

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

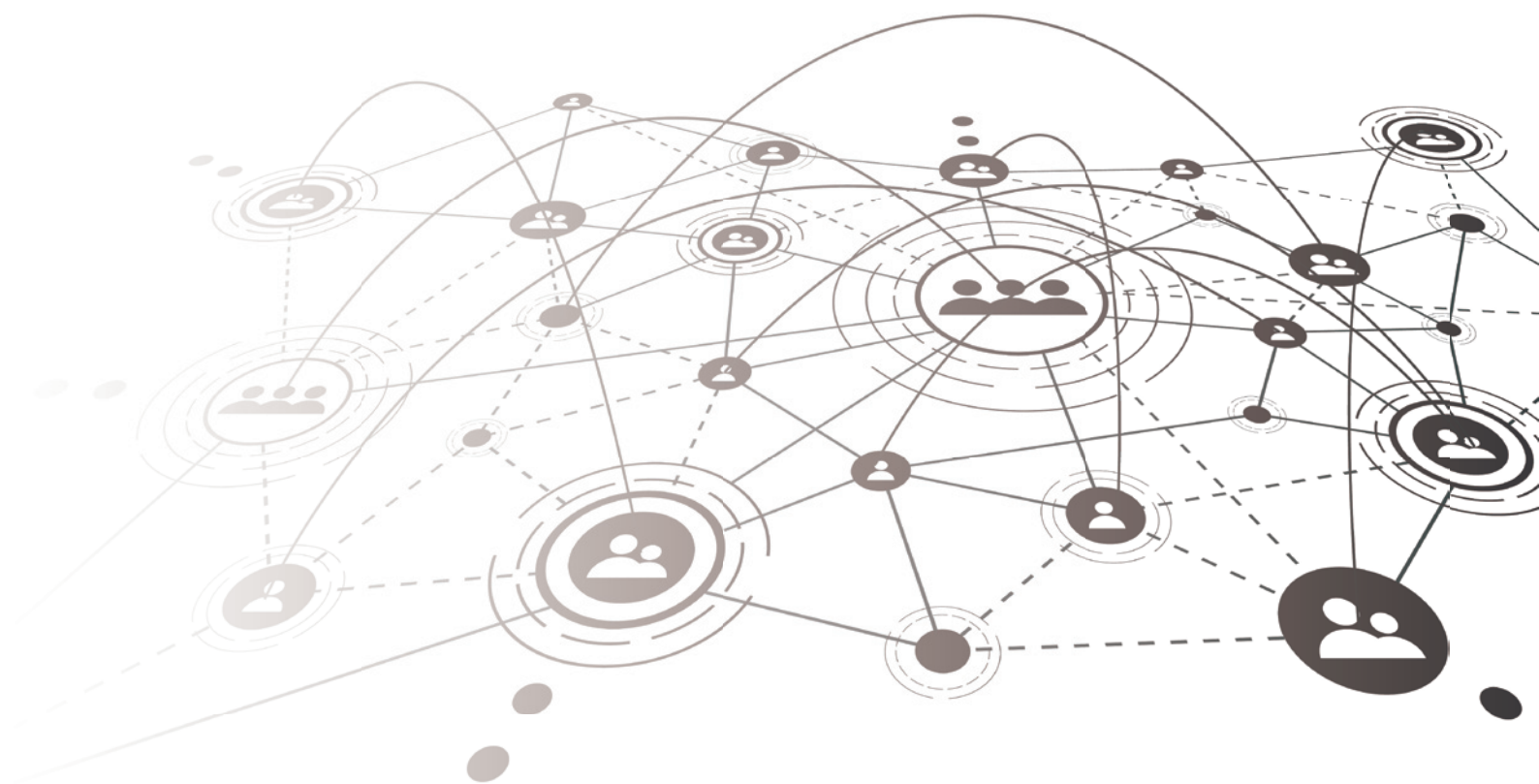
革新的医療技術創出拠点プロジェクト

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

大阪大学 / 大阪大学医学部附属病院



革新的医療技術創出拠点プロジェクト



結節性硬化症の皮膚病変に対する有効で安全性の高い治療薬の開発と実用化

プロジェクト 責任者名	医学研究科 皮膚科学
	講師 金田 眞理

結節性硬化症の治療薬開発

結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変は、結節性硬化症患者に高頻度で出現する病変であり、思春期以降に著明になることが多い。結節性硬化症に伴う顔面の血管線維腫は、病変に伴う出血や二次細菌感染、痛み、機能障害などのため患者に苦痛を与え、整容的な面からは結節性硬化症患者の社会生活のQOLを著しく低下させる。このような結節性硬化症の皮膚病変に対して、安全かつ簡便な治療法を確立することは急務であると考えた。

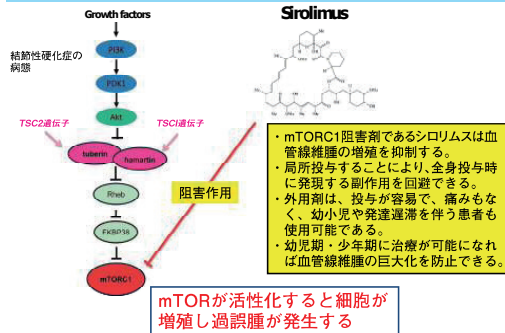
結節性硬化症は、遺伝子TSC1、TSC2の異常により、下流のmTORC1が活性化し、細胞が増殖し全身に過剰腫が生じる疾患である。シロリムス(ラパマイシン)等のmTORC1阻害剤の全身投与で、本症の腫瘍は抑制されるが、全身投与では副作用が憂慮されるので、より安全性の高い治療薬としてmTORC1阻害剤の外用治療薬の開発に着手した。

金田らは大阪大学医学部附属病院薬剤部と共同で、シロリムス外用剤を製造し、この製剤を用いて結節性硬化症の顔面皮膚病変を対象とした医師主導治験を実施した。その後、製薬企業による圏内第III相試験も終了し、2018年3月に承認を取得した。

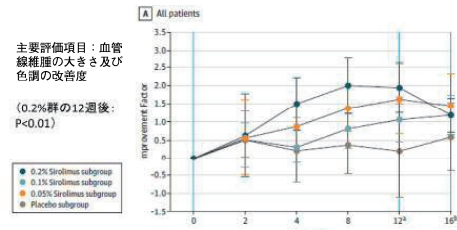
m-TOR阻害薬シロリムス外用剤 第II相医師主導治験の概要

項目	概要
治験責任医師	大阪大学皮膚科 金田眞理
デザイン	プラセボ対象二重盲検比較試験
対象疾患	結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変 (血管線維腫、局面、紅斑、白斑)
治療薬	シロリムスゲル0.05%、0.1%、0.2%およびP
投与量	ゲルとして125mg/50cm ² を基準とする
投与期間	12週間
主要評価項目	血管線維腫の大きさおよび紅色調の改善度
副次評価項目	全般改善度、局面・白斑・紅斑の改善度
試験実施期間	2013年12月～2014年7月
実施医療機関	大阪大学医学部附属病院

結節性硬化症に伴う血管線維腫の新規治療薬の開発



第II相医師主導治験の成績



シロリムス外用剤結節性硬化症開発の経緯

- 2013年10月：第II相医師主導治験の治験届提出
- 2013年12月：治験開始 (第1例目登録)
- 2014年07月：治験終了 (36例の観察期間終了)
- 2015年03月：第II相医師主導治験総括報告書完成
- 2015年07月：第III相企業治験PMDA相談
- 2015年09月：オーファンドラッグ指定申請提出
- 2015年10月：「先駆け審査対象品目」指定
- 2015年10月：第III相企業治験の治験届提出
- 2017年10月：企業による製造販売承認申請
- 2018年03月：承認取得 (引き続き欧米にて開発を予定している)



問い合わせ先 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 06-6210-8289

革新的医療技術創出拠点プロジェクト



化学療法抵抗性のトリプルネガティブ乳癌への新規治療法の開発

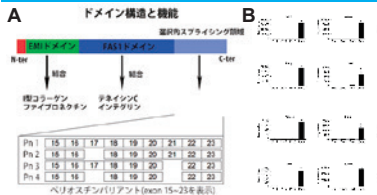
プロジェクト
責任者名

ペリオセラピア株式会社 代表取締役社長
医学研究科 臨床遺伝子治療学/
老年・総合内科学 招聘教授

谷山 義明

背景

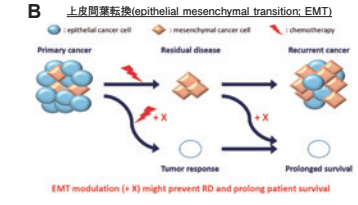
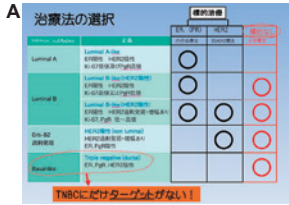
ペリオスチンは様々な組織において、骨組織・筋組織の修復、創傷治癒など、組織が再構成（リモデリング）される際に発現が顕著に亢進される。また近年、各種慢性炎症疾患との関連性についても多くの報告が見られ、心不全を含む繊維性増殖組織の形成、がんの治療抵抗性獲得（浸潤・転移）、肥満細胞を介した気管支喘息などのアレルギー疾患にも関与していることが明らかにされつつある。本研究ではペリオスチンスプライシングアイソフォームをターゲットに、治療抵抗性乳がん、特にトリプルネガティブ乳がん（TNBC）に対する選択性・安全性の高い治療法の確立を目標としている。



~ Perostin ~

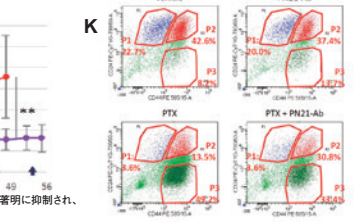
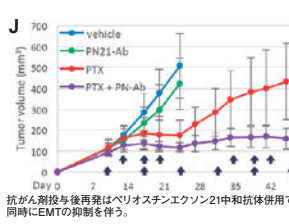
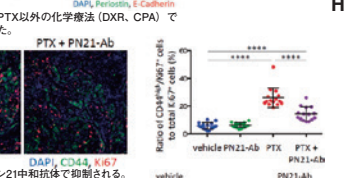
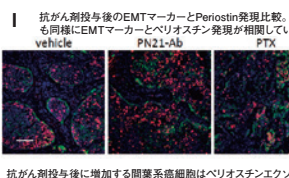
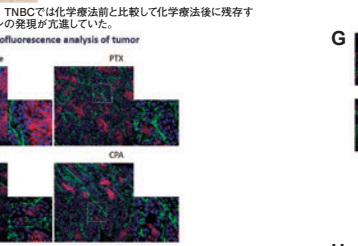
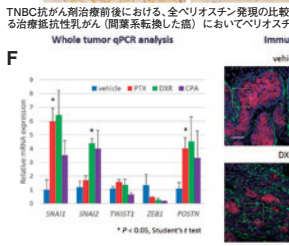
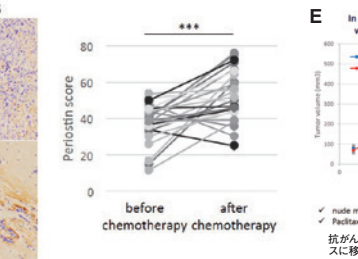
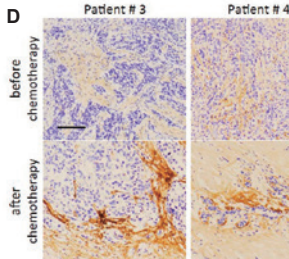
ペリオスチン (Pn) は90kDaの細胞外マトリックスたんぱく質で、胎生期には多くの臓器で発現が認められるが、成体での発現は著しく限局する（骨芽細胞、大動脈弁等）。また成体におけるPnの発現はほとんどがPn variant 4 (Pn4)。
ペリオスチンはEMT/FAS2メインを有し、細胞外基質と結合することにより、細胞外シグナルを伝達する。またC末端側に4つのスプライシングアイソフォームがあり、魚類からヒトに至るまでこのアイソフォームは概ね保存されている。しかしながらこれらのアイソフォームの役割は分かっていない。
我々の研究室ではPn exon 17/21に対する選択的中和抗体、またPn exon 17/21ノックアウトマウスを作成し、ペリオスチンバリエーションの機能を解析している。

トリプルネガティブ乳がん (TNBC)



TNBCは、ER、PR、HER2がすべて陰性であり、内分泌療法や抗HER2療法の効果は期待できない。TNBCは、概して予後が悪く、早期に再発することが知られている。また若い女性に多いことも問題となっている。

化学療法抵抗性（早期再発）獲得メカニズム
抗がん剤治療後に残存する治療抵抗性乳がん（間葉系転換した癌）ではペリオスチンの発現が亢進しており、予後と逆相関する。



抗がん剤治療後に増加する間葉系癌細胞はペリオスチンエクソン21中和抗体で抑制される。

抗がん剤治療後再発はペリオスチンエクソン21中和抗体併用で著明に抑制され、同時にEMTの抑制を伴う。

PTX投与後のペリオスチンバリエーションの変化
乳がん化学療法後、治療抵抗性癌においてペリオスチン（特にエクソン21を含むバリエーション）発現が亢進していた。
ペリオスチンエクソン21中和抗体による、選択的なスプライシングバリエーションの制御が、抗がん剤治療抵抗性獲得を抑制できる可能性がある。
今後は、スプライシングファクターの同定とmRNAの5'末端解析を行い、慢性炎症時に起きるペリオスチンバリエーションスイッチのメカニズムを検討したいと考えている。
また、成体に必要なペリオスチン4を阻害せずに、ペリオスチン1/3を阻害することを目的にexon 17 or 21スキッピング法を確立中である。今後、この中和抗体ではブロックできない細胞内でのペリオスチンの役割を明らかにすると共に、より選択性の高い治療法として疾患への応用を考えている。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト



橋渡し研究事業と創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 BINDSの連携による難治性癌治療創薬研究展開

プロジェクト	薬学研究科
責任者名	教授 辻川 和丈

創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム
Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research

我が国の優れたライフサイエンス研究の成果を医薬品等の実用化につなげることを目的とし、化合物ライブラリー、放射光施設、クライオ電子顕微鏡、次世代シーケンサーなどの大型ファシリティを整備・維持し、積極的な外部開放を行う。また、構造解析、タンパク質生産、ケミカルシークス・リード探索、構造展開、ゲノミクス解析、インシリコスクリーニングなどの技術を有する最先端研究者の支援により、研究者の研究推進を強力にバックアップする仕組みとして創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) が稼働している。大阪大学では薬学研究科創薬サイエンス研究支援拠点がBINDS支援を担当している。

大阪大学独自化合物ライブラリー

共同研究へ発展

- Enamine PDR subset: 2,000
- Spectrum Collection: 2,320
- Drug-like Set: 10,240
- LoPac: 1,280
- FDA-approved Drug Library: 1,134
- OU Original Library: 1,014+α
- Enamine Extra Collection: 539
- Pfizer Drug: 90
- Toxicscreen Stem Cell Toolbox: 80
- Representative Diversity Set: 20,000
- Pharmacological Diversity Set: 20,160
- 製薬企業オリジナル化合物ライブラリー: 66,190
- Total: 125,047



エピトランスクリプトミクス創薬

エピトランスクリプトミクスは、RNAの後天的修飾によるタンパク質の発現制御という新しい研究領域である。RNAはDNAやヒストンタンパク質以上に多様な修飾制御を受けており、それにより成体機能は巧妙に制御されている。このエピトランスクリプトミクスの制御分子として、2-oxoglutarate-Fe(II) oxygenase domainを有し、酸化的脱メチル化機構によりメチル化RNAを脱メチル化するAlkB homolog (ALKBH) 3などのALKBHファミリー分子が、がんを中心とした疾患の治療標的分子となる。

連携

大阪大学未来医療センター【橋渡し研究戦略的推進プログラム】
大阪大学先進的学際研究機構創薬サイエンス部門

大阪大学薬学研究科 創薬サイエンス研究支援拠点
Osaka University School of Pharmaceutical Science, Osaka University

創薬研究支援はこちら
化合物ライブラリーはこちら
創薬研究機器はこちら

AlkB homolog (ALKBH) ファミリー分子

ALKBH1	389 aa
ALKBH2	261 aa
ALKBH3 (PCA-1)	286 aa
ALKBH4	302 aa
ALKBH5	468 aa
ALKBH6	238 aa
ALKBH7	221 aa
ALKBH8	664 aa
FTO (ALKBH9)	506 aa

2-OG, Fe(II)-oxygenase domain | RNA binding motif | Methyltransferase domain | FTO: Fat mass and obesity-associated protein

創薬サイエンス研究支援拠点のHPから、各支援の相談ができます。

創薬センター構造展開ユニット

大阪大学は、これまで最先端研究基盤事業や創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業 (PDIS事業) において化合物ライブラリーやスクリーニング機器を整備し、創薬研究を推進してきた。これらの基盤を再整備し、アカデミア創薬におけるさらなる画期的な創薬研究支援体制を構築し、戦略的イノベーションの創出を目指すために薬学研究科附属化合物ライブラリー・スクリーニングセンターを設置した。当センターは創薬標的分子に関する情報提供やアッセイ系構築、ハイスループットスクリーニング (HTS) 系構築や実施の支援を行っている。また大阪大学独自の化合物ライブラリーを保有しており、HTSのために原価で提供している (プレート代と郵送代のみ実費負担)。また、創薬研究機器を多数設置しており、すべて無償で利用できる。

創薬センター構造展開ユニット

製薬企業からの出向メソッドミストにより、アカデミアの創薬候補シークスに対して得られたヒット化合物から活性向上、物性や薬物動態の改善を指向した構造展開を実施し、ツール化合物または開発候補化合物を創薬する。

創薬センター 薬物動態・安全性試験ユニット

創薬される医薬品候補化合物の有効性を評価する上で、実験動物を用いた吸収、分布、代謝、排泄などの薬物動態 (Pharmacokinetics: PK) 試験と安全性試験は、人を対象とした臨床試験へと展開する上で必須項目である。本ユニットでは大阪府立大学の毒性病理認定資格を有する獣医師との連携により、有望な化合物シークスを見極めるためにこれらの試験を支援する。

ALKBH3とALKBH5の二重酵素阻害剤の開発による first-in-classとなるグリオプラストーマ治療創薬

>N6-methyladenine) に対してALKBH3はtRNA、ALKBH5はmRNAのメチル基を脱メチル化するという特異性を有する。
>ALKBH3酵素活性阻害剤はグリオプラストーマ細胞の増殖を抑制する。
>グリオプラストーマ幹細胞において、ALKBH5のRNA脱メチル化活性は自己複製能の維持に機能する。

高活性ALKBH3/5リコンビナントタンパク質と化合物ライブラリーを用いたハイスループットスクリーニングによる化合物評価 (化合物ライブラリー・スクリーニングセンター)

化合物評価

創薬センター

構造展開 | 臨床標的解析、PDX/PDCの使用

ALKBH3とALKBH5の二重脱メチル化酵素活性阻害剤の誘導体合成と活性評価 | グリオプラストーマ臨床標的解析やグリオプラストーマ幹細胞を用いた化合物評価とPDC取得

問い合わせ先 **薬学研究科創薬サイエンス研究支援拠点** Isc@phs.osaka-u.ac.jp
http://www.phs.osaka-u.ac.jp/souyaku_kyoten/about/

ナローバンドUVB(狭帯域中波紫外線)を発光するLEDを用いたアレルギー性鼻炎の光治療装置の開発

革新的医療技術創出拠点プロジェクト



ナローバンドUVB(狭帯域中波紫外線)を発光するLEDを用いたアレルギー性鼻炎の光治療装置の開発

プロジェクト
責任者名

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 耳鼻咽喉科学

教授 武田 憲昭

対象疾患：アレルギー性鼻炎（花粉症を含む）

ナローバンドUVB(308-313nm)の狭帯域中波紫外線を用いた光治療とは？

ナローバンドUVB光線療法は、乾癬やアトピー性皮膚炎などの皮膚のアレルギー疾患の治療として厚生労働省より**保険診療**として認められている。

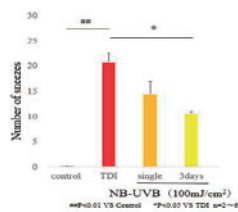
皮膚科でのナローバンドUVB光線療法は蛍光管を用いた装置を用いるため、鼻粘膜の照射は困難で、アレルギー性鼻炎の治療には応用できなかった。

動物モデルを用いたin vivo実験

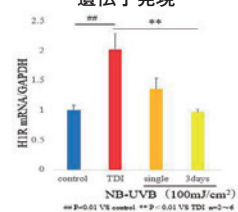
ナローバンドUVBのアレルギー性鼻炎ラットの鼻粘膜への短期間照射が鼻粘膜ヒスタミンH₁受容体発現亢進を抑制し、**鼻炎症状を抑制した**。



くしゃみ回数



鼻粘膜ヒスタミンH₁受容体遺伝子発現

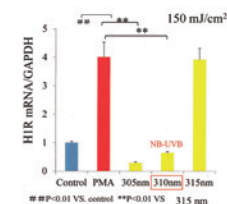


HeLa細胞を用いたin vitro実験

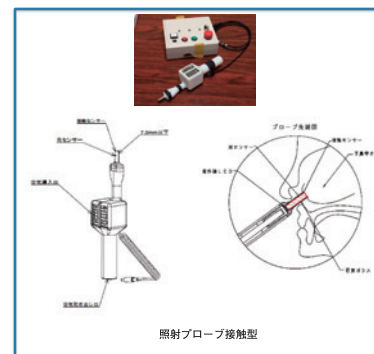
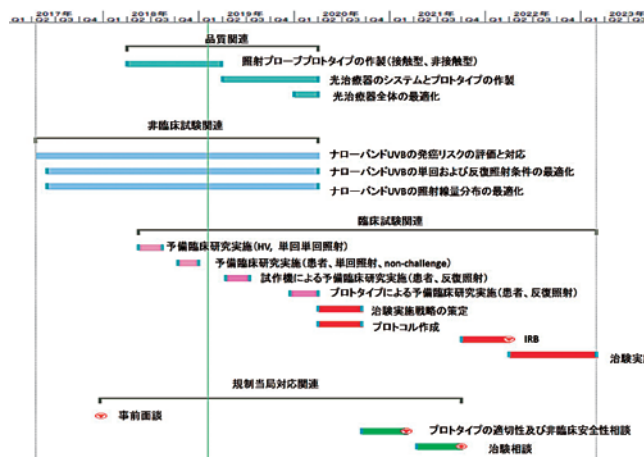
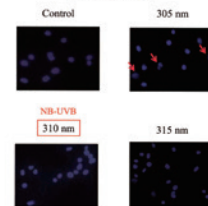
低用量のナローバンドUVBは、波長特異的にヒスタミンH₁受容体遺伝子発現亢進のシグナル伝達経路を一過性に用量依存性に抑制すると考えられ、鼻粘膜に照射することによりアレルギー性鼻炎の**鼻炎症状を抑制できる可能性**が考えられた。

低用量のナローバンドUVBはヒスタミンH₁受容体遺伝子発現亢進を抑制するが、アポトーシスは誘導しない

ヒスタミンH₁受容体遺伝子発現



アポトーシス



問い合わせ先

武田憲昭 徳島大学医学部耳鼻咽喉科 〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15
Tel: 088-633-7169 Fax: 088-633-7170
e-mail: takeda@tokushima-u.ac.jp

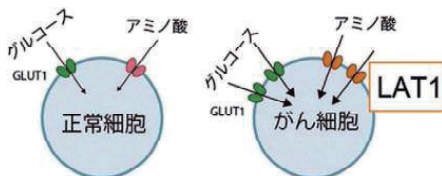
革新的医療技術創出拠点プロジェクト



がん特異的アミノ酸輸送体阻害作用を有する抗がん剤の臨床POC取得

プロジェクト 責任者名	医学部附属病院 消化器内科 教授 竹原 徹郎
----------------	---------------------------

新規作用機序の低分子抗がん薬

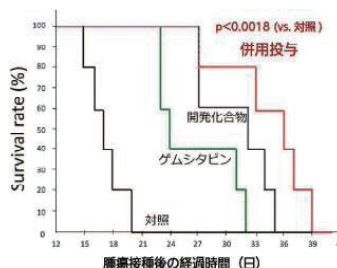


LAT1: L-type amino acid transporter 1

実用化時の製品イメージ

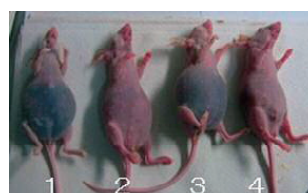
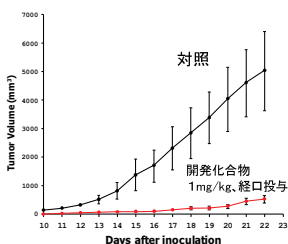
- ・新規作用機序の分子標的薬であり、既存薬とは作用メカニズムの異なる異なる臓器がんに対する“First in class”の抗がん剤。
- ・既存の抗がん剤では有効性を示さない難治性がん患者に対する治療薬。
- ・他剤との併用による相乗効果も期待できる。
- ・経口投与で1日1回服用。
- ・低用量の経口投与で有効であり、副作用が低い。
- ・コンパニオン診断が可能。同一分子を標的としたPET診断により、効果が期待される対象患者を選別でき、高い奏効率が期待できる。

開発化合物は、がん細胞にアミノ酸を供給するトランスポーター（輸送体）LAT1の選択的非競合阻害薬。有効な治療方法の少ない臓器がんをはじめとする難治性がんに対して、治療率、延命率の画期的改善をもたらすものと期待される。各種GLP安全性試験完了。



ヒト臓器がん細胞腹膜播種モデルにおける開発化合物の延命効果と抗がん剤ゲムシタビンとの併用による相乗効果

経口投与（1mg/kg）によるヌードマウスのヒト臓器がん細胞MIAPaCa-2腫瘍の増大抑制効果（他の臓器がん細胞や肺がん細胞由来の腫瘍でも同様の効果を確認）



1.対照 2.開発化合物
3.ゲムシタビン 4.併用投与

医師主導治験

対象疾患 臓器がん患者
治験の目的 標準化学療法に不応・不確かかつ外科的切除不能臓器がん患者に対して、R-OKY-034Fを1日1回連日経口投与し、R-OKY-034Fの用量制限毒性（DLT）の決定と最大耐用量（MTD）の推定を行い、安全性を評価してPhase IIb以降の臨床試験の推奨用量（RD）を決定する。また、予備的に有効性を探索する。
試験デザイン 単施設（大阪大学）、オープンラベル、3+3デザイン
治験薬製造 原薬：神戸天然物化学株式会社 製剤化：スベラファーマ株式会社
連携企業 ジェイファーマ株式会社（Phase III以降を担当）
実施状況 治験計画届が受理され、2019年02月より症例登録を開始

問い合わせ先	大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 原田 秀明 TEL：06-6210-8295 ✉：Hideaki.harada@dmf.med.Osaka-u.ac.jp
--------	---

革新的医療技術創出拠点プロジェクト



RANKL部分ペプチドMHP1を用いた新規脳梗塞治療薬の開発

プロジェクト 責任者名	医学系研究科 健康発達医学講座 寄附講座准教授 島村 宗尚
----------------	----------------------------------

・試験物、開発技術の概要

RANKLの部分ペプチドであるMHP1を開発した。本ペプチドは、ミクログリア、マクロファージにおいて受容体RANKを介して、TLR2、TLR4、TLR7、TLR8のシグナルを抑制するとともに、RANKLによる破骨細胞の活性化を抑制する。さらに、安定化したMHP1としてMHP1-7 (別名MHP1-AcN)を開発し、マウスでは静注および皮下持続投与にて、脳梗塞8時間までの投与にて、TLR関連の炎症性サイトカインの発現を抑制し、治療効果を有する。tPAによる血栓溶解作用には影響することなく、tPAによる脳出血を抑制する (Kurinami, et al. Sci Rep 2016; Shimamura, et al. Bio Med Int 2018; Shimamura, et al. Sci Rep 2018)。また、イミキモド塗布乾癬モデルでの軟膏および皮下投与でも効果を認めており、自己免疫疾患への応用も期待できる。

・対象疾患：脳梗塞、乾癬

・知財権の確保状況：

脳梗塞 各国移行 (EP, US, CA, AU, CN物質特許)
乾癬 PCT出願中 (用途特許)。

・開発のロードマップ

2018年度 サルでの薬効試験、薬物動態試験
2019~2021年度 CMC、非臨床試験
2022年度 医師主導治験開始

・試験物製造、非臨床試験、臨床試験の進捗状況

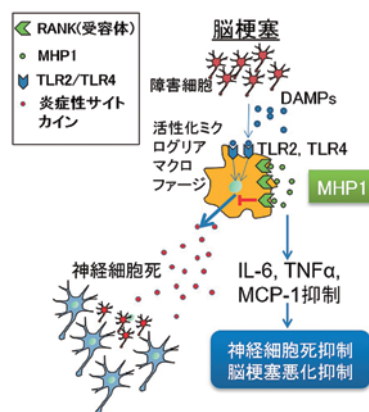
GMPでの試験物製造準備、非臨床試験は2019年度以降に予定。

・治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

脳梗塞急性期 (tPAあるいは血管内治療患者含む) に単剤あるいはエダラボンと併用で投与し、脳梗塞の悪化を抑制する。臨床の現場において、エダラボンの効果は十分ではないため、サルにおけるエダラボンとの比較試験でエダラボンへの優位性を検討中であり、優位性が認められれば、単剤での治療効果が期待できる。

・希望する企業連携

共同研究あるいはライセンスアウトを希望します。



問い合わせ先

大阪大学大学院医学系研究科 健康発達医学講座 島村 宗尚
Tel: 06-6210-8359 FAX: 06-6210-8360 mail: shimamuu@cgt.med.osaka-u.ac.jp

革新的医療技術創出拠点プロジェクト



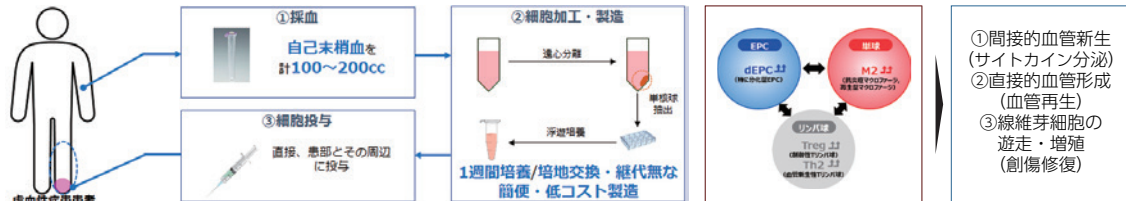
重症下肢虚血潰瘍に対する次世代型血管・組織再生細胞治療の開発

プロジェクト 責任者名	順天堂大学 医学部 形成外科学講座 先任准教授 田中 里佳
----------------	----------------------------------

・MNC-QQ細胞の概要

MNC-QQ細胞は100~200ccの自己末梢血から1週間で簡便・低コストで製造されるヘテロジニアスな細胞集団である。

ヘテロジニアスな細胞集団であるMNC-QQ細胞に想定される作用機序



臨床研究データ：2015年-2017年度AMED再生医療実用化研究事業の下、順天堂大学で臨床研究（合計10症例）を実施。MNC-QQ細胞の単回投与の安全性を確認、全例での痛みの改善、歩行の維持、血流の改善が得られ、全例下肢切断回避されたことから一定の有効性が示唆された。

治療前 [6か月治らない潰瘍] → 治療後 [3か月] → 治療後 [6か月]

【安全性評価】
細胞治療と因果関係のある有害事象は認めず、単回投与の安全性を確認

【有効性評価】
全例で「痛みの改善」、「歩行の維持」、「血流の改善」が得られ、全例とも下肢切断を回避

・MNC-QQ細胞の対象疾患：重症下肢虚血潰瘍

重症下肢虚血 (Critical Limb Ischemia) は虚血による難治性潰瘍を生じた場合には下腿切断を余儀なくされる症例が多い。下肢切断後は5年生存率20%と予後不良な疾患であり患者の生活困難性、医療費負担の軽減、早期の社会復帰にとって下肢切断の有無は大きな分岐点である。

日本国内で約32万人、世界で約2.4億人を本製品の対象患者として見込む

・知財の確保

製品とする細胞群に関する基本特許が米国と日本で成立見込である。周辺技術としては細胞製造プロセス確立において追試を行い出願予定である。

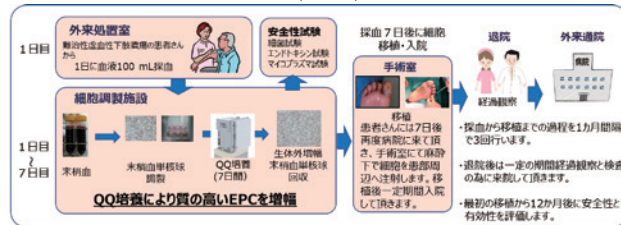
・開発のロードマップ

2021年3月までに日本で治験届を提出することを目指す。その後治験を開始し、2025年の承認申請、2026年の薬事承認を目指す。

・治験に向けたFeasibility Study 臨床研究の進捗状況

さらに高い治療効果が期待できる投与方法を検証した結果、3回投与を決定した。2018年9月より複数回投与自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞 (MNC-QQ) の重症虚血性下肢潰瘍患者を対象とした第1 / 2相臨床研究を治験へのFeasibility Studyとして開始している。

- 【試験デザイン】 オープンラベル、非対照
- 【対象患者】 重症下肢虚血
- 【主要評価項目】 安全性
- 【副次評価項目】 潰瘍完全閉鎖、縮小率、血流改善、重症度改善
- 【移植部位】 下腿～足底 【症例数】 7例
- 【被検者における試験期間】 スクリーニング期：1~3か月、治療期：2か月、観察期：10ヵ月
- 【期間】 2018年9月~2020年03月31日



・競合する治療法と本製品の優位性

世界で重傷虚血下肢に対する開発品は30近く把握・調査しているが、本製品はEPCや遺伝子治療薬と比較すると侵襲性、製造コストや薬剤としてのパワーとして優位であると考えられる。

・希望する企業連携

製造販売導出先企業、海外展開提携企業、MNC-QQ細胞を用いた新規パイプライン開発に係る共同研究

問い合わせ先	順天堂大学 医学部 形成外科学講座 先任准教授 田中 里佳 (rtanaka@juntendo.ac.jp)
--------	---

Arl4c を標的としたがん治療を目的とする新規医薬品の創出

革新的医療技術創出拠点プロジェクト



Arl4cを標的としたがん治療を目的とする新規医薬品の創出

プロジェクト
責任者名

医学系研究科 分子病態生化学

教授 菊池 章

1 研究の背景

- 上皮管腔構造の形成と腫瘍の成長・浸潤の過程の類似性に着目し、腫瘍上皮細胞の3次元培養下で、EGF/Wntの刺激が可能な、管腔構造が形成され、その際に発現し上昇する上皮形質制御因子としてArl4cを抽出した
- Arl4cはヒト大腸がん、膵がん、胆がん組織において腫瘍特異的な高発現が認められている
- Arl4cをノックダウンした肝がん細胞株を皮下皮下移植すると腫瘍形成が抑制された
- Arl4cに対するsiRNAを皮下腫瘍へ局所投与すると腫瘍形成が抑制された
- ヒト肝がん組織の26%でArl4cが高発現している

1) Matsumoto S. et al, EMBO J April, 2014 3) Fujii S. et al, Oncotarget Nov7, 2016 2) Fujii S. et al, Oncogene Dec8, 2014 4) Harada T. et al, Mol Cancer Ther in press

2 Arf-like GTPase 4C (Arl4c)

- Arl4cは3つのサブドメイン、Arfドメイン、GDPドメイン、Arfドメインのサブドメインあり
- N末端がリジン-イソレウチン、C末端がCys/His/Gln/Asp/Asp-配列あり 腫瘍組織では癌への発症が報告
- GTP交換効率が低い、GEFおよびGAPは特定されていない

・結合因子として、
① Arfドメイン (Transferrin receptorの輸送)
② ARNO (Arf GEF ARNOの細胞膜への移行促進)
・KDYマウスの報告なし、癌発症およびがんでの機能不明

・上皮形態形成とがんにおいて、WntはEGF/Ras経路の下流で発現し、RacとRhoの活性を調節して細胞運動を促進し、VAPBとの相互作用を促進して細胞運動を制御する

3 Arl4cはヒト肝がん組織で高発現し予後不良と相関する

Human hepatocellular carcinoma

Chronicopathological factors	Arl4c	P value
Vascular invasion	High	0.006
Positive	25 (81%)	42 (98.1%)
Negative	16	24
Histologic differentiation degree	High	0.018
poorly	15 (38.6%)	22 (50.9%)
well/moderately	29	34

再発生存期間
P=0.022
Arl4c (+)
Arl4c (-)

4 研究の背景

Arl4cを標的としたがん創薬戦略

Arl4cは腫瘍内タンパク質として「Undraggable」

抗腫瘍薬 低分子医薬

創薬目的であればArl4cを標的とするがん創薬は非現実的であることが判明

ただし、血中安定性や細胞移行性が低く、腫瘍薬は有効である

全身(血中)投与可能な(DDS不要)創薬目的アンチセンス医薬品(ASO)の開発

上皮がん創薬に有効なASOの開発

創薬目的ASOの開発

創薬目的ASOの開発

5 アンチセンスの設計

ターゲットのmRNA (ヒトArl4c)

5' - GACCTGTGAGGCTCCGAGCGGACAGCGACCTCCCGGGGAGGCC
CGGCTCCGGGAGCGGAGCGGAGCGGAGCGGAGCGGAGCGGAGCGG
CGCTCCGAGCGGACAGCGGAGCGGCGGGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG
.....3'

創薬目的ASOの開発

創薬目的ASOの開発

創薬目的ASOの開発

6 Arl4c ASOの一次スクリーニング

Arl4cに対する15mer ASOを38種類合成し、Arl4cを高発現する肝がん細胞株A549細胞におけるノックダウン効率を検討し、ノックダウン効率の高い7種類のASOを見出した。

7 Arl4c ASOの最適化

3種類のArl4c ASOについて、長さ4mer延長した19mer ASOを合成し、ノックダウン効率の高い種類のASOを見出した。

8 Arl4c ASOによる肝がん細胞の増殖と運動の抑制

Arl4c ASO-1316, ASO-3233はin vitroで肝がん細胞株HLEの増殖と運動を抑制した。

9 原発性肝がんモデルへのArl4c ASOの皮下投与

Arl4c ASO-1316投与群は肝腫瘍形成が抑制されていた。一方、Arl4c ASO-3233投与群は肝腫瘍形成が抑制されなかった。

10 転移性肝がんモデルへのArl4c ASOの皮下投与

Arl4c ASO-1316投与群は肝腫瘍形成が抑制されていた。一方、Arl4c ASO-3233投与群は肝腫瘍形成が抑制されなかった。

11 基礎～非臨床～臨床～実用化のロードマップ

2016 2017 2018 2019 2022 2030

12 本発明の概要

Arl4cを標的としたがん創薬戦略

創薬目的ASOの開発

創薬目的ASOの開発

創薬目的ASOの開発

問い合わせ先

大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター
AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム大阪大学拠点TR事務局/シーズ開発支援事務局
TEL : 06-6210-8291 E-mail: support@dmi.med.osaka-u.ac.jp



大阪大学の ARO 機能強化に向けて
ネットワーク化による機能強化

革新的医療技術
創出拠点プロジェクト



大阪大学医学部附属病院未来医療開発部
未来医療センター

Medical Center for Translational Research, Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital

未来医療センターは、アカデミア創薬(または医療技術開発)に求められる「使命」と「存在意義」を認識し、多分野多領域に渡る研究シーズの医療分野における実用化を目指す「橋渡し研究」支援を行なっています。広く国民や世界の人々に「より良い医療」をスピーディーかつ効率的に届けることができるよう、基礎研究の段階から非臨床研究、臨床研究、産業化を一貫してサポートを行なっています。

また、これらによる研究開発支援を通じ、止まる事のない社会の変化や科学技術の発展により有為な若輩たる「未来の医療のカチ」を見出し、国内外の研究開発機関との連携を進め、さらには新たな技術分野や学術領域との融合あるいはネットワーク形成を自己創発的に進めたいと考えています。

シーズ探索、マネジメント・ネットワーク活用

ACT Japanによる橋渡し研究連携

協定機関リスト

- 京都山崎立派大学
- 慶応義塾大学
- 東京大学
- 大阪大学
- 大阪府立大学
- 愛知県立大学
- 滋賀県立大学
- 奈良県立大学
- 奈良県立医科大学
- 奈良県立女子大学
- 奈良県立女子短期大学
- 奈良県立女子短期大学
- 奈良県立女子短期大学
- 奈良県立女子短期大学

実務者会議の元にWGの設置が決定
①シーズ探索、②臨床研究相互支援、③コミュニケーション

近隣拠点との連携推進(京都、岡山)

再生医療等技術の研究開発支援体制

大阪大学 橋渡し研究シーズの実用例

T11: 早期発見重点 (C23): 重症心不全に対する自己骨格筋骨幹細胞シート移植治療

C27: カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨適合プレートを用いた上肢骨変形矯正

骨格筋骨幹細胞シート

上肢カスタムメイド手術ガイド(個人ナカカマズ) (個人)

上肢カスタムメイドプレート(個人ナカカマズ) (個人)

C10: ライマイシン外用剤による髄膜性硬化症皮膚病変治療

慢性硬化症の皮膚病変増大を抑制する
mTOR阻害剤ゲムにより全身投与の副作用を軽減
骨少骨質治療薬をアカデミアから企業に橋渡した成功例

院内製剤による臨床研究
院内製剤(医薬品)の承認による臨床研究
先駆け審査指定制度医薬品第1号(2015年10月)
骨少骨質治療薬(2015年12月)
全身投与(後発品)
企業により承認(2017年10月)

ライマイシンの2% (シロベキアール)

承認(2016年1月25日)、夜間投与(2016年5月22日)

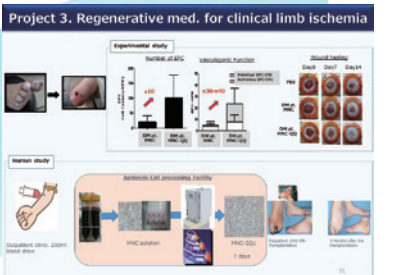
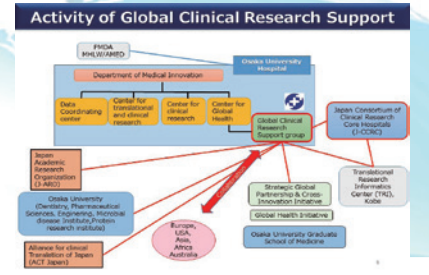
国際医療センター Center for Global Health of Osaka University Hospital



Global clinical projects

As of August 2018

	Internal project			External project			
	Drug	Device	Regenerative med.	Drug	Device	Regenerative med.	Surgical technique
Infectious Dis.	1			3			
Cardio-cerebrovascular Dis.	1			1			1
Malignancy				1	1		
Orthopedic surgery		2					
Surgery							1
Others	1			1			



大阪大学のARO機能強化に向けて 拠点としての機能強化



大阪大学のARO機能強化に向けて 拠点としての機能強化

革新的医療技術
創出拠点プロジェクト



臨床研究センター

Academic Clinical Research Center
of Osaka University Hospital

「臨床研究センター」は、4グループで構成され、それぞれがシームレスに連携をとって高品質な治験・臨床研究の支援を実現しています。いかなる研究も「被験者保護」を最優先とする、平成30年春に施行された「臨床研究法」等、進化する規制に準拠した「高度な研究実施体制」を構築する、その両輪の基盤の上で、多くの治験・臨床研究が実施され、研究結果がいち早く患者さんに還元されるよう支援を行っています。また、臨床研究中核病院として中心的役割を担い、他の医療機関と連携して国際水準の臨床研究等の実施を推進し、臨床研究に携わる人材の教育、育成、e-learning (CROCO)の開発等に取り組んでいます。

臨床試験管理グループ

臨床試験管理グループは、臨床研究の円滑な実施のため、治験・自主臨床研究・再生医療に関する倫理審査委員会の申請手続きの窓口として、事務局業務を行っています。阪大病院の実績は、治験・臨床研究ともに日本でトップクラスであり、企業治験は医師主導治験を含め、平成29年度277件を実施しています。



年々増加傾向にあり、幅広くほぼ全科において実績があることも、本院の特徴です。審査体制の強化、学外施設で実施する研究の審査を受け入れる委員会のセントラリ化、大阪市内の治験活性化、リモートSDVの推進、委員会資料の電子化等、様々な取り組みを行っています。



CRCグループ

CRC(臨床研究コーディネーター)グループは、企業・医師主導治験、臨床研究へのCRC業務支援を、SMO(治験施設支援機関)所属のCRCと協力して実施しています。CRCは協力いただいている被験者に寄り添い、安全に安心して治験・臨床研究に参加できるようにサポートしています。「臨床研究法」の施行に伴い、臨床研究に対してより充実、拡大したCRC支援が求められています。



また、次世代への啓発として、大阪大学や近隣大学の薬学生に対し、学生研修を実施し、初級者・上級者CRC向けCRC養成研修など、CRC教育に積極的に取り組んでいます。



臨床研究やCRC業務等に対して、一般の人々にはまだまだ認知度が低いという現実から、新聞記事への取材協力、CRCの公式PR動画の作成、治験キャンペーンなど、外部に向けての広報、啓発活動情報発信の取り組みをはじめました。

モニタリンググループ

モニタリンググループでは、学内外の研究者に対する研究支援として、確かな品質のモニタリングを提供しています。医師主導治験、再生医療等臨床研究、先進医療は、患者申出療養、研究者主導臨床研究等で求められる品質管理を、専門性の高いモニタリング教育を受けたモニターが実施しています。

モニタリング体制

- 治験・臨床研究のモニタリング業務
- モニタリング業務の標準化
- モニタリング業務の効率化
- モニタリング業務の透明化
- モニタリング業務の連携
- モニタリング業務の向上

また、学内外でモニタリング講習会を積極的に開催、e-learning講習会のシステムを構築して幅広い研修環境を研究者に提供し、臨床研究の品質の向上に貢献しています。

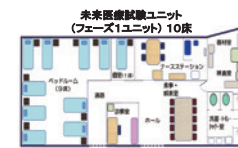
【平成30年度 受託件数】	件数
治験	8
先進医療	2
再生医療	2
その他	9
合計	21

CTU管理グループ

CTU(Clinical Trial Unit)管理グループは、健康人・被験者の安全性を確保し、精度の高い早期・探索的臨床試験を実施するための「未来医療試験ユニット(フェーズIユニット)」10床を運営管理しています。2013年度よりユニットを稼働し、First in Human試験等の「スクリーニング～入院～治験薬投与～事後観察」まで、一貫したサポートを行っています。

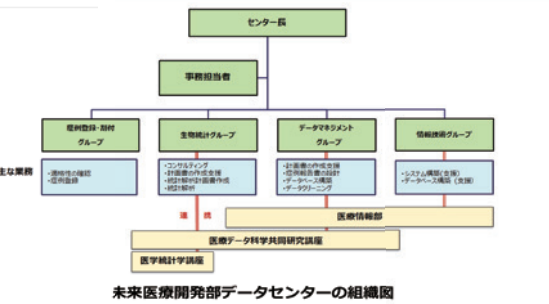


H30年度までに、企業治験3件、医師主導治験2件、臨床研究2件の実施実績があります。特に、院内の施設で標識合成した治験薬を製造し、投与後PET検査を行う、PETマイクロドーズ試験が本院にて2件実施されました。研究者の試験立案時から、ユニットを利用した試験の実施に向けて、相談対応を行っています。



データセンター Data Coordinating Center of Osaka University Hospital

- ### 1. 未来医療開発部データセンターのご紹介
- 未来医療開発部データセンターは、「アカデミアのデータセンター」としての強み・特色を生かして、以下の活動を積極的に推進しています。
- 革新的新規医療技術の実用化開発支援を行いTRを推進
 - 臨床研究中核病院のデータセンターとして、他医療機関との連携を一層強化するための、EDCを用いた多施設共同試験の支援の推進
 - 研究活動の一環として、臨床研究データの品質確保及び統計解析に関する新しい方法論の確立と実践及び臨床研究データを活用した研究者との共同研究の推進
 - 教育・人材育成の一環として、学内外を問わず生物統計家やデータマネージャーの育成支援や学部学生の教育への取り組みの推進



2. ご提供しているEDCシステム

臨床研究の特徴や要求品質レベル、研究者の先生方のニーズに応じて、3種類のEDCシステムから最適なシステムを選択可能な体制を構築しています。

① DATATRAKONE

DATATRAKONEは、米国DATATRAK社が開発したEDCシステムで、CSVが実施されGCPに準拠したシステムです。

② CDCS

CDCSは、大阪大学医学部附属病院医療情報部が開発したEDCシステムで、電子カルテと連携し、研究者が電子症例報告書の作成を半自動で行うことができるシステムです。

③ REDCap

REDCapは、研究者自らが比較的容易に構築できる、米国Vanderbilt大学が開発したEDCシステムです。

3. 活動実績

2018年支援業務別支援件数	継続	新規	合計
症例登録・割り付け	23	7	30
データマネジメント	20	8	28
統計解析	15	5	20
プロトコル作成支援のみ*	2	0	2
統計・データマネジメントコンサルテーション			90

*業務支援研究を除く

2018年支援件数	治験	先進	再生医療	上記以外の介入研究	観察研究	合計
	6	5	8	13	3	35

◆ 手順書整備や研修実施によるQMS体制整備

◆ EDCのインハウスでの構築体制を確立

◆ 2018年は治験6を含む35研究の支援実施

◆ 現在までの累計は120研究を支援

業務 研究 教育

◆ 「CDISC適合研究計画書策定支援ツール」の共同研究

◆ 各種学会(臨床試験学会・SCDM等)発表

◆ 統計・データマネジメントの講義・実習(医学科・保健学科、薬学部Pharm.Dコース)

◆ AMEDデータマネージャー養成研修を主催

◆ 研究者対象の講義やCROCO(e-learning)実施