

ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成

実施予定期間：平成 18 年度～平成 27 年度

総括責任者：千葉 喬三（岡山大学長）

協働機関：日東電工テクニカルコーポレーション、
（株）林原生物化学研究所、イーピーエス
（株）、タカイ医科工業（株）、オンコリス
バイオフーマ（株）、（株）ピークル、（株）
バイオサイエンスリンク

I. 概要

岡山大学の異分野融合シーズを基盤として協働機関とともに、細胞レベルでの分子イメージングから、ナノ・バイオテクノロジーの融合によるヒトに優しい標的医療を実現する。1) 産学官連携学内特区：ナノバイオ標的医療イノベーションセンターを設置する。2) 主に癌に対する標的医療として治療遺伝子や薬物運搬のための高薬効・低副作用ナノバイオ DDS キャリアを開発する。3) 物理エネルギー併用による標的性の飛躍的向上と相乗的治療効果を図る。4) 生体分子イメージングにより標的化マテリアルの動態観察を実現し、標的性の評価とともに、癌の転移や超早期診断に応用する。5) 次世代を担う融合的バイオ研究者・技術者を実務を通して育成する。

1. 機関の現状

岡山大学は、大学規模と学生数において、中国四国地方の国立大学として屈指の総合大学であり、全ての教育研究分野を備えた 11 学部を擁し、大学院に関しては全学部修士課程ならびに博士課程が設置され、大学院生を含んで学生数は約 13,000 人に達するバランスのとれた総合大学である。特に、本拠点化構想の中核となる岡山大学大学院医歯薬学総合研究科は、平成 17 年 4 月より医歯学総合研究科（平成 13 年設置）に薬学系を統合し、全国でも類をみない医学、歯学、薬学からなる「生命科学系統合大学院」となっている。一方、岡山大学医学部附属病院は、肺移植を中心に世界でもトップクラスの臨床成績を誇る臓器移植の実施や遺伝子治療、細胞治療などの高度先進バイオメディカル医療の実績を有する。特に、遺伝子治療では厚生労働省で承認された複数の癌に対する遺伝子治療臨床研究（肺癌、前立腺癌）プロトコルを有し、既に 2 つのプロトコルを完遂した国内唯一の機関である。平成 15 年

度には遺伝子・細胞治療センター（省令施設）が設立され、遺伝子治療、細胞治療、バイオ人工臓器などの領域で、cGMP (Current Good Manufacturing Practice) に準拠して、院内で GMP 標品を調整することのできる数少ない施設である。

また、医歯学と工学の融合研究を推進するために平成 16 年度から医歯工学先端技術開発センターを設立して共同研究を活性化してきた。平成 17 年 4 月より工学・理学・農学部系の統合大学院である自然科学研究科の発足により、両研究科での学際的融合領域における共同研究・共同開発を加速させる機運が高まったところである。二つの研究科には多くのバイオテクノロジー研究者がそれぞれの分野で活躍しており、境界領域を融合させ、基礎研究から実用研究までの移行を効率的に行う体制と能力を有している。

今回の先端融合領域イノベーション創出拠点の形成プログラムには、異分野融合による次世代医療の創出として、「ナノバイオ標的医療の融合的創出」を目指し、医歯薬学総合研究科と自然科学研究科との融合プロジェクトとして全学を挙げて提案したい。また、協働機関も「医薬基礎研究」「ナノバイオ」「創薬」「医療」「臨床治験」「バイオ教育」という領域で先進的な取り組みを実施している機関であり、効率的で真摯な協力関係の構築が可能と判断される。

2. 拠点化の対象とする先端融合領域及び研究開発

岡山大学における医歯薬学総合研究科と自然科学研究科との学際的融合シーズの成熟度と将来の発展性から判断して、「細胞レベルでの標的機能分子のイメージングから、ナノ・バイオテクノロジーの融合による標的化マテリアルと多機能化細胞によるヒトに優しいナノバイオ標的医療の創出」を、複数の異分野協働機関とともに実現する先端融合領域に選定して研究・開発をすすめる。主に癌を対象とし今後の 10 年間で実際の医療へと展開していくために、種々の成熟段階にある技術シーズをトランスレーショナル・リサーチをとおして、臨床開発部門での臨床試験につなぐ流れをシステム化し、ナノバイオ標的医療開発の国際的拠点として新産業の創成、先端融合研究開発人材の育成を目指す。

21 世紀型医療として、超高齢化社会の進展や個人の価値観の多様化などによる社会環境の変化に伴い、従来の包

括的・画一的な医療とは異なるよりきめ細かい“個の医療”が要求されてきている。すなわち、個々人の疾患病態を把握した上で、標的分子を定めた、より科学的根拠に基づく医療が望まれている。近年のヒトゲノム解析をはじめとする生命科学技術の発展により、疾患病態の分子レベルでの解析が急速に進展してきており、それらの基礎研究の成果を臨床的治療に応用する、いわゆる先端医療あるいは次世代医療の実施が概念的には可能となってきた。今後のポストゲノム時代において、個々の遺伝子に関するフィジオーム的研究や個人の疾患病態の迅速な解析技術開発が進むにつれ、遺伝子・再生医療に代表される次世代医療のより速やかな臨床的展開が期待される。

最新のナノテクノロジーやバイオテクノロジー技術は、無毒化した微生物の構造体や遺伝子改変体を用いた新しい生物製剤の開発を可能としてきた。また、Chemical biologyを基盤として化学合成された担体を用いた機能分子の動態を解析する分子イメージング研究も積極的に進められてきている。疾患の原因遺伝子とともにこれらの機能分子は、標的分子の認識機構や多彩な機能を付加する事で、より有効な薬剤となる可能性を秘めている。特に、「標的化」技術は、最大の効果と最小の副作用を実現する「人に優しい」薬剤や治療法の研究・開発に不可欠である。しかし、その製造工程は従来の創薬とは異なり、特殊な製造技術や精製過程、またバイオハザードの環境への影響を考慮した製造施設や治療環境などが必要となる。さらに、生物製剤の製造・精製や臨床的な治療を担当する人材も、従来の一般技術者や研究者、医療従事者と異なる知識と訓練が求められる。

本拠点では、ナノバイオ標的医療の融合的創出という観点において、既に岡山大学の保有する様々な開発段階にあるシーズを、トランスレーショナル・リサーチの拠点として附属病院内で先端医療工場として稼働している「遺伝子・細胞治療センター」を中核として、新たに組織構築する「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」で、協働機関とともに融合的に発展させる。

3. 拠点化構想の内容

岡山大学医学部・歯学部附属病院内の「遺伝子・細胞センター」を中核として、産学官連携学内特区「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」を組織し、岡山大学医歯薬学総合研究科と自然科学研究が保有する様々な開発段階にあるナノバイオ標的医療の技術シーズを協働機関とともに融合的、飛躍的に進展させる。あらたな創薬・医療技術の創出は、臨床領域におけるトランスレーショナル・リサーチをとおしてのみ実現可能であり、基礎研究と臨床応用の可能な日本の大学医療機関において先端融合領域として機動的に取り組む仕組みを作ることしか、本邦が国際競争に勝てる可能性はないと判断される。本拠点で

は基礎開発部門から臨床開発部門までシームレスに移行するシステムを構築する。人材育成・開発管理部門を独立して設置して、人にやさしい薬剤と医療の創成を図るとともに、次世代を担う融合的バイオ研究者・技術者を実務とあわせて育成し、国際的に競争力を有し、継続的に新しい医療を創出する拠点とする。

4. 具体的な達成目標

a. 3年目における具体的な目標

「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」の知的財産管理部門を含めた運営体制を整備し、継続的かつ円滑な産学連携を確立する。また、人材育成カリキュラムを完成し、企業の開発担当者を含めた定期的なディスカッションやレクチャーの提供により、「創薬」に向けた実務の全体像が見えるような教育環境を構築する。実際に新たな人材を教育し、協働企業も含めた評価機能を充実させ、教育プログラムにフィードバックできるシステムを作る。さらに、先行するプログラムである難治固形癌に対するウイルス製剤の初期臨床試験を終了するとともに、発展させるシーズの少なくともひとつは探索的臨床研究（TR）の段階に進める。また、育成するナノバイオシーズを中心に融合的基盤研究を進める。

b. 7年目における具体的な目標

創薬事業および人材育成事業を含めた「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」全体のシステムの円滑な稼働を実現する。新たに開発された複数のシーズを基礎開発部門から臨床開発部門でのTRの段階に到達させる。また、開発した人材育成プログラムを有機的に稼働させる。

c. 実施期間終了時における具体的な目標

「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」が日本における医療創薬イノベーションを担える大学内の自立した産学連携学内特区として運営できる体制を確立する。また、国内外のナノバイオ技術シーズの展開を支援するとともに、人材育成システムの汎用性を確保し、人への応用を目的とする医・薬・食・農等の健康産業分野へ開放し、国際的な情報発信と積極的な人材交流を推進する。

5. 実施期間終了後の取組

欧米では、大学附属の臨床試験推進機構が、実績を積み重ねた上で大学から独立し、企業体制のもとに研究機関発の開発途上の薬剤から製薬企業の新規薬剤まで、様々な臨床試験を請け負うシステムが多く存在している。しかし、本邦にはこのような組織は存在せず、これはまさに本調整費の実施期間の後に当該「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」が目指すべき姿と言える。

岡山大学発のナノバイオ標的医療シーズの研究開発の継続とともに、実績をもとにして共同研究や産学連携の枠を広げて新規医療シーズの開発に関わる技術提供や臨床試

験の推進を受託することも可能と判断される。化学製剤や生物製剤に特化することで、速やかな臨床展開を期待する研究機関や製薬企業にとって適正な委託費を設定することも可能となり、「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」の円滑な運営の財政的基盤の確立につながるものと判断される。また、実施期間中に取得した知的財産に基づくロイヤリティーも期待される。これらの経済的基盤を背景として育成した人材の派遣や育成カリキュラムと一体化したサポートシステムを構築して他の研究機関や企業の「創薬」を積極的に支援する国際的拠点として、アジアを中心に自立して展開していくことを目指す。

6. 期待される波及効果

本拠点化構想による「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」の設置と育成プログラムの確立により、他の研究機関における先端医療開発にも大きく貢献することが期待される。すなわち、「創薬」を目指した医薬品開発を総合的に理解でき、さらにそれぞれの開発段階に特化した研究技術や手法を習得した人材が育成されるため、他の研究機関に受け入れられた場合も、迅速にそのような研究環境を整備し、研究を開始することができると思われる。

将来的には、中国四国の生命科学・医療分野での中核拠点として、他の研究機関からの依頼を受けてGMP製造を行うことができれば、岡山大学で開発された研究シーズのみではなく、幅広い先端医療開発の推進に貢献できることになる。さらに、岡山大学の関連病院を含めた臨床試験のためのネットワーク構築により、極めて初期段階にある他の研究機関の先端医療の探索的臨床研究も請け負うことができると期待される。

また岡山県、岡山市などの官、株式会社林原生物化学研究所に代表される地域の創薬・医療企業、そして岡山大学からより多く生み出される大学発バイオベンチャーの連携が、本拠点化構想により、今一層進むことが期待でき、地域における次世代新産業創出、拡がりのある創薬・医療分

野における雇用の創出が現実のものとなる。

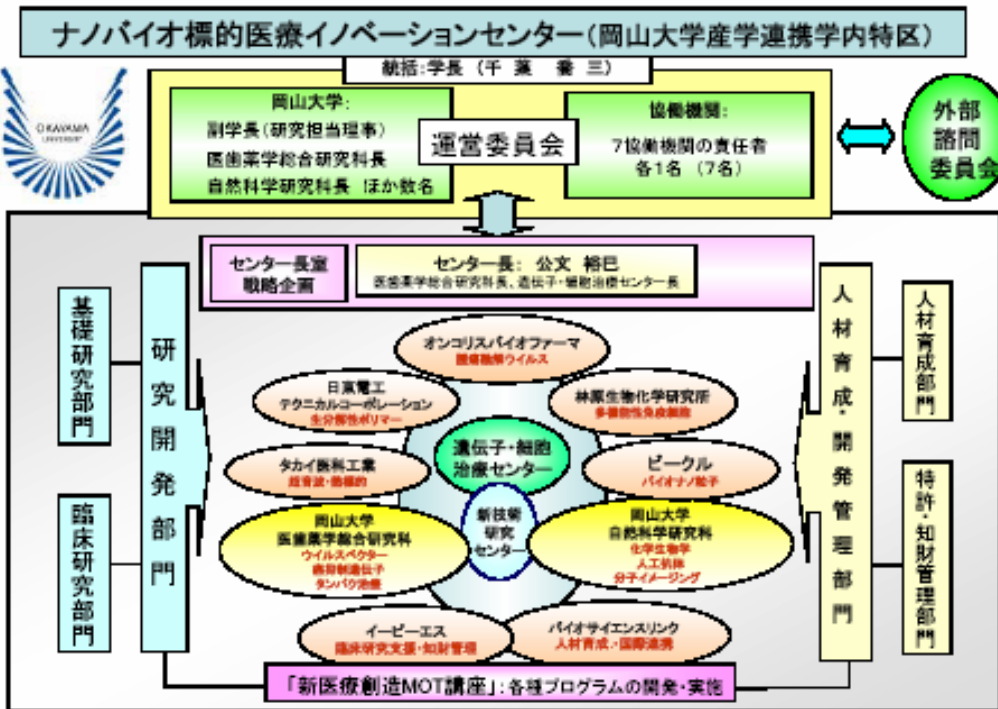
本ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点は、全体としては非常に幅広い創薬・医療の全体像を捕らえながらも、ヒトに優しい「ナノバイオ標的医療」として、その方向性を明確化し、戦略的にすすめることで、当該分野のアジアでの中核拠点の形成が実現可能となる。

7. 実施体制

システム改革の実現の有無を左右するもっとも大きな要素は、構想推進時に出てくるであろう産業界からの要請を速やかに審議し、明確な達成目標と戦略をもってトップダウンで決定できる意思決定体制の構築の有無に依存している。当該拠点構想においては岡山大学長の指揮下に機動性のある運営委員会を設置して、センターを岡山大学における「産学官連携特区」として、運営の独自性を確保する。

運営委員会は、研究担当副学長、医歯薬学総合研究科長、自然科学研究科長など学内委員に加えて、協同機関の各責任者で構成する。なお、運営委員会の運営規則に関しては運営委員会で別に定める。また、外部の有識者による諮問委員会を設置し、運営委員会とは異なる立場から、センターの健全な育成を支援する。協働企業は、本「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」の最高決定機関である「運営委員会」に直接参画し、協働研究開発・人材育成事業の課題、企業が研究資源を継続的に提供しやすくするための規則の検討、共同開発の各段階における知財の按分、創出知財の共同事業展開手法などの検討・審議を求めることができる。この委員会は、構想の長期性に鑑み、企業ニーズを十分に組み、構想の最終的な実現に向けて、尽力することを使命とする。このような実施体制のもとシステム改革を推進することで拠点形成化は実現するものと考えられる。また、機動性の高い戦略企画を立案して実行するためにセンター長室を設置して、研究開発部門と人材育成・開発管理部門の円滑な運営を図る。

ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成:実施体制



氏名	所属部局・職名	当該構想における役割
千 葉 喬 三	岡山大学長	総括責任者
公 文 裕 巳	大学院医歯薬学総合研究科・教授	イノベーションセンター長 (実務担当責任者)
松 井 秀 樹	大学院医歯薬学総合研究科・教授	基礎研究部門長 (医歯薬学総合研究科担当)
那 須 保 友	大学院医歯薬学総合研究科・准教授	基礎開発部門、臨床開発部門、人材育成部門での研究開発
藤 原 俊 義	医学部・歯学部附属病院 准教授	基礎開発部門、臨床開発部門、人材育成部門での研究開発
富 澤 一 仁	大学院医歯薬学総合研究科・准教授	基礎開発部門、人材育成部門での研究開発
賀 来 春 紀	医学部・歯学部附属病院 助教	基礎開発部門、臨床開発部門、人材育成部門での研究開発
梅 村 晋一郎	東北大学・工学研究科・教授	基礎開発部門、臨床開発部門での研究 (物理エネルギーの併用)
宍 戸 昌 彦	大学院自然科学研究科・教授	基礎研究部門長 (自然科学研究科担当)
大 森 齊	大学院自然科学研究科・教授	基礎開発部門、人材育成部門での研究開発
妹 尾 昌 治	大学院自然科学研究科・教授	基礎開発部門、臨床開発部門、人材育成部門での研究開発
許 南 浩	大学院医歯薬学総合研究科・教授	基礎開発部門、人材育成部門での研究開発
近 藤 英 作	大学院医歯薬学総合研究科・准教授	基礎開発部門、臨床開発部門、人材育成部門での研究開発

8. 各年度の計画と実績

a. 平成 18 年度

・計画

「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」を設置す

る。人材育成のためのシステム開発に着手する。標的医療を実現するための各種シーズの開発を行う。分子イメージング手法の開発と評価システムの構築に着手する。新たな融合的シーズの育成に着手する。

・実績

(1) ナノバイオ標的医療イノベーションセンターの設置

委託研究事業の初年度における拠点形成として産学連携学内特区:ナノバイオ標的医療イノベーションセンター (ICONT) を設置するとともに運営委員会、外部諮問委員会を開催した。また、10月24日には「産学連携シンポジウム」として「次世代先端医療の創出と産学官連携～ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成～」を開催した。

(2) 標的医療の開発

発展させるべきシーズとしてのREIC/Dkk-3遺伝子発現アデノウイルスベクターによる抗腫瘍効果の確認、安全性の確認をした。REIC/Dkk-3機能ドメインをつきとめ特許出願を行った。(2006年10月国内出願「REIC/Dkk-3遺伝子の部分断片及び核断片を含むがん治療薬」・特願2006-289040) 育成すべきシーズについても研究が推進され所定の成果が得られた。

(3) 分子イメージングの開発

新しい in vivo imaging system (IVIS200) を導入し(平成18年12月)、発光イメージングによるモデル実験を新たに拠点として整備したアニマル画像センター(動物資源部門内に設置)において実施し治療効果の可視化に成功した。同様に、新たに拠点として整備した細胞・分子画像センター(新技術研究センター内に設置)において開発中のイメージング手法を検証した。

(4) 融合的基盤研究

高エネルギー高密度焦点式超音波治療装置 (high energy HIFU) を改造し低エネルギー高密度焦点式超音波治療装置 (low energy HIFU) として使用するべく装置の調整を実施した。特に以下の研究を実施することを目的とした種々の仕様調整を実施した。

(a) 低エネルギー高密度焦点式超音波治療装置 (low energy HIFU) による遺伝子導入効率向上の検証 (In vitro)

(b) 低エネルギー高密度焦点式超音波治療装置 (low energy HIFU) による遺伝子導入効率向上の検証 (In vivo)

(5) 人材育成

寄附講座である MOT 講座を開設し創薬の一連の流れを理解し、研究に生かせるように e-learning のプログラムを開発した。

(6) 委員会

研究活動の円滑な推進を図るために研究運営委員会を3回(10月24日、12月15日、2月16日)開催した。

当該課題における責任を有する機関として研究を統括し、各参画機関と連携して研究を推進した。また、外部有識者による諮問委員会を1回(10月24日)開催し、イノベーション創造拠点の形成に向けた研究の方向性等について検討を行った。

b. 平成19年度

・計画

「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」の運営体制を整備し、継続的かつ円滑な産学連携について検討を行う。また、人材育成カリキュラムを作成し、実際に新たな人材教育を試行する。先行するプログラムである難治固形癌に対するウイルス製剤の初期臨床試験に着手する。また、育成するナノバイオシーズを中心に融合的基盤研究を進める。

c. 平成20年度

・計画

「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」の知的財産管理部門を含めた運営体制を整備し、継続的かつ円滑な産学連携を確立する。また、人材育成カリキュラムを完成し、企業の開発担当者を含めた定期的なディスカッションやレクチャーの提供により、「創薬」に向けた実務の全体像が見えるような教育環境を構築する。実際に新たな人材を教育し、協働企業も含めた評価機能を充実させ、教育プログラムにフィードバックできるシステムを作る。さらに、先行するプログラムである難治固形癌に対するウイルス製剤の初期臨床試験を終了するとともに、発展させるシーズの少なくともひとつは探索的臨床研究 (TR) の段階に進める。また、育成するナノバイオシーズを中心に融合的基盤研究を進める。

d. 平成24年度までの計画 (平成21-24年度の計画)

・計画

創薬事業および人材育成事業を含めた「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」全体のシステムの円滑な稼働を実現する。新たに開発された複数のシーズを基礎開発部門から臨床開発部門でのTRの段階に到達させる。また、開発した人材育成プログラムを有機的に稼働させる。

e. 平成27年度までの計画 (平成25-27年度の計画)

・計画

「ナノバイオ標的医療イノベーションセンター」が日本における医療創薬イノベーションを担える大学内の自立した産学連携学内特区として運営できる体制を確立する。また、国内外のナノバイオ技術シーズの展開を支援するとともに、人材育成システムの汎用性を確保し、人への応用を目的とする医・薬・食・農等の健康産業分野へ開放し、国際的な情報発信と積極的な人材交流を推進する。

9. 年次計画

項目	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
●拠点化構想					
a.研究開発拠点化構想					
(1) 生分解性ポリマー	← 高導入効率ポリマーの開発 85	11		臓器特異的ポリマーの確立	
(2) バイオナノカプセル	← 臓器特異的バイオナノカプセルの開発 29	16		バイオナノカプセルによる癌治療の臨床研究	
(3) 微生物由来の生物製剤	← 武装化腫瘍融解ウイルスの基礎開発 45	25		武装化腫瘍融解ウイルスの癌治療の臨床研究	
(4) 次世代細胞治療	← 多機能免疫細胞の効能検査 52	6		多機能免疫細胞治療の臨床研究	
(5) 人工抗体作成システム	← タンパク質の細胞内進化, 人工抗体の開発 3	4		人工抗体の大量生産法の確立	
(6) 蛋白質セラピー	← タンパク質細胞内導入法の高機能化 36	31		蛋白質セラピーの基礎研究	
(7) 分子イメージング	← 蛍光タンパクの細胞内の発現 6	67		診断, 治療用蛍光性バクターの開発	
(8) 融合的基盤研究	← 新たな標的シーズの探索, 基盤研究 86	33		基盤研究の発展, 臨床研究	
(9) 人材育成拠点化構想 創薬に関わるプログラムの開発, 実証	← プログラムの開発, 実証 19	23		開発を通じた実務教育	
(10)産学連携にかかわるプログラムの 開発, 実証	← プログラムの開発, 実証 40	11		ケーススタディを通じた実務教育	
(11) 成果発表	← 成果発表 (Web, シンポジウム) 2	2		成果発表 (Web, シンポジウム)	
●調整費充当計画	186 百万円	229 百万円			
総計	472 百万円				
うち調整費分	255 百万円				

項目	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度
●拠点化構想					
a. 研究開発拠点化構想					
(1) 生分解性ポリマー		臓器特異的ポリマーの確立	癌治療の臨床研究、治療		
(2) バイオナノカプセル		バイオナノカプセルによる癌治療の臨床研究		癌治療の臨床治療	
(3) 微生物由来の生物製剤		武装化腫瘍溶液ウイルスの癌治療の臨床研究		癌治療の臨床治療	
(4) 次世代細胞治療		多機能免疫細胞治療の臨床研究	多機能免疫細胞治療の臨床治療		
(5) 人工抗体作成システム		人工抗体の大規模生産法の確立	新規抗体療法の臨床研究		
(6) 蛋白質セラピー		蛋白質セラピーの基礎研究	蛋白質セラピーの臨床研究		
(7) 分子イメージング		診断、治療用蛍光ベクターの開発	微小転移癌の診断、治療の臨床研究		
(8) 融合的基盤研究		基礎研究の発展、臨床研究	基礎研究の発展、臨床研究		
(9) 人材育成拠点化構想 創薬に関わるプログラムの開発、 実証		開発を通じた実務教育	地域人材育成プログラムの開発、大学、大学院教育課程の編入		
(10)産学連携に関わるプログラムの 開発、実証		ケーススタディを通じた実務教育	専門コーディネートを含み、人材確保と実務教育		
(11)成果発表		成果発表 (Web,シンポジウム)	成果発表 (Web,シンポジウム)		

10. 諮問委員会

委員	所属	備考
(外部有識者)		
浅野 茂隆	早稲田大学 理工学部 教授	
上田 龍三	名古屋市立大学大学院医学研究科・教授	
梶谷 文彦	川崎医療福祉大学 教授・(独)理化学研究所 客員主管研究員	
佐久間 一郎	東京大学大学院工学系研究科 教授	
土屋 了介	国立がんセンター 中央病院 院長	
渡辺 公綱	産業技術総合研究所 生物情報解析研究センター センター長	