

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：山口 佳三（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、「最先端研究開発支援プログラム」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、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について迅速に実用化を進めている。

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為の拠点を形成する。我が国から国際的な次世代医薬品を継続的に生み出す為に、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、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キ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創薬技術と臨床開発機能に合流させ、次世代医薬品候補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、更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、日立製作所と協働で半導体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、本拠点ではそれを更に進め、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を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。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た研究員の派遣と実用化研究に主眼をおいた人的資源の提供を行う。日立製作所は、半導体PETの開発などの為の装置開発の技術と診断等への応用の為の人的資源の提供を行う。本産学連携の推進の為次世代ポストゲノム研究センターを設置し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双方向の人事交流を行うと共に、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。加えて、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し、総長を中心とする少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、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。本事業をモデルケースとして、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ことを期待する。

4. 具体的な達成目標

a. 3年目における具体的な目標

(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 PET 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) に適用する為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に作用する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 程度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の検討を開始する。(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為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、解析を可能とする為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次世代医薬品候補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ジビリティ研究を行う。(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う。

5. 実施期間終了後の取組み

a. 運営には、本事業で蓄積された知財からのロイヤリティ

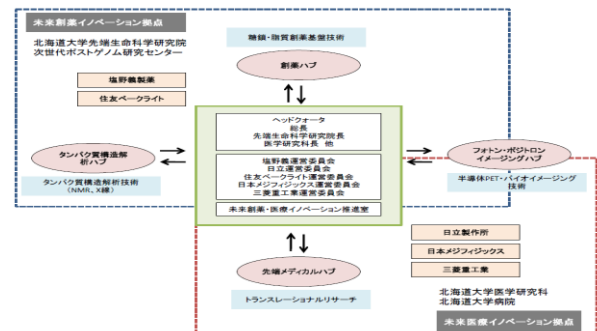
一、企業からの継続的な共同研究費、地域資本をあてる。医薬品に関しては市場規模を考慮し莫大なロイヤリティが見込まれる為、本拠点で創成される創薬技術を活かし、実用化を行い導出することで連続的な医薬品候補の創出を可能とする。 b. 新たに民間企業、銀行等から資金を集め北海道大学基金を予め設立し、これによる拠点・システムの維持を行う。 c. 構築した拠点・システムは、優れた研究環境を利用し、他分野・他企業と次なる融合を行い、イノベーションを生み出す為の拠点として利用できるようにする。 d. 培われた主幹技術を基に高付加価値周辺技術を発展させる為、北大リサーチ&ビジネスパーク構想と協働し、地域バイオ産業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、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、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、共同研究を活性化する。 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. 製薬企業、医療企業、関連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、国力増強へ繋がる。 d. 北大・北キャンパスで進行中の北大リサーチ&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、地域経済が活性化される。 e. 優れた先端医療を多数取り入れた最先端の大学病院では、優れた医療人が育成され、患者にやさしい先端医療の実践が推進される。

7. 実施体制

氏名	所属部局・職名 (役割)
◎山口 佳三	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	北海道大学次世代ポストゲノム研究センター・特任教授 (創薬系研究の統括)
○玉木 長良	北海道大学大学院医学研究科・教授 (医学系研究の統括)



8. 各年度の計画と実績

a. 平成 18～20 年度

(1: 計画) (a) 糖タンパク質製剤等の合成技術開発、改良・最適化を行う。(b) S1P 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。(c) 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為のソフト開発を含む、構造解析技術等の改良・最適化を行う。(d) 糖鎖に着目したバイオマーカー探索の為の糖鎖・複合糖質解析技術の改良を行って 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。(e) 頭部用次世代 PET を導入して基礎的データ収集を行い、更に臨床例を蓄積して課題を整理し、改良型の半導体 PET 装置を試作する。(f) 担癌動物で放射線治療や分子標的治療における機能変化を RI イメージングで判定する。(g) 動物追跡から分子追跡・標的治療に結びつける為の高精度線量測定に資する研究を行うと共に、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為の研究を展開する。(h) 光及び RI プローブの開発研究を更に推進し、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。(i) 北大・北キャンパス地区に企業による共同研究施設建設を可能にする。(j) 企業若手派遣研究員に大学院等で教育の機会を与えるとともに、企業と連携した大学院設立の可能性を検討する。(k) 当該課題の責任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。

(2: 実績) (a) 糖タンパク質製剤等の合成技術開発として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。ヒト型糖鎖をタンパク質に導入することによる高機能化薬剤の研究開発を行い、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、IFN β についてヒトに異種となる糖鎖構造を有しない生産方法を見出した。抗菌活性を有する新規物質を構造活性相関研究により見出した。(b) S1P 受容体、S1P1 の脂質修飾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。(c) 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。また、創薬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寄与する成果を得た。(d) 糖鎖に着目したバイオマーカー探索の為の糖鎖・複合糖質解析技術の開発を進め、大規模グライコム解析による探索でバイオマーカー候補を見出した。(e) 世界で最初のヒト用半導体 PET 装置を導入してヒト脳ブドウ糖代謝の映像化に成功し、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、

本装置が、高分解能、低散乱フラクシヨンの特性を活かした脳疾患の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。さらに、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。半導体 PET 二号機を開発し北大病院に導入した。(f) RI を用いた分子イメージングで、低酸素映像化 PET 用薬剤の合成に成功した。また、半導体 PET 一号機をアイソトープセンタへ移設し、空間分解能の高さを活用して小動物用撮像へ適用した。(g) 分子追跡・標的治療に関する研究で、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、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。さらに 3D-PET 用検出ユニットを設計・試作し評価を開始した。(h) 光を用いた経時的分子バイオイメージングで、2 色の発光プローブを用い同一細胞内で複数機能の同時計測に成功した。無麻酔・無拘束のマウス体表からの数日間に渡る連続遺伝子発現定量解析、3 種の時計遺伝子発現に起因する発光量の 1 カ月以上の連続計測に成功した。(i) 北大敷地内に塩野義製薬が建設した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。(j) 日立製作所の研究者が北大の大学院生に向け共同ゼミを実施、全学大学院生向け講義も行い教育面でも協働した。また、大学院共通講義シオノギ未来創薬セミナーも開講した。さらに本事業において、協働企業等から平成 19 年度に関係者 6 名が、平成 20 年度に 5 名が博士後期課程に入学した。(k) トップダウンの運営実現に向け HQ 会議、推進会議を設置し、外部有識者による諮問委員会で指導を仰いだ。また、北大フロンティア基金を創設するとともに、新たな留学生寮を整備して外国人研究者の受け入れを促進するなど、拠点整備を推進した。

b. 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。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の診断への応用可能性を評価する。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) 標的タンパク質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) 光による経時的分子バイオイメージング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の様々な治療法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 (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、システム評価と治療法開発を検討する。(i)分子イメージングを分子追跡・標的治療に応用する為のトラッキング装置の開発・評価を行う。(j)薬物動態解析・薬効評価の為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)プロジェクト推進組織を設置する。

(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を行い、新規抗菌物質のリード化合物を数種類見出した。(b)(c)迅速糖鎖・複合糖質等解析技術の開発と疾患関連マーカーを探索し、糖鎖プロファイルからバイオマーカーの可能性を議論できた。(d)脂質代謝活性のある酵素が個体の脂質代謝に深く関与していることを確認し、阻害剤スクリーニング法を開発した。(e)細菌由来タンパク質に関し発現・調製系を立ち上げると共に、X線自動構造精密化システムや *in silico* 創薬プログラムを開発した。(f)光による経時的分子バイオイメージングで、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し、計測系の改良を行った。(g)RI を用いた分子イメージングで、様々な治療法への有用性を病態モデル動物を用いて評価した。(h)半導体 PET 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った。(i)分子イメージングを分子追跡・標的治療に応用する為のトラッキング装置の開発・評価を行った。(j)糖鎖機能のイメージングについて疾患モデル動物における *in vivo* トレーサー実験を行った。(k)未来創薬・医療イノベーション推進室を設置した。

c. 平成 22 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を行う。(b)低分子糖脂質関連医薬の研究開発を行う。(c)タンパク質の構造に基づく薬剤リード探索研究を行う。(d)本学病院の臨床医からの医療ニーズとマッチングする創薬シーズの創出にむけ、臨床医からの研究提案を拡大する。(e)無麻酔、無拘束動物における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を行う。(f)新規 RI プローブを用いた分子イメージングに関する研究開発を行う。(g)医療用半導体 PET の研究開発と臨床応用を行う。優れた物理的特性や視野の拡大を活用した新しい応用法を模索する。(h)分子イメージングを分子追跡・標的治療に結びつける為の研究開発を行う。分子生物学的検討を行い、分子追跡治療や細胞性免疫治療の適応疾患を探る。(i)半導体装置の特徴を生かし、種々の疾患モデル動物でのトレーサー挙動を *in vivo* で把握できるシステムの構築を行う。(j)研究評価委員会の設置。

(2:実績)(a)ムチン型糖タンパク質 MUC1 に関するライブラリーを集積したマイクロアレイを作成し、新規糖鎖抗原エピトープを同定した。再生医療のレギュレーション構築

に寄与する複合糖質等のオミックス解析を可能する端緒となる分析法を確立した。(b)スフィンゴミエリン合成酵素の創薬標的としてのバリデーションで、良好な結果が得られた。(c)抗菌剤ターゲットとして有望な細菌のタンパク質に関し、既知の阻害剤との複合体結晶構造の解析に成功した。(d)臨床ニーズに即した研究テーマを数件開始した。(e)自由行動マウスの脳深部からの発光活性連続計測システムを構築し、日単位での変動を分子レベルで評価することが可能となった。(f)交感神経伝達機能解析用プローブの合成に成功し、ヒトでの安全性を確認し、臨床研究へ向けた基礎データ収集を行った。(g)半導体 PET 装置の開発で培われた技術をガンマカメラ・SPECT 装置に展開して高精度と高感度の両立を現実のものとし、ヒトへの適用に見通しを得た。(h)対向型 PET 装置による In-plane でのプラナ画像について、既存性能よりも高い分解能を有するシステムの開発に成功した。(i)既存薬の動脈硬化の治療効果評価における分子イメージングの有効性を示唆した。(j)研究評価委員会を実施した。

d. 平成 23 年度

(1:計画)(a)複合糖質の合成、解析技術を駆使し、糖ペプチド製剤や革新的次世代癌ワクチン等の医薬開発、再生医療、創薬スクリーニングにおける細胞の規格化等への応用を進める。(b)代謝疾患領域、脳神経領域、眼科領域に関して創薬ターゲットのバリデーションを進め、評価系に適応できるような化合物ライブラリーの構築も行う。(c)疾患関連タンパク質を標的とした HTS を行い、医薬品リード候補を選択する。(d)光プローブを用いて遺伝子・分子の発現動態、分子レベルの病態追跡・薬効評価系構築を目指す。(e)昨年度までに臨床応用したプローブを用いて PET 等による心筋の循環動態の定量的解析や交感神経伝達機能・受容体機能を統合的に解析する手法を発展させ、臨床研究を推進する。(f)改良型半導体 PET 装置の基礎的・臨床的検討を更に推進し、半導体 SPECT 装置のヒトへの適用を開始する。(g)対向型 PET 装置の信号処理回路および同時計数回路による信号処理について検討を行い、基礎設計を終了する。(h)医薬品開発において有効なイメージング法を構築する為、動物用 PET 等を用いてモデル化合物の疾患モデル動物における薬剤動態・薬効評価を継続する。(2:実績)(a)協働機関の住友ベークライト(株)から製品として糖鎖アレイの市販を開始した。マウスがん治療モデルで、新規がんワクチンが腫瘍局所で抗原特異的 CTL をより効率的に誘導し得ることを示唆する結果を得た。(b)分泌性微小顆粒(エクソソーム)の神経細胞における産生に、スフィンゴ脂質関連酵素が関与していることを明らかにした。(c)抗菌剤ターゲットタンパク質の複数の機能状態を反映した構造解析を行い、阻害剤結合サイトの *in silico* 探索を実施した。(d)自由行動マウスの脳深部からの発光活性連続計測システムを構築し、日単位で変化する

る薬効を分子レベルで評価することが可能となった。蛍光プローブによる生体機能の長期連続計測システムを構築し、1週間以上の連続撮像が可能となった。(e)PETによる心筋の循環動態の定量的解析や、交感神経伝達・受容体機能を解析するプログラム開発を進めた。動脈硬化病変に伴い発現の変化するペプチド・タンパク質のヒト血清での評価を継続した。光・RIプローブによる病態診断・治療効果評価法の構築の為、低酸素・血管新生等のイメージングを目的とする新しいRIプローブの前臨床最適化検討を行った。(f)半導体技術の汎用化に向け、半導体PET装置の開発で培われた技術をガンマカメラ・SPECT装置に展開し、高精度と高感度の両立を現実のものとし、ヒトへの適用を開始した。(g)NEMA基準に準拠した内容で対向型PET装置の性能評価をするために、GEANT4シミュレーションによる検討を開始した。プロトタイプ機を用いたポジトロンマーカーゲーティングの可能性について実測により評価を行い、2000イベント以上のデータが計測されれば、1mmのずれも検知できる可能性が示唆された。実証機による測定を行う為の対向型PET装置専用回転架台が完成し、RIセンターに設置された。(h)RIイメージングの有効性評価を、がんの分子標的療法、腫瘍の種類を拡げて実施し、その汎用性を検証した。他方、ARBの血管内皮への作用を、蛋白尿を伴う高血圧患者を対象に臨床PETを用いて、数例の患者での介入前後のデータ収集を行った。さらに、骨髄間葉系幹細胞移植による脳障害改善作用をモデルラットにおける18F-FDG PETイメージングにより評価した。

e. 平成24年度

(1:計画)(a)糖鎖工学の高次活用による創薬プロセスの構築、複合糖質プロファイリングによる幹細胞等の分類、精製、製造技術への応用、プロテオグリカン糖鎖とその分解酵素による医薬品候補化合物の開発。(b)スフィンゴ脂質の生理機能を応用したメタボリックシンドローム改善薬の開発、低分子医薬の新規探索研究。(c)X線構造解析による創薬スクリーニング技術の確立と創薬ターゲットへの展開、NMR法による新規リガンドスクリーニング技術の確立による抗菌剤の開発、免疫受容体に対する抗体医薬作成。(d)改良型半導体PETを用いて神経疾患の早期診断や難治性疾患の病態評価等の臨床研究を継続。医療用半導体ガンマカメラにてヒトでの検討開始。(e)ポジトロン放出核種を用いて対向型PET装置の信号処理妥当性を確認し性能評価を実施。(f)創薬・TR研究で光イメージングや小動物用PETを利用し、創薬プロセスの大幅短縮を可能とする為の研究実施。(g)新規RIプローブの開発等RIを用いた分子イメージングに関する研究開発の継続・推進。(h)北海道臨床開発機構(北海道大学探索医療教育研究センター)との連携強化で臨床試験実施への環境整備。(i)総合グライコームの再生医療や創薬研究への応用、網膜疾患治療薬探索、神経変性疾患のバイオマーカー開発等の融

合研究実施。

(2:実績)(a)細胞の有する主要なすべての複合糖質糖鎖の発現プロファイルをクラス横断的に取得することが初めて可能になった。(b)細胞生体恒常性を維持する上で重要なアミノ酸トランスポーターとスフィンゴミエリンの関係を明らかにした。(c)NMR化学シフト摂動法および等温滴定カロリメトリー法を用いて、塩野義製薬から提供された化合物と標的タンパク質との相互作用解析をおこなったところ、標的タンパク質との部位特異的な結合が検出できた。(d)心筋循環動態、交感神経伝達・受容体機能のPET解析法を発展させ臨床研究を推進。改良型半導体PETを各種脳神経変性疾患や頭頸部疾患に利用、画像処理方法等を模索した。医療用半導体ガンマカメラ開発、導入の検討。病態モデル動物と質量分析技術で、ペプチド・タンパク質のヒト血清評価を継続した。(e)対向型PET装置の信号処理能力が286倍向上した。神経難病にMRIを利用した早期診断・予後予測を図る臨床研究を実施。放射線照射後の腫瘍内集積細胞群の働きや癌細胞の浸潤亢進の分子機序の一端を解明した。(f)動物用PET等を用いて疾患モデル動物での薬剤動態・薬効評価を継続した。覚醒個体で遺伝子発現連続イメージングを行い、分子レベルの病態追跡・薬効評価系構築を目指した。プローブの最適化、多機能計測・解析系の確立を目指した。(g)低酸素・血管新生などの新しいRIプローブを用いた前臨床研究(安全性試験、剤形検討)を継続した。(h)未来創薬・医療イノベーション推進室、高度先進医療支援センター、北海道臨床開発機構等、研究支援組織間の連携強化等を行った。先端生命科学研究院一病院(創薬・バイオマーカー)の橋渡し関係の制度体系の整備を検討した。(i)ヒト正常アストロサイトおよび悪性度の異なるヒトグリオーマモデル細胞を調製し、複合糖質糖鎖プロファイルを解析し、癌化の各過程で発現が大きく変動するような一群の糖鎖を見出すことに成功した。

f. 平成25年度

(1:計画)(a)総合グライコーム解析技術開発の基盤技術を深化させ、ヒト幹細胞、iPS細胞、体性幹細胞等のマーカー探索研究を行う。(b)脂質代謝酵素がメタボリックシンドロームに関与する作用機序の解明を進める。さらにメタボリックシンドローム病態との関係を明らかにする為に、スフィンゴリピドミクス技術を確立する。(c)膜タンパク質の新たな調製法を開発して構造解析技術に資するとともに、昨年度までに構築したNMRスクリーニング手法をもとに新たな創薬ターゲットへの適応を検討する。(d)発光・蛍光プローブを用い遺伝子発現長期測定解析法を確立し、三次元追跡法にて自由行動マウスの遺伝子発現と行動を計測する。これらを通し時間治療評価系の開発を目指す。(e)心筋血流等の自動統合解析プログラムの開発と臨床研究を推進する。動脈硬化関連新規血中マーカー等の候

補を選択する。新規低酸素 RI プローブの臨床研究の準備・申請を行う。(f)改良型半導体 PET の基礎的・臨床的検討、PET 薬剤合成装置、医療用半導体ガンマカメラの臨床利用等を検討し、医療用半導体 PET の研究開発と臨床応用をすすめる。(g)新規放射線治療装置の実用化を検討し、対向型 PET 実証機の完成・検証を行う。神経難病病変への MRI 拡散テンソル画像の有用性や、癌細胞への放射線の影響を検討する。(h)高血圧患者の冠血管機能を PET 等により検討する。移植細胞の体内挙動を検討する。抗動脈硬化薬・脂質代謝酵素阻害薬・放射線治療の作用機序・治療効果評価における RI イメージングの有用性・実用性を検証する。また、個別脳腫瘍モデルおよびヒト臨床検体を用いて創薬部門で確立された総合グライコミクス的手法により評価を行う。(i)未来創薬・医療イノベーション推進室、高度先進医療支援センター、北海道臨床開発機構等、研究支援組織間の連携強化等をすすめ、当該事業からの研究シーズにかかる臨床研究を推進する。

(2:実績)(a)ヒト幹細胞、iPS 細胞、体性幹細胞等のマーカー探索研究を行うとともに、総合グライコム解析技術開発の基盤技術を深化するために新たな糖鎖抽出精製法の確立を行った。(b)脂質代謝酵素の創薬標的としてのバリデーションを行うために、ヒト試料を用いて臨床研究を実施中である。この測定のために、nanoLC/MS を用いたスフィンゴリピドミクス技術を確立した。(c)昨年度までに構築した NMR スクリーニング手法を用いて、化合物ライブラリー中のヒット化合物の検索を行った。この結果、数種類のヒット化合物を得ることができた。(d)微小光ファイバーにて長期発光計測を行うことで遺伝子発現長期測定解析法を確立し、三次元追跡システムによる疾患モデルマウスの長期解析システムを開発した。細胞レベルの薬物動態や刺激応答の迅速評価系を構築し、腫瘍細胞での評価に応用した。(e)PET による心機能の自動統合解析プログラム開発を進め、心不全患者での評価を行った。動脈硬化関連タンパク質から新規マーカー候補を選択した。新規血管新生プローブの自主臨床研究の承認申請を行い、マイクロリアクターPET 薬剤合成装置の検討を開始した。(f)改良型半導体 PET の画像が従来型より優れていることを証明し、臨床的有用性を検討した。半導体 SPECT で脳血流量と脳血流量を 2 核種同時撮像で定量可能な結果を得、てんかん患者での検討を開始した。新考案のコリメータの有効性を検証した。(g)新規放射線治療装置の実用化を肝臓癌で検討し、対向型 PET 実証機の検出器モジュールの検証を開始した。筋萎縮性側索硬化症で MRI 拡散テンソルの有用性を検証し、放射線の影響と再発に関わる分子機序を初期乳癌モデル系で解析した。(h)高血圧患者の冠血管機能を PET/CT とエコーで検討した。脳梗塞モデルラットで移入幹細胞の挙動を SPECT イメージングにより検討した。RI イメージングにより抗動脈硬化薬・脂質代謝酵素阻害薬・

放射線治療の作用機序・治療効果を評価し、その有用性・実用性を検証した。また、創薬部門で確立された総合グライコミクス的手法を、北大病院と連携して様々な疾患のバイオマーカー探索に活用可能かどうかの検証を行った。主に脳腫瘍モデルおよびヒト臨床検体を用いて評価を行った。(i)医療イノベーション事業支援室、創薬イノベーション支援室、未来創薬・医療イノベーション推進室、北海道臨床開発機構及び探索医療教育研究センター、創薬科学研究教育センターと連携し、研究シーズに関係した臨床研究を推進した。

g.平成 26 年度

(1:計画)(a)総合グライコム解析技術開発の基盤技術を深化させ、ヒト幹細胞、iPS 細胞、体性幹細胞等のマーカー探索研究を行うことにより、次世代医薬品のバイオマーカー候補を探索する。(b)メタボリックシンドローム、感染症、腫瘍といった協働機関の対象疾患に対する科学的理解を深めるとともに、平行してヒト検体を用いた臨床研究を行うことにより、創薬標的としてのバリデーションを行う。(c)昨年度までに構築してきた NMR スクリーニング手法や FCCS によるスクリーニング手法を用いて、創薬科学研究教育センターのもつ化合物ライブラリー中の検索を行うことにより、ヒット化合物の取得を行う。(d)発光・蛍光プローブを用い遺伝子発現とその出力系の長期測定解析法を確立し、三次元追跡法にて自由行動マウスの脳内遺伝子発現と行動の自動評価法を構築する。(e)心筋血流等の自動統合解析プログラムの開発と臨床研究を推進し、動脈硬化関連新規血中マーカー等の候補を選択する。新規低酸素 RI プローブの臨床研究の準備・申請を行う。(f)改良型半導体 PET の基礎的・臨床的検討、PET 薬剤合成装置、医療用半導体ガンマカメラの臨床利用等を検討する。(g)新規放射線治療装置の実用化を検討し、対向型 PET 実証機の完成・検証を行う。神経難病病変への MRI 拡散テンソル画像の有用性や、癌細胞への放射線の影響を検討する。(h)高血圧患者の冠血管機能を PET 等により検討する。移植細胞の体内挙動を検討する。抗動脈硬化薬・脂質代謝酵素阻害薬・放射線治療の作用機序・治療効果評価における RI イメージングの有用性・実用性を検証する。また、個別脳腫瘍モデルおよびヒト臨床検体を用いて創薬部門で確立された総合グライコミクス的手法により評価を行う。(i)未来創薬・医療イノベーション推進室、高度先進医療支援センター、北海道臨床開発機構等、研究支援組織間の連携強化等をすすめ、当該事業からの研究シーズにかかる臨床研究を推進する。

(2:実績)(a)総合グライコム解析技術開発の基盤技術を深化させ、ヒト幹細胞、iPS 細胞、体性幹細胞等のマーカー探索研究を行うことにより、複数のバイオマーカー候補を検出した。(b)メタボリックシンドローム、感染症、腫瘍などの対象疾患で探索研究を実施した。平行してヒト

検体を用いた臨床研究を行い、肥満におけるスフィンゴ脂質の重要性を明らかにした。(c)昨年度までに構築してきた NMR スクリーニング手法や FCCS によるスクリーニング手法を用いて、創薬科学研究教育センターのもつ化合物ライブラリーの検索を行うことにより、数種のヒット化合物を取得した。(d)発光プローブを用い、遺伝子発現と行動をリアルタイム評価し、ファイバーバンドルによる領域別イメージングシステムを構築した。三次元追跡システムにて、自由行動下のマウスの遺伝子発現と行動を計測する解析系を構築した。単一細胞培養法を改良し、薬物動態や薬効を長期リアルタイム評価できるシステムを構築した。(e)PET の薬剤の開発で、心不全の新規治療法の治療効果評価、臨床的有効性を実証した。培養細胞を用いた細胞生理学実験や質量イメージング手法を確立した。¹²³I 標識 IIMU の First in Human 研究の自主臨床試験体制を確立した。(f)改良型半導体 PET の臨床的有効性を検討した。低酸素製剤 FMISO の集積と病理組織との関係を検討した。医療用半導体ガンカメラを使用し、てんかん患者にて血流製剤と中枢性ベンゾジアゼピン受容体画像の 2 核種同時収集を行った。(g)改良型半導体 PET 画像と CT 画像融合システムを活用し、頭頸部癌の放射線治療計画を行った。PET と高精度照射技術による放射線治療装置の臨床的な有用性を確認した。対向型 PET 装置開発でモジュール単位での位置測定が可能になった。MRI で体動による MRI の拡散係数への影響を明らかにした。放射線照射後の癌浸潤に関わる分子機序の一端を明らかにした。(h)低分子化合物、血小板溶解物の高齢者 BMSC に対する細胞増殖亢進作用機作を *in vitro* で検証した。SMS2 阻害薬の作用メカニズムと糖代謝、脂肪酸代謝との関連を FDG と BMIPP イメージングで評価した。また、個別脳腫瘍モデルおよびヒト臨床検体を用いて総合グライコミクス的手法により評価を行い、複数のバイオマーカー候補を見出した。(i)医療イノベーション事業支援室、創薬イノベーション支援室、未来創薬・医療イノベーション推進室は、北大病院臨床研究開発セン

ターや創薬科学研究教育センターと連携し、研究シーズの臨床研究を推進した。

h. 平成 27 年度

(1: 計画) (a)総合グライコーム解析技術開発の基盤技術を深化させ、ヒト幹細胞、iPS 細胞、体性幹細胞等のマーカー探索を協働機関と共同で行うことにより、基盤技術の移転を図る。(b)メタボリックシンドローム、感染症、腫瘍といった協働機関の対象疾患に対する科学的理解を深め、平行して創薬標的としてのバリデーションを行うことにより、創薬標的の連続的創出体制を確立する。(c)本事業で確立してきた SBDD 手法と創薬科学研究教育センターのもつ化合物ライブラリーとを組み合わせることにより、連続的に医薬品候補化合物が創出できる体制を確立する。(d)細胞、組織、臓器および無麻酔・無拘束動物个体において、発光・蛍光プローブを用い複数の生理機能を長期連続、リアルタイム計測するシステムを構築し、前臨床試験や創薬に応用する。(e)半導体 PET/SPECT を用いた幅広い臨床応用を推進する。(f)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う。(g)対向型 PET 装置による分子イメージングを取り入れた新たな先端放射線治療技術のフィージビリティ研究を開始。(h)低酸素イメージングの臨床的意義を病理組織学的・治療抵抗性の観点から検討する。(i)病院内の生物統計専門家を含めた組織の支援を受け、世界水準の治験、臨床試験の実施体制を確立する。(j)新技術群を活用し、次世代医薬品候補を連続的に創出する体制を確立。(k)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、国際最高水準の医薬品・診断検査センターとしての地位確立を目指す。(l)創薬部門で確立された総合グライコミクス的手法を用いて北大病院と連携して検出したバイオマーカー候補について、創薬応用についてのバリデーションを協働機関と共同で行う。

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	484.0百万	484.0百万	484.0百万	1,059.0百万	1,039.0百万
b. 未来医療の生命機能イメージングの構築の実施	279.0百万	279.0百万	279.0百万	466.3百万	466.3百万
●調整費充当計画					
c. 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	171.0百万	171.0百万	171.0百万	522.0百万	512.0百万
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	154.0百万	154.0百万	154.0百万	228.8百万	228.8百万
総計	763.0百万円	763.0百万円	763.0百万円	1,525.3百万円	1,505.3百万円
うち調整費分	325.0百万円	325.0百万円	325.0百万円	750.8百万円	740.8百万円

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	1003.0百万	1,003.0百万	839.8百万	815.3百万	783.3百万
b. 未来医療の生命機能イメージングの構築の実施	466.3百万	466.3百万	371.5百万	314.1百万	276.9百万
●調整費充当計画					
c. 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	343.8百万	265.4百万	245.5百万	193.3百万	172.7百万
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	250.0百万	244.9百万	225.2百万	185.9百万	166.4百万
e. 環境改善費	96.5百万	145.5百万	132.7百万円	109.4百万円	100.8百万円
総計	1,469.3百万円	1,469.3百万円	1211.3百万円	1129.4百万円	1060.2百万円
うち調整費分	690.3百万円	655.8百万円	603.4百万円	488.6百万円	439.8百万円

10. 諮問委員会

委員	所属	備考
(外部有識者)		
○谷口 直之	(開) 理化学研究所 グループディレクター/大阪大学 名誉教授	
新井 賢一	東京大学 名誉教授	
清水 孝雄	(開) 国立国際医療研究センター 研究所長/東京大学 総長顧問・特任教授	
大塚 榮子	北海道大学 名誉教授/ (開) 産業技術総合研究所 名誉フェロー	
米倉 義晴	(開) 放射線医学総合研究所 理事長	
池田 恢	(地独) 堺市立病院機構市立堺病院 放射線治療科部長	