

先端融合領域レドックスナビ研究拠点

実施予定期間: 平成19年度～平成28年度

総括責任者: 梶山 千里 (九州大学 総長 (学長))

協働機関: 日本電子 (株)、(株) 島津製作所、(株) HOYA、
田辺三菱製薬 (株)、大鵬薬品工業 (株)

1. 機関の現状

九州大学は、世界的な競争的協力関係の構築に注力し、全ての学問領域に亘り多大な研究成果を挙げている。ISI ESI では、平成6～17年の論文被引用回数は世界113位で、国際的に遜色ない研究ポテンシャルを有している。また、平成19年度より(独)日本学術振興会先端研究拠点事業に「生体レドックスの磁気共鳴分子イメージング拠点形成」が採択された。人材育成では「魅力ある大学院教育イニシアティブ」事業で5件、大学全体でグローバルCOE4件、平成20年度「橋渡し研究推進プログラム」への採択など、独自のシステムを多く実施し、数多くの優秀な研究者を社会に輩出している。

2. 拠点化の対象とする先端融合領域及び研究開発

本拠点では、生体レドックスを自在に操ることのできる統合技術概念であるレドックスナビゲーションを共通基盤とし、生活習慣病の分析、早期診断・治療、創薬を一貫して推進する先端融合医療領域を、医学・薬学・農学・工学が協働し、イノベーションする。「生体レドックス画像解析グループ」では生体レドックスを画像解析するために装置とプローブ開発による分子イメージングシステム、「メタボリック・プロファイリンググループ」では種々のレドックス動態センシング、「生体レドックス内視鏡グループ」では疾患に起因するレドックス動態を極早期に捉え病変診断を実現するシステム、「レドックス疾患創薬グループ」ではレドックス病態に関わる新規治療薬とその評価法、「先端がん診断・創薬グループ」ではガンにおけるレドックス異常の効果的治療の開発を行い、学問領域「生体レドックスナビゲーション」を創生する。

3. 拠点化構想の内容

- システム改革の内容: 本拠点は生体レドックスという共通の生命指標を用いることで医薬農工学各研究院と連携・横断的に、解析技術、創薬、診断、治療を連携させ、基礎研究と臨床研究、産業化研究を一体的に進めるシステム改革を行う。
- 参画機関との協働体制: 参画協働企業は業務対象の異なる5社であり、各機関は大学研究者と共にクローズドな研究システムを確保することで、そこで生み出される知財の特許出願と占有実施権を保証しつつ、拠点を中心に複数の企業が同時並行的に連携する体制も用意して研究開発を進める。
- 人材育成・流動化: 人材登用委員会、人材育成委員会の下

に、企業を含む全ての研究者および学生が自由に参画し得る融合領域人材育成プラットフォームを設ける。また、大学院博士課程に「レドックスナビゲーション融合医療コース」を設け別の学位を取得できるシステムを用意し、市場感覚と企業感覚を有する協働機関研究者等が特任(准)教授として参画し、製品開発から知財マネジメントに至る教育を行う。

4. 具体的な達成目標

- 3年目における具体的な目標
 - 生体レドックスを画像化する新たなOMRI、DNP-MRIシステムを開発する。
 - 質量分析計を用いたメタボロミクス・プロファイリング技術を開発する。
 - 内視鏡用磁気共鳴検出器を開発する。
 - ポルフィリン代謝経路が糖尿病や合併症の治療に対する創薬ターゲットか判断する。
 - 癌の悪性進展やレドックス反応に関与する癌間質の標的タンパクを解析する。
- 7年目における具体的な目標
 - 新たなOMRI、DNP-MRI、PETシステムをレドックス疾患モデルに適用する。
 - メタボロミクス・プロファイリング技術を培養細胞、レドックス疾患モデルに応用する。
 - 内視鏡用磁気共鳴検出器を動物モデルに適用する。
 - 糖尿病や合併症の治療に対する創薬を推進する。
 - 癌の悪性進展やレドックス反応の標的タンパクに対する医薬品を開発する。
- 実施期間終了後における具体的な目標
 - 生体レドックスナビ医療センターを通じ医療に貢献する。
 - レドックス関連医薬品を創出する。

5. 実施期間終了後の取組

- 生体レドックスナビ医療センターは全学的組織として、九州大学を中心として運営していく。また、製薬企業、あるいは医療機器開発メーカー等産学間の共同プロジェクトを更に発展させることで、自立的かつ持続的に研究資源を確保する。
- 生体レドックスナビ医療センターの先端機器は全国の大学研究者、製薬企業、医療機器企業の研究に共同利用施設として有償で開放する。
- 人材育成に関しては、「若手研究者の自立的研究環境整備促進」プログラムを通じ、更に若手人材育成環境の充実を図る。

6. 期待される波及効果

レドックスナビゲーションとは、単に病態に留まらず広く生命現象におけるレドックス代謝のインビボ画像解析(分子

イメージング等)、インビトロ機能分子解析を可能とするものであり、生命機能の解析に広く貢献する。また、QOL の維持に大きく寄与する。加えて、この取組みを融合領域リサーチ

モデルとすることで、他の研究分野においても応用可能な産学・学学連携の強力な研究推進モデルとなる。

7. 実施体制

梶山 千里	総長	総括責任者
村上 敬宜	副学長	プロジェクト総括部
山田 耕路	副学長	プロジェクト総括部
小寺山 亘	副学長	プロジェクト総括部
◎内海 英雄	大学院薬学研究院・教授	拠点長として研究統括(業務責任者)
○高柳 涼一	大学院医学研究院・研究院長	拠点協議会委員 レドックス疾患創薬グループ・グループ長・拠点協議会委員
樋口 駿	大学院薬学研究院・研究院長	拠点協議会委員
今泉 勝己	大学院農学研究院・研究院長	拠点協議会委員
末岡 淳男	工学研究院長・研究院長	拠点協議会委員
○市川 和洋	大学院薬学研究院・准教授	生体レドックス画像解析グループ・グループ長
前田 稔	大学院薬学研究院・教授	生体レドックス測定用PET プローブの設計
佐々木 茂貴	大学院薬学研究院・教授	生体レドックス用薬物設計・合成
山田 英之	大学院薬学研究院・教授	肝における生体レドックス代謝機構の研究
片山 佳樹	大学院工学研究院・教授	生体レドックスを解析するためのマーカーシグナルの探索と評価法開発、実学指向型レドックスナビ講義の開講
中野 幸二	大学院工学研究院・准教授	生体レドックス解析用造影剤プローブの電気化学的解析
○割石 博之	大学院農学研究院・教授	メタボリック・プロファイリンググループ・グループ長
根本 直	バイオアーキテクチャーセンター・客員教授	NMR メタボリック・プロファイリングによる病態マーカーの開発
高橋 勝利	バイオアーキテクチャーセンター・客員教授	MS メタボリック・プロファイリングによる病態マーカーの開発
岡本 正宏	大学院農学研究院・教授	多変量解析データからの新規知識発見技術の開発
久原 哲	大学院農学研究院・教授	レドックス疾患に関する生体機能ネットワーク解析技術の開発
軸屋 博之	バイオアーキテクチャーセンター・教授	質量分析を基盤とした薬物動態解析法の開発
白石 文秀	バイオアーキテクチャーセンター・教授	大規模データからの知識発見技術の開発
古屋 茂樹	バイオアーキテクチャーセンター・教授	種々のレドックス動態センシング法の開発
清原 裕	大学院医学研究院・教授	メタボリック・プロファイリングにおける免疫研究
立花 宏文	大学院農学研究院・准教授	メタボリック・プロファイリングにおけるバイオマーカーの同定
藤田 弘毅	大学院農学研究院・助教	NMR メタボリック・プロファイリングによるレドックスマーカーの開発
一瀬 博文	大学院農学研究院・助教	MS メタボリック・プロファイリングによるレドックスマーカーの開発
藤村 由紀	先端融合医療レドックスナビ研究拠点・学術研究員	メタボリック・プロファイリングシステムの立上げ、分析及びデータ解析
三浦 大典	先端融合医療レドックスナビ研究拠点・学術研究員	メタボリック・プロファイリングシステムの立上げ、分析及びデータ解析
○橋爪 誠	大学院医学研究院・教授	生体レドックス内視鏡グループ・グループ長
江頭 健輔	大学院医学研究院・准教授	疾患に起因するレドックス動態診断のためのナノシステムの開発
村田 正治	大学院医学研究院・客員准教授	レドックス動態の分子イメージングとナノ治療への応用
石橋 達朗	大学院医学研究院・教授	血管新生を介した眼疾病と癌のレドックスへの関与
渡邊 俊明	大学院薬学研究院・客員教授	生体レドックス疾患メカニズム解析と薬効評価
井口 登與志	九州大学病院・講師	糖尿病におけるレドックス異常をターゲットとした新規の合併症治療薬および膵β細胞保護薬の開発
○桑野 信彦	先端融合医療レドックスナビ研究拠点・学術研究員	先端がん診断・創薬グループ・グループ長
前原 喜彦	大学院医学研究院・教授	消化器癌に関する抗がん剤感受性制御バイオマーカーに関するレドックスナビ研究
小野 眞弓	大学院薬学研究院・客員教授	先端がん診断・創薬に係る指導助言

村上 雄一	大学院薬学研究院・寄附講座教員	がん診断及び創薬のための先端的基礎探索研究
甲斐 昌一	大学院工学研究院・教授	実学指向型レドックスナビ講義の開講
高田 仁	知的財産本部技術移転部門・部門長	知財委員会・委員長
西村 伸	水素利用技術研究センター・特任教授	協働機関連携
山本 英樹	知的財産本部技術移転部門・アソシエイト	レドックスナビ研究拠点における知的財産に関する事項
栗原 権右エ門	日本電子(株)・代表取締役兼副社長執行役員	プロジェクト総括部委員
安藤 修	(株)島津製作所・取締役 分析計測事業部長	プロジェクト総括部委員
植田 裕久	HOYA(株)・上級執行役員	プロジェクト総括部委員
中島 透	田辺三菱製薬(株)・執行役員 創薬研究本部長	プロジェクト総括部委員
宇津木 照洋	大鵬薬品工業(株)・飯能研究センター長	プロジェクト総括部委員
澤田 政久	日本電子(株)・専任副理事	拠点運営委員会委員
濱崎 勇二	(株)島津製作所・官庁大学本部産学官 プロジェクト推進室長	拠点運営委員会委員
中島 雅章	HOYA(株) 研究開発本部インキュベーション センター	拠点運営委員会委員
井上 裕章	田辺三菱製薬(株) 研究本部・ 先端医療研究所長	拠点運営委員会委員
松尾 憲一	大鵬薬品工業(株)・創薬企画室長	拠点運営委員会委員
Daniel Wolverson	英国バース大学物理学部・講師	先端講演会における講演及び指導助言
Dr. M. C. Krishana	米国国立保健研究所 放射線部門・部門長	先端講演会における講演及び指導助言
Prof. Howard Halpern	米国シカゴ大学・教授	先端講演会における講演及び指導助言
Prof. Kuppusamy	米国オハイオ州立大学・教授	先端講演会における講演及び指導助言
Prof. David Lurie	英国アバディーン大学・教授	先端講演会における講演及び指導助言
洪 在成	学術研究員(特任准教授)	レドックスナビのための生体情報の可視化に関する技術開発
大和 真由美	准教授	レドックス制御を基盤とした創薬シーズの探索研究
兵頭 文紀	学術研究員(特任助教)	磁気共鳴装置を用いたレドックス関連疾患の評価レドックス感受性プローブの画像診断への応用と、レドックス関連疾患における治療/予防薬としての検討

8. 各年度の計画と実績

a.平成 19 年度

(1)計画

(a) インビトロ NMR 用核偏極装置を導入し、新たな高感度生体レドックス計測手法の基礎的特性を解析する。

(b) 研究施設の立ち上げを行う。MALDI 法による低分子化合物イオン化の最適化および TOF-MS による低分子量化合物一斉解析に向けた LC 分離前処理と試料調製法の確立を行う。がんの抑制に関わる食品成分の同定に向けた研究手法の最適化を行う。

(c) 1) 高磁場環境下における内視鏡システムへの影響を評価・検討し、2) 癌細胞を標的化したナノプローブを設計し基礎データの收拾を図る。

(d) 疫学研究およびモデル動物実験によるビリルビンの糖尿病合併症抑制効果と分子機序の検討。

(e) がん発症から悪性進展にいたるプロセスを把握して関与する標的分子と標的細胞を明らかにしながらがん予防・診断と治療へ役立つ創薬研究を進める。その為に(1) ヒトの腎癌・食道癌・肺癌と前立腺癌のレドックス反応と発症メカニズムを解明する。(2) が

ん血管新生や骨転移へのレドックス反応とマクロファージや破骨細胞の関与を明らかにする。(3) 抗がん剤治療によるレドックス反応や副作用からみた最適化治療の基礎研究を進める。

(2)実績

(a) 尿素等のカルボニル化合物約 30 種 100 基の官能基炭素の核偏極特性を計測・解析し、緩和時間と構造相関を解明した。

(b) MALDI 法による低分子化合物イオン化の最適化、動物・微生物細胞からの代謝物抽出最適化を行った。

(c) 高磁場環境下における内視鏡画像の乱れの基礎データを取得。分子イメージングの鍵となる特異的な MRI 造影剤の開発。

(d) 糖尿病性腎症の発症抑制効果の分子機序を明らかにし、キマーゼを治療標的とする新治療戦略シーズを見出した。

(e) YB-1 の核内移行の機序、肺癌等の悪性進展への臨床的意義を解明。癌発症等に関与する炎症、耐性関連遺伝子を解明。

b.平成 20 年度(本年度以降は計画のみ記載)

(a) 協働機関とともに OMRI 装置(100 ミリテラ程度)の開発を開始する。

(b) LC-MALDI-TOF-MS による低分子量化合物一斉解析に向けた試料調製法と分析法の最適化を行う。FT-ICR-MS によるレ

ドックス異常試料の代謝物一斉解析を行う。NMR 分析によるプロファイリング技術を病態マーカー探索に適用する。既存の MALDI-TOF-MS に赤外レーザーを適用し、現状よりソフトなイオン化法の開発を開始する。食品成分を投与したマウスの代謝物一斉解析を開始する。

(c) (1) 高感度イメージングカメラによって癌部撮像の基礎検討を行い、ナノプローブを用いた分子イメージングについて検討し、(2)MR 誘導術中ナビゲーションに関する基礎データの収集を図る。

(d) 疫学研究およびモデル動物によるビリルビンの糖尿病発症抑制効果と分子機序の検討。

(e) H19 の研究を進めると同時に、1) ヒトがん発症の予防に関して酸化ストレスを誘導する NOS や COX2、また炎症性サイトカイン、血管新生因子や CYP の関与と臨床的意義を明らかにする。2) マクロファージや破骨細胞を標的とした治療薬を創出して血管新生、がん増殖また骨転移の制御と薬剤のリード化合物を決めていく。3) YB-1 や Twist、また新しいチオレドキシン関連遺伝子の抗がん剤による酸化ストレスのスクベンジャー活性と概日リズムの検討。

c.平成 21 年度

(a) 生体レドックス検出用 PET プローブを探索し、生体レドックス multi-modality への有用性を探索する。

(b) レドックス異常試料の代謝物の一斉解析を継続して行い、病態マーカー等の同定を行う。FT-ICR-MS を用い、常圧 MALDI 技術の最適化を行う。食品成分とマウスの病態との相関を検討することから、食品成分における健康マーカーの同定を行う。

(c) MRI およびナノプローブ対応型イメージングカメラに両対応した新規プローブを作製する。

(d) モデル動物を用いた糖尿病発症および合併症抑制作用をもつビリルビン関連誘導体の探索。

(e) H19 と H20 の研究を発展させるとともにがん発症の増大や血管新生や転移を含むがん悪性進展に関与する標的分子や標的細胞、また酸化ストレスのスクベンジャーの標的分子をヒト癌を対象にした発現レベルの研究から各々が診断・治療の創出に有用か否かのしぼりこみを行う。

d.平成 22 年度

(a) 前年までに開発した画像化手法を組合せる高感度 modality の要素技術を開発する。

(b) 引き続き、レドックス異常試料の代謝物一斉解析を継続するとともに、種々の病態試料の解析を開始し、レドックス異常と病態発症の相関を検討することで、発症マーカーの同定を行う。質量分析手法の改良を継続する。食品成分における健康マーカーの同定に関する研究を継続して行う。

(c) レドックスナビ統合診断システムの開発を目指し、MRI、ナノプローブ対応型イメージングカメラ、さらに内視鏡からの画像情報を重畳する技術について検討する。

(d) モデル動物を用いた糖尿病発症および合併症抑制作用をもつビリルビン関連誘導体の探索。

(e) H19～H21 にわたった基盤研究からしぼりこみを行った標的分子や標的細胞に関してのリード化合物の有効性と診断治療のための有用性についてヒト癌患者でのがん発現特異性と治療効果との関連性について結論を出していく。

e.平成 23 年度

(a) 反応選択性と組織特異性有する、ニトロキシルプローブ剤等を新規合成する。

(b) 引き続き、レドックス異常試料および病態試料の解析を継続する。食品成分における健康マーカーの同定に関する研究を継続して行う。これらは最終年度まで継続する。これらのデータは、創薬研究の基盤データとして利用される。

(c) 術中ナビゲーションによる穿刺操作の精度向上について検討し、レドックス情報との統合について評価・検討する

(d) 糖尿病発症および合併症抑制作用をもつビリルビン関連誘導体の絞り込みと安全性の確立。

(e) H22 の検討をさらに展開させていく。それと同時に予防化学や治療・診断に有用な化合物については in vitro 及び in vivo の実験モデル系を用いてレドックス反応への効果と抗腫瘍効果についての判定を分子イメージングとバイオマーカーの発現量で検討する。

f.平成 24 年度

(a) 各画像化手法を動物モデルに適用し、高感度 multi-modality に向けて有用性を検証する。

(b) 細胞の in situ 分析に向けた常圧 MALDI 技術を完成させる。さらに、本技術を分子イメージングの基盤技術として利用するための問題点の洗い出しを行う。

(c) レドックス関連疾患のリアルタイム診断を指向した新しい超音波造影剤を設計し、その有効性を検証する

(d) ヒト臨床応用の為の第 1 相臨床試験。

(e) がんの最適化医療や概日リズム医療のために時計遺伝子やグルタチオンや YB-1 等の標的分子が有用か否かを動物実験等で進めると共にヒト細胞を用いた前臨床研究を進める。

g.平成 25 年度

(a) 生体レドックス計測手法の multi-modality への統合性を探索、検証する。

(b) MALDI-TOF-MS を基盤とした分子イメージング技術の開発を開始する。また、本拠点で開発する種々のマーカーによる臨床検査に向けた技術的課題を洗い出し、その解決を図る。また、マーカー開発研究においては、予後マーカーの探索を開始する。

(c) レドックスナビゲーションによる低侵襲治療の実現に向け、収束超音波照射療法による癌治療の有効性を検討する。

(d) ヒト臨床応用の為の第 2 相臨床試験。

(e) 産学間の融合研究の基盤を確実なものにしながらい出した化合物についてがん化学予防やがん診断・治療への有用性について前臨床研究を進め、さらに安全性を含めた臨床試験にむけて検討する。

h.平成 26 年度

(a) 生体レドックス計測 multi-modality により動物モデルにおいて疾患メカニズム解析を行う。

(b) 本拠点で有する質量分析技術および NMR 分析技術を統合し、システム化することで、標品を必要としないメタボロミクス解析技術を開発する。

(c) 診断と治療の融合をめざし、収束超音波照射装置を内装した新しい治療器具の設計・試作を行う。

(d) ヒト臨床応用の為の第2相臨床試験。

(e) 見出された化合物や標的分子について開発されたものに関して安全性を含め臨床1相試験へむけての準備を進めていく。と同時に効果等について2相試験の可能性を検討する。

i.平成27年度

(a) 生体診断、創薬に対する生体レドックス計測 multi-modality の有用性を探索する。

(b) 本グループで開発した技術を基盤とした受託分析を開始する。

(c) レドックスナビ収束超音波療法の臨床応用に向けて、病態モデルを使った基礎データを収集する。

(d) ヒト臨床応用の為の第3相臨床試験。

(e) 産学間の融合研究で標的分子や化合物についての安全性をはっきりさせながら新しい有用ながん予防と診断・治療の創薬の実践へむけて研究を展開させる。

j.平成28年度

(a) レドックス代謝に関する全く新しい生体診断、創薬に対する包括的な評価システムを創製する。

(b) 本拠点で行ってきた種々の質量分析技術を完成させ、システム化することで、臨床分野(診断・治療あるいは最適予後治療法の決定)に向けた基礎データを提供する迅速に稼働するシステムを構築する。

(c) 九州大学内視鏡手術トレーニングセンターにおいて、臨床におけるレドックスナビゲーションシステムの有効性について総合的に評価・検討する。

(d) ヒト臨床応用の為の第3相臨床試験。

(e) 本研究からベットのサイドへ実践できる新しいがん創薬を発信する。

9. 年次計画

項目	1年度目	2年度目	3年度目	4年度目	5年度目	6年度目	7年度目	8年度目	9年度目	10年度目
◎機関全体としての拠点化構想 ・システム改革の実施 ・協働研究の実施 ・人材育成政策の導入と実施	マネジメント体制の確立	要素技術を確立 創薬ターゲットの明確化	装置技術を動物へ応用 糖尿病・がんなどの創薬研究	JDコースからの人材の積極登用				生体レドックスナビ医療センターを通じた医療に貢献 レドックス関連医薬品の創出と評価		
◎調整費充当計画 ・システム改革の実施のうち、体制整備 ・人材育成政策の導入と実施のうち、 ・協働研究の実施のうち設備導入と研究推進	マネジメント人材の登用	若手研究人材の登用と研究支援 大学・企業間の教育交流の実施			JDコースからの人材の積極登用					
	分子イメージングの基礎設備設置 代謝物分析用設備の導入									

10. 諮問委員会

○二木 鋭雄	(独)産業技術総合研究所 ヒューマンストレスシグナル研究センター・センター長	諮問委員会委員
杉岡 洋一	(独)科学技術振興機構 研究成果活用プラザ福岡・総館長	諮問委員会委員
梶谷 文彦	川崎医療福祉大学 医療技術学部医療情報学科・教授	諮問委員会委員
大澤 利明	東京大学 名誉教授	諮問委員会委員
Dr.Wilhelm Stoffel	独国ケルン大学 Laboratory of Molecular Neuroscience Center for Medicine(CMMC)・教授	諮問委員会委員