

先端融合医療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：久保 千春（九州大学 総長（学長））
協働機関：日本電子（株）、（株）島津製作所、
（株）HOVA、田辺三菱製薬（株）、大鵬薬品工業（株）
日油（株）、富士電機（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

- 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。
- 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、協働機関と協力してセミナーを開催し、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

7. 実施体制

久保 千春	総長	総括責任者
◎片山 佳樹	大学院工学研究院 教授	拠点長（業務責任者）
○内海 英雄	特任教授	研究統括者
○井口 登典志	先端融合医療レドックスナビ研究拠点・教授	副拠点長、レドックス疾患創薬グループ長
○市川 和洋	先端融合医療レドックスナビ研究拠点・教授	副拠点長、生体レドックス画像解析グループ長
○大和 真由実	先端融合医療レドックスナビ研究拠点・准教授	拠点長補佐
○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
○岡本 正宏	大学院農学研究院・教授	ネット医療グループ長
澤田 政久	日本電子テクノサービス（株） 顧問	拠点運営委員会委員
阿久根 智	（株）島津製作所 分析計測事業部産学官・プロジェクト推進室 担当課長	拠点運営委員会委員

(1) 7年目における具体的な目標

(a) 臨床応用に適合した技術に基づいた生体レドックス画像化装置を完成する。(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) 生体レドックスを対象とする新規内視鏡を開発する。(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の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と共焦点内視鏡を開発する。(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) 臨床適用を指向した生体レドックス画像化装置の試作に加え諸技術を改良し最適化を図るとともに、前臨床試験を実施する。(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) マニピュレーターやHIFU等を装着したレドックス内視鏡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実施のための基盤技術を確立し、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の基礎研究と酸化ストレス疾患への応用を行うとともに、臨床を指向した共焦点内視鏡を設計・試作する。(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) 新たなレドックスイメージング手法を提案する。(b) レドックス関連医薬品を創出する。(c) レドックスを指標として抗癌剤の効果を増強する化合物を選定する。(d) 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。

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な研究環境整備促進」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画像解析（分子イメージング等）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。

千葉 亨	HOYA (株) ライフケア事業部 医用機器 SBU 開発統括部製品開発部 マネージャー	拠点運営委員会委員
佐藤 尚哉	田辺三菱製薬 (株) 研究本部薬理第二研究所第一部 部長	拠点運営委員会委員
木庭 守	大鵬薬品工業(株)・癌分野育薬研究所 シニアチーフアドバイザー	拠点運営委員会委員
鶴岡 邦昭	日油(株)・DDS 事業部 DDS 研究所 所長	拠点運営委員会委員
青木 信	富士電機(株) 技術開発本部技術統括センター技術戦略部 担当課長	拠点運営委員会委員
田中 浩剛	九州電力(株)・事業推進本部情報通信事業グループ グループ長	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

各分野の参画者が参加する本拠点を独立した全学組織とし、新規な分野を独立して創出出来る部局に準ずる機能を付与した。(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編極特性を計測・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、キマーズ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 ミリテスラ程度) の開発を開始する。(b) LC-MALDI-TOF-MS による低分子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細胞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ヤ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 MRI 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く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的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

(1) 計画

(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ヤ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ぼりこみを行う。

(2) 実績

(a) マルチモダリティ向け新規 OMRI 装置の設計に着手した。また、新たな反応選択性付与ニトロキシルプローブの設計・合成を継続し、その物性や構造を解析した。先端がん診断・創薬グループ、生体レドックス内視鏡グループとの連携研究の一環として局所高感度 OMRI 検出装置を設計、試作した。

(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効率的に行う解析法の開発に成功した。(c) タンパク質ナノカプセルに臨床用 MRI 造影剤 Gd-DTPA を内包させることに成功した。また蛍光プローブも内包可能であり、マルチモーダルイメージングに対応できる。

(d) 高ビリルビン血症の抗酸化作用を介した糖尿病発症自体の抑制効果を自然発症マウスを用い明らかにした。新しい糖尿病発症予防薬の開発へのシーズと考えられた。また、既知のアルツハイマー病発症機序とは異なった酸化ストレスの関与による糖尿病性認知症の新たな概念の可能性を示し、新たな糖尿病性認知症治療薬への可能性を見出した。(e) ①TAM を標的とした薬剤により腫瘍内の血管新生が抑制されがん増大や骨転移を抑制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的および臨床的意義について検討を加え、細胞周期関連因子である CDC6 を転写制御することを明らかにした。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、透析腎癌におけるバイオマーカーの絞り込みを行った。

d. 平成 22 年度

(1) 計画

(a) 前年までに開発した画像化学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する。また、MALDI 法を用いた *in situ* 代謝物イメージング技術の開発を行う。(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礎研究に絞り、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、難治がんに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。

(2) 実績

本拠点が創成する新規な産業分野とそれを支える学問分野を担える人材の育成のために、若手人材育成事業を行い、若手研究者をPIとして主体的に拠点に連携融合していける体制を整えた。(a) 臨床応用に適合した手法として磁石装置側を移動させる新装置形態を考案し、同装置プロトタイプを日本電子・富士電機と協働で設計した。また、大型動物用OMRI装置を用いて、将来の臨床OMRI画像化に向けて、大型対象物計測における課題抽出を行った。また、反応選択性付与ニトロキシルプローブの設計・合成を継続して行った。(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) MRIから取得したDICOMデータを内視鏡画像に重畳することに成功した。この技術を使って深部に位置する尿管を術者に可視化することにより、内視鏡外科手術の精度向上に極めて有効であった。(d) ビリルビンと構造が類似するフィコビルリンを藻類スピリリナより抽出し、糖尿病腎症抑制効果をモデル動物を用い明らかにした。今後創薬の可能性を探索する。糖尿病性認知症の新規分子機序を見出し、創薬シーズを探索開始した。また、早期診断・薬効評価法としてのOMRI法による非侵襲的脳内レドックス解析の有用性の検討をレドックス画像解析グループと協働で開始した。(e) DNA修復やDNA損傷応答に異常を持つ変異体のスクリーニングの中から、5-FUの癌細胞殺傷能を変化させる因子として、DNA損傷チェックポイント機構、相同組換え修復機構に関わる因子群を同定した。(f) 高分子ミセル用ブロックポリマーの技術移転を完了した。ラボスケールでのブロック共重合体の製造テストを開始し、小動物がんモデルを用いて高分子ミセル構造・組成の最適化を検討し、正常組織への傷害性が無く、抗腫瘍効果を発揮できる構造・組成を探索した。(g) ユビキノンやFAD等の電子伝達物質が安定なラジカル中間体を形成する分子として利用できることを見いだした。(h) ナビ拠点での研究成果を社会還元するプラットフォームとして、ホームヘルスネットワーク型の健康支援システムの構築に着手し、体重計、血圧計、人感センサーなど各種センサー類の情報をタブレットPC経由でデータサーバーに収集しデータ閲覧を行うシステムを試作した。

e. 平成23年度

(1) 計画

(a) 臨床応用に適合した画像化装置の試作・評価を行う。更に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または新規抗酸化薬の絞り込みと有用性の確立、また病態診断・薬効評価におけるレドックスイメージング技術の確立。

(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小動物を用いた毒性試験/薬物動態評価を開始する。(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) 前年度試作したシステムの問題点を元に改修し、本研究拠点内でシステムの実証に向けて、新たに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手法を検討する。

(2) 実績

(a) 臨床応用に適合した形態の磁気回路搬送型OMRIプロトタイプを試作した。電気・物理ノイズ、振動の計測・評価を行い、ノ

イズ・振動抑制等の改良方法を決定した。更に新規ニトロキシルプローブ2種を合成した。(b) 新たに36種類の新規マトリックスを合成・開発し、園性能評価を行うと共に、特許出願を行った。さらにこれらを用いて、病態モデル動物のイメージング解析を開始した。(c) OMRIあるいはMRI等の磁場環境下において動作可能であり、かつ生体レドックスシグナルにより制御できる2自由度の高精度穿刺支援ロボットを作製した。(d) ビリルビンの糖尿病発症抑制機序として、ビリルビンの脂肪組織における炎症、アデポサイトカイン産生異常の改善とそれを介したインスリン抵抗性改善効果を新たに見出した。糖尿病性認知症については新たに見出した新規分子機序に基づき創薬シーズの探索を継続している。また、早期診断・薬効評価法としてモデル動物を用いOMRI法による非侵襲的脳内レドックス解析の有用性をレドックス画像解析グループと協働で示すことが出来た。(e) H22で見出された標的分子候補について、モデル細胞を用いた詳細な解析を行うことにより、5-FU感受性亢進の分子機序を明らかにし、学術論文として発表した。また、大腸癌患者由来の癌組織を用いたRetrospectiveな解析を行い、5-FU感受性に影響を与える分子として当グループで同定していたファンコニ貧血原因遺伝子FancJの癌における発現量を評価することにより、大腸癌患者の5-FUを含む術後化学療法の治療効果、予後を予測できることを見出し、学術論文として発表した。(f) 高分子ミセルの基本的な製造技術を確立し、種々のポリマーを実際に製造し、下記の検証実験に使用した。マウスモデルにおいて、薬効性(遺伝子発現効率)の高いミセル構造の最適化条件に関するデータを得た。同時に、高分子ポリマーの腹腔内投与法による安全性および体内分布に関するデータを得た。(g) ユビキノンやFADに関して電子供与体により安定ラジカルを生成できることを見だし、OMRIでの可視化に成功した。(h) 前年度試作した健康支援システムをAndroid版、マルチユーザー対応に改修し、当グループ内部で動作検証を行い、使用に伴う体重減少等の効果が認められた。次年度の実証試験に向けてフィードバック改修を実施した。当初予定より円滑に研究が進行した為、健康支援システム解析結果を補完し新規センサー評価系を構築する目的で、疾患モデル動物を用いたセンサー評価研究に着手した。

f. 平成24年度

(1) 計画

拠点内の各グループを融合させた最終的なアウトプットの一つとして生体レドックス診断装置ReMI(昨年度までOMRIと表記していたが、これまでの研究の進捗及び知的財産権との関係で24年度からReMIに表記変更する)の開発を特別プロジェクトの形で進める。(a) ヒト用ReMI開発を迅速に進めるため、医療機器認証基準を参考に装置・シーケンス改良を行う。またレドックス状態計測に有用な内因性分子、疾患モデルの探索を行う。(b) 磁気回路搬送型ReMIプロトタイプを動物モデル計測に応用し、有効性を実証するとともに改善点の洗い出しを行う。(c) 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。(d) 患部における細胞レベルでの構造・機能変化を観察するため、MEMS技術による共焦点内視鏡システムを試作する。また高機能カメラによる臨床エビデンスの拡充を図る。(e) 創薬のための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または新規抗酸化薬の絞り込みを行う。また創薬研究におけるレドックスイメージング技術の有用性を確立する。(f) 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。(g) 高分子ミセル用ブロックポリマーのGMP製造技術の確立を行い、高分子ミセル用ブロックポリマーをGMP製造に向けた準備を行う。治療遺伝子の最終的な絞り込み及び小動物を用いた投与条件の最適化を行う。(h) 内因性分子の生体プローブとしての活用法を開発する。(i) 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。

(2) 実績

(a) 磁気回路搬送型ReMIプロトタイプ装置の評価を進めた。また医療機器認証基準を参考にReMI励起・撮像シーケンスを考案し、電磁波印加量を低減する共振器開発に着手した。本プロジェクトで計測実現を進めている内因性ラジカルについて、造影性能を決定するDNP特性パラメータの検討を行った。ReMI装置の駆動部の振動、ノイズ対策を行い、計測の安定性が向上した。内因性分子の可視化に関して数種類の内因分子の同時可視化に成功した。ま

たビタミンE、K1などの脂溶性ビタミン類のReMIでの可視化に成功した。ReMIの応用疾患として筋炎モデルマウスにおけるレドックス解析に着手した。(b)既存ReMI装置用に新たにReMI共振器を設計・導入し、疾患モデルでの高精度計測を実現した。アスコルビン酸ラジカルのReMI画像化に初めて成功した。(c)質量分析イメージング技術の先鋭化を進め、動物モデルに経口投与した微量抗酸化物質の可視化に世界で初めて成功した。さらに、第一外科と協働で、がん臨床サンプルを用い、質量分析イメージングを用いたマーカー探索を進めている。(d)レドックスイメージンググループとのグループ間協働研究を推進した。富士電機が試作した共焦点スキャナー(二倍モデル)をHOYAの画像解析システムとリンクし、共焦点画像の取得に成功した。また高機能カメラを脳神経外科領域に臨床応用し、脳腫瘍等の病変部位をスペクトル強調画像としてイメージングすることに成功した。(e)ビリルビン創薬研究の一つの可能性として、植物版ビリルビンであるフィコビルリンおよびそれを含有するフィコシアニンの糖尿病モデルマウス腎症改善効果を見出した。また、田辺三菱製薬と協働で作成した酸化ストレス障害回避モデルであるp66shcノックアウトマウスの糖尿病認知障害改善効果や糖尿病腎症改善効果を明らかにし、今後新規の創薬ターゲット分子として、検討を開始した。認知障害の早期診断法としての脳内レドックス画像解析法(ReMI)の有用性を明らかにした。(f)H23に当グループで見出された5-FU感受性規定候補因子FancJの発現により、5-FU感受性に及ぼす影響と原因について、基礎実験レベルで検証を行った。また、大腸癌におけるFOLFIRI治療で5-FUと併用される薬剤イリノテカン処理により、FancJが迅速に高度にリン酸化修飾を受けること、またリン酸化されたFancJとDNA損傷応答因子TopBP1とが強く結合することを見だし、学術論文として報告した。加えて、新規ながん診断方法・化学療法の開発を目的とした拠点融合研究を開始し、がん化学療法における患者QOLの改善に関する特許を出願した。(g)高分子ミセル用ブロックポリマー、ホモポリマーの100gスケールまでのGMP製造技術を確立し、GMP品質管理に必要な分析技術を検討した。上記ポリマーから成る高分子ミセルを用いて特異的拒絶免疫を誘導するワクチン遺伝子組成を見出した(特許出願済み)、カニクイザル、ラットを用いた安全性試験/薬物薬理試験を一部実施し、安全性に関する基礎データを取得した。(h)ユビキノンのラジカル中間体であるユビセキノン(CoQH)はミトコンドリアとのレドックス反応により速やかに代謝されることがわかった。一方、フラビン類(FAD、FMN)は無酸素下で非常に安定にセキキノン体を形成し、ReMIにおいて可視化できることが明らかにした。またReMIにおける画像強度はFADの濃度依存的に上昇することがわかった。炎症過程のレドックス変動を解析するため、局所麻酔薬(塩酸ピバカイン)による筋炎モデルマウスを用いた検討を開始した。塩酸ピバカイン投与後24時間のマウス大腿筋においてReMIによる非侵襲レドックス解析を行った結果、コントロール肢にたいして有意なレドックス変動が惹起されていることが明らかとなった。(i)福岡近辺在住の健康人110名を対象に健康支援システム実証試験を開始した。疾患モデル動物を用いたセンサー評価系を構築した。健康支援システム実用化に向けて、Hadoop技術を用いたデータ分析の検討に着手した。

g.平成25年度

(1)計画

(a)ヒト用ReMI装置の設計・開発を進める。また、ミニモデル機を設計・製作し、本装置開発のための設計・改良データを取得する。(b)ヒト用ReMI装置への応用を想定した大型共振器、新分子励起用共振器改良など、生体レドックス計測の高度化開発をすすめる。(c)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。(d)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やReMI対応手術ロボットによる癌治療の有効性を検討する。またグループ間共同開発を推進し、ReMI対応内視鏡および共焦点内視鏡の開発を推進する。(e)新規低分子化合物の開発とその糖尿病発症抑制および合併症抑制に対する有効性の確立と安全性の検討を行う。(f)5-FU耐性獲得のメカニズムについて、基礎実験レベルでの検証を継続する。5-FU耐性を獲得した癌に対して可能性のある新たな治療法について基礎実験レベルでの検証、および、新規治療法の科学的根拠の解明を目的とした拠点融合研究を開始する。(g)高分子ミセル用ブロックポリマーの製造をGMP製造技術の応用によって実施し、治療遺伝子のGMP製造法の確立を進め、規制当局(PMDA)と相談して、医薬品としての規格化と大動物を用いた毒性

試験、薬物薬理/動態評価の進め方を検討する。(h)内因性分子をプローブとして活用した場合の生体応答性の評価と有用性を検証する。(i)小規模区域での実証試験を実施し、改良したシステムの検証を行うとともに、大規模実証試験に向けて問題点を抽出する。

(2)実績

(a)ヒト用ReMI装置に発展可能な磁石回転型試作機を実証実験できるように改良を行い、ファントム及び豚足でのMRI撮像を行うとともにReMI画像化を試み、種々の計測結果を蓄積した。これらの知見をもとに、ミニモデル機を設計し各パーツを試作購入し、次年度の装置全体の組み立てに向けた準備を行った。(b)臨床適合型ReMI用の大型共振器の設計を行い、手掌、手首等用の励起共振器の試作を行った。また、新起方式用の共振器試作を行った。(c)第一外科と協働で、がん臨床サンプルを用いた質量分析イメージングを用いたマーカー探索を進めており、有望な化合物が同定された。現在検体数を増やして再現性および特異性の検討を進めている。さらに、質量分析イメージングでの検出可能代謝物を増やすことを目標として、新たな合成マトリックスの開発を進めている。有望なマトリックスについては知財化も行った。(d)チタンやエンブラ等の非磁性材料を駆使して、ReMIやMRI等の磁場環境下で動作する穿刺ロボットを製作した。MRIガントリ内に設置して画像誘導の精度を検討したところ、ほぼリアルタイムなナビゲーションにより、誤差1mm以内での穿刺に成功した。またグループ間融合研究として、レドックスイメージンググループとともに共焦点内視鏡の画像改善に向けたソフトウェア開発を実施した。(e)創薬ターゲットの絞り込みを行い、それに基づいてハイスループットスクリーニングの系を確立し、新規化合物を数種得るのに成功した。次年度も継続し創薬に足る候補化合物の開発を行う。同時に、本創薬研究の有効性の検討を様々な観点から継続検討した。(f)p53が正常に機能する大腸癌細胞株HCT-116を用い、5-FU代謝物フルオロデオキシウリジン(FdUrd)とトリフルリジン

(FTD)投与時の細胞応答について詳細な解析を行い、この成果を学術論文として、米国癌学会発行誌に投稿した。さらに、メタボリックプロファイリンググループとの融合研究として、FTDの培養接触時の細胞内代謝物量の変化について3連4重極質量分析装置を用いて解析したところ、DNA合成時に必要なチミジン3リン酸(dTTP)の細胞内量が急激に減少することを見出した。(g)高分子ポリマーから成るDNAワクチン皮下投与による遺伝子ワクチンの実用性を確認した(JST支援特許PCT出願済)。高分子ミセルの中枢神経系に対する安全性薬理試験をラットで行い、安全性を確認した(非GLP)。アジュバント遺伝子のGMP製造に必要なマスターセルバンクの作成を外部委託した。組成が決定された高分子ポリマーの合成フロー最適化を更に進め、100gスケールまでの製造フローの確立を行なった。(h)内因性分子(FAD)について生体投与のためのラジカル化条件を決定した。また疑似試料を用いた実験で可視化に成功したFAD、CoQOのフリーラジカル中間体をマウス下肢に投与した場合、両者におけるレドックス代謝が大きく異なることを明らかにした。さらにReMIの臨床応用に向け、ピバカイン誘発筋炎モデルにおけるレドックス変動の可視化に成功した。共焦点内視鏡の基本要素について開発を進め、プロトタイプを試作し、性能を検証した。

(i)実証試験の解析結果、単身世帯の電力使用量と血中脂質等との相関関係を世界で初めて見出した。詳細に解析するため、参加者を150名に増やし、課題抽出を行った。

h.平成26年度

(1)計画

(a)前年度製作したミニモデル機を用いて、ヒト診断用に向けた基礎データを蓄積する。また、実験動物モデル等を用いて本装置開発のための設計・改良データの取得を継続する。ヒト用ReMI装置に発展可能なミニモデル機(磁石回転型ReMI機)の組み立てと検証・改良を行う。(b)ReMI装置、新規励起共振器の有効性を動物モデルにおいて検証するとともに改良点を明らかにする。(c)本拠点で有する質量分析技術を統合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。(d)ReMI誘導下での超精密手術の実現をめざして、マイクロサージェリーロボットの設計・試作を行う。さらにレドックス情報を可視化しうるハイバースペクトル内視鏡を開発するとともに、内視鏡を基盤技術とするグループ間融合研究を強化して、共焦点内視鏡の開発を進める。(e)引き続き新規低分子化合物の開発とその糖尿病発症抑制および合併症抑制に対する有効性の確立と安全性の検討を行う。さらに病態評価におけるレドックス計測技術の有効性検証に関してグループ間融合研究を強化する。(f)5-FU耐性獲得メカニズムに基づき、5-FU治療効果予測のための新たなバイオマーカーとなる可能性のある候補タンパク質、治療標的タンパク質を

探索し、その有用性について検証する。さらに、5-FU 耐性を獲得した大腸癌に対して治療効果を発揮する可能性のある新たな治療薬ロンサーフ (TAS-102) が平成 26 年 6 月より大鵬薬品工業から国内販売開始されるが、ロンサーフの薬効成分であるトリフルリジン (FTD) の作用機序解析をメタボリックプロファイリンググループと、FTD を含む抗がん剤の効果予測・POC 手段へのレドックス分子イメージングの応用研究をレドックスイメージンググループと、それぞれグループ間融合研究として実施する。(g) 高分子ミセル用ブロックポリマーを用いて、大動物を用いた DNA ワクチンの毒性試験、薬物薬理評価の方法を検討する。(h) 内因性分子をプローブとして動物モデルで応答性の検証を行うと共に、共焦点内視鏡の要素技術の開発を進める。(i) 電力量と各種健康情報との関連性の解析を行うとともに、Hadoop を用いた分析基盤の構築を行う。

(2) 実績

(a) 前年度製作した磁石回転型装置を用いて、ヒト臨床研究用装置に必要な基礎研究を行い、うず電流や誘導電位などに対する検討を行い、良好な画像を得た。また、拠点内の資料回転型高分解装置で実験動物モデル等を用いて DNP-MRI の可能性を検討し、基礎データを取得した。また、前年度に部品調達した臨床研究用 DNP-MRI 装置を富士電機が借り上げている山梨県内での共同研究室で組上げ、磁石回転型での画像の取得を行った。(b) 限られた磁石内空間で手掌、手首用等撮像を実現するため、新に多重共振器技術を開発・実機試作を行い、その電気特性を評価し、改良点を明らかにした。(c) 標品非依存的代謝物同定法も確立した。臨床検体 (120 検体) の分析を終了し、有力なバイオマーカー候補化合物を同定した。また、新規合成マトリックスの開発指針を取得するべく、新たなデータ取得を進めた。(d) 直径 100mm、長さ 300mm の小型 6 自由度マイクロサージャリーロボットを試作し、新開発のリニアモーターシステムにより動作精度 0.01mm を達成した。ハイパースペクトル内視鏡は上市に向けた最終試作に着手した。さらにレドックスイメージンググループと協働で、共焦点内視鏡の増幅アンプの改良と光学系 (二倍モデル ϕ 3mm) の最適化を実施した。(e) 特異性の高いハイスループットスクリーニング系を確立し、創薬に足る候補化合物創出のためのフルスクリーニングを終了した。また、候補化合物の評価のためのレドックス計測技術の有効性検証を推進した。(f) p53 が正常に機能するヒト癌細胞株を用い、5-FU 代謝物フルオロデオキシウリジン (FdUrd) とトリフルリジン (FTD) 投与時の細胞応答についての詳細な解析結果を記載した学術論文が、米国癌学会発行誌 *Molecular Cancer Therapeutics* 誌に受理され掲載された (Matsuoka et al. *Mol Cancer Ther* 14, 1004-13, 2015)。また、ヒト癌細胞および移植がん組織に取り込まれた FTD を可視化・定量化する技術を確立した。さらに、メタボリックプロファイリンググループとの融合研究として、FTD の培養接触与時の細胞内代謝物量の変化について 3 連 4 重極質量分析装置を用いた解析から、DNA 合成時に必要なチミジン 3 リン酸 (dTTP) の細胞内量が急激に減少するに伴い、FTD 3 リン酸化が細胞内に急激に蓄積することを見出した。それに加え、同じくメタボリックプロファイリンググループとの融合研究において、大腸癌における FOLFOX 治療で 5-FU と併用される薬剤オキサリプラチン処理により、p53 の機能に依存して dUTP 脱リン酸化酵素の発現が抑制されると同時に、細胞内 dTTP 量が急激に枯渇することを見出し、この成果を学術論文として、米国癌学会発行誌に投稿した。(g) (1. 大動物を用いた DNA ワクチンの毒性試験、薬物薬理評価の方法を検討する前に、臨床検体 (膵癌・胆道癌組織) を用いて腫瘍関連抗原遺伝子 (SART3, MUC1) の発現解析を行い、ともに陽性率 80%以上という結果を得た。(2. アジユバ

ント遺伝子 (二種) のヒト化を含めた最適化を行って、発現プラスミドの GMP 製造に向けたマスターセルバンク (ver1) を作成した。(3. 鼠径部皮下投与法の薬効 (有意な皮下腫瘍の抑制、播種の生存率の延長) と安全性 (体重、血液一般、血液生化学検査で有害事象は認められず) を確認できた。(h) 内因性分子を実験動物に投与し DNP-MRI でその動態を可視化できることを確認した。また 2 倍モデルの共焦点内視鏡ヘッドの試作をおこなった。(i) 電力と各種生活習慣との関連性について、季節による影響を検討した結果、気温感応度 (気温 1°C 上昇・下降による電力使用量変化率) と LH 比、野菜摂取量との相関関係を見出した。また、Hadoop のデータベースを構築し、決定木に基づいて自動的にレコメンド提供を実施することに決定した。

i. 平成 27 年度

(1) 計画

(a) 山梨県内に仮設している臨床研究用 DNP-MRI 装置の改良と改造を行い、臨床研究の実施体制を整える。また、拠点内の資料回転型および磁石回転型装置で基礎データの取得を進める。(b) 前臨床試験をすすめ、生体診断、創薬に対する ReMI 技術の有用性を探索・最適化する。(c) 新規マトリックスのデザインを可能とする計算システムを構築する。これにより迅速なバイオマーカー測定基盤を構築する。(d) 開発する新規内視鏡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。(e) 数種の新規低分子化合物の中から有効な化合物を絞り込み、前臨床試験を行う。(f) ロンサーフ、5-FU、オキサリプラチンについての基礎研究を引き続き推進する。産学間の融合研究で標的分子の特異的に活性などを阻害する小分子の探索を開始する。(g) 腫瘍関連抗原遺伝子と癌傷害性リンパ球を誘導する抗体分子遺伝子を組み込んだマスターセルバンク (ver 2) を作製する。このヒト用がんワクチン・抗体遺伝子の薬効と安全性に関して免疫系ヒト化マウスを作製して検討する。レドックス制御に関与する標的分子に対する核酸製剤の薬効・安全性を検討する。(h) 内因性分子をプローブとして疾患モデルマウスにおける詳細なメカニズム解明を行う。(i) 健康支援システムに蓄積されたデータについて種々の統計解析を進めるとともに、現在統計解析に利用している気象データ (気温や湿度など) に、花粉情報や大気汚染情報を加えるための自動取得機能を実装する。

j. 平成 28 年度

(1) 計画

(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出する。(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) 前臨床試験により候補化合物を確定し、ヒト臨床試験の準備を開始する。(e) 産学間の融合研究の基盤を確実なものにしながらか見出した化合物や新規治療方について、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行う。(f) 難治がん遺伝子治療薬の組成を確定し、非臨床安全性評価を行う。平行して、高分子ミセルを治療遺伝子キャリアとしての製品化を検討する。核酸製剤の治療係数 (毒性/有効性の用量比) を向上する為に、核酸用に最適化した DDS や標的化素子の検討を行う。(g) 内因性分子をプローブとする分子イメージング法を酸化ストレス疾患の評価ツールとして確立する。(h) Hadoop を用いてバイタルデータと気象、花粉、大気汚染情報などの統計解析を実施するとともに、現システムに医療機関参照システム機能も追加する。

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	← マネージメント体制の確立 →			← 先端融合医療創成センターを通じた共同研究等を推進する体制整備 →						
・協働研究の実施	← 要素技術を確立 →			← 各種開発装置等の病態解析応用 →						
	← 創薬ターゲットの明確化 →			← 糖尿病・がん等の創薬研究、DDS 遺伝子治療の TR 研究 →				← レドックス関連医薬品の創出と前臨床試験開始・準備 →		
・人材育成政策の導入と実施	← 諸規則の改正 →	← 若手研究人材育成、融合研究促進 →				← 健康支援システムの構築 →				
◎調整費充当計画 ・システム改革の実施のうち、体制整備	← マネージメント人材の登用 →			← 融合研究対応の知的財産マネジメント体制の整備 →						
・人材育成政策の導入と実施のうち、研究支援		← 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 →			← 協働機関へのインターンシップを実施 →						
・協働研究の実施のうち設備導入と研究推進	← 分子イメージングの基礎設備設置、試作 →			← 代謝物分析用設備の導入・基礎研究 →						
				← 開発・試作装置等の病態解析応用 →				← レドックス関連医薬品の創出と前臨床試験開始・準備 →		
				← 糖尿病・がん、遺伝子治療の TR 研究 →						
						← 健康支援ネットワークの構築 →				

10. 諮問委員会

○二木 鋭雄	東京大学名誉教授	諮問委員会委員
梶谷 文彦	川崎医療福祉大学 客員教授・名誉教授	諮問委員会委員
中川原 章	佐賀県医療センター好生館 理事長	諮問委員会委員
浅島 誠	(独) 産業技術総合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
井上 圭三	帝京大学 副学長	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
松尾 新吾	九州電力株式会社相談役	諮問委員会委員
尾前 照雄	久山町ヘルスC&Cセンター センター長	諮問委員会委員
Dr. Wilhelm Stoffel	独国ケルン大学 Laboratory of Molecular Neuroscience Center for Medicine (CMC) ・教授	ペーパーコメンテーター