

# システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点

実施予定期間:平成19年度～平成28年度

総括責任者:濱田 純一 (東京大学 総長)

協働機関:(株)未来創薬研究所、HOYA (株)、オリンパス (株)、富士フイルム (株)、積水メディカル (株)、東レ (株)、田辺三菱製薬 (株)、(株)ペルセウスプロテオミクス、富士フイルム RI ファーマ (株)

## I. 概要

少子高齢化から急速に多死社会に向かう我が国の主要死因であるがんと生活習慣病による脳卒中、心臓病に対し、細胞特異的および局所特異的な治療薬および治療機器を開発する安全安心思いやりの医療技術開発拠点を確立する。臨床/基礎/実用化を担う各研究機関が各々の特性を活かしつつ情報と試料を受け渡すサイクル型開発と、人材育成を進める。ゲノム科学とシステム科学を融合し病変細胞特異的な標的タンパク質を系統的に同定し、順次人工タンパク質プローブを設計作製し、イメージングを行い、系統的な細胞特異治療薬、局所治療機器を10年間で1/3の医療費で実用化させる。

### 1. 機関の現状

東京大学は、医学、薬学、などの生命科学、理工学、情報数理学、人文社会科学などに優れた研究開発、人材育成の実績をもつ。東大病院は我が国を代表する先端医療機関であると同時に、日本最大の臨床医学研究機関である。各協働機関の現状は以下である。①未来創薬研究所は多数の抗体医薬品リードを開発。②HOYA(旧社名ペンタックス)およびオリンパスは内視鏡など局所治療機器開発能力を有する。③富士フイルムはイメージングにかかわる化学物質、情報解析に高い技術力を有する。④積水メディカルは臨床検査試薬を中心として、医薬事業、薬物動態評価、検査用具事業を展開。⑤東レは医薬品の開発も展開。⑥田辺三菱製薬は医療用医薬品やその周辺製品の研究開発・製造・販売。⑦ペルセウスプロテオミクスは高い改変抗体技術で、がん、生活習慣病の治療抗体、バイオ医薬およびバイオマーカー開発。⑧富士フイルム RI ファーマはRI技術・設備で、国内初のRI標識抗体療法剤を市販。なお、生体高分子の設計と解析担当のセレスター・レキシコ・サイエンシズ、および医療現場のIT情報化担当のオーダーメイド創薬は所期の役割を果たし、H21年3月をもって当拠点から外れた。

### 2. 拠点化の対象とする先端融合領域及び研究開発

がんと生活習慣病を主要ターゲットとして、(1)ゲノム科学(エピゲノム)とプロテオーム解析などシステム科学の融合学融合により病変細胞特異的なタンパク質標的を系統的に同定し、(2)人体に投与しうる人工タンパク質プローブを設計作製し、(3)系統的に体外イメージングを行い、(4)プレターゲットングと局所治療機器でのピンポイント治療へ結びつける一連の融合の開発を行う。*in silico*とウェットなタンパク質科学とを結びつけ、イメージングから診断と治療を統合しようという試みは本拠点が初である。

### 3. 拠点化構想の内容

臨床(患者の試料、情報へのアクセスをもつ)/基礎(遺

伝子、細胞など入手でき、理論とシステムの作業が可能)/実用化を担う企業(実用化技術と臨床治験などの資金提供可能)の特性を生かして、基礎から臨床への一方向でない、臨床から基礎、基礎から実用化、実用化から臨床というサイクル型の受け渡しを保証する国際的医療技術開発拠点を一気に作り上げる。

## 4. 具体的な達成目標

### (1) 3年目における具体的な目標

多因子疾患に対応する臨床科学、細胞疾患生命科学、低侵襲高精度医用工学の統合・融合基盤の構築。本拠点を推進する人材の養成システムの構築。産業界との協働による知財管理の戦略的整備。東大と東大病院と協働機関で癌と生活習慣病の細胞標的治療のための拠点を設置し人材育成をすすめ、臨床情報の構造化を進める。システム生物と数理科学を融合させる若手研究者を駒場地区の教養学部の段階から育成する。5種類のモデル細胞で、標的タンパク質とシグナルを明らかにする。標的細胞への内視鏡でのアクセス技術と局所介入技術を開発する。

### (2) 7年目における具体的な目標

10種の癌への40種の標的タンパク質の同定、生活習慣病への4種の細胞に対する標的タンパク質を明らかにし、治療薬リード10種をスクリーニングする。標的細胞の人体内での診断と治療技術を確認し、育成された人材を軸に臨床治験を開始する。

### (3) 実施期間終了時における具体的な目標

東京大学の医療・製薬産業を創出する(10種の癌、生活習慣病については標的細胞特異的画期的新薬のリード化合物を同定し、3種については臨床使用を開始し、1については国際的ブロックバスター医薬にする)。標的細胞特異的先進的診断治療デバイスについては3種の実用化を行う。

## 5. 実施期間終了後の取組

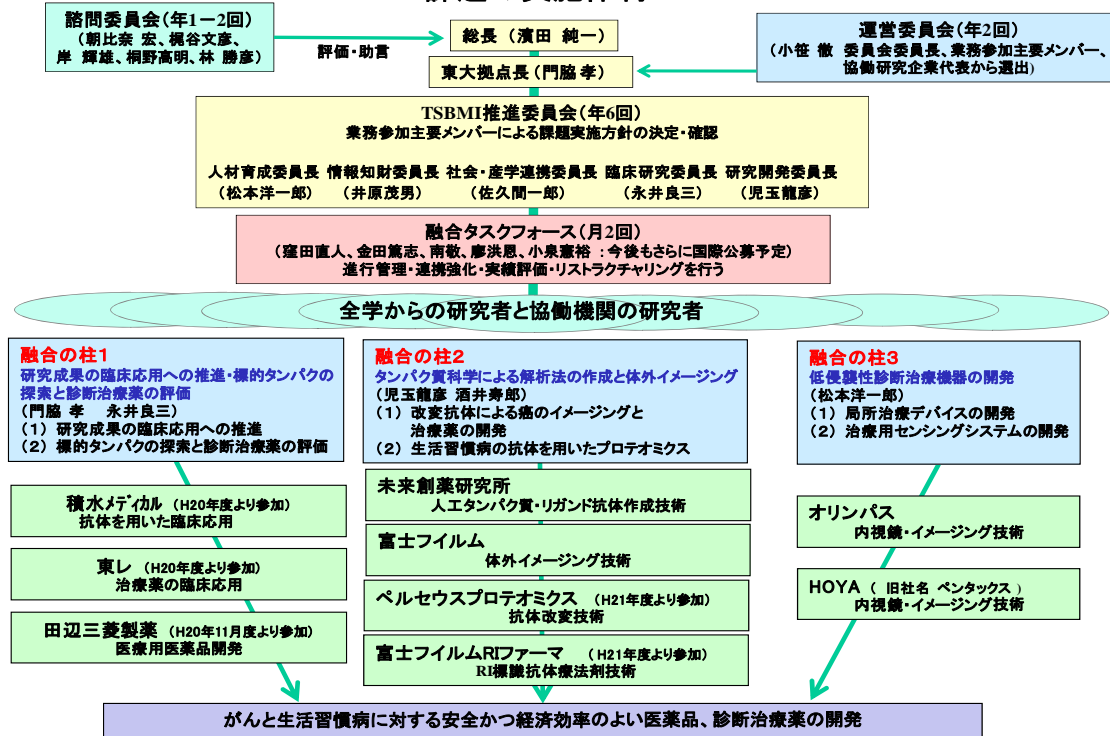
より大きな枠組みであるTR拠点構想と連携し、多方面の関連企業と提携を進め、共同研究を進めることによって新たに構築した拠点・システムをサイクル型の研究開発のモデルとする。

特に開発した抗体を用いたバイオマーカーによって診断と治療が一体化できるため、患者および医療経済的にも最適な治療を選択するという疾患のマネージメントが可能になり、そのための医療情報システムは、創薬、医療機器に匹敵する経済効果をもたらすことが予測され、その方法論的知的所有権確保およびその利用を強力に推進する。

## 6. 期待される波及効果

本拠点の研究活動はシステム改革と先導的技術の両面で我が国および世界のトランスレーショナルリサーチの実践に先鞭をつけ、全国規模のトランスレーショナルリサーチの活性化が期待できる。トランスクリプトーム、プロテオームなどの技術利用をコアラボトリー化し、大学等研究機関のほか企業も応用できるよう提供し、成果の波及を産業界へも広める。

課題の実施体制



(主要メンバー)

氏名	所属部局・職名	当該構想における役割
濱田 純一	東京大学 総長	プロジェクト総括
門脇 孝	医学系研究科 教授	プロジェクトリーダー
永井 良三	医学系研究科 教授	標的タンパク質の探索と診断治療薬の評価に関する研究
窪田 直人	医学系研究科 特任准教授	同上。
児玉 龍彦	先端科学技術研究センター 教授	タンパク質科学による解析法の作成と体外イメージング開発研究統括 (業務主任者)
酒井 寿郎	先端科学技術研究センター 特任教授	タンパク質解析法の研究
井原 茂男	先端科学技術研究センター 特任教授	情報処理技術開発
金田 篤志	先端科学技術研究センター特任准教授	癌におけるエピジェネティクスに関する研究
南 敬	先端科学技術研究センター特任准教授	血管疾患の分子標的抗体に関する研究
松本 洋一郎	工学系研究科 教授	低侵襲診断治療機器開発研究統括 (業務主任者)
佐久間 一郎	工学系研究科 教授	同上。(担当責任者)
廖 洪恩	工学系研究科 特任准教授	治療用センシングシステムの開発、局所治療デバイスの開発に関する研究
小泉 憲裕	工学系研究科 特任講師	同上。

細胞モデル系でエピゲノムとフェノーム解析から癌と生活習慣病の診断・治療の標的となるタンパク質を明らかにする方法の確立を推進する。

8. 各年度の計画と実績

a. 平成19年度

・計画

- (1) 研究成果の臨床応用への推進・標的タンパクの探索と診断治療薬の評価
  - (a) 研究成果の臨床応用への推進  
臨床情報を複数病院で共有するための概念設計に着手する。
  - (b) 標的タンパクの探索と診断治療薬の評価  
生活習慣病の病変細胞特異的なタンパク質標的を系統的に同定する技術の開発を推進する。
- (2) タンパク質科学による解析法の作成と体外イメージング

- (a) 改変抗体による癌のイメージングと治療薬の開発  
細胞種ごとの標的タンパク質の同定技術の確立を推進し、標的の改変抗体等の作製を行う。
- (b) 生活習慣病の抗体を用いたプロテオミクス  
エピゲノムとフェノーム解析から生活習慣病の診断・治療の標的となるタンパク質と転写にかかわる核内の複合体プロテオミクス研究を立ち上げる。

(3) 低侵襲診断治療機器の開発

- (a) 局所治療デバイスの開発  
集束超音波等の新たなエネルギー集束型デバイスの内視鏡シ

システムへの搭載のための基礎検討を、理論解析に基づく設計、施策実験システムによる実験的検討により実施する。

- (b) 治療用センシングシステムの開発  
体外イメージング情報と体内イメージング情報の融合のための基礎技術開発のための検討を実施する。
- (4) 拠点形成とシステム改革
  - (a) 先端融合プロジェクトタスクフォースとして、若手研究員の国際公募を行う。
  - (b) 先端融合タスクフォースをスタートさせ、研究拠点を整備するとともに、先端融合タスクフォースを中心としたセミナーを定期的に開催する。
  - (c) 本拠点における活動を中心に先端医療技術開発に関する情報を社会に向けて発信する体制を確立する。
  - (d) 諮問委員会および「システム疾患生命科学による先端医療技術開発」シンポジウムを年に1回開催し、研究成果の報告と計画内容の検証を行う。

#### ・実績

- (1) 研究成果の臨床応用への推進・標的タンパクの探索と診断治療薬の評価
  - (a) 病院データと臨床研究によるデータを統合した統計解析・臨床応用可能なシステムの構築に着手した。
  - (b) 遺伝子改変マウス、siRNA、抗体等を用いた解析から、生活習慣病の末期病態である動脈硬化症の病変に関わる複数の標的タンパク質を同定した。さらに一部のタンパク質についてはその機能解析も行なった。また、アディポネクチン分画測定法を開発した。
- (2) タンパク質科学による解析法の作成と体外イメージング
  - (a) 癌および転移部位の特異抗体を用いたイメージング及びRIT (Radio Immuno Therapy) を目的として、細胞腫ごとの標的タンパクの同定を行い、癌細胞で特異的に発現する標的タンパクに対する抗体を作成し、これを用いて大腸癌細胞株が染色されることを確認した。
  - (b) 脂肪細胞への分化制御に関わる核内受容体 PRPP $\gamma$ の抗体を作成し、PPAR $\gamma$ の核内転写コンプレックスのターゲットプロテオミクスによるタンパク複合体解析を行い、脂肪細胞の分化機構——PPAR $\gamma$ によるエピゲノム調節機構——を明らかにした。
- (3) 低侵襲診断治療機器の開発
  - (a) エネルギー集束型デバイスの設計パラメータを明らかにするために、エネルギー源の形状並びに配置を検討し、焦点にエネルギーを集束させることができた。
  - (b) 内視鏡へのポジトロンセンサーの実装可能性の検討を行い、十分な特性が得られることがわかった。また、内視鏡による局所情報と体外イメージング情報の統合を想定して、病巣部の三次元画像モデルに内視鏡合成画像をマッピングし、診断・治療に必要なとされる病巣部の位置・情報を把握できるよう情報処理を試みた。
- (4) 拠点形成とシステム改革
  - (a) 国際公募を経て、5名のタスクフォース（特任教員）を採用し、拠点としての研究体制を整えた。
  - (b) 定期的にセミナーを開催することで、若手研究者の育成と各部局や参画企業間の融合をはかった。
  - (c) ホームページを開設し、情報を社会に向けて発信を始めた。（<http://www.tsbmi.m.u-tokyo.ac.jp/>）シンポジウム開催し、本拠点の研究成果発表と他の研究者との学術的な交流を深めた。（平成20年2月29日）
  - (d) 諮問委員会を開催し、計画の内容等の検証を行なった。H20

年度から新たに3社の参画が承認された。（2月29日）。

#### b. 平成20年度

##### ・計画

- (1) 研究成果の臨床応用への推進・標的タンパクの探索と診断治療薬の評価
  - (a) 研究成果の臨床応用への推進  
構築した情報共有システムに、病院データの移行と、データ共有のためのデータベースの設計を開始するとともに、インスリン抵抗性の新規評価法の治験を行う。
  - (b) 標的タンパクの探索と診断治療薬の評価  
インスリン抵抗性治療ターゲットとなる標的細胞・標的タンパク質を対象とする薬剤開発を開始する。
- (2) タンパク質科学による解析法の作成と体外イメージング
  - (a) 改変抗体による癌のイメージングと治療薬の開発  
ヒト型化抗体について低分子改変抗体を作成し、モデルマウスによる体外イメージング実験を行うとともに、RITの基礎検討を行う。
  - (b) 生活習慣病の抗体を用いたプロテオミクス  
脂肪細胞モデル細胞での生活習慣病の抗体を用いたプロテオミクスによって得られた新規核蛋白について抗体を作成し、ChIP on chip やプロテオミクスを行う。
- (3) 低侵襲診断治療機器の開発
  - (a) 局所治療デバイスの開発  
多チャンネル化に関する理論解析ならびに大型モデルによる実験的検討を開始する。
  - (b) 治療用センシングシステムの開発  
内視鏡用センサユニットを試作し、内視鏡による局所情報と体外イメージング情報を統合する情報処理技術の融合を行うとともに、体内の内視鏡画像と体外の三次元ヒトの臓器の動作パターンをモデル化し、これに追従するシステムのプロトタイプを構築し、患部追従・焼灼実験により、有効性を確認する。
- (4) 拠点形成とシステム改革
  - (a) 前年に引き続き推進委員会、セミナーを定期的に開催する。
  - (b) 諮問委員会、運営委員会ならびにシンポジウムを年に1回開催する。
  - (c) 研究拠点・研究体制について基本的な整備を完了する。

##### ・実績

- (1) 研究成果の臨床応用への推進・標的タンパクの探索と診断治療薬の評価
  - (a) 東京大学医学部附属病院の病院情報システムからのデータ移行と、データ共有のためのデータベースの設計及び試験を行い、今後のサイクル型開発に十分な情報が得られるシステムを構築した。複数のコホートから提供された臨床検体を用い、インスリン抵抗性の新規評価法の検討を開始した。
  - (b) インスリン抵抗性治療ターゲットとなる標的細胞・標的タンパク質を対象とする薬剤開発を開始するとともに、その効果をインスリン抵抗性モデル動物を用いて検討した。
- (2) タンパク質科学による解析法の作成と体外イメージング
  - (a) 改変抗体を用いて、ヒト大腸がんをゼノグラフトしたマウスを用いて体外PETイメージングを行った結果、標識RIの数十%が腫瘍部に集積することが証明され、イメージングを用いる癌診断・治療（RIT）に向けてさらに前進した。
  - (b) PPAR $\gamma$ のプロテオミクス・ChIP on chip 解析を行い、ヒストンメチル化酵素、ヒストン脱メチル化酵素が脂肪細胞分化、

肥満、生活習慣病の発症に関与することを明らかにした。

(3) 低侵襲診断治療機器の開発

(a) 体外型の局所治療デバイスの開発を目的に、同軸型多チャンネル超音波素子を備えた大型モデルによる理論解析・実験的検討を行った。

(b) 内視鏡用センサユニットを試作し、局所情報と体外イメージング情報を統合するための情報処理法を検討し、病巣部の三次元モデルをマッピングするための処理時間の短縮に成功した。また、体内の内視鏡画像と体外の三次元ヒトの臓器の動作パターンをモデル化し、患部追従・焼灼実験により、治療用のセンシングシステムの有効性を確認した。

(4) 拠点形成とシステム改革

(a) セミナーを26回実施し、若手研究者の育成と各部局や参画企業間の融合・情報共有化・各種課題達成の推進を図った。

(b) 第2回システム疾患生命科学による先端医療技術開発シンポジウムを21年3月13日に開催した。諮問委員会においては研究内容の検証とともに、協同企業2社の新規参画・2社の脱退が審議され提案通り承認された。また、運営委員会等各種委員会を開催した。

(c) イメージング・RITが効率的に行えるように、実験動物質の一部を放射線管理区域として整備し、研究拠点・体制の基本的整備が完了した。

**c. 平成21年度**

・計画

(1) 研究成果の臨床応用への推進・標的タンパクの探索と診断治療薬の評価

(a) 研究成果の臨床応用への推進

病院情報システムからの臨床情報取得を外部病院でも試み、共有データベースへの情報登録と解析を検討する。

引き続きインスリン抵抗性の新規評価法の治験を行う。

(b) 標的タンパクの探索と診断治療薬の評価

前年度に引き続き、インスリン抵抗性治療ターゲットとなる標的細胞・標的タンパク質を対象とする薬剤開発をおこない、副作用などについて検討する。

(2) タンパク質科学による解析法の作成と体外イメージング

(a) 改変抗体による癌のイメージングと治療薬の開発

マウスを用いて診断用を想定した体外イメージングのための系統的な評価を行うとともにプレターゲティング法RITテストを行う。

(b) 生活習慣病の抗体を用いたプロテオミクス

PPAR $\gamma$ での種々アゴニストを添加したときの複合体の変化を捉えられるアッセイ系を構築する。捉えられた複合体蛋白についてはこれをもとに抗体を設計する。複合体に含まれる新規蛋白の強制発現、ノックダウンを行い、脂肪細胞の分化・成熟に与える影響をリードアウトし、機能解析を行う。

(3) 低侵襲診断治療機器の開発

(a) 局所治療デバイスの開発

多チャンネル集束超音波のシステム化を行い、小型化に関する理論解析ならびに実験的検討を始める。

(b) 治療用センシングシステムの開発

引き続き、内視鏡による局所情報と体外イメージング情報を統合する情報処理技術をブラッシュアップするとともに、体内の内視鏡画像と体外の三次元ヒトの臓器の動作パターンの追従のロバスト性および精度の向上を図る。

(4) 拠点形成とシステム改革

諮問委員会、推進委員会、運営委員会等各種委員会、シンポジウム、セミナーを継続して開催する。

**d. 平成25年までの計画（平成22—25年度の計画）**

・計画

(1) 研究成果の臨床応用への推進・標的タンパクの探索と診断治療薬の評価

(a) 研究成果の臨床応用への推進

・臨床情報共有解析システムの運用により臨床ニーズの同定と評価を進める。

・特定の疾患を対象とする人工タンパク質プローブ研究成果を応用した局所低侵襲診断・治療システムの臨床研究を開始し、ヒトにおける安全性および有効性を実証する。

・インスリン抵抗性の新規評価法の臨床利用の結果をまとめ、その感度や特異度などの評価を行う。

・作成された癌治療用抗体について、診断用イメージング及びプレターゲティング法 RIT 用を想定した臨床評価を行う。

(b) 標的タンパクの探索と診断治療薬の評価

引き続き新規インスリン抵抗性改善薬の治験を継続する。

さらに、上記薬物の構造式や薬物動態を参考に開発したより作用が強く特異度の高い化合物の機能解析を行う。また、新たな生活習慣病の標的細胞・標的タンパク質を対象とした化合物の機能解析を行う。

(2) タンパク質科学による解析法の作成と体外イメージング

(a) 改変抗体による癌のイメージングと治療薬の開発

作成された癌治療用抗体を利用した局所治療機器の開発を行う。また、新規癌疾患部位を標的とした抗体を作成する。

(b) 生活習慣病の抗体を用いたプロテオミクス

ChIP on chip、発現アレイ、プロテオミクスを用いて得られたデータベースから、新規薬剤をスクリーニングする系を確立する。

(3) 低侵襲診断治療機器の開発

特定の疾患を対象とする人工タンパク質プローブ研究成果を応用した局所低侵襲診断・治療システムの臨床研究を開始し、ヒトにおける安全性および有効性を実証する。

(4) 拠点形成とシステム改革

諮問委員会、推進委員会、運営委員会等各種委員会、シンポジウム、セミナーを継続して開催する。

**e. 平成28年までの計画（平成26—28年度の計画）**

・計画

(1) 研究成果の臨床応用への推進・標的タンパクの探索と診断治療薬の評価

(a) 研究成果の臨床応用への推進

・臨床情報共有解析システムの運用により臨床ニーズの同定と評価を進める。

・特定の疾患を対象とする人工タンパク質プローブ研究成果を応用した局所低侵襲診断・治療システムを実用化する。

・インスリン抵抗性の、より精度の高い新たなヒトインスリン抵抗性評価法の開発を継続する。

(b) 標的タンパクの探索と診断治療薬の評価

治験の結果をふまえ、新規インスリン抵抗性改善薬の臨床利用を開始する。さらに、上記薬物の構造式や薬物動態を参考に開発したより作用が強く特異度の高い化合物の治験を開始する。また、新たな生活習慣病の標的細胞・標的タンパク質を対象とした化合物について治験を開始する。

(2) タンパク質科学による解析法の作成と体外イメージング

(a) 改変抗体による癌のイメージングと治療薬の開発

今日までに作成された癌治療用抗体をベースに、診断用イメージングと局所治療を統合した、統合的診断・局所治療システムの開発に着手する。また、引き続き、新規癌疾患部位を標的とした抗体を作成する。

(b) 生活習慣病の抗体を用いたプロテオミクス

前年度までに構築された薬剤スクリーニング系を用いて安全な副作用のない薬剤を得る。

(3) 低侵襲診断治療機器の開発

人工タンパク質プローブを用いる局所低侵襲診断・治療システムを実用化する。異なる低侵襲診断・治療要素技術開発に基づくシステムの試作と臨床研究を開始する。

(4) 拠点形成とシステム改革

諮問委員会、推進委員会、運営委員会等各種委員会、シンポジウム、セミナーを継続して開催する。

9. 年次計画

項目	19年度	20年度	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度
●拠点化構想	百万円	百万円	百万円							
システム改革										
企業との協働体制	← 50 →	← 33 →	← 20 →							
研究開発拠点形成	← 157 →	← 392 →	← 422 →							
波及効果	← 50 →	← 17 →	← 15 →							
	← 0 →	← 0 →	← 0 →							
● 調整費充当計画										
標的タンパク質の探索と診断治療薬の評価	がん・生活習慣病に対する標的タンパク質の探索とその分子メカニズムの解明 65百万円			がん・生活習慣病に対する標的タンパク質の同定と治療薬リード化合物のスクリーニング			がん・生活習慣病に対する治療薬リード化合物の同定と臨床応用			
タンパク質科学による解析法の作成と体外イメージング	標的タンパク質の探索と体外イメージングのための改変抗体の開発 65百万円			標的タンパク質の同定と改変抗体を用いた体外イメージング			改変抗体による治療薬の開発および作成された治療用抗体をベースに、診断用イメージングと局所治療を統合した、総合的診断・局所治療システムの開発			
低侵襲治療機器の開発	体外イメージング情報と体内イメージング情報の融合のための低侵襲診断・治療基礎技術の開発 65百万円			人工タンパク質プローブ研究成果の応用と局所低侵襲診断・治療システムの開発			特定の疾患を対象とする人工タンパク質プローブ研究成果の応用と低侵襲性高精度診断・治療システムの実用化			
拠点の形成	先端融合タスクフォースの開始および研究拠点の整備、協働研究企業との融合研究開発体制の確立、先端医療技術開発に関する情報発信体制の確立 35百万円			生命科学・医学・薬学・工学研究の連携強化および企業との融合研究開発の連携強化			生命科学、医学、薬学、工学研究が融合した研究推進体制を確固なものとする			
総計 (百万円)	478	672	687							
うち調整費分 (百万円)	221	230	230							

10. 諮問委員会

委員	所属	備考
(外部有識者)		
梶谷 文彦	川崎医療福祉大学 副学長・教授	
桐野 高明	国立国際医療センター 総長	
岸 輝雄	(独) 物質・材料研究機構 理事長	
林 勝彦	東京工科大学メディア学部 教授 /サイエンス映像学会 副会長	
朝比奈 宏	東芝メディカルシステムズ (株) 常務統括技師長	