

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

岡山大学 / 岡山大学病院



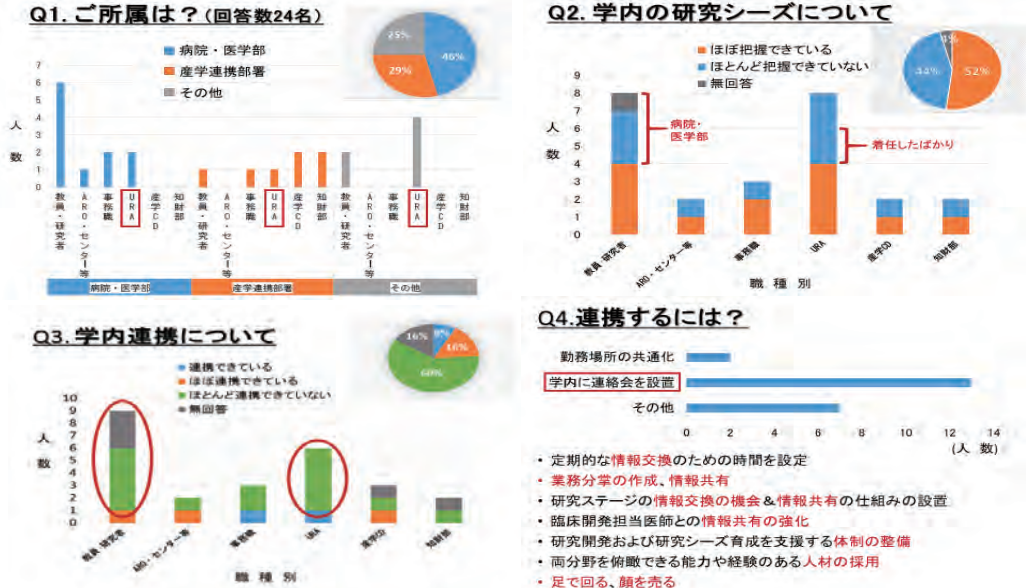


1. 背景・目的

国立大学附属病院臨床研究推進会議中国四国地区連絡会において、各大学間の情報交換と施策の方向性の統一を図り、全国医学部長病院長会議中国四国ブロック会議との情報共有を行っている。これらの会議の方針を受けて、中国四国地区の各アカデミアのシーズ開発を担う部局の実務担当や責任者による定期連絡会を設置・開催している。この連絡会の目的・コンセプトは「中国四国地方アカデミアのシーズ発掘、育成、出口戦略を強化するために情報交換を行い、相互の協力体制を整える」ことである。

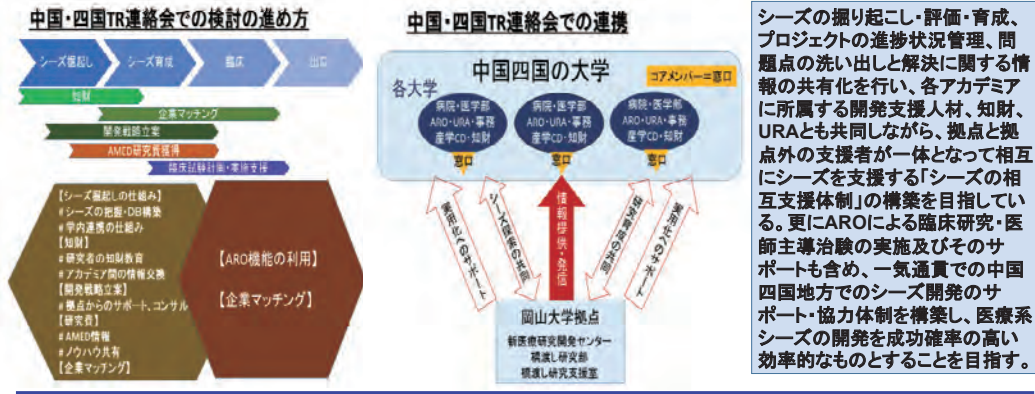
2. 各アカデミアにおける学内連携状況に関するアンケート調査のまとめ

中国四国地方のアカデミアで橋渡し研究、ARO、知財等の業務に従事し、本連絡会へ参加したURA、産学連携、TR担当など33名に、それぞれのアカデミア内の連携の問題点、解決策などについてアンケートを行った。



【結果】シーズ開発に必要な研究費の獲得状況を把握し、開発シーズについても学内での情報共有を行う体制を構築しているところは少なかった。各部署が連携して効率的にシーズ開発を行っているアカデミアも多くはないことが分かった。まずは学内に連絡会を設置し、相互に情報交換を行いながらシーズを発掘育成していく体制が望ましいとの意見が得られた。

3. 今後の連携の進め方 (結語・考察)



岡山県医療連携推進協議会* 治験ネットワークについて

* : CMA-Okayama (Council for Medical Alliance, Okayama)

岡山大学拠点ARO Function
革新的医療技術創出拠点プロジェクト

岡山医療連携推進協議会* 治験ネットワークについて

* : CMA-Okayama (Council for Medical Alliance, Okayama)

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 藤原俊義
岡山大学病院新医療研究開発センター 堀田勝幸 / 黒田智 / 神川邦久 / 吉村博行

CMA-Okayama 治験ネットワーク設立の背景

岡山医療連携推進協議会 CMA-Okayama (Council for Medical Alliance, Okayama)

【設立日時】平成29年6月28日(水)

【協議会の目的】岡山県内における健康寿命の延伸と健康増進の輪の中に向けた、食糧で支えられた医療提供体制の継続的整備に向け、その基盤となる医療人材育成及び治験・臨床研究の発展的連携を推進すること

【協議会の構成団体】(50団体)

1. 岡山市
2. 国立大学法人岡山大学
3. 社会福祉法人聖徳記念生業
4. 独立行政法人国立病院機構
5. 独立行政法人労働者健康福祉機構
6. 日本赤十字社

【協議会の活動内容】協議会は、上記目的を達成するため、次の各号に掲げる事項を協議する

1. 医療人材育成連携に関する事項
 - ① 各医療機関及び多職種連携教育プログラムの企画・実施・評価に関すること。
 - ② 医療人材育成に関する指導者育成やプログラム作成・評価方法に関する講習会等の開催に関すること。
2. 治験・臨床研究連携に関する事項
 - ① 治験・臨床研究システム構築と治験・臨床研究人材育成に関する各種講習会等の企画・実施に関すること。
 - ② 各医療機関間の治験・臨床研究実施における課題の抽出及び解決に向けた連携に関すること。
3. その他事項

③その他、本協議会において検討・実施が必要と考えられる事項

CMA-Okayama 治験ネットワーク構想

治験事業連携 治験人材育成

Dr.マップ 疾患マップ 治験実績 共通SMOサポート

治験・臨床研究を推進する上での具体的な連携調査や教育セミナー

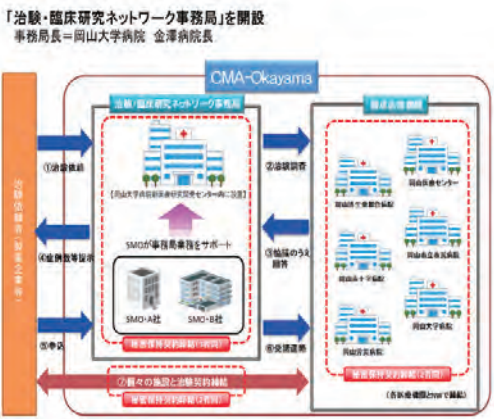
【企業のニーズ】 高い症例集積性(症例追加への迅速な対応) 効率的な手続き(SOPの共有、窓口の一元化) 適正な費用(高い症例集積の方が優劣)

【CMA治験NW事務局】 手続窓口サポート 運営本部 企業との連携 実績マップ Dr.マップ

【CMA連携病院群】 A病院 B病院 C病院 D病院 E病院 F病院

※本協議会事務局には、A～F病院は必ずしも連携していません

ネットワークの体制



実現性ある“メガホスpital”運用

- NW事務局の設置による業務・情報の集約化
- セントラリIRBによる審査
- 各医療機関ごとの窓口担当者による迅速対応
- プロジェクトリーダーによるNW全体の進捗管理・推進
- “目標症例数達成”のためのContingency planを設定
- NW全体及び各医療機関におけるSMOとの連携による業務の効率・迅速化
- SMOとの連携による依頼者との関係強化

ネットワーク構築のロードマップ

	2018年12月	2019年度	2020年度(第1・第2四半期)
1	NWとしての一括調査	NWとしての一括調査	NWとしての一括調査
2	岡山大学病院 セントラリIRBで審査	岡山大学病院 セントラリIRBで審査	岡山大学病院 セントラリIRBで審査
3	NWのPLIによる 症例登録促進	NWのPLIによる 症例登録促進	NWのPLIによる 症例登録促進
4	受託症例数のコミット 症例集積率向上、バックアップ強化	受託症例数のコミット 症例集積率向上、バックアップ強化	受託症例数のコミット 症例集積率向上、バックアップ強化
5	契約は施設ごとに 個別に締結	契約は施設ごとに 個別に締結	統一書式、費用での契約
6	疾患マップ	疾患マップ (既存データに基づき)	疾患・Dr.マップ (調査データに基づき)
7	ホームページ	CMA-Okayama ホームページ	CMA-Okayama ホームページ

お問い合わせ先：
CMA-Okayama 治験ネットワーク事務局 (岡山大学病院 内)
cma-chikennw@okayama-u.ac.jp
086-235-6510



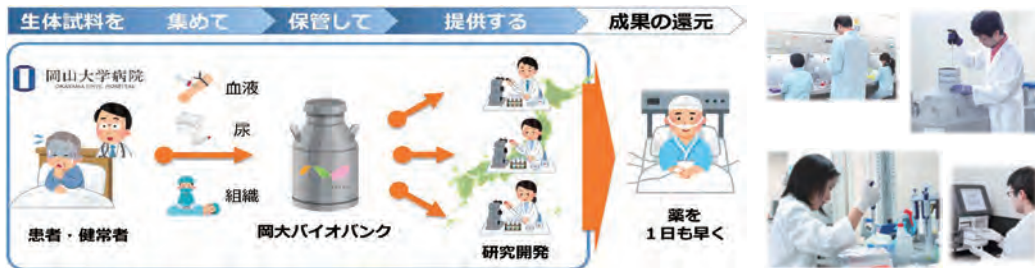
岡山大学病院 新医療研究開発センター
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505
E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryu.hospital.okayama-u.ac.jp/



岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 森田 瑞樹／富田 秀太／豊岡 伸一／平沢 晃
岡山大学病院 松原 岳大／宗 淳一

1. 岡大バイオバンクの概要

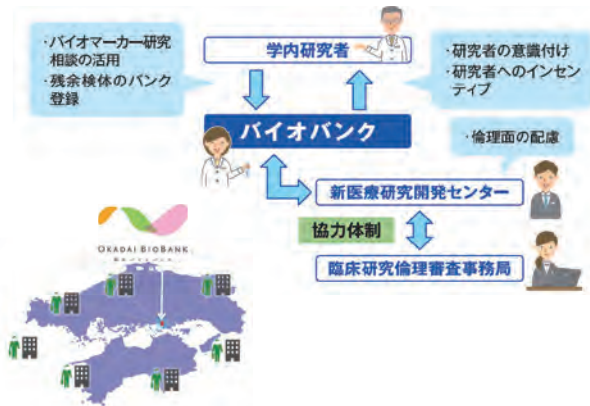
岡山大学拠点では2015年に岡山大学病院バイオバンク（通称：岡大バイオバンク）が稼働し、生体試料（血液、組織、尿など）と臨床情報を収集・保管し、学内外の様々な研究への提供を行っています。また、遺伝子やタンパク質を解析するための機器を多数保有し、それらを用いた実験のサポートも行っています。こうしたバイオバンクの機能は、疾患の原因の究明やバイオマーカーの探索・評価などに利用されています。バイオバンクの支援によってより多くの研究成果が生み出され、新規の治療開発につながることを目指し、常に体制の整備・強化を図っています。



2. 岡大バイオバンクによる支援の充実

バイオバンクとAROの連携

バイオバンクとARO（新医療研究開発センター）が連携することで、より充実した支援となるよう努めています。具体的には、臨床研究の支援依頼に対して生体試料の付随研究の提案をしたり、逆に、生体試料の保管の依頼に対して研究計画立案の支援を紹介したりと、研究者の相談内容よりもさらに広がりがあり、また研究者の負担をより軽減できるよう、提案を行っています。



多施設共同研究の支援

これまで、岡大バイオバンクは岡山大学病院における単独研究のみを支援対象としてきました。今年度からは、多施設共同研究での生体試料の収集・保管の支援も始まっています。岡山大学病院では特に中四国を中心とした施設が対象となった多施設共同研究を数多く実施しており、そうした研究における生体試料の収集・保管を担うことができるようになりました。

3. 岡大バイオバンクの試料保存方法と実績

検体保存方法 ①組織				
	【凍結保存】 ・最大5mm角程度に細分化し、液体窒素保存	試料保管 ・同意患者数 5,236件 ・保管検体数 11,254件		
	【RNAlater保存】 ・RNAlater保存液で固定後に-80℃保存			
	【PAXgene保存】 ・PAXgene液で固定し、パラフィン包埋作製			
検体保存方法 ②血液		検体保存方法 ③尿		
【血清】 ・上清のみ保存 ・500μLずつ分注	【血漿】 ・上清とパフィーコート ・上清は500μLずつ分注	【細胞】 ・PBMCを分離 ・生細胞として保存	【尿】 ・沈渣を除去して保存 ・2mLずつ分注	学内の研究開発の支援 ・試料提供 15件 ・機器貸出 741件 ・受託解析 1,179件
				学外の研究開発の支援 ・試料提供 14件 ・機器貸出 45件 ・受託解析 2件
(2019年1月)				



岡山大学病院バイオバンク

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
E-mail: biobank@okayama-u.ac.jp

Tel: 086-235-6029
URL: http://biobank.ccsv.okayama-u.ac.jp/

遺伝子治療製品「Ad-SGE-REIC」の再発悪性神経膠腫対象第 I / II a 相試験

岡山大学拠点SEEDS
革新的医療技術創出拠点プロジェクト / 橋渡し研究戦略的推進プログラム

遺伝子治療製品「Ad-SGE-REIC」の再発悪性神経膠腫対象第 I / II a 相試験

【研究開発代表者】岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授 伊達 勲

1. 緒言

再発悪性神経膠腫に対する治療薬の開発は喫緊の課題であり、岡山大学が開発した直接的殺細胞効果と間接的抗腫瘍効果を合わせ持つ遺伝子治療薬 Ad-SGE-REIC (REICタンパク高発現アデノウイルス製剤)を用いた 医師主導臨床第 I / II a 相試験を実施して、安全性と有効性を明らかにする。

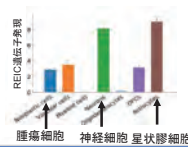
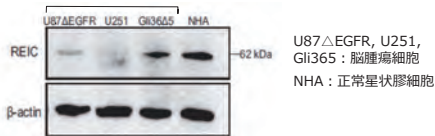
因みに、日本国内における脳腫瘍の発生頻度は年間におおよそ2万人で、その30%が神経膠腫である。悪性神経膠腫では、手術、放射線療法、化学療法を組み合わせても生存期間中央値は約1年に過ぎない。希少がんであるがゆえに効果的な治療法がなく、治療薬の開発が必要である。



2. 悪性神経膠腫細胞株を用いた in vitro 試験

REIC はヒト正常組織でコピキタスに発現しているが、ヒト悪性脳腫瘍細胞では、他のがん種と同様、著明に低下または消失している。

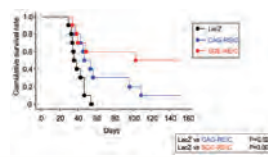
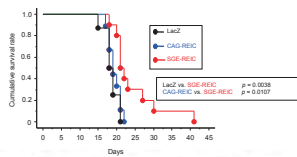
ヒト悪性脳腫瘍組織内におけるシングルセルRNA-Seq により、腫瘍細胞において発現が低下している。



3. 悪性神経膠腫細胞移植動物モデルを用いた in vivo 試験

ヒトグリオーマ細胞異種移植モデルにおいて、Ad-SGE-REIC の治療により、有意な生存期間の延長を認めた。

マウスグリオーマ細胞同種移植モデルにおいて、Ad-SGE-REIC の治療により、有意な生存期間の延長を認めた。



4. 脳内投与による安全性試験

試験計画

群	投与薬剤	投与量		濃度 (vp/mL)	動物数	
		(vp/head)	(μL/head)		雄	雌
1	生理食塩水	-	10	-	7	7
2	Ad-SGE-REIC	3×10 ⁹	10	3×10 ¹¹	7	7
3	Ad-SGE-REIC	1×10 ¹⁰	10	1×10 ¹²	7	7
4	Ad-SGE-REIC	2.9×10 ¹⁰	10	2.9×10 ¹²	7	7

試験結果

高用量 (2.9×10¹⁰vp投与群で雄1匹が死亡し、中高用量 (1×10¹⁰, 2.9×10¹⁰) 投与群の両群で自発運動量、体重、食物摂取量がいずれも低下した。

これらの結果から、本剤の無影響量 (NOAEL) は、雌雄いずれの群においても、3×10⁹vp/headと考えられた。

当該無毒性量は、体重換算で、今回の試験における初回投与とレベル (レベル1) に比べて20倍の安全閾を有している。

5. 臨床第 I / II a 相試験実施計画

試験の目的

主目的：再発悪性神経膠腫患者における Ad-SGE-REIC の腫瘍内投与による安全性の評価、および用量制限毒性 (DLT)、最大耐用量 (MTD) の決定

副目的：Ad-SGE-REIC の有効性の評価

対象被験者

標準治療が無効または適切な治療法のない日本人再発悪性神経膠腫 (WHO グレードIII またはIV)

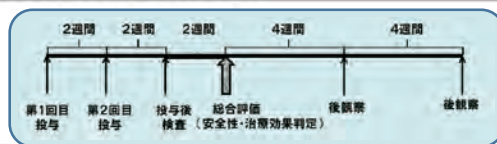
投与方法

レクセル型の定位手術装置またはナビゲーションシステムを使用し、局所麻酔または全身麻酔下に穿頭手術のうえ、MR画像ガイド下、腫瘍の造影部位に定量的に投与する。

目標症例数

評価可能例として最大18例

6. 試験スケジュール



投与量

レベル1: 3 × 10⁹vp
レベル2: 1 × 10¹¹vp,
レベル3: 3 × 10¹¹vp (各3例または6例)

これらの投与量は、前立腺がん、悪性胸腺中皮腫、肝がんの臨床試験用量と毒性試験の結果をもとに算定した。

7. 結語

Ad-SGE-REICについて、わが国で悪性胸腺中皮腫を対象とした臨床第 II 相試験、肝がんを対象とした医師主導臨床第 I / II b 相試験が、米国においても前立腺がんを対象とした臨床第 I 相試験が実施されているが、今回の悪性神経膠腫を対象とした医師主導臨床第 I / II a 相試験についても可及的早期に実施し (右図) 新たな治療機会を提供したい。なお、本試験は岡山大学発のバイオベンチャー桃太郎源株式会社から薬剤の提供を受けて実施する。



研究シース：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経外科学
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-7336 Fax: 086-227-0191
E-mail: idate333@md.okayama-u.ac.jp, kkuro@md.okayama-u.ac.jp URL: http://neuro.hospital.okayama-u.ac.jp/
拠点：岡山大学病院 新医療研究開発センター
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505
E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryu.hospital.okayama-u.ac.jp/

岡山大学拠点SEEDS
 革新的医療技術創出拠点プロジェクト／革新的医療シーズ実用化研究事業

尿中糖鎖プロファイリングによるIgA腎症の診断法の開発

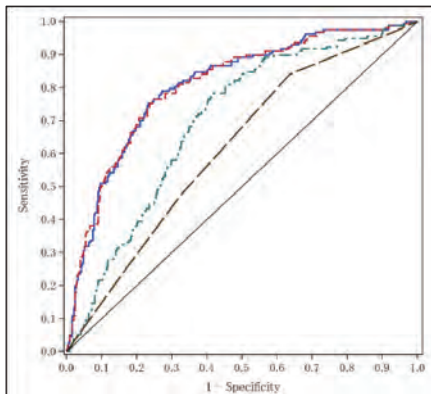
【研究開発代表者】岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授 和田 淳

1. 緒言・概要

腎不全の原因となる糸球体腎炎の中で最も多いIgA腎症は、腎生検のみによって診断されている。そこで45種類のレクチンを用いたレクチンアレイによって、IgA腎症に特異的な尿糖鎖プロファイリングを明らかにする。さらにIgA腎症を鑑別するために必要な尿レクチンの選定および診断アルゴリズムの構成と診断閾を特定することにより、本検査法をIgA腎症の体外診断薬として開発する。

2. これまでの成果（後ろ向きExtant研究）

岡山大学病院でこれまでに施行された腎生検症例515例+健常者15例（IgA腎症157例）について、後ろ向き研究として実施した（後ろ向きExtant研究）。保存尿検体の尿レクチンアレイの測定を終了し、データ解析を行った。3つのレクチンを選択し、アルゴリズムを決定の後、以下のようなROC曲線を得た。



IgA腎症体外診断薬のROC曲線
 （青実線が45種類のレクチンシグナル強度を投入した場合、赤点線が、確定した3つのレクチンシグナルを用いたアルゴリズムによる結果。茶色は本データに既報のIgA腎症臨床診断基準を当てはめた場合）

3. 進捗状況と今後の開発計画（前向きExtant研究）

「中央西日本臨床研究コンソーシアム」の参加施設から腎生検を多く施行している13病院で、腎生検を実施された症例を前向きに組み入れて規格化した尿レクチンアレイによるIgA腎症の診断アルゴリズムの検査精度を腎生検診断と対比のうえ評価する検証試験を行う。この結果をもとに、2020年申請、2021年薬事承認を目指す。

グライコテクニカとの共同開発により診断用レクチンアレイキットを作成し、体外診断薬に関わるレクチンアレイの反応系および測定機器の精度管理を行う。

工程	年度	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
特許出願			★ 特許出願					
品質		測定精度・安定性試験						
製造			IgA診断キットの製造			IgA診断キット製品版の製造		
メカニズム		IgA腎症をはじめ種々の腎疾患の尿糖鎖プロファイルの変化のメカニズムの解明						
臨床			後ろ向きExtant研究			統計解析によるレクチンの選択とアルゴリズムの確定		
				前向きExtant研究				
承認・導出						★ 薬事承認		★ 導出



研究シーズ：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学
 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-7232 Fax: 086-222-5214
 E-mail: junwada@okayama-u.ac.jp URL: http://daisan.med.okayama-u.ac.jp/
 拠点：岡山大学病院 新医療研究開発センター
 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505
 E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryu.hospital.okayama-u.ac.jp/

ステージ0大腸癌を検出可能とする便DNA検査の研究開発

岡山大学拠点SEEDS
革新的医療技術創出拠点プロジェクト / 橋渡し研究戦略的推進プログラム

ステージ0大腸癌を検出可能とする便DNA検査の研究開発

【研究開発代表者】 山口大学 大学院医学系研究科 准教授 末廣 寛

1. 大腸がんの疫学

罹患数 死亡数

大腸がん 死亡数順位
男性3位 女性1位

2. 腺腫段階での発見・治療のメリット

医療コスト

内視鏡的切除 10万円 vs 外科的切除 130万円

非進行腺腫 → 進行腺腫 (ステージ0がん含む) → 早期がん → 進行がん

進行腺腫段階までの切除

将来の大腸がんの発生: 76~90% ↓
大腸がん死亡率: 50% ↓

NEJM 329: 1977-1981, 1993
NEJM 366: 687-696, 2012

3. 便DNA検査開発経緯

①大腸腫瘍マーカーであるメチル化TWIST1の発見

正常大腸粘膜 (n=251) 腺腫 (n=189) 大腸がん (n=319)

Suehiro et al. Genes, Chromosomes, Cancer, 2010

②高感度メチル化アッセイ開発

シンプル 低コスト 高感度

Suehiro et al. Annals of Clinical Biochemistry, 2018

③便DNA検査への応用

メチル化TWIST1コピー数

Suehiro et al. Annals of Clinical Biochemistry, 2018

4. 各検査の特徴

検査感度 82%!
特異度 100%!

Suehiro et al. Annals of Clinical Biochemistry, 2018

	便潜血	便DNA (本法)	便潜血+便DNA Cologuard®	便潜血+便DNA 本法
特異度 (%)	80	100	90	80
進行腺腫感度 (%)	41	47	42	82
費用	2,000円	4,000円	55,000円	6,000円
検体量	極少量	少量	多量 1回分の便	少量
日本での薬事承認	○	×	×	×
			(米国○)	

5. 研究開発計画

健康者 / 大腸進行腺腫患者

便潜血検査 → 便DNA検査 → 大腸内視鏡検査

便潜血・DNA併用検査の
・進行腺腫診断性能評価
・便潜血検査に対する優位性の検証

企業への導出 → 臨床性能試験

拠点ARO支援内容
開発計画立案の助言・支援
進捗管理
問題点解決支援
規制当局対応

6. 連携体制

山口大学 東大医科研 千葉大学
岡山市立市民病院 静岡医療センター
セントヒル病院 阿知須共立病院

試料等提供 ↓ 岡山大学ARO支援 ↑

栄研化学(株) 山口大学 検査キット開発 臨床研究実施

共同研究先企業として、栄研化学株式会社の協力を得て開発を進めています。

研究シーズ: 山口大学大学院医学系研究科 臨床検査・腫瘍学講座
〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1 Tel: 0836-22-2337 Fax: 0836-22-2338
E-mail: ysuehiro@yamaguchi-u.ac.jp URL: http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~jnaka/kouza/index.html

拠点: 岡山大学病院 新医療研究開発センター
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505
E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryu.hospital.okayama-u.ac.jp/

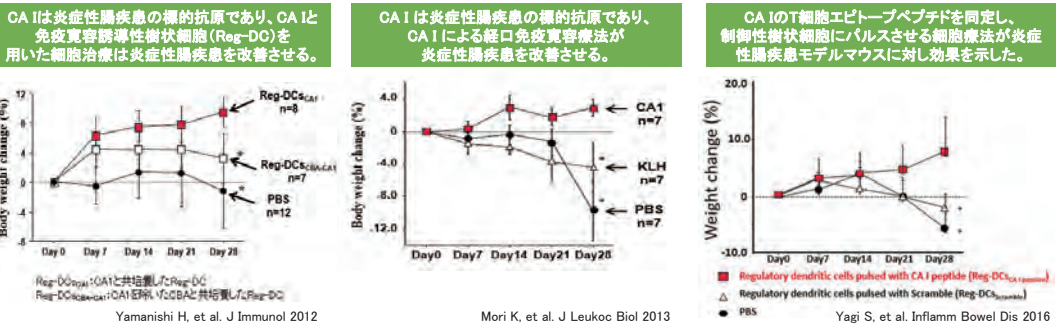
岡山大学拠点SEEDS
 革新的医療技術創出拠点プロジェクト / 橋渡し研究戦略的推進プログラム

**炭酸脱水酵素 I を用いた潰瘍性大腸炎に対する
 新規免疫治療法の開発**

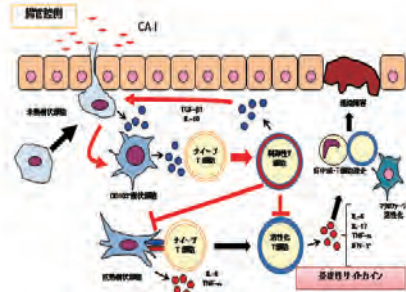
【研究開発代表者】愛媛大学 大学院医学系研究科 教授 日浅 陽一

1. 研究・技術概要

炎症性腸疾患の患者数は本邦では約16万人を超え、増加傾向にある。しかし原因不明であり、未だに原因となる抗原はわかっていない。我々は、炎症性腸疾患の原因となる抗原（炭酸脱水酵素 I : CA I）を同定し、CA Iを用いた細胞療法、経口免疫寛容療法がマウスの腸炎を抑制することを明らかにした。CA Iの発見により炎症性腸疾患の新しい治療法の開発が可能になると思われる。



メカニズム



CA Iを獲得したCD103+樹状細胞は腸間膜リン節に遊走し、TGF-β1、IL-10を産生することで制御性T細胞への分化を促進し、Th17細胞など活性化T細胞への分化を抑制することで腸炎を抑制する。

Summary

- 炎症性腸疾患の病態に主要な役割を果たす盲腸細菌抗原の中で炭酸脱水酵素I(CA I)が病態に関与していることを同定し、炎症性腸疾患モデルマウスにおいて同抗原でパルスした制御性樹状細胞を用いた細胞療法と経口免疫寛容療法が腸炎を抑制することを報告した。
- CA Iのアミノ酸配列の中のCA Iペプチドをパルスした制御性樹状細胞を用いた細胞療法が腸炎抑制に有用であることを報告した。

2. 想定される応用分野・課題

炎症性腸疾患の標的抗原である炭酸脱水酵素 I の発見は炎症性腸疾患の新規治療薬の開発に応用が可能と思われる。

既存薬・治療方法との比較した長所、差別化点

現在の炎症性腸疾患の治療	CA Iを用いた治療
<p>抗原非特異的な免疫抑制療法</p> <p>ステロイド、免疫抑制剤、抗体療法 (いわゆる抗炎症作用に基づく)</p> <p>問題点</p> <p>①感染症、薬物依存などの副作用 ②繰り返し治療、自己抗体の発現などによる治療効果の減弱 ③専門医による治療、厳重な管理が必要</p>	<p>抗原特異的な免疫抑制療法</p> <p>抹消の抗炎症作用ではなく、原因を元から絶つ経口免疫寛容療法</p> <p>既存薬に比べて優れている点:</p> <p>有効かつ投与簡便で、安全性が高い</p> <p>①簡便な内服 ②生体内物質で、高い忍容性を期待 ③体内に吸収されない可能性が高く、全身性の副作用が少ない可能性 ④依存性の回避のほか、抗原特異的治療であることによる副作用の低減、治療管理の容易化</p>

CA Iによる治療の特徴

- ① 免疫寛容療法であり、**これまでにない作用機序**である。
- ② 自己抗原のため**安全性**があり、副作用が少ない。
- ③ 内服可能で**簡便性**がある。
- ④ **長期維持**できる可能性がある。
- ⑤ 現治療との**併用療法**も可能と思われる。

現在の課題

ヒトへの臨床応用を目指す。

特許申請の状況

Title	Inventor	Applicant	Application No.	Filing date
Carbonic anhydrase I serving as novel antigen to be used for treatment of autoimmune diseases	Murakami H. et al.	Ehime University	PCT/JP2010/006018	Oct. 7, 2010
Peptide fragment for treatment of the autoimmune disease	Hiasa Y. et al.	Ehime University	PCT/JP2016/071224	Jul. 20, 2016

共同研究先企業として、株式会社REGIMMUNEの協力を得て開発を進めています。



研究シーズ: 愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学
 〒791-0295 愛媛県東温市志津川 Tel: 089-960-5308 Fax: 089-960-5310
 E-mail: yagi.sen.ib@ehime-u.ac.jp (代表: 八木 専) URL: https://www.m.ehime-u.ac.jp/school/int.med3/
 拠点: 岡山大学病院 新医療研究開発センター
 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505
 E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryu.hospital.okayama-u.ac.jp/

新規細菌感染症治療剤としてのバクテリオファージ療法の開発

岡山大学拠点SEEDS
革新的医療技術創出拠点プロジェクト / 橋渡し研究戦略的推進プログラム

新規細菌感染症治療剤としてのバクテリオファージ療法の開発

【研究開発代表者】高知大学 医学部 眼科学講座 准教授 福田 憲

1. 研究の背景

バクテリオファージ

- 細菌に感染し、溶菌するウイルス
 - 自然界に広く分布
 - 動物細胞には感染しない
 - 感染した細菌内で増殖し、溶菌
- 感染する菌特異性が高い
 - 特定の病原菌のみを除菌
- 薬剤耐性菌に対しても有効



眼感染症治療の特殊性

眼は光学系：除菌できても瘢痕化すると視機能は回復しない

- 結膜炎
 - 高齢者の入院施設ではMRSAによる結膜炎が多い
- 角膜潰瘍
 - 若年者はほとんどがコンタクトレンズ(CL)着用者
 - コンタクトレンズに関連する重症感染症は緑膿菌が約半数
 - 治癒しても瘢痕化すると角膜移植が必要となる
- 眼内炎
 - 内眼手術後の合併症＝医原性疾患で、数日で失明に至る

2. 治験薬

バクテリオファージ および ファージ由来溶菌酵素

細菌感染症
細菌感染性眼疾患：角膜潰瘍、眼内炎、結膜炎

3. 対象疾患

4. ファージ療法の特徴：ファージの溶菌活性を利用した細菌感染の治療法

バクテリオファージ

- 細菌に感染し、溶菌するウイルス
 - 自然界に広く分布
 - 動物細胞には感染しない
 - 感染した細菌内で増殖し、溶菌
- 感染する菌特異性が高い
 - 特定の病原菌のみを除菌
- 薬剤耐性菌に対しても有効

ファージ療法の利点

- 発見のコストが低い
- 安全
- 即効性がある
投与回数が少なくてすむ
- 常在細菌叢に影響しない
- AMR対策の切り札になる

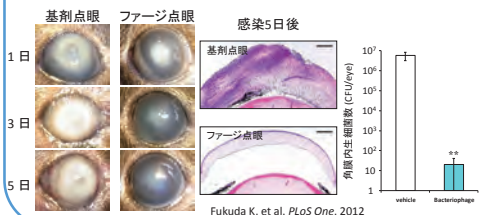
ファージ療法

- Phage therapy: ファージそのもの
 - ✓ ファージカクテルの投与
 - ✓ 即効性が期待
- Lysin therapy: ファージ由来の溶菌酵素
 - ✓ より即効性が期待
 - ✓ 抗体による阻害が少ない
 - ✓ 耐性化しにくい
 - ✓ バイオフィルム下の細菌にも有効

5. 細菌性眼疾患治療薬への応用

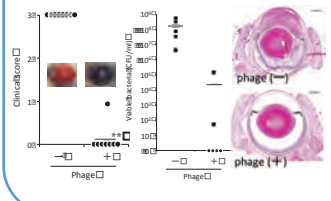
角膜感染症へのファージ点眼療法

緑膿菌角膜炎(マウス)がファージの1回の点眼で治癒



眼内炎へのファージ硝子体投与

腸球菌性眼内炎(マウス)がファージの硝子体投与で治癒



ブドウ球菌に対するファージ由来溶菌酵素 ΦMR11ファージ

- ✓ Endolysin (MW 54,171)
J Infect Dis 2007; 196:1237-47
 - ✓ Tail-associated structural protein (MW 70,906)
FEMS Microbiol Lett 2008; 284:9-16
- MRSAを1分以内に溶菌

6. まとめ

バクテリオファージを用いた新規細菌感染性眼疾患治療法の開発



ファージを用いた眼感染症治療の利点

- ① 病巣へ直接投与可能
- ② 単回投与で眼内でファージが増殖
- ③ 迅速な除菌効果により組織障害を最小化
- ④ 薬剤耐性菌にも有効
- ⑤ 他の臓器の感染治療にも応用可能



本発表において、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。



研究シース：高知大学医学部眼科学講座
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小通 Tel: 088-880-2391 Fax: 088-880-2392
E-mail: k.fukuda@kochi-u.ac.jp URL: http://kochi-eye.jp

拠点：岡山大学病院 新医療研究開発センター
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505
E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryu.hospital.okayama-u.ac.jp/



1. 心拍・呼吸変動を用いたストレス・痛みの公式化と測定医療機器の実用化

交感神経系の測定方法として心拍変動が、副交感神経活動の指標として呼吸変動がそれぞれ用いられてきたが、重度のストレス・痛みの際には脳・心臓・肺の三者に共依存関係が築かれるためそのストレス・痛みの重篤度は下記の数式に近似される。この数式に基づき、現行のセンサを用いた測定機器の開発を行い臨床試験を繰り返してきた（ブレイン・センシング技術）。



副交感神経活動
(呼吸変動: σ RR)

ストレス指数 (SI) = $\frac{\text{副交感神経活動}}{\text{交感神経活動}}$

交感神経活動
(心拍変動: σ HR)



Living body information acquisition device.
①②③ Acceleration / angular velocity sensor with a built-in smartphone
④ Body movement sensor(module type).
⑤ Ear-monitor type made by medical silicon.



① 呼吸変動
② 心拍変動

① 呼吸変動
② 心拍変動

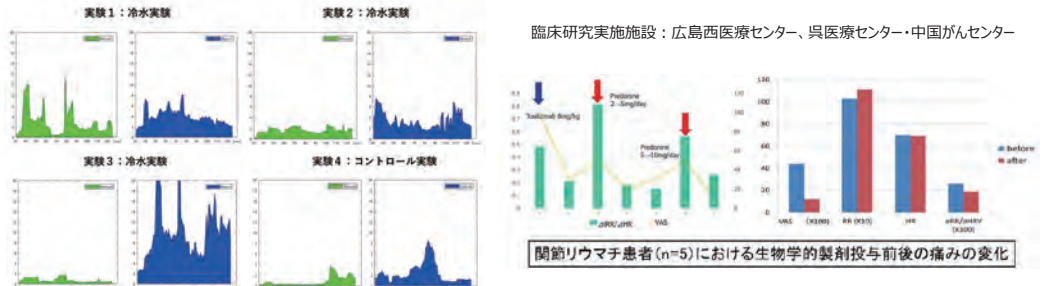
医療安全基準
ストレスフリー
個人情報保護



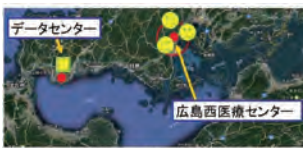
診断医療機器
Pmda
測定医療機器

① 心拍数及び呼吸数計測装置【特開2018-126511】
② 生体情報取得装置【特願2019-013567号】

2. 臨床試験のまとめ




1 / ストレス指数 = σ 心拍変動 / σ 呼吸変動

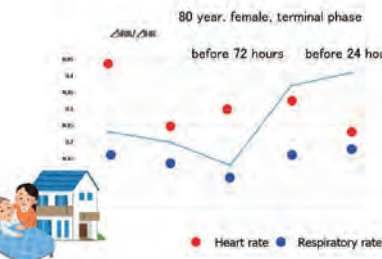


データセンター
広島西医療センター

携帯型体音センサを用いた在宅・難病・重度心身障害者呼吸評価への取り組み
国立病院機構 広島西医療センター 倫理委員会審査 No.14
研究代表者: 中村浩士



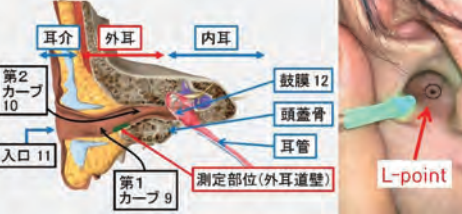
呉工業高等専門学校
Medical Research and Technology Group



80 year, female, terminal phase
before 72 hours before 24 hours

● Heart rate ● Respiratory rate

3. 医工学応用と(医師主導型)医工連携コンソーシアム



耳介 外耳 内耳
第2カーブ 10 鼓膜 12 頭蓋骨 耳管
入口 11 第1カーブ 9 測定部位(外耳道壁) L-point

医藥品・医療機器総合機構(FMIDA)

研究し研究戦略的推進プログラム(岡山大学拠点)

山口大学
工学部
中尾隆光

代表機関
国立病院機構
呉医療センター・中国がんセンター
総合診療科
中村浩士

国立病院機構本部
総合研究センター
臨床研究統括部

山口大学
大学研究推進機構
知的財産センター

広島大学
理学・地域連携センター
知財拠点部門

呉工業高等専門学校
産業研究センター

山口県岩国市
体育協会会長
【副審】中村浩士

山口県萩市
森下町マツシロ
大会実行委員会

一般社団法人
中尾製薬学会
会長: 中尾隆光
理事: 中村浩士

L-point: 深耳動脈と外耳道骨部の交点

◎ 岡山～広島～山口医工連携コンソーシアム

研究シズ: 国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター
〒737-0023 広島県呉市青山町3-1 Tel: 0823-22-3111(ext.7374) Fax: 0823-21-0478
E-mail: nakamura@kure-nh.go.jp URL: http://kure-nh.go.jp/

拠点: 岡山大学病院 新医療研究開発センター
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505
E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryu.hospital.okayama-u.ac.jp/