

システム疾患生命科学による先端医療技術開発

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、オリンパス (株)、積水メディカル (株)、東レ (株)、田辺三菱製薬 (株)、日立アロカメディカル (株)、(株) ニコン、興和 (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。②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。④東レは医薬品の開発も展開。⑤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。⑥日立アロカは医用電子装置の製造・販売 ⑦ニコンは精密光学機器の製造販売⑧島津製作所は研究用をはじめとする精密機器の製造販売 ⑨あすか製薬は医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、食品、医療機器の製造販売。⑩興和の医薬部門は、医療用医薬品およびOTC(一般用)医薬品/ヘルスケア品の研究開発・製造・販売。⑪セオリアファーマは医薬品の開発・製造販売。

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) プレターゲッティ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的開発を行う。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る、臨床情報の構造化を進める。システム生物と数理学を融合させる若手研究者を駒場地区の教養学部段階から育成する。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。

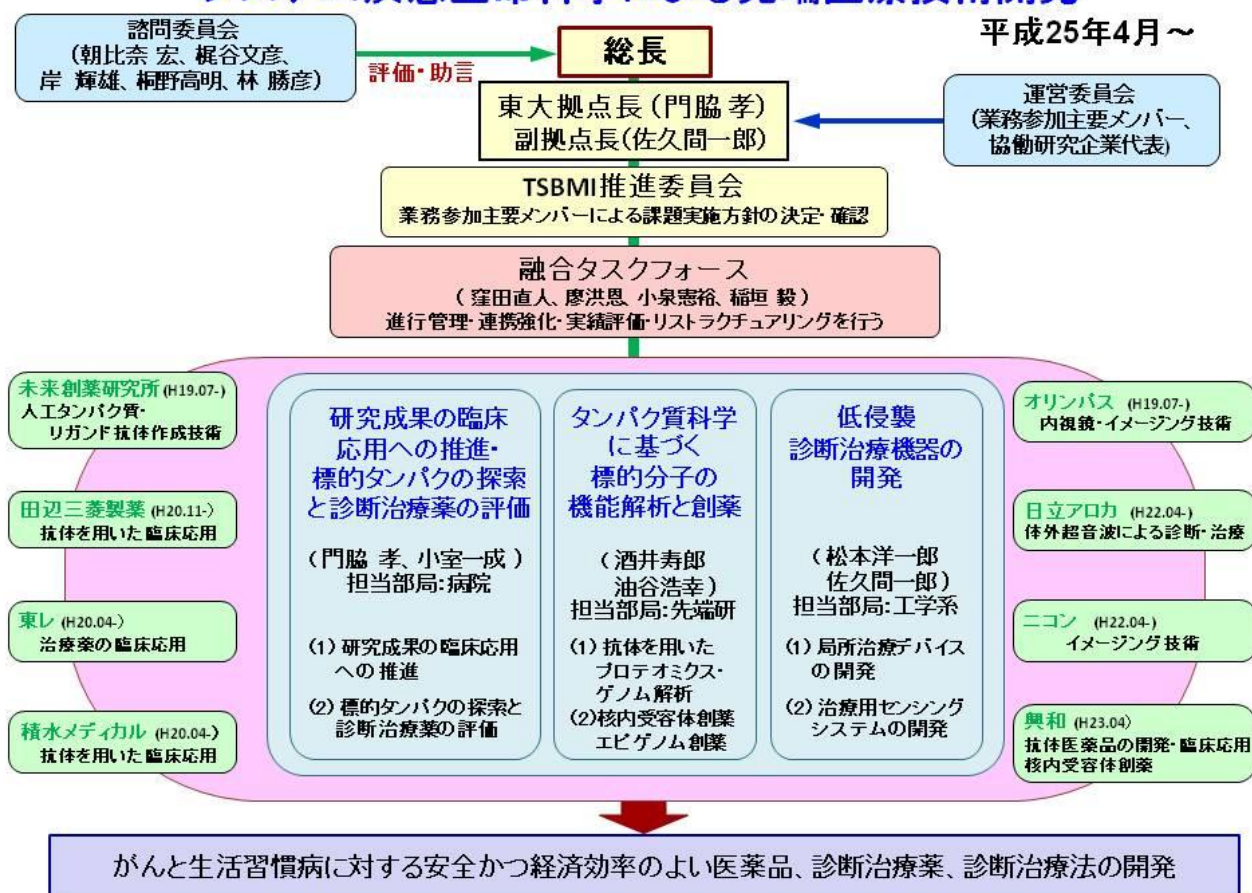
5. 実施期間終了後の取組

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ラトリー化し、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。

システム疾患生命科学による先端医療技術開発



(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
小室 一成	医学系研究科 教授	研究成果の臨床応用への推進・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。
酒井 寿郎	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)
油谷 浩幸	先端科学技術研究センター 教授	ゲノム転写ネットワークに関する研究
柴崎 芳一	先端科学技術研究センター 特任教授	疾患にかかわる膜タンパクシグナル解析
稲垣 毅	先端科学技術研究センター特任准教授	エピゲノム修飾酵素の機能解析、阻害剤の開発
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。

(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

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

ング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。

(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 γ の抗体を作成し、PPAR γ 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 γ 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署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ヌード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 γ 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体系的な評価を行うとともにプレターゲット法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 γ 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。

・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) 患者情報完全匿名化データベースを基に、心血管合併症高リスク群診断薬の開発検討を600名のコホートを用いて行った結果、血中アディポネクチン値が合併症のリスク診断に有効であることが示された。

(b) 血管内皮細胞のインスリンシグナルが骨格筋インスリン抵抗性調節に重要な役割を果たしていることが明らかになった。さらに2型糖尿病に対する新規抗体医薬開発を目的として、アディポネクチン受容体(AdipoR1, AdipoR2)に対するモノクローナル抗体の作成を開始した。

(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) がんの標的候補分子に対する抗体を作成し、抗体改変とDOTA修飾ほか、機能を保持した修飾法、ストレプトアビジンを用いるプレターゲット法の開発を進めた。

(b) 生活習慣病におけるエピゲノムの係わる機序を脂肪細胞分化系を用いて解析し、ヒストンメチル化・脱メチル化が脂肪細胞分化、肥満、生活習慣病に係わることを明らかにした。MALDI-TOF-MASを用いて、ヒストンメチル化酵素阻害剤のスクリーニングを開始した。

(3) 低侵襲診断治療機器の開発

(a) 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ステムへの搭載を目的として、小型化に関する理論解析ならびに実験的検討を行なった。

(b) 臨床応用に課題となる呼吸をはじめとする臓器運動補償のための超音波断層撮画像計測に基づくリアルタイム高精度トラッキングを実現した。

(4) 拠点形成とシステム改革

第3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22年3月12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4社の新規参画・3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。

d. 平成22年度

・計画

(1) システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点の形成
若手先端融合タスクフォースが各部局や参画企業間の融合・情報共有化・受け渡しを行い、種々のブリッジ型の協働研究をすることで各種課題達成の推進を図る。シンポジウムや各種委員会を継続実施し研究推進を図る。協働企業との開発研究ミーティングを行う。

(2) 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

研究成果の臨床応用への推進としては、超音波イメージング技術を利用した非侵襲的内蔵脂肪量の測定系の開発に着手する。また、標的タンパク質の探索と診断治療薬の評価としては、心血管、骨格筋細胞、血管内皮細胞及び脂肪細胞

胞の解析を進める。

- (3) タンパク質科学に基づく標的分子の機能解析と創薬
抗体を用いたプロテオミクス・エピゲノム解析による鍵分子の機能解析については、生活習慣病におけるエピゲノムの関わる機序について細胞系及びマウス実験系で解析を進め、治療標的の妥当性につき検討を進める。
- (4) 低侵襲診断治療機器の開発
内視鏡搭載可能な近接陽電子標識検出デバイス・超音波イメージング等の診断法・機器およびマイクロバブルとHIFUを組み合わせた治療法・デバイスの開発を進める。

・実績

- (1) システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点の形成
拠点の研究体制に関しては、東京大学各部局や参画企業間の融合・情報共有化・各種課題達成のエンジン役としての若手融合タスクフォースがセミナー教育を発展的に解消させて、協働企業との開発研究ミーティングを立ち上げて、若手研究者の育成および事業化を意識した体制を構築した。また、研究進捗状況把握・推進、成果発表及び研究内容の検証のために、諮問委員会、推進委員会、運営委員会等各種委員会及びシンポジウムを継続して開催した。

- (2) 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

研究成果の臨床応用への推進としては、工学系研究科ともに超音波診断技術を利用した簡便・低侵襲性内臓脂肪量計測法の検討を行った。また、標的タンパク質の探索と診断治療薬の評価としては、ナノ粒子を用いた治療法開発のための基盤技術の検討と心血管、骨格筋細胞の解析における共焦点顕微鏡及び多光子顕微鏡を用いた血管内の白血球や血小板の挙動、炎症プロセスの可視化方法の開発を行った。

- (3) タンパク質科学に基づく標的分子の機能解析と創薬

抗体を用いたプロテオミクス・エピゲノム・フェノーム解析から細胞系およびマウス実験系を用いて癌と生活習慣病の診断・治療の標的となる鍵分子を明らかにして治療標的の妥当性について検討し、エピゲノム創薬・核内受容体創薬へ繋げた。さらに、鍵分子に対する抗体作成・抗体改変については、プレターゲティング法の確立に向けて、抗体改変とDOTA修飾ほか機能を保持した修飾法、低免疫原性ストレプトアビジンの精製を行い、高純度品を得た。

- (4) 低侵襲診断治療機器の開発

局所治療デバイスの開発については、集束超音波（HIFU）等の新たなエネルギー集束型デバイスの内視鏡システムへの搭載のため、多チャンネル集束超音波のシステム化、小型化の検討を行った。また、治療用センシングシステムの開発についてはマイクロバブルと集束超音波を用いた高精度・低侵襲の細胞特異的な治療法を開発し、体動補償型非侵襲超音波診断・治療統合システムの開発研究を実施した。

e. 平成23年の計画

- (1) システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点の形成
「融合タスクフォースと協働企業による開発ミーティング」をテーマごとに定期的に開催し、融合タスクフォースを中心に、各部局や参画企業間の融合・情報共有化・受け渡しを行い、種々のブリッジ型の協働研究を推し進め、各種課題達成の推進を図る。また、研究進捗状況把握・推進、成果発表及び研究内容の検証のために、諮問委員会、推進委員会、運営委員会等各種委員会及びシンポジウムを継続して開催する。

- (2) 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

生活習慣病にかかわる治療標的分子の探索・同定・機能解析のために、心血管、骨格筋細胞について多光子顕微鏡により

疾患プロセスを可視化する。ナノ粒子による治療法の開発を進める。バイオマーカーの診断技術について、質量分析計の応用を検討し、病態シグナルの解析を行う。

- (3) タンパク質科学に基づく標的分子の機能解析と創薬

イメージングについては大腸がんのCCA1 イメージング技術開発を、プレターゲティング法に集中して開発を進める。CCA1 と低免疫原性ストレプトアビジン融合タンパクとビオチン化R Iによるゼノグラフトマウスを用いた体内動態の検討、及び融合蛋白投与後のビオチン化R Iの投与時期の最適化の検討を進める。工学研究科と連携して、工学研究科にて開発中の各種内視鏡検出機器（陽電子近接検出デバイス等）によるCCA1 と低免疫原性ストレプトアビジン融合タンパクとビオチン化R Iによるゼノグラフトマウスでの検出データを採取し、各種内視鏡検出機器の改良に供する。

- (4) 低侵襲診断治療機器の開発

平成23年度は病変部位の低侵襲診断のための体外・体内イメージング技術と疾患部位の局所低侵襲治療技術を開発し、次世代低侵襲診断治療技術を確立する方法を推進する。また、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高精度診断・低侵襲治療システムの応用研究を行う。

・実績

- (1) システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点の形成
拠点の研究体制の形成に関しては、協働企業に新たに1社が参画し、協働企業との開発研究ミーティングを推進して、若手研究者の育成および事業化を意識した体制を構築した。また、研究進捗状況把握・推進、成果発表及び研究内容の検証のために、諮問委員会、推進委員会及びシンポジウムを継続して開催した。

- (2) 研究成果の臨床応用への推進・標的タンパク質の探索と診断治療薬の評価

生活習慣病にかかわる治療標的分子の探索・同定・機能解析のために、心血管、骨格筋細胞について、一光子共焦点・二光子レーザー顕微鏡を生体に適応し、「生体内で細胞をみて、働きを知る」「生体分子イメージング手法」を独自に開発した。この結果、各細胞の体内動態で免疫細胞の形質転換と相互作用が可視化された。冠動脈術後の血液を抗体により分離濃縮し質量分析した結果、異なったB型ナトリウム利尿ホルモン（BNP）の分子形態を得た。その異なった分子形態のBNPが冠動脈狭窄の新バイオマーカーとして有用であることがわかった。

血管内皮細胞の解析においては、血管内皮細胞のインスリンシグナルによる骨格筋の糖取り込み調節機構を明らかにするとともにヒトへの臨床応用を見据え、医師主導臨床試験を開始した。また、脂肪細胞の解析では、生活習慣病・肥満に関与する脂肪細胞分化誘導において典型的な3T3-L1細胞を分化誘導した際の各ヒストンメチル化/脱メチル化酵素遺伝子発現を解析した。さらに、アディポネクチン受容体をターゲットとした新規抗体医薬開発の検討では、AdipoR抗体について、AdipoRアゴニスト作用を有する抗体を作製し、2型糖尿病に対する新規抗体医薬開発に向けて基礎検討を行った。新規生活習慣病診断法の開発では、非糖尿病日本人の皮下脂肪組織を採取・検討し、極軽度の肥満からBMIと発現が相関する分子に着目し検討を行った。工学系研究科とともに超音波診断技術を利用した簡便・低侵襲性内臓脂肪量計測法の改良を実施し、ヒトを対象とした自主臨床で必要となる条件（項目）を洗い出した。

- (3) タンパク質科学に基づく標的分子の機能解析と創薬

標的分子の機能解析に関しては、大腸がんの特異抗原CCA（Colon Carcinoma Antigen）1のイメージング技術開発におい

て、プレターゲットング法に向けては引き続き検討が必要であることが判明し、がんマウスを用いた抗体の蛍光標識により近赤外領域の光イメージングを確立した。この方法を用いて、CCA1と低免疫原生ストレプトアビジン融合タンパクとビオチン化R Iによるゼノグラフトマウスに対する体内動態の解析や融合蛋白投与後のビオチン化R Iの投与時期の最適化の検討が可能になった。また、工学研究科との連携で抗体の修飾法や検出機器改良の検討を行った。次に、生活習慣病のエピゲノム創薬においては、メチル化酵素阻害剤であるPRSET7阻害薬のペプチド修飾アッセイ系をMALDI-TOF MS質量分析計を用いてスクリーニングを行った。そこで得られた化合物に対する脂肪細胞分化の抑制効果確認では顕著な変化が見られないため、合成展開も含めたスクリーニング系の再検討を行った。生活習慣病のエピゲノムの関わる機序については、細胞系およびマウス実験系で解析を進め、治療的の妥当性を検討の結果、改めて脱メチル化酵素異常が高脂肪食・通常食ともに肥満を引き起こすことを明確にした。また、全ゲノム的にクロマチン相互作用の解析手法を用いて、血管内皮細胞での炎症性刺激で誘導される遺伝子の継時的なエピゲノム変化を観察した。

生活習慣病治療創薬の標的となる核内受容体PPAR δ の新規アゴニスト化合物を合成し、in vitroスクリーニングで得られた化合物について、吸収排泄試験および薬物代謝酵素活性に及ぼす影響を検討して結晶構造の最適化を行った。この最適化結晶構造に対する第一回目の薬効評価として、霊長類の動物を選定した。さらに、抗がん剤のエピゲノム創薬においては、期待されるヒストンメチル化酵素G9aの特異的の特異的な制御の研究を進めた。具体的にはin silicoスクリーニングで絞り込んだ約200化合物の阻害活性に関して、質分析計を用いたin vitroスクリーニングで得られた数種の候補に対してin vitroの確認実験を行った。また、膀胱細胞株と腎細胞がんに対して各々ペアとなる正常DNAについて全エクソン解析を実施し、変異状況を確認した。

(4) 低侵襲診断治療機器の開発

先端研と連携した応用研究では、微細デバイス技術と特異抗体を用いた機能イメージングシステムを融合させ、HIFU内視鏡システムと抗体医薬品の組み合わせによる研究開発を行い、病変細胞を特異的に治療する低侵襲・高精度な標的治療技術を開発した。また、マイクロバブルと集束超音波を用いた高精度・低侵襲の細胞特異的な治療法、非侵襲治療システムの開発では、体動補償型非侵襲超音波診断・治療一体化システムの開発と、集束超音波 (HIFU) 等の新たなエネルギー集束型デバイスの内視鏡システムへの搭載のため、多チャンネル集束超音波のシステム化、小型化の開発を行った。さらに、次世代内視鏡の開発では、画像診断装置による細胞の質感のあるイメージングと特異抗体・マーカーを用いたマイクロ細胞標的治療法を開発した。一方、ロボティクス技術や微細デバイス技術等の開発による『治療に繋がる低侵襲のイメージングシステム』の研究では、体内・体外イメージング情報の融合のための基礎技術開発として、体内内視鏡画像と体外三次元ヒトの臓器動作パターンをモデル化し、追従のロバスト性(外乱による変化を阻止する特性) および精度向上の成果が得られたことにより、システムのプロトタイプを構築してその有効性を確認した。

f. 平成24年の計画

(1) システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点の形成「融合タスクフォースと協働企業による開発ミーティング」をテーマごとに定期的に開催し、融合タスクフォースを中心に、各部署や参画企業間の融合・情報共有化・受け渡しを行い、

種々のブリッジ型の協働研究を推し進め、各種課題達成の推進を図る。また、研究進捗状況把握・推進、成果発表及び研究内容の検証のために、諮問委員会、推進委員会、運営委員会等各種委員会及びシンポジウムを継続して開催する。

(2) 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

生活習慣病に関わる治療標的分子の探索・同定・機能解析のために、心血管、骨格筋細胞については多光子顕微鏡を用いた病態シグナルの解析および疾患プロセスを可視化し、昨年度その有用性が明らかとなった新規バイオマーカーを用いた診断技術について、質量分析計の応用を検討する。また、脂肪組織の解析では、in vivoの脂肪組織を用いた探索を行うための実験条件の検討を開始する。一方、アディポネクチン受容体をターゲットとした新規抗体医薬開発では取得したAdipoR抗体について、AdipoRアゴニスト作用を動物レベルで検討を行う。さらに、工学系研究科とともに超音波診断技術を利用した簡便・低侵襲性内臓脂肪量計測法の改良と、ヒトを対象とした自主臨床でその効果・精度を検討する。

(3) タンパク質科学に基づく標的分子の機能解析と創薬

癌ゲノム配列解析からの標的探索を本格的に進め、創薬標的となる分子同定を加速させる。エピゲノム創薬では結晶化を加速させ、ストラクチャーベースのドラッグデザインによる創薬を本格的に進める。ゲノム科学を用いて生活習慣病の治療標的と明らかとされた核内受容体アゴニストリードのスクリーニング、医薬品化を進める。またEGF受容体に対する新規人工設計抗体の作製を目指し、計算機設計を進める。

(4) 低侵襲診断治療機器の開発

病変部位の低侵襲診断のための体外・体内イメージング技術と疾患部位の局所低侵襲治療技術を開発し、次世代低侵襲診断治療技術を確立する方法を推進する。また、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高精度診断・低侵襲治療システムの応用研究を行う。

・実績

(1) システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点の形成

拠点の研究体制の形成に関しては、協働企業に新たに1社(セオリアファーマ)が参画し、協働企業との開発研究ミーティングを推進して、若手研究者の育成および事業化を意識した体制を構築した。また、研究進捗状況把握・推進、成果発表及び研究内容の検証のために、推進委員会、諮問委員会、運営委員会及びシンポジウムを継続して開催した。

(2) 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

生活習慣病にかかわる治療標的分子の探索・同定・機能解析のために、心血管、骨格筋細胞については、共焦点顕微鏡と多光子顕微鏡を用いて新たな血管機能、血栓形成、免疫応答に対する定量手法、さらに生体イメージングに必要な画像安定化プロトコルを確立した。昨年度その有用性が明らかとなった新規バイオマーカーを用いた診断技術について質量分析計の応用を検討した結果、ある種の虚血性心疾患の存在診断について高感度で除外診断が可能である事を確認し、また発症前の検出を目的とした測定感度の改善検討によりH23年度に比し、約10倍の感度改善を達成する測定装置の開発を行った。また、脂肪組織の解析では、新たな脂肪細胞分化制御因子を同定し、in vivoの脂肪組織を用いた探索を行うための実験条件の検討を行った。血管内皮細胞の解析においては、引き続き血管内皮細胞のインスリンシグナル障害が骨格筋インスリン抵抗性にかかわる分子メカニズムの解明をさらに進めた。同時に、血管内皮インスリンシグナル改善薬による骨格筋インスリン抵抗性改善作用を検討するヒトを対象と

した自主一次臨床試験を完了させた。さらにその結果を踏まえて、よりエビデンスレベルの高い医師主導二次臨床試験の準備に着手した。一方、アディポネクチン受容体をターゲットとした新規抗体医薬開発では取得した AdipoR 抗体について、AdipoR アゴニスト作用を動物レベルで検討を行い、少なくとも個体レベルで効果が認められる抗体が存在することを確認した。病院、工学系研究科において超音波診断技術を利用した簡便・低侵襲性内臓脂肪量計測法の改良と、ヒトを対象とした自主臨床でその効果・精度を検討した。

(3) タンパク質科学に基づく標的分子の機能解析と創薬

癌ゲノム配列解析からの標的探索を本格的に進め、創薬標的となる分子同定では、6つのモデル細胞からがんと生活習慣病の標的タンパクの同定を引き続き進め、これに対するモノクロナル抗体の作成を行った。エピゲノム創薬においては、MALDI-TOFMSを用いたペプチド修飾アッセイでメチル化酵素 SET7 阻害薬のスクリーニングを行い、得られた化合物を用いて脂肪細胞分化の抑制効果における検討を進めた。エピゲノム修飾酵素の主要なターゲット配列について質量分析計を用いた検出法を確立した。生活習慣病におけるエピゲノムの関わる機序について細胞系およびマウス実験系で解析を進め、治療標的の妥当性につき検討を進めた。

ゲノム科学より生活習慣病の治療創薬の標的となることが明らかにされた核内受容体 PPAR δ の新規アゴニスト化合物の合成、in vitro スクリーニングおよびモデル動物さらには霊長類での薬効評価を実施した。

大腸がん等のがん細胞の増殖をコントロールしている EGF 受容体に対する新規人工抗体について計算機設計を進め、低免疫原性および抗原に対する高親和性を目標とした抗体の開発研究を行った。

(4) 低侵襲診断治療機器の開発

病変部位の低侵襲診断のための体外・体内イメージング技術では、微細デバイス技術と特異抗体を用いた機能イメージングシステムを融合させ、HIFU 内視鏡システムと抗体医薬品の組み合わせによる研究開発を行い、病変細胞を特異的に集積する薬剤分布を可視化する実験系を構築した。疾患部位の局所低侵襲治療技術を開発では、集束超音波と超音波撮像技術を組み合わせた低侵襲治療技術の確立に向けて、治療の安全性の向上のために、超音波放射圧に起因する振動を用いた局所的な組織弾性計測手法を確立し、熱凝固部位モニタリング技術を完成させた。一方で、超音波照射条件最適化のための特異抗体付の液滴の力学的な応答を計測する実験系を構築した。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高精度診断・低侵襲治療システムの応用研究では、マイクロバブルと集束超音波を用いた高精度・低侵襲の細胞特異的な治療法、非侵襲治療システムの開発を行い、マイクロバブルを含む媒質に対する超音波伝搬特性の高精度な数値シミュレーションを構築した。また、次世代内視鏡などの画像診断装置による細胞の質感のあるイメージングと特異抗体・マーカーを用いたマイクロ細胞標的治療法を開発し、細胞・組織機能計測技術、細胞応答の制御技術などの融合による低侵襲・高精度な予防・診断システムを開発した。

g. 平成 25 年の計画

(1) システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点の形成

協働企業との研究開発ミーティングをテーマごとに定期的に開催し、各部局や参画企業間の融合・情報共有化・受け渡しを行い、種々のブリッジ型の協働研究を推し進め、各種課題達成の推進を図る。また、研究進捗

状況把握・推進、成果発表及び研究内容の検証のために、諮問委員会、推進委員会、運営委員会等各種委員会及びシンポジウムを継続して開催する。

(2) 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

生活習慣病に関わる治療標的分子の探索・同定・機能解析のために、心血管、骨格筋細胞においては多光子顕微鏡を用い病態シグナルの解析および疾患プロセスを可視化するとともに、分子生物学に代る新たな定量方法を探索し、臨床応用に向けた検出感度の向上およびスループットの向上を目指す。引き続き血管内皮細胞における骨格筋インスリン抵抗性にかかわる分子メカニズムの解明をさらに進め、脂肪組織の解析では Invivo の脂肪組織において最適化・施行した AIRE-seq による転写制御領域の網羅的解析を進める。一方、アディポネクチン受容体をターゲットとした新規抗体医薬開発では取得した AdipoR 抗体について、AdipoR アゴニスト作用を動物レベルで継続して検討を行う。さらに、工学系研究科とともに超音波診断技術を利用した簡便・低侵襲性内臓脂肪量計測法の改良と、ヒトを対象とした自主臨床でその効果・精度を検討する。

(3) タンパク質科学に基づく標的分子の機能解析と創薬

癌ゲノム配列解析からの標的探索を本格的に進め、創薬標的となる分子同定を加速させる。エピゲノム創薬では結晶化を加速させ、ストラクチャーベースのドラッグデザインによる創薬を本格的に進める。ゲノム科学を用いて生活習慣病の治療標的と明らかにされた核内受容体アゴニストリードのスクリーニング、医薬品化を進める。また EGF 受容体に対する新規人工設計抗体の作製を目指し、計算機設計を進める。

(4) 低侵襲診断治療機器の開発

病変部位の低侵襲診断のための体外・体内イメージング技術と疾患部位の局所低侵襲治療技術を開発し、次世代低侵襲診断治療技術を確立する方法を推進する。また、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高精度診断・低侵襲治療システムの応用研究を行う。

h. 平成 28 年までの計画（平成 26—28 年度の計画）

(1) 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、開発研究ミーティングを継続して開催する。

(2) 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。

(3) 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。

(4)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・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。

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	百万円	百万円	百万円	百万円	百万円	百万円	百万円
システム改革	←50→	←33→	←20→	←20→	←20→	←20→	←20→	←20→	←20→	←20→
企業との協働体制	←157→	←392→	←422→	←460→	←460→	←460→	←460→	←460→	←460→	←460→
研究開発拠点形成	←50→	←17→	←15→	←15→	←15→	←15→	←15→	←15→	←15→	←15→
波及効果	←0→	←0→	←0→	←10→	←10→	←10→	←10→	←10→	←10→	←10→
●補助金等充当計画										
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 135百万円				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 135百万円		
タンパク質科学の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内体外イメージング 135百万円				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 135百万円		
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 135百万円				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 135百万円		
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 100百万円				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 100百万円		
総計 (百万円)	591	624	562	1041	1159	1101	1032			
うち補助金等分 (百万円)	300	299	299	596	647	615	566			

10. 諮問委員会

委員	所属	備考
(外部有識者) 梶谷 文彦 桐野 高明 岸 輝雄 林 勝彦 朝比奈 宏	川崎医療福祉大学 特任教授 医療技術学研究科長 (独) 国立国際医療研究センター 理事長 (独) 物質・材料研究機構 顧問 サイエンス映像学会 副会長/東京工科大学メディア学部 客員教授 東芝メディカルシステムズ (株) 取締役 上席常務	