

10. 分子腫瘍学センター

(1) 研究活動

①論文等研究成果の発表状況

【現状の説明】

本センターは、本学において遺伝子操作を駆使して癌の新しい診断法および治療法の開発に挑んでいる若い指導者を結集し、組織内の有機的な連携による情報交換と技術協力を容易にするとともに、各人の研究の位置づけを明確にし、学問上の相互刺激を促すことを目的として平成 8 (1996) 年度にスタートした。第 1 期の 5 年が終了した時点で総括し、それまでの研究の中で、本センターでとくに進展が期待できる消化器癌と造血器腫瘍に対する新しい診断法や治療法の実体化を進め、社会的にも大きく貢献することを目標に、平成 14 年度に第 2 期の 5 年間で再スタートし現在に至っている。ここでは、第 2 期 5 年間に於ける本センター研究スタッフ 17 人の研究成果について総括する。

まず、研究成果の外部発進の第一は、専門の学術雑誌への研究論文の発表であり、表 1 に過去 5 年の学術論文数を示す。個人差はあるものの、欧文と邦文の合計論文数は年間 90～139 編で、一人当たり平均 5.3～8.2 編である。

表 1 過去 5 年の学術論文数 (研究スタッフ数 17 人)

平成年度	14 年度		15 年度		16 年度		17 年度		18 年度	
	欧文	邦文	欧文	邦文	欧文	邦文	欧文	邦文	欧文	邦文
論文数	97	17	81	9	86	22	82	16	101	38
総論文数	114		90		108		98		139	
1 人平均	6.7		5.3		6.4		5.6		8.2	

次に、本センターの刊行物として、平成 16 年 6 月に福岡大学分子腫瘍学センター・研究成果中間報告 (冊子体・全 542 頁) と平成 19 年 5 月に同・研究成果報告 (冊子体・全 676 頁と CD 版) を発行し、研究成果をまとめて報告した。また、5 年間に本センターの主催ないし共催のセミナーを合計 20 回 (主催 13 回、共催 7 回) 開催し、各スタッフの共同研究者を含めて延べ 41 人の研究成果を学内外に紹介した。さらに、本学研究推進部発行の定期刊行物「Research」誌上においても、5 年間にスタッフの研究成果を合計 33 編報告しているが、共同執筆のケースもあり、延べの執筆者数は 44 人に上っている。一方、最新の研究装置・設備の整備により、本センターは癌以外の生活習慣病すなわち糖尿病や高血圧あるいは心疾患などの研究者も利用することがあるが、これらの研究者の研究成果は、当然のことながら今回の研究活動の評価には含めていない。

【点検・評価】

研究成果の学術雑誌での公開は、一人当たり年平均 5～8 編の論文発表をしており評価できるが、個人の評価システムは確立されていない。また、セミナー開催による講演での研究成果の紹介も十分に行われているといえるが、本センター自身による刊行物は 5 年間で 2 回であり、少ないと言わざるを得ない。一方、本センターは共同研究室としての性格を有しており、各スタッフはその利用者すぎないという側面も有しているため、一定の評価基準を設定することの困難さも残している。本センター自身の評価システム確立には、このような問題点の解決を含む組織の改革が必要と思わ

IV. 教育研究施設・付置研究所 分子腫瘍学センター

れる。

【改革・改善策】

本センターを共同研究室としての性格から生活習慣病に取り組む共同体としての組織に改変し、個人の評価システムを含む組織としての評価システムを確立する。一方、本センターの定期刊行物の出版を制度化するとともに、その全内容をインターネット上のホームページ上でも公開していく。

②特筆すべき研究分野での活動状況

【現状の説明】

本センター研究スタッフ17人の研究分野は、癌の診断における新しい画像診断法、内視鏡的診断法、病理学的診断法、生化学的診断法などの開発であり、また、癌の治療においては、新しい化学療法、放射線療法、造血幹細胞移植療法、超音波力学療法、分子標的療法、免疫療法、遺伝子療法などの開発である。この5年間の特筆すべき活動状況を診断法と治療法に分けて記述する。

癌の新しい診断法開発の活動状況：生化学的診断法の開発グループが開発した癌抗原MK-1に対するモノクローナル抗体は、ヨーロッパのバイオベンチャー企業により研究用試薬として製品化され販売されるに至っており、消化器癌とくに胃癌、大腸癌、膵臓癌における標的分子としてのMK-1の解析に役立つことが期待されている。また、同じ抗MK-1モノクローナル抗体は、本邦の企業との共同で、癌細胞分離用磁性マイクロビーズへの応用が進んでおり、癌患者において転移を引き起こす血中流出癌細胞の検出に役立つことが期待されている。

癌の新しい治療法開発の活動状況：免疫療法の開発グループが開発した癌抗原CEAに対するヒト・モノクローナル抗体は、本センターにおける基礎研究を基に、国内外の複数の大学および企業との共同研究で臨床応用に向けての計画が進んでいる。また、超音波力学療法開発グループは、学内の倫理委員会の許可の下、十分なインフォームド・コンセントを得て、新規の超音波感受性製剤を利用した超音波力学療法の臨床応用を開始した。対象とした再発乳癌ならびに再発直腸癌の切除不能例において、超音波力学療法の有効性を証明し新たな非侵襲性の癌治療法を呈示した。さらに、別の超音波力学療法開発グループは、超音波造影剤を利用した超音波照射により、細胞への遺伝子導入が可能であることを証明し、血管新生抑制因子などの遺伝子を利用することで、悪性腫瘍の遺伝子治療に有望であることを示した。これらは、国際的にも注目されており、また、企業からの注目も浴びていて、欧米の3企業との共同研究が進んでいる。一方、新しい化学療法剤の開発グループは、独自に開発した抗癌剤である両親媒性でチャンネル形成性の球状ミニタンパク質の新たな誘導体を作製し、その抗腫瘍効果と溶血毒性の低下に成功してトランスレーショナル・リサーチまで進めた。とくに、カプセル形成固形癌に対する有効性が期待され、現在、本学医学部脳神経外科学を始めアメリカの医療機関においても試されている。

【点検・評価】

上記の研究成果は、いずれも消化器癌の研究に従事しているスタッフおよびその共同研究者によるものである。造血器腫瘍に取り組んでいるスタッフの研究では、極めて質の高い研究も数多くみられるが、現時点では基礎医学のレベルにとどまっており、臨床応用のレベルまで到達しているものはないのが現状である。

【改革・改善策】

本センターの組織の改編を進める。現スタッフの業績を再評価した上で、生活習慣病に取り組む共同体としての性格を前面に出し、大きく病因病態解析グループと分子標的解析グループ、そして

トランスレーショナル・グループに分けて役割分担し、お互いの研究成果の臨床応用に向けた協力体制を強化するとともに、研究活動の相互評価システムを確立する。

③研究助成を得て行われる研究プログラムの展開状況

【現状の説明】

本センターは、平成9年度に、私立大学における先端的な学術研究基盤を強化し、わが国の科学技術の推進に資することを目的とする文部科学省の私立大学学術研究高度化推進事業の一つである「私立大学ハイテク・リサーチ・センター構想」に採択された。研究組織名は分子腫瘍学センターで、研究プロジェクト名は「癌および関連疾患の診断と治療に関する遺伝子工学的な新戦略」である。研究施設の整備ならびに研究装置・設備の整備に補助を受けたあと、私立大学等経常費補助金（特別補助）の支援を受けて第1期目の5年間をスタートした。前記したように、本センターの本来の設立趣旨は、本学において癌の新しい診断法および治療法の開発を進めている指導者を結集し、組織内の有機的な連携による情報交換、技術協力および相互刺激により、個々の研究を堅実に進展させることであり、本プロジェクト推進に当たってもその姿勢を維持した。5年間に取り組んだ主な研究テーマと発表した学術論文数を要約すると、消化器癌に特異的な自殺遺伝子療法の開発（57編）、消化器癌に特異的な免疫遺伝子療法の開発（29編）、ヒト肉腫の分子病理学的診断法の開発（30編）、悪性リンパ腫の分子病理学的診断法の開発（102編）、成人T細胞白血病の新薬物治療法の開発（33編）、リンパ球性白血病の遺伝子診断法の開発（35編）、細胞接着分子を利用した癌の転移抑制法の開発（29編）、肝細胞癌の遺伝子治療法の開発（10編）、超音波を用いた切らない癌治療法の開発（18編）、抗がん剤モニタリングシステムの開発（53編）、レックリングハウゼン病の遺伝子治療法の開発（65編）、漢方生薬による癌悪液質改善を介した治療法の開発（24編）、消化器癌の遺伝子診断法の開発（51編）、脳腫瘍の遺伝子治療法の開発（22編）、眼内血管新生性疾患の治療法の開発（41編）、膵胆道癌の遺伝子治療法の開発（9編）、チャンネル形成人工蛋白質を利用した新しい癌治療薬の開発（13編）、そして癌に対する新しい免疫核医学的治療法の開発（7編）である。

第2期目は、第1期目の研究の中で、本センターにおいて特に進展が期待できる消化器癌と造血器腫瘍に対する新しい診断法や治療法の具体化を進め、社会的にも大きく貢献することを目的に、平成14年度に同じく「私立大学ハイテク・リサーチ・センター構想」に2つの新規プロジェクト、すなわち「消化器癌に対する新しい免疫療法および遺伝子療法確立」と「造血器腫瘍に対する分子生物学的診断法およびバイオ治療法確立」で継続申請が認められ、平成18年度までの5年間を運営してきた。5年間に取り組んだ主な研究テーマと発表した学術論文数は、消化器癌に特異的なヒト・モノクローナル抗体の性状解析と量産（73編）、超音波感受性製剤/抗体・複合体を用いた新免疫療法の開発（17編）、アイソトープ標識ヒト抗体を利用した新放射性免疫療法の開発（12編）、ヒト抗体/HLA複合体によるT細胞の腫瘍ターゲティング（37編）、ヒト抗体/TCR・融合遺伝子によるT細胞の腫瘍ターゲティング（22編）、カプセル形成固形癌に対する新抗癌剤・球状ミニタンパク質の開発（9編）、超音波力学を利用した新しい遺伝子導入治療法の開発（38編）、HGFのアンタゴニスト遺伝子導入による膵胆道癌の遺伝子治療法の開発（16編）、肝細胞癌における腫瘍随伴症候群の解析（19編）、癌細胞の集団遊走における細胞間接着解離機構およびMMP局在機構の解析（43編）、成人T細胞白血病(ATL)のT細胞療法の開発（9編）、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL/ATLL)の表現型遺伝子型解析（77編）、バーキットリンパ腫をモデルにしたDNA複製と発癌機構の解析（36編）、EMMPRIN発現による悪性リンパ腫進展様式の検討（86編）、そして軟部腫瘍の診断精度向上のための分子生物

IV. 教育研究施設・付置研究所 分子腫瘍学センター

学的研究（54編）であり、中でも特筆すべき活動状況については前項に記載した。

【点検・評価】

文部科学省の私立大学学術研究高度化推進事業の一つである「私立大学ハイテク・リサーチ・センター構想」の補助を受けて進めてきた2つのプロジェクトのうち、「消化器癌に対する新しい免疫療法および遺伝子療法の確立」の方は、成果を上げ消化器癌の診断と治療という面において臨床的に応用される直前まで進んでいるものがあり評価できる。一方、グループ間の連絡と打ち合わせは十分に行なってきたつもりであるが、「造血器腫瘍に対する分子生物学的診断法およびバイオ治療法の確立」の方は、主として人員不足が原因で研究の進行が当初の目標に届いていないグループも散見された。将来に向けこれまでのプロジェクトを進展させていくには、より慎重なプロジェクト課題の設定と人選が必要である。

【改革・改善策】

現時点では、現行プロジェクトの研究課題の中で特に有望な研究テーマにつき、大学の協力を得て分子腫瘍学センター棟を中心に継続推進させていく。同時に、1年間の体制整備期間を置き、これまでの実績を再評価した上で新しいプロジェクトを展開させ、新規研究代表者を始めとする参加スタッフの慎重な人選を進めて、改めて私立大学学術研究高度化推進事業の一つへ申請する。

（2）研究における国際連携

①国際的な共同研究への参加状況

【現状の説明】

国際的な共同研究へ参加している主なグループの内容を上げると以下の通りである。生化学的診断法の開発グループは、チェコ共和国の BioVender Laboratory Medicine, Inc. との共同研究により、自ら開発した癌抗原 MK-1 に対するモノクローナル抗体を新しい癌抗原の研究用試薬として製品化してきた。また、免疫療法および遺伝子療法の開発グループは、同じく独自に開発した抗腫瘍モノクローナル抗体を利用した共同研究をアメリカの Boston 大学、Mount Sinai 医科大学、Washington 大学（セントルイス）、Arizona Cancer Center、ドイツの Muenster 大学、Medical University Clinic Eppendorf、Pieris Proteolab AG 社、エジプトの Menofiya 大学、タイの Chulalongkorn 大学、韓国の Radiological and Medical Science 研究所、そしてベルギーの Vrije 大学などと進めており、治療薬の開発に期待が寄せられている。一方、超音波力学療法開発グループは、超音波造影剤を利用した超音波照射により、癌への新しい遺伝子治療法の可能性を見だし、アメリカの Applied Physics laboratory 研究所や KOS Corporation 社およびスイスの Bracco Research SA 社との共同研究を進めている。さらに、新しい化学療法剤の開発グループは、自ら開発した抗癌剤である両親媒性でチャンネル形成性の球状ミニタンパク質の新たな誘導体を合成し、アメリカの Burnham 研究所との協同で臨床レベルの研究を進めている。

【点検・評価】

いくつかの研究が次々に国際的な共同研究へ進んでいることは評価できる。ただ、現時点では、個々の研究の国際化をセンターとしてバックアップする体制にはなっておらず、各スタッフが所属する医学研究科の各専攻科レベルでの参加が中心である。

【改革・改善策】

今後、国際レベルでの共同研究をより推進させるため、実績に基づく大型予算の獲得をめざすと

ともに、センターレベルでのバックアップ体制を構築する。

(3) 教育研究組織単位間の研究上の連携

①設置する大学・大学院との関係

【現状の説明】

本センターは、本学の主要な付置研究所の一つであるが、医学研究科が主体となっている研究所である。したがって、「私立大学ハイテク・リサーチ・センター構想」への研究助成申請も、医学研究科の研究指導教員と研究指導補助教員が中心となり、これに若干名の薬学研究科および理学研究科の教員が加わる形で進めてきた。現在の医学研究科は6つの専攻分野、すなわち人間生物系専攻、感染生物系専攻、病態構造系専攻、病態機能系専攻、病態生化学系専攻、そして社会医学系専攻からなるが、本センターのスタッフはそのうち4つの専攻（人間生物系専攻、病態構造系専攻、病態機能系専攻、病態生化学系専攻）に分かれて所属している。結果として、これらの専攻分野の研究指導教員と研究指導補助教員、薬学研究科と理学研究科の一部の研究指導教員と研究指導補助教員、それに各スタッフの下で指導を受けている大学院生やポスドクが利用する形になっている。基本的には、各専攻分野の中で、消化器癌と造血器腫瘍に取り組んでいるグループであるが、設置された最新の研究装置・設備は、可能な限りその他の疾患の研究グループにも開放されている。

【点検・評価】

医学研究科で癌の新しい診断法や治療法に取り組んでいるほとんどのグループは、本センターを十分に利用していると評価できる。ただ、センター棟の規模が小さいことや予算の問題があるものの、大学レベルでの利用価値の見直しも必要である。

【改革・改善策】

現在、本学での生命科学分野での国際的な研究を推進し、文部科学省のグローバルCOEプログラムへの採択をめざして、医学研究科、薬学研究科、理学研究科および工学研究科の協力による横断的な研究組織を検討している。本センターをそのような組織の予備的な拠点として活用していくことも、その利用価値を高める上で有効である。