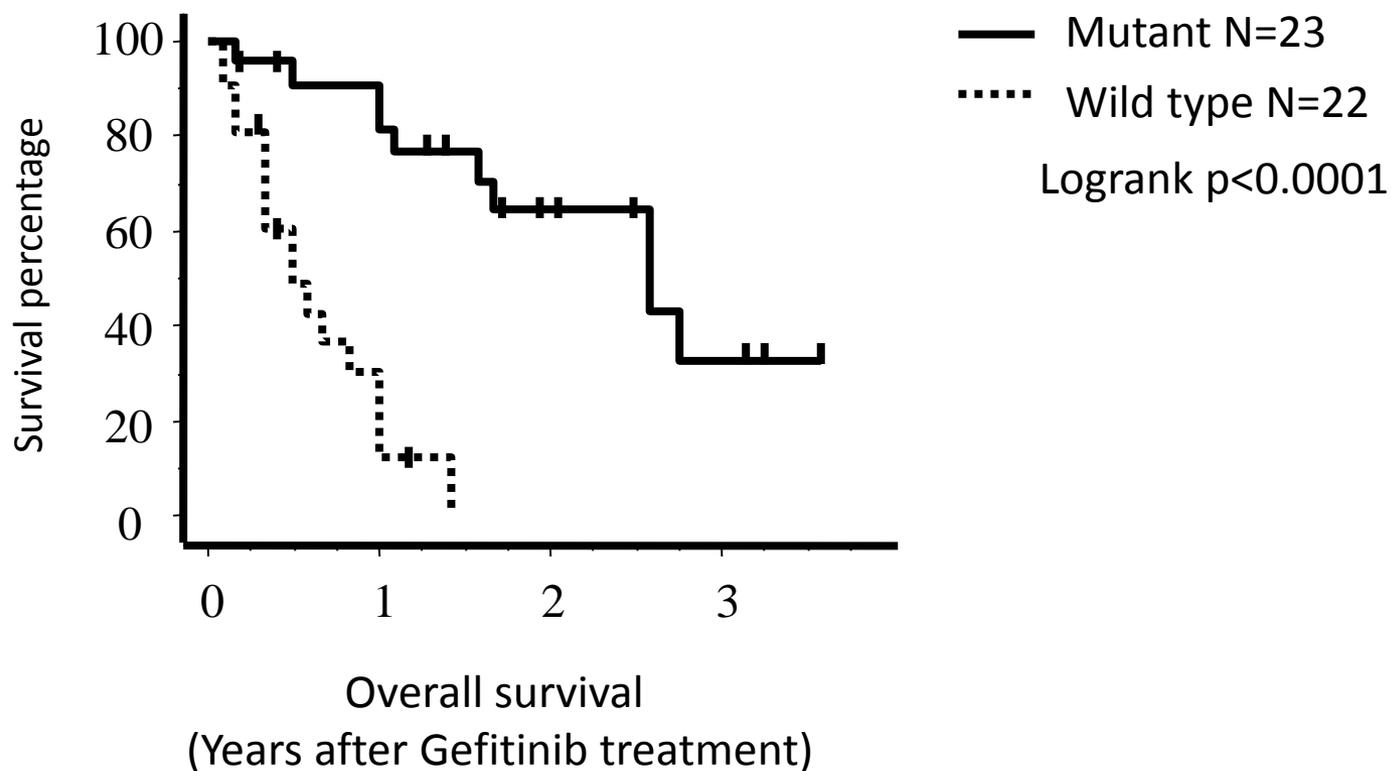
低侵襲的なEGFR-TKI薬剤選択および病態モニタリングが可能となります。

超並列半導体シーケンサーを用いた検査:

多量のDNA配列を決定することで高感度の検査を実現します。

※本サービスは、大阪国際がんセンターとの共同研究の成果に基づいています。

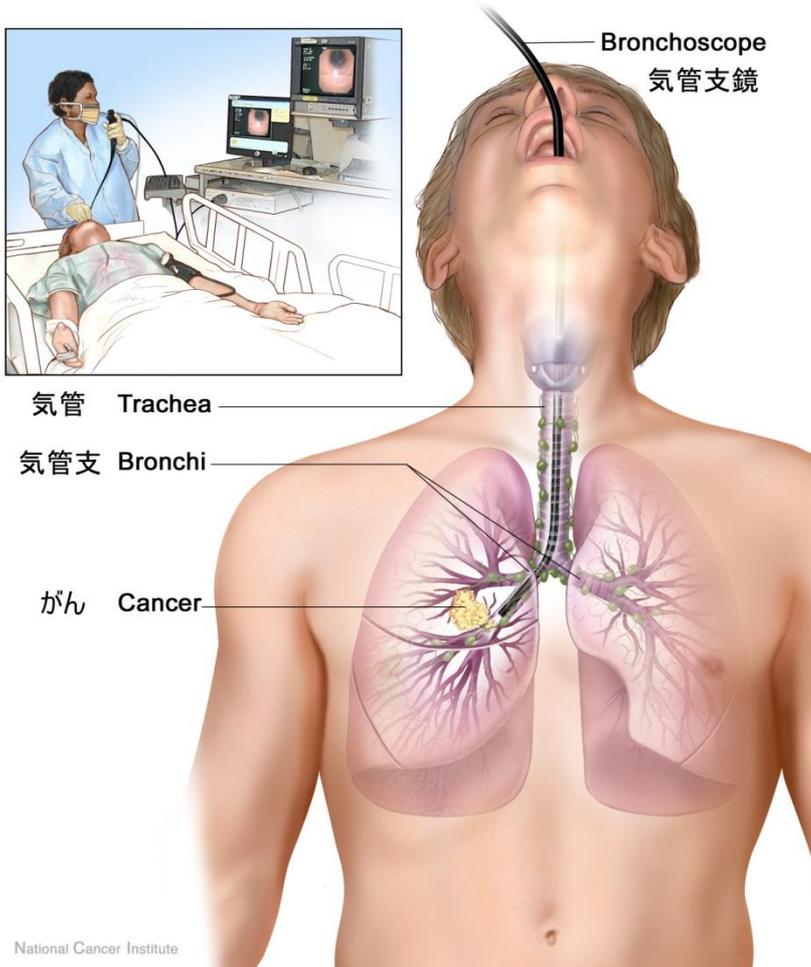
## Ⅱ-4-②. EGFR-TKIに対するEGFR変異の効果



(大阪府立成人病センター)

# EGFR-NGS チェック

## Ⅱ-4-③. 肺生検の難しさ



気管支鏡



CTガイド下生検

(欧米では開胸手術で生検を行うことも多い)

肺癌は他臓器より生検が難しい  
転移再発例や頻回検査は不可能な  
ケースが多い

## Ⅱ-4-④. 肺癌におけるリキッドバイオプシーの有用性

---

- 低侵襲
- 変異型に対する薬剤が存在
- モニタリング機能
  - 病勢モニタリング
  - 耐性変異
  - 薬剤効果

# EGFR-NGS チェック

## Ⅱ-4-⑤. EGFR変異測定工程

測定前プロセス(プレアナリシス)

測定プロセス

工程

検体保存

核酸抽出

精製

前処理

検出



①採血  
←5mL)

②血漿を分離して  
遊離DNAを抽出

③EGFR遺伝子を  
PCR増幅

④NGSによる  
高速配列解析

⑤結果の  
レポート

### 参考文献

Kukita Y, Uchida J, Oba S, Nishino K, Kumagai T, Taniguchi K, Okuyama T, Imamura F, Kato K.  
PLoS One. 2013 Nov 21;8(11):e81468.

Kukita Y, Matoba R, Uchida J, Hamakawa T, Doki Y, Imamura F, Kato K.  
DNA Res. 2015 Aug;22(4):269-77.

# EGFR-NGS チェック

## II-4-⑥. EGFR-NGSチェックサービス

### EGFR-NGS Check

血中腫瘍DNAの低頻度変異検出サービス

DiVA-EGFR (digital identification of variant alleles for EGFR) は血中腫瘍DNAを用いて肺癌患者のEGFR遺伝子変異を検出します。

#### 本サービスの概要

- 血液検査によりEGFR遺伝子の変異を検出します。
- 活性化変異であるexon 19欠失、L858R、L861Q、L861R、およびEGFR-TKI耐性変異であるT790Mを検査します。

#### 対象患者

- 非小細胞肺癌 (NSCLC) IIIB~IV期

#### 特徴

- 血液を用いた検査  
低侵襲的なEGFR-TKI薬剤選択的及びモニタリングが可能となります。
- 次世代高速シーケンサーを用いた検査  
多量のDNA配列を決定することで高感度の検査を実現します。

#### ご依頼方法

検査には専用の採血管の入ったキットが必要になります。  
検査をご希望の方は事前にサポートセンターへお問い合わせください。  
※採血後、常温便で24時間以内にお送りください。

### 前向き試験 (288症例) による性能評価 (Uchida et al.2015)

#### 感度 (IIIB-IV)

**72.7% (95%信頼区間 : 60.9 - 82.1)**

#### 特異度 (I-IV)

変異	感度 (%)	(95%信頼区間)
Exon 19 欠失	<b>98.0%</b>	(95%信頼区間 : 88.5-100)
L858R	<b>94.1%</b>	(95%信頼区間 : 83.5-98.6)
T790M	<b>99.0%*</b>	(95%信頼区間 : 94.2-100)

感度 : 血液検体変異陽性症例/生検検体変異陽性症例  
特異度 : 血液検体変異陰性症例/生検検体変異陰性症例

\*長期観察研究 (Kato et al. Sci Rep 2016, 6, 29093) における推奨閾値使用

#### 参考文献

##### ◆ 検査手法に関する論文

Kukita Y, Uchida J, Oba S, Nishino K, Kumagai T, Taniguchi K, Okuyama T, Imamura F, Kato K. PLoS One. 2013 8(11):e81468. Quantitative identification of mutant alleles derived from lung cancer in plasma cell-free DNA via anomaly detection using deep sequencing data.

##### ◆ 前向き試験に関する論文

Junji Uchida, Kikuya Kato, Yoji Kukita, Toru Kumagai, Kazumi Nishino, Haruko Daga, Izumi Nagatomo, Takako Inoue, Madoka Kimura, Shigeyuki Oba, Yuri Ito, Koji Takeda and Fumio Imamura. Clin Chem. 2015 Jul 23. Diagnostic accuracy of noninvasive genotyping of EGFR in lung cancer patients using deep sequencing of plasma cell-free DNA

#### 方法

- ご提出いただいた血液から血中腫瘍DNAを精製します。
- 得られた血中腫瘍DNAが検査可能かを確認します。
- 次世代高速シーケンサーを用いて血中腫瘍DNAに含まれるEGFR遺伝子断片の配列決定を行います。
- 専用の解析アルゴリズムにより、10万リードあたりの異常アレル数をPMスコア (plasma mutation score) として算出します。

#### 解析結果(例)

検査ID	E0001A	性別	女性	年齢	60歳
採血日	2016年10月31日	ステージ	IIIB		
検体受領日	2016年11月1日	EGFR-TKI投与歴	6か月以上		
レポート送付日	2016年11月24日	前治療	手術、放射線治療、化学療法		

結果報告		
変異	PMスコア	判定
Exon 19 Deletion	8	±
L858R	0	-
L861Q	4	-
L861R	0	-
T790M	5	-

+: 陽性  
±: 陽性  
\*: 通常生検試料での確認が望ましい  
-: 陰性

PMスコア : 10万リードあたりの変異アレル数

#### 論文情報



## Ⅱ-5-①. 関節リウマチ生物学的製剤効果予測

※出典:「病院の実力」、読売新聞社

患者数	新規患者数	男女比	発症年齢	生物学的製剤を用いた治療した場合の、患者一人当たりの負担費用
約70万人	約20,000人／年	約7割が女性	30～60歳代が中心	約40～60万円／年

### 【生物学的製剤の登場(2018年:8剤 厚生労働省承認)】

優れた効果

#### 【課題】

- 効果に個人差
- 薬剤の単価が高価

#### 【解決策】

- リウマチチェックによる診断支援情報の提供**
- 医師のために⇒臨床現場で有効製剤の選択を可能とするエビデンスベースの情報提供
  - 患者のために⇒個に最適な投薬を可能とするため、医療費削減とQOLの向上

血液中の遺伝子発現パターンによりどの薬が効くか予測する → リウマチチェック

## Ⅱ-5-②. リウマチチェック～多剤効果予測～

### 概要

関節リウマチ患者の、血液の遺伝子発現情報を用いて、生物学的製剤投与前に、インフリキシマブ、トシリズマブ、アバタセプトの3剤の投与半年後の効果を予測します

### 対象患者

以下の条件を満たす関節リウマチ患者

- メトトレキサート (MTX) 治療により効果が認められなかった方
- 過去に生物学的製剤による治療を受けられたことがない方

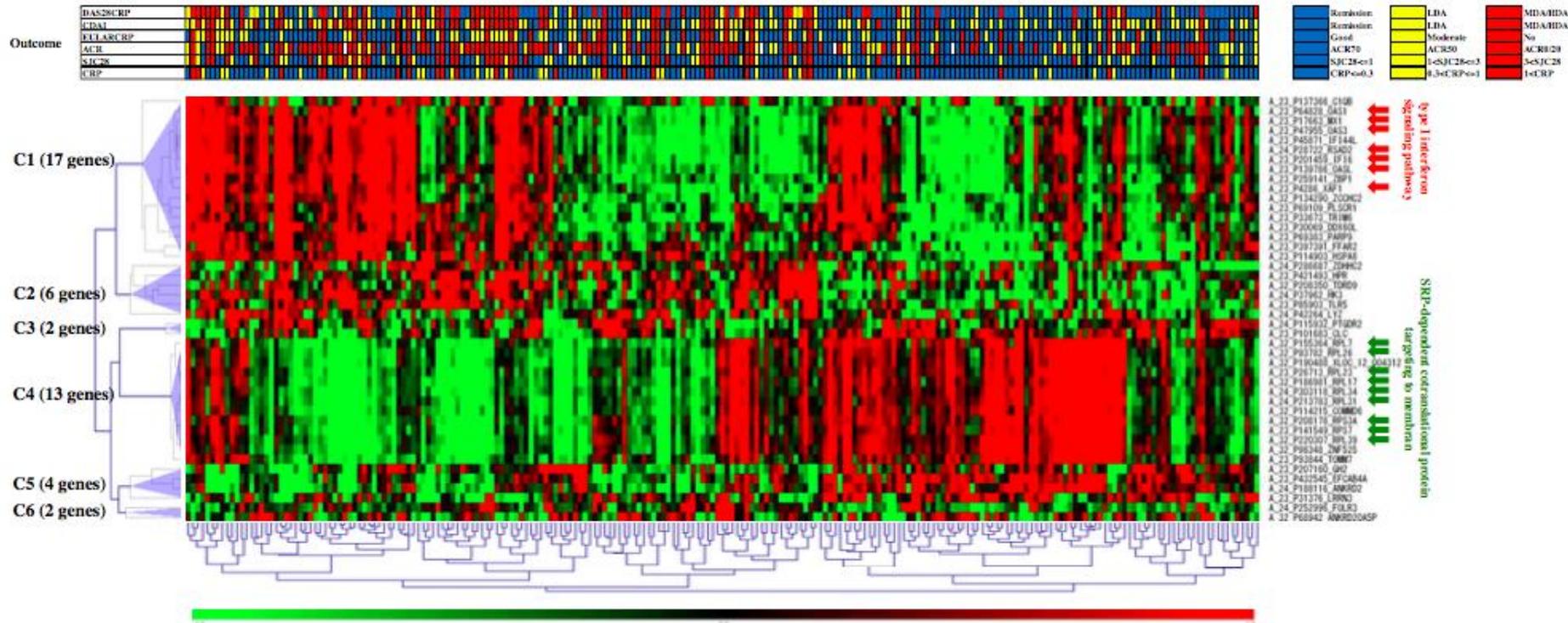
### 特徴

- 病態を“分子的”に捉えて、“客観的”に薬剤効果を予測
- 作用機序の異なる“3つ”の薬剤に対する効果を“一度”に予測

※慶應義塾大学医学部内科学教室リウマチ内科、および 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科との共同研究の成果に基づいています。

# II-5-③. リウマチチェック<sup>3</sup>～研究成果～

慶應義塾大学医学部にて前向き研究中



Arthritis Res Ther. 2016 Jul 19;18:159.

inflammasome genes

B-cell-specifically expressed genes

NK-cell-specifically expressed genes

5薬剤効果予測(リウマチチェック<sup>5</sup>)を開発中  
先進医療化準備中

# Ⅱ-6-①. うつ病関連遺伝子発現マーカー

2016年1月 Nature姉妹誌  
 国立精神・神経医療研究センターと共著

SCIENTIFIC REPORTS

**OPEN** Blood-based gene expression signatures of medication-free outpatients with major depressive disorder: integrative genome-wide and candidate gene analyses

Received: 11 August 2015  
 Accepted: 26 November 2015  
 Published: 05 January 2016

Hiroaki Hori<sup>1,2</sup>, Daimei Sasayama<sup>1</sup>, Toshiya Teraishi<sup>1</sup>, Noriko Yamamoto<sup>1</sup>, Seiji Nakamura<sup>3</sup>, Miho Ota<sup>1</sup>, Kotaro Hattori<sup>1</sup>, Yoshiharu Kim<sup>2</sup>, Teruhiko Higuchi<sup>4</sup> & Hiroshi Kunugi<sup>1</sup>

マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析

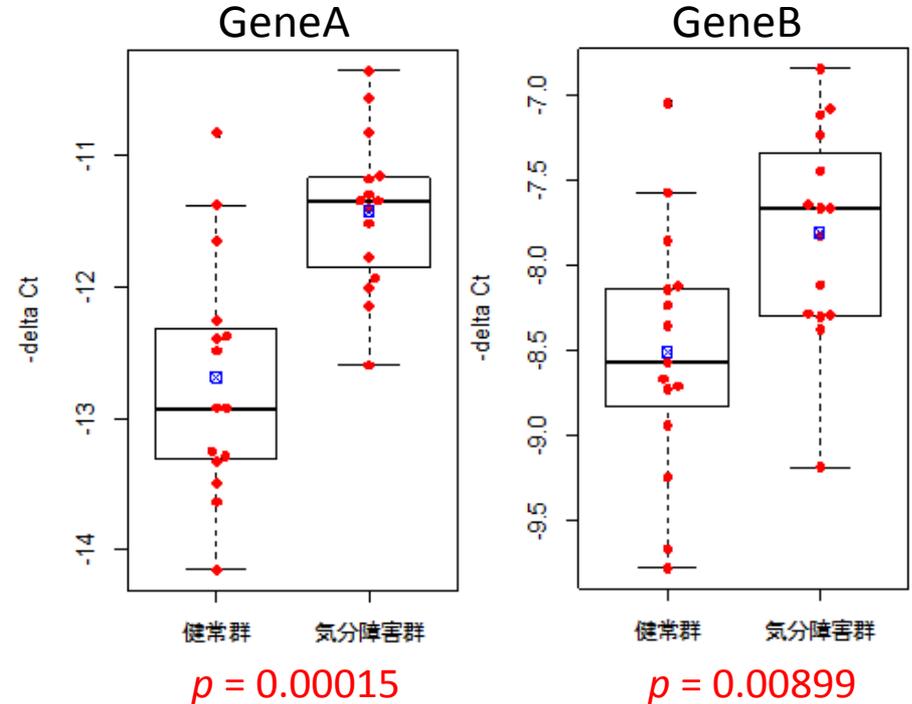


複数遺伝子の相互作用のネットワークを見出した



シナプス伝達に関わる遺伝子群

## qPCR検証実験

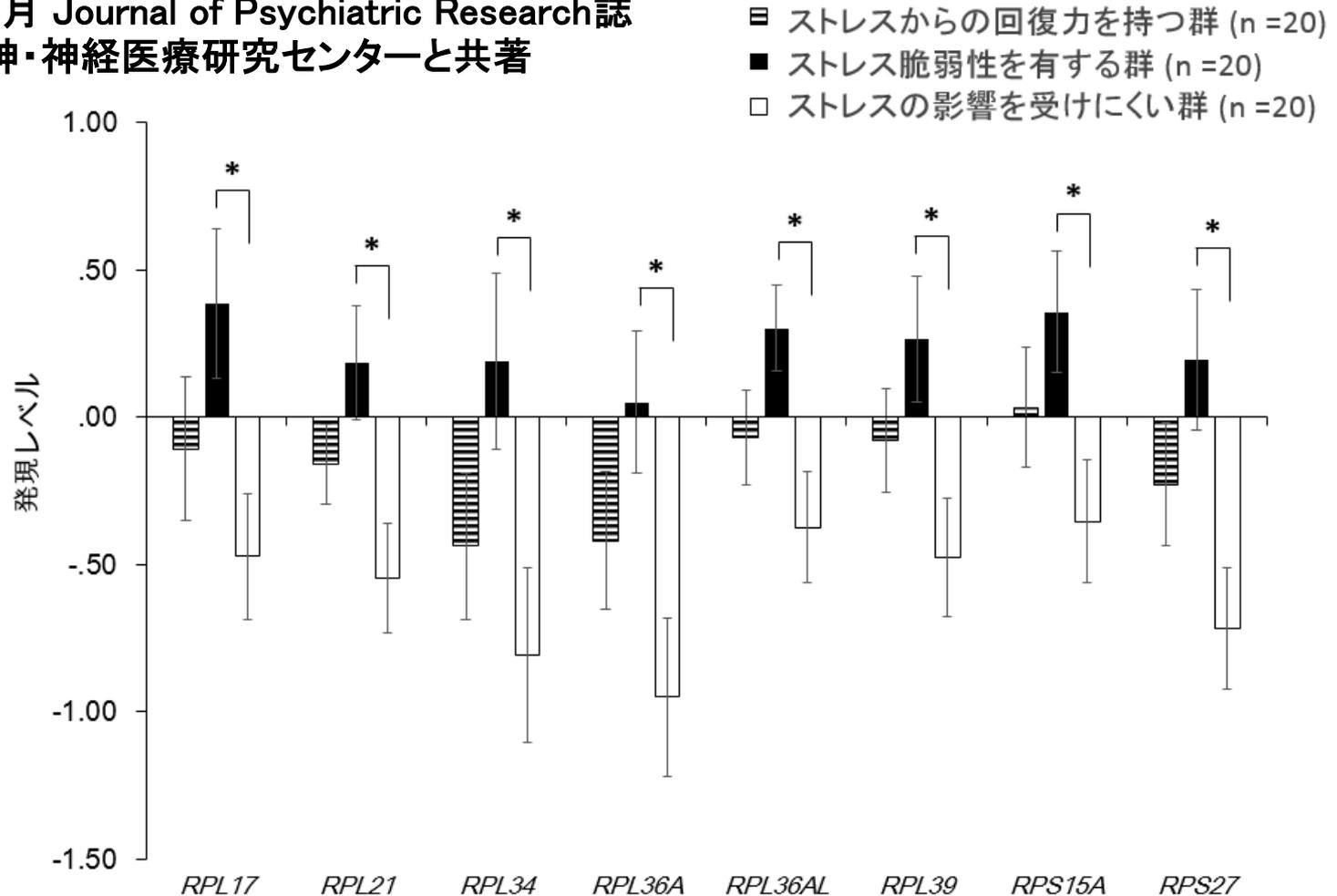


さらに臨床サンプルを収集、検証行う

未治療の気分障害患者でも調査、治療前後の変動があれば、治療の判定方法としても確立できる

## II-6-②. ストレス脆弱性マーカー

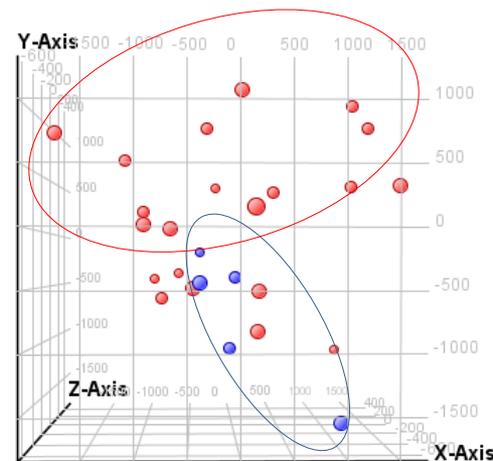
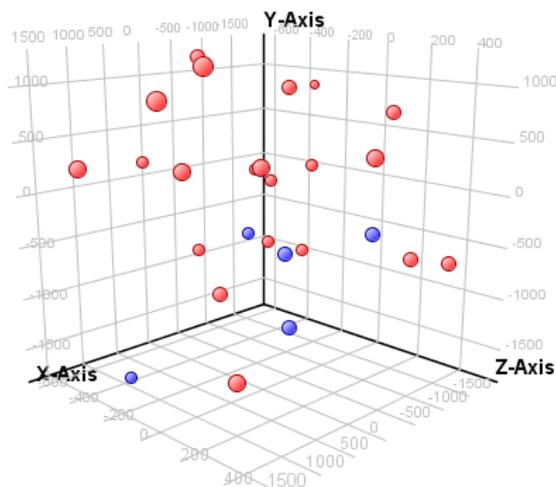
2018年9月 Journal of Psychiatric Research誌  
 国立精神・神経医療研究センターと共著



## Ⅱ-7. 遺伝子発現によるアルツハイマー病の診断

		Alzheimer Disease (AD) N = 21		Cognitive Normal (CN) N = 5	
		AVE±SD	(MIN, MAX)	AVE±SD	(MIN, MAX)
Age	[year]	73 ± 7	(60, 82)	76 ± 4	(71, 82)
Age at Onset	[year]	67 ± 8	(49, 77)	n/a	n/a
MMSE	[score]	18 ± 8	(1, 28)	n/a	n/a
Insulin	[μIU/mL]	6.15 ± 3.62	(1.98, 17.30)	4.96 ± 2.79	(1.30, 8.11)
Total Protein	[g/dL]	7.3 ± 0.4	(6.6, 8.1)	7.2 ± 0.3	(6.8, 7.6)
HDL-Cholesterol	[mg/dL]	63 ± 20	(29, 103)	68 ± 12	(56, 83)
LDL-Cholesterol	[mg/dL]	118 ± 29	(63, 171)	125 ± 16	(105, 143)
Drug	Donepesil	18	85.7%	0	0.0%
	Galantamine	2	9.5%	0	0.0%
	Memantine	10	47.6%	0	0.0%

### 【PCA Score図】

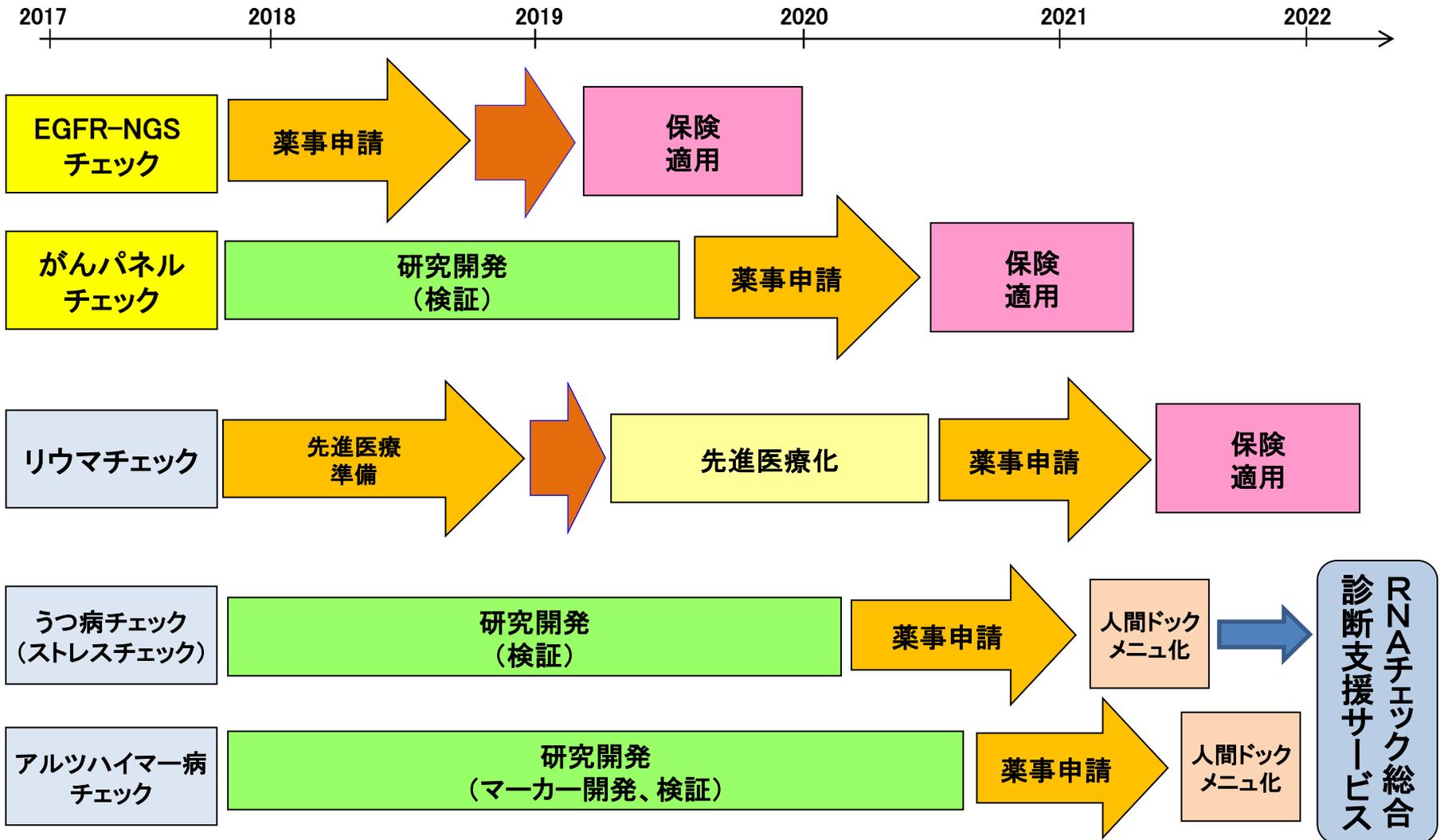


Color by Diagnosis

- Alzheimer
- Cognitive\_normal

PCAによりアルツハイマー病患者の血液遺伝子発現パターンが分類できる

## Ⅱ-8. 診断メニューのスケジュール



## Ⅱ-9. 2018年度 特許・論文発表状況

---

### 特許取得

- i . 関節リウマチ患者に対する抗IL-6受容体抗体治療の有効性予測方法  
2018年6月登録 国立大学法人千葉大学、公益財団法人かずさDNA研究所と共同取得

### 特許出願

- i . 腫瘍細胞で生じた突然変異を高精度に識別する方法  
2018年7月 PCT出願 地方独立行政法人 大阪府立病院機構と共同出願

### 論文発表

- i . FGF23 modulates the effects of erythropoietin on gene expression in renal epithelial cells. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2018 Apr 4;11:125–136  
2018年4月 和歌山県立医科大学と共同発表
- ii . Integrated profiling of phenotype and blood transcriptome for stress vulnerability and depression. J Psychiatr Res. 2018 Sep;104:202–210  
2018年9月 国立精神・神経医療研究センターと共同発表

# II-10. Precision Medicine

$$y = f(x)$$

Phenotype

Informatics

**Biomarker**  
(Omics)



予防医療マーカー



個別化医療マーカー

健康



病気

ライフサイエンス分野の診断ツール開発を通じ、  
誰もが健やかに暮らせるための予防医療に貢献します

ご清聴ありがとうございました



### 診断

リウマチチェック3、MammaPrint、  
免疫年齢、EGFR-NGSチェック、  
消化器がん検査



### 受託サービス

マイクロアレイ、次世代シーケン  
ス、リアルタイムPCR、デジタル  
PCR、C3チェックサービス



### 取扱製品

ハイブリ先生、iRIS、Tbone EX Kit



### 研究開発

DNAチップ研究所の研究内容はこ  
ちら