

未来創薬・医療イノベーション拠点形成

実施予定期間：平成 18 年度～平成 27 年度

総括責任者：中村 睦男（北海道大学総長）

協働機関：塩野義製薬（株）、（株）日立製作所

I.概要

次世代の創薬と先端医療を出口とし、実用的新薬・疾患診断治療技術開発を加速する実践的研究と人材育成のための拠点を形成する。最先端バイオ研究成果を集中・先鋭化し、複合糖質・脂質等の生体関連化合物、翻訳後修飾型タンパク質のデザイン合成、NMR、X線、フォトンイメージングによる疾患関連タンパク質構造・機能解析など、次世代医薬候補品を連続的に創出できる研究開発体制を整え、大学病院での先端医療への応用に繋げる。また、PETを中心とした次世代分子計測イメージングシステムを開発し、発症前診断、機能遺伝子・再生治療、分子標的・追跡治療などの先端医療に応用して、患者にやさしい非侵襲的医療の研究開発を推進する。

1. 機関の現状

a. 北海道大学の有する研究ポテンシャル

北海道大学（以下、北大）は基本理念として「実学の重視」を掲げ、研究成果の社会還元、産学官の連携協働の拡大のために研究戦略室を設置し、研究成果を北海道から世界に還元するとともに、大学院における高度な専門家及び職業人の養成・充実した社会人教育を実現してきた。「21世紀 COE プログラム」は平成 14,15,16 年度にそれぞれ 4, 6, 2 件が採択され、その中で生命科学関係では「バイオとナノを融合する新生命科学拠点」を筆頭に「生態地球圏システム劇変の予測と回避」「海洋生命統御による食糧生産の革新」「新・自然史科学創成」「人獣共通感染症制圧のための研究開発」が中間評価で上位の評価を得、世界最高水準の研究と専門家養成を行っている。平成 14 年度には大学内のさまざまな分野の融合拠点をつくるべく創成科学共同研究機構を設立し、平成 15 年度には同拠点での研究成果を事業につなげるために「北大リサーチ&ビジネスパーク構想」を科学技術振興調整費にて実現し、北海道の特徴を生かした産学協同研究に向けた体制を着実に準備してきた。平成 17 年度には人獣共通感染症の制圧に向けた世界最高水準の研究を推進するとともにその制圧対策を立案、指揮できる専門家を育成し世界に供給することを目的とした「人獣共通感染症研究センター」の設立が決定

し、その先にはナノテクノロジーとバイオ研究を融合したヒトウイルス検出キットの事業化と世界的展開が計画されている。

b. 北海道大学における研究開発の実績

企業等との共同研究は平成 15-17 年度（前年度実績）では、186 件（392,938 千円）から 259 件（540,520 千円）、受託研究は 294 件（2,207,445 千円）から 370 件（3,480,750 千円）、科学研究費（文部科学省）は 1,353 件（5,320,513 千円）から 1,406 件（5,663,675 千円）へと増加している。学術論文については、平成 15 年度 6,815（うちレフェリー付 5,706）件から、平成 16 年度は 8,077（同 6,567）件、国際学会等への発表件数は、1,643（うち国際 604）が 2,558（同 1,011）へと増加している。

2. 拠点化の対象とする先端融合領域及び研究開発

a. 必要性・重要性・将来性

ヒトゲノム情報解析・ポストゲノム研究など大規模・網羅的バイオ情報の集積と知的財産化に向けた国際競争と各国大手製薬メーカー合併の動向はいずれも我が国の将来のバイオ医療産業基盤確保にとって極めて不利な状況にある。しかも時代は、ポストゲノム研究の中心であるタンパク質研究から、その成果をふまえつつも、糖鎖・脂質・その他のメタボライトなどの機能解析をめざすいわゆる次世代ポストゲノム研究の方向へと向かいつつある。こうしたなかで、これまで大学を中心とする我が国のライフサイエンス研究・天然物化学・創薬化学分野などにおいて発信されてきた極めて高度な多くの新手法や貴重な生体制御物質群などの研究成果と情報を戦略的かつ系統的に活用していく点では弱点を抱えていたといえる。新規な創薬開発の鍵となる革新的な技術・リード化合物探索法・化合物ライブラリー等の知的財産化、ならびに創薬メーカー等を中心とする産業界と共有できる有効な研究基盤を早急に整備しなければ、ポストゲノム研究や次世代ポストゲノム研究の具体的成果としての新薬開発研究を我が国が今後優位に進めることは不可能である。しかも、近年の創薬研究開発は従来の薬学領域のみならず、生命科学の広い学問領域の最先端の方法論と技術の連携と融合によって初めて円滑に展開できることが明確となっている。すなわち 1) X線解析法や NMR をもとにしたタンパク質の精密な 3 次元構造情報の獲得、2) コンピューター科学支援による分子シミュレーション法及び質量分析などによる高速分子探索技術の導入、3) さらに高度な分子設計技術と精密有機合成法等による候補化合物ライブラリーの構築、4)

バイオイメージングによるターゲット分子の視覚化, 5) これらを総合した分子ライブラリーの創成, 6) これらに基づいた医薬品候補分子のもつ機能の生物学的及び疾患の治療を指向した基礎臨床医学的評価等を, 総合的かつ協調して有機的に進めることが一層必要となっている。一方, わが国の医療診断治療機器に関しても, 基礎的研究は依然として優れているものの, 他国の巨大企業による寡占が進み, 国際競争力の低下が加速している。10~20年後の未来医療技術は, 測定機器の高精度化とともに, わが国独自の, 特徴のある診断薬の迅速な開発が重要であるが, 既存の工学系の機器開発分野と, 理学薬学系の創薬分野との接点は乏しく, 既存分野だけではブレークスルーとなる研究開発は望みがたい。さらに, 診断技術としての評価には実際の患者からの詳細な情報収集やプロトコルに沿った厳密な治験が必要であり, 医学部と大学病院も含めた融合が必要となる。本拠点化構想では, 既に世界的レベルにある個々の研究を4つのハブとして集積化し, 更におのおのハブが密接に連携することにより, 世界最高レベルの創薬・医療技術開発を行っていく。フロンティア精神と実学の精神の土壌の上に立つ北大と日本を代表する2大企業それぞれが協働しながら, 創薬ネットワークと医療ネットワークがリンクした拠点を構築できれば, 10~15年後には今までになかった分子生命科学と先進医療機器の融合した統合的拠点を実現できる可能性が高く, 本事業の先端融合領域としての将来性と重要性はきわめて大きい。以下, 本拠点には次世代ポストゲノム創薬ハブ, 疾患関連タンパク質構造解析ハブ, フォトン・ポジトロンハブ, 先端メディカルハブの4つのイノベーションハブを設置し, 実践的で効率的な融合研究開発を行って, 新たなグローバルスタンダードを創出できる未来創薬・医療研究拠点へ展開させる。

3. 拠点化構想の内容

a. システム改革の内容

拠点化構想の内容

(1) 企業が研究資源を提供しやすくなるための特別な規定の制定

(a) 産学連携を重点に据えた次世代ポストゲノム研究センターを設置する。

産学連携による共同研究推進, また, 事業化加速のための新たな組織, 次世代ポストゲノム研究センターを先端生命科学研究院(平成18年度新設)に設置する。我が国における産業において鍵となる知的財産・技術を選択し, 本センターで集中的に推進する。また, 本事業推進のための世界水準をめざすプラットフォームとして, 研究員, 施設・設備, 研究資金などを集中させ, 効果的活用を図る。

(b) 北大・北キャンパス地区に企業による共同研究施設を建設することを可能にする。

建物内の一部を講義室や大学の実験室として使用できることなどを条件として, 大学敷地内に, 無償又は低価格で, 企業との共同研究のための施設を建設することを可能にする。こうした運用は, 広大なキャンパスを有する北大, 規制緩和のモデル地区である北海道という利点を最大限に生かす。この点で北大には既にリサーチ・ビジネスパーク構想も存在しており, その予定用地も準備されている。

(c) 企業が研究資源を提供しやすくなるための新たな共同研究契約形態を導入する。

新たな共同研究契約のひな型では, 原則機関帰属であることを明示し, 企業に独占的实施を認め, 実施契約の範囲内で権利の独占ができるようにする。大学単独発明の第一交渉権, 料率, 譲渡等の実施条件に関して, 研究資源を提供した企業が有利な選択肢を得るようにする。本プロジェクト以外で得た企業の高度な守秘情報を開示する場合には, 生じた特許の大学持分を企業に譲渡することを事前に合意することができる選択肢を設ける。共同研究先企業と研究目的に応じ, 研究成果の扱いと役割分担を個別に考える。

(2) 多様な人材の活用方策(若手研究者, 女性研究者の積極的活用, 国際公募による優れた研究者の確保と外国人研究者の受入れ体制の整備等)

(a) 企業若手派遣研究員に大学院等での教育の機会を与える。

企業若手研究者(修士課程修了程度)が, 派遣期間内(1~2年を想定)に学内先端教育の講義を履修し, 企業若手研究員が派遣期間内又は派遣期間終了直後に博士号が出せるようなシステムを構築する。優秀な企業若手研究員は, 廃止が検討されている論文博士制度を危惧しており, 本制度の導入により, より優秀な企業若手研究員を確保する。

(b) 多目的宿泊施設を民間資本により整備し, 外国人研究者の受入れを促進する。

(1)-(b)と関連して, 北大・北部地域に会議室, 食堂なども含む多目的宿泊施設の整備を検討する。民間資金の活用により, 外国人研究者が短, 中期に安価な価格で宿泊できる多目的宿泊施設を整備し, 外国人研究者の受入れを促進する。北大・北部地域は, 地下鉄駅近辺の高立地条件であり, 建設或いは改築資金の負担を民間企業に依頼可能な状況にある。また, 外国人の正規教員への雇用への門戸を開き, これを促進する。

(c) 本事業で雇用する特任教員, 博士研究員に年俸制を導入する。

既に本学では, 平成18年度から年俸制導入を決定しており, 本事業で活用することにより, より優れた研究者の確保が可能となる。また, 平成18年度科学技術振興調整費 女性研究者モデル育成:「輝け, 女性研究者 活かす・育てる・支えるプラン in 北大」人材育成プログラムに採択され, 若手研究者自立的な研究環境整備促進「北大基礎融合科学領域リーダー育成システム」にも申請中である。両人材

育成プログラムとの連携により、より優れた女性研究者、若手研究者の確保を行う。また、本事業で雇用される研究者は原則、国際公募により募集する。

(3) 人材の流動化の促進

(a) 企業内に連携大学院を設立する。

企業内に連携大学院を設立し、企業の優秀な幹部クラス、主任クラス研究員を北大特任教授、助教授として併任する。本組織に当該大学教員、大学院生を派遣し、企業サイドからの共同研究を促進すると共に、企業内での大学院生の実践的教育を行う。

(b) インタラクティブな人事交流を行う。

企業側から幹部クラス、主任クラス研究員を非常勤講師、特任教授として北大に受入れ、研究開発の進め方、特許、知財に関する実践的講義を行う。受入れの促進のための現給保証制度を、本事業を財源として検討する。受講する大学院生は、現場での生の声に刺激され、社会における科学を再認識することになる。

以上の改革の継続性を考慮し、大学の組織整備などの事業を円滑に進めるため、政府からの運営費交付金とは別に民間企業、銀行などからの資金を集めた北海道大学基金の設立をめざす。

4. 具体的な達成目標

a. 3年目における具体的な目標

(1) 実践的な糖タンパク質製剤等の新しい合成技術・構造解析技術、NMRやX線の自動構造解析システム開発などを行い、2~3種類の医薬品開発リード(医薬品となり得る候補)を創出する。

(2) バイオマーカー探索を行い2個程度の疾患関連バイオマーカーを発見する。

(3) 半導体PETを小動物用に1台開発し、健康動物の生体内での機能を評価する。

(4) 頭部用を導入し、脳虚血性疾患、脳腫瘍などの治療に対する臨床研究を行なう。

(5) 得られた頭部PET画像を他のモダリティ画像と融合し、放射線治療計画に連動可能なシステムを1台開発し、頭部における放射線治療計画に用いる。

b. 7年目における具体的な目標

(1) 膜タンパク質、高分子量タンパク質等の高精度構造決定法開発への展開研究を行い、数種の重要疾患関連タンパク質の構造解析を終了させる。

(2) 創薬基盤技術を展開して、医薬品シード化合物ライブラリーの効率的調製技術などを確立し、更に3種程度の開発リードを創出する。また、先行リード化合物の治験研究への移行を検討する。

(3) 生体内での薬物動態研究の基盤技術として、臓器・個体レベルでのイメージング解析技術を開発する。

(4) RI分子プローブを最低1種探索し、病態モデル動

物を用いて、標的分子機能の役割を明らかにする。

(5) 半導体PETの改良装置1台を導入し、その臨床評価を行うと共に、治療最適化に資するための臨床的フィージビリティ研究を行う。

(6) 既存の体幹部PET画像を他のモダリティ画像と融合し、放射線治療計画に連動可能なシステムを1台開発し、胸腹部における放射線治療計画に用いる。

(7) 病院内に、薬物動態のシミュレーションや治験デザイン、解析を可能とするための臨床統計学の専門家を中心とした組織を立ち上げ、研究を遂行する。

c. 実施期間終了時における具体的な目標

(1) 新技術群を活用し生み出された医薬品候補化合物を実用的新薬の段階まで育てるモデルケースを示し、次世代医薬品候補化合物を連続的に創出する体制を確立する。

(2) 創薬ターゲットタンパク質と、特異的に相互作用する低分子化合物の効果影響等を、特定のバイオマーカーの変動分析により治療成績予測モデルへと結びつけるround-trip型診断技術への展開を検討する。

(3) 探索されたRIプローブに関して、ヒトでの安全性評価、早期診断や治療効果判定、予後予測等における有用性を評価する。

(4) 創薬・トランスレーショナル研究で、小動物用PETを利用する。

(5) 動物体追跡装置とPET技術を取り入れた新たな放射線治療技術のフィージビリティ研究をする。

(6) 臨床統計学の専門家を中心とした組織により、国際最高水準の治験を行なう。

5. 実施期間終了後の取組

a. 運営には、イノベーションにて蓄積された知の財産からのロイヤリティー、さらなる企業との継続的な協働研究費、地域の資本導入をあてる。特に、医薬品に関しては、その市場規模を考慮すると、莫大なロイヤリティーが見込まれる。本拠点で創成される創薬技術の国際的優位さを考えると、実用化は充分見込まれる。

b. 新たに民間企業、銀行などから資金を集めた北海道大学基金をあらかじめ設立し、これによる拠点・システムの維持を行う。

c. 構築した拠点・システムは、優れた秘密保持環境を利用して、他分野・他企業との次なる融合を行い、イノベーションを生み出すための拠点として利用できるようにする。

d. 培われた主幹技術をもとに高付加価値周辺技術を発展させるため、北大リサーチ&ビジネスパーク構想と協働して、地域のバイオ産業クラスターとの連携を深め、北海道の中小企業の育成と活性化に努める。

e. 先端メディカルハブは、先進医療支援センターとして、治験による収入、先進医療に対する付加的収入を利用して、

その維持費に当てる。

f. 企業からの資金をもとに臨床試験を行い、これを大学病院の統計センターの管理・維持費にあてる。

6. 期待される波及効果

a. 本拠点形成が学内、学外との国際的人事交流、共同研究を活性化させる。

b. 本事業のモデルケースとしての成功をうけ、国内の大学・研究機関で融合新領域拠点形成が促進され、技術・人材の社会還元への意識改革が行われる。

c. 製薬産業、医療企業、これに関連したバイオベンチャー企業、化学企業、食品企業など産業界が活性化され、国力の増強へ繋がる。

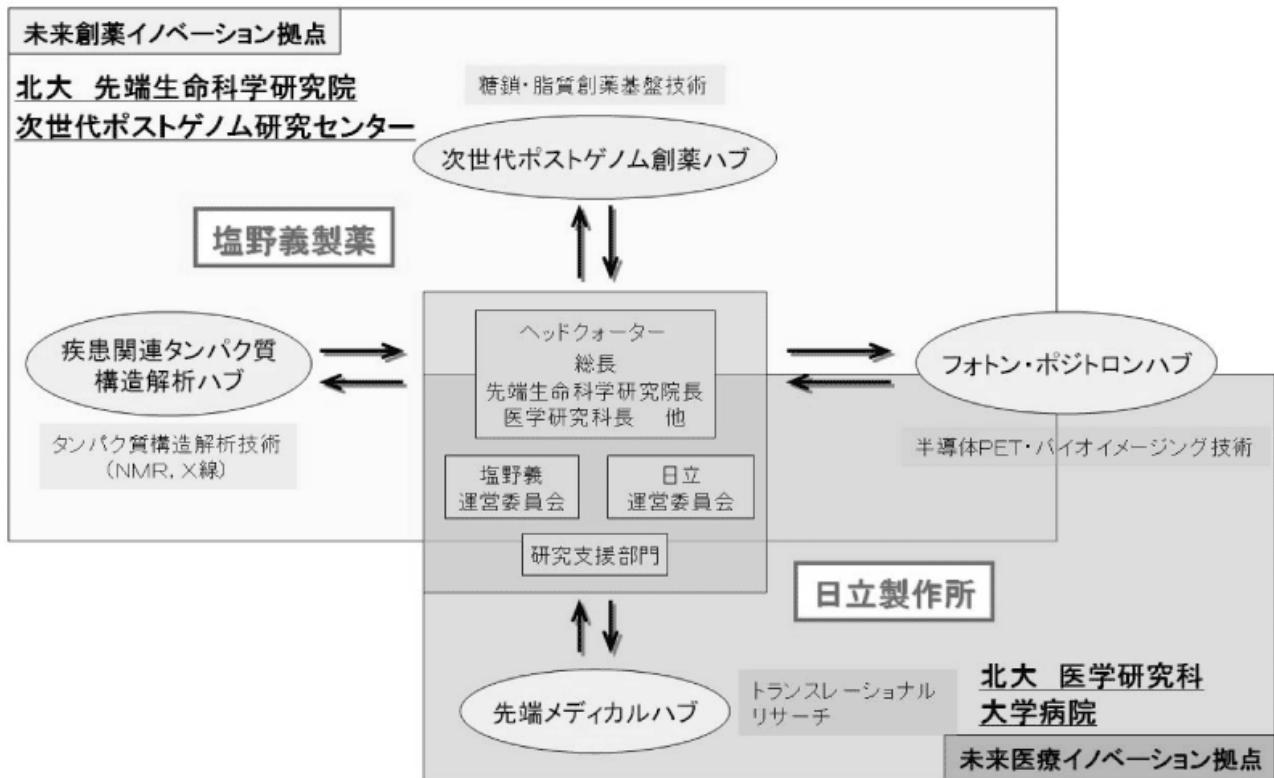
d. 北大・北キャンパスで進行中である北大リサーチ&ビジネスパーク構想をもとに、本拠点形成により育成される新産業が創薬・医療関連企業の地域誘致を促進し、地域経済を活性化させる。

e. 優れた先端医療を多数取り入れた最先端の大学病院として、優れた医療人の育成と共に、患者にやさしい先端医療の実践を推進する。

7. 実施体制

| 氏名 | 所属部局・職名 | 当該構想における役割 |
|---------|------------------------|---|
| ◎中村 睦男 | 北海道大学・総長 | 未来創薬・医療イノベーション全体統括、委員会担当責任 |
| ○五十嵐 靖之 | 北海道大学大学院先端生命科学研究院・研究院長 | 未来創薬イノベーション統括 スフィンゴ(糖)脂質の機能を利用した医薬品・機能性食品開発研究担当責任 |
| ○本間 研一 | 北海道大学大学院医学研究科・研究科長 | 光を用いた経時的分子バイオイメージングに関する研究開発担当責任 |
| 西村 紳一郎 | 北海道大学大学院先端生命科学研究院・教授 | 糖鎖修飾タンパク質等の効率的デザインと合成技術の開発、迅速糖鎖・複合糖質解析技術の開発と疾患関連糖鎖マーカーの探索担当責任 |
| 稲垣 冬彦 | 北海道大学大学院生命科学院・教授 | 迅速糖鎖・複合糖質解析技術の開発と疾患関連糖鎖マーカーの探索担当 |
| 田中 勲 | 北海道大学大学院先端生命科学研究院・教授 | 糖鎖修飾タンパク質等の効率的デザインと合成技術の研究開発担当 |
| 田村 守 | 北海道大学電子科学研究所・教授 | 糖鎖修飾タンパク質等の効率的デザインと合成技術の研究開発、光を用いた経時的分子バイオイメージングに関する研究開発担当 |
| 金城 政孝 | 北海道大学電子科学研究所・准教授 | 糖鎖修飾タンパク質等の効率的デザインと合成技術の研究開発、光を用いた経時的分子バイオイメージングに関する研究開発担当 |
| 門出 健次 | 北海道大学大学院先端生命科学研究院・准教授 | 糖鎖修飾タンパク質等の効率的デザインと合成技術の開発、迅速糖鎖・複合糖質解析技術の開発と疾患関連糖鎖マーカーの探索担当 |
| 比能 洋 | 北海道大学大学院先端生命科学研究院・助教 | 糖鎖修飾タンパク質等の効率的デザインと合成技術の研究開発担当 |
| 木原 章雄 | 北海道大学大学院薬学研究院・准教授 | 未来創薬イノベーション統括、スフィンゴ(糖)脂質の機能を利用した医薬品・機能性食品開発研究担当 |
| 光武 進 | 北海道大学大学院薬学研究院・助教 | 未来創薬イノベーション統括、スフィンゴ(糖)脂質の機能を利用した医薬品・機能性食品開発研究担当 |
| 秋田 弘俊 | 北海道大学大学院医学研究科・教授 | RIを用いた分子イメージングに関する研究開発、医療用半導体 PET の研究開発と臨床応用 |
| 黒田 敏 | 北海道大学病院・講師 | RIを用いた分子イメージングに関する研究開発、医療用半導体 PET の研究開発と臨床応用 |
| 白土 博樹 | 北海道大学大学院医学研究科・教授 | 分子イメージングを分子追跡・標的治療を結びつけるための研究開発 |
| 玉木 長良 | 北海道大学大学院医学研究科・教授 | RIを用いた分子イメージングに関する研究開発、医療用半導体 PET の研究開発と臨床応用 |
| 本間 さと | 北海道大学大学院医学研究科・准教授 | 光を用いた経時的分子バイオイメージングに関する研究開発 |
| 安田 和則 | 北海道大学大学院医学研究科・教授 | 人骨軟骨上で起こる関節軟骨自然再生の機序に関する光イメージングを用いた解明を行う |
| 関 興一 | 北海道大学大学院医学研究科・教授 | RIを用いた分子イメージングのための薬剤合成 |
| 近江谷 克裕 | 北海道大学大学院医学研究科・教授 | 光を用いた経時的分子バイオイメージングに関する研究開発 |
| 寺江 聡 | 北海道大学病院・准教授 | MRIを用いた分子イメージングの研究 |
| 久下 裕司 | 北海道大学大学院医学研究科・客員准教授 | RIを用いた分子イメージングに関する研究開発、医療用半導体 PET の研究開発と臨床応用 |
| 篠原 康郎 | 北海道大学大学院先端生命科学研究院・特任教授 | 糖鎖修飾タンパク質等の効率的デザインと合成技術の開発、迅速糖鎖・複合糖質解析技術の開発と疾患関 |

| | | |
|---------------------|---|---|
| | | 連糖鎖マーカーの探索担当 |
| 石川 正純 | 北海道大学病院・特任准教授 | 分子イメージングを分子追跡・標的治療を結びつけるための研究開発 |
| 犬伏 正幸 | 北海道大学大学院医学研究科・特任講師 | RIを用いた分子イメージングに関する研究開発、医療用半導体 PET の研究開発と臨床応用 |
| 水谷 有紀子 | 北海道大学大学院先端生命科学研究院・特任助教 | 未来創薬イノベーション統括 スフィンゴ(糖)脂質の機能を利用した医薬品・機能性食品開発研究担当 |
| 黒河内 政樹 | 北海道大学大学院先端生命科学研究院・特任助教 | 糖鎖修飾タンパク質等の効率的デザインと合成技術の開発、迅速糖鎖・複合糖質解析技術の開発と疾患関連糖鎖マーカーの探索担当 |
| 藤谷 直樹 | 北海道大学大学院先端生命科学研究院・特任助教 | 糖鎖修飾タンパク質等の効率的デザインと合成技術の開発、迅速糖鎖・複合糖質解析技術の開発と疾患関連糖鎖マーカーの探索担当 |
| 天野 麻穂 | 北海道大学大学院先端生命科学研究院・特任助教 | 糖鎖修飾タンパク質等の効率的デザインと合成技術の開発、迅速糖鎖・複合糖質解析技術の開発と疾患関連糖鎖マーカーの探索担当 |
| 趙 松吉 | 北海道大学大学院医学研究科・特任助教 | 小動物における担癌腫瘍モデルにおいて、放射線治療や分子標的治療の効果判定、治療戦における適切な RI プローブの開発 |
| 秋元 秀俊 | 北海道大学大学院医学研究科・特任助教 | 発光レポーターベクター導入培養細胞及びトランスジェニック動物の構築と、その解析 |
| 吉川 朋子 | 北海道大学大学院医学研究科・特任助教 | 光を用いた経時的分子バイオイメージングに関する研究開発 |
| 鬼丸 力也 | 北海道大学大学院医学研究科・特任助教 | 分子追跡放射線治療に関するトランスレーションリサーチを行う |
| 権 赫準 | 北海道大学大学院医学研究科・特任助教 | 軟骨細胞再生過程に関する遺伝子群の網羅的な解析及びモデル発光細胞の開発を行う |
| 嶋脇 健 | 北海道大学大学院先端生命科学研究院・博士研究員 | 糖鎖修飾タンパク質等の効率的デザインと合成技術の研究開発担当 |
| 武島 嗣英 | 北海道大学大学院医学研究科・博士研究員 | 放射線治療に関する小動物実験、治療法開発研究を行う |
| 金 英男 | 北海道大学大学院医学研究科・博士研究員 | 小モデル動物を用いた各種病態モデルにおいて光や RI プローブを駆使した分子細胞機能の映像化の研究 |
| Khin Khin Tha | 北海道大学大学院医学研究科・博士研究員 | MRI を用いた分子イメージングの研究 |
| 大倉 一枝 | 北海道医療大学薬学部・教授 | RI を用いた分子イメージングのための薬剤合成 |
| 西嶋 剣一 | 北海道医療大学薬学部・助手 | RI を用いた分子イメージングのための薬剤合成 |
| Roderic I Pettigrew | 米国国立がんセンター分子イメージング部門・所長 | シンポジウムの講師 (海外) |
| 小林 久隆 | 米国国立がんセンター分子イメージング部門・主任研究員 | シンポジウムの講師 (海外) |
| 武本 浩 | 塩野義製薬株式会社創薬研究所・主席研究員 | バイオ医薬候補品の創製と大量調製、薬効薬理評価担当責任 |
| 加藤 高明 | 塩野義製薬 (株) 創薬研究所・主席研究員 | バイオ医薬候補品の創製担当 |
| 花崎 浩二 | 塩野義製薬 (株) 創薬研究所・主席研究員 | バイオ医薬候補品の薬効薬理評価担当 |
| 瀧本 明生 | 塩野義製薬 (株) 創薬研究所・主幹研究員 | バイオ医薬候補品の大量調製担当 |
| 梅垣 菊男 | (株) 日立製作所中央研究所ライフサイエンス研究センター・センター長 | 分子レベルの機能診断と標的治療全般担当 |
| 雨宮 健介 | (株) 日立製作所中央研究所ライフサイエンス研究センター・プロジェクトリーダー | 半導体 PET 装置、診断・治療統合研究全般担当 |
| 坂本 健 | (株) 日立製作所中央研究所ライフサイエンス研究センター・主管研究員 | 分子プローブ、トランスレーションリサーチ担当 |
| 上野 雄一郎 | (株) 日立製作所中央研究所ライフサイエンス研究センター・主任研究員 | 半導体 PET 装置の研究開発担当 |
| 森本 裕一 | (株) 日立製作所中央研究所ライフサイエンス研究センター・主任研究員 | 画像再構成、診断・治療統合研究担当 |
| 小橋 啓司 | (株) 日立製作所中央研究所ライフサイエンス研究センター・主任研究員 | 画像診断・放射線治療統合研究担当 |



8. 各年度の計画と実績

a. 平成 18 年度

(1) 計画

(a) 糖鎖修飾タンパク質等の効率的デザインと合成技術の開発

糖タンパク質製剤等の実践的な合成技術開発をめざし、本年度は、化学・酵素法による糖タンパク質合成法の改良を行う。また、PET 用プローブの開発を意識した化学的合成法の開発を行い、PET を利用した迅速創薬開発のための足がかりを構築する。また、標的タンパク質への作用部位、作用機構、基本分子設計が異なる低分子医薬品の開発のための分子設計、合成を行う。

(b) 迅速糖鎖・複合糖質解析技術の開発と疾患関連糖鎖マーカーの探索

疾患などに関連の深いバイオマーカーは、今後、疾患の予測に極めて重要となってくる。本年度は、新規バイオマーカー探索のための探索法開発に重点をおく。特に、本プロジェクトの核となる糖鎖に着目したバイオマーカー探索のための、糖鎖・複合糖質解析技術の改良を行い、本技術群の迅速高感度化を行う。

(c) スフィンゴ（糖）脂質の機能利用した医薬品・機能性食品開発

- ・スフィンゴ 1-リン酸（SIP）を標的とした免疫アレルギー抑制剤の開発を行う。
- ・皮膚免疫賦活化による皮膚疾患治療薬の開発を行う。
- ・セラミドキナーゼ阻害剤を用いた抗免疫アレルギー剤の

開発を行う。

- ・NKT 細胞の活性制御を介した免疫活性化剤の開発を行う。

(d) タンパク質立体構造解析研究

疾患関連タンパク質の立体構造は、創薬研究における要となる。本年度は、X 線結晶構造解析、NMR 法によるタンパク質構造解析の迅速化のためのソフト開発を含む基盤整備に重点をおく。また、立体構造に基づくリガンド探索と機能探索にいたる一連のストリームラインのモデル系を構築する。

(e) 光を用いた経時的分子バイオイメーキングに関する研究開発

- ・複数のマーカー遺伝子の発現を同時に長期間連続測定する系を開発する。

- ・蛍光をつかったマーカー蛋白分子の相互作用や細胞内動態を連続的に測定する系を開発する。

- ・マーカー分子の *in vivo* 観察を可能にする光プローブを開発し、臓器別あるいは細胞別分子機能の経時的変化を可視化する系を開発する。

- ・軟骨再生医療に関連した細胞挙動の可視化研究を進める。

(f) RI を用いた分子イメーキングに関する研究開発

- ・小動物における担癌腫瘍モデルにおいて、放射線治療や分子標的治療における分子、細胞内の機能的変化を適切な RI プローブを用いて早期に的確な判定を行う。同時に病理・免疫組織学的所見と対比することで、病態評価、治療効果判定、治療戦略の選択の観点から最も適した機能計測

法を模索する。

・小動物における動脈硬化モデルにおいて適切な RI プローブを利用し、不安定プラークの検出と治療による効果判定に関する最適な機能計測法を開発する。

(g)医療用半導体 PET の研究開発と臨床応用

・北大病院に頭部用次世代 PET 装置を導入し、その物理的特性を従来装置と比べて対比することで、どの程度解像力・定量性が向上するかを詳細に検討する。さらには物理的特性を活かした最適な検査法を模索し、臨床応用への指針とする。

・頭部用次世代 PET 装置の臨床利用の指針を作成後、PET 標識薬剤を用いることで、種々の脳神経疾患における病態解析や種々の治療効果判定に応用する。このような臨床的検討を加えることで、新しい高性能の診断装置がどのように臨床応用の可能性を広げるかに関する将来性を占う。さらには新しい PET 用製剤を用いた臨床応用の体制作りを行う。

(h)分子追跡・標的治療に関する研究

・動体追跡放射線治療から分子追跡放射線治療、分子標的治療に結びつけるための高精度線量測定に資する研究と、分子イメージングを用いた高速放射線治療計画により、分子追跡の基礎となる放射線治療を推進し、局所から全身照射で生物に免疫力を落とさない治療法の候補を見いだす。

(i)委員会

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、参画機関と連携して研究を推進する。このため、研究活動の円滑な推進を図るために研究運営委員会を開催する。また、外部有識者による諮問委員会を開催し、イノベーション創造に向けた本課題の方向性等について検討する。

(2) 実績

(a) 糖鎖修飾タンパク質等の効率的デザインと合成技術の開発

糖タンパク質製剤等の実践的な合成技術開発をめざし、i)活性の強い微生物由来の糖転移酵素の大量生産法を確立し、ii) 個々の糖転移酵素の詳細な基質特異性を明らかにした。また、癌抗原として知られる MUC 由来の糖ペプチドを約 300 種類合成した。さらに、ペプチドやタンパク質に糖鎖を導入するための方法論の研究開発を行った。塩野義製薬においては、バイオ医薬の実践的開発を行うために、北大で開発された技術を移管して糖蛋白質合成および糖ペプチド合成法を確立した。また、一部、in vitro 評価、in vivo 評価を実施し、好結果を得た。更に、これらを大量合成するために必要なペプチド合成技術の改良・分析法の改良、糖転移酵素の大量製造を検討し、製法確立に至った。

また、病原性の微生物やウイルスの生存に必須な糖転移酵素や糖分解酵素に選択的な阻害剤の開発を目指した研究を進めた。我々は、 β 1-4 ガラクトース転移酵素の活性

部位近傍に位置するループ構造の動的阻害メカニズムに基づく阻害剤のデザインに成功し、さらに、本阻害メカニズムが糖転移酵素に一般に応用可能であることを示唆する結果を得た。さらに病原由来の糖分解酵素に対する阻害剤ライブラリーを設計・合成し、阻害活性を有する化合物を見出すことに成功した。

分子イメージングへの応用を意図したプローブ導入技術の研究開発に関しては、PET 用の F-18、I-124 等の導入法の検討を行った。2-F-Glucose 合成法として用いられているフッ化物イオン法および Acetyl hypofluorite 法は高温処理または強酸処理を要するため、他の分子への応用が困難である。本年度は、糖残基に対する穏和かつ迅速な標識技術の開発を目指し、緩和な条件下に 1 分以内に高効率にヨウ素化する条件を定めた。

(b) 迅速糖鎖・複合糖質解析技術の開発と疾患関連糖鎖マーカーの探索

本プロジェクトの核となる糖鎖に着目したバイオマーカー探索のための、糖鎖・複合糖質解析技術の開発を進め、ガラクトースおよびシアル酸を非還元末端に有する糖ペプチド等の複合糖質を高選択的に複雑な生体試料から単離精製し、質量分析計で定量的に分析する新規な手法を確立した。本法を用い、正常マウスと疾患モデルマウスのグライコプロテオミクスを定量的に比較し、疾患に伴う発現動態の変動を詳細に解析している。

(c) スフィンゴ（糖）脂質の機能利用した医薬品・機能性食品開発

S1P 類縁化合物(FTY720-P)による免疫抑制作用の作用機作を明らかにする目的で S1P 受容体、S1P1 の脂質修飾（パルミトイル化）と受容体の機能について詳細な解析を行い一定の成果を得た。この成果は、S1P 受容体を介した免疫抑制剤開発の一助となる。次世代免疫抑制剤 FTY720 に続く、新規 S1P 類縁化合物の探索を引き続き行っている。

好中球の機能亢進に関与するセラミドキナーゼを in vitro で特異的に阻害する化合物(K1)を同定したほか、K1 がセラミドキナーゼの阻害を介して好中球の顆粒放出抑制に作用することを示唆する結果を得た。現在、臨床応用に向けて更なる解析を続けている。

植物由来のスフィンゴ脂質の経口摂取が皮膚の機能改善を賦活する事を見だし、効果的な摂取法を含めた、機能性食品開発に向けての応用・開発研究を進めている。また、皮膚の機能を免疫面からサポートする目的で、スフィンゴ糖脂質(Gal-Cer)をリガンドとする NKT 細胞の活性化を効率的に検出する系の確立を行っている。

(d)タンパク質立体構造解析研究

未来創薬技術として、新規 Fragment-based Drug Design (FBDD) 法の開発を開始し、結晶化条件検討、X 線回折実験、複合体構造解析の各ステップにおいて、多数のフラ

グメントと標的タンパクとの複合体解析実験を効率よく実施するために解決すべき課題について検討、抽出を行った。塩野義製薬においては、保有化合物の中から、医薬品の部品=フラグメントとして好ましい化学構造および物性を持つものを抽出し、約60のフラグメントからなるライブラリの構築を実施した。

また、病原性微生物由来の糖転移酵素の立体構造に基づきリガンド(創薬シード)探索を行うために、モデルとして髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)およびヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)由来の糖転移酵素の高純度精製法を開発し、結晶化法の検討を進めた。

(e) 光を用いた経時的分子バイオイメージングに関する研究開発

2つの分泌型リソソームを基にハイスループットに細胞内の2つの遺伝子発現を測定する系を確立した。他方、ダブルネットワーク・ハイドロゲル人工軟骨の埋植によって、その表面に正常関節(硝子)軟骨組織を組織内(In situ)で自然再生を誘導する独自の技術を開発した。また発光プローブを用いた軟骨マーカー遺伝子発現計測法を開発するための研究として、骨髄間質細胞の分化能についてDNAマイクロアレイの手法を用いて解析した。その結果、分化誘導によって、骨髄間質細胞は間葉系細胞特有の遺伝子を急速に減少させて神経系細胞の遺伝子を増幅させることが判明した。さらにはマウス脳梗塞モデルに骨髄間質細胞を定量的に移植したところ、移植された細胞は病変周囲組織に遊走して神経細胞の表現型を獲得すること、病変周囲におけるベンゾジアゼピン受容体結合能を改善させることが光プローブを用いて明らかとなった。

(f) 光を用いた分子イメージングに関する研究開発

腫瘍と肉芽腫性炎症病変の病態評価と鑑別診断について従来から利用されている¹⁸F-FDGを用いたブドウ糖代謝を検討した。その結果、¹⁸F-FDGは肉芽腫性炎症への集積が高く、悪性腫瘍との鑑別には注意が必要であるが、steroid前処置が腫瘍と肉芽腫の鑑別診断に役立つ可能性があることを明らかにした。また、不安定動脈硬化プラークの分子イメージングに関する研究では、動脈硬化病変への集積量が高い¹⁸F-FDGは病変の検出に有用であり、不安定病変への集積性に優れアポトーシスを映像化する^{99m}Tc-annexin A5はプラークの不安定性の指標となる可能性を示した。併せて中枢神経への骨髄間質細胞移植が神経受容体に及ぼす効果についてのオートラジオグラフィを用いた検討を行った。

(g) 医療用半導体PETの研究開発と臨床応用

半導体検出器を用いた頭部用次世代半導体PET装置を導入した。物理的特性の解析では、散乱線を著明に低下させることができ、S/N比の高い画像が得られることが確認できた。これに基づいて、大脳変性疾患脳血管障害等の症例に応用するため健常例を対象としてFDGを用いて脳のブ

ドウ糖代謝画像を収集し、安全に検査が実施でき、従来の装置に比べてS/N比の高い鮮明な脳のブドウ糖代謝画像が得られることが確認できた。これにより従来装置に比べてより高い定量的解析を実施できることが示唆された。てんかんの症例に検討し、高解像力の画像が焦点の検索に有効である可能性が示唆された。この研究では頭部用次世代半導体PET装置を使用し世界で最初のヒトの脳のブドウ糖代謝画像を得ることができた。すでにメチオニン等新しいPET薬剤の合成、品質管理は完了しており、本装置を用いた臨床例での検討を次年度に計画している。

(h) 分子追跡・標的治療に関する研究

動物追跡放射線治療から分子追跡放射線治療、分子標的治療に結びつけるための高精度線量測定を行ない、動物追跡をしながらの肺癌に対する強度変調放射線治療を検討した。また分子イメージングで広く用いられるようになったFDG-PETを治療計画に用いるための呼吸停止画像の収集や治療効果判定など、基礎的、臨床的検討を推進した。さらには放射線感受性に強く関係する低酸素の病巣を描出するため、低酸素イメージングプローブの合成に着手した。

さらに、4次元線量測定のための試作品「微量放射性元素位置検出装置」を作成した。

b. 平成19年度

(1) 計画

(a) 糖タンパク質製剤の新規合成技術・構造解析技術等の改良・最適化を行う。

(b) 脳疾患の半導体PETによる臨床診断方法を見いだす。

(c) 頭部用半導体PETを用いて、さらに臨床例の経験を積むと共に、基礎的データ収集を行なう。

(d) PETカメラで得られた3次元画像を他のモダリティ(CT, MRI等)の画像と融合し、放射線治療計画につながることのできるシステムを1台開発して、頭部における分子追跡放射線治療の開発研究を行なう。

(e) 企業若手派遣研究員に大学院等での教育の機会を与える。

(f) 北大・北キャンパス地区に企業による共同研究施設を建設することを可能にする。

(g) 北海道大学基金の設立をめざす。

(h) 外国人留学生用の宿舎を整備する。

c. 平成20年度

(1) 計画

(a) 2~3種類の医薬品開発リード化合物を創出する。

(b) 頭部用半導体PETの課題を整理して、改良型の半導体PET装置を試作する。

(c) バイオマーカー探索を行い2個程度の疾患関連バイオマーカーを発見し、ヒト血清を利用する臨床研究を1件行う。

(d) 企業内に連携大学院を設立する。

(e)北大敷地内に建設する塩野義製薬所有の共同研究施設の運用を開始し、未来創薬イノベーション事業に関わる産学の研究者が密接に連携した研究体制を整える。

(f)塩野義製薬の幹部研究員による学内での集中講義を北海道大学の大学院共通講義にし、全学へ門戸を広げる。

d. 平成 21～24 年度

(1) 計画

(a)本プロジェクトの企業若手研究員、博士研究員、大学院学生が病院内でのトランスレーショナルリサーチに参加できる環境を病院内に導入する。

(b)創薬基盤技術を展開して、医薬品シード化合物ライブラリーの効率的調製技術等を確立させる。

(c)医薬品シード化合物ライブラリーの効率的調製技術により、更に 3 種程度の開発リードを創出する。

(d)膜タンパク質、高分子量タンパク質等の高精度構造決定法開発への展開研究を行なう。

(e)数種の重要疾患関連タンパク質の構造解析を終了させる。

(f)改良型半導体 PET1 台を導入し、これを用いて、種々の神経疾患の早期診断や難治性疾患の病態評価など臨床研究を推進する。

(g)創薬・トランスレーショナル研究で、光イメージングや小動物用 PET を利用し、創薬のプロセスの大幅な短縮を可能とするための研究を行う。

(h)先行リードの半導体 PET を利用した動物実験、病院レベルでの治験研究への移行を検討する。

(i)体幹部 PET を用いたヒトの臓器個体レベルでのイメージング解析技術を開発する。

(j)病院内に、薬物動態のシミュレーションや治験デザイン、解析を可能とするための臨床統計学の専門家を中心とした組織を立ち上げ、研究を遂行する。

(k)先進的臨床統計の研究により、これら先端医療技術を国際的基準で評価する。

(l)個体レベルでのシグナル伝達経路の解明とサブセルラー（生体膜や核、ミトコンドリアなど細胞局所での）のシグナル伝達の動態を明らかにすることにより、一般の生合成経路と同じく、オーダーメイド医療における、アレルギーを発症する特定アレルゲンの予知（アレルギーにかかり易さ）、ウイルス感染の予知（風邪のひき易さ）、発病予測と未知ウイルス等の感染予測と予防法を確立する。

(m)創薬グループで開発した新薬のポジロン標識を行い、創薬グループで開発した新薬を最低 1 件、医療機器グルー

プの PET でスクリーニングする。

h. 平成 25～27 年度

(1) 計画

(a)創薬ターゲットタンパク質と相互作用する低分子化合物の効能・影響を検討する。

(b)創薬ターゲットタンパク質とそのタンパク質と相互作用する低分子化合物の効能・影響を、そのバイオマーカーの変動分析により治療成績予測モデルへと結びつける round-trip 型診断技術への展開を検討する。

(c)創薬技術とイメージング技術の統合を進め、創薬プロセスの中での機能を充実するとともに、分子/細胞から動物/人にいたるトランスレーショナルな分子生命科学研究を推進するため、フォトンイメージングと合同で Molecular Multimodality Imaging の構築を行う。

(d)半導体 PET を用いて遺伝子治療・再生医療、分子標的治療などの客観的効果判定などを行う。

(e)核医学イメージングシステムのデータと他のモダリティ（CT、MRI 等）のデータを融合し、体動追跡が可能な 4 次元放射線治療計画、治療システムに有用な統合画像処理システム 1 台を開発し、胸部や腹部といった体動のある臓器の癌の分子追跡放射線治療の開発研究を行なう。

(f)動体追跡装置と PET 技術を取り入れた新たな先端放射線治療技術のフィジビリティ研究をする。

(g)先に始めた治験の結果を解析し、個々の患者に適した先端医療であることのエビデンスを示す。虚血性疾患の発病発症前診断の確立、癌の超早期局在診断治療、難治性疾患の新たな病態解明、個々の患者の治療の最適化に役立つエビデンスを示し、健保収載などを通して、標準医療として確立する。

(h)臨床統計学の専門家を中心とした組織により、薬物動態のシミュレーションや治験デザイン、遂行、解析を行い、国際最高水準の治験センターとしての地位を確立することを目指す。

(i)新技術群を活用して、次世代医薬品候補化合物を連続的に創出する体制を確立する。

(j)NIH や FDA の動向に注意しながら、創薬・トランスレーショナル研究での光イメージングや PET 利用を通して、国際最高水準の医薬品・診断検査センターとしての地位を確立することを目指す。

(k)生体材料を用いたバイオマーカーの新たな発掘と、臨床試験ネットワークを利用した臨床試験を試みる。

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.未来創薬の分子設計と構築の実施 | 484百万 | 484百万 | | | |
| b.未来医療の生命機能イメージングの構築の実施 | 279百万 | 279百万 | | | |
| c.調整費充当計画 | | | | | |
| 未来創薬の分子設計と構築の実施のうちの基盤技術の導入 | 171百万 | 171百万 | | | |
| d.未来医療の生命機能イメージングの構築の実施のうちの生体を用いた基盤研究 | 154百万 | 154百万 | | | |
| ●調整費充当計画 | 325百万 | 325百万 | | | |
| 総計 | 763百万円 | 763百万円 | | | |
| うち調整費分 | 325百万円 | 325百万円 | | | |
| 項目 | 23年度 | 24年度 | 25年度 | 26年度 | 27年度 |
| ●拠点化構想 | | | | | |
| a.未来創薬の分子設計と構築の実施 | | | | | |
| b.未来医療の生命機能イメージングの構築の実施 | | | | | |
| c.調整費充当計画 | | | | | |
| 未来創薬の分子設計と構築の実施のうちの基盤技術の導入 | | | | | |
| d.未来医療の生命機能イメージングの構築の実施のうちの生体を用いた基盤研究 | | | | | |

10. 諮問委員会

| 委員 | 所属 | 備考 |
|---|--|--|
| (研究実施者) ○中村 睦男 五十嵐 靖之 本間 研一 西村 紳一郎 玉木 長良 門出 健次 白土 博樹 | 北海道大学 総長 北海道大学大学院先端生命科学研究院 研究院長 北海道大学大学院医学研究科 研究科長 北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授 北海道大学大学院医学研究科 教授 北海道大学大学院先端生命科学研究院 准教授 北海道大学大学院医学研究科 教授 | 代表者 創薬統括 医療統括 糖タンパク担当 分子イメージング担当 創薬解析技術担当 分子追跡治療担当 |
| (外部有識者) 新井 賢一 清水 孝雄 大隅 良典 永井 克孝 米倉 義晴 藤林 康久 池田 恢 | (財) 東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 研究総括顧問 (財) 東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所 研究総括顧問 自然生物学研究所 基礎生物学研究所 教授 理化学研究所 フロンティア研究システム 研究顧問 (独) 放射線医学総合研究所 理事長 福井医科大学 高エネルギー医学研究センター センター 一長 国立がんセンター 中央病院放射線治療部 部長 | |