

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、住友ベークライト（株）、日本メジフィジックス（株）、三菱重工業（株）

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」と、7 件の「グローバル COE プログラム」さらに、「最先端研究開発支援プログラム」に 1 件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）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を進めている。

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、感染・免疫、循環・代謝分野で、抗菌薬、代謝改善薬やインターロイキン 2、インターフェロンγなどのバイオ医薬の開発基盤を有する。日立製作所は総合電機メーカーとして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って臨床現場に提供している。平成 21 年度から参画した住友ベークライト、日本メジフィジックス、三菱重工業は、それぞれライフサイエンス分野で、検査・診断機器、放射性医薬品、医療機器の開発に高い技術力を誇っている。

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、医療ニーズにマッチした革新的な新薬や診断治療技術を開発する実践的研究と人材養成のための拠点を形成する。我が国から国際的な次世代医薬品を継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、タンパク質の修飾技術、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ジング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技術と研究開発人材を、塩野義製薬の優れた製薬技術と臨床開発機能に合流させ、次世代医薬候補物を継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・RIプローブ、PET 研究の優れた先端技術と研究人材、さらに大学病院内で理工系研究者が活躍している医工融合基盤を利用し、日立と協働で半導体 PET を先端医療へ応用して、発症前診断・病態評価・先進治療につながる拠点を形成する。

概ね 5～7 年後までに創薬シーズと PET 計測技術の核となる技術シーズを確立し、その後は、本研究が企業と大学が研究協力する融合研究による相乗効果を狙う。医薬・医療機器は、研究開発には臨床部門との連携が必要であるが、本拠点ではそれをさらに進め、医薬と医療機器の融合

技術も評価できる体制を整備していく。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り、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基盤ネットワークをリンクすることで、現時点では企業単独の連携では困難な複合的連携効果、すなわち、これまでに例のない分子生命科学と先進医療工学が融合した統合的創薬・医療システムが形成され、創薬・医療の業際的な新しい産学連携プラットフォームが根付くことを目指している。その意味で、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、グローバル・スタンダードにもなる未来創薬・医療研究拠点へ展開させる。

平成 21 年度からは、融合研究（医薬品の体内動態解析技術の開発）にも着手した。

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て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、民間等より採用する専門員による研究推進支援部門を設け、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 種類の創薬ターゲットタンパク質について医薬品開発リード（医薬品となり得る候補）化合物のスクリーニングを行う。

(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、健常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しての臨床研究を行なう。
- (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)Fragment Based Drug Design (FBDD) に適用するための迅速構造解析システムを開発し、数種の創薬ターゲットタンパク質のリード化合物を創出する。
- (2)創薬基盤技術を展開して、医薬品リ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

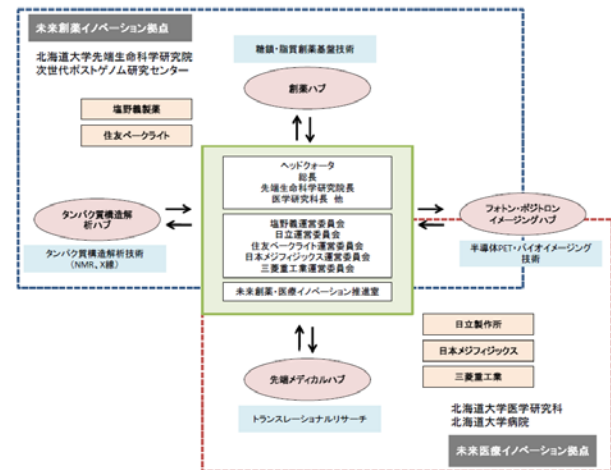
- a. 運営には、イノベーションにて蓄積された知の財産からのロイヤリティ、さらなる企業との継続的な協働研究費、地域の資本導入をあてる。特に、医薬品に関しては、その市場規模を考慮すると、莫大なロイヤリティが見込まれる。本拠点で創成される創薬技術の国際的優位さを考えると、実用化は充分見込まれる。
- b. 新たに民間企業、銀行などから資金を集めた北海道大学基金をあらかじめ設立し、これによる拠点・システムの維持を行う。
- c. 構築した拠点・システムは、優れた秘密保持環境を利用して、他分野・他企業との次なる融合を行い、イノベーションを生み出すための拠点として利用できるようにする。
- d. 培わ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所附属次世代ポストゲノム研究センター長 (創薬系研究の統括、スフィンゴ脂質関連因子の創薬研究開発担当責任)
○安田 和則	北海道大学大学院医学研究科・研究科長 (医学系研究の統括、軟骨再生医療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所・教授 (複合糖質解析・合成儀実の開発、糖鎖修飾技術開発・糖鎖マーカー探索の担当責任)
稲垣 冬彦	北海道大学大学院薬学研究所・教授 (NMR によるタンパク質構造解析並びにペプチド因子探索の研究の担当責任)

田中 勲	北海道大学大学院先端生命科学研究所・教授 (X線によるタンパク質構造解析並びにリガンドスクリーニングシステムの研究開発担当責任)
本間 研一	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担当責任)
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の担当責任)
白土 博樹	北海道大学大学院医学研究科・教授 (標的追跡治療への分子イメージング技術応用の研究開発の担当責任)

8. 各年度の計画と実績

a. 平成 18 年度

(1) 計画

(a) 糖タンパク質製剤等の実践的な合成技術の開発、および低分子医薬創出のための分子設計、合成を行う。

(b) 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う。

(c) 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) 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) 光イメージングとして、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、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分子機能の経時的変化を可視化する系を開発する。

(f) RI イメージングとして、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判定する。また、動脈硬化モデル動物において適切な RI プローブで、プラークの検出と治療のための機能計測法を開発する。

(g) 頭部用次世代 PET を導入し、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。

(h) 分子追跡・標的治療に関する研究として、動物追跡から分子追跡・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、新規な放射線治療法を開発する。

(i) 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、外部有識者による諮問委員会を開催する。

(2) 実績

(a) 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。さらに、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、糖転移酵素の構造解析に基づく阻害剤のデザインし、病原虫感染症の治療薬候補を設計・合成した。

(b) 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) SIP 受容体、SIP1 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、SIP 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 SIP 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) 新規 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では、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の in vitro 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で、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では、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 に関しては、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では、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) 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) 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 による研究開発では、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と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、低散乱フラクシオ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。実際に、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。

(d) 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。また、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、かつ、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。

(e) 生命科学学院において、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。

(f) 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 (2792 m², 平成 20 年 3 月 31 日竣工) した。

(g) 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) 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で 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 RI 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。

(i) 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。

(j) 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。

(2) 実績

(a) 昆虫細胞を用いた IFN β 生産方法を検討し、ヒトに異種となる糖鎖構造を有しない方法を見出した。また、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌やバンコマイシン耐性腸球菌に対し抗菌活性を有する新規リボグリコペプチド抗生物質を構造活性相関研究により見出した。

(b) 半導体 PET 装置一号機を約 200 件の脳及び頭頸部の疾患の臨床研究に適用し、てんかんの焦点をコントラスト良く描出し、診断能向上に寄与する可能性が示唆された。

(c) 大規模グライコム解析によるバイオマーカー探索で、膵がん、肺がん、リウマチ、ベーチェット病患者血清から健常人とは異なる糖鎖パターン (バイオマーカー候補) を見出した。一方、合成した MUC 関連糖ペプチドライブラリーをアレイ化し、抗 MUC1 抗体 KL-6 を調べた結果、最小エピトープ構造を決定することができた。

(d) 企業との連携大学院設立への足掛かりとして、医学研究科に設置された日立製作所の研究室で、日立の研究者が北大の大学院生に対して共同ゼミを実施している。また、平成 20 年度から、全学大学院生に向けて「分子イメージングの基礎から応用」を開講した。この講義では、大学の教員と企業の部長クラスの研究者が協力して、全 15 回の講義を実施した。

(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 (シオノギ創薬イノベーションセンター) が平成 20 年 4 月より運用開始となり、産学の研究者が密接に連携した研究体制が開始された。また、塩野義製薬の幹部研究員による創薬科学全般に関する集中講義が学内共通講義として開始された。

(f) 創薬研究拠点となっている大学院生命科学学院において、社会人特別選抜大学院博士後期過程に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 名が博士後期過程に入学し、研究活動を継続している。

(g) 光プローブでは微小光ファイバースystemを用い、無麻酔・無拘束のマウス時計遺伝子発現を発光量を 1 分毎に 1 カ月以上連続計測することに成功した。RI プローブでは 11C-MET、18F-FLT が、それぞれ担癌動物モデルで鑑別診断や治療効果判定に有用であることを確認した。

(h) 半導体 PET 二号機を開発し北海道大学病院に導入した (平成 21 年度以降の計画を前倒し)。一方、一号機は、アイソトープ総合センターへ移設して中小動物を対象とした研究を開始した。これにより、臨床研究の加速と動物モデルでのコンセプト評価が同時に行う体制ができた。

(i) 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ために 3D-PET 用検出ユニットを設計・試作し評価を開始した。

(j) PET 関係では米国核医学会で報告し約 2000 件の発表の中から選択された 16 トピックに採択され、各国メディアに取り上げられた。

d. 平成 21 年度

(1) 計画

(a) 昆虫細胞を用いた IFN β 産生系を確立する。また、新規抗菌物質の開発リード化合物の可能性評価を開始する。

(b) 迅速糖鎖解析技術を細胞表面抗原糖鎖の解析にも適用

- し、細胞分化のマーカー評価を行う。
- (c) 癌バイオマーカー候補は、診断への応用可能性を評価する。また、診断薬や抗体医薬のためにエピトープ構造解析技術により糖鎖マーカー候補のエピトープを特定する。
- (d) スフィンゴ脂質／糖脂質合成酵素欠損マウスを作製し、同分子の疾患への関与を明らかにし、代謝系疾患の *in vivo* 評価系を構築する。
- (e) 黄色ブドウ球菌 MurD および Sortase の発現と構造解析を進め、新規抗菌薬のスクリーニングに供する。
- (f) 光プローブを用いた経時的分子バイオイメージングでは、計測系の改良を行い、無麻酔・無拘束の動物の睡眠関連遺伝子のリズムの測定を実施する。
- (g) RI を用いた分子イメージングでは、「腫瘍と炎症の鑑別」、「分子標的療法の早期治療効果判定」、「放射線治療計画」等への有用性をモデル動物において評価する。
- (h) 改良型半導体 PET (第二号機) を活用し、各種脳神経疾患や頭頸部疾患の臨床評価データを蓄積し、システムの評価と治療法開発の検討を行う。
- (i) 分子イメージングを分子追跡・標的治療に応用するためのトラッキング装置の開発・評価を行う。
- (j) 融合研究として、薬物動態解析・薬効評価のための疾患モデル動物における *in vivo* トレーサー実験を開始する。
- (k) 新たな 3 協働機関の参画を踏まえ、プロジェクト全体のマネジメントと推進を確実にするため、各種調整と支援業務を行うプロジェクト推進組織を設置する。

e. 平成 22～24 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、さらに 3 種程度の開発リードを創出する。
- (d) Fragment Based Drug Design (FBDD) のための新規システムを開発する。
- (e) 抗菌薬のターゲットとなりうるタンパク質 3 種について阻害剤スクリーニングを実施する。
- (f) 改良型半導体 PET1 台を導入し、これを用いて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行う。
- (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生物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シグナル伝達の動態を明らかにすることにより、アレルギーを発症する特定アレルギーの予知、ウイルス感染感受性予知、発病予測や予防法を確立する。
- (m) 創薬グループで開発した新薬のポジトロン標識を行い、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。

f. 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、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 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效果判定などを行う。
- (e) 核医学イメージングと他のモダリティ (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) 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、個別化医療のエビデンスを示し、標準療法を目指す。
- (h) 生物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	410 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	理化学研究所基幹研究所 研究顧問	
新井 賢一	東京大学名誉教授／東京大学先端科学技術研究センター 特任教授	
清水 孝雄	東京大学大学院医学系研究科 教授	
大隅 良典	東京工業大学統合研究院先進研究機構 特任教授	
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	市立堺病院 副院長	