

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22年度～平成28年度
総括責任者：有川 節夫（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）
日油（株）、富士電機ホールディングス（株）、
九州電力（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「薬物送達システムグループ」ではレドックス関連疾患に対するドラッグデリバリーシステムを用いた遺伝子治療法の開発、「レドックスイメージンググループ」では新規レドックス解析法の開発、「ネット医療グループ」では拠点での研究成果の地域社会への還元を行い、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

a. 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。
b. 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8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。
c. 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

- (1) 7年目における具体的な目標
 - (a) 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。
 - (b) 質量分析計を用いた新規メタボロミクス・プロファイリング・質量分析イメージング技術を開発する。
 - (c) 内視鏡用磁気共鳴検出器を開発する。
 - (d) 糖尿病合併症の治療に対する創薬の推進と新規バイオマーカーの探索を行う。
 - (e) レドックス反応を伴う抗癌剤の作用機序について、DNA修復機構を中心に解析を行い、効果を増強させるための標的分子の選定を行う。
 - (f) 遺伝子キャリアとして的高分子ミセルの構造最適化及びGMP製造技術を確立し、難治がんに対する遺伝子治療薬のトランスレーショナル研究を実施する。
 - (g) 内因性分子をプローブとする分子イメージング法を開発する。
 - (h) 小規模の限定地域（自治体単位）における健康支援ネットワークの実証試験を実施する。
- (2) 10年目における具体的な目標
 - (a) 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。
 - (b) 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。
 - (c) 内視鏡用磁気共鳴検出器を動物モデルに適用する。
 - (d) 糖尿病合併症の治療に対する臨床応用へ向けての創薬の推進とバイオマーカーを創出する。
 - (e) 抗癌剤の効果を増強する標的分子の活性を阻害する方法を考案し、至適な化合物の探索を行う。
 - (f) 難治がん遺伝子治療薬の臨床研究を実施し、遺伝子の創薬化に有用な薬物送達システム：高分子ミセルキャリアを製品化する。
 - (g) 内因性分子プローブを酸化ストレス疾患に応用しレドックスとの関わりを明らかにする。
 - (h) 九州内の大規模な地域での健康支援ネットワークを構築する。
- (3) 実施期間終了後における具体的な目標
 - (a) 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。
 - (b) レドックス関連医薬品を創出する。
 - (c) 抗癌剤の効果を増強する標的分子の活性を阻害する化合物を選定し、臨床応用に向けて化合物の合成を行い、前臨床試験を開始する。

5. 実施期間終了後の取組

- a. 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。
- b. 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。
- c. 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・産学連携の強力な研究推進モデルとなる。

7. 実施体制

有川 節夫	総長	総括責任者
◎内海 英雄	副学長・大学院薬学研究院・教授	拠点長 研究統括（業務責任者）
○高柳 涼一	副学長・大学院医学研究院・研究院長	レドックス疾患創薬グループ長
○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長
○三浦 大典	先端融合医療レドックスナビ研究拠点・准教授	メタボリックプロファイリング長
○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長
○前原 喜彦	大学院医学研究院・教授	先端がん創薬・疾患グループ長
○中野 賢二	先端融合医療レドックスナビ研究拠点・教授	薬物送達システムグループ長
○兵藤 文紀	先端融合医療レドックスナビ研究拠点・准教授	レドックスイメージンググループ長
○安川 圭司	大学院薬学研究院・助教	ネット医療グループ長
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
木庭 守	大鵬薬品工業（株）・徳島研究センター 担当部長	拠点運営委員会委員
安河内 徹	日油（株）・DDS 事業部 DDS 研究所長	拠点運営委員会委員
松添 雄二	富士電機ホールディングス（株）・技術企画部 担当課長	拠点運営委員会委員
高田 和馬	九州電力（株）・事業推進部情報通信本部長	拠点運営委員会委員

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収拾を図る。

(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

(1) 計画

(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キベンジャー活性と概日リズムの検討。

(2) 実績

(a) 物性・構造解析用に電子スピン共鳴装置を導入し、高感度生体レドックス計測手法の基本的な特性解析と反応選択性造影剤の開発を行った。協働機関とともに OMRI 装置の設計・試作を行った。また、内視鏡グループとの協働研究の一環として、大型動物用 OMRI 検出装置を設計・試作した。

(b) FT-ICR-MS データを用い、標品に全く依存しない組成式決定アルゴリズムをほぼ完成させた。他方、マトリックス支援型レーザーイオン化 (MALDI) 法のメタボロミクス技術への導入を行い、超高速メタボリック・プロファイリング法を完成させた。

(c) 真鍮で作製した内視鏡が MR I 下において、乱れることなく画像取得できることを示した。また将来のレドックスナビゲーション手術の実現に向けて、操作性に優れた小型手術支援システムを試作した。これによりこれまでにない精密手術が可能となった。

(d) 高ビリルビン血症を示す体質性黄疸モデル動物 Gunn ラットにおける糖尿病性腎症の発症抑制効果、ビリルビンの前駆物質であるビリベルジン投与による自然発症 2 型糖尿病モデル db/db における糖尿病性腎症発症抑制効果を明らかにし、その分子機序としてビリルビンのラジカルスカベンジ作用とともに腎 NAD(P)H オキシダーゼ発現亢進の改善とそれによる酸化ストレス亢進の改善効果が重要であることを明らかにした。

(e) ①がんの悪性進展に関与が報告されつつある「がんに浸潤するマクロファージ (TAM)」が血管新生や「がんの予後」と明らかに相関することを明らかにした。②がんの最適化医療に係る標的分子の予後への関与と、それを基礎にした化学療法や分子標的治療との関連についての分子病理学研究を進めた。特に、YB-1 の核内局在のヒト乳癌や肺癌における生物学のおよび臨床的意義について検討を加え、EGFR ファミリーとの関連を明らかにし予後因子としての有用性を明らかにした。③透析腎癌、前立腺癌、食道癌、肺癌の発症に重要な酸化ストレスバイオマーカーの探索を目的として分子生物学的、生化学的な検討を加え、透析腎癌では通常の腎癌と異なり酸化ストレスが発症に関与することを見出した。

c. 平成 21 年度 (本年度以降は計画のみ記載)

(a) 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った。

(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 の研究を進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ャベンジャー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ほりこみを行う。

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) 質量分析を用いた標品非依存的組成式決定法を開発した。また、MALDI 法を用いた *in situ* 代謝物イメージング技術の開発に成功した。

(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 で行っていた多岐にわたる研究領域の中から、抗癌剤の作用機序とレドックス応答に関する基盤研究に絞り、

がん治療のための標的分子の選定のための基礎研究を重点的に行う。

(f) 臨床応用が可能な薬物送達システムとして高分子ミセルの技術移転 (東京大学 TLO より) を行い、難治がん抗腫瘍効果を呈する治療遺伝子の絞込みおよび高分子ミセル構造最適化を動物実験で検討する。

(g) 内因性イメージングの候補分子を探索する。

(h) 医療ネットワーク形態の詳細化を検討し、詳細化したネットワークシステムの試作を行う。

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。また、*in situ* 代謝物イメージング技術の先鋭化を引き続き行う。さらに、より高感度かつ汎用性の高い MALDI 用新規マトリックスの開発を行う。

(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 の検討を継続する。さらに、H22 で見出された標的分子候補について、外科手術によって摘出された臨床検体を用いて、がんにおける Retrospective な発現解析を行い、抗癌剤の効果を予測するためのバイオマーカーとしての有用性についての検証を開始する。

(f) 高分子ミセルの構造最適化および製造技術の最適化を行い、難治がん遺伝子治療薬の大動物毒性試験を開始する。

(g) 前年度探索した内因分子に関してラジカル生成の等画像化へ向け評価・検討する。

(h) 本研究拠点内でシステムの実証を行い、生じた問題点のシステムへのフィードバックおよび得られた生体情報の統計解析を実施する。その上で、実証試験を行う対象地域の検討を行う。

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) 単一細胞の *in situ* 分析技術を完成させる。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) H22, 23 における検討を継続する。それに加え、基礎医学研究による結果や臨床検体を用いた Retrospective な検証結果を基に、九州大学消化器・総合外科が参加する臨床試験において、バイオマーカーとしての有用性を確かめるための前向き研究を開始、あるいは開始するための準備を行う。

(f) 高分子ミセルの GMP 製造技術の確立を行い、高分子ミセルをプレクリニカルスケールで製造し、大動物毒性試験を完了し難治がん遺伝子治療薬の臨床研究計画書の整備を行う。

(g) 内因性分子の生体プローブとしての活用法を開発する。

(h) 小規模区域での実証試験を実施し、システム改良を行うとともに、引き続き統計解析を行い、結果表示等の検討を行う。

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) 本拠点で開発した質量分析技術を駆使して、代謝物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

10. 諮問委員会

○二木 鋭雄	(独) 産業技術総合研究所 健康工学研究部 顧問	諮問委員会委員
梶谷 文彦	川崎医療福祉大学 副学長 医療技術学部医療情報学科・教授	諮問委員会委員
中川原 章	千葉県がんセンター センター長	諮問委員会委員
浅島 誠	(独) 産業技術研究所フェロー兼幹細胞工学研究センター センター長	諮問委員会委員
松尾 新吾	九州経済連合会 会長	諮問委員会委員
安井 久喬	国家公務員共済組合連合会浜の町病院 院長	諮問委員会委員
井上 圭三	帝京大学薬学部 学部長	諮問委員会委員
秋元 浩	知的財産戦略ネットワーク(株) 代表取締役社長	諮問委員会委員
Dr. Wilhelm Stoffel	独国ケルン大学 Laboratory of Molecular Neuroscience Center for Medicine (MMC) ・ 教授	ペーパーコメンテ イ ター