

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

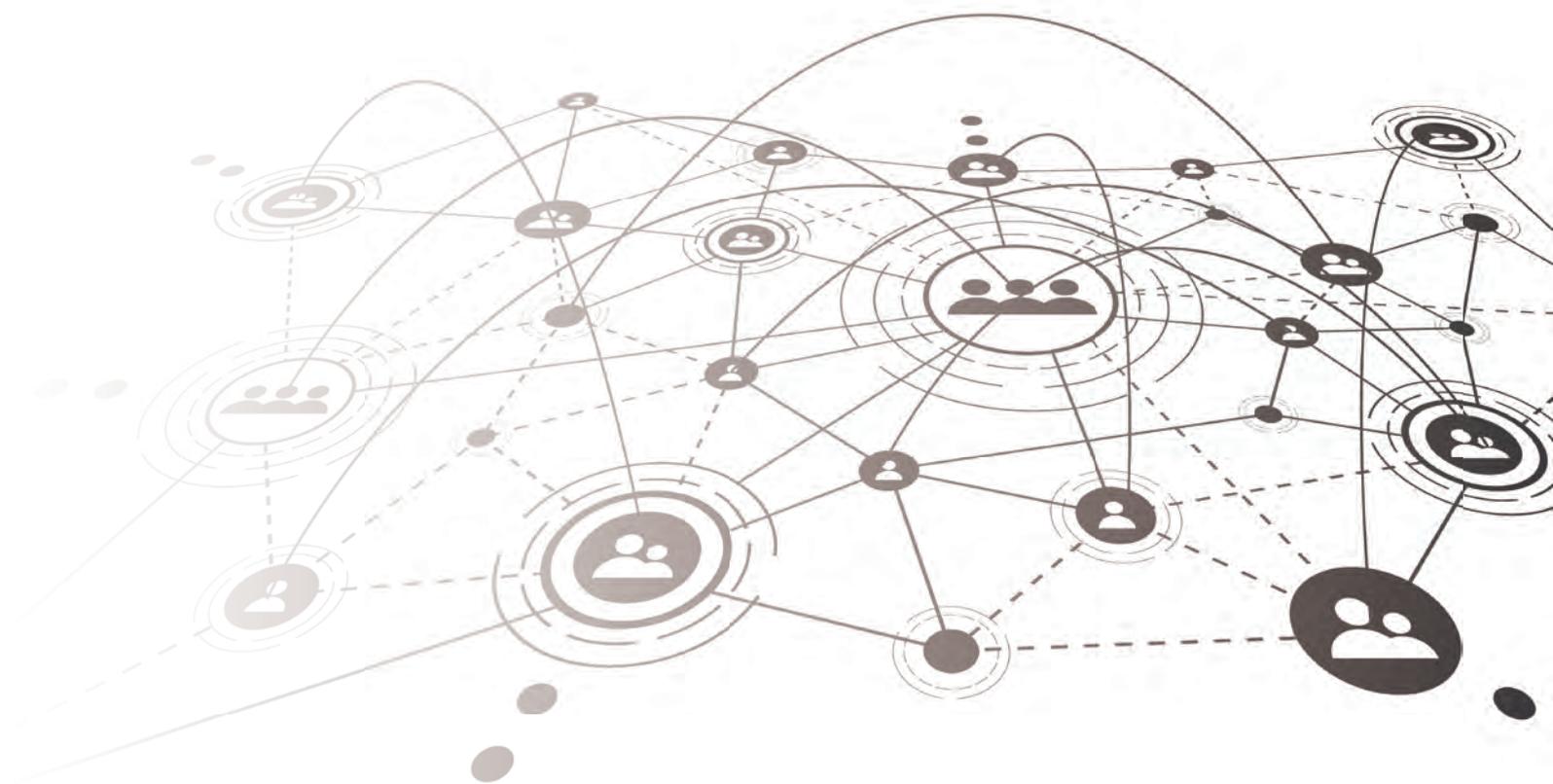
革新的医療技術創出拠点プロジェクト

平成30年度 成果報告会

革新的医療技術創出拠点
過去から未来 新たなステージへ

ポスター集

慶應義塾大学 / 慶應義塾大学病院





血小板創製技術の医療応用

松原由美子*1、宇留賀友佳子*1、宮崎洋*2、森泰昌*3、PM: 笠間隆志*1

*1慶應義塾大学臨床研究推進センター、*2株式会社AdipoSeeds、*3国立がん研究センター

要約

皮下脂肪幹細胞から作製した血小板の輸血への医療応用(他家・保険診療)を目指す。この成果は、抗がん剤使用等における血小板減少に対する確立された治療法の血小板輸血の問題点、(1) 献血に100%依存、使用期限が4日間による不安定在庫、(2) 繰り返し輸血による輸血不応、そして(3) 感染リスクの解決につながる。

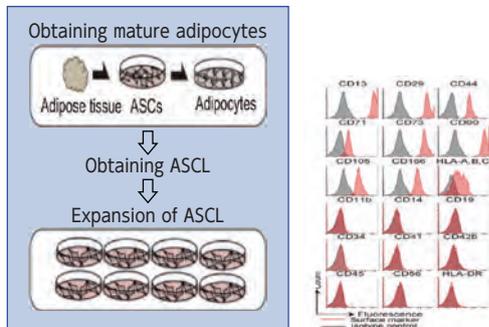
研究概要

研究代表者らが開発した「皮下脂肪幹細胞からの血小板作製システム」により得られる血小板の輸血医療応用を目指す。

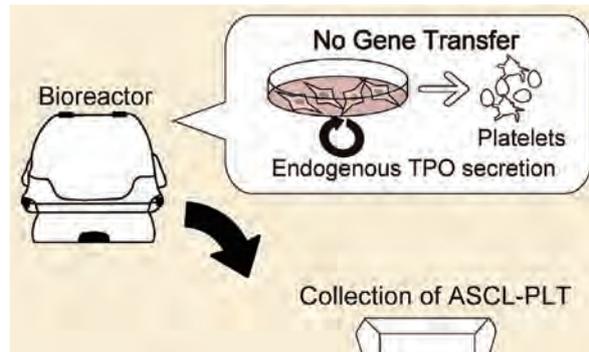
本開発技術の特徴は、①遺伝子導入が不要、②再生医療において安全性が確認されている間葉系細胞を利用、という二点であり、安全性の高い血小板の安定供給が可能となる。皮下脂肪幹細胞の株化方法を開発し、安定的な血小板産生が可能となっている。大量培養工程が確立し、non-GLPでの非臨床試験を実施している。また、GMP/GCTP製造の準備として実績を有する外部CMOへの技術移管を完了、再現性試験、GLP非臨床安全性試験などに向けた製造検討を進めている。

研究成果

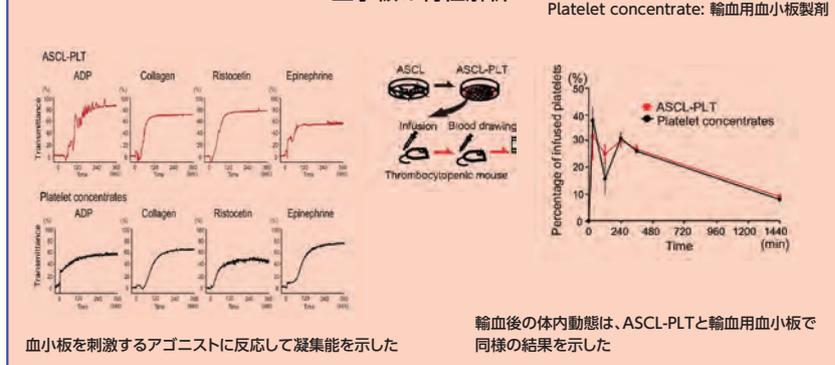
皮下脂肪由来間葉系幹細胞株ASCLの樹立*



ASCLを拡大培養し、血小板分化誘導培地に入れバイオリアクターを用いた血小板製造*



血小板の特性解析*



* Blood in press

PEG化スルファサラジンを用いたがん幹細胞標的治療の開発

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)



PEG化スルファサラジンを用いたがん幹細胞標的治療の開発

堀内正^{*1}、佐谷秀行^{*2}、永野修^{*2}、推名健太郎^{*2}、西山伸宏^{*3}、武元宏泰^{*3}

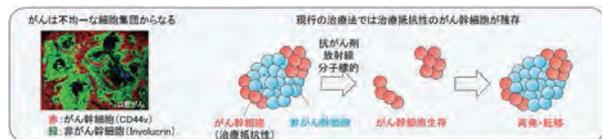
*1 慶應義塾大学医学部 臨床研究推進センタートランスレーショナルリサーチ部門、*2 慶應義塾大学医学部 先端医学研究所遺伝子制御部門、*3 東京工業大学 科学技術創成研究院

要約

がん組織は、自己複製能を持ち半永久的に子孫細胞を作り続けることのできる細胞(がん幹細胞)と、その細胞から作られる通常のがん細胞の二群から構成されている。そしてがん幹細胞は通常のがん細胞に比べて治療抵抗性が高いことから、再発や転移の起源となることが明らかになっている。つまり、がんを根治するためにはがん幹細胞を駆逐しなければならぬ。申請者らはがん幹細胞を特異的に駆除できるシステムトランスポーター(xCT)阻害剤(スルファサラジン)の開発を進めており、既に複数の第1相試験実施しがん幹細胞の減少というSPOCを取得した。更に、我々は東京工業大学の西山伸宏らとの共同研究においてナノテクノロジーを用いたSSZのPEG修飾を行うことでxCT阻害活性を保ったまま水溶性を高めることができた。化学構造を世界で初めて創出した。同薬剤はSSZの臨床試験におけるDLTとして挙げられた消化器毒性を改善する上、高分子により生体での安定性が高くなり、薬剤が主要部に滞留するEPR効果により抗腫瘍効果も改善するため、臨床応用に向けて非常に理想的な薬剤と考えられた。本革新的医療技術創出拠点プロジェクトにより我々は同薬剤のPEG結合部位の同定、in vitro及びin vivoでの評価を踏まえたPEGの分子量の決定(薬剤の最適化)を終え、今後のGMP製造に向け、新規がん治療薬として第1相試験を視野に入れた非臨床試験(GLP、信頼性基準)を実施する準備を終えることができた。このPEG修飾SSZ(PEG-SSZ)は、DRIによって見出した安全かつ有望な薬剤をナノテクノロジーを用いて改良することで薬剤効果の改善と新規薬剤として物質特許を取得できるといった利点を併せもち、DRの今後の方向性を先導する薬剤となりうる。従来のSSZと比較しマウスにおける腫瘍抑制効果を200%以上改善するという開発時の目標も達成し、今後FIH試験を目指して開発を進める予定である。

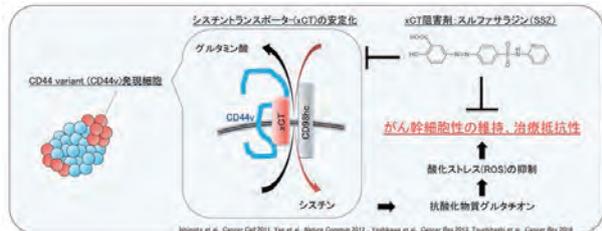
研究背景

根治を目指したがん幹細胞標的治療の必要性



がん根治に向けて、がん細胞の不均一性を考慮したがん幹細胞標的治療が不可欠

CD44v-xCTによるがん幹細胞の治療耐性化機構の解明



CD44のバリエーションフォーム(CD44v)は、細胞表面においてシステムトランスポーターxCTを安定化させることで細胞外システインの取り込みを増加させ、抗酸化物質グルタチオン生成を促進する。その結果、酸化ストレスの活性化による腫瘍抑制シグナルから回避し、腫瘍細胞は増殖時や治療時において発生するストレスに対して抵抗性を持つ。
 腫瘍リミマテ、潰瘍性大腸炎に用いられているスルファサラジンは、腸内細菌でシステイン結合が切断されて抗炎症作用を示すが、システイン結合を有するプロドラッグがxCT阻害作用を示し、CD44v陽性がん細胞を駆逐することを細胞及び動物実験で実証した。

CD44v陽性細胞はxCTに依存したがん幹細胞維持機構が存在し、xCT阻害剤(SSZ)によって治療可能

xCT阻害剤(スルファサラジン)による臨床試験及び医師主導治験の実施

胃がんに対する医師主導臨床研究(Phase 1)実施
 研究代表者 土井俊彦(がんセンター東病院) (M25.3-M26.8)

Shibata et al. Gastric Cancer 2016

構造と研究拠点外シネズとて抗がん剤との併用医師主導治験の実施
 (Phase 1, 九州大学) 研究代表者 佐谷秀行 (M27.3-M28.10)

Ohno et al. Cancer Sci 2017

単剤投与によるMTDの決定。
 11例中8例において投与後CD44v陽性細胞の減少を確認。
 併用使用時の最大用量(MTD) 3.0g/日 推奨用量(RD) 1.5g/日の決定。
 1サイクル終了後に血清中CD44vの有意な上昇を認め、腫瘍崩壊に伴うものと考えられ今後のバイオマーカー候補と考えられた。
 腫瘍縮小率は有意な改善が認められ、再発までの期間(PFS)の延長を認めた。

胃がんにおいて、単剤におけるCD44v陽性細胞に対する治療効果を確認した。臨床POC取得
 肺がんにおいて、抗がん剤との併用における無増悪生存期間(PFS)の大幅な延長を確認した。

東京工業大学との共同研究による水溶性スルファサラジン(PEG-SSZ)の創出

【問題点】

- SSZは水溶性が低く、投与経路が経口である
- 腸内で多くが分解されxCT阻害作用が失われる
- 投与による主たる有害事象は腸内分解物による消化器症状

【対策】

- SSZポリエチレングリコール(PEG)を結合した化合物の創出: PEG-SSZ
- 水溶性が高まり、経腸投与や局所注入可能となる
- 消化管での分解を回避し、安定化xCT阻害活性を上昇および分解物の産生回避(副作用低減)
- 高分子化することで腫瘍組織内滞留効率(EPR効果)が高まる

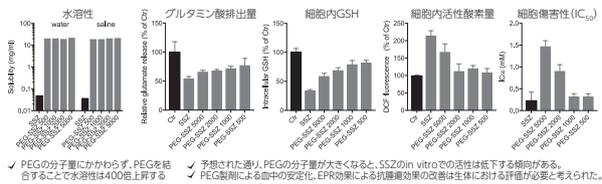
スルファサラジンのxCT阻害作用を評価するための化学構造の最適化(2016年10月) 藤原 隆、武元 宏、佐谷 秀行による共同研究 特許第6014813号

SSZの5-アミノサリチル酸のヒドロキシル基にPEG修飾を行うとxCT阻害活性を失った。
 SSZの5-アミノサリチル酸のカルボキシル基にPEG修飾を行った化合物はxCT阻害活性が認められた。

臨床研究における問題点の改善を目指した、SSZのDDS化製剤の構造式を得た。

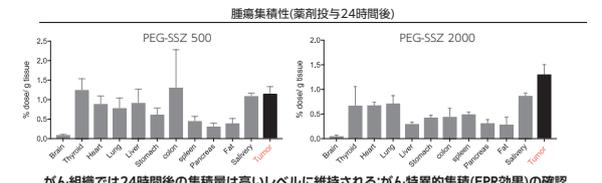
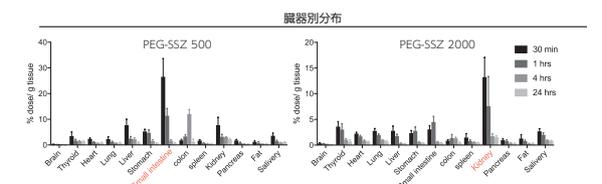
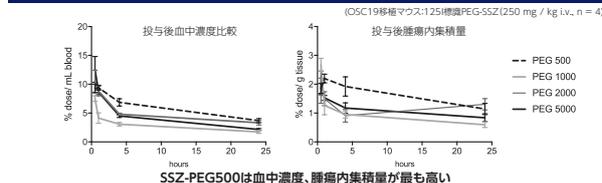
研究データ

PEG化SSZのPEG分子重量比較(in vitro)

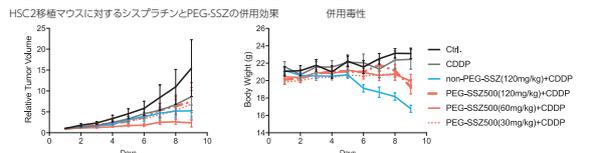


SSZをPEG化し、ベッドサイド応用を見据えた治療薬として理想的なPEG-SSZを創出した

PEG化SSZのPEG分子重量比較(in vivo)



PEG-SSZの効果と毒性(in vivo)の評価



ヒト腫瘍がん細胞HSC2を用いたマウスモデルを使用した。
 シスプラチン及びPEG-SSZ(及び従来のSSZ)を週一投与した。検定はtwo-way ANOVA with Scheffe's multiple comparison test を用いた。
 PEG-SSZは低用量でも大幅な併用効果を示し、体重減少などの有害事象は従来のSSZと比較して低かった。
 PEG500-SSZ+CDDPはSSZとの併用より抗腫瘍効果が有意に高く、毒性は低い非腫瘍POC取得

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)

問い合わせ先: 佐谷秀行 (hsaya@a5.keio.jp)、西山伸宏 (nishiyama.n.ad@m.titech.ac.jp)

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)



膵臓癌を標的とした抗体薬物複合体による革新的治療法の創出を目指した研究

仲哲治*1、世良田聡*1、藤本穰*1、花崎和弘*2、土岐祐一郎*3、谷耕輔*4、堀内正*5

*1高知大学医学部免疫難病センター、*2高知大学医学部外科科学講座外科1、*3大阪大学大学院医学系研究科外科科学講座消化器外科学、*4小野薬品工業株式会社研究本部探索研究提携部、*5慶應義塾大学病院臨床研究推進センター・トランスレーショナルリサーチ部門

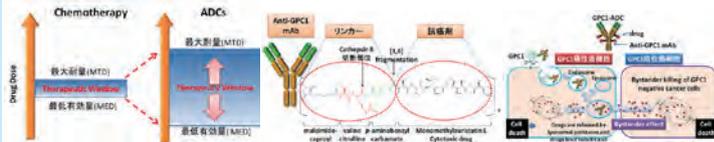
要約

研究開発代表者等が独自開発中のGlypican-1 (GPC1)に対する抗体薬物複合体(Antibody-drug conjugates: ADC)としてGPC1-ADCが実用化されることにより、現在、手術以外の治療法が未確立な膵臓癌や手術切除不能で化学療法、放射線療法無効の難治性食道癌等の様々な難治性癌に対して治療成績の劇的な向上が期待される。さらに、GPC1-ADCの治療奏効性が予測される患者を選別することが可能なコンパニオン診断薬も同時に実用化することにより、医療の質の向上のみならず医療費削減にもつながる。

研究目的

膵臓癌や進行期食道癌などの難治性癌は新規機序を有する有効な治療薬の開発が必要である。研究開発代表者等は癌抗原として独自に同定したGlypican-1(GPC1)が膵臓癌や食道癌に高発現することを明らかにした(Hara, Naka et al., *BrJ Cancer* 2016, PCT/JP2014/006455)。さらに、新規に開発した抗GPC1抗体にリンカーを介して抗癌剤を抗体に結合させたGPC1-ADCが、膵臓癌など担癌マウスに対して優れた薬効を発揮し、その安全性も検証済みである(Matsuzaki, Naka et al., *JJC* 2018, PCT/JP2014/006455)。本研究の目的はGPC1-ADCによる膵臓癌に対する新規治療法を確立するために、抗GPC1抗体をヒト化し、ヒト化GPC1-ADCを非臨床研究用に製造し、非臨床試験を達成することである。非臨床POCを取得後に膵臓癌に対する医師主導治験(第I相試験)を実施し、企業に導出することで企業治験(第II相試験、第III相試験)へ進行し、実用化へと結びつける。

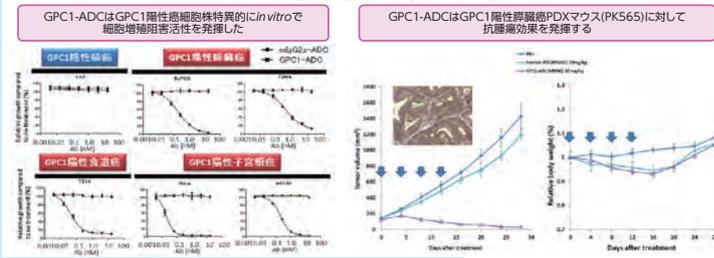
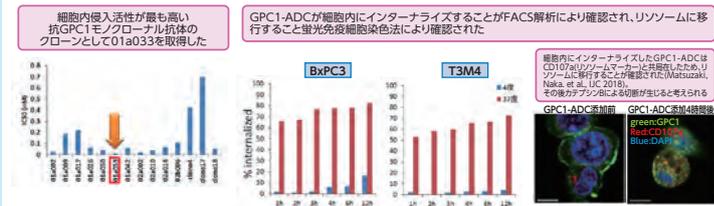
GPC1-ADCの構造と抗腫瘍効果の作用機序



これまでの課題点
従来の低分子化合物の抗癌剤は全身投与のため正常組織への毒性が避けられない。
解決法
抗癌剤を癌細胞特異的に輸送するdrug delivery技術であるADCを応用する。ADCは癌抗原を発現していない正常組織には抗癌剤が輸送されず、癌抗原を発現している癌細胞に抗癌剤を特異的に輸送可能。低分子化合物と比べて毒性が軽減されるため、より低い投与量で薬効が得られ、より高用量も投与可能となる。

・ADCは癌細胞に特異的に発現する抗原に対するモノクローナル抗体に抗癌剤としてチューブリン重合阻害剤(MMAE)をリンカーを介してコンジュゲートさせたものから構成。
・GPC1-ADCはGPC1陽性癌細胞に結合するとエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれる。その後、リソソームに融合し、小胞内のpHが低下した際に、リソソーム内のプロテアーゼであるカテプシンBによりリンカーが切断され、抗癌剤のMMAEが遊離する。MMAEは細胞質に移行し、チューブリンと結合することで微小管重合阻害を引き起こし、細胞周期をG2/M期で停止し、GPC1陽性癌細胞の細胞死が誘導される。MMAEは細胞膜透過性が高い性質を有するため、隣接する癌細胞にも移行出来るため、GPC1がヘテロジニアスに発現する癌にも効果的に抗腫瘍効果を発揮する。

本研究シリーズとしてのGPC1-ADC



2018年度の進捗状況と今後の展開

- ・2018年9月に橋渡し研究シリーズB(2次)に採択後、マウス抗GPC1モノクローナル抗体のヒト化をWuxi社に委託することで実施中である。
- ・高知大学および大阪大学にて膵臓癌PDXマウスを開発し、免疫組織化学染色法によりGPC1の発現が陽性系統を樹立することに成功した。
- ・ヒト化GPC1-ADCの治療奏効性を予測するコンパニオン診断薬として、免疫組織化学染色法により腫瘍組織におけるGPC1の発現を評価することが可能なマウス抗GPC1モノクローナル抗体を開発に着手し、現在、ハイブリドマを作成中である。
- ・ヒト化GPC1-ADCの非臨床試験計画の充足性について2018年12月27日にPMDA事前面談を実施した。PMDA対面助言を2019年3月に実施予定である。今後、2019年度から2021年度にかけてヒト化GPC1-ADCの非臨床試験を実施し、非臨床POC取得後にFirst in Human医師主導治験を行う。

研究開発体制



非臨床試験スケジュール



知財と出口戦略

【特許出願】
(1)発明の名称:食道がんのマーカおよびその利用
出願番号/特許番号PCT出願 PCT/JP2014/006455 日米に移行
米国(15/108,251)日本(特願2015-554576,特願2017-88418(2017/4/27,特願2015-554576より分割出願))
出願日:2014年12月25日(国際出願日)、出願人:国立大学法人高知大学に100%譲渡(日本国発、2017年4月24日)
米国で特許成立
登録番号:10,077,316、登録日:2018年9月18日
(2)発明の名称:GPC1抗体
出願番号/特許番号特願2017-90054、出願日:2017年4月28日、出願人:国立大学法人高知大学

【出口戦略】
・現在、小野薬品工業株式会社と共同研究を進行中、非臨床POC取得後に、治験実施予定(Phase I終了後)に導出。
・膵臓癌、難治性食道癌以外に子宮癌、肺癌、頭頸部腫瘍等に商品化。

(放射性標識) 新規 AMPA 受容体 PET イメージング製剤による てんかん焦点同定の補助診断薬としての臨床開発

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)



(放射性標識) 新規 AMPA 受容体 PET イメージング製剤 によるてんかん焦点同定の補助診断薬としての臨床開発

宮崎智^{*1}、有澤哲^{*1}、中島佐依子^{*2}、高橋琢哉^{*1}
*1 横浜市立大学医学部生理学、*2 横浜市立大学附属病院次世代臨床研究センター

要約

本課題の開発シーズは、世界で初めて発表者らが開発に成功したAMPA受容体に対するPET薬剤である。本剤により、非侵襲的にヒト脳内のAMPA受容体量が測定可能となった。AMPA受容体はてんかん焦点で増加することが知られており、本剤を用いることでてんかん焦点の同定が簡便かつ高精度に行えるようになると期待される。この効能をもって、煩雑かつ長い日数を要する従来の術前診断を簡略化することを目標としている。

具体的内容

【計画の進捗】

治験第I相にて健常者への投与安全性を確認した。現在てんかん患者においててんかん焦点の診断が可能かを探索的に検証する治験第II相の準備を進めており、昨年IRB申請が承認され、PMDAへ治験届を提出し、受理された。

【研究内容】

治験第II相の実施(平成31年度中に登録~データ固定・統計解析までを終了予定)
(概要)本PET薬剤のてんかん焦点診断能を探索的に検証する治験(医師主導治験)

【期待される効果】

現在てんかん手術の術前診断には数か月を掛けて複数の検査を実施する必要がある。本剤により検査数を省略、術前検査期間を短縮できると期待される。これにより日本国内のてんかん手術件数の増加にもつながる。治験第III相まで実施する必要があるため、ライセンスアウトならびに薬事承認は2024年8月を見込んでいる。

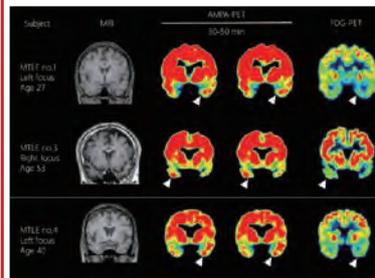
【拠点(慶應義塾大学)の支援】

PMDA対面助言・対面助言フォローアップ面談支援(資料作成支援、面談出席)、対面でのミーティングを行い治験デザイン助言を行った。また、計画変更に伴う研究開発計画変更・追加支援費用等書類作成支援を行なっている。

【企業連携】

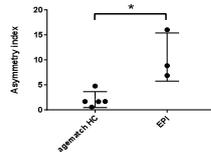
JFEエンジニアリングと共同研究契約を締結しており、承認申請も当該企業が実施する。

AMPA受容体PET薬剤研究の成果(てんかん患者において)



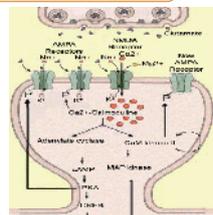
【内側側頭葉てんかん患者のAMPA-PET画像】

内側側頭葉てんかん患者を対象とした臨床試験において、AMPA-PETは明確にてんかん焦点を描出した(右図・中央)。国内で唯一てんかん焦点を同定する効能で保険適応となっているFDG-PET(右図・右)よりも読影において容易であり、治療でも良好な成績が期待できる。



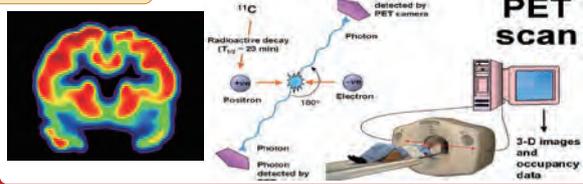
【AMPA-PET画像を用いた左右非対称率の計測】
内側側頭葉てんかん患者および年齢調整健常者を対象とした臨床試験において、AMPA-PETはてんかん焦点において明確な左右非対称性を示した。画像の自動処理において左右非対称率を算出することで、より客観的かつ精度が高い焦点診断が可能となると期待できる。

AMPA受容体とは

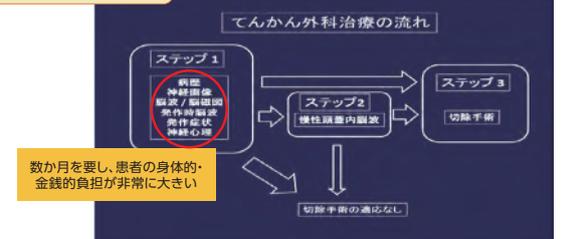


- ✓興奮性神経伝達において中心的役割を担う
- ✓認知機能、記憶・学習等の神経機能発現を直接的に仲介している
- ✓てんかん、認知症、うつ病、統合失調症、ALSなど多くの精神神経疾患の発症に関与している
- ✓しかしながらヒト脳内でAMPA受容体量を測定できる非侵襲的技術は存在しなかった

PET技術とは

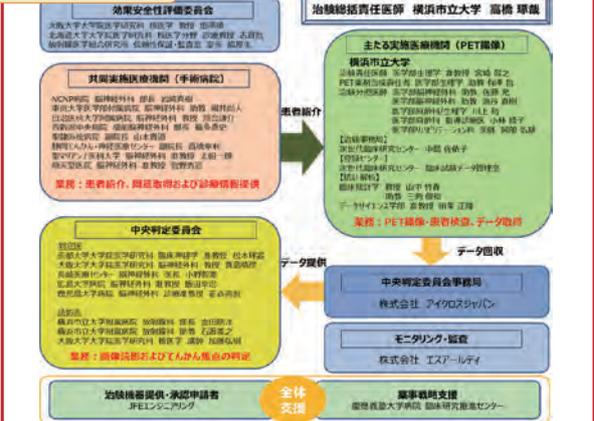


治験第II相の目的



従来型のとんかん焦点同定方法に対してAMPA-PETを中心とした簡略化された術前検査が非劣性であることを証明する(非ランダム化試験)
●従来型の術前検査では多くの検査を実施し、数か月を要する。患者の身体的・金銭的負担が大きい
●AMPA-PET+MRI+臨床情報のように少ない検査で従来型診断に対する非劣性を証明する

治験第II相の体制



治験のグランドデザイン



革新的医療技術創出拠点プロジェクト

Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)



同種髄核細胞製品の産業化を目指した 椎間板変性症に対する再生医療の実用化



酒井大輔^{*1}、中村雅也^{*2}、楠原康敬^{*3}

*1 東海大学医学部外科学系整形外科、*2 慶應義塾大学医学部整形外科、*3 ノバセラ株式会社

要約

全国で約2800万人いるとされる腰痛、肩こり、坐骨神経痛として、**椎間板変性症**が知られている。**根本的な治療薬がないため**、手術による医療費は高齢化が進む日本では年々増大している。その額は**椎間板障害に対しては1700億円超、脊椎障害では3500億円超**、と算定されている(2010年、吉村他、日本整形外科腰椎椎間板ヘルニア診療ガイドライン)。そこで本研究では、若年者腰椎椎間板ヘルニア患者から摘出した椎間板の細胞から、コアテクノロジーを用いて**前駆細胞**を抽出、この前駆細胞の**再生医療製品開発**を行う。椎間板変性による腰痛症、脊椎固定術後の隣接椎間板変性の進行予防を目的として、**低コストで他社製品よりも効果的な細胞製品の産業化**を行い、より多くの患者さんへの治療薬の普及を目指す。

研究の内容(特徴)

- ①椎間板組織は人体最大の無血管組織である為、**免疫反応を起こさない**。
- ②椎間板の髄核は軟骨よりも保水機能に関わる**プロテオグリカンの量が多い**。
- ③人の椎間板組織に元々存在する細胞を治療に用いる事で、脂肪や骨髄の他組織由来に比べ**安全性の高い細胞製品**となりうる。
- ④若年者腰椎椎間板ヘルニア患者からの組織を収集、**バンキング化**を行う事で**倫理面の問題の少ない、国産製品**の開発を行う事ができる。
- ⑤**コアテクノロジー**を用いて椎間板の**前駆細胞を抽出**する事で、プロテオグリカンを多く産生する細胞を治療に用いる事ができる。
- ⑥組織培養を行う事で、培養過程に関するコストを削減し、**低コストで産業化**を行う事ができる。

図1. 製品開発のフロー

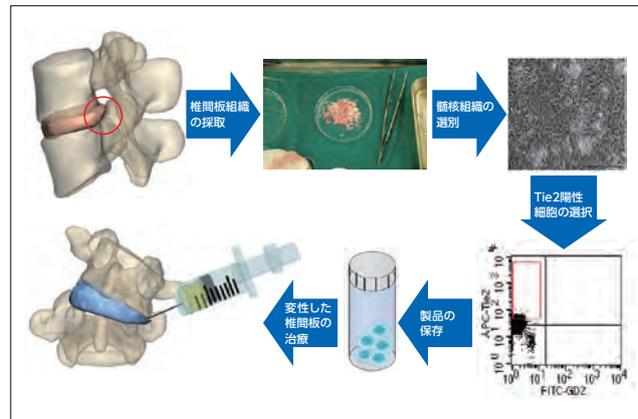


図2. 製品の開発スケジュール(H29年度)



連携可能な技術・知財

コアテクノロジーである椎間板髄核細胞から前駆細胞(Tie2陽性細胞)を抽出する方法に関する特許(5863639、4036881)を取得済み。

<希望する連携内容>

- ・椎間板髄核細胞に関する共同研究者の募集。
- ・産業化のための協力企業の募集。

AAV 中空粒子を活用した DMD に対する人工核酸医薬の創出を目指した研究

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)



AAV中空粒子を活用したDMDに対する人工核酸医薬の創出を目指した研究

岡田尚巳*1、青木吉嗣*2

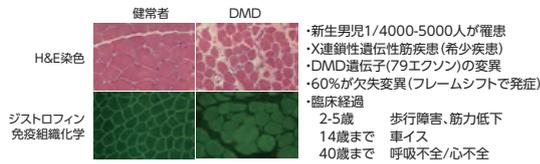
*1日本医科大学大学院医学研究科分子遺伝医学、*2国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部

要約

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)を対象に、モルフォリノ核酸を用いたエクソン・スキップ治療の開発が進められているが、デリバリー能が課題であった。本研究では、シーズ技術であるアデノ随伴ウイルス(AAV)中空粒子を次世代ペプチド付加モルフォリノ核酸のキャリアーとして活用し、骨格筋指向性を有する画期的DMD治療剤を開発する。

背景

対象疾患:デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)



現在のところ、DMDに対する治療は対症療法のみで、根治療法は開発中である。

社会的な位置づけ

PMOを用いたエクソン・スキップ治療法の課題

- 組織指向性がなく、骨格筋・心筋に対する治療効果向上が必要
- 血中滞留性が低く、頻回投与が必要

本申請で提案するAAV中空粒子をP-PMOのキャリアーとした核酸医薬

- 血中滞留性・細胞内取込・核内安定性向上、毒性の低減、組織指向性の付加
- 治療用核酸の大量投与に伴う不測の副作用と経済的負担の軽減に寄与

DMDを対象とした国産初の核酸医薬品

国立精神・神経医療研究センター(NCNP)では、DMDを対象に、DMD遺伝子の欠失変異によるアミノ酸読み枠のずれを、モルフォリノ核酸(PMO)を用いて修正するエクソン・スキップの非臨床POCを取得済である。この成果をもとに、NCNPと日本新薬(株)は共同でエクソン53スキップ治療薬NS-065/NCNP-01の開発を進めている。同剤は、進行中の第I/II相臨床試験において、重篤な有害事象を認めず、筋機能改善に資する明確なジストロフィンタンパク質の発現回復がウエスタンブロットにより実証されている。

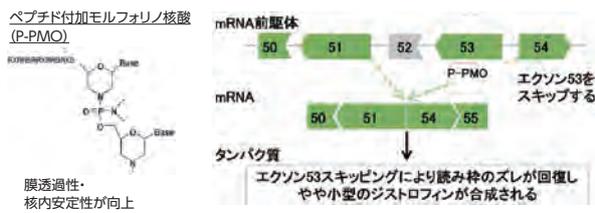
成果概要

- 疾患モデルマウス由来の初代筋管を対象に、AAV中空粒子とP-PMOの複合体を作成する際の最適な条件を検討
- AAV中空粒子とP-PMOの複合体のエクソン・スキップ誘導効果と安全性を評価

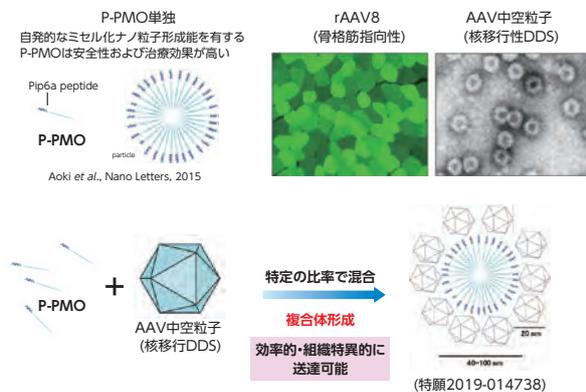
実用化に向けたイメージ

対象疾患:デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)
 想定する効能・効果:軽症~中等度のDMD患者での症状進行抑制薬として使用
 平成20年調査における国内のDMD患者数は約5000人、対象患者数 300人程度
 想定する用法・用量:DMD治療用核酸DDS複合体(1x10¹⁰⁻¹² 粒子/kg BW)を1ヶ月に1ないし2回の頻度で静脈内投与

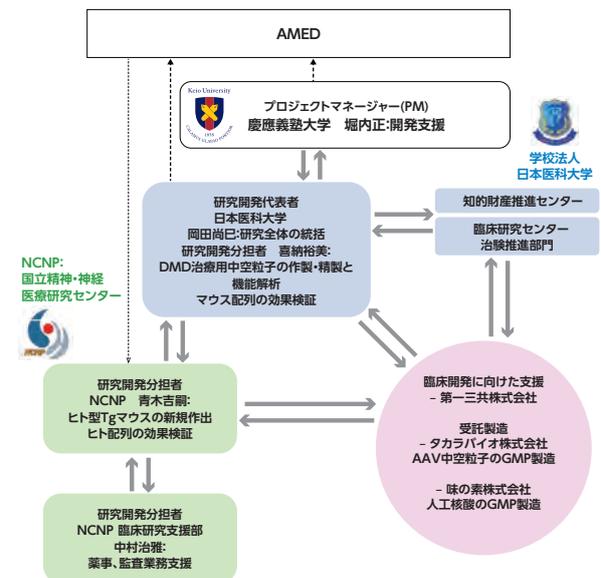
P-PMOを用いたエクソン・スキップ



AAV中空粒子とP-PMOの複合体



課題実施体制



慶應義塾大学病院臨床研究推進センター Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)

問い合わせ先: 岡田尚巳 (t-okada@nms.ac.jp)、青木吉嗣 (tsugu56@ncnp.go.jp)

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)



M201-A塩酸塩による革新的な心房細動治療薬の開発

熊谷 雄治*1、金子 昇*2、阿古 潤哉*1、田口 功*2、中原 志朗*2、深谷 英平*1、下浜 孝郎*1、及川 淳*1、岸原 淳*1、福田 怜子*2、横田 慎一*5、前田 美花*5、岩田 邦男*3、篠崎 誠*3、田村 友子*4、伊東 陽子*4、武永 敬明*5、村山 歩*5

*1北里大学医学部、*2獨協医科大学、*3株式会社アエタスファルマ、*4慶應義塾大学病院、*5北里大学病院

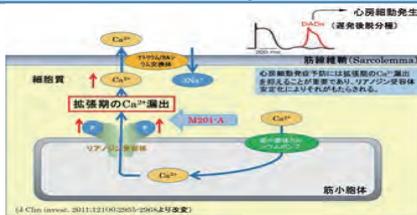
要約

高齢化社会の進展に伴い、健康日本21フォーラムで“新国民病の兆し”と報告されたように、心房細動患者が増大している。既存の心房細動治療薬（クラスIa群、III群）は重篤な副作用である、心拍数・血圧・心機能の低下、催不整脈作用（トルサード・ド・ポアンツ：TdP）を示すことから、使用には制限が伴っている。また、近年カテーテルアブレーションの施行も増えており、それによる医療費の上昇も危惧されている。本プロジェクトのM201-A塩酸塩は既存の心房細動治療薬の持つ重篤な副作用の発現を認めず、より高い心房細動停止率を示す画期的な新薬となるものと期待されており、本年注射剤の第II相試験が予定されている。その上市により、有効で、安全な治療薬が出現するとともに、カテーテルアブレーションに代わる治療法となり、医療費削減にも貢献しようとする。また、M201-Aは、心房選択性が高い抗心房細動作用に加え、心機能、腎機能改善作用を有することから、M201-Aは、心房細動のみならず心不全（特に拡張不全）や、腎障害治療薬としても期待される。

M201-Aの特徴

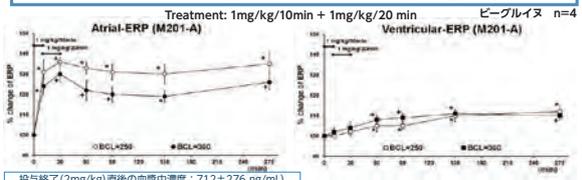
- ◆K201は心筋保護薬として発明され、世界初の心筋リノジン受容体の拡張期異常Ca²⁺漏出抑制（リノジン安定化作用）が確認され、欧米での臨床試験で心房細動停止の有効性が示された。
- ◆M201（ラセミ体）はK201の主要活性代謝物で、K201より強いリノジン安定化作用を示す。
- ◆M201-AはM201の光学異性体のうちのR体で、リノジン安定化作用（図1）を示すとともに、心房にのみ存在する特異的Kチャンネル（IKAch, IKur）の阻害活性作用が強く、心房有効不応期のみを延長し、心室有効不応期をほとんど延長させず（図2）、催不整脈作用を認めない（図3）。
- ◆M201-Aは心機能改善作用、腎機能改善作用を有する。

図1：リノジン受容体（RyR2）の安定化作用



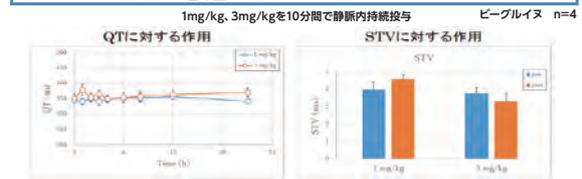
心房細動は、拡張期に筋小胞体RyR2からCa²⁺異常漏出が生じ、漏出したCa²⁺を細胞外に排出するため、Ca²⁺/Na⁺交換機構が働き、Na⁺が細胞内に流入し、選発後脱分極が起こり発生。また、心不全ではRyR2からの拡張期Ca²⁺異常漏出が生じ、収縮・拡張能が低下する。M201-Aはラット単離心筋細胞を用いたβアゴニストによる拡張期における細胞内への異常なCa²⁺漏出を著明に抑制する。

図2：M201-Aは心房有効不応期のみを延長



M201-Aは心房細動停止に重要な作用の心房有効不応期延長が顕著で、TdPを惹起させ心室有効不応期をほとんど延長させない。
なお、別途東邦大医学部杉山教授により実施された、イヌを用いた心血管系試験から得た、心房選択性指標（心房有効不応期延長/心室有効不応期延長比）は、既存抗不整脈剤「ベプリジル」及び「ソタロール」の1.0、「アミオダロン」の1.6と比較し、**「M201-A」は2.5以上と高い心房選択性が認められた。**

図3：薬物誘発TdP評価モデル（完全房室ブロック犬）でTdPを惹起しない



M201-AはQT間隔を延長させず、心室再分極時間の変動（STV：この変動幅が大きくなることはTdPを惹起するリスクが上昇することを意味する）を変化させず、TdPを誘発しなかった。すなわち、催不整脈作用を有さない。

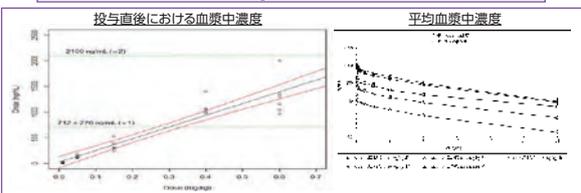
AMED A-STEP、橋渡し研究（拠点・慶應）、臨床研究中核病院（慶應義塾大学病院）のご支援に心より御礼申し上げます。

M201-A 塩酸塩注射剤第I相単回投与試験

AMED (JST) A-STEP (H25年12月～H29年11月) 及びAMED「日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業」(H28年度)に係る「グローバル臨床研究プログラム」(北里大学病院)の支援を受けた

ステップ	治療薬	投与量	投与方法	投与回数
1	0.01 mg/kg 又は プラセボ	50 mL	シリンジポンプを用いて2.5 mL/min の速度で20分間静脈内持続投与を行う	実薬5、プラセボ2
2	0.05 mg/kg 又は プラセボ			実薬6、プラセボ2
3	0.15 mg/kg 又は プラセボ			実薬6、プラセボ2
4	0.40 mg/kg 又は プラセボ			実薬6、プラセボ2
5	0.60 mg/kg 又は プラセボ			実薬6、プラセボ2

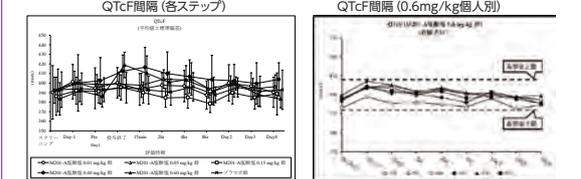
M201-A塩酸塩注射剤は投与最高用量の0.60 mg/kg（最大血漿中濃度・2,000 ng/mL）までの安全性と忍容性を確認



※1 ビーグルイヌで心房有効不応期が最大に延長したときの最大血漿中濃度
※2 第I相試験において目標値と設定した最大血漿中濃度

第I相試験においてQTcF延長と判断された例はなかった

心電図検査で、全投与群でPQ間隔、QRS幅、QT間隔には変動はみられなかった。QTcF間隔は0.60mg/kg投与群で軽度延長傾向を認めたが、個人別のQTcF値は基準値範囲内であり、各被験者においてQTcF延長(500 msec以上、または60 msec以上の延長)と判断された例はなかった。



有害事象・副作用
・用量に依存した有害事象の発現傾向は認めなかった。
・親化合物 K201における臨床試験の結果から、中枢神経系及び循環器系に及ぼす検査・観察を実施
✓中枢神経系：スタンフォード横断穴、重心動揺検査で臨床的に問題となる変動は認められなかった。
✓循環器系：心拍、血圧、心電図で問題となる変動はなかった。
その他の作用：低用量で尿量増加が認められた。

心房細動患者を対照とした**前期第II相試験に向けて**：H30年度AMED革新的医療技術創出拠点プロジェクト、研究開発代表機関：北里大学、分担研究機関：獨協医科大学の共同で、1月31日にPMDA対面助言を受け、本年5月にFirst In Patientを予定している。

まとめ：M201-Aは、心房特異的なKチャンネル阻害作用により心房細動を停止させ、重篤な心室性不整脈惹起作用がなく、心機能低下患者にも使用可能であり、また、RyR2安定化により、再発防止が可能と考えられることから、注射剤の開発とともに、再発予防を目的に経口剤開発を予定している。加えて、心機能、腎機能改善作用を有することから、**心不全(拡張不全)、腎不全治療薬**としての開発も視野に入れている。

臨床研究のサイエンスとアートを学ぶ：教育研修の取り組み

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)



臨床研究のサイエンスとアートを学ぶ：教育研修の取り組み

中川敦夫*1、佐藤友佳*1、小田桐沙耶歌*1、神山圭介*1、三宅真二*1、佐藤泰憲*1、萩村一人*1、松嶋由紀子*1、長井祐志*1、東健太郎*1、奈良雅俊*2、三浦公嗣*1、副島研造*1、佐谷秀行*1

*1慶應義塾大学病院臨床研究推進センター、*2慶應義塾大学文学部

要約

慶應義塾大学病院臨床研究推進センターでは、国際水準の臨床研究、治験、トランスレーショナルリサーチをデザイン・運営・管理できる研究者ならびに研究支援者の育成を目的に、医師・研究者を対象とした教育研修プログラムや病院職員を対象としたセミナーを開講し、臨床研究を勉強したいと望む人たちに広く門戸を開いています。

教育研修コース

☆ =入門(啓発レベル) ★ =初級(理解促進レベル) ★★ =中級(実践レベル)

医師・研究者

- ★ **臨床研究講習会**
(1日×年2回実施) (有料)
・倫理委員会認定講習
【ねらい】 介入研究、観察研究、治験、トランスレーショナルリサーチなど、各種臨床研究の実施計画書(プロトコル)を理解するために必要な知識を習得すること
- ★★ **臨床研究eラーニング(GCP概説)**
(e-learning通年実施) (有料)
・倫理委員会認定講習
【ねらい】 GCPの基本を理解すること
- ★★ **臨床研究法概説eラーニング**
(e-learning通年実施) (無料)
【ねらい】 5つのコンテンツから臨床研究法の概説を理解する

- ★ **臨床研究・治験従事者等に対する研修**
(1日×年1回実施) (無料)
・AMED事業として医師、歯科医師を対象に実施
【ねらい】 研究計画書(プロトコル)作成の第一歩として、研究の大まかなフレームワーク、いわゆる研究コンセプト(PICO)作成のための実践的スキルの習得をめざします。
- ★★ **臨床研究プロトコルworkshop**
(1日×年1回実施) (有料)
・国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンターとの共催
【ねらい】 臨床研究の透明性と説明責任を確保するためには、試験開始前立案の正しいプロトコルを作成しておくことが必要である。Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) に基づきプロトコル骨子をグループで完成させる。
- ★★ **臨床研究project management workshop**
(1日×年1回実施) (有料)
・DIA Project Managementコミュニティ連携
【ねらい】 プロジェクトマネジメントの基本概念を学び、プロジェクトの目的・目標の設定と共有を行う。その後 Work Breakdown Structure を作成して作業の洗い出しをし、最終的に臨床試験を立案してから実施までの計画を作成する。
- ★★ **臨床研究デザイン・生物統計workshop**
(半日×年1回実施) (有料)
【ねらい】 適切な統計手法を選択し、統計ソフトSPSSを操作し、結果を正しく読めるようになること。

医学部生

- ☆ **メディカル・プロフェッショナリズム-III**
(2/12コマを臨床研究推進センター教員が担当)
・研究の倫理的基础を修得することを目的とした医学部第3学年の授業
・橋渡し研究(translational research, TR)の意義と適正で安全な臨床研究の重要性を理解する。

病院職員・研究事務局職員

- ☆ **臨床研究推進啓発セミナー**
(1時間×5回通年実施) (無料)
・臨床研究の8つのコア・コンピテンシーの理解促進
① 研究立案における科学的コンセプトとデザイン
② 研究倫理と被験者の安全性確保
③ 医薬品開発と関連規制
④ GCP・倫理指針
⑤ 研究管理とサイト管理
⑥ データ管理と情報処理
⑦ リーダーシップと専門性
⑧ チームワークとコミュニケーション
- ☆ **啓発セミナー eラーニング**
(60分×年5本公開) (無料)
・臨床研究推進啓発セミナーを収録したものをeラーニングとして受講管理システムにて公開(受講機会の向上)

倫理審査委員会・治験審査委員会

- ★★ **倫理審査委員会・治験審査委員会委員養成研修**
(1日×年1回実施) (無料)
・AMED事業として倫理審査委員会・治験審査委員会委員及び事務局担当者を対象に実施
【ねらい】 倫理審査の実践的スキルの習得

受講管理システム：受講機会の向上ならびに自立化を見据えたシステムの整備

■ ICT教育：e-learning受講

様々なコンテンツを提供

■ 修了証 / 受講証の電子発行(受講管理)

有効期限が切れる前にメール通知が届く
マイページから修了証/受講証ダウンロードができる

■ 研修会申込(クレジットカード決済)

講習会一覧ページから各講習会申込とeラーニングの受講申込ができる
クレジットカード決済で受講料の支払いができる

■ ユーザー数の推移

システム運用開始よりユーザー数が2倍以上増加

2018年度教育研修実績

実施日	受講者	うち外部(%)
2018年6月16日(土)	89名	21名(24%)
2018年12月1日(土)	25名	8名(32%)
2018年8月18日(土)	22名	8名(36%)
2018年10月20日(土)	27名	17名(63%)
2019年1月19日(土)	37名	17名(46%)
2018年7月22日(日)	28名	20名(71%)
通年	482名	-
実施日	受講者	うち外部(%)
2018年5月10日(木)	61名	11名(18%)
2018年6月14日(木)	47名	9名(19%)
2018年7月5日(木)	51名	7名(14%)
2018年10月4日(木)	32名	3名(9%)
2018年11月8日(木)	25名	7名(28%)
通年	80名	-
実施日	受講者	うち外部(%)
2019年2月24日(日)	76名	72名(95%)
通年	220名	127名(58%)

受講者の声

2018年度 33都道府県(累計)

研修会
経験豊富なファシリテーターの先生に相談しながら、プロトコルを立てていくという作業は、普段の疑問点が解消でき、大変勉強になりました。

チームでPICOを作成して多角的に考えたい作業は、非常に良かったです。

初めて臨床研究についての勉強会は初めてでしたが、プロトコル作成についての知識が深まり、積極的に研究に取り組んでいきたいと思うことができました。

職種や経験年数によってバランスよくグループ分けされていたため、臨床研究初心者の私でも楽しみながら学ぶことができました。

臨床研究プロトコル・ワークショップ
■ 満足度 (N=23/27) ■ 難易度 (N=23/27)

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)

問い合わせ先：臨床研究推進センター教育研修事務局 E-mail keio-edu-tra@adst.keio.ac.jp

首都圏 AR コンソーシアム (MARC) の取り組み
(MARC : Metropolitan Academic Research Consortium)

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)



首都圏ARコンソーシアム (MARC) の取り組み
(MARC: Metropolitan Academic Research Consortium)



大村光代*1、副島研造*1、丸山達也*1、伊東かおり*1、田丸富士夫*1、稲垣悦子*1、松嶋由紀子*1、今村知世*1、中川敦夫*1、神山圭介*1、三浦公嗣*1、佐谷秀行*1、北川雄光*2

*1慶應義塾大学病院臨床研究推進センター、*2慶應義塾大学医学部

要約

2017年1月、首都圏の医歯系大学を中心に発足した、首都圏ARコンソーシアム (MARC : Metropolitan Academic Research Consortium) は、現在19大学で活動を行っている。発足後2年間の活動と取り組み、今後の展開について紹介する。

MARCのミッション・ビジョン

Mission

アカデミア発の基礎研究の成果を実用化し、いち早く患者さんやその家族のもとに届け、健康長寿社会の実現を目指します。

Vision

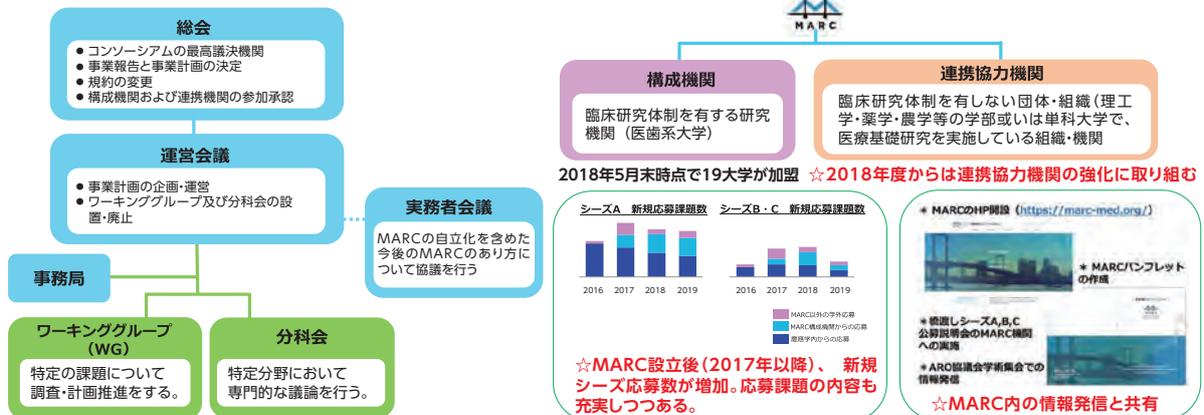
首都圏の私立大学をはじめとする臨床研究機関がMARCを核として連携・協力関係を結び、ネットワーク内の研究資源(人材・設備・情報)を有効活用し、国際的に貢献できる持続可能な体制を構築します。

MARC参加構成機関の増加推移



☆関東近県(栃木、埼玉、千葉、東京、神奈川)の医歯系大学19校が加盟

MARCの組織運営と活動



- WG1: 体制整備** 年1回全構成機関にアンケート調査を実施し、ARO機能をはじめ、種々の施設組織の整備状況につき情報共有を行う。また、2018年4月の臨床研究法施行に伴い、生物統計等の専門家の相互協力体制について協議を行っている。
- WG2: シーズ発掘** 橋渡しシーズ公募を通じて、各構成機関からのシーズ発掘を積極的に行っている。また、各構成機関のシーズで企業連携を希望するものを集約し、具体的な企業連携支援につき検討を行っている。
- WG3: 教育・人材育成** 各構成機関で開催の講習会・セミナーのうち、学外参加が可能なのはMARC/HPを介して情報共有。2019年度からは、年1回の「臨床研究合同研修会」、年2回の「トピック講演」を開催し、人材育成・交流を促進する。
- WG4: 臨床研究** 2019年1月に開設。MARCの枠組みを生かし、共同臨床研究の実施に向け、共同臨床研究の計画立案や実施協力体制について検討を行っていく。MARC構成機関19大学が有する総病床数>35,000床という高いポテンシャルを生かし、今後大規模な多施設共同臨床研究を推進していく。

MARCの今後の展望と課題

- 臨床研究関連の協力体制を強化
- 連携協力機関(医学部以外)の協力体制の確立
- 企業等との連携を強化
- 自立化を含めたMARCの中長期計画の立案

MARCシンポジウム

年1回 MARC シンポジウムを開催
今年度は下記の通り開催予定
日時: 2019年3月23日(土) 13:00~
場所: 大手町 東京會館 LEVEL21
※詳細は近日中に MARC・HP にてご案内致します。





慶應義塾大学拠点における技術支援の紹介

田野崎隆二*1,*2、伊藤経夫*2、坂本鮎菜*2、菱木貴子*2、早川典代*2、松浦友美*2、内藤善子*2、前田祐介*2、副島研造*2,*3、佐谷秀行*4

*1 慶應義塾大学病院輸血・細胞療法センター、*2 慶應義塾大学病院臨床研究推進センター-TR部門技術支援ユニット、*3 慶應義塾大学病院臨床研究推進センター-TR部門、*4 慶應義塾大学病院臨床研究推進センター

要約

慶應義塾大学病院では、基礎研究・非臨床試験から臨床試験へ橋渡しをするために、特色ある技術基盤、最先端の研究設備を提供しています。
 CPC部門(細胞培養加工施設)：医療現場に直結した細胞療法支援部門を整備し、質の高い細胞治療の臨床試験・治験実施を加速させ、安全で有効性の高い再生医療等製品を患者さんに届けます。
 メタボロミクスコア：病原因子の特定や発症のメカニズム、さらにバイオマーカーの探索などに有用な網羅的代謝解析の受託業務を行っています。
 ロボットスクリーニング：汎用性双腕型ロボット「まほろ」を利用した、薬剤スクリーニングシステムは、再現性高くあらゆるアッセイに対応可能です。

CPC部門

平成30年5月にオープンした新病院棟に細胞培養加工施設を有する細胞療法センターを整備した。

<特色>

1. 原料細胞の採取から最終産物の投与まで円滑に実施できる体制
手術センター、内視鏡センター、自己血・細胞採取室に隣接
2. 院内バイオバランス体制を整備
病院内で取り扱う全細胞製剤を一元管理できる体制を構築し、バーコード認証による患者・ドナー誤認の予防、投与記録30年以上の保存、副作用監視体制を実現
3. アカデミアの医療スタッフによる細胞治療実装の積極的支援
4. GLP製造や製造法検討のための調製室を整備
5. GCTPIに準拠した細胞製造

<臨床試験>

- ・脂肪細胞由来血小板(予定) ・iPS由来神経細胞(予定)
- ・iPS由来心筋細胞(予定) ・iPS由来角膜細胞(予定)
- ・子宮頸がんに対するTIL療法(予定)
- ・NKT細胞療法(理化学研究所、外部CPC利用、進行中)

慶應義塾大学 細胞培養加工施設



メタボロミクス・コア

正確な解析を行うためにはサンプリング条件が重要です。まずはサンプリング条件からご相談下さい。

質量分析技術を用いた水溶性代謝物質の網羅的解析を受託解析にて実施

ヒトや実験動物由来の組織、または培養細胞等を対象として、外部刺激や疾病などによる代謝の変動を解析することにより、病原因子の特定や発症のメカニズム、さらにバイオマーカーの探索などにも有用。

測定実績

- ヒト由来**
血清、血漿、尿、組織(肝臓等)
実験動物由来
血清血漿、尿、組織(脳、心臓、肝臓、腎臓、筋肉等)

測定代謝物質

- 糖リン酸、核酸、有機酸、
アミノ酸、アミノ酸誘導体、
ポリアミン、補酵素等

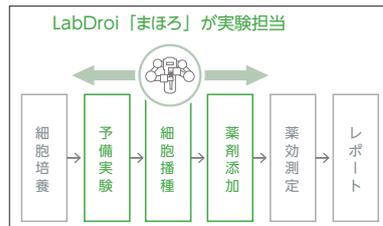


ロボットスクリーニング



汎用性双腕型ロボット(まほろ)

慶應義塾大学が国立研究開発法人産業技術総合研究所(産総研)と安川電機との共同プロジェクトで開発した汎用性双腕型ロボット(まほろ)を利用した、薬剤のスクリーニングの実施するシステムです。多くの薬剤を高い再現性でスクリーニングする機能を持ち、あらゆるアッセイに対応できます。また、アルゴリズム構築により様々なスクリーニング方法に対応します。



また、慶應義塾大学は約1500種類の既存薬ライブラリーを保有しており、ドラッグリポジショニング(従来の適応とは異なる目的で既存薬を使用するアプローチ)による創薬研究についても支援を行います。

【ロボットスクリーニング実施例】

中分子化合物ライブラリー約12,000種
 筋幹細胞を分化誘導し、中分子化合物を添加した際の膜受容体の発現解析をルシフェラーゼアッセイで解析をまほろロボットで行いました。→計10週間
 既存薬ライブラリー約1,500種
 がん幹細胞に対して特異的に増殖を抑制する薬剤の探索を行いました。
 →計1.5週間