

文部科学省・平成18年度科学技術振興調整費  
「先端融合領域イノベーション創出拠点の形成」採択事業

## ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成 進捗状況報告会

と き 平成20年3月11日(火) 13:00~14:45  
ところ 岡山大学附属図書館鹿田分館3階情報実習室  
岡山市鹿田町2-5-1

岡山大学  
ナノバイオ標的医療イノベーションセンター  
戦略企画室



〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1  
TEL (086)235-7548; FAX (086)235-7506  
E-mail: [icont@md.okayama-u.ac.jp](mailto:icont@md.okayama-u.ac.jp)  
URL: <http://www.bs-network.com/nanobio/>

文部科学省・平成18年度科学技術振興調整費  
「先端融合領域イノベーション創出拠点の形成」採択事業  
ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成  
進捗状況報告会

平成20年3月11日（火） 於 岡山大学附属図書館鹿田分館

I. 開会

岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター長

公文 裕巳 氏

..... 13:00～13:05

II. 進捗状況報告会

1. 「ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成」事業

—REICの研究開発を中心として—

岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター

渡部 昌実 氏

..... 13:05～13:30

2. 次世代細胞治療研究の最新の成果

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

近藤 英作 氏

..... 13:30～13:55

3. 細胞・分子画像センターの目指すもの

岡山大学大学院自然科学研究科

宍戸 昌彦 氏

..... 13:55～14:20

4. アニマル画像センターにおける活動

岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター

柏倉 祐司 氏

..... 14:20～14:45

休憩 ..... 14:45～15:00

引き続き15:00より、

「ナノバイオ標的医療等の新たな医療の創造とその基盤技術研究事業」成果報告会が開催されます。

※おことわり：プログラムの内容は、都合により変更になる場合がございます。

「ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成」事業  
－REICの研究開発を中心として－

岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター  
特任助教 渡部 昌実 氏

## 渡部 昌実

(わたなべ まさみ)

岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター  
特任助教

### ◆略歴◆

- 1996年3月 岡山大学医学部医学科卒業
  - 1996年7月－1997年6月 岡山赤十字病院 (泌尿器科レジデント)
  - 2000年3月 岡山大学 (医学博士取得)
  - 2000年4月 岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学(医員)
  - 2000年12月 高知県立中央病院(泌尿器科医師)
  - 2001年4月 岡山中央病院(泌尿器科医師)
  - 2003年4月 岡山大学大学院医歯学総合研究科泌尿器病態学(医員)
  - 2004年12月 Department of Urology, Baylor College of Medicine (Research Associate)
  - 2006年8月 岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター(特任助教)
- 現在に至る。

### ◆専門分野◆

- 癌および男性不妊症に関する基礎研究
- 遺伝子治療
- 泌尿器科学

### ◆資格◆

- 医学博士
- 日本泌尿器科学会専門医・指導医。

## 1. 背景・目的

我々はこれまでに REIC と癌の関連について解析を行い、ヒトの前立腺癌、腎細胞癌、膀胱癌、精巣腫瘍、悪性中皮腫、非小細胞肺癌、肝細胞癌、食道癌、胃癌、乳癌などの癌細胞株で高頻度に発現が低下していることを見出している。また、REIC 発現低下の主たる要因は promoter 領域のメチル化によるエピジェネティックなサイレンシングによること、前立腺癌では検討した 52 例全てのヒト前立腺癌組織で REIC タンパク質発現が低下、また低下の程度は組織学的悪性度と強く相関していたこと、および、ヒト前立腺癌細胞株にアデノウイルスを用いて強制発現させるとアポトーシスが誘導されることを明らかにしている。現在では、その他の研究者の報告も踏まえ、広範な癌種の臨床組織検体において、REIC 遺伝子およびタンパク質の発現が低下・欠如していることが明らかとなっており、これらの所見は、REIC の発現そのものが癌化を抑制する機能を有すること、そして REIC の発現がより低下した細胞が癌細胞として増殖していった可能性を強く示唆している。

現在我々は、REIC 遺伝子強制発現によるアポトーシス誘導作用および REIC そのものの癌化・腫瘍増殖抑制作用を用いた製品開発の可能性を視野におき、また目的として研究を行っている。

## 2. 事業開始から 2 年間の実施内容

研究①： REIC 遺伝子発現と癌化について。

REIC 遺伝子の優位性に基づく、発癌予防剤等の開発。

研究②： Ad-REIC 剤投与の新規的作用 「抗癌剤耐性の改善」。(特許申請中。)

Ad-REIC 剤の臨床応用の際の適応を拡大。

研究③： Ad-REIC 投与の安全性試験について。

臨床応用には不可避の項目。

研究④： REIC タンパク質の作用について。(現在、特許申請につき準備中。)

REIC 遺伝子発現による癌細胞アポトーシス誘導・増殖抑制ではない REIC タンパク質そのものの作用を解析し、先行する Ad-REIC 剤の付加価値を高めると同時に、REIC の新しいマーケットの可能性を模索する。

## 3. 成果及び事業化の見通し

上記研究①～④のすべての研究項目が、REIC に関する新製品・事業化において、重要な役割を果たすと考えられる。いずれの研究においても具体的な効果が得られており、特許申請または論文作成中である。REIC を用いた、癌治療・癌予防のみならずその他疾患も含めた実効的治療を開発し、ICONT で開発される Drug delivery system と Imaging 技術とリンクさせながら、革新的医療を創造・普及させたい。

# 次世代細胞治療研究の最新の成果

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
准教授 近藤 英作 氏

近藤 英作  
(こんどう えいさく)  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
准教授

◆略歴◆

宮城県仙台第一高等学校出身

昭和 63 年 3 月 岡山大学医学部医学科 卒業

平成 4 年 9 月 岡山大学大学院医学研究科博士課程（病理系専攻） 修了

平成 4 年 10 月 岡山大学医学部病理学第二講座助手

平成 5 年～平成 7 年 ハーバード大学ダナ・ファーバー癌研究所  
ヒト・レトロウイルス学部門 博士研究員

平成 8 年～平成 9 年 ハーバード大学医学部細胞生物学部門 客員研究員

平成 9 年 9 月 岡山大学医学部生理学第一講座 助手

平成 13 年 4 月 岡山大学大学院医歯学総合研究科病理病態学分野 助手

平成 15 年 4 月 岡山大学大学院医歯学総合研究科病理病態学分野 講師

平成 18 年 8 月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理病態学分野 准教授  
現在に至る。

◆専門分野◆

分子病理学

(研究テーマ： リンパ腫腫瘍化・進展の分子機構の解析、分子標的学的技術研究)

◆資格◆

医師免許、日本病理学会認定病理専門医、屍体解剖資格認定、英検 3 級

◆趣味◆

子供と遊ぶ。あと、睡眠。

## 1. 背景・目的

われわれが、ヒト臍帯血から分離・誘導した多機能性リンパ球 (HOZOT) は、CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD28+, FOXP3+, CTLA-4+という特異なフェノタイプを有し、制御性T細胞による免疫抑制能とキラーT細胞による細胞傷害活性を同時に有する新規多機能性免疫細胞である。

この多機能性免疫細胞の分化誘導の分子機構と生物学的・細胞学的特性を解析し、生体への応用技術を開発することにより、「制がん」や「難治性自己免疫疾患」を対象とした新しい細胞学的治療法の確立をめざす。

## 2. 事業開始から2年間の実施内容

### 1. HOZOT の in vitro study

HOZOT の免疫フェノタイプの解析

HOZOT のヒト腫瘍細胞・正常細胞、マウス細胞に対する反応 (suppressor activity, killing activity) の解析

HOZOT の分泌するサイトカインの解析

### 2. 動物モデル (マウス) を用いた HOZOT の in vivo 抗腫瘍効果の解析

HOZOT の生体内での抗腫瘍効果の有無をみるため、担がんモデルマウス (ヒト大腸癌株 WiDr を移植したもの) を作成し、WiDr を標的腫瘍として解析した。

### 3. 臍帯血中からの HOZOT 分化誘導シグナルの探索。

前年度よりの重要課題である多機能性免疫細胞 HOZOT について、いかなる因子が分化・誘導を起こす重要分子であるかを miRNA の発現プロファイリングにより解析した。具体的には、HOZOT が臍帯血単核球と ST2 ストローマ細胞との共培養により出現する blast 細胞が IL-2 非依存性に増殖する際とその後 IL-2 存在下で増殖する際、さらに通常の T 細胞が活性化され増殖する際の 3 者間で miRNA プロファイリングを実施した。3 者間の特異性・再現性に考慮し、現在変動顕著な miRNA を絞り込み中。

### 4. ヒト末梢血からの HOZOT アナログの作成の研究。

臍帯血からの HOZOT 誘導技術を基盤に、成人健常者末梢血(PBMC)から HOZOT と同様の機能を発揮するアナログ(PERIT)を誘導することに成功した。

## 3. 成果及び事業化の見通し

以上述べた研究の継続的推進により、マウスストローマ細胞を要さない、遺伝子制御による HOZOT の人工的誘導系の確立が可能となった時点で、先進的制がん細胞治療学への大きな成果として特許や事業化が十分に可能となる。



# 細胞・分子画像センターの目指すもの

岡山大学大学院自然科学研究科  
教授 宍戸 昌彦 氏

宍戸 昌彦  
(ししど まさひこ)  
岡山大学大学院自然科学研究科  
教授

◆略歴◆

- 昭和 42 年 京都大学工学部高分子化学科卒業
- 昭和 47 年 京都大学大学院工学研究科高分子化学専攻単位習得退学
- 昭和 47 年 京都大学工学部助手
- 昭和 52 年 8 月－54 年 2 月 米国ノースウェスタン大学 (外国出張)
- 昭和 56 年 京都大学医用高分子研究センター助教授
- 昭和 61 年 東京工業大学資源化学研究所助教授
- 平成 5 年 岡山大学工学部教授

◆専門分野◆

生物有機化学、ペプチド化学

◆受賞◆

- 平成 1 年 高分子学会賞受賞
- 平成 17 年 ペプチド学会賞受賞

◆趣味◆

音楽鑑賞 (ロックからクラシックまで)  
ギター演奏

## 1. 背景・目的

がんによって代表される難病の診断早期化と無侵襲化、さらに治療の簡単化と根治化は、個人にとっても重要であるが、わが国の保険制度が今後安定に保たれるためにも最重要課題といえる。早期の診断を行って、副作用の少ない薬剤で根治化することは理想の医療であるが、それらすべてを実現するための鍵の一つは次の点に集約される。それはがん細胞のような標的細胞だけに集まりそこで機能する細胞標的薬剤、あるいはがんを誘発するような蛋白質分子だけに結合する分子標的薬剤を開発することである。

特定の細胞や蛋白質を標的にするためには、それら標的分子に特異的に結合するプローブ分子を見出すことがポイントになる。プローブ分子を探索する手法はすでに種々提案されており、過去4半世紀以上にわたって世界の大学、研究所、さらに製薬会社で大規模に研究されている。それにも関わらずいまだに決定的なプローブ分子は見出されていない。プローブ分子をなぜ見出すことができないのか。その理由を考え、修正し、いままで試みられていなかったイノベーティブな方法を提案、実行し、実際に役立つプローブ分子を見出すことが、本センターの第1の目的である。

標的細胞や標的分子に結合するプローブ分子を診断に利用するためには、プローブ分子に蛍光基や放射性元素で標識する必要がある。蛍光、放射能標識したプローブ分子を体内に導入すると、標的細胞に集積する。そこから放射される蛍光や放射線を検出することで、体内の標的細胞の場所と量を診断することができる。これを生体イメージングという。本プロジェクトの第2の目的は、上で見出されたプローブ分子に蛍光基や放射性元素を結合させる方法を見出し、生体イメージングを実現させることにある。

ここで注意すべきことは、これらの研究はすでに世界の多くの大学、国公立研究所、あるいは製薬企業で大規模に行われていることである。同じ技術レベルの研究を行っても、それらの研究に勝てる可能性は少ない。本プロジェクトでは岡山大学大学院自然科学研究科で最近見出された世界初のイノベーション技術を結集して効果的なプローブ分子を探索し、さらにそれらに蛍光基や放射性元素を結合する技術を開発するものである。

## 2. 事業開始から2年間の実施内容

本プロジェクトは(1) - (3)の3本の柱からなっている。

### (1) 新規蛍光分析法を用いた、ペプチドライブラリーからのプローブ分子探索

(宍戸グループ)

ペプチドとは、アミノ酸5-20個程度がつながった小さな蛋白質である。ペプチドにはきわめて多様な種類が存在する。たとえばアミノ酸8個からなるペプチドは、アミノ酸が20種類あることを考えると、 $20^8=2.56 \times 10^{10}$ 種類存在する。これらの多様な分子を一挙に作製し、その混合物(ペプチドライブラリー)からがん細胞に結合するものを見出せば良いのである。しかし結合した分子はフェムトモル( $10^{-15}$  mol)程度の極微量、

かつ多種類の混合物なので、どの分子が結合しているかを定めることはきわめて困難であった。本研究では、新規に開発した多種類の蛍光性アミノ酸と2次元蛍光分析法を活用してこれを実現し、がん細胞に結合するプローブペプチドを一挙に決定する。

## **(2) 抗体変異スイッチ機能を組み込んだニワトリ B 細胞による、生体外抗体作製**

(大森グループ)

抗体は、外部から体外から侵入した分子や小粒子などの異物に対して特異的に結合し、それを分解する働きをする。したがって、がん細胞に対する抗体は理想的な標的薬剤となるだろう。しかし抗体産生の対象は外部からの異物に限られ、生体内にもともと存在する細胞や分子に対する抗体はできない。これを自己免疫寛容という。がん細胞はもともと体内にある細胞が変化したものであり、自己細胞と区別がつきにくいので、それに対する抗体はできにくいのである。

そこで抗体産生細胞を試験管中で培養して自己免疫寛容から逃れた条件下で、がん細胞に対する抗体を作製することを試みている。そのための免疫産生細胞として、ある条件では、多様な抗体を作る機能を持ち、別の条件では抗体の多様性獲得機能を停止させるスイッチ機能を組み込んだニワトリ B 細胞が、大森らによって初めて作製された。本プロジェクトではこの細胞を用いて、ヒトがん細胞など抗原性の低い異物を対象とする抗体を作製している。

## **(3) プローブ分子を表面に提示したバイオナノカプセル作製**

(妹尾グループ)

B 型肝炎ウイルスは、肝臓への感染機能をもつ蛋白質が組み込まれたウイルス外皮と、その中のウイルス遺伝子からできている。ところが外皮蛋白質だけを酵母で発現させると、一見ウイルス様の外皮構造をもつ中空のカプセル (バイオナノカプセル=BNC) が作製できることが妹尾らによって発見された。BNC 中に遺伝子、蛋白質、あるいは薬剤を封入すると、肝臓細胞内にそれらを導入することができる。

本プロジェクトでは、BNC を種々のがん細胞に集積させるため、その表面に上述のプローブペプチドや抗がん細胞抗体を結合させる手法を開発する。

### 3. 成果及び事業化の見通し

#### **(1) 新規蛍光分析法を用いた、ペプチドライブラリーからのプローブ分子探索**

新規探索技術およびプローブ分子への標識技術について平成 19 年 10 月に特許出願された。またそれらに用いる蛍光性アミノ酸が試薬業者から市販されている。

#### **(2) 抗体変異スイッチ機能を組み込んだニワトリ B 細胞による、生体外抗体作製**

平成 18 年からこの方法を基にしたベンチャー企業が立ち上げられた。

#### **(3) プローブ分子を組み込んだバイオナノカプセル作製**

平成 16 年からこの方法を基にしたベンチャー企業が立ち上げられた。

## アニマル画像センターにおける活動

岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター  
特任講師 柏倉 祐司 氏

柏 倉 祐 司

(かしわくら ゆうじ)

岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター  
特任講師

◆略歴◆

平成 8 年 岡山大学医学部卒業

平成 8 年 東京逡信病院内科

平成 11 年 順天堂大学循環器内科

平成 16 年 Jonhs Hopkins 大学 Cardiology 留学

平成 18 年 岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター  
現在に至る。

◆専門分野◆

遺伝子治療全般（循環器疾患・悪性腫瘍）

動脈硬化

◆資格◆

医師免許

医学博士 (PhD)

## 1. 背景・目的

アニマル画像センターは H18 年度科学技術振興調整費に基づき開始された「ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成」事業の中核設備と位置づけられる。その目的は、動物実験において drug delivery system (DDS) 等の標的性を正確に評価する画像システムの構築にある。従来の実験では解剖学的情報を病理学的に評価しており、著しい時間及び実験動物個体数を費やしていた。また、同一固体での経時的な治療効果モニターも難しかった。近年、IVIS システムなどの解剖学的評価を非侵襲的に行うシステムが開発され欧米を中心に整備が進んでおり、そうしたシステムの整備・活用が標的医療には不可欠と考えられている。我々は基礎的分子標的実験設備に加え IVIS 及び小動物用 CT の整備し、それらを活用して実験を行い一定の成果を得たことをここに報告する。

## 2. 事業開始から 2 年間の実施内容

ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成」事業の基盤設備（実験室及び飼育室の整備、IVIS 及び小動物用 CT の整備）並びに標的医療実験を行った。

実験室には安全キャビネット 2 台、CO2 インキュベーター 2 台があり、通常の DNA 組み換え実験、western blot 等に加え遺伝子治療用ウイルスベクター及び REIC/Dkk-3 リコンビナント蛋白産生が可能になった。また、動物飼育室にはセーフティラック 2 台を設置し最大 250 匹のマウスが飼育可能になった。

画像システムとしてはまず IVIS を導入し、悪性中皮種同所性モデルマウスにおける REIC/Dkk-3 アデノウイルス (Ad-REIC) 治療実験を行い、経時的な治療効果モニターに成功した。結果は control 群と比較し Ad-REIC 群で有意に腫瘍量が縮小し、生存率の改善が認められた（論文投稿中）。一方で展開研究として IVIS を用いて感染症実験も行い、モデルマウスを用いたバイオフィルムのモニターにも成功した。次に、小動物用 CT を導入し、我々が独自に開発した癌特異的遺伝子発現ベクター X の、肝臓癌同所性モデルマウスにおける腫瘍特異的遺伝子発現を確認した（特許準備中）。また、物理エネルギーの応用の観点から高密度焦点式超音波治療装置 HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) を用いた遺伝子導入実験を行い、肝臓癌皮下腫瘍モデルにおける静脈投与 naked DNA の遺伝子導入効率の改善を証明した。

## 3. 成果及び事業化の見通し

「ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成」事業の中核設備としてアニマル画像センターを整備した。その設備を活用し、標的医療実験を進め一定の成果を得た（論文作成、特許準備等）。次は動物用 PET をも整備することで、よりヒト臨床応用に近いトランスレーショナルリサーチを実践していきたい。最終的には関連企業のクラスター形成等をはかり中国・四国地方のバイオリサーチの中核を目指していく。