

# 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）ビークル、桃太郎源（株）

## 概要

本提案の目的は、次世代医療を創造的に開発することである。すなわち、岡山大学が国内トップの研究実績を誇るがんに対する遺伝子治療を基盤技術として、岡山大学のナノバイオテクノロジーと協働企業の先端技術を融合し、ヒトに優しい標的医療イノベーションを実現することを目的としている。

標的医療の原点は、99 年前の世界初の魔法の弾丸（梅毒の病原菌だけを狙い撃つ特效薬）エールリッヒ・秦 606 号サルバルサンである。その概念を踏襲し、国民を悩ます病としてのがんに対する 21 世紀の魔法の弾丸（がん細胞だけを診つけて殺す）を実現するシステムを開発することが、本拠点の形成の目的である。

まず、次の 5 項目を課題として設定した。

- 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（以下、ICONT と記載）」の設置
- 2) 標的医療の実現に向けた治療遺伝子や薬物運搬のための高効率・低副作用ナノバイオ DDS キャリアの開発
- 3) 物理エネルギーの併用による標的性の飛躍的向上と相乗的治療効果の実現
- 4) 生体分子イメージングによる標的化マテリアルの動態観察の実現、標的性の評価、および、がんの転移や超早期診断への応用
- 5) 次世代を担う融合的バイオ研究者・技術者の実務を通じた育成

## 1. 機関の現状

岡山大学法人化後の戦略的展開において、平成 19 年度に研究推進産学官連携機構に新医療創造支援本部を設立した。平成 20 年度には、本拠点形成事業を学長が本部長である教育研究プログラム戦略本部でのプロジェクト研究部門の一つとする予定である。

一方、平成 18 年度 ICONT 事業の開始以降、科学技術振興調整費事業として、平成 19 年度に「臨床研究・臨床への橋渡し研究」が採択され、平成 20 年度には「先端技術創出国際共同研究」に応募しており、遺伝子治療を基盤技術とする標的医療の推進体制を一層充実させつつ

ある。さらに、岡山大学病院は平成 19 年度治験拠点医療機関（厚労省）に認定されるとともに、平成 20 年度には厚労省の認可を受けて前立腺がんに対する新規の免疫遺伝子治療（IL-12）臨床研究を開始する予定であり、目指すイノベーションを実現する体制を深化させている。

## 2. 拠点化の対象とする先端融合領域および研究開発

本研究開発拠点が有する主たる技術シーズは、「A.革新的治療薬」、「B.新しい運搬システム」、「C.先端標識化技術」で構成され、これらをシステムとして開発している。さらに「D.標的医療高度化技術」を融合してシステム全体の深化を図るとともに、医師主導の探索的臨床研究の機動的推進とその後の事業化を想定した橋渡し研究開発拠点の形成を目指す。

**A. 革新的治療薬**（〔 〕内は主な協働企業）：

①REIC/Dkk-3 [桃太郎源]：本拠点化構想における中核技術シーズとなる岡山大学発の画期的がん治療遺伝子、②Telomelysin [オンコリスバイオフーマ]：がん細胞だけを融解する腫瘍溶解アデノウイルス。

**B. 新しい運搬システム (DDS)**：①ウイルスベクター：遺伝子組み替えアデノウイルス、アデノ随伴ウイルス (AAV)、②非ウイルスベクター：バイオナノカプセル、生分解性ポリマー [日東電工]。

**C. 先端標識化技術**（分子イメージング）：蛍光性非天然アミノ酸、蛍光タンパク：岡山大学の独自技術として研究開発する。

**D. 標的医療高度化技術**：①多機能性免疫細胞 [林原生物化学研究所]：次世代細胞治療の基盤シーズ、②標的化特異抗体：岡山大学で同定した動脈硬化薬を特異的に認識する複数のモノクローナル抗体とそのヒト化技術 [医学生物学研究所]。

## 3. 拠点化構想の内容

本拠点では、拠点化構想を実現する課題分野として、①システム改革の基礎となる運営体制の確立、②研究拠点の整備、③人材育成事業の構築を掲げ、これら 3 分野の充実・深化によって企業との協働体制を確立し、最終目標である拠点の自立化と国際化の実現に繋げていく。

今後、本事業開始 7 年目までは、3 分野ともに組織・体制の充実した稼働と連携を目標とする。また、最終 3 年間は、本事業終了後の拠点の自立化と国際化に向けた助走期間と位置づける。

## 4. 具体的な達成目標

### a. 3年目における具体的な目標

本課題を遂行する ICONT の運営体制を確立し、円滑な産学連携を確保して人材育成プログラムを完成する。先行シーズは探索的臨床研究（TR）を経て臨床開発期に移行させ、発展させるシーズの少なくとも一つは TR 段階へ進め、基礎研究を推進する。

### b. 7年目における具体的な目標

拠点の中核であるにおける研究開発および人材育成・開発管理を含めた全体のシステムの円滑な稼働を実現する。複数の成熟した標的医療シーズの臨床研究を実施するとともに、さらに複数の前臨床段階にあるシーズの臨床研究申請を行う。臨床研究プロトコルを5件以上策定し、内3件以上を実施することを目指す。人材育成プログラムを有機的に稼働させ、有望シーズをケーススタディ化した実践的な人材育成を行う。

### c. 実施期間終了時（10年目）における具体的な目標

ICONT 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する。アジアでのナノバイオ標的医療の中核拠点として、総合的な拠点形成の実現を視野に入れる。事業期間全体で、8件以上の臨床研究プロトコルを策定し、内5件以上を実施し、さらに内2件がライセンスアウトにより、治験の段階に移行することを目指す。

## 5. 実施期間終了後の取り組み

実施期間終了後も協働企業との融合的シーズの臨床研究を継続し、ICONT 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

### 《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	熊本大学大学院医学薬学研究部・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	東北大学大学院工学研究科・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
清水 憲二	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
松浦 栄次	大学院自然科学研究科・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

テムの汎用性を確保する。特に、アジアでのナノバイオ標的医療における研究開発・臨床研究・情報発信・人材育成の中核拠点として、総合的な拠点形成の実現を視野に入れて活動する。経済的には、(1)共同研究・知財ライセンス、(2)GMP 製造・臨床研究受託、(3)競争的資金獲得による自立を実現する。

## 6. 期待される波及効果

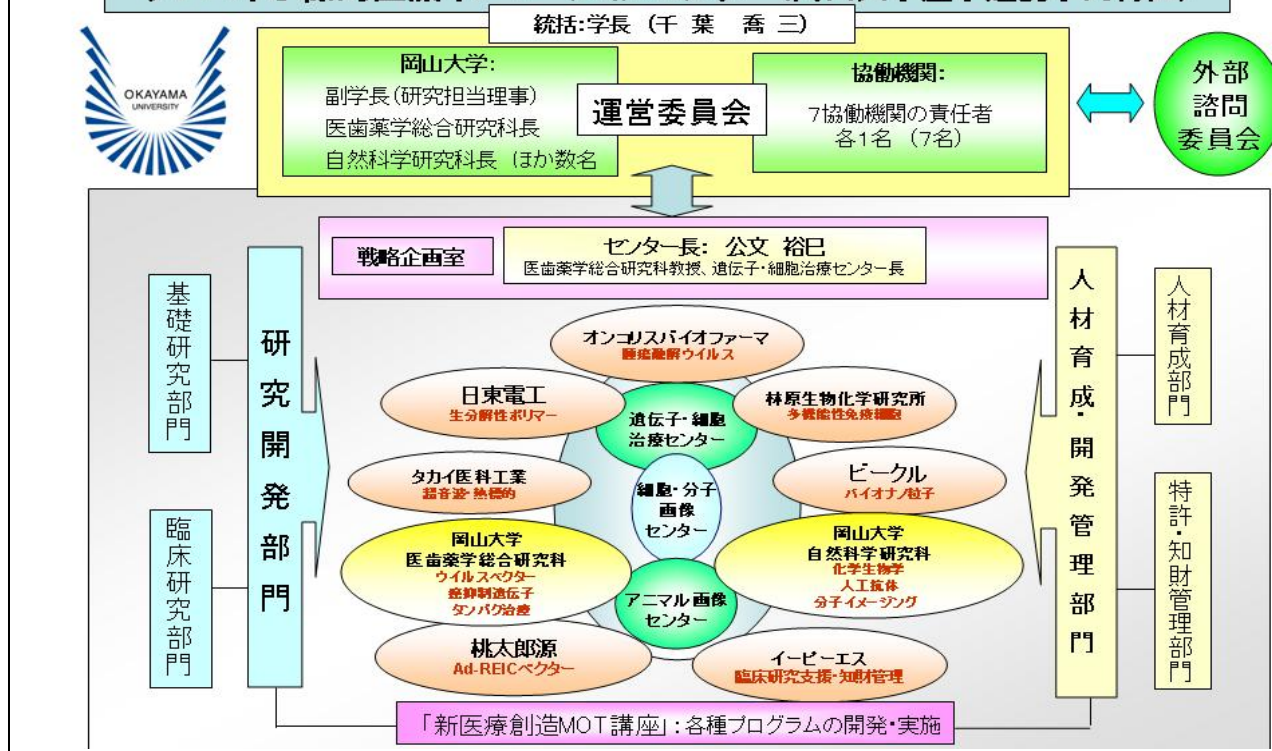
本研究拠点でシステムとして融合する2項A～Dの各要素技術は21世紀の魔法の弾丸としての標的医療イノベーションの実現、がん・動脈硬化などの超早期診断と治療法の確立、そのプロセスを生活習慣病予防や環境感染対策に展開するなど拡がりのあるイノベーションを実現するものであり、その波及効果は極めて大きい。

## 7. 実施体制（下表 および 次ページの体制図を参照）

ヒトに優しい標的医療を実現するため、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の学内委員、協働機関の各責任者で構成する、機動性のある運営委員会を設置して、産学官連携特区としての運営の独自性を確保している。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目指している。協働企業は、ICONTの最高決定機関である運営委員会に直接参画し、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易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。このような実施体制のもとにシステム改革を推進することで拠点の形成を実現する。また、機動性の高い戦略企画を立案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ために、戦略企画室を設置して活動している。

# ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成: 実施体制

## ナノバイオ標的医療イノベーションセンター(岡山大学産学連携学内特区)



### 8. 各年度の計画と実績

#### a. 平成 18 年度

##### ・計画

ICONT 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として 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、安全性の確認を行った。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を推進し所定の成果を得た。

#### (3) 分子イメージングの開発

平成 18 年 12 月に新しく in vivo imaging system (IVIS200) を導入し、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)において発光イメージングによるモデル実験を行い、治療効果の可視化に成功した。また、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) を改造して低エネルギー高密度焦点式超音波治療装置 (low energy HIFU) として使用するために装置を調整し、in vitro および in vivo における遺伝子導入効率の向上を検証した。

#### (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。

#### b. 平成 19 年度

##### ・計画

ICONT 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がん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。

## ・実績

### (1) 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の整備

戦略企画室が ICONT の運営・管理を統括し、また、協働企業であるイーピーエス株式会社による寄付講座「新医療創造支援 MOT 講座」と協働して人材育成プログラムの作成を進めた。研究開発を推進する方策としては、遺伝子・細胞治療センターの拡充、さらにアニマル画像センターと細胞・分子画像センターを新設し、環境を整えた。

また、全学的な取り組みとして、岡山大学「研究推進・産学官連携機構」内に新たに「新医療創造支援本部」を設置して、学内特区である本拠点化構想を強力に支援した。

### (2) ウイルス製剤の初期臨床試験

がん細胞だけを融解する腫瘍溶解ウイルス Telomelysin について、現在までに、米国で 16 例の固形がん患者に投与し、その安全性と 6.6~34%の腫瘍縮小を確認した。第 I 相臨床試験を間もなく終了する。

### (3) ナノバイオシーズの融合的基盤研究

新規がん抑制遺伝子 REIC/Dkk-3 に関する研究が大きく進展した。REIC 遺伝子は、多種類のがんに対して選択的に細胞死を誘導するとともに、抗がん免疫能を強力に活性化するなど、“魔法の弾丸（がん細胞だけを狙い撃つ）”を実現する夢の治療遺伝子としての要件を満たすことが明らかとなった。「前立腺がんに対する REIC 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究」を学内申請した。

また、アニマル画像センターと細胞・分子画像センターは協働企業との研究開発の進展に大いに寄与しているが、蛍光・発光イメージングシステム IVIS と小動物 CT、ならびにその融合画像構築技術は、単に新しい画像化技術としてではなく、標的医療システムの開発における実験の精度、簡便性と再現性において極めて有用なツールとなった。また、REIC は、単に標的医療システムの基盤シーズとしてだけではなく、DDS やイメージング要素技術開発の評価系として利用可能となり、融合システム全体の飛躍的深化が見込まれている。

一方、外部諮問委員会の意見に基づいて平成 19 年度より開始した、細菌バイオフィームに対する標的医療『環境感染のがん』対策と位置づけた展開研究においても、生体イメージングが可能となった。その結果、ナノバイオ標的医療システムに特異抗体を適用するモデル系として、バイオフィーム病としての動脈硬化に対する標的医療の研究、開発の方向性が確立された。

### (4) 人材育成カリキュラム

「創薬プロセスの全体像の把握」に焦点を当てて開発し

たプログラムの実証講座を行うとともに、より多くの拠点のメンバー・協働企業参画研究者による活用を目的として、e-learning 化を行った。平成 19 年度に e-learning 化したカリキュラムは、①橋渡しのためのマイクロアレイ講座、②橋渡しのための創薬インフォマティクス講座、③バイオ IT 基礎講座、④バイオ IT 特別講座、⑤英国国立バイオニュファクチャリングセンター運営社エデンバイオデザイン社による生物製剤開発セミナーである。さらに、先端医療分野におけるアジアとの連携を求め、平成 19 年度にはシンポジウム「アジアスタディ岡山'07」を開催した。

## c. 平成 20 年度の計画

①産学連携学内特区としての ICONT の整備と効率的・機動的運用。②主に癌に対する標的医療を実現するためにナノバイオ DDS キャリア、次世代細胞治療、効率的抗体作製システム、タンパク質セラピーの開発研究を継続実施する。③細胞から生体レベルでの各種分子イメージング手法の開発と評価システムの構築に関する研究を実施する。④融合的基盤研究として標的医療の効率性を向上させるために物理エネルギー（超音波）の併用、新たな融合シーズの育成、ならびに、展開研究として感染症領域における標的医療、分子イメージングの可能性に関する研究を実施する。⑤人材育成のためのシステム開発を継続実施する。

## d. 平成 24 年度までの計画（平成 21~24 年度の計画）

拠点の中核である ICONT の研究開発および人材育成・開発管理を含めた全体のシステムの円滑な稼働を実現する。複数の成熟した標的医療シーズの臨床研究を実施するとともに、さらに複数の前臨床段階にあるシーズの臨床研究申請を行う。臨床研究プロトコルを 5 件以上策定し、内 3 件以上が実施されることを目指す。人材育成プログラムを有機的に稼働させ、有望シーズをケーススタディ化した実践的な人材育成を行う。

## e. 平成 27 年度までの計画（平成 25~27 年度の計画）

ICONT 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する。アジアでのナノバイオ標的医療の中核拠点として、総合的な拠点形成の実現を視野に入れる。事業期間全体で、8 件以上の臨床研究プロトコルを策定し、内 5 件以上が実施され、さらに内 2 件がライセンスアウトによる開発により、治験の段階に移行することを目指す。

9. 年次計画

a. 平成 18 年度～平成 22 年度

項目	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度	平成 22 年度
●拠点化構想					
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	96	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	25	バイオナノカプセルによるがん治療の臨床研究	
(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	48	武装化腫瘍融解ウイルスのがん治療の臨床研究	
(4) 次世代細胞治療	多機能免疫細胞の効能検査 52	6	57	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	3	人工抗体の大量生産法の確立	
(6) タンパク質セラピー	タンパク質細胞内導入法の高機能化 36	31	14	タンパク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	36	診断、治療用蛍光性ベクターの開発	
(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	96	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	93	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	49	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	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	229 百万円		
総計	472 百万円	551 百万円	589 百万円		
うち調整費分	255 百万円	298 百万円	298 百万円		

b. 平成 23 年度～平成 27 年度。

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					
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			がん治療の臨床研究、治療	
(2) バイオナノカプセル	バイオナノカプセルによるがん治療の臨床研究			がん治療の臨床治療	
(3) 微生物由来の生物製剤	武装化腫瘍融解ウイルスのがん治療の臨床研究			がん治療の臨床治療	

(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				
	人工抗体の大量生産法の確立		新規抗体療法の臨床研究	
(6) タンパク質セラピー				
	タンパク質セラピーの基礎研究		タンパク質セラピーの臨床研究	
(7) 分子イメージング				
	診断、治療用蛍光性バクターの開発		微小転移がんの診断、治療の臨床研究 研究開発の発展、臨床研究	
(8) 融合的基盤研究				
	基盤研究の発展、臨床研究		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				
	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		専門コーディネータを含む 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 (外部有識者)	所 属	備 考
○浅野 茂隆	早稲田大学 理工学術院・特任教授	委員長
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	(独)産業技術総合研究所バイオメディシナル情報解析研究センター・研究技術統括	