

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：佐伯 浩（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

1. 機関の現状

北海道大学では実学を重視し、12件の「21世紀 COE プログラム」に採択されると共に地域に密着した「北大リサーチ&ビジネスパーク構想」を推進するなど、独創的研究基盤の構築と産学連携による専門家養成を一体として推進している。特に、生命科学においては、創薬・医療の基盤となるタンパク質構造解析、複合糖質・脂質、フォトン・ポジトロンイメージングの分野において国際先導的研究を展開しており、世界初の糖鎖自動合成装置（平成18年度 GSC 経済産業大臣賞受賞予定）の開発を進める一方、PET・放射線治療・再生医学関連製品開発などでも最先端の研究成果を迅速に実用化することに成功している。これらの成果をさらに発展させるべく、平成18年度から、理・薬・農・医・電子・遺伝子関連など部局を超えた研究・教育新組織である生命科学院・先端生命科学研究院を新設し、大学病院内では理工系教員・学生のための寄附研究部門を開設する。

協働機関である塩野義製薬では、医療用医薬品をコア事業とし、抗菌剤に関して高い技術を有し、インターロイキン2、インターフェロンの生産・販売を行うなどバイオ医薬の開発基盤を有する。日立製作所では他領域の膨大な成果をライフサイエンス部門に利用できる利点を有し、DNA シークエンス技術から質量分析、X線装置、CT、MRI までの幅広い生体計測装置技術を長年にわたり臨床現場に提供している。

2. 拠点化の対象とする先端融合領域及び研究開発

次世代の創薬と先端医療を具体的な出口とし、実用的新薬や疾患診断治療技術開発を加速する実践的研究と人材養成のための拠点を形成する。我が国から国際市場に次世代医薬品を連続的に生み出すために、北大が持つ、①創薬シードとしての各種阻害剤、脂質・糖質誘導体等の生体関連低分子化合物、翻訳後修飾型タンパク質の合成、②X線・NMR によるタンパク質構造解析、③フォトバイオイメーjingによるタンパク質相互作用の機能解析技術などの最先端基盤要素技術と人材を、塩野義製薬の高いバイ

オ医薬開発基盤と合流し、次世代医薬候補品を連続的に創出できる体制を整える。また、北大が有するフォト・R I プローブ、PET 研究の優れた先端技術と人材、大学病院に理工系研究者の活躍基盤を有する優位性を利用し、日立と協働で半導体 PET を先端医療へ応用し、疾患の病態解明や発病発症前診断治療の拠点を形成する。

概ね5～7年後までに創薬と PET 計測技術の核となる技術シーズを確立し、その後は、本研究が2つの企業と大学が研究協力することによる融合の相乗効果を狙う。本拠点は、創薬側からみると、高精度 PET 利用による新薬の体内動態や効果判定が的確に行うことのできるトランスレーショナルリサーチの貴重な拠点となる。他方、先端医療側からみると、最新診断薬や次世代医薬品候補を他に先駆けて試用できる先端的医学研究拠点となる。10～15年をかけて、創薬と医療機器開発のネットワークをリンクすることで、現時点では各企業にも想像しにくい、これまでに例のない分子生命科学と先進医療工学の融合した統合的創薬・医療システムの先端融合領域拠点が形成される可能性を秘める本事業の将来性と重要性は極めて高い。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い、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

塩野義製薬は、基盤技術の開発を主として研究員の派遣と実用化研究に主眼においた人的資源の提供を行う。また、日立製作所は、小動物半導体PETの開発などのための装置開発の技術支援と診断等の応用のための人的資源の提供を行う。本産学連携の推進のため、新組織である創薬基礎科学研究センター（仮称）の設置、共同研究施設の建設の検討、新たな共同研究契約形態の導入などのシステム改革を行う。また、企業若手研究員に対する先端教育の機会拡充、民間資本による多目的施設建設の検討、年俸制の導入などを通じて女性、若手、外国人を主とした優秀な研究人材の確保を図る。更に、企業内に連携大学院を設立、召喚企業研究者の現給保障の検討などによるインタラクティブな人事交流を行うとともに、施設・大型設備の融通、給与面の優遇、外国人研究者に対する門戸開放、北太平洋国際協力体制の構築などによって、国際的著名研究者の招聘を推進する。また、拠点形成にあたり、トップダウンによる迅速な意志決定を可能にするため、総長を中心とする

少人数のヘッドクォーターや運営委員会を設置すると同時に、民間より採用する専門員による研究支援部門を設け、企業と大学の調整を行い、機動的な運用を実施する。本拠点形成により共同研究を活性化させ、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。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。

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。

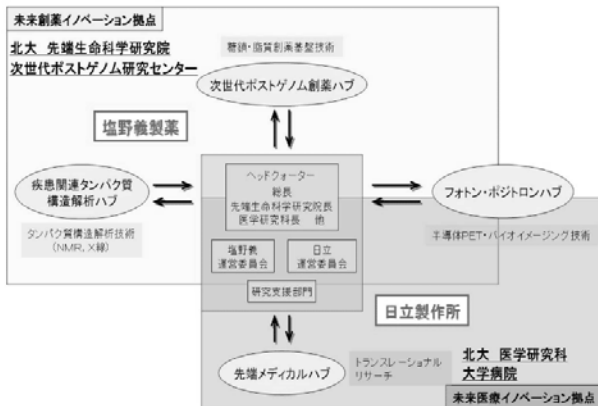
b. 本事業のモデルケースとしての成功をうけ、国内の大学・研究機関で融合新領域拠点形成が促進され、技術・人材の社会還元への意識改革が行われる。

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）
◎佐伯 浩	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附属次世代ポストゲノム研究センター長（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）
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）
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）

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の開発、および標的タンパク質に対するメカニズムベースの低分子医薬創出のための分子設計，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

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、皮膚免疫賦活化による皮膚疾患治療薬、セラミドキナーゼ阻害剤を用いた抗免疫アレルギー剤、NKT 細胞の活性制御を介した免疫活性化剤等の開発を行う。

(d)タンパク質立体構造解析研究

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ジ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。また、蛍光を使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ジングに関する研究開発

- ・担癌動物において，放射線治療や分子標的治療における機能変化を適切な RI プローブを用いて判定する。病態評価，治療戦略の観点から最適な機能計測法を模索する。
- ・動脈硬化モデル動物において適切な 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

- ・頭部用次世代 PET を導入し，物理的特性を従来装置と対比し，解像力・定量性の向上を検討する。この特性を活かした検査法を模索し，臨床応用への指針とする。
- ・頭部用次世代 PET の臨床利用の指針を作成後，種々の脳神経疾患における病態解析や治療効果判定に応用する。これらから，新しい高性能診断装置がどのように臨床応用の可能性を広げるかを検討する。さらに，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、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、糖転移酵素の大量生産法を確立し、詳細な基質特異性を明らかにした。また、疾患関連糖ペプチドを約 300 種類合成した。塩野義製薬においては、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。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、糖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、病原虫由来の糖分解酵素に対する阻害剤ライブラリー（感染症治療薬候補）を設計・合成した。

(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

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た。

(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 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、S1P 受容体を介した免疫抑制剤開発の一助となる知見を得た。次世代免疫抑制剤 FTY720 に続く、新規 S1P 類縁化合物の探索を行った。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、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。また、スフィンゴ糖脂質をリガンドとする NKT 細胞の活性化を効率的に検出する系の確立を進めた。

(d) タンパク質立体構造解析研究

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ける課題の検討、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ーの構築を実施した。

(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

3 つの遺伝子発現を、長時間発光計測装置を用いて同一細胞内で同時に数日間に渡り計測することに成功した。また、蛍光マーカー GFP と RFP を指標に蛋白分子間相互作用と細胞内動態を線維芽細胞を用いて連続的に測定する系を構築した。さらに *in vivo* 観察を目的に光プローブ・赤色発光ルシフェラーゼを導入した細胞を作成し、長時間に渡る発光計測を実現した。他方、軟骨由来細胞にルシフェラーゼ遺伝子を導入、長時間にわたる遺伝子発現の光計測に成功した。

(f) RI を用いた分子イメージングに関する研究開発

低酸素映像化 PET 用薬剤の合成に成功した。また、2 種類の放射性プローブを用いて動脈硬化モデル動物における不安定プラークの描出、重症度判定応用に成功した。さらに、坦癌・炎症モデル動物において PET を用いてブドウ糖代謝や蛋白合成能の観点から病態評価、鑑別診断に成功した。

(g) 医療用半導体 PET の研究開発と臨床応用

世界で最初のヒト用半導体 PET 装置を導入、ヒト脳のブドウ糖代謝の映像化に成功した。また、心筋の β 受容体密度を計測できる PET 用薬剤を開発し、動態モデル解析によってヒトで心筋 β 受容体密度の計測法を確立した。

(h) 分子追跡・標的治療に関する研究

体内外の高精度線量測定、4 次元強度変調放射線治療に対する高速治療計画を実施した。また、マウス全身照射と局所照射で、生体内リンパ球の放射線感受性を調べ、免疫抑制系細胞の感受性 Treg の放射線低感受性を突き止め、免疫治療との併用の研究の意義が示唆された。

(i) 委員会

総長ら組織幹部によるトップダウンの運営を実現するためにヘッドクォーター会議、推進会議を設置した。また、外部有識者から成る諮問委員会を組織し、事業の評価と方向性の指導を仰いだ。

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。

(2) 実績

(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

ヒト型糖鎖をタンパク質に導入するための基盤技術（酵素の生産技術、タンパク質の新規固定化技術、糖タンパク質医薬原料生産のための発現系）を構築するとともに、糖鎖導入による具体的な高機能化薬剤の研究開発として、糖尿病治療薬（GLP-1）、糖ペプチド系抗生物質について有望な結果を得た。また、感染症に重要な役割を担う糖転移酵素・糖分解酵素に対するメカニズムベースなアプローチに基づく特異的阻害剤、がん細胞の糖鎖合成系を高選択的に攪乱することに基づく新規化合物等を発見し、がん特異的な MUC1 および MUC5 を探索するための網羅的な糖ペプチドライブラリーの大規模合成に成功した。また、創薬の過程を大幅に加速する基盤技術として、フラグメントスクリーニングの戦略の確立に大きく寄与する成果を得た。バイオマーカー探索に関しては、糖タンパク質、スフィンゴ糖脂質の大規模網羅的解析を可能にする技術を世界に先駆けて開発した。また高精度な絶対濃度定量を可能にするための方法論とプログラムの開発を行った。これらの技術に基づき、臨床血清試料を用いて、関節リウマチについて従来のバイオマーカーよりも感度・特異度を改善することが期待できる新しいバイオマーカー候補を見出した。

(b) (c)脳疾患の半導体 PET による臨床診断法・頭部用半導体 PET を用いた臨床研究と基礎的データ収集

北海道大学病院に導入した頭部用半導体 PET 装置を用いて、ファントム画像評価、健常ボランティア画像評価、また、あわせて画像再構成手法の高度化を進めた。その結果、本装置は、高分解能、低散乱フラクションの特性を活かした診断画像を提供可能なポテンシャルを有することが分かった。また、画像再構成の高度化により、これらの利点が現実的な臨床撮像時間でも現実のものとしてできる見通しが得られた。これらの成果を基に、脳及び頭頸部の疾患の診断に適用したところ、半導体 PET 装置は、てんかんの焦点をコントラスト良く描出可能で、診断能向上に寄与する可能性が示唆された。また、上咽頭腫瘍の FDG 分布の描出能に優れ、病変内部の不均一性を画像化可能であることが示唆された。

(d)PET 画像と CT, MRI の画像と融合と、放射線治療計画システムの開発

CTやMRIのような形態画像とPETなどの機能画像を融合して表示し、治療計画の腫瘍領域の入力を助けるシステムを開発した。本システムは、単に形態画像と機能画像を重ね合わせて治療計画に供するだけにとどまらず、治療前後における形態や機能の定量的な変化を把握可能とするものである。

上咽頭腫瘍におけるFDG-PETを、従来のシンチレーターを用いたPETと、半導体を用いたPETの両者を同一患者に利用した結果、半導体PETでは腫瘍範囲やその内部の構築までを精密に捉えると同時に、体外のノイズが非常に減ったため、放射線治療の標的体積の確定が正確になり、ピンポイントでの治療が可能と考えられた。また、動きのある腫瘍を有する患者データから、PET画像を放射線治療に利用する際の追跡性能（時間応答能、空間的分解能）を割り出した。さらに、ピンポイント照射によって実際に狙って腫瘍細胞が消滅することを証明するため、腫瘍を消滅したいウエルの3次元座標を指示し、その部位への照射を予め決定した照射間隔で行うための基礎的な実験により、その目途が着いた。

(e)企業若手派遣研究員の大学院等での教育

生命科学院において、社会人特別選抜及び外国人特別選抜制度を大学院博士後期課程入試に導入し、協働企業からの派遣研究者4名及び関連企業からの派遣研究員1名が博士後期課程に入学した。医学研究科においても協働企業からの研究生・大学院生（博士後期課程）各1名が入学した。さらに、派遣期間内（1～2年を想定）、もしくは派遣期間終了直後に博士号が取得可能なように、生命科学院内での内規の検討を行った。

(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。

産学連携の加速および拠点形成を本格化するために、北大敷地内に塩野義製薬所有の共同研究施設を建設（2792m²,平成20年3月31日竣工）した。

(g)北海道大学基金の設立をめざす。

大学の自主性・自立性をこれまで以上に発揮するために、企業、個人、同窓生及び教職員に支援を呼びかける「北大フロンティア基金」を創設した。

(h)外国人留学生用の宿舎を整備する。

北大北キャンパスに隣接する独身寮の改築工事を行い、新たな留学生寮「南新川国際交流会館」として外国人研究者の受け入れを促進した。

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。

(g)光プローブとR Iプローブの開発研究をさらに推進させ、標的分子の生体内での動態解析、小動物用分子イメージングでの標的分子機能の画像化・解析手法を確立する。

(h)半導体PETによる脳疾患の個々の患者の治療の最適化に資するための研究成果をあげる。

(h)PETによる分子機能情報を放射線治療計画に繋げ、臨床診断上有効な研究開発へと応用し、新しい医療技術の実現のための研究を展開する。

(g)医学研究科内に設置した分子・細胞イメージング実験施設を活用して、上記の研究課題を推進する。

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ラー（生体膜や核，ミトコンドリアなど細胞局所での）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。

e. 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)動物追跡装置と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
(外部有識者)		
○永井 克孝	理化学研究所フロンティア研究システム 研究顧問	
新井 賢一	(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	
清水 孝雄	(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	
大隅 良典	自然生物学研究所基礎生物学研究所 教授	
米倉 義晴	(独) 放射線医学総合研究所 理事長	
藤林 康久	福井医科大学高エネルギー医学研究センター センター長	
池田 恢	泉佐野病院	