

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

令和二年度 成果報告会

5年間のあゆみ、そしてその先へ

ポスター集

開催日

2021年3月4日(木)13:00～18:00

2021年3月5日(金)10:00～17:00

開催形式

WEB開催



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

令和二年度 成果報告会

5年間のおゆみ、そしてその先へ

ポスター集

目次

北海道大学(分担機関:札幌医科大学、旭川医科大学)／北海道大学病院

北海道大学におけるシーズ育成の取り組み 2

遺伝学に立脚した新規膵臓がん薬物組み合わせ療法の開発 4

DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡自己抗体の新規同定法開発 5

動く腫瘍の形を正確にとらえて治療が可能な陽子線治療システムの開発と薬事承認取得 6

プロテオーム解析を用いて発見した平滑筋肉腫の新規バイオマーカー探索 7

静電容量型センサ素子を用いた関節不安定性定量評価装置の開発 8

炎症性腸疾患に対する臍帯由来間葉系幹細胞と細胞ファイバ技術を組み合わせた
新規細胞治療法の開発 9

東北大学／東北大学病院

CRIETOの役割と実績 12

医工連携を基盤としたオープンイノベーションプラットフォームの構築 15

臨床試験終了後から承認取得までのシーズ 16

マッチング希望シーズ 20

アカデミック・サイエンス・ユニット(ASU)の取り組みと成果 24

オープン・イノベーションに向けた取り組み(HUBとしての東京分室の役割) 25

臨床研究・治験推進ネットワークの取り組み 26

臨床試験データセンターの取り組み 27

筑波大学

筑波大学つくば臨床医学研究開発機構拠点紹介 30

Research Studioの紹介 31

NO徐放性固体材料を用いたディスポーザブルNO吸入器の開発 32

がん悪性形質を左右するエストロゲン受容体新規リン酸化部位に着目した
予後予測バイオマーカーの開発 33

超高圧処理により脱細胞化した透明豚角膜由来角膜実質再生足場の開発 34

オリジナルな創薬標的分子をターゲットとした新規抗うつ薬・抗不安薬の創出 35

SOAT2選択的阻害剤による新規酸性リパーゼ欠損症治療薬の開発 36

脳および肝臓に高効率に移行可能なニーマン・ピック病 C 型治療薬の開発 37

新規慢性腎臓病治療薬の開発 38

精神疾患の認知機能障害に対するエピゲノム治療薬の開発 39

完全人工合成糖脂質を応用した新規癌免疫治療薬の開発 40

脳波による問診支援装置の実用化検討 41

早期消化管がん除去部の治癒を促進する噴霧型接着性粒子の開発 42

国立がん研究センター東病院

医師主導治験支援体制	44
TR支援体制	45
臨床研究法に基づく臨床試験の支援体制	46
シーズ開発支援体制	47
医療機器開発支援体制	48
QMS体制	
CAPAのトラッキング	49

千葉大学医学部附属病院

革新的医療技術創出への取り組み(1)	52
革新的医療技術創出への取り組み(2)	53
無症状及び軽症COVID-19患者に対するネルフィナビルの有効性及び安全性を探索するランダム化非盲検並行群間比較試験	54
家族性LCAT欠損症患者を対象としたLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床試験	55
続発性(二次性)リンパ浮腫患者を対象としたICG蛍光リンパ管造影によるリンパ浮腫診断・治療の有効性及び安全性を評価する単群オープン試験	56
重粒子治療:局所進行膀胱癌、直腸癌術後再発、高リスク前立腺癌	57
iPS-NKT細胞を用いたがん免疫療法	58
子宮内膜異形増殖症・子宮体癌に対するメドロキシプロゲステロンとメトホルミンの併用妊孕性温存療法の用量反応性試験	59
網膜および視神経疾患患者に対する経皮膚電気刺激治療の実用化研究	60

東京大学／東京大学医学部附属病院

拠点紹介	62
外科手術低侵襲化のための術中核医学診断	64
難治がん治療薬としてのグアニン四重鎖リガンドの開発	65
生体に安全な浸透圧性と粘弾性を両立させた新規合成医用材料の開発	66
再生医療の実業化を可能とする低コスト製造技術	67
遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんのウイルス療法の発展的臨床開発	68
カチオン化ナノゲル型肺炎球菌経鼻ワクチン開発	69
第二世代遺伝子改変腫瘍溶解性コクサッキーウイルス療法の実用化に向けた非臨床試験	70
臍帯由来細胞を用いた治療開発	71
難治性急性骨髄性白血病に対するWT1発現人工アジュバントベクター細胞の臨床治験(First-in-Human trial)	72

慶應義塾大学／慶應義塾大学病院

慶應ARO拠点の特色と取り組み	74
首都圏ARコンソーシアム(MARC: Metropolitan Academic Research Consortium)の取り組み	75
筋指向性AAV中空粒子と核酸医薬の複合体による筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療	76
視覚再生遺伝子治療薬の研究開発	77
高精細MRリンパシステムイメージングを可能にする新規ナノ粒子造影剤の開発	78
インプラント人工腎臓を用いたハイブリッド腎代替療法の研究開発	79
椎間板変性症に対する再生医療の実用化を目指した同種髄核細胞製品の研究開発	80
遺伝性疾患・神経線維腫症2型に対する革新的治療法(新規免疫療法)の開発	81
ヒトリコンビナントMMP-7(KTP-001)を用いた腰椎椎間板ヘルニアに対する医師主導治験	82
核内移行する抗体へのRNAポリメラーゼII阻害分子の結合によるがん分子標的療法の開発	83

国立がん研究センター中央病院

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援体制	86
NCCオンコパネルの開発と先進医療	87
ゲノム医療のアンメットニーズに応える患者申出療養:受け皿試験	88
希少がんに対するMASTER KEY Project	89
アジア地域と連携した 国際共同研究の推進(ATLASプロジェクト)	90
JCOGの活動実績と変革	91
再発/治療抵抗性節外性NK/T細胞リンパ腫-鼻型に対するアテゾリズマブの第II相医師主導治験	92
小児・AYA悪性固形腫瘍に対するEZH1/2阻害薬DS-3201bの第I相試験(医師主導治験)	93
切除不能胞巣状軟部肉腫に対するアテゾリズマブ療法の多施設共同第II相医師主導治験	94

名古屋大学／名古屋大学医学部附属病院

革新的医療技術創出拠点 名古屋大学の取り組み	96
次世代AI技術を用いたリアルタイム音声障害診断システムに関する研究開発	97
骨腫瘍切除後の再建のためのカスタムメイドインプラントの研究開発	98
胃癌腹膜播種に特化したアンチセンス核酸医薬開発	99
Muse細胞を用いた周産期脳障害の新規治療法開発～探索的臨床試験(医師主導治験)～	100
デスモイド型線維腫症に対するオーラノフィンの有効性及び安全性に関する医師主導治験	101
静脈麻酔薬自動調節ソフトウェアの開発	102
拡張型心筋症に対するテイラーメイド方式心臓形状矯正ネットの医師主導治験	103
癌間質特性HER1/4の本質的制御によるびまん性胃癌の革新的標的治療薬の開発	104
検出困難とされる病原体を特定するNanoSuitイムノクロマトキットの開発	105
合成エラスチンを用いた小口径再生型人工血管の創製と応用研究	106

京都大学／京都大学医学部附属病院

シーズ・ニーズマッチング	108
異分野融合型シーズの発掘と育成	109
実用化されたシーズおよび支援の実績1、2	110
直径1ミリ程度の超早期がん・神経変性などの生体微細病変のリアルタイム光バイオプシを可能とする、生体染色とレーザー顕微内視鏡を用いた迅速画像診断技術の開発	112
近距離無線技術を用いた微小肺癌術中標識デバイスの開発と上市	113
次世代の腫瘍溶解性ウイルス・免疫遺伝子治療の実用化への非臨床・臨床開発	114
バイオ3Dプリンタにより作製した三次元神経導管を用いた革新的末梢神経再生法の臨床開発	115
世界初のプロジェクションマッピング技術を応用した手術ガイドシステム 「-Medical Imaging Projection System- MIPS (ミップス)」	116
偽エクソン化抑制化合物による心ファブリー病の根治・予防を可能とする治療薬の創製	117
人工コラーゲン様ポリペプチドを用いた黄斑円孔治療用デバイス開発	118

大阪大学／大阪大学医学部附属病院

大阪大学の橋渡し研究・臨床研究推進基盤と実績	120
腸管免疫を利用した経口がんワクチンの開発	122
新規神経保護再生ナノファイバーシートによる末梢神経再生	124
抗CKAP4抗体を用いた新規がん治療法開発	126
ヒト弾性軟骨デバイスを用いた頭頸部弾性軟骨欠損疾患に対する新規治療法の開発	128
TRPC3/6を標的とした革新的肺動脈性肺高血圧症治療薬の開発	130
感覚刺激による潜在的な生命保護作用誘導技術「感覚創薬」による敗血症治療薬の開発	132
骨髄間葉系幹細胞動員活性に基づく表皮水疱症治療薬開発	135
脳卒中後の機能回復を促進するNIRS-ニューロリハシステムの開発	137
「痛い」が誰でも分かるように 痛みモニタリングシステムで痛みの未来を変える	139
角膜上皮幹細胞疲弊症に対する他家IPS細胞由来角膜上皮細胞シートのfirst-in-human 臨床研究	141
難治性甲状腺がんに対する新規アルファ線治療薬アスタチン:医師主導治験に向けて	144
新型コロナウイルスに対するワクチン開発	147

岡山大学／岡山大学病院

岡山大学病院における特定臨床研究支援体制	150
利用しやすいバイオバンクに向けた取り組みと成果	151
中国・四国TR 連絡会におけるワーキンググループの設置について	152
Amazon Web Serviceを利用したREDCap導入	153
岡山医療連携推進協議会治験ネットワークの運営状況について	154
重症低ホスファターゼ症小児患者を対象とした高純度間葉系幹細胞(REC-01)移植の安全性及び有効性を検討する臨床第I/IIa相医師主導治験(FIH試験)	155
がん化学療法に伴う口腔粘膜炎の疼痛緩和・発症制御を目指す新規口腔粘膜保護材の開発	156
自己脂肪組織より精製した脂肪由来幹細胞から製造したinsulin producing cell自家移植による次世代の1型糖尿病治療法確立に関する研究開発	157
抗インテグリン $\alpha 8\beta 1$ ヒト化抗体の組織線維化抑制作用とメカニズム	158

九州大学／九州大学病院

ARO機能分類に基づいたマッチングツール:ARO機能推進事業	160
プラスチック抗体を用いた細菌感染症の制御と治療法の開発	161
変形性関節症に対する新規関節内投与治療薬の開発	162
肺高血圧症の右心室リモデリングに対する治療戦略決定のための全自動画像解析	163
プリオン病治療のための蛋白構造を安定化させる低分子化合物の開発	164
炎症性腸疾患腸狭窄治療薬の創製	165
抗細胞死・抗線維化・再生誘導の革新作用で難治性疾患治療のHB-EGF蛋白医薬品の実用化開発	166
リボソームタンパク質を標的としP53経路を活性化する癌分子標的治療薬の創生	167
ムコリピンを標的としたがん予防薬の開発	168
独自に発見した全く新しいphenotypeのNK細胞を用いた養子免疫技術の開発	169
糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療の臨床性能試験	170

厚生労働省(臨床研究総合促進事業)

先進医療等実用化促進プログラム	
先進医療Bにかかる相談窓口の運営と人材育成の取り組み	172
臨床研究・治験従事者等に対する研修プログラム	
臨床研究の促進に係る人材育成に関する取り組み	173

拠点名

北海道大学

(分担機関：札幌医科大学、旭川医科大学)

北海道大学病院

北海道大学におけるシーズ育成の取り組み

遺伝学に立脚した新規膵臓がん薬物組み合わせ療法の開発

DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡自己抗体の新規同定法開発

動く腫瘍の形を正確にとらえて治療が可能な
陽子線治療システムの開発と薬事承認取得

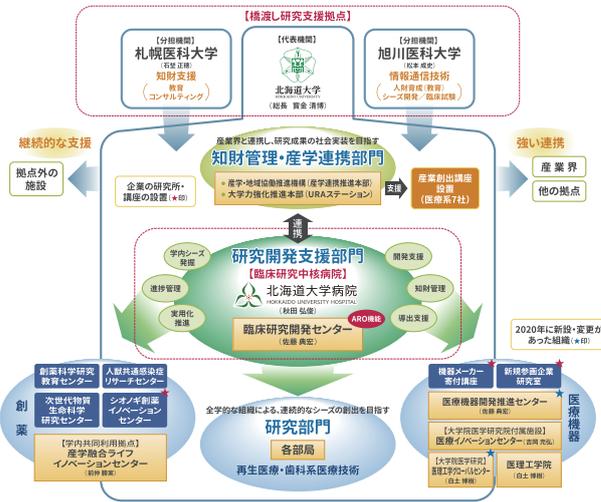
プロテオーム解析を用いて発見した平滑筋肉腫の
新規バイオマーカー探索

静電容量型センサ素子を用いた関節不安定性定量評価装置の開発

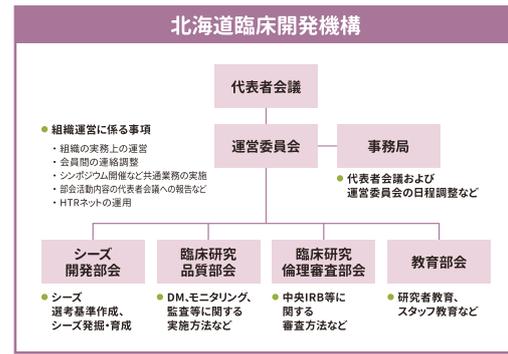
炎症性腸疾患に対する臍帯由来間葉系幹細胞と
細胞ファイバ技術を組み合わせた新規細胞治療法の開発

北海道大学におけるシーズ育成の取り組み① 実施体制と支援機能

北海道大学(代表機関)と札幌医科大学、旭川医科大学(分担機関)の体制と各大学の特徴



本事業は、北海道大学を代表機関、札幌医科大学、旭川医科大学を分担機関として、代表機関、分担機関それぞれの特色ある取り組みを明確化し、3大学の協調の下に推進している。



北海道大学	<ul style="list-style-type: none"> ● 代表機関として各種ARO機能を整備し北海道大学病院臨床研究開発センターが運営を担当している。 ● 臨床研究開発センターが中心となり同一法人内の知財管理・産学連携部門やURASTATIONと連携し、新規医療技術開発を目指す北海道大学内の各部局、拠点内の分担機関、および拠点外の種々の機関・部局とも連携している。 ● 北海道大学病院は、臨床研究中核病院として承認され、橋渡し研究支援機能と臨床研究中核病院としての両支援機能を提供している。
札幌医科大学	<ul style="list-style-type: none"> ● アカデミア知財の企業導出に向けた推進活動を行うとともに、AMED知財部と連携して、拠点内外での知財戦略、知財教育サポート活動を展開している。
旭川医科大学	<ul style="list-style-type: none"> ● 病院間医療情報ICT技術 (Information and Communication Technology) に基づく『シーズ開発』と『臨床試験』を加速させるための機能整備を担当している。

支援機能

新規医薬品・医療機器の開発から最適治療の確立まで

非臨床試験から臨床研究まで
一貫した支援を通じて明日の医療を創出します

- 機能① 大学発の有望な基礎研究成果の臨床研究・治験への橋渡し
- 機能② 新規医薬品・医療機器開発再生医療・細胞治療の推進
- 機能③ 難治性疾患・小児疾患の治療法開発未承認薬等の適応拡大
- 機能④ 市販医薬品等による最適治療のガイドライン策定への貢献



【提供可能な施設】

Bio Bank	Cell Processing Center	Phase I unit
<p>実績</p> <p>臨床研究 48件 (企業案件: 12件 ベンチャー案件: 4件を含む)</p>	<p>実績 (2017~2020年度)</p> <p>医師主導治験 4件 臨床研究 1件 企業治験 9件</p>	<p>実績 (2017~2020年度)</p> <p>医師主導治験 2件 特定臨床研究 1件 企業治験 1件</p>

【ベンチャー支援】

北海道大学病院 医療系ベンチャー支援

- 医療系ベンチャーへの研究開発支援、開発薬事支援
- 医療系ベンチャー創業に関する相談・支援
- ジャパンヘルスケアベンチャーサミットを初めとする学会・イベントへの出席による広報活動

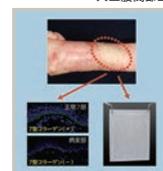


北海道大学におけるシーズ育成の取り組み② 薬事承認実績と人材育成実績



平成23～令和2年度 薬事承認実績

管理番号	プロジェクトテーマ名 試験物/技術名(名称)	薬事承認日
C05	低侵襲手術支援システムの実用化開発と臨床研究(浜松医大と連携) 内視鏡手術ナビゲーター(NH-Y100)	H24.3.5 承認
北大 TR06	画像融合放射線治療技術の開発 金マーカ刺入キット(iGold)	H24.4.26 承認 H31.4.3 一変
	画像融合放射線治療技術の開発 X線治療装置用動体追跡装置(SyncTraX)	H25.3.22 承認
C04	動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得 動体追跡陽子線治療装置(PROBEAT-RT)	H26.8.14 承認
	動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得 コーンビームCT拡張機能	H27.3.30 承認
B28	空中超音波ドプラシステムを用いた新規尿流測定装置の実用化 尿流測定装置(ドッピー)	H27.7.16 届出
C04	動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得 動体追跡用飛程補償アタッチメント(短飛程治療用器具)	H27.9.17 承認
C03	新規人工手関節の開発と臨床応用 人工手関節(DARTS)	H28.10.25 承認
C05	早期薬事承認取得に向けたゆるむ事のない新規人工股関節医師主導治験の加速化 人工股関節(AMU001)	H29.5.30 承認
C04	動体追跡陽子線治療システム Real Time Gating System for Proton Beam Therapy System (Real Time Gating System for Proton Beam Therapy System)	FDA Approved 510(k) H29.12.26
C51	高適合・短時間施術を実現する、3Dモデリング及び3D積層造形を応用した カスタムメイド脊柱変形矯正用インプラントの開発・事業化 CVSスパイナルシステム	H30.12.19 承認
C37	復帰変異モザイク(Revertant mosaicism)を応用した先天性難治性皮膚疾患に対する自家培養表皮シート療法 ジェイス®	H30.12.28 承認
C43	脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による細胞療法の薬事承認申請 ステミラック®注	H30.12.28 承認
C55	非侵襲3D対称性自動認識技術による小児脊柱側弯症診断補助医療機器の開発と臨床評価 SCOLIOMAP脊柱側弯モニタ	R1.9.4 承認
B76	がん標的の3次元的形状と位置の時間的変化を把握する実体適合陽子線治療システム 2軸コーンビームCT装置	R2.9.10 承認



●北海道大学シーズ ●札幌医科大学シーズ ●旭川医科大学シーズ

人材育成

●各種研修会

- 日時:2020年9月25日(金)開催
会場:オンライン開催
「臨床研究のFeasibilityとProject Management」
- 日時:2020年11月26日(木)・12月1日(火)・12月8日(火)開催
会場:オンライン開催
【臨床研究プロジェクトマネジメント研修会】
「アカデミアにおける臨床研究プロジェクトマネジメントを学ぶ」
- 日時:2021年2月18日(木)開催
会場:オンライン開催
「伝わりやすい文章を書きませんか」-メディカルライティングからの提案-J



●厚生労働省 臨床研究総合促進事業臨床研究・治験従事者等に対する研修プログラム

- 日時:2020年10月2日(金)／会場:北海道大学病院 臨床研究棟1F 大会議室 「臨床研究・治験従事者に対する研修」
- 日時:2020年11月13日(金)開催／会場:北海道大学病院 臨床研究棟1F 大会議室 「治験・倫理審査委員会委員研修」
- 日時:2021年1月23日(土)・24日(日)開催／会場:北海道大学病院 臨床研究棟1F 大会議室 「上級者臨床研究コーディネーター養成研修」
- 日時:2021年1月29日(金)・30日(土)開催／会場:オンライン開催 「初級データマネージャー養成研修」

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

〈令和2年度成果報告会〉



北海道大学病院
臨床研究開発センター

遺伝学に立脚した 新規膵臓がん薬物組み合わせ療法の開発

園下 将大 (北海道大学 遺伝子病制御研究所 がん制御学分野 教授)



北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY

個体スクリーニングが加速する 膵がん治療薬開発

研究の背景・目的

膵がんは、最も治療が困難ながんの一つで、新規治療法の開発は極めて難航している。この問題を解決するため、申請者らは最近ショウジョウバエの遺伝学を活用した独自の研究基盤を創出し、実際にシーズを見出した。すなわち、膵がんの遺伝子型を模倣したハエを使用して遺伝学解析を実施することで個体レベルで新規治療標的候補群を同定し、それらを阻害する化合物の組み合わせの薬効を膵がんモデルマウスで確認することに成功した。

開発対象品

低分子組み合わせ療法

- 複数のキナーゼを標的とする組み合わせ

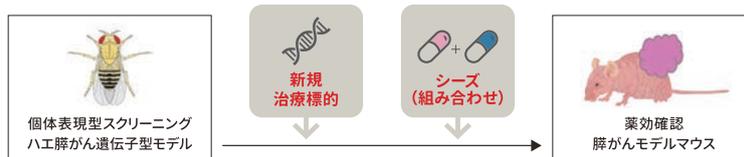
対象疾患

膵がん(膵管上皮がん)

- 患者数：国内約4万人、世界約46万人
- 5年生存率：約10%
- がん死因4位：今後10年以内に第2位に浮上する見込み

特徴

本成果の特徴は、ハエと哺乳類を連動させることで新規シーズを迅速に同定した点にある。ハエをスクリーニングに使用することで、新規治療標的の同定や、シーズの薬効と副作用の評価を個体レベルで実施することが可能となり、創薬を加速する新規研究手法の概念を実証することができた。



企業導出・共同開発の活動状況

本研究手法を使用した新規がん治療薬開発ならびに本研究で同定したシーズの開発について、国内外の製薬会社2社と共同研究を開始している。

開発スケジュール

	2021	2022	2023	2024	2025~
基礎研究	複数キナーゼ阻害剤 組合せ最適化	メカニズム解明			
開発			非臨床試験		臨床試験

お問合せ

北海道大学病院 臨床研究開発センター 臨床開発推進部門 上正原 勝

〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目 Tel.011-706-5992

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

〈令和2年度成果報告会〉



北海道大学病院
臨床研究開発センター

DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡自己抗体の新規同定法開発

泉 健太郎 (北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室 助教)



より安全な2型糖尿病治療のために

研究の背景・目的

水疱性類天疱瘡(BP)は高齢者に好発する自己免疫性水疱症である。表皮真皮接合を担うBP180やBP230といった分子がBP自己抗体の標的抗原であるが、BP180内のNC16A領域がBP自己抗体の主要なエピトープであり、NC16Aリコンビナントタンパクを用いたELISA(BP180NC16A ELISA)がBPの診断に頻用されている。

しかし、近年注目されているDPP-4阻害薬関連BP(DPP-4i BP)では自己抗体がBP180のNC16A以外の部位を標的とする。本研究ではDPP-4i BPの自己抗体エピトープを同定し、リコンビナントタンパクを作成し、ELISAを構築した。

開発対象品

DPP-4i BP診断ELISAキット

- DPP-4i BP自己抗体を検出するELISA
- DPP-4i BP自己抗体の定量により治療効果判定に有用
- DPP-4i BPの発症予測にも応用できる可能性

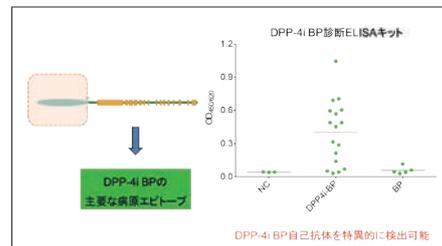
特徴

DPP-4i BP診断ELISAキットはエピトープマッピングに基づいて同定した、DPP-4i BP自己抗体の主要なエピトープを人工合成し、抗原として用いたELISAである。下図に示す通り、通常型BPには反応せず、DPP-4i BP自己抗体のみを特異的に検出するELISAであり、DPP-4i BPの診断に有用な検査キットになることが期待される。

対象疾患

DPP-4i治療中2型糖尿病、DPP-4i BP

- DPP-4iは治療に伴う低血糖のリスクが少ない安全な薬剤として2型糖尿病治療に広く利用される薬剤である
- DPP-4i BPでは通常発症BPとは自己抗体のエピトープが異なるためBP180NC16A ELISAによる、自己抗体の検出が困難であり、疾患特異的診断システムの開発が望まれる



企業導出・共同開発の活動状況

BioJapan2020やDSANJ Bio Conferenceに参加しており、現在までに製薬会社2社とWeb面談を行うなど企業導出についての活動も勢力的に行っている。

開発スケジュール

	2020	2021	2022	2023	2024
基礎研究	タンパク精製エピトープマッピング ELISA構築	ELISA系最適化 BP患者血清解析			
開発・薬事			仕様設定	臨床性能試験	申請★ 承認★
企業導出 共同開発	特許出願★ ©BioJapan2020 ©DSANJ Bio Conference				

お問合せ 北海道大学病院 臨床研究開発センター 臨床開発推進部門 上正原 勝 〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目 Tel.011-706-5992



動体追跡技術を発展させ、がん標的の3次元的形状と位置の時間的変化を把握する
実体適合陽子線治療(Real-world Adaptive Proton Beam Therapy)システムの非臨床POC取得



清水 伸一 (北海道大学 大学院医学研究院 放射線理工学教室 教授) / 高尾 聖心 (北海道大学 大学院工学研究院 応用量子科学部門 准教授)

北大・日立が共同開発 「2軸CBCT装置と動体追跡機能を搭載した陽子線治療装置」 医療機器の製造販売承認(一変)を取得

研究の背景・目的

陽子線治療の線量分布の高精度化、がん治療の安全性の向上、治療効果の向上を目指した
新規陽子線治療システムの開発と薬事承認取得

開発対象品

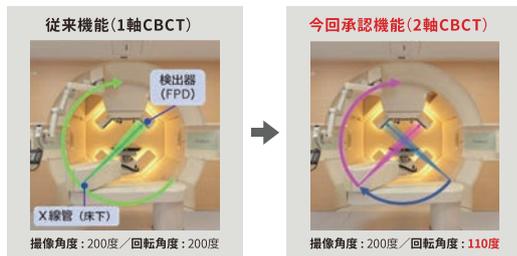
2軸コンビーム(CB)CT装置と
動体追跡機能搭載陽子線治療装置

対象疾患

陽子線治療患者
(頭頸部がん、肺がん、肝臓がん、膵臓がん、前立腺がんなど)

特徴

2軸CBCT装置とは:



2軸CBCT装置(世界初)の特徴:

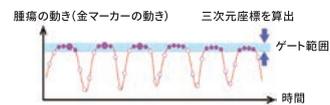
- 回転角度の減少 ▶ 撮像時間の半減
- 2軸によるCBCT撮像 ▶ 動く腫瘍を明瞭に撮像

2種エネルギーX線による金属アーチファクト低減の可能性

動体追跡機能と4次元再構成:

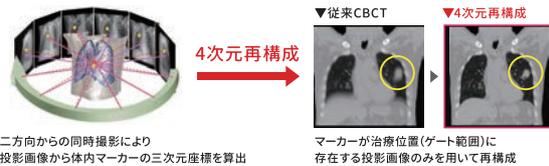
- 動体追跡機能: 腫瘍近傍に留置した金マーカーの3次元位置をリアルタイムで算出し、計画位置に存在する時のみ照射

呼吸等により動く部位の正確な照射



- 4次元再構成: 金マーカーが計画位置に存在する時相の投影画像のみから3次元画像を再構成

呼吸等により動く部位を鮮明に画像化



開発スケジュール

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
AMED支援	未来医療を実現する医療機器・システム開発事業					
				橋渡し研究戦略的推進プログラム(シーズB)		
PMDA相談				★対面助言 対面助言★		
薬事					申請★	承認★

お問い合わせ 北海道大学病院 臨床研究開発センター 臨床開発推進部門 上正原 勝 〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目 Tel.011-706-5992

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

〈令和2年度成果報告会〉



北海道大学病院
臨床研究開発センター

事業名: 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 拠点名: 国立大学法人北海道大学



プロテオーム解析を用いて発見した平滑筋肉腫の新規バイオマーカー探索

札幌医科大学 医学部病理学第二講座 准教授 高澤 啓

【背景】

オミクスとは
オミクスとは、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなど、分子情報の集合を網羅的に調べる学問で、それぞれゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス(プロテオーム解析)などと呼ばれる。



プロテオミクスとは
タンパク質の変化は、直接的に生物学的・臨床的現象を反映し、病理学的異常に影響を及ぼす重要な因子である。プロテオミクスは、タンパク質を網羅的に解析する技術であり、疾患の分子生物学的メカニズムの解明や分子標的マーカーの探索などに用いられている。

平滑筋腫・平滑筋肉腫
平滑筋腫 (Leiomyoma): 平滑筋より発生する良性の腫瘍。女性ホルモンの影響を受けて発生し、大きくなるが、逆に閉経後には小さくなる。数や大きさはさまざまだる。
平滑筋肉腫 (Leiomyosarcoma): 平滑筋より発生する悪性腫瘍。早期より肺や肝臓に血行性に転移しやすい。

ホルマリン固定・パラフィン包埋(FFPE)組織標本を用いたプロテオミクスの意義

ホルマリン固定・パラフィン包埋(FFPE)は最も一般的な組織標本保存法であり、患者の臨床情報、検査結果など様々な情報を含んでいる。FFPE組織を用いたプロテオミクスが可能になれば、希少症例を含め様々な腫瘍の診断・治療マーカー探索に多大な貢献が期待できる。



これまでは、質量分析機器の感度不足や、ホルマリン固定の影響によるタンパク質の変性・修飾等の因子から、FFPE材料でのプロテオミクスは不可能と考えられていた。しかし、近年の質量分析システムの飛躍的な進歩、タンパク質抽出法の改良によりFFPE組織を用いたプロテオミクス研究が進展している。



【目的】

ホルマリン固定・パラフィン包埋(FFPE)組織標本からの蛋白質抽出と比較プロテオーム解析を行い、平滑筋肉腫の診断・治療に有効なバイオマーカーを探索する。

【方法】



Validation Stage

1. 免疫組織化学
対象 > 2006年より2015年までの間に札幌医科大学附属病院で切除・診断された、平滑筋肉腫26例および平滑筋腫 24例の計50症例 <免疫組織化学法(IHC)> 対象症例のH&E染色標本より典型的な組織像を示す部位を選び、ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックより薄切切片を作製した。抗原性の賦活化はTris-EDTA (pH8.0) を用いてマイクロウェーブ処理により行った。一次抗体は抗Protein B抗体(1000倍希釈)を、二次抗体及び発色はDako REALTM EnVisionTM Detection Systemを使用した。
<評価方法> 染色強度について、0(陰性)、1(軽度)、2(中等度)、3(高度)の4段階に分類し、染色範囲について、0(陰性)、1(1-10%)、2(11-20%)、3(21-100%)の4段階に分類した。染色強度と染色範囲を掛け合わせたScore(0~30)を算出し評価した。
<統計解析> 統計解析はEZRを用いて行った。

2. 細胞株を用いた検討
<細胞株> レイオミオサール平滑筋肉腫: RKN, SKN
<発現抑制> 細胞株にProtein BをターゲットとしたsiRNAをLipofectantした。RT-PCR, Western blotで発現抑制を確認した。
<増殖能の評価> コントロールとProtein B発現抑制条件とで、WST-8解析を行った。両者のセルプロックを作製し、Ki67の免疫組織化学を行い、Ki67 labeling indexを算出した。

- 【結果】**
1. 質量分析で解析可能なペプチド試料が、平滑筋腫及び平滑筋肉腫のFFPE組織から複数の方法で抽出できた。
 2. 質量分析では、平滑筋腫及び平滑筋肉腫両方で、平滑筋細胞に関する desmin, smooth muscle actin が検出された(Fig. 1)。
 3. 平滑筋肉腫のみで検出されたタンパク質のうち、Protein Bに着目し免疫組織化学を行ったところ、平滑筋腫と比較して平滑筋肉腫で有意に高発現していた(Fig. 3 and 4)。
 4. 平滑筋肉腫細胞株でProtein Bの発現が確認された(Fig. 5)。
 5. 平滑筋肉腫細胞株でsiRNAを用いてProtein Bの発現を抑制すると細胞の増殖能が低下した(Fig. 6 and 7)。

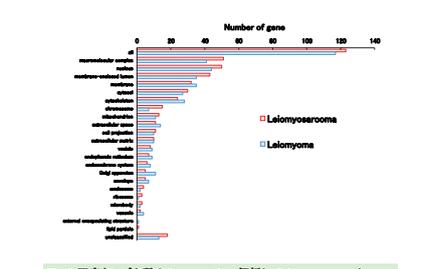
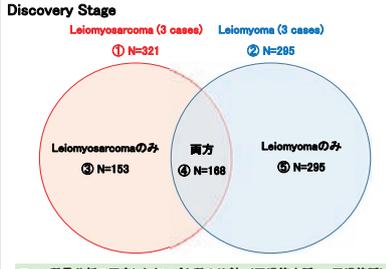


Table 1. 平滑筋肉腫バイオマーカー候補
(Fig. 1 ③) Leiomyosarcomaのみ(群より選定)

(A) 平滑筋肉腫症例のみで同定されたタンパク質群のPathway解析

Term	Protein number	%	P value	FDR
Complement and coagulation cascades	8	0.081	1.11E-06	1.2E-08
Systemic lupus erythematosus	7	4.729	1.00E-05	0.01

(B) 平滑筋肉腫3症例のみで同定されたタンパク質

uniprot ID	Name	Gene name	Unused	SCov
Asa5	Protein A	Asa	8	27.08
Bbab	Protein B	Bab	13.9	22.20
Ooco	Protein C	Oco	4.92	21.14
Ddad	Protein D	Dad	4.32	6.03
Eseo	Protein E	Eso	2.54	3.02

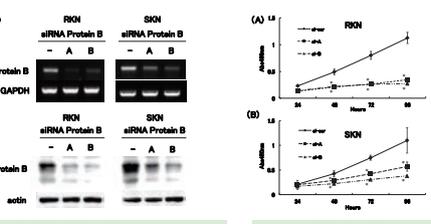
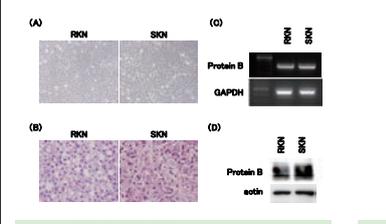
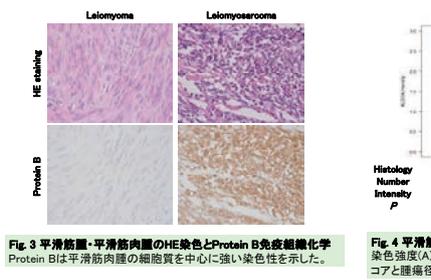
Fig. 1 質量分析で同定したタンパク質の比較 (平滑筋肉腫 vs 平滑筋腫) FFPE組織由来試料を用いて、計379個のタンパク質を質量分析で同定した。平滑筋肉腫で発現する desmin, smooth muscle actin等も検出した。

Fig. 2 同定タンパク質のGene ontology解析(cellular component) 平滑筋肉腫では、Nucleus, Membrane-enclosed lumenに関連するタンパク質が比較的多く同定された。

Validation Stage

Table 2. 平滑筋腫・平滑筋肉腫の病理組織学的特徴

	Leiomyoma	Leiomyosarcoma
Number	24	26
Age (median, range)	44 (29-79)	51.5 (32-82)
Sex		
female	24	20
male	0	6
Location		
uterus	24	15
others	0	11
Tumor size		
≤9cm	4	10
>9cm	1	10
unknown	19	6



【まとめ】

- 平滑筋腫、平滑筋肉腫のFFPE標本から質量分析可能なペプチドを抽出し、desmin, smooth muscle actinなどが検出された。
- 平滑筋肉腫特異的に検出されたProtein Bは、平滑筋肉腫切除材料の免疫組織化学で高発現しており、診断マーカーとなりうる。
- 平滑筋肉腫細胞株での検討から、Protein Bが平滑筋肉腫の悪性化に関与する可能性が示唆された。
- バイオマーカー探索を目的としたプロテオミクスに、FFPE組織標本が利用可能である。

The authors have no conflict of interest directly relevant to the content of this work.

静電容量型センサ素子を用いた関節不安定性定量評価装置の開発

札幌医科大学 医学部整形外科学講座 講師 寺本 篤史

【背景】

捻挫に伴う足関節外側靭帯損傷は最も頻度の高い外傷である。その約20%が陳旧性となり、捻挫を繰り返し、足関節不安定症になると報告されている。足関節不安定症は理学療法や装具などの保存治療に加え、靭帯修復術や靭帯再建術などの手術治療が必要になることもある。

【臨床ニーズ】

関節不安定性の評価は、徒手に行われるため検者の主観的評価に委ねられる。しかし、不安定性を客観的に評価することが治療選択において重要である。そのためには、関節不安定性の定量評価が必要である。

【目的】

静電容量型センサ素子を用いた関節不安定性の定量評価装置を開発すること。

【開発】

静電容量型センサ素子は非常に薄い布製バンドで加工されているため柔軟である。また、応答性と再現性が優れており、微小な伸長量を正確に計測することが可能である。

静電容量型センサを足関節装具に組み込み、関節不安定性を定量的に評価することを目指した。センサ開発企業と装具メーカーとの共同で装置開発を行った。同時に計測値を表示、記録する専用アプリケーションの開発も行った。

バンドー化学株式会社、日本シグマックス株式会社、株式会社Aimedic MMTとの共同開発が行われた。



開発された足関節不安定性定量評価装置



専用アプリケーション

【方法】

足関節不安定性の徒手的评价である足関節前方引出しテストと同時にストレスレントゲン撮影を行った。その際に静電容量型センサ素子を組み込んだ足関節装具型装置を用いて定量的に前方引き出し距離を計測した。装置による計測結果とレントゲン計測値との相関を求めた。



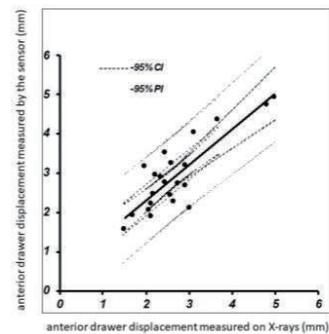
装置による計測



レントゲンによる計測

【結果】

20名22足関節(平均31.3歳、男15名女5名)を対象とした。計測値はセンサ平均 2.93 ± 0.93 mm、レントゲン平均 2.69 ± 0.87 mmであった。両計測値の相関係数は0.843 (p 値 <0.001 、95%信頼区間0.65-0.93)でかなり強い相関を認めた。



【特許出願】

特願2020-128699 (2020年7月29日出願)

【製品】

「AT メジャー」

医療機器第一種

製造販売届出番号: 13B1X10253000041

製造販売業者: 株式会社Aimedic MMT (2020.10.26発売)

事業名:革新的医療技術創出拠点プロジェクト 拠点名:国立大学法人北海道大学

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY



炎症性腸疾患に対する臍帯由来間葉系幹細胞と細胞ファイバ技術を
組み合わせた新規細胞治療法の開発

札幌医科大学 医学部解剖学第二講座 准教授 永石 歓和 kanna@sapmed.ac.jp

概要

臍帯由来間葉系幹細胞(Umbilical cord derived-mesenchymal stem cells, 以下UC-MS-C)と**細胞ファイバ技術**を組み合わせた新しい腸管局所細胞療法を開発する。
MSCは、多彩な液性因子のパラクライン効果を介した強い免疫抑制能と組織修復能を有する。一方でMSC単独の静脈内投与では腸管への親和性が低く、十分な治療効果が得られない。そこで、腸管病変への細胞治療の効果を上げるために、ハイドロゲルで細胞を被覆してヒモ状にする「細胞ファイバ」の技術に着目した。**MSCをゲルチューブに封入した'MSC-fiber'を作製し培養したところ**、MSCに由来する**組織修復関連因子や炎症制御因子などの分泌因子がゲルを透過して放出**された。また、慢性腸炎モデル動物において、MSC-fiberを腸管への血流が豊富な腸間膜近傍の腹腔内に投与したところ、持続的に腸炎の重症化抑制効果を示した。
既存治療に抵抗性・不応性の難治性炎症性腸疾患に対する、持続的で安全性の高い新しい腸管局所細胞療法の実用化を目指し、企業との共同研究を進めている。
【本事業助成における特許申請】特願2020-183302「ハイドロゲルファイバ、ハイドロゲルファイバの製造方法、治療剤及び移植方法」(令和2年10月)

背景

✓ 炎症性腸疾患とは

主にクローン病(CD)と潰瘍性大腸炎(UC)に大別される慢性難治性炎症性腸疾患。国内患者数は、CDが7万人、UCが22万人(2016年 厚生労働省)。若年者に多く、慢性持続性の経過をたどる。QOLの低下や炎症関連発癌のリスクが大きい。CDでは、下痢や腹痛、発熱、体重減少、難治性痔瘻が頻発。腸管狭窄例も多い。UCでは、下痢、血便が頻発。難治性・重症では全大腸摘出術に至ることもある。

病因・病態



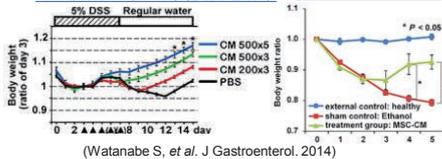
既存治療

ステロイド剤、免疫調節剤、生物製剤等による免疫抑制が中心であるが、不応例や罹病期間の長期化による難治例が多い。

✓ 間葉系幹細胞を用いた細胞治療

間葉系幹細胞(Mesenchymal stem cells, 以下MSC)は、多彩な液性因子やエクソソームなどのパラクライン効果を介して、免疫制御能や組織修復・再生能を発揮する。MSCは経静脈的投与では腸管への親和性が低い。そこで骨髄由来MSCの液性因子を含む培養上清(MSC-CM)を腸炎モデルに経静脈投与(i.v.)したところ、腸炎の回復促進効果および増悪抑制効果を示した。

DSS腸炎に対する回復促進効果 TNBS腸炎の制御効果



しかし実用化には課題が多い

骨髄由来MSC-CM i.v.による腸炎治療の課題

- 1) 既存治療や体内環境による自己骨髄細胞の機能低下
- 2) 有効成分の拡散により腸管炎症制御効果が不十分
- 3) 有効成分の分解・代謝による効果の持続性低下
- 4) 培養上清を得るための膨大な細胞数の確保

新規技術と細胞選択

1. 細胞ファイバ

直径数百マイクロメートルの**ゲルチューブに内包された細胞および細胞外マトリクス(ECM)から成る構造体**で、細胞種と細胞密度、ECMの種類を自在に調節できる。内部の細胞凝集体は、**生体内環境や炎症細胞等の周囲のストレスから保護される**。また構造上、生体投与後に**ファイバごと細胞を除去することも可能**である。



2. 臍帯由来間葉系幹細胞(UC-MS-C)



UC-MS-Cの単離培養; Explant methods
臍帯組織5gから0.6~1 x 10⁶個のMSCを採取(初代培養)

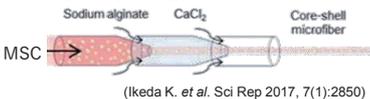
UC-MS-Cの特徴・利点

- ① 医療廃棄物のため、ドナーのリスクや身体的負担がない。
- ② 増殖能が高い。
- ③ 免疫抑制能、組織修復能が高い。
- ④ トレーサビリティの確保された国内での原料調達が可能。

研究成果

✓ MSC-fiberの作製

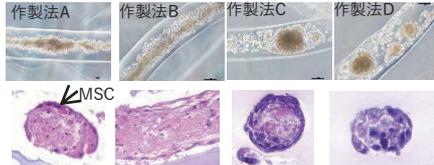
2D培養したUC-MS-Cをアルギン酸カルシウムの外殻ゲルに封入する



ECMの差異により、異なる4種のファイバを作製した。MSC-CF-A / CF-B / CF-C / CF-D

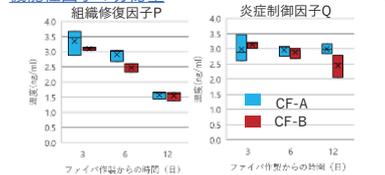
✓ MSC-fiberの特性解析

形態観察



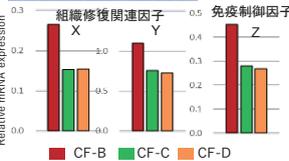
アルギン酸カルシウムの外殻ゲルに封入されたMSCは凝集塊をつくり、変性した中心部を取り囲むように生細胞の層を形成した。MSC-CF-B以外は特に強い細胞凝集・不規則分布あり。

機能的因子の分泌量



MSC-CF-A, -Bの因子P, Qの分泌量はほぼ同等。

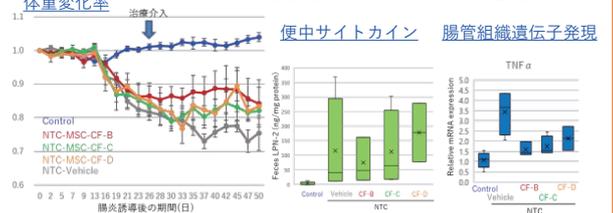
機能的因子の遺伝子発現



因子X, Y, ZともにMSC-CF-Bで最も発現が高く、MSC-CF-C, -Dで同等。

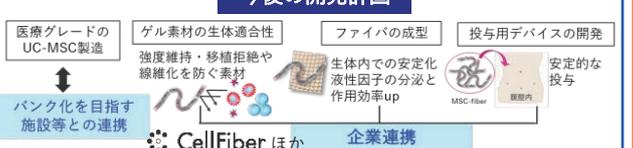
✓ MSC-fiberの腸炎制御効果

ナイーブT細胞移入慢性腸炎マウスの腹腔内に腹膜を小切開してMSC-fiberを投与した



MSC-CF-B投与群において有意に体重減少抑制効果がみられ、また便中および腸管組織の炎症性サイトカイン量が抑制された。

今後の開発計画



《お問合せ》 札幌医科大学 附属産学・地域連携センター TEL:011-611-2111(内線21570) hashig@sapmed.ac.jp

拠点名

東北大学 東北大学病院

CRIETOの役割と実績

医工連携を基盤としたオープンイノベーション
プラットフォームの構築

臨床試験終了後から承認取得までのシーズ

マッチング希望シーズ

アカデミック・サイエンス・ユニット(ASU)の取り組みと成果

オープン・イノベーションに向けた取り組み (HUBとしての
東京分室の役割)

臨床研究・治験推進ネットワークの取り組み

臨床試験データセンターの取り組み

CRIETOの役割と実績



東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点



センター長 張替秀郎

東北発、世界へ。新しい医療技術の創造と発信を。

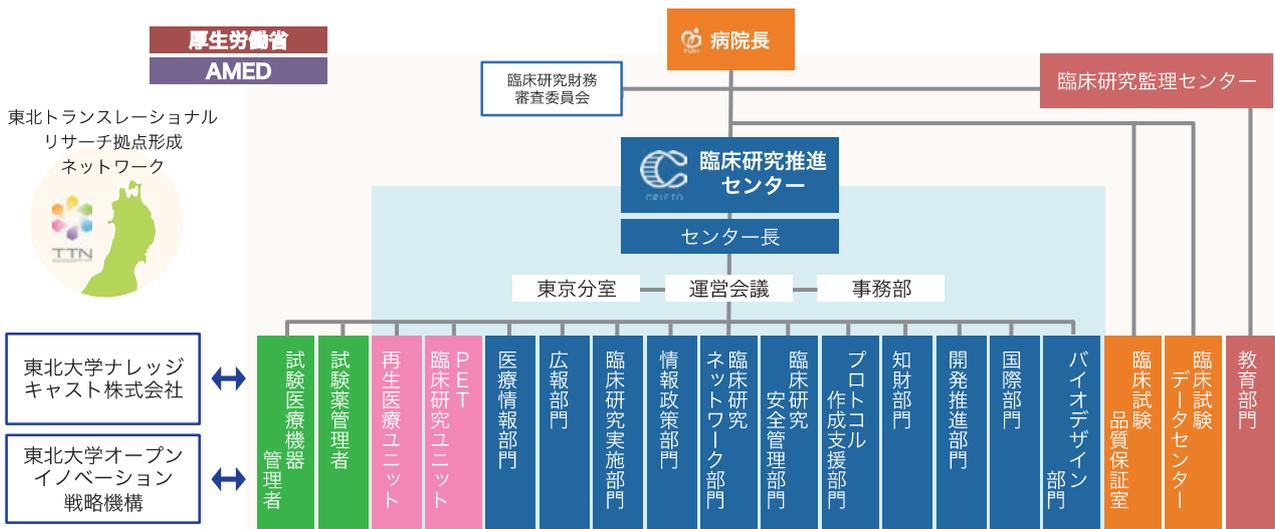
臨床研究推進センター(CRIETO)は、学内外のアカデミア発医療系シーズの研究開発において、基礎研究を臨床応用へ繋げるために必要な開発支援を行い、研究成果の実用化を目指します。医療系ベンチャーを含む、企業からの相談（開発戦略立案等）にも積極的に対応し、必要に応じて開発支援を実施しています。



CRIETOの役割

- ・ 医工連携拠点におけるニーズ主導の開発
- ・ 高い技術力・特性を生かした製品開発
- ・ 「出口戦略」を視野に入れた開発支援
- ・ 知財管理・技術移転に対する支援
- ・ 大規模市販後研究、国際共同研究の実施支援
- ・ 治験体制、倫理性・信頼性の確保
- ・ 治験実施体制の普及・教育

●組織



●開発プロセスにおけるトータルサポート



東北大学

お問い合わせ

開発推進部門

TEL : 022-717-7136

Email : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

CRIETOの役割と実績



東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

●支援シーズ

■Cシーズ ■Bシーズ ■Aシーズ

Cシーズ：臨床POC取得や承認・認証を目指す医薬品医療機器等のシーズ

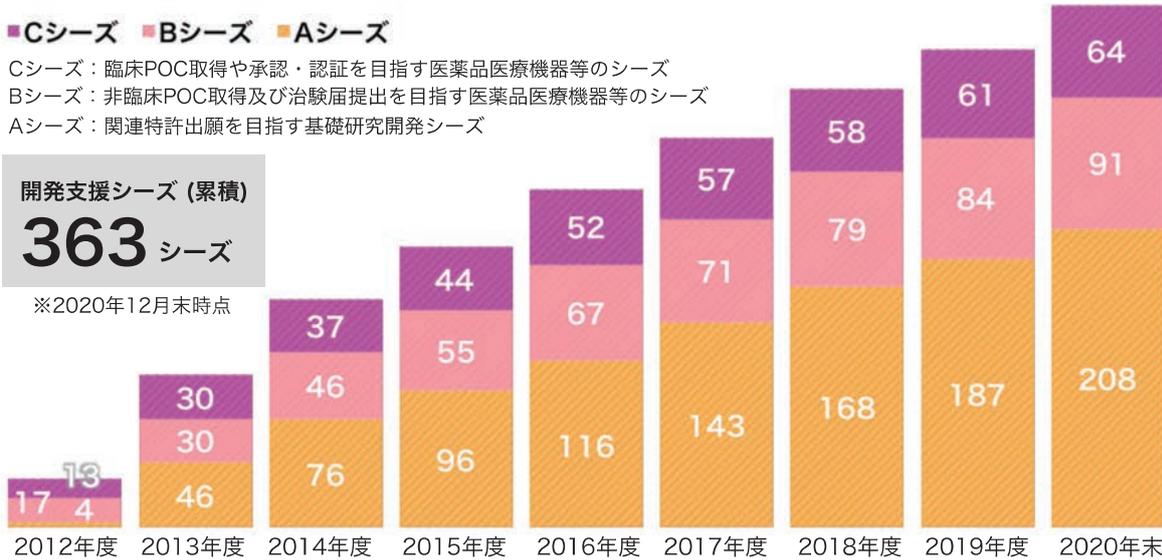
Bシーズ：非臨床POC取得及び治験届提出を目指す医薬品医療機器等のシーズ

Aシーズ：関連特許出願を目指す基礎研究開発シーズ

開発支援シーズ (累積)

363 シーズ

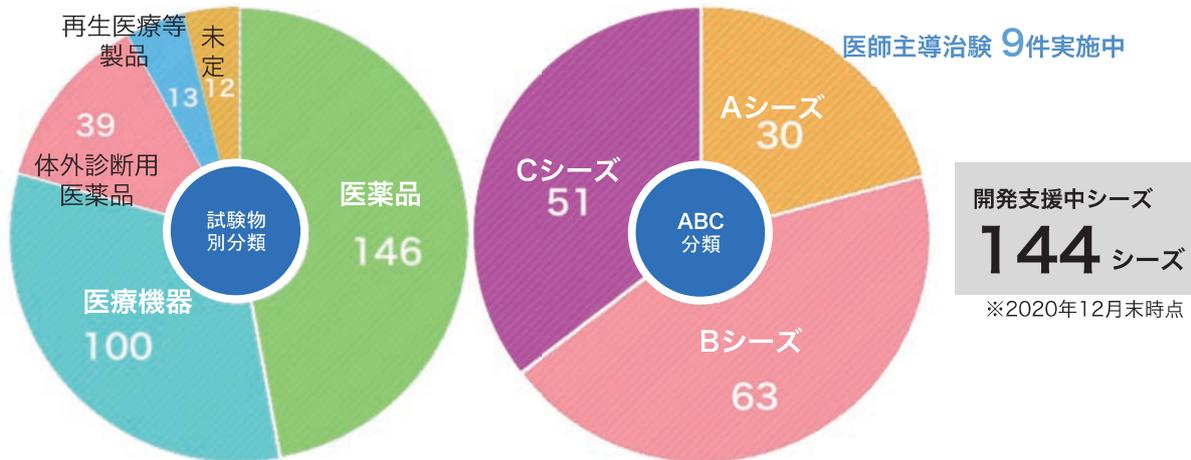
※2020年12月末時点



●PMDA (医薬品医療機器総合機構) 相談実績 (2019年度)

事前面談 **33**件 + 本相談 **14**件 = **47**件

●2020年度開発支援中シーズ



※コンビネーションプロダクトの場合は1シーズで複数分類に該当します。

※Aシーズについては知財部門で特許の支援を行っており、Bシーズ、Cシーズについてはセンター全体としての支援を行っています。

●拠点外の支援シーズ



東北大学

お問い合わせ

開発推進部門

TEL : 022-717-7136

Email : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

CRIETOの役割と実績



東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

●医師主導治験 実施数（累積）



●開発支援 医師主導治験 立ち上げ数（累積）



●企業導出 実績



●薬事承認 実績

No.	研究題目	研究者	承認日 認証日
C-01	IVRによる高血圧根治術ー副腎静脈サンプリング技術を応用した原発性アルドステロン症の低侵襲治療ー	高瀬 圭	2020/1/28
C-07	国際展開を目指したAll Japan 研究体制確立による胎児心電図POC試験	木村 芳孝	2017/2/23
C-24	リン酸オクタカルシウム(OCP)・コラーゲン複合体による骨再生治療	鎌倉 慎治	2019/5/29
C-31	難治性耳管開放症に対するシリコン製耳管ピンの薬事承認・保険医療化	小林 俊光	2020/5/29
C-45	補助循環用金属コネクタの実用化	齋木 佳克	2018/6/14
B-25	多数歯補綴適用性CAD/CAM加工用レジン材料の開発	佐々木 啓一	2015/2/27
B-57	NUDT15-R139C遺伝子多型によるチオプリン製剤不耐性予測検査キット	角田 洋一	2018/4/6



東北大学

お問い合わせ

開発推進部門

TEL : 022-717-7136

Email : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

医工連携を基盤としたオープンイノベーションプラットフォームの構築



**東北大学病院
臨床研究推進センター**
革新的医療技術創出拠点

医療機器、体外診断用医薬品の開発において豊富な支援実績を有しており、アカデミア、企業(ベンチャー含む)の開発に対して、開発初期から実用化までをトータルサポートします。

東北大学オープンイノベーション戦略機構(TU-OI)

ライフサイエンス領域を中心に、東北大学のアイデア、知財、シーズと企業ニーズのマッチング、産学共創によるイノベーションの創出とシーズの実用化を推進



アカデミック・サイエンス・ユニット(ASU)
実際の臨床現場観察、医療従事者との対話、有識者とのマッチングなどを通して、実用的なアイデアの創出を推進



東北大学病院
オープン・ベッド・ラボ (OBL)

新たな医療機器やシステム・サービスなどのコンセプトを検証する場として、旧病床機能をテストベッドとして提供し、実際の医療現場に近い環境で研究開発を推進

※詳細は、アカデミック・サイエンス・ユニット(ASU)の取り組みと成果をご参照ください。

東北大学ナレッジキャストとの連携による開発支援体制の強化

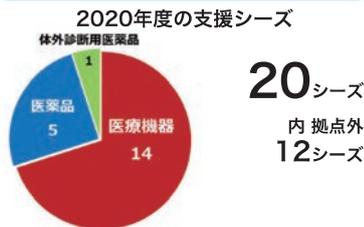
- 医療機器等開発支援サービス
CRIETOとの連携協力により、顧客ニーズに合わせた伴走型コンサルティングサービスやPMDAに提出する資料の作成指導・支援などを提供し、開発の全工程を一貫してきめ細かく支援
- 研修・講習サービス
※詳細は、下記の医療機器開発人材育成講座をご参照ください。

ベンチャー起業

産学連携機構との連携によるベンチャー支援体制

- 東北大学スタートアップガレージ(TUSG)
▶アントレプレナーの育成
- 東北大学ビジネス・インキュベーション・プログラム(BIP)
▶事業性検証、起業支援
- 東北大学ベンチャーパートナーズ(THVP)
▶東北大学発ベンチャーへの投資

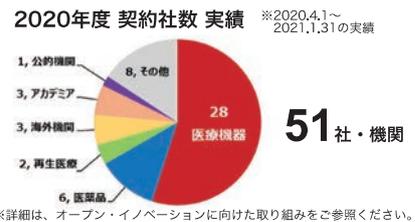
異分野融合型研究シーズ支援



拠点外シーズ支援



企業等への開発支援 (東京分室)



2019・2020年度 医工連携事業化推進事業/医療機器ベンチャー教育 (育成) 事業

- ▶ 医療機器ベンチャー支援事業の採択企業への開発支援
開発コンセプトの明確化、開発全体の要求事項の抽出、開発計画の立案などをサポート
- ▶ 医療機器ベンチャー企業への教育セミナーの実施
開発早期段階の理解、開発全体に必要な知識の習得により、開発全体を俯瞰できる人材の育成
- ▶ 医療機器ベンチャー企業ネットワークの構築
情報交換の機会や、開発成功体験者等のセミナーを提供

2020年~2024年度まで、本事業を通してベンチャー育成を支援

2019年度 支援ベンチャー	2020年度 支援ベンチャー
株式会社クアトロ メディカルテクノロジーズ 株式会社マリ ジュリク株式会社 バイオチューブ株式会社	株式会社Surfs Med 株式会社CYBO 株式会社OUI

※出展: AMEDウェブサイト

医療機器開発人材の育成

●医療機器開発人材育成講座

医療機器開発を牽引でき、国内承認後のアウトバンド展開も見据えた全体を俯瞰できる人材の育成

2020年度の開催実績

ベーシックコース(11月~開講) 参加者 38名

- ベーシックコース (医療機器開発の基礎知識を身につける)
- アドバンスドコース1 (ビギナー向け)
- アドバンスドコース2 (経験者向け)
- 領域別コース1 (診断機器、デジタルヘルスに強くなる)
- 領域別コース2 (理指医療機器、新規材料を用いた医療機器の開発)

●東北エリアの行政と連携したセミナー開催

東北エリアの行政や支援機関と連携し、地元企業を対象とした医療機器開発セミナーを実施し、医療機器開発に参入する企業人材を増やす。

青森県	医療現場ニーズ勉強会にて基調講演(2020年9月10日) 「成功する医工連携ポイントについて考える」
ふくしま医療機器産業推進機構	メディカルクリエーションふくしま2020にて併催セミナー(2020年10月16日) 「医療機器開発事例と開発支援機関の役割」



東北大学

お問い合わせ

開発推進部門

TEL : 022-717-7136

Email : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

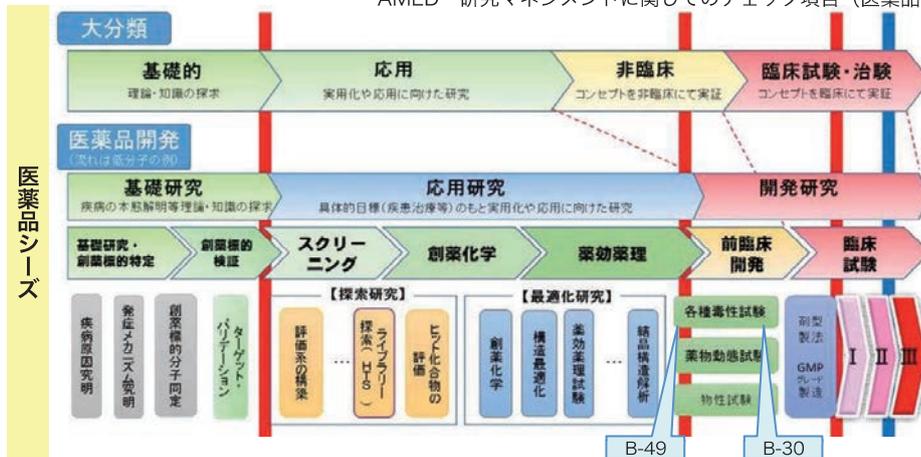
臨床試験終了後から承認取得までの シーズ



東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

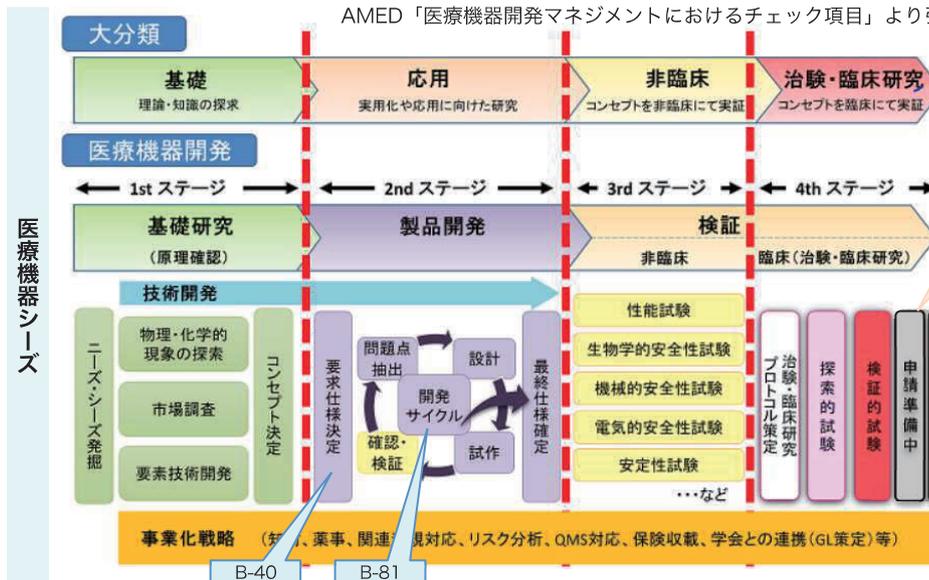
開発支援シーズの位置づけ

AMED「研究マネジメントに関するチェック項目（医薬品）」より引用



シーズ番号	課題名
B-30	核酸誘導体1-(2-Deoxy-2-fluoro-4-thio-b-D-arabinofuranosyl)thymine (S-FMAU) は選択的にEBV感染細胞を細胞死に導く
B-49	難治がんに対するVasohibin-2を標的とした革新的治療法の開発に変更

AMED「医療機器開発マネジメントにおけるチェック項目」より引用、一部改変



シーズ番号	課題名
C-04, C-13, C-46	低侵襲・高効率な歯周治療実現のための局所制御型ラジカル殺菌治療器の開発
C-31, C-40	難治性耳管開放症に対するシリコン製耳管ピンの薬事承認・保険医療化
C-24	リン酸オクタカルシウム(OCP)・コラーゲン複合体による骨再生治療
B-40	3次元血管走行計測と熟練者の経験則を融合した採血ロボットの開発
B-81	胆嚢炎の新たな標準治療を可能にするアンカー器具の開発

シーズ番号	課題名
B-40	3次元血管走行計測と熟練者の経験則を融合した採血ロボットの開発
B-81	胆嚢炎の新たな標準治療を可能にするアンカー器具の開発
C-04	低侵襲・高効率な歯周治療実現のための局所制御型ラジカル殺菌治療器の開発
C-13	難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する低出力体外衝撃波治療法
C-24	リン酸オクタカルシウム(OCP)・コラーゲン複合体による骨再生治療
C-31	難治性耳管開放症に対するシリコン製耳管ピンの薬事承認・保険医療化
C-40	慢性疼痛の原因である根管側枝の検出と治療法の確立
C-46	在宅医療における新規口腔プラーク除去機器の開発



東北大学

お問い合わせ

開発推進部門

TEL : 022-717-7136

Email : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

臨床試験終了後から承認取得までの シーズ (1)



東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

低侵襲・高効率な歯周治療実現のための 局所制御型ラジカル殺菌治療器の開発

東北大学大学院歯学研究科 口腔システム補綴学分野 教授 佐々木 啓一
東北大学大学院歯学研究科 先端フリーラジカル制御学共同研究講座 教授 菅野 太郎

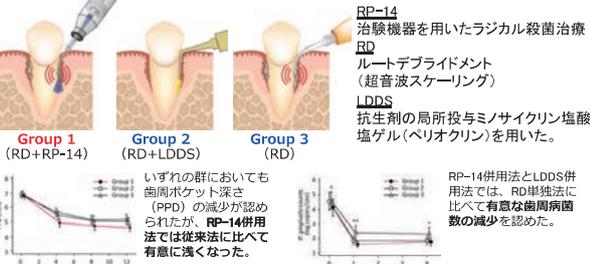
試験物・開発技術の概要

従来の超音波スケーラーに対してラジカル殺菌機構を付与した新しい歯周病治療機器を開発した。

- 超音波スケーラーに405 nmレーザーユニットを搭載
- 薬剤兼冷却水として3%過酸化水素（治療薬）を使用
- レーザーと過酸化水素をスケーラー先端部から放出
⇒ 超音波スケーリングと同時に歯周ポケット内の病原菌に対しラジカル殺菌を行う

これまでの経緯とロードマップ

医師主導治験
東北大学病院および一般歯科医院にて医師主導治験を実施した
(実施期間：2015年7月～2016年5月
治験登録番号：UMIN000016791)



対象疾患

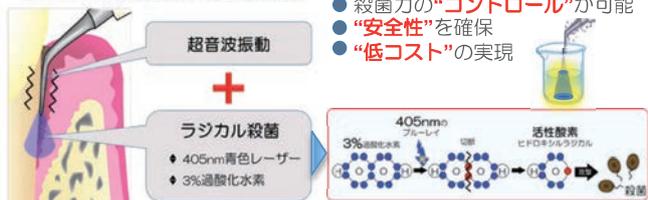
中等度・重度歯周炎

治療学的ポジショニングや既存手技と比べた優位性

新たな歯科治療法、新たな市場を創出する

ラジカル殺菌を併用することで従来法よりも効率的な歯周病治療が可能となる。従来であれば外科的治療しか選択肢が残らなかった患者に対する非外科治療としての効果が期待できる。

我々が提案する新しい歯周治療



ロードマップ



難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する 低出力体外衝撃波治療法

東北大学大学院医学系研究科
血液免疫学分野 特任教授 石井 智徳

試験物・開発技術の概要

全身性強皮症における指尖の皮膚潰瘍は、微小血管障害を基盤に、レイノー現象と関連して50%程度の患者におこる高頻度合併症である。こうした皮膚潰瘍は免疫抑制剤に不応で、しばしば、血管拡張剤、または抗凝固剤による治療によっても十分な効果がえられない難治性病態であり、患者の日常生活を大きく損なう。

低出力体外衝撃波治療 (ESWT) は、血管内皮細胞におけるVEGFなどの液性因子の産生を誘導し新しい血管の形成を促す。この作用を介して難治性狭心症など虚血を伴う、いくつかの疾患に応用されているが、各種、難治性皮膚潰瘍の治療としても有効であることが示されている。

対象疾患

難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスにおける血管炎と関連しない皮膚科潰瘍

治療学的ポジショニングや既存手技と比べた優位性

ESWTによる治療法

強皮症 (SSC)、混合性結合組織病 (MCTD)、全身性エリテマトーデス (SLE) における血管炎と関連しない皮膚潰瘍に対するステロイドを中心とした免疫抑制療法の効果は限定的で、血管拡張薬、抗凝固薬、抗血症薬を中心とした加療が行われているが十分な効果が得られていない。これらの病態に対する新規治療法として確立することを目指し、2013年～15年に多施設共同医師主導治験が実施され、低出力衝撃波療法は、临床上、難治で現在事実上治療法がない全身性強皮症の皮膚潰瘍に対して強い有効性が示された。

治験結果は契約締結した製販企業に提供済みである。製品化されれば、創傷治癒と再上皮化などの潰瘍治癒に対する効果や潰瘍再発の抑制、来院頻度の軽減が期待される。

これまでの経緯とロードマップ



東北大学

お問い合わせ

開発推進部門

TEL : 022-717-7136

Email : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

臨床試験終了後から承認取得までの シーズ (2)



東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

リン酸オクタカルシウム(OCP)・コラーゲン複合体による骨再生治療

東北大学大学院医工学研究科
教授 鎌倉 慎治

試験物・開発技術の概要 リン酸オクタカルシウム (OCP) ・コラーゲン複合体の開発

本材料は、リン酸オクタカルシウム(OCP)合成物とブタ皮膚由来アテロコラーゲン (Col) との複合材料(OCP/Col: 特許5046511号)であり、スポンジ状のディスクに加工した医療機器である。2015年～17年に多施設共同治験を実施し、骨再生が必要なインプラント症例や嚢胞腔(のうほうく)を対象にした治験に加え、唇顎口蓋裂患者の顎裂(がくれつ)部を対象とし、た初めての治験において骨再生の有効性と安全性を確認した。東洋紡株式会社は2019年5月29日に『ボナーク® (承認番号: 30100BZX00025000)』として製造販売承認を取得した。



コラーゲン使用人工骨
ボナーク®

対象疾患

歯科用インプラント植立を前提とした骨再生
唇顎口蓋裂、嚢胞摘出後の骨欠損部への骨再生

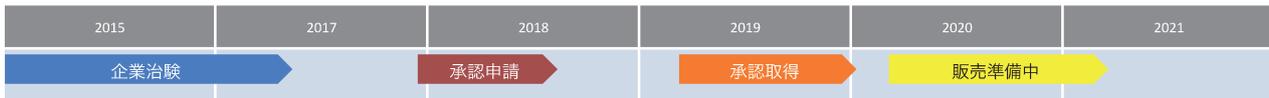


治療学的ポジショニングや既存手技と比べた優位性

歯科用インプラント埋入を前提とした骨再生治療

歯科・口腔外科では多くの骨欠損を伴う疾患があるが、これまでの人工骨では生理的な骨置換が難しく、インプラント治療を前提とした「骨再生」には使用できない。そのため欠損した骨を再生する治療法は、患者自身の健全な骨を採取して移植する「自家骨移植」が一般的であった。「ボナーク®」は、歯科用インプラント体埋入を前提とした骨造成(上顎洞底拳上術、抜歯窩温存術)や顎裂部への有用性を検証する治験を行い、その適用を取得した。

これまでの経緯とロードマップ



難治性耳管開放症に対するシリコン製耳管ピンの薬事承認・保険医療化

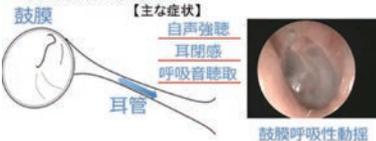
医療法人寶樹会 仙塩利府病院
耳科手術センター長 小林 俊光

試験物・開発技術の概要

耳管開放症は、通常閉鎖している耳管が常時あるいは長時間開放したことに由来する、自声強聴、自己呼吸音聴取、耳閉感を主症状として呈する疾患である。人口の5%程度が発症すると言われる。軽度～中等度の耳管開放症は、生理食塩水点鼻療法等の保存的治療を実施して症状のコントロールを行っている。しかしながら、保存的治療でもコントロールが困難な難治性耳管開放症が、年間300例程度存在する。シリコン製耳管ピン(本品)は、難治性耳管開放症例を対象として、経鼓膜的に耳管内腔に挿入し、耳管の隙間を埋めることにより、耳管開放症の症状を改善することを目的として開発され、医師主導治験を実施した。

対象疾患

耳管開放症難治例



治療学的ポジショニングや既存手技と比べた優位性

治療法が存在しない難治性耳管開放症に対して、有益な新規治療法を提案する

本品は、確立した治療法が存在しない耳管開放症難治例の患者に対して、新たな治療法を提示する画期的な医療機器である。2017年6月より、多施設共同医師主導治験を開始し、2019年1月に治験終了届を提出した。医師主導治験の結果、80%以上の被験者に対して有効性を示し、2020年5月に製造販売承認を取得した。



これまでの経緯とロードマップ



東北大学

お問い合わせ

開発推進部門

TEL : 022-717-7136

Email : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

臨床試験終了後から承認取得までの シーズ (3)



東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

慢性疼痛の原因である根管側枝の検出と治療法の確立

東北大学大学院歯学研究科
歯内歯周治療学分野 庄司 茂

試験物・開発技術の概要

う蝕等により根管内の歯髄組織が感染した場合、根管内の歯髄組織や罹患象牙質を除去し、生体刺激性の無い物質で充填する根管治療が行われる。しかし、歯髄のある主根管から分枝した根管側枝に罹患組織が残存した場合、根管治療中の痛みや根管充填後も痛みが継続する可能性がある。側枝は歯科用X写真で撮像することは困難であり、歯科用CTであれば確認できるものの、全ての歯科医院に設置されているものではない。本研究では、既存の電気的根管長測定器のデータを再解析することで、側枝の位置や開口方向をリアルタイムで表示する技術を開発し、医療機器としての実用化を目指している。

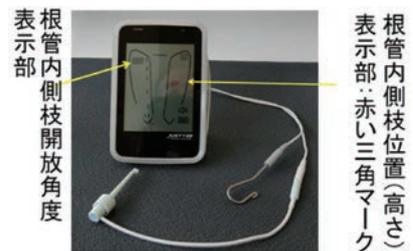
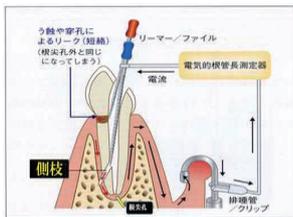
対象疾患

歯髄炎、根尖性歯周炎、歯科慢性疼痛

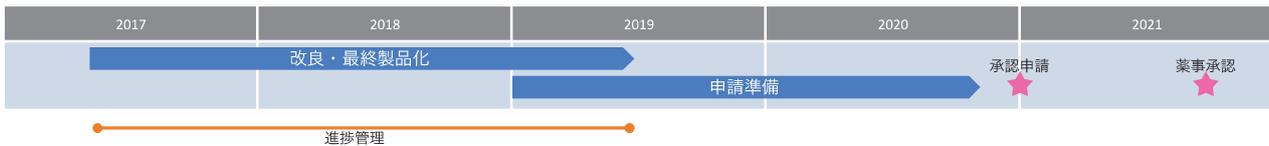
治療学的ポジショニングや既存手技と比べた優位性

簡便な操作による側枝の特定を実現

本品は既存の根管長測定器の技術を応用した製品で、簡便な操作によって側枝の位置や開口方向を特定可能である。歯内治療を行ったにもかかわらず痛みが残存する患者の中には抜歯に至る事例もあり、その原因の一部を側枝の罹患が占めると推察される。本品を用いることで、歯内治療において側枝にアプローチする際の選択枝が大きく広がり、患者の痛みの減少ができると期待される。



これまでの経緯とロードマップ



在宅医療における新規口腔プラーク除去機器の開発 — 流体力学的に設計されたマイクロ径のミストを応用 —

東北大学大学院歯学研究科
口腔システム補綴学分野 教授 佐々木 啓一

試験物・開発技術の概要

新規口腔プラーク除去機器（本品）は、水道水に高圧をかけることで平均 30 μ 径の小さな水滴とし、高速で歯、口腔粘膜に噴射することでデンタルバイオフィルムを除去する機器である。水滴一つ一つは大変に小さなエネルギーしか持たず、歯の表面や口腔粘膜を傷つけることも痛みを伴うこともないと期待されている。処置に使用する水は少量であり、処置時に歯を削る時のような不快な音も出ない。本品は、本体とハンドピース部分から構成され、在宅訪問診療に際して、容易に移動可能な大きさに小型化されている。

対象疾患

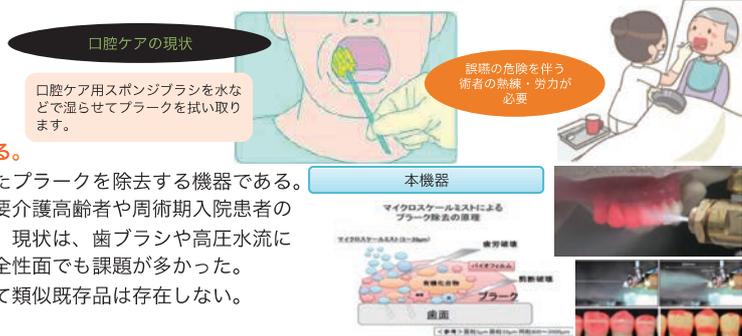
要介護者、要介護高齢者、周期期入院患者など

治療学的ポジショニングや既存手技と比べた優位性

舌、口蓋および歯に付着したプラークの除去を可能にする。

本品は、舌、口蓋といった口腔粘膜および歯面に付着したプラークを除去する機器である。唾液の分泌が少なく、自身での十分な口腔ケアが難しい要介護高齢者や周期期入院患者の場合、粘膜に付着したプラークの除去が特に困難である。現状は、歯ブラシや高圧水流による除去が行われているが、術者の熟練が必要な上、安全性面でも課題が多かった。本品はこれらの課題を解決するものであり、本邦において類似既存品は存在しない。

これまでの経緯とロードマップ



東北大学

お問い合わせ

開発推進部門

TEL : 022-717-7136

Email : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp



マッチング希望シース (1)

核酸誘導体1-(2-Deoxy-2-fluoro-4-thio-β-D-arabinofuranosyl) thymine S-FMAUは選択的にEBV感染細胞を細胞死に導く

東北大学災害科学国際研究所
災害感染症学分野 教授 児玉 栄一

試験物・開発技術の概要

慢性活動性EBV感染症(CAEBV)は遷延あるいは再発する伝染性単核症様症状を示し、末梢血および病変組織でEBV感染T/NK細胞がモノクローナルあるいはオリゴクローナルに増殖し、数年から数十年の経過で、ほぼ全例が臓器(心や肝)不全や悪性リンパ腫、白血病、血球貪食症候群、日和見感染などで死に至る予後不良の疾患である。EBウイルスに感染し増殖したTリンパ球、NK細胞を根絶しない限り治療は期待できないリンパ増殖性疾患に分類される。S-FMAUはEpstein-Barr Virus (EBV) 由来の酵素 thymidine kinase によって特異的にリン酸化され、宿主DNA合成を阻害する。EBV感染細胞で活性化されるプロドラッグであり、慢性活動性EBV感染症 (CAEBV) に伴う難治性白血病の治療薬候補である。

対象疾患

CAEBV関連白血病 (リンパ腫を含む)
EBV慢性感染を原因とするリンパ増殖性疾患で東アジアに多い。
規患者数：年間約100例、総数は国内で1000例程度

知財権の確保状況

出願特許：日本 5326173号 / 中国 2013092600196320
発明の名称：エプスタイン・バールウイルス
関連疾患に対する薬剤およびそのスクリーニング法
出願日：2008年9月8日

治療学的ポジショニングや既存手技と比べた優位性

初めてのCAEBV関連白血病の治療薬

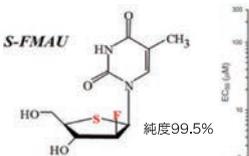
アシクロビル、ガンシクロビルなどの抗ウイルス薬、インターフェロン、インターロイキン-2、免疫グロブリン静注などの免疫賦活療法、ステロイド、サイクロスポリンAなどによる免疫抑制療法、エトポシドなどによる化学療法が試されてきたが、これらによる完治例はほとんどない。現在のところ造血幹細胞移植が唯一完治の可能性のある治療法である。



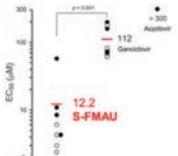
開発計画

進捗状況

A) GLP原薬の取得

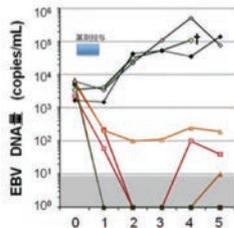


B) In vitro POC



CAEBV患者から樹立した白血病細胞(●：NK細胞、○：T細胞)の in vitro増殖に対する50%抑制値 (EC₅₀)を5日間培養したのちにMTT法で検討した。既存の抗ヘルペス剤と比較して S-FMAUは強力な抗ガン活性を示している。

C) S-FMAUはCAEBVマウスモデルで効果を示す



CAEBV患者由来の白血病細胞を移植したマウスにS-FMAUを1日1回5日間静脈内連続投与した。

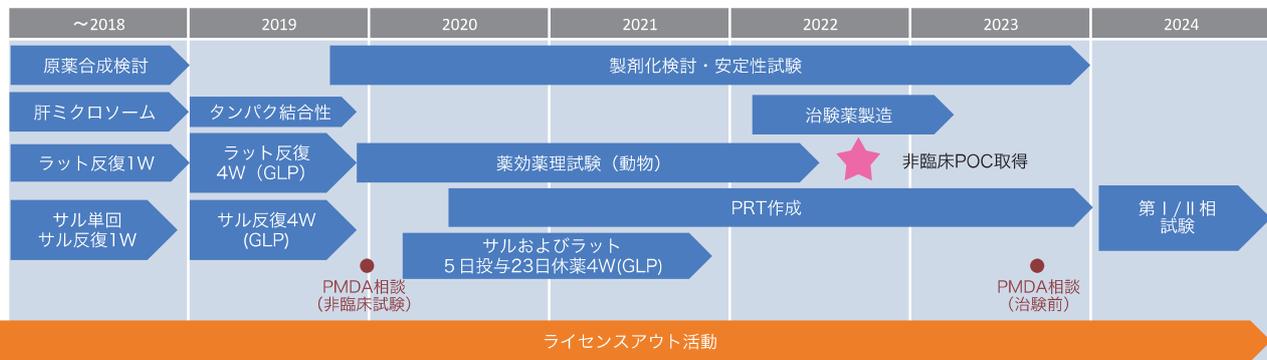
CAEBVの代表的細胞株、NK、CD4⁺-T、CD8⁺-Tのすべてにおいて腫瘍細胞が減少した。

※左図はNK細胞での効果

前臨床試験

- D) ラット4W反復投与 (GLP)
 - E) サル1W反復投与
 - F) 遺伝毒性試験_染色体異常 (GLP)
 - G) 遺伝毒性試験_AMES (GLP)
 - H) in vitro 肝ミクロソーム試験
 - I) in vitro 血漿タンパク結合性試験
 - J) サル4W反復投与 (GLP)
 - K) サル・ラット4W5日投与23日休薬試験 (GLP)
- ※2020、2021年度実施

ロードマップ



希望する企業連携

ライセンスアウト



マッチング希望シーズ (2)



東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

3次元血管走行計測と熟練者の経験則を融合した採血ロボットの開発

弘前大学大学院
理工学研究科 教授 佐川 貢一

試験物・開発技術の概要

医療機関への患者数が増加する中、身体への穿刺に伴う問題が注目され、ロボットによる自動化が期待されている。採血は、針刺し事故や患者との接触による感染症の予防に配慮しながら長時間業務に従事する医療従事者の負担が大きく、患者にとっては長い待ち時間や穿刺の失敗に伴う痛みや痺れの発生が問題である。本研究では、採血ロボを開発することで、上述の医療現場における課題解決を目指すものである。

本品は、近赤外線ステレオビジョンによる血管の位置、太さ、走行パターンの把握、機械学習のアルゴリズムによる穿刺部位の決定及び採血熟練者による穿刺手技の再現により自動採血を可能とする。

対象疾患

採血、人工透析、投薬治療 他

知財権の確保状況

自動注射装置、特許第6532042号
センサ装置および分布測定装置、特許第5688792号
接触圧力測定システム、特許第5504464号

治療学的ポジショニングや既存手技と比した優位性

自動穿刺装置による医療従事者の業務負担軽減、針刺し事故などの感染防止およびウイルスなどの二次感染防止。
カテーテル手術時のX線被ばく防止。

本品は、世界で開発中の類似のロボット技術と異なり、肉眼では見えにくい血管位置を3次元的に特定【図1】できるだけでなく、熟練穿刺手技に倣って動きやすい血管に応じて穿刺位置を補正しながら、血管の外壁と内壁の貫通による繊細な反力を捉え【図2】、リアルタイムで採血針のスムーズな穿刺動作制御ができる【図3】ため、採血等の容易な患者のみならず、穿刺・採血が困難な患者に対しての応用も期待される。

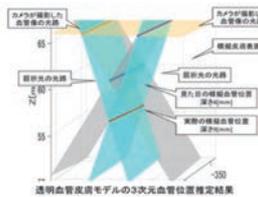


図1 光の屈折を考慮した血管の3次元位置の推定

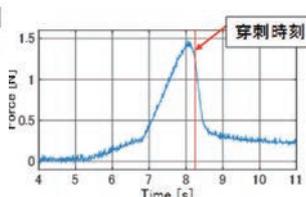


図2 力覚の微分値を利用した穿刺完了の実現

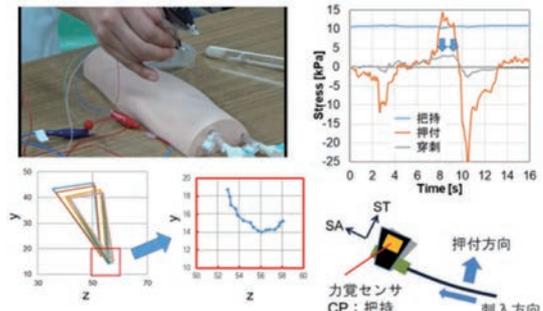


図3 模擬血管への穿刺時に指先に作用する力（把持力、押し付け力、穿刺力）と針先軌跡の関係

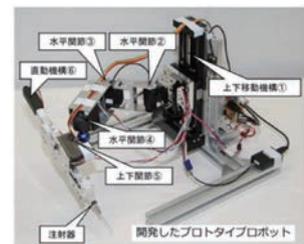
開発計画

進捗状況

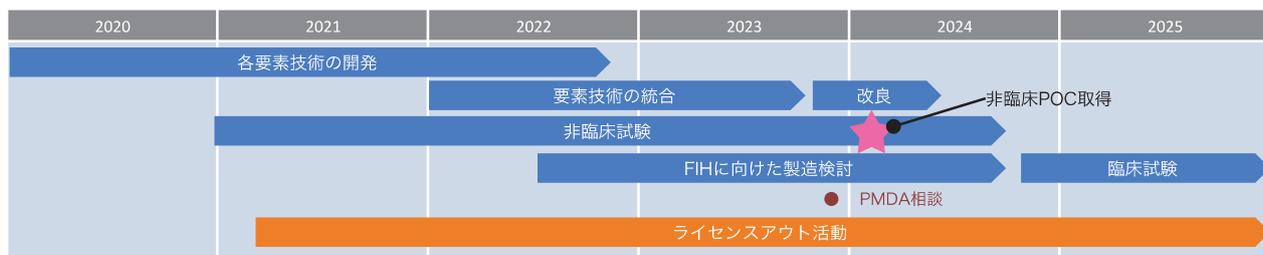
要素技術を融合した穿刺ロボットの試作（模擬血管用）

市販のサーボモータを応用し、力覚センサを搭載した10kg以下の重さの穿刺ロボットシステムを試作した。これを用いて、模擬血管への自動穿刺実験を行った結果、任意の位置に模擬血管を置いてから10秒程度で穿刺を開始することができることを確認している。

本品の開発にあたっては、高剛性穿刺ロボットの試作、穿刺位置決定アルゴリズム、血管走行の可視化・3次元把握、熟練穿刺手技を模倣した穿刺制御、穿刺成否判断アルゴリズム、これらの要素技術を統合したロボットによる動物実験を計画している。まずは、これらの課題に課した具体的な数値目標を設定し、要素技術をシステム統合化したプロトタイプ穿刺ロボットを実現したい。



ロードマップ



希望する企業連携

共同研究、ライセンスアウト



東北大学

お問い合わせ

開発推進部門

TEL : 022-717-7136

Email : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

マッチング希望シーズ (3)



東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

難治がんに対するVasohibin-2を標的とした革新的治療法の開発 東北大学未来科学技術共同研究センター 教授 佐藤 靖史

試験物・開発技術の概要

ヒトVASH2抗体誘導型ワクチン。
研究開発責任者は血管新生抑制因子Vasohibin-1 (VASH1)と、そのホモログで拮抗的に作用するVasohibin-2 (VASH2)を発見しており、特にVASH2は、膵がんを含むさまざまながん細胞が発現し、腫瘍血管新生の促進だけでなく、がん随伴線維芽細胞の増勢、骨髄由来免疫抑制細胞の浸潤によるがん免疫回避やがん細胞の遊走・浸潤を促進してがんの進展を促進することを明らかにした。本研究開発では、膵がんを初めとする難治がんを対象に、ヒトVASH2を分子標的とした抗体誘導型ワクチンの実用化を目指す。

対象疾患

膵がんを初めとする難治がん

知財権の確保状況

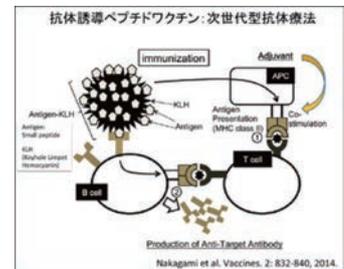
ワクチン組成物に関する特許出願を完了している

治療学的ポジショニングや既存手技と比べた優位性

抗体産生を誘導する免疫療法により、膵がんを初めとする難治がんに対する転移・再発の抑制が期待される

抗体医薬の有用性は確立し、広く臨床で使用されているが、高薬価の抗体薬を頻回投与することによる医療費の高騰が社会問題となっている。

抗体誘導型ペプチドワクチンとは、患者自身に標的とする分子に対する抗体を産生させることで治療効果を発揮するもので、抗体価が維持される限り有効性を持続的に発揮し、従来の抗体医薬の問題を回避する画期的な治療法であり、細胞障害性T細胞を活性化するがんワクチンと異なる基盤技術である。本法は、上記技術を用いた抗体産生を誘導する免疫療法という特徴、VASH2というオリジナルな分子をがん転移に対する治療標的とするという獨創性を有しており、VASH2を高発現する膵臓がんを初めとする難治がんに対して転移・再発を制御する効果が期待される。



開発計画

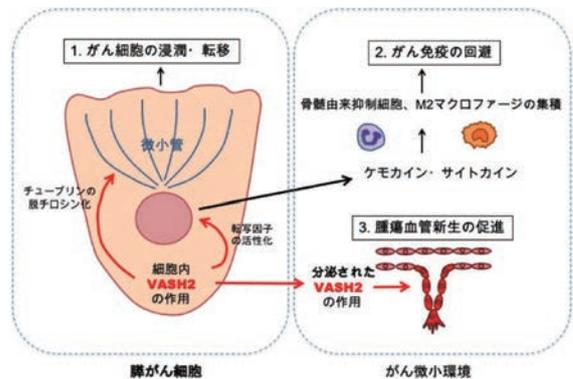
進捗状況

(1) VASH2発現によるがん進展への影響

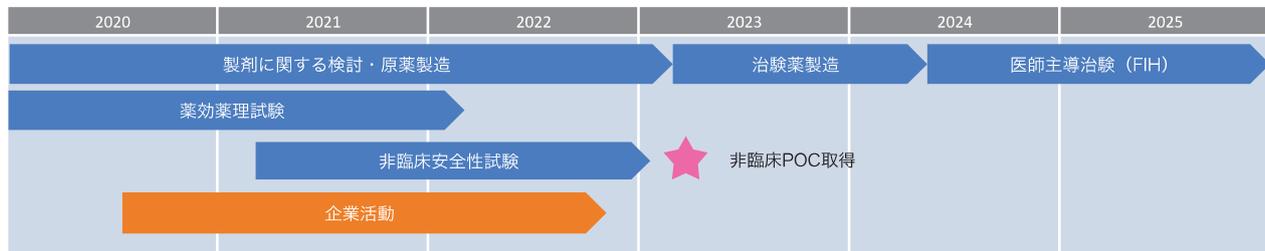
VASH2は、膵がん細胞に高発現し、がん細胞の転移を直接的に促進すると共に、がん免疫を回避し、腫瘍血管新生を促進してがん進展を促進することを明らかにした。

(2) VASH2に対する抗体誘導ワクチンの作成

ヒトとマウスに共通のVASH2ペプチドワクチンを作成し、マウス転移実験において、VASH2抗体の上昇によって肺がん細胞や膵がん細胞遠隔転移を顕著に抑制することを証明して特許出願を完了した。



ロードマップ



希望する企業連携

製造販売企業



東北大学

お問い合わせ

開発推進部門

TEL : 022-717-7136

Email : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

マッチング希望シーズ (4)



東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

胆嚢炎の新たな標準治療を可能にするアンカー器具の開発

東北大学大学院工学研究科
電子工学専攻 准教授 宮本 浩一郎

試験物・開発技術の概要

急性胆嚢炎において、内視鏡的ドレナージを新たな標準治療とする。

胆嚢バイパスキット (アンカー器具、ドレナージチューブ、およびそれらのデリバリーシステム) の開発・実用化を目指す。

新規開発のアンカー器具により、胆嚢と十二指腸 (あるいは胃) を密着させることで、ドレナージチューブを容易に挿入できるようになる。従来の経皮的ドレナージと比較して、**低侵襲・簡便で入院期間も短い**ため、患者・医師・病院それぞれにとって利点がある。

対象疾患

急性胆嚢炎

知財権の確保状況

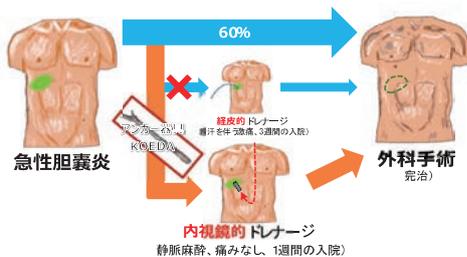
- ・ 中核となる機構の特許出願を完了。
- ・ 国内意匠出願およびPCT出願完了
- ・ 各国移行による世界展開を予定

治療学的ポジショニングや既存手技と比べた優位性

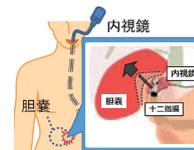
急性胆嚢炎に対して患者負担の少ない新たな治療法を提示

急性胆嚢炎における治療の第一選択は胆嚢摘出術であるが、手術不適応の症例では、保存的治療として経皮的あるいは内視鏡的ドレナージが選択肢となる。しかし、経皮的ドレナージは疼痛を伴い、内視鏡的ドレナージは専用の器具が無く、高難度治療である。

本ドレナージキットを用いた内視鏡的ドレナージは、臓器壁同士を密着固定した上でドレナージチューブを挿入できるため、手技が容易になり、偶発症リスクも大きく低減できると期待される。



新規開発のアンカー器具を基盤として、内視鏡的ドレナージ(EUS-GBD)を簡便・安全に行うことを目指す



従来の内視鏡的ドレナージの臨床課題(胆嚢の変形)をアンカー器具による固定で解決

開発計画

進捗状況

(1) プロトタイプキットの開発

- ・ 模擬臓器や実験動物を用いて検証を重ね、アンカー器具の形状、デリバリーシステムの構成を改良
- ・ プロトタイプキットはほぼ完成

(2) 動物を用いた有効性の確認

ブタを用いた試験において、以下の点を確認した。

- ・ アンカー器具がデリバリー可能
- ・ 内臓壁同士を固定する動作が可能
- ・ ドレナージチューブの挿入が容易になる
- ・ 30日間の安定性、安全性
- ・ 内視鏡により抜去可能

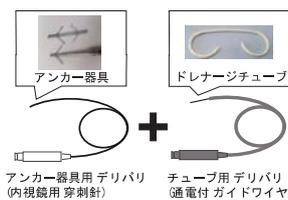
(3) 非臨床試験の開始

臨床試験に向けて、以下の生物学的安定試験を完了

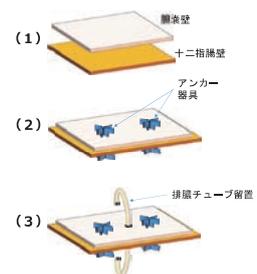
皮内反応試験、全身毒性試験、発熱性物質試験

(その他の安全性試験・腐食抵抗性試験をJST予算により実施中)

プロトタイプキットの概要



胆嚢ドレナージキットによる処置



ロードマップ



希望する企業連携

デリバリー器具試作協力・治験協力・ライセンスアウト



東北大学

お問い合わせ

開発推進部門

TEL : 022-717-7136

Email : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

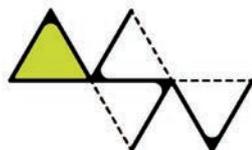
アカデミック・サイエンス・ユニット (ASU) の取り組みと成果



東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

医療・健康分野で「ほしかった」と言われる価値を創り出す

アカデミック・サイエンス・ユニット(ASU)は、企業の方々に直接医療現場に入ってもらい、現場観察を通して多くのニーズを探索し、絞込みを行い、新たな医療機器や医薬品・システム・サービスなどの製品化・事業化を目指していただくプログラムです。

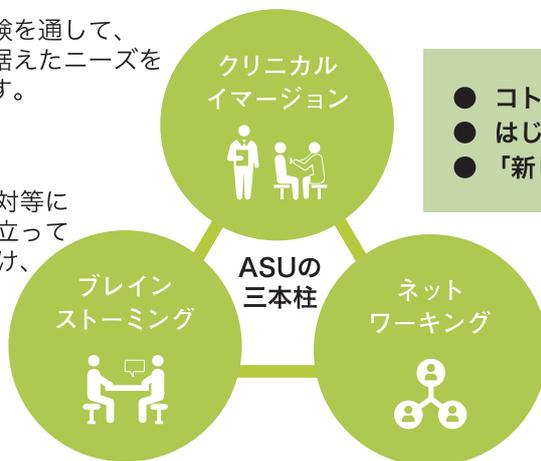


Academic Science Unit

Welcome to Bedside & Brain Storming

医療の「現場」の体験を通して、エンドユーザーを見据えたニーズを幅広く掘り起こします。

医療者と開発者が対等にかつ多様な視野に立って議論できる場を設け、ブレークスルーを見いだします。



- コトづくりは使う場所での「共感」から
- はじめから「ゴール」を見据えた開発を
- 「新しい出会い」により開発を加速

医療者と企業、研究者と企業など、様々なネットワークを駆使して視点を拡大し、開発を加速させます。



受け入れ企業 (2020年12月末時点)

新規 **48** 社 継続 **27** 社

実績 (2014年3月~2020年12月時点)

新規事業	7件
<small>(うち、支援1件・準備中1件)</small>	
新規共同研究締結	12件
学術指導契約	88件
学会発表	15件
外部施設	59施設

2021年度第III期 (10月開始) を公募中

- 5月末に締切予定 -



東北大学

お問い合わせ

バイオデザイン部門 | TEL : 022-274-3501

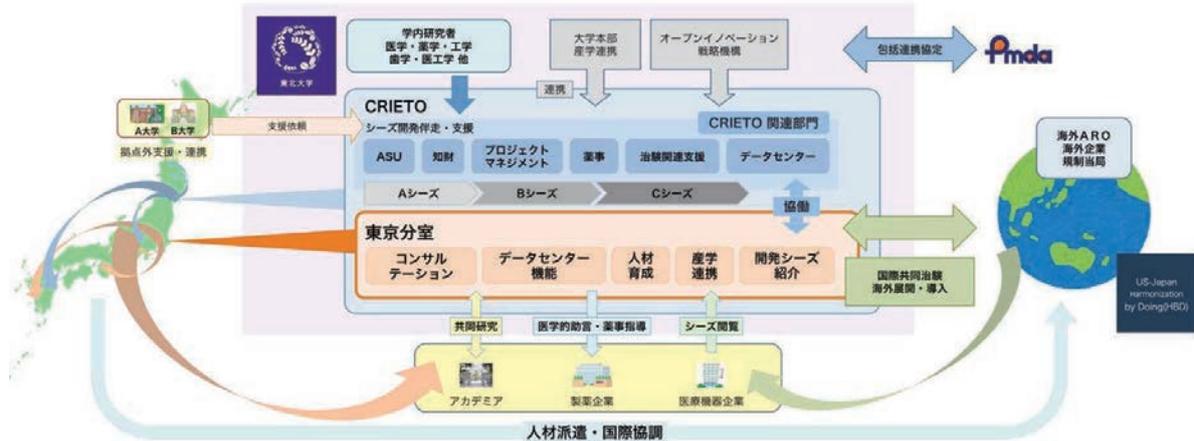
Email : asu@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

オープン・イノベーションに向けた 取り組み (HUBとしての東京分室の役割)



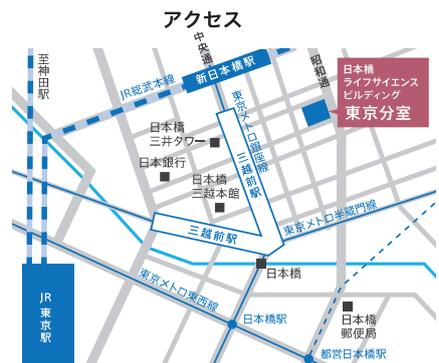
東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

東京分室では、国際部門、開発推進部門、臨床試験データセンター所属の専門家が常駐し、医薬品・医療機器開発に関する悩みの解決や開発支援を行います。医療分野に興味はあるけど、どうしたらいいかわからない。誰かに相談したいけど周りに医療に関する専門家がいなくて…など、開発のアイデア段階から製品の实用化までをサポート。企業のアイデアはもちろん、研究者のシーズ支援、パートナー企業探しなど、国内外、学内外を問わず対応します。



東京分室が提供する具体的なサービス

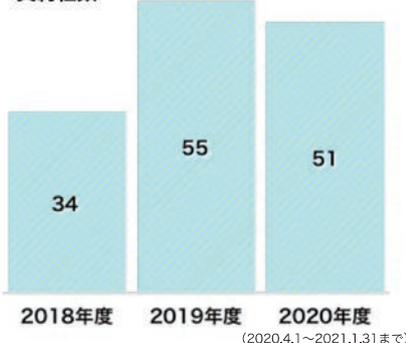
<p>コンサルテーション 企業が抱える品目や開発に関する悩みを自由に相談</p>	<p>アーリーフィジビリティスタディ 開発初期段階での製品の有効性、安全性などの点から実行可能性を探る調査</p>
<p>開発ロードマップ相談 開発の最終段階である承認までを見据えた研究を進めるための相談</p>	<p>メディカルライティング指導 PMDAに提出する資料の制作指導、確認など(東北大学ナレッジキャスト株式会社と連携)</p>
<p>開発案件に対する目利き 企業が持っているアイデアや製品の実用性や市場価値の見込みなど</p>	<p>データセンター業務支援相談 最適なデザイン・統計手段・品質管理方法等のご提案</p>
<p>その他にもご要望がございましたらご相談ください(国際共同治験、他拠点シーズ支援、ベンチャー支援 等)</p>	<p>シーズ紹介 希望シーズを企業に紹介</p>



東京都中央区日本橋本町2丁目3-11
日本橋ライフサイエンスビルディング405・909
東京メトロ銀座線・半蔵門線「三越前駅」A6出口より徒歩3分/JR総武本線「新日本橋駅」5番出口より徒歩2分/JR山手線・京浜東北線・中央快速線「神田駅」南口より徒歩11分/「東京駅」日本橋口より徒歩13分

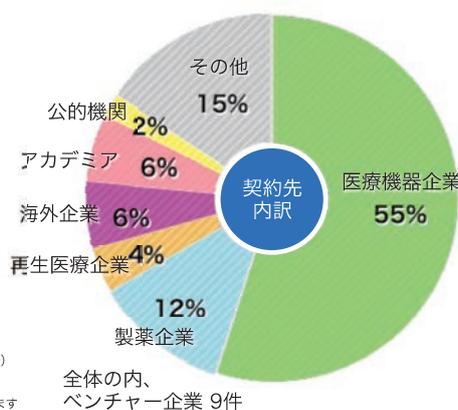
実績

契約社数



2020年度につきましては2020.4.1～2021.1.31までの契約数となります

2020年度契約先内訳



その他の活動

- 国際活動
 - ・医療機器に関する国際調和活動：海外の学会等への参加
 - ・ISO活動：TC194に参加
 - ・海外ARO、海外コンサルタント等との連携
 - *スタンフォード大学 CARE (Center for Asian Health Research and Education)とMOUを締結。
- AMED医工連携事業化推進事業/医療機器ベンチャー教育事業にてベンチャー支援。



東北大学

お問い合わせ

国際部門

TEL : 03-3273-3601

Email : global@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

臨床研究・治験推進ネットワークの 取り組み



東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

●東北トランスレーショナルリサーチ拠点形成ネットワーク

東北発の先端医療を世界に発信していくために



～東北から臨床研究・治験ネットワークの新たな潮流～

東北7大学病院等が中心となり、高品質でスピード感ある臨床研究や治験を実施するため、症例集積性の向上や、専門の人材の教育環境を整備し、東北地域全体の臨床研究や治験の活性化を推進する。

- ◆臨床研究・治験の推進
東北地方全体を1 UNITとするネットワークの構築
- ◆審査の質向上・効率化
共同IRBを活用した迅速な審査体制の構築
- ◆人材育成・人材交流
臨床研究等に関わる専門人材を育成する教育体制の整備



ネットワークの取り組み



東北7大学病院等を中心とする
「大学病院間」連携の強化

そして、さらなる高みへ

●臨床研究の支援・疾患登録（レジストリ）の構築

症例集積性向上を目指した疾患レジストリ

- ◆対象疾患：国が指定する特定疾患 全身性エリトマトーデスなど以下の18疾患
全身性エリトマトーデス、全身性強皮症、皮膚筋炎/多発性筋炎、顕微鏡的多発血管炎、結節性多発動脈炎、高安動脈炎、悪性関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、混合性結合組織病、再発性多発軟骨炎、シェーグレン症候群、成人スチル病、特発性血小板減少性紫斑病、肺動脈性肺高血圧症、自己免疫性溶血性貧血、IgG4関連疾患、巨細胞性動脈炎
- ◆調査期間・方法：2016年より前向きに臨床調査個人票のデータを登録
登録先：CRIETO内の臨床研究支援システム HOPE eACReSS
- ◆参加施設：7施設
東北大学病院、東北医科薬科大学病院、福島県立医科大学附属病院、山形大学医学部附属病院、秋田大学医学部附属病院、弘前大学医学部附属病院、青森県立中央病院
- ◆登録状況
全疾患及び主な疾患 eACReSS登録数（2020年12月現在）※同一人の年度毎の更新もカウント

全疾患	全身性エリトマトーデス	全身性強皮症	皮膚筋炎/多発性筋炎
4854	2550	552	601



東北大学

お問い合わせ

臨床研究監理センター 教育部門 | TEL : 022-274-1631 | Email : edu@kanri-center.hosp.tohoku.ac.jp



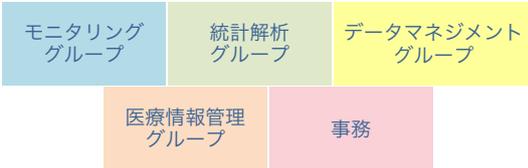
東北大学病院
臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

臨床試験データセンターの取り組み



センター長 山口拓洋

5グループの専門スタッフが対応します。



現在支援中研究数：27

- ・ 治験(医師主導) 7
- ・ CDISC対応 5
- ・ 自主臨床試験 9
- ・ 観察研究 10
- ・ RBA*対応 6

*Risk-based approach

2021年2月末時点

●ISO9001：2015規格、2018年9月認証取得

認証の範囲

臨床研究におけるデータマネジメント、モニタリング、統計解析、医療情報管理

Quality Management Systemを構築しており、適切なりソースを効率的に配分しています

- ・ 革新的医療技術創出拠点の大学病院のデータセンターとして初
- ・ 2018年9月27日にBSIジャパンよりISO9001:2015の認証を取得し取得後も年1回の審査を受けて認証継続中



●データセンター支援業務の範囲

- ・ 臨床試験の企画段階から研究の終了まで適切にご支援します
- ・ 被験者の安全性と研究の品質を担保した上で、効率的な研究の実施をご提案します



●QMS実装への取り組み

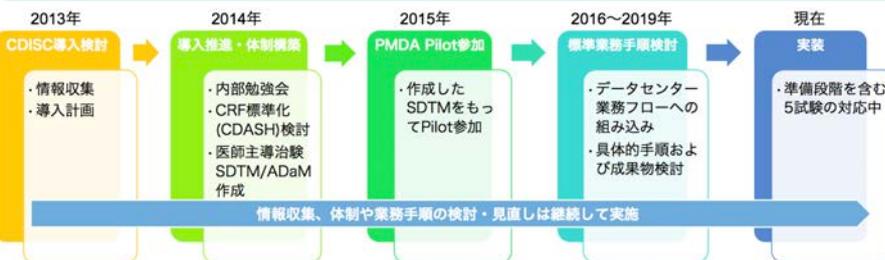


- ◆ 2018年～2019年に行った特定臨床研究を皮切りに、研究毎のQMS体制を構築開始
- ◆ QMS実装経験の分析より、効果的かつ具体的な作業手順を明確化
- ◆ より効果的・効率的に洗練されたQMS実装として、多職種の早期からの介入、文書管理方法の標準化、研究計画書への作りこみ等を含む体系化を実現
- ◆ 現在に至るまでの間、計5試験のQMS実装し、その活動を内外問わず普及している

●QMPの位置づけ



●CDISC標準の実装経験と取り組み



- ・ 各グループによりBegin to Endで連携しています
- ・ 受託させていただく際には、作業範囲・成果物・スケジュール等々ご相談させていただきます



東北大学

お問い合わせ

臨床試験データセンター | TEL : 022-717-7137 | Email : dcjimu@crietodc.hosp.tohoku.ac.jp

拠点名

筑波大学

筑波大学つくば臨床医学研究開発機構拠点紹介

Research Studioの紹介

NO徐放性固体材料を用いたディスパーザブルNO吸入器の開発

がん悪性形質を左右するエストロゲン受容体新規リン酸化部位に着目した予後予測バイオマーカーの開発

超高圧処理により脱細胞化した透明豚角膜由来角膜実質再生足場の開発

オリジナルな創薬標的分子をターゲットとした新規抗うつ薬・抗不安薬の創出

SOAT2選択的阻害剤による新規酸性リパーゼ欠損症治療薬の開発

脳および肝臓に高効率に移行可能なニーマン・ピック病C型治療薬の開発

新規慢性腎臓病治療薬の開発

精神疾患の認知機能障害に対するエピゲノム治療薬の開発

完全人工合成糖脂質を応用した新規癌免疫治療薬の開発

脳波による問診支援装置の実用化検討

早期消化管がん除去部の治癒を促進する噴霧型接着性粒子の開発

AMED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

筑波大学

つくば臨床医学研究開発機構



Abstract Tsukuba Clinical Research & Development Organization (T-CReDO) has two major missions; 1) it supports and facilitates translational and clinical development of innovative medical technologies (seeds) born from the research institutes around Tsukuba Science City, and 2) it fosters researchers and professionals necessary for this goal. To further expedite innovation, T-CReDO launched "Research Studio", an acceleration program for academia startups, which is uniquely focused in the medical field in alliance with Stanford SPARK and UC San Diego, enabling participants to build global vision for commercializing therapeutics and medical devices successfully.

1. つくば地区の世界的研究拠点のシーズ支援を担っています

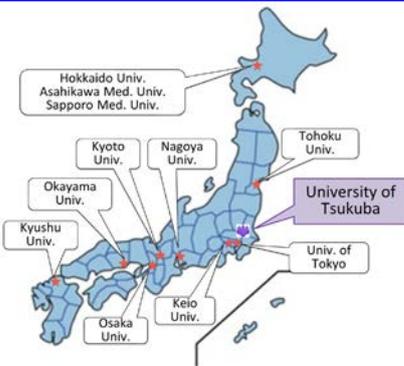
筑波大学は、「橋渡し研究戦略的推進プログラム」拠点として2017年に採択



筑波大学および
筑波研究学園都市を中心とする
研究機関の英知を結集

Tsukuba Science City

- ・29の国立研究所
- ・約300の研究機関が集積

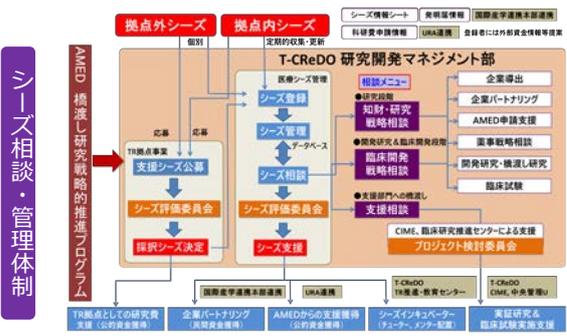
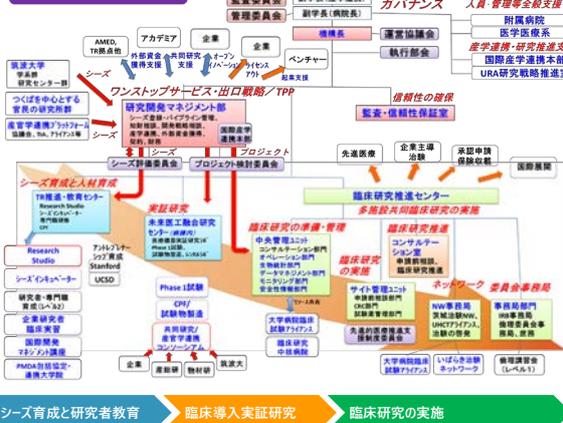


2. 医療シーズの育成・臨床開発を支援します

知財・研究戦略相談から臨床開発・出口戦略まで充実した支援体制

進捗状況に合わせた適切なシーズ相談(知財化、臨床開発戦略相談・薬事相談、各種支援相談)を行い、シーズ育成から医師主導臨床試験、臨床研究の支援についてまで包括的に支援しています。

組織と業務



【連絡先】筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 (T-CReDO)
E-mail: t-credo.adm@un.tsukuba.ac.jp Tel: 029-853-3914

HPはこちら





医療に特化した国内初の医療アントレプレナー育成プログラム

Research Studio powered by SPARK

昨今、医療関連産業において多くの企業は基礎研究を縮小し、開発途上の製品の導入を加速しています。一方でアカデミアでの製品開発は容易でなく、効率的なトランスレーションリサーチが求められています。

Research Studioではスタートアップを技術移転の選択肢の一つとして重視し、アカデミア発の技術で医療イノベーションを推進するための方法を探ります。自らの技術の実用化を強く希望する研究者の参加をお待ちしています。

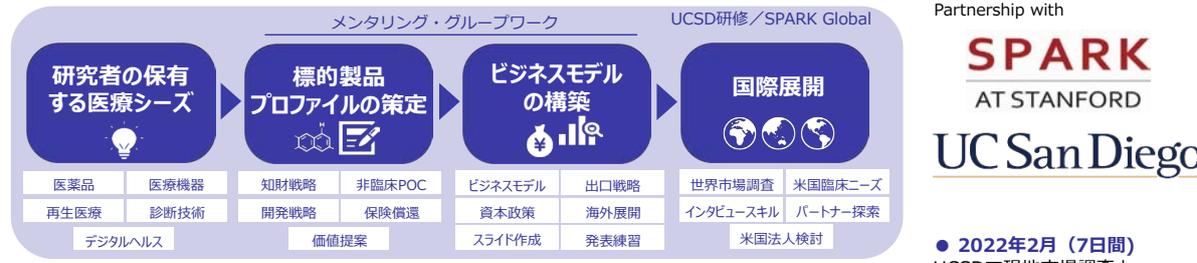
概要

- 臨床開発からビジネスモデルまで、海外事業も含め豊富なビジネス経験を有するメンターを多数起用
- メンタリング・グループワークを通じて製品、事業開発の要素を徹底的に議論
- Stanford大学SPARKプログラムやCalifornia大学San Diego校(UCSD)と国際展開を視野に連携

主なメンターと講師陣

<p>荒川義弘 筑波大学教授、つくば臨床医学研究開発機構(T-CReDO) 機関長、機関長補佐</p>	<p>松本正 株式会社シタクト代表取締役社長 筑波大学客員教授</p>	<p>Y. Jane Tseng Director, SPARK Taiwan, Science and Technology Policy Research and Information Center, Taiwan</p>	<p>土屋裕 エーゼ株式会社 取締役</p>
<p>池野文昭 Stanford Biodesign Program Director (U.S.) Japan, Hedgepeth Partners CEO, 筑波大学客員教授</p>	<p>小柳智義 筑波大学客員教授 T-CReDO 特任准教授、教育センター長</p>	<p>Jean-Jacques Yarmoff International Strategy, biobab, Cambridge, USA</p>	<p>昌子久仁子 元フル株式会社 取締役専任部長 - 臨床開発部長</p>
<p>Daria Mochly-Rosen Director of the SPARK Program at Stanford University School of Medicine, Professor of Chemical & Systems Biology</p>	<p>Kevin Grimes Co-director of the SPARK Program at Stanford University School of Medicine, Professor of Chemical and Systems Biology, M.D., M.B.A</p>	<p>森田裕 大野綜合経理事務所 弁護士/博士(医学)</p>	<p>井上智子 丸山バイオテック株式会社 代表取締役社長</p>
<p>Dennis Abrenski Executive Director, Institute for the Global Entrepreneur (IGE), Jacobs School of Engineering, UC San Diego</p>	<p>John York Lead instructor, Institute for the Global Entrepreneur (IGE), Jacobs School of Engineering, UC San Diego CEO, AKZO BioMedical</p>	<p>津田真吾 INDEE Japan 代表取締役共同創業者 共同創業者/CEO</p>	<p>稲葉太郎 INDEE Japan 代表取締役共同創業者 共同創業者/CEO</p>
<p>つくば臨床医学研究開発機構 (T-CReDO) の専門員 医療開発、企業戦略開発、レジストレーション、臨床試験、薬品開発、製薬開発、製薬開発、製薬開発</p>		<p>長谷川宏之 三菱証券株式会社 執行役員/ファイナンス部長</p>	<p>山本健行 T-CReDO 研究開発マネジメント創設部長</p>

プログラム (2021年度)



成果

- 出口戦略を見据えた実践的計画
- 資金調達のためのピッチ
- 国際的ネットワークの形成

Research Studio 2018 Grand Prize

METCELA (筑波大学と共同研究)

ニーズ: 重症心不全に対するデバイス治療の限界

3Dマッピングを利用した低侵襲心臓再生医療

プログラムの成果

- 細胞投与と技術の特許戦略
- 臨床開発デザインの具現化
- 国際展開ポートフォリオ

Research Studio 2019 Grand Prize

GoLo (筑波大学)

ニーズ: 車椅子ユーザーの生活制限と、座位視線の心理的な課題

起立動作支援とハンズフリーでの立位移動

プログラムの成果

- 顧客セグメントの明確化と米国市場でのポテンシャル、ビジネスモデルの見直し

Research Studio 2020 Grand Prize

Neurit (産業科学総合研究所)

ニーズ: 意識障害患者の意識確認と意思伝達 (ALS、脳障害等)

ポータブルデバイスを用いた事象関連電位測定

プログラムの成果

- 対象疾患の深堀りとユースケースの具体化
- 海外市場での事業ポテンシャル拡大

YouTube Channelで参加者の事業計画配信 (英語)

2021年募集、開催概要

4-5月	参加大学での説明会、体験ワークショップ	7月中旬	プログラム開始
6月中旬	国内外のアクセラレーターを集めた国際シンポジウム開催	10月上旬	最終選考会
6月下旬	応募締め切り	10-12月	各種イベントでの発表機会の提供
		2022年2月	UCSDの研修プログラム

※最新情報は筑波大学T-CReDOホームページをご確認ください。

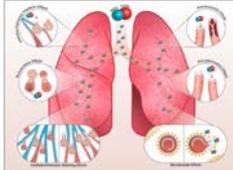


【橋渡し研究戦略的推進プログラム】

NO徐放性固体材料を用いたディスポーザブルNO吸入器の開発 国立研究開発法人物質・材料研究機構 石原伸輔、井伊伸夫

背景

NO吸入の医療効果

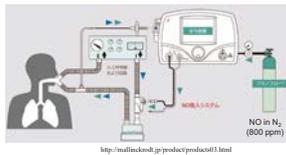


- 肺血管選択拡張
- 気管支拡張
- 酸素化改善
- 換気血流比の改善
- 抗炎症
- 抗血栓
- 抗ウイルス

Home Nitric Oxide Therapy for COVID-19
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020, 202, 16.

ポータブルなNO吸入器の提供

現状は高圧ボンベとガス混合装置が必要



対象疾患

適用済の疾患（保険適用あり）

入院 / 短期 / 希少患者

- 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) \$14,000 / 5 days
 - 心臓手術の周術期における肺高血圧の改善
- 発展途上国や小規模病院では使用困難!!

未適用の疾患 ← Solution ポータブルなNO吸入器

病院外・在宅 / 長期 / パンデミック

- 慢性肺高血圧症
 - 慢性閉塞性肺疾患（気管炎／ぜんそく）
 - 急性呼吸窮迫症候群（ARDS）
 - ウイルス性肺炎（COVID-19）
 - 酸素欠乏症（高地など）
- ↓呼吸不全
↓ECMO移行率
↓人工呼吸器

Inhaled Nitric Oxide. Br. J. Pharmacol. 2019, 176, 246.
一酸化窒素とプロスタグランジン吸入療法
日本集形治療学会雑誌, 1997, 4, 335.

使用目的

救急車搭載/家庭/小規模病院での使用が可能なNO吸入器の開発

革新的な「使い捨て型NO吸入器」を開発し、
現行手法が適用できない状況下にて、
NO吸入による救命やQoL向上を実現

大気



NO徐放性固体材料
(層状複水酸化物, LDH)

Ishihara & Iyi, Nat. Commun. 2020, 11, 453

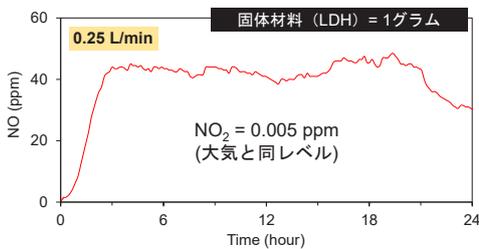
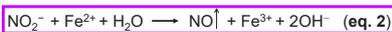
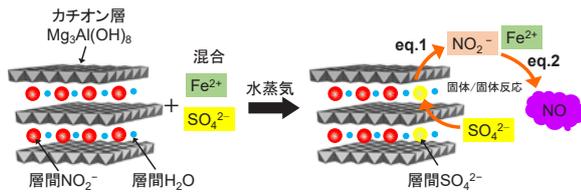
本技術の長所

- ✓ 安価
- ✓ ポータブル
- ✓ 簡易操作
- ✓ 常温保存
- ✓ 大量備蓄

緊急用ポータブルNO吸入器

緊急用途向けのNO徐放（中濃度&短時間）

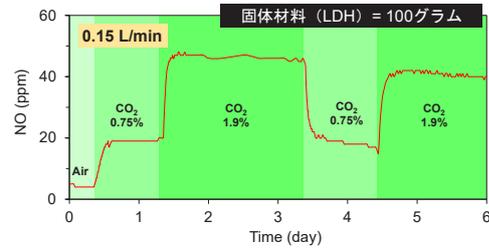
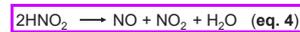
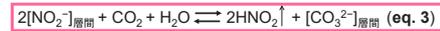
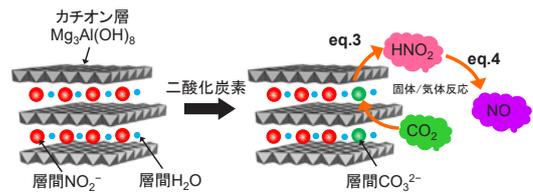
【原理】水蒸気を刺激とした亜硝酸イオンの放出と、Fe²⁺還元



携帯用ポータブルNO吸入器

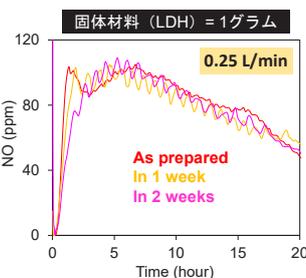
携帯用NO徐放（低濃度&長時間）

【原理】二酸化炭素による亜硝酸イオンのプロトン化と、自己分解反応



応用例

常温保存と再現性 (結果-1の固体混合物)



無電源NO吸入器の試作



問合せ先：石原伸輔 (ISHIHARA.Shinsuke@nims.go.jp)

今後の検討

- 疾患にあった条件の設定（企業や臨床医との連携）
- 非臨床試験，臨床試験での効果確認（動物実験や臨床試験）

連携等

- 企業とのパートナーシップ希望
- 連携検討のためのサンプル提供可

発表データ

- (1) Controlled Release of H₂S and NO Through CO₂-stimulated Anion Exchange
Ishihara, S. & Iyi, N., Nature Commun. 2020, 11, 453
- (2) 窒素系ガス徐放剤及びこれらで構成された窒素系ガス徐放体、並びに該徐放体を用いた窒素系ガスの徐放方法、呼吸器具、包装体及び徐放装置
PCT/JP2020/015001, WO/2020/213398



筑波大学
University of Tsukuba

事業名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点名：国立大学法人筑波大学
問い合わせ先：つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625



【橋渡し研究戦略的推進プログラム】 がん悪性形質を左右するエストロゲン受容体新規リン酸化部位に着目したバイオマーカーの開発 福島県立医科大学 医学部 基礎病理学講座・千葉英樹

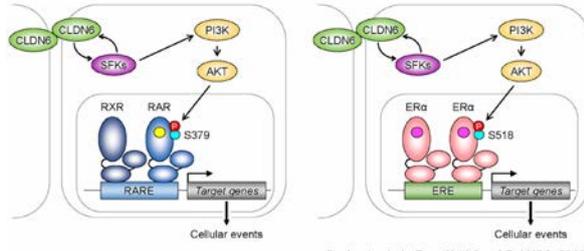
背景と目的

がん治療の層別化・個別化に向けて、バイオマーカーを用いた治療効果の望める段階で「がんの質的診断」を行うニーズが高まっている。実際様々な分子標的薬の適応を予測するため、コンパニオン診断が日常診療で行われている。このように、がんバイオマーカーと分子標的薬の新規開発は今後益々重要になると考えられる。

レチノイン酸受容体 (RARα/β/γ) やエストロゲン受容体 (ERα/β) など核内受容体の活性は、特異的リガンドとの結合のみならず、キナーゼによるリン酸化などの化学的修飾でも制御されることが知られている。発表者は最近、タイト結合分子クローニン-6 (CLDN6) による細胞接着を起点とするシグナルがRARγやERαのセリンリン酸化に至る「核内受容体の新規活性制御機構」を同定した¹。また子宮体癌ではCLDN6-ERαシグナルを乗っ取ることで悪性形質が促進されることを突き止めた²⁻⁵。さらに未発表データから、「起点となるシグナルの種類に拘らず、ERαのSer518リン酸化 (pSer518-ERα) が女性ホルモン依存性がんの増悪を左右する」という着想を得た。

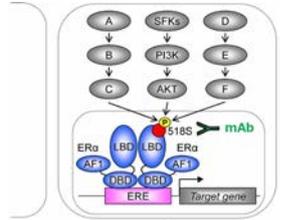
本研究の目的は、発表者が同定したpSer518-ERαを特異的に検出できるモノクローナル抗体を開発し、ホルモン依存性がんの再発・転移・予後予測バイオマーカーとしての有用性を検証することである。また新たながん分子標的療法確立の基礎となる知見を得る。

生物学的意義の高い核内受容体新規リン酸化部位の同定



- Sugimoto K, ... (7人省略), Chiba H. Cell adhesion signals activate the nuclear receptor activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 116: 24600-24609, 2019.
- Kojima M, Sugimoto K (equal contribution), ... (9人省略), Chiba H. Prognostic significance of aberrant claudin-6 expression in endometrial cancer. *Cancers*, 12: 2448, 2020.
- Kojima M, Sugimoto K (equal contribution), ... (13人省略), Chiba H. Aberrant claudin-6-adhesion signal promotes endometrial cancer progression via estrogen receptor α. *bioRxiv*, doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.15.097659.
- PCT/JP2019/012503 (出願中), 子宮体癌患者の予後予測マーカー, 福島県立医科大学, 千葉英樹, 杉本幸太郎.
- 特願2020-182020 (出願中), 女性ホルモン依存性がんの悪性度及び予後の判定のためのバイオマーカー, 福島県立医科大学, 千葉英樹, 杉本幸太郎.

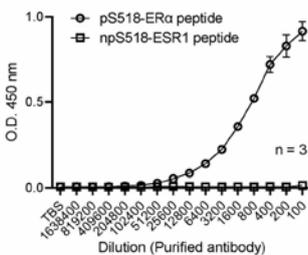
pSer518-ERαはホルモン依存性がんの悪性形質を左右するか



女性ホルモン依存性がんの増悪
ホルモン依存性がんにおけるpSer518-ERαの臨床病理学的意義を明らかにするためには、ホルモン固定・パラフィン包埋標本の免疫染色に使用できる抗pSer518-ERαモノクローナル抗体の開発が必要である

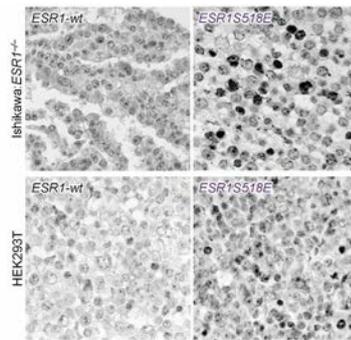
結果

抗pSer518-ERαモノクローナル抗体の開発



抗pSer518-ERαモノクローナル抗体は濃度依存的にリン酸化ペプチドと反応した一方、非リン酸化ペプチドとは結合しなかった。

抗pSer518-ERαモノクローナル抗体の開発



HEK293T細胞株及びERα欠損株Ishikawa:ESR1^{-/-}にERαの野生型ESR1-wtまたはS518恒常的リン酸化体ESR1S518Eを導入した。ホルモン固定パラフィン包埋したセルブロックを抗pSer518-ERαモノクローナル抗体で免疫染色したところ、ESR1S518E導入群で陽性シグナルが認められた

抗pSer518-ERαモノクローナル抗体の相補性決定領域

軽鎖可変領域アミノ酸配列

```

FR1      CDR1      FR2      CDR2
DIVLTQSPPTTAAASPGKVKVTLTCTCHASS6SVSYKHRRYQQRSGASPKLNIYETSKLASGVPHRFSGSGSGTSTY
FR3      CDR3      FR4
SLTINSMETEDAATPYCQQGSSVYDFDTGAGTKLEKL
    
```

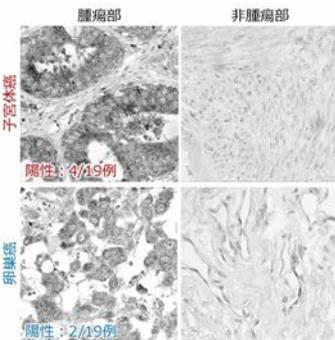
重鎖可変領域アミノ酸配列

```

FR1      CDR1      FR2      CDR2
QVQKESGPGPLVQPSQTLTCTVAGPFLSTSNVNHVYRPPGKGLENHGIIVTGTGRTYNSALKSRLSIS
FR3      CDR3      FR4
KDTSKSQVFLKMNLSQTEATDYTCARRDLRARVHDAMGQGSVTVSS
    
```

結果

pSer518-ERα陽性の子宮体癌・卵巣癌症例がある



pSer518-ERα陽性の子宮体癌4例中3例がステージIII/IV期であった。子宮体癌・卵巣癌・乳癌各々200症例におけるpSer518-ERαシグナルについて検討中である。

問合せ先：福島県立医科大学医療研究推進課 (024-547-1791)

結語と今後の展開

- pSer518-ERαは子宮体癌及び乳癌の悪性形質を促進することを明らかにした。
- 抗pSer518-ERαモノクローナル抗体を開発し、CDRを決定した。
- 本リン酸化抗体は濃度依存的にリン酸化ペプチドと反応し、非リン酸化ペプチドとは結合しなかった。
- 本抗体はホルモン固定・パラフィン包埋したセルブロックや組織標本にも使用でき、応用範囲が広い。
- pSer518-ERαはホルモン依存性がん患者の予後マーカーとして有用と考えられ、多数症例を対象とした検討を進めている。
- 本抗体の免疫染色キットが実用化されれば、ホルモン依存性がんの再発・転移や患者予後を予測するとともに術後抗がん剤治療の必要性を判定できると考えられる。
- pSer518-ERαに相当するAKT/SGK依存性新規セリンリン酸化部位はヒト核内受容体48種類中14種類で保存されており、多彩な疾患の病態に寄与する可能性が考えられる。

```

RARα MKITD1RSIS1AKGAER AKT依存性の新規セリンリン酸化配列
RARβ MKITD1RSIS1AKGAER
RARγ MKITD1RGIST1AKGAER
ERα LILSH1RHMS1AKGMEH [RXXS]1はヒト核内受容体48種類中14種類(列挙したメンバー)に加えてERRγ, TR4, COUPTFα/βで保存されている。
ERβ MLLSH1RHAS1AKGMEH
LRIH1LRLPE1RAIS1AKGEEY
LXRα MRLVS1RTL1SVHSEQ
LXRβ MRLVS1RTL1SVHSEQ
SFI LLLPAI1RSIS1STIEE
TLX LLLPAI1RSIS1STIEE
    
```



筑波大学
University of Tsukuba

事業名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点名：国立大学法人筑波大学
問い合わせ先：つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625



T-CReDO
筑波大学つくば臨床医学研究開発機構
Tsukuba Clinical Research & Development Organization

【橋渡し研究戦略的推進プログラム】

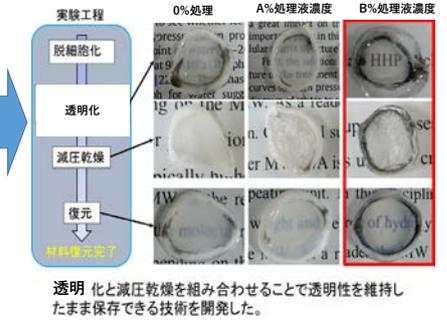
超高圧処理により脱細胞化した透明豚角膜由来角膜実質再生足場の開発

¹物質・材料研究機構 ²東京医科歯科大学・氏名 *小林尚俊¹、岸田晶夫²

背景	対象	目的
<ul style="list-style-type: none"> ● 角膜移植を必要とする患者は、世界で約1300万人いるが、手術件数は約19万件/年であり、角膜不足が問題。 ● 日本では、ドナー角膜は50%米国からの輸入。移植待機患者の増加と高額な医療費が問題。 ● 移植患者の3割で免疫拒絶が起こり、5年成功率は5割程度。保存期間も2週間と短い。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 角膜混濁 2. 円錐角膜 3. 角膜穿孔 4. 強膜軟化症 等 <p>角膜移植を必要とする疾患</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 動物組織から細胞成分を除いて免疫原性を低下させた脱細胞化足場が注目されている。 ● 献眼システムに依存した既存角膜治療用ヒト角膜移植片に代替可能な、長期保存安定性を持つ動物由来の新規角膜再生足場材料・デバイスを超高静水圧処理法を用いた脱細胞化技術を用いて創出する。

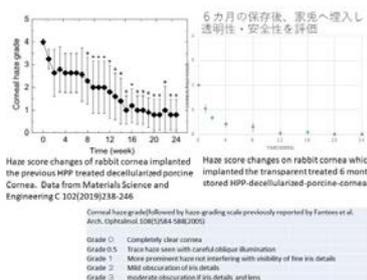
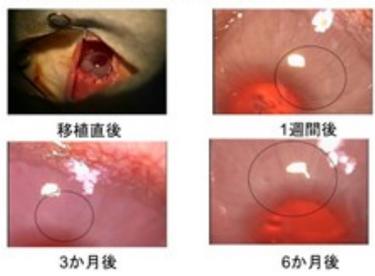
方法 及び 結果

研究項目 ・現行の不透明な脱細胞化角膜実質足場を透明化するための処理条件、処理液を開発
 ・製品の長期保存安定性を実現するための保存法を開発
 ・開発製品の生物学的安全性評価、特に兔を用いたIn vivo安全性評価

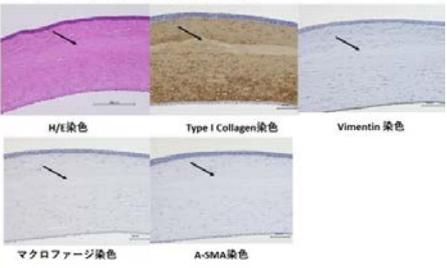


添加剤の検討を進めた結果、**最適化濃度の処理液**を用いて**透明化**処理と減圧乾燥を行い保存する条件で脱細胞化角膜が**透明な状態**で復元できることが分かった。(6か月の保存サンプルまで確認)

透明脱細胞化角膜(6カ月保存サンプル)のポケット移植



埋入6か月の組織染色像



6か月保存サンプルを日本白色家兔の角膜内にインプラントした結果術後数日以内に透明となり、その後6か月間、血管侵入や角膜混濁等のイベントも観察されなかった。組織学的検討の結果、免疫反応はほとんど観察されず、生体適合性が確認された。

応用分野と今後の展開

- 表層、深層部分角膜移植
- 内皮細胞シート移植用キャリア
- iPS細胞から調整される内皮シート、上皮シートとの組み合わせた全層角膜移植

問合せ: 小林尚俊 kobayashi.hisatoshi@nims.go.jp

実用化に向けた課題

- 具体的なターゲット疾患の選定と許認可に向けたパッケージデータの収集
- 大きな市場を持つ、インド、中国、東南アジアへの展開のためのビジネスモデルの構築
- 臨床応用を進める眼科医と製造販売を担う企業とのパートナーシップの構築
- パートナー企業募集中



事業名: 橋渡し研究戦略的推進プログラム
 拠点名: 国立大学法人筑波大学
 問い合わせ先: つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625



【橋渡し研究戦略的推進プログラム】

オリジナルな創薬標的分子をターゲットとした新規抗うつ薬・抗不安薬の創出
 齋藤顕宜¹⁾、寺島裕也²⁾、山田大輔¹⁾、牧野宏章¹⁾、高橋秀依¹⁾、松島綱治²⁾
 1) 東京理科大学・薬学部、2) 東京理科大学・生命医科学研究所

研究背景・目的

- 我々は、嫌酒薬として既承認薬であるアセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 阻害作用を有するノックピン (ジスルフィラム : DSF) (図 2) が、抗不安作用・抗うつ作用を有することを世界で初めて明らかにした¹⁾。
- 一方で最近我々は、DSF が炎症性ケモカインの受容体である CCR2 および CCR5 のシグナル促進分子 FROUNT に対する阻害作用を介して腫瘍促進性マクロファージを制御して抗がん作用を示すことを明らかにした²⁾。
- 抑うつ・不安症状は、がん疼痛の増悪因子とされ、精神的ケアは極めて重要である。しかし驚くことに、がん患者の75%には抑うつ・不安が認められ、既存向精神薬の治療効果は不十分である。
- FROUNT阻害薬は、抗がん作用に加えて、強力な抗不安・抗うつ作用も併せ持つことから、既存治療薬とは全く異なる新しい作用機序による画期的な向精神薬となることが期待される。
- 本課題では、① DSFをモデル薬物として用い、FROUNT 阻害作用を介した抗うつ・抗不安作用の特徴を明らかにし、その機序を見出すこと、②選択的FROUNT阻害活性を示す化合物を探索し、効果の優れた安全性の高い治療薬候補薬物を見出すこと目的としている。



図1 : DSFについて

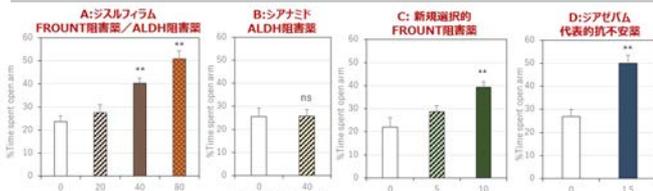


図2 : 本課題の背景

参考文献: 1) 齋藤ら、特願 2019-136756. 2) Terashima et al., Nat Commun. 2020;11:609.

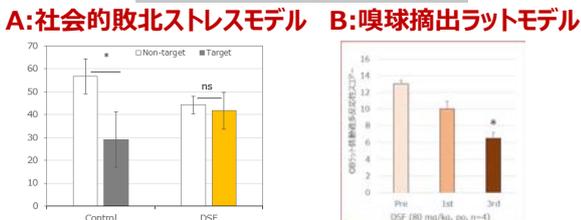
結果

図3 : DSFの抗不安様作用 (高架式十字迷路試験)



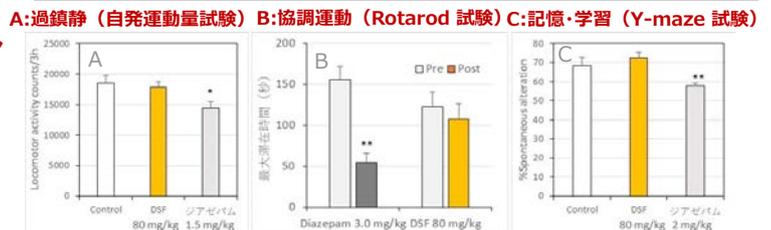
- マウス高架式十字迷路試験により、DSF (i.p.) は用量依存性的かつ有意に壁なし走行路滞在時間率を増加させた (A)。その効果は、代表的抗不安薬ジアゼパムと同程度であった (D)。
- 選択的ALDH阻害薬シアンナミドは変化を示さなかった (B)。
- 強力なFROUNT 阻害作用を示す新規探索化合物は、DSFよりも低濃度で滞在時間率の増加を示した (C)。

図4 : DSFの抗うつ様作用



- 社会的敗北ストレスマウスで認められた社会的相互作用の減弱は DSF の3週間経口反復投与により改善した (A)。
- 嗅球摘出ラットモデルで認められる情動過多反応性は、DSFの3回経口反復投与により有意に抑制された (B)。

図5 : DSFの安全性 (ベンゾジアゼピン関連副作用との比較)



- ジアゼパムは抗不安様作用の1~2倍の投与量において、自発運動量 (A)、Rotarod 滞在時間 (B)、自発的交代行動率 (C) の有意な低下を示した。
- 一方DSFは、抗不安様作用の2倍投与量において、何ら変化を示さなかった (A, B, C)。

考察・今後の展望

- 図3の結果から、DSFはベンゾジアゼピン系抗不安薬ジアゼパムと同程度の抗不安様作用を示すことが示唆された。この作用は、シアンナミドでは認められなかったことから、DSFの抗不安様作用にALDH 阻害作用は関与していないことが示唆された。一方、FROUNT阻害作用を強力に示す化合物では、より低濃度で作用が認められた。したがって、DSFの抗不安様作用の一部に、FROUNT阻害作用の関与が示唆された。
- 図4の結果から、DSFは抗うつ様作用を示すことが複数の動物モデルから示唆された。
- 図5の結果から、DSFは、ジアゼパム関連副作用 (過鎮静、ふらつき、健忘) が、既存薬に比べて、発現しにくいことが示唆された。
- FROUNT阻害作用を有するDSFは長年臨床で使用され、臨床用量での安全性は確認されているため、抗うつ・抗不安薬としてリポジショニングの可能性がある。また、より強力かつ選択的な新規FROUNT阻害薬の探索研究も開始している。
- FROUNT阻害薬を抗うつ・抗不安薬として一緒に研究開発して頂けるパートナーを募集しており、ご興味ある場合にはお問い合わせください。

問合せ先: 東京理科大・薬・薬理 齋藤顕宜 (akiyoshi_saitoh@rs.tus.a.c.jp)



事業名: 橋渡し研究戦略的推進プログラム
 拠点名: 国立大学法人筑波大学
 問い合わせ先: つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625



【橋渡し研究戦略的推進プログラム】

SOAT2選択的阻害剤による新規酸性リパーゼ欠損症治療薬の開発

北里大学薬学部 細田 莞爾、供田 洋

Problem: LAL-Dは未治療の場合、生後12ヶ月以内に90%が死に至る難病

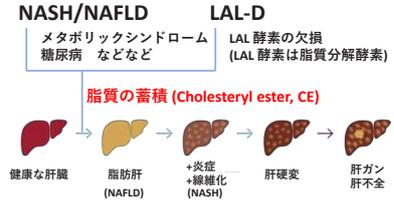
LAL-D (酸性リパーゼ欠損症)とは？

- LAL-Dは慢性、進行性の遺伝性疾患。
- LAL-Dはライソゾーム病(指定難病19)の一種。
- LAL-D患者は脂質(CE及びTG)を分解する酵素(LAL酵素)を欠損している。
- 様々な臓器(肝臓や脾臓など)に脂質が過剰に蓄積し脂肪肝や肝硬変を引き起こし、最終的には肝不全や肝がんにより死亡する。
- 世界中で19,000人の患者(稀少疾患)。
- LAL-D患者は8人/年新たに出生する。
- LAL-Dには2種類存在する。Wolman病(重症型で乳児期発症型)及びコレステロールエステル蓄積症(CESD, 軽症型で幼児、青年期発症型)。
- Wolman病患者は未治療の場合、生後12ヶ月以内に90%が死に至る難病。
- 治療薬は酵素補充療法であるセベリパーゼアルファ(カヌマ,アレクシオンファーマ)のみ。
- カヌマには副作用の問題や、鶏卵アレルギー患者には使えないこと、侵襲的な投与方法など問題点がある。



<http://lalsource.jp>

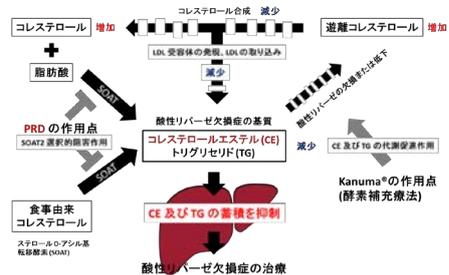
NASH/NAFLD と LAL-D のメカニズム



脂質の蓄積を阻害すれば LAL-D や NASH/NAFLD の治療薬となる

カヌマの問題点を解決する新たな治療薬の開発が求められている

Solution: 脂質異常蓄積抑制によるLAL-Dの治療

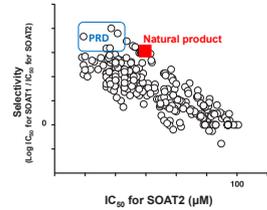


CEは小腸からの吸収と肝臓からの合成によって作られる。その両方に関する酵素であるSOATの阻害剤を探索した。

Technology: 世界初のSOAT2選択的阻害剤

Isozyme	SOAT1	SOAT2
分布	全身に発現	小腸と肝臓のみ
ノックアウトマウスの表現型	動脈硬化の悪化 巨大な黄色腫などの毒性	肝臓や小腸でのCE合成量の低下 毒性無し

SOAT1を阻害すると毒性が出るため、SOAT2選択的阻害が重要である。



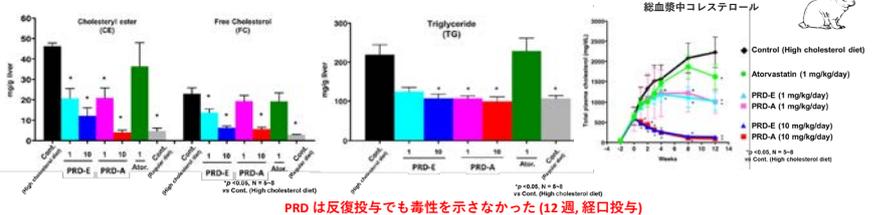
- 1.天然物の発見
 - 2.誘導体の合成(>200種類)
 - 3.リード化合物の選択(PRD)
高活性、高選択性、高代謝安定性
- PRDは世界初で唯一のSOAT2選択的阻害剤

Technology: PRDはLAL-Dモデルマウスで肝機能障害と脂質異常を顕著に改善

	IC ₅₀ (μM)		Selectivity (fold)	
	SOAT1*	SOAT2		
Natural product	>80	0.0700	>1,000	
PRD	>72.8	0.0118	>6,000	
Avasimibe	18.7	19.1	1	Pfizer P2 drop
Pactimibe	8.3	5.9	1.4	Dalichi-sankyo P3 drop
K-604	0.45	102	-200	Kowa P2 drop

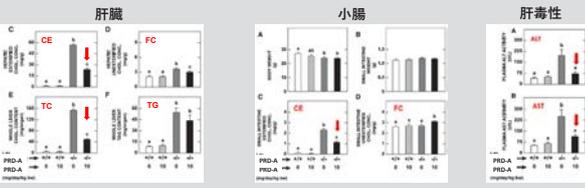
*SOAT1 inhibition leads to toxicity (diarrhea and adrenal grand)

PRDは動物モデルで肝臓中、血中の脂質レベルを減少させた(マウス、ウサギ、サル)



PRDは反復投与でも毒性を示さなかった(12週, 経口投与)

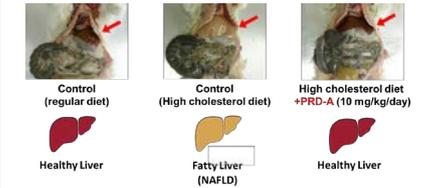
PRDはLAL-Dモデルマウスで肝機能障害を顕著に改善し、脂質の蓄積を阻害した。



非臨床 POC を取得

主要評価項目: ALT の正常化
副次評価項目: ベースラインの変化 (LDL, HDL, TG, AST, Liver fat content etc.)
(LAL-D承認薬のセベリパーゼアルファの評価項目)

PRDは脂肪肝進展抑制効果を示した(ウサギモデル)



Competition (LAL-D)

セベリパーゼアルファ(KANUMA)のみが承認されている

薬剤	投与方法	使用頻度
PRD	経口	毎日飲むだけ
Kanuma	点滴静注	1-2週に1度病院で投与

Kanuma® (酵素補充療法)
トランスジェニックマウスの卵白中に産生される遺伝子組み換えヒトリソソーム酸性リパーゼ
● 鶏卵アレルギー患者には使用不可
● アスタリキナーゼ(3%)、過酸症(20%)などの副作用等の問題点

PRDはKanuma®の問題点を解決する経口投与可能な薬剤
MoAが異なるためKanuma®との併用も可能

Development Roadmap



2020年度はAMED橋渡し研究戦略的推進プログラムpreBで探索的毒性試験と、対面助言を実施した。探索的毒性試験: 単回、2週反復投与毒性試験(TK含む)、単回PK, Ames試験, hERG試験, 肝ミクロソーム代謝試験 →開発が困難となる問題は一切確認されなかった。

2021年度はAMED橋渡し研究戦略的推進プログラムシーズBに応募し、GLP原薬の製造と非臨床安全性試験の実施を目指す。GLP原薬の製造委託先や非臨床安全性試験の実施委託先はすでに検討済みであり、実施する非臨床安全性試験の試験項目も、今年度のPMDAとの対面助言にて確定済みである。

まずは2023年中にIND試験の実施を目標とした非臨床安全性試験を行い、FII試験と並行して反復投与毒性試験と哺乳類の遺伝毒性試験を行うことでPhase1試験の実施を目指す。

今後、臨床試験に向け国際共同治験が可能なパートナー企業を探していく

Team

供田 洋 特任教授
北里大学 薬学部 低・中分子創薬講座
CTO 候補

細田 莞爾 特任助教 hosodak@pharm.kitasato-u.ac.jp
北里大学 薬学部 低・中分子創薬講座
CEO 候補

NEDO TCP2019 優秀賞受賞!
(https://www.nedo.go.jp/ugoki/ZZ_100953.html)

2021年の起業に向けて準備中!!
国内製薬企業CVCとインキュベーション研究契約締結!



事業名: 橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点名: 国立大学法人筑波大学
問い合わせ先: つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625

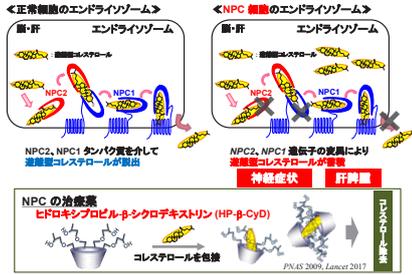


【橋渡し研究戦略的推進プログラム】

脳および肝臓に高効率に移行可能なニーマン・ピック病C型治療薬の開発 所属・氏名 熊本大学 大学院先導機構 東 大志

背景：ニーマン・ピック病C型の病因、現行開発品の課題とその解決策

ニーマン・ピック病C型 (NPC) の特徴



HP-β-CyD の課題点

■HP-β-CyD の課題：標的組織 (脳・肝臓) への移行率が低い。
親水性かつ分子量 1,000 以上 → BBB 透過性、細胞 (肝・神経) 内取り込み量は少ない
※ NPC において治療効果を示すためには、高用量の HP-β-CyD が必要

静脈内投与/皮下投与
(2,600 mg/kg, 週 1 回)

投与は比較的簡便

- 神経症状への効果が弱い
- 副作用 (肺障害・聴覚障害)

腹腔内投与/腹腔内投与
(30 mg/kg, 週 1 回)

簡便な効果

- 副作用 (聴覚障害、聴覚失聴)
- 投与方法が複雑

静脈内皮下注射で、副作用を軽減することなく効果を示すためには、HP-β-CyD の肝臓・脳移行性を向上させる必要がある！！

脳・肝臓移行性リガンドとしてのラクトース

申請者からの最近の知見
薬物担体に肝臓移行性リガンドであるラクトースを修飾すると、肝臓のみならず脳へも移行する。 (特開 2018-245534 - PCT 出願)

HP-β-CyD にラクトースを修飾し、脳移行性を評価 !!

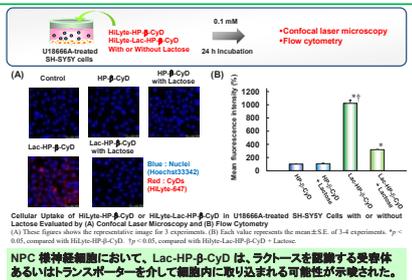
ラクトース修飾 HP-β-CyD (Lac-HP-β-CyD)
HiLyte-HP-β-CyD
※ラクトース置換度: 1.5 CyD

Lac-HP-β-CyD はラクトースのみならず脳へも移行可能 !!

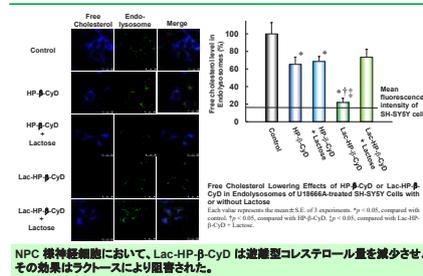
目的 NPC 神経症状治療薬としての Lac-HP-β-CyD の有用性評価

結果：Lac-HP-β-CyD の細胞内取り込み、NPC モデルマウスにおける生存期間延長作用

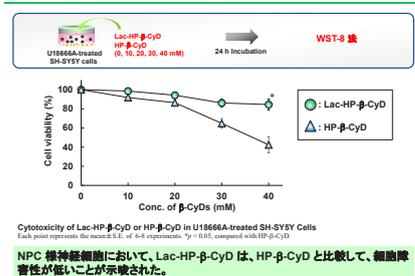
Lac-HP-β-CyD の細胞内取り込み



エンドライゾーム内の遊離型コレステロール量に及ぼす Lac-HP-β-CyD の影響



Lac-HP-β-CyD の細胞障害性



NPC モデルマウスに対する Lac-HP-β-CyD 皮下投与後の治療効果 (プロトコル)

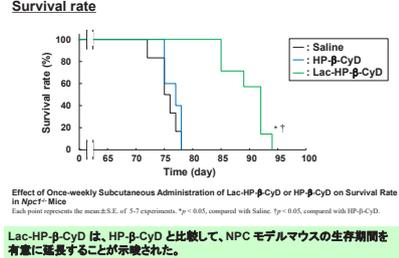
【過去の報告で治療効果を示した投与量】 S.C. HP-β-CyD (4,000 mg/kg, 2.8 mmol/kg) 投与量 1/2

【本研究で用いた投与量】 S.C. Once weekly administration HP-β-CyD (2,600 mg/kg, 1.4 mmol/kg) Lac-HP-β-CyD (2,600 mg/kg, 1.4 mmol/kg)

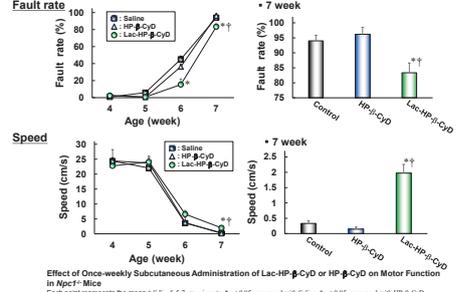
→ Body weight loss
→ Survival rate
→ Beam walking test

Beam walking test
棒を地面と平行に設置し、その棒からマウスをつたわらせて、もう一端にある安全な箱に到達するまでを観察する。箱にたどりつく時間や足下を滑らせる回数などを記録していく。

NPC モデルマウスにおける Lac-HP-β-CyD 皮下投与後の治療効果 (生存期間)



NPC モデルマウスにおける Lac-HP-β-CyD 皮下投与後の治療効果 (運動機能)



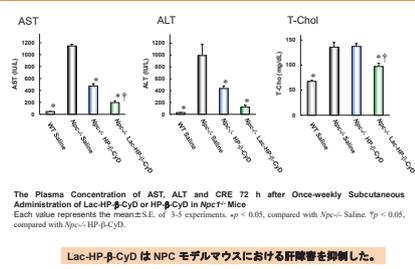
結果：NPCモデルマウスにおける肝障害抑制効果

NPC モデルマウスに対する Lac-HP-β-CyD 皮下投与後の治療効果 (血液生化学検査値)

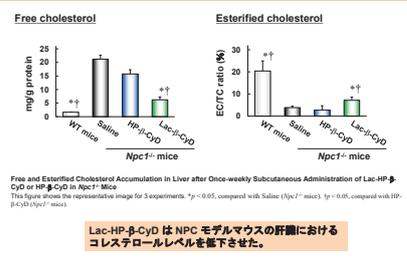
○実験プロトコル
1. WT および BALB/c Npc1^{fl/fl} (Npc1^{-/-}) マウスに Saline, HP-β-CyD, Lac-HP-β-CyD を含む生理食塩水 20 μL/kg を皮下投与 (4 週間 - 8 週間)
2. 週に一回体重測定、RMCBS および Beam walking test
3. 5 回目の投与後、72 時間後に下大静脈より採血
4. 富士ドライケムにより各生化学検査値を測定

S.C. Once weekly administration
HP-β-CyD (1,946 mg/kg, 1.4 mmol/kg)
Lac-HP-β-CyD (2,600 mg/kg, 1.4 mmol/kg)

NPC モデルマウスに対する Lac-HP-β-CyD 皮下投与後の治療効果 (血液生化学検査値)



NPC モデルマウスに対する Lac-HP-β-CyD 皮下投与後の肝臓コレステロール量 (コレステロール定量)



まとめ

- NPC 神経細胞において、Lac-HP-β-CyD は、ラクトースを認識する受容体あるいはトランスポートを介して細胞内に取り込まれ、遊離型コレステロール量を顕著に減少させることが示唆された。
- NPC 神経細胞において、Lac-HP-β-CyD は、アシアロ糖タンパク質受容体を介して細胞内に取り込まれ、遊離型コレステロール量を顕著に減少させることが示唆された。
- Lac-HP-β-CyD は、HP-β-CyD と比較して、NPC モデルマウスの運動機能障害や肝障害を改善し、生存期間を延長することが示唆された。
- 今後の開発計画
パートナー企業締結 ⇒ 2023 年度を目途に前臨床試験
- ともに本化合物を開発してくださるパートナー企業を募集しています。ご興味のある方はご連絡頂けますと幸いです。

問合せ先：
熊本大学 大学院先導機構 東 大志
TEL: 096-371-4168
E-mail: higashit@kumamoto-u.ac.jp



事業名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点名：国立大学法人筑波大学
問い合わせ先：つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部 029-853-5625



【橋渡し研究戦略的推進プログラム】

タイトル 新規慢性腎臓病治療薬の開発 筑波大学医学医療系・高橋智

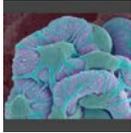
背景

【従来の標準的治療法】

透析患者の44%を占める糖尿病性腎症は、顕性腎症（蛋白尿が見られる時期）を呈すると治療がほとんど効かない。

慢性腎臓病のひとつである異状糸球体硬化症に対しては、ステロイド剤、免疫抑制剤が投与されるが、治療に抵抗性の場合も少なくない。（10年で50%が腎死）

糸球体上皮細胞 (podocyte) の障害が、慢性腎臓病の進行に関わっている

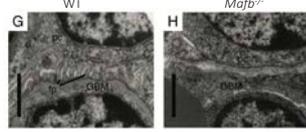


Smoyer WE & Mandel P. J Mol Med 76:172-183 (1998)

糸球体上皮細胞障害（細胞死、肥大、脱落）
→ 慢性腎臓病の進展

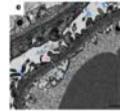
【転写因子MAFB】

マウス、ヒトにおいてMAFBの変異はpodocyteの異常を来す。

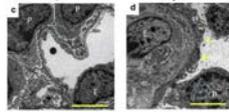


Mol. Cell. Biol. 26: 5715-5727, 2006

ヒトMAFB変異患者

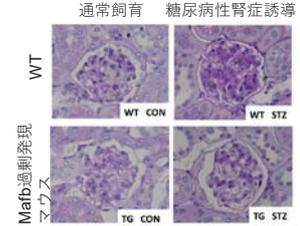


ヒトMAFB変異部位を持つマウス



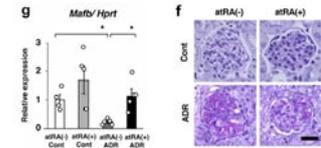
Sato et al., Kidney International 2018

腎組織所見が、*Mafb* 過剰発現マウスで抑制されていた。



Morita N et al. J Am Soc Nephrol (in press)

All trans retinoic acid (ATRA)はMAFBの発現増加しアドレマイシン (ADR) によるFSGSの発症を抑制する



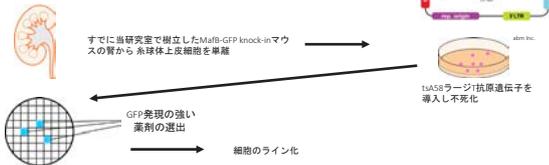
MAFBの過剰発現は慢性腎臓病の進展を防ぐ可能性がある

目的

慢性腎臓病の新たな創薬ターゲットとして、糸球体上皮細胞にMafbの誘導をする薬剤を開発する

方法

(1)Mafb発現をモニターできる不死化糸球体上皮細胞の開発

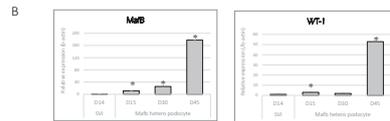
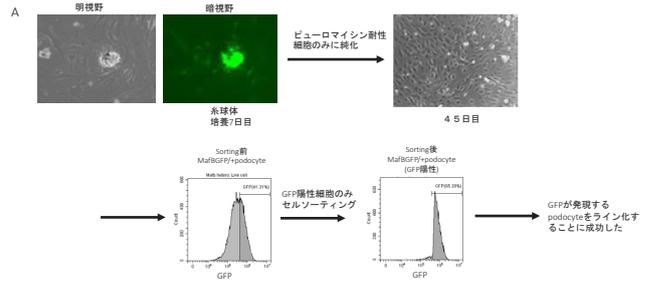


(2)Mafb誘導剤のスクリーニング系の確立

96 well plateに細胞を播種し、すでにMAFBを過剰発現することが報告されている9cRA IWR-1を用いてGFPの発現上昇が定量できるかどうか検討する

結果 1

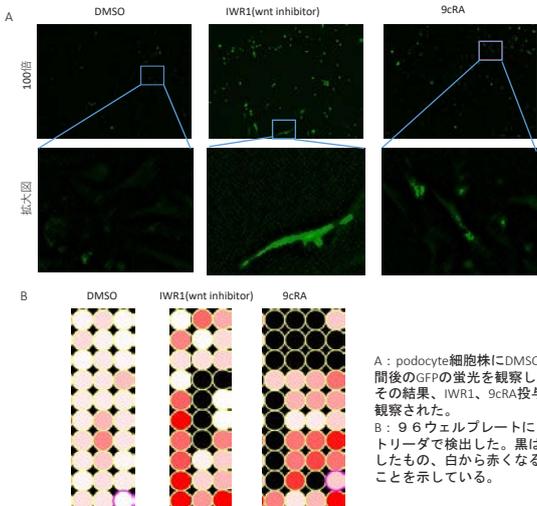
(1)Mafb発現をモニターできる不死化糸球体上皮細胞の開発



細胞培養後45日後ではMafbの発現、podocyteマーカーであるWt1-1の発現が増加することが明らかになった。

結果 2

(2)Mafb誘導剤のスクリーニング系の確立



A: podocyte細胞株にDMSO、IWR1、9cRAを投与し48時間後のGFPの蛍光を観察した。その結果、IWR1、9cRA投与後にGFPの発現の増加が観察された。
B: 96ウェルプレートにおけるGFPの発現をプレートリーダーで検出した。黒は細胞が少ないためOmitしたもので、白から赤くなるほどGFPの発現が強くなることを示している。

考察および今後の展開

考察

- Mafbの発現をGFPによって検出することのできるpodocyte細胞株の樹立に成功した
- 96ウェルプレートなど小さいウェルをもつ培養ディッシュで既存の薬剤によるGFP蛍光の増強を確認することができた。細胞数や薬剤の濃度、反応時間などを最適化し、より効率よくGFPの蛍光を検出条件を検討する必要があると思われる。

今後

- Mafbはマクロファージに発現していることから、マクロファージの細胞株を樹立し、マクロファージではMafbの発現が上がらず、podocyteのみで発現する薬剤をスクリーニングする系を確立する。
- GFPの蛍光を用いたスクリーニング系が難しい場合はGFP部位にアミノ酸を追加し、ルシフェラーゼを用いた検出系が行えるように細胞株を改良する。
- PodocyteにおけるMAFBの発現制御機構を解明し、スクリーニングできた薬剤の薬効メカニズムを明らかにできるようにする。
- 慢性の腎臓病は、有効な治療法がほとんどなく、創薬を考えるうえで適した疾患であり、今後の創薬研究の進展が期待される

問合せ先：高橋智 satoruta@md.tsukuba.ac.jp

【橋渡し研究戦略的推進プログラム】

Development of epigenome therapeutics to improve cognitive dysfunctions in schizophrenia

Mayu FUKUDA & Jun MUKAI

Research and Development Center for Precision Medicine, Laboratory of Precision Psychiatry and Neuroscience, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, 305-8550, JAPAN.

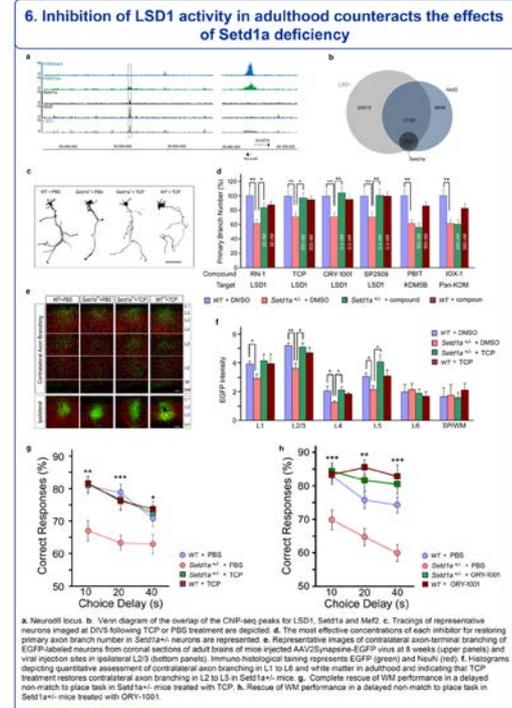
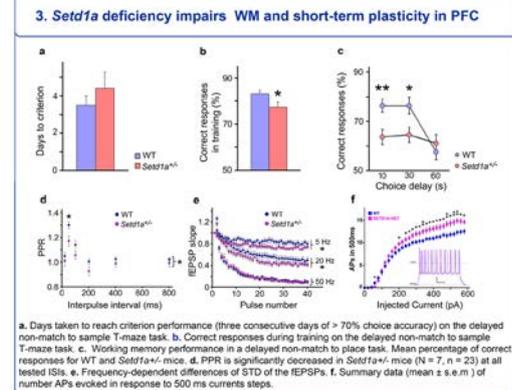
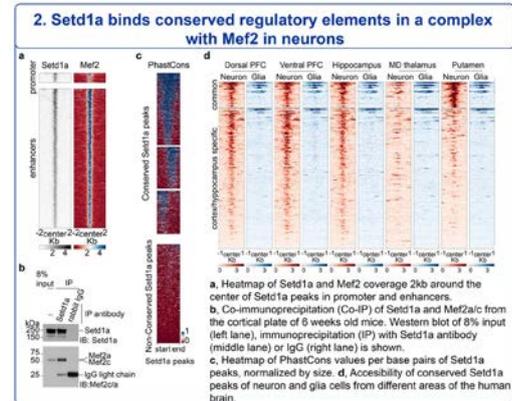
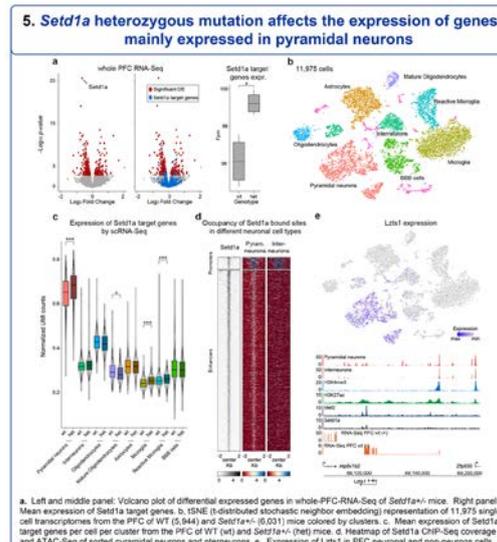
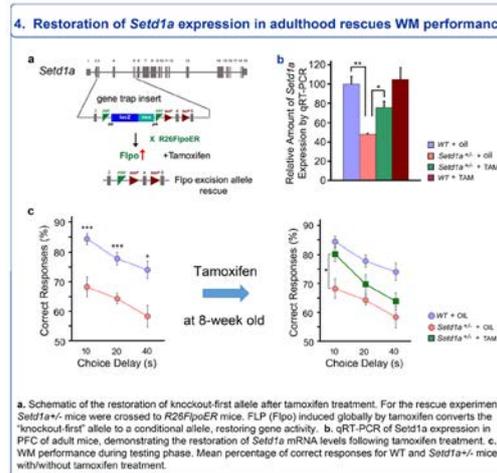
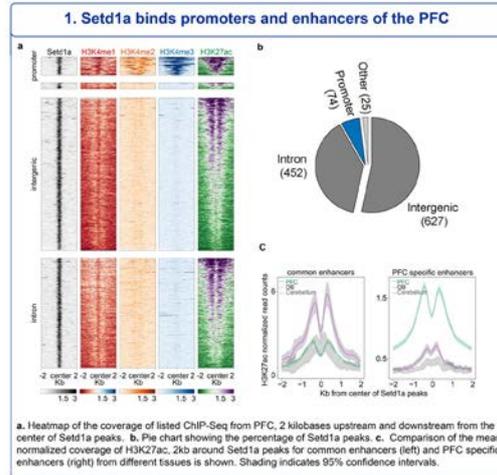
問い合わせ先: mukai.jun.gn@u.tsukuba.ac.jp

Summary

Schizophrenia (SCZ) is a severe, chronic psychiatric illness characterized by delusions and hallucinations, negative symptoms, and cognitive dysfunction that often lead to a lifetime of impairment and disability. Drug development for cognitive dysfunctions of patients with SCZ remains challenging, given the absence of a unifying pathophysiology, and the highly complex underlying genetic architecture. *SETD1A*, a histone methyltransferase, is a key schizophrenia susceptibility gene. To understand how *SETD1A* deficiency increases disease risk we employed a mouse model carrying a heterozygous loss-of-function mutation of the orthologous gene. We report that mutant mice exhibit alterations in axonal branching and working memory, as well as a molecular pathology pattern that recapitulates SCZ-related alterations. Notably, restoring *Setd1a* expression in adulthood rescues working memory deficits. Moreover, we identify demethylases counteracting the effects of *Setd1a* methyltransferase activity and show that the demethylase antagonism in *Setd1a* deficient mice results in a full rescue of the behavioral abnormalities and axonal branching deficits. Our findings advance our understanding of how *SETD1A* mutations predispose to SCZ and other neurodevelopmental disorders and point to therapeutic interventions.

Conclusions

Mutant mice carrying a heterozygous loss-of-function mutation of the orthologous gene exhibit alterations in axonal branching and cortical synaptic dynamics, accompanied by specific deficits in working memory that recapitulates SCZ-related alterations. *Setd1a* targets mostly enhancers and reveal a striking overlap between *Setd1a* and *Mef2* chromatin targets. *Setd1a* targets are highly expressed in pyramidal neurons and enriched for genes with postnatally-biased expression in adulthood rescues working memory deficits. LSD1 antagonism in adult *Setd1a*-deficient mice results in a full rescue of the behavioral abnormalities and axonal branching deficits.



【橋渡し研究戦略的推進プログラム】

BCG由来糖脂質を応用した新規癌免疫治療薬の開発

所属・氏名 国際医療福祉大学医学部 腎泌尿器外科 主任教授 宮崎淳

背景

免疫チェックポイント阻害療法 (ICI) を始めとする既存の癌免疫療法の大部分は、MHC分子によって提示されるペプチド抗原を標的とし、その分子生物学的機序の解明も進んでいる。一方でICIと同じく、最も臨床的有用性の確立した膀胱癌に対するMycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin (BCG) 膀胱内注入療法の免疫学的機序の詳細については解明されていない。本研究の目的は、BCGの細胞壁成分である糖脂質trehalose-6'-dimycolate(TDM)を分離精製・リポソーム化し、抗腫瘍効果を検証することにある。また、最大の効果を発現するTDMを作成するとともに抗腫瘍免疫機序を詳細に検討し、脂質癌免疫のメカニズムを解明する。

方法および結果

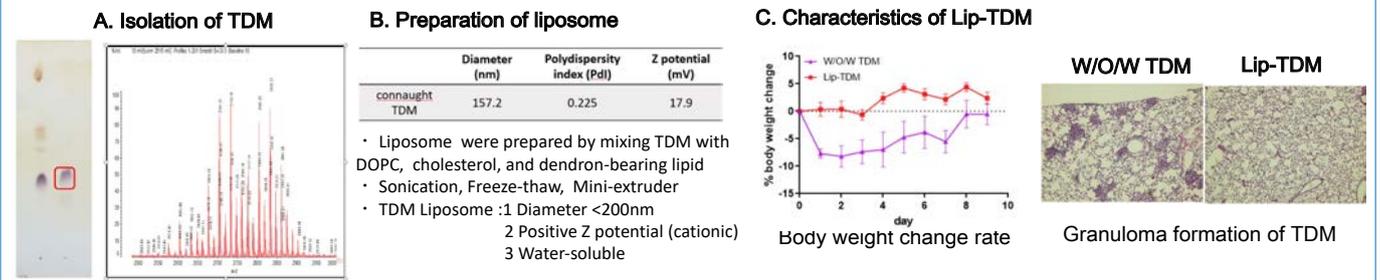
- 死菌BCGからTDMを抽出し、リポソーム化した。
- リポソーム化することで、体重減少と肉芽腫形成能が低下し、副作用が減弱すると考えられた
- マウス皮下接種モデルで、種々の癌細胞に効果を認めた。
- TDMリポソームは、腹腔内投与モデルでも抗腫瘍効果を認めた。
- 抗腫瘍効果にはT細胞が関与していた。

今後の展開

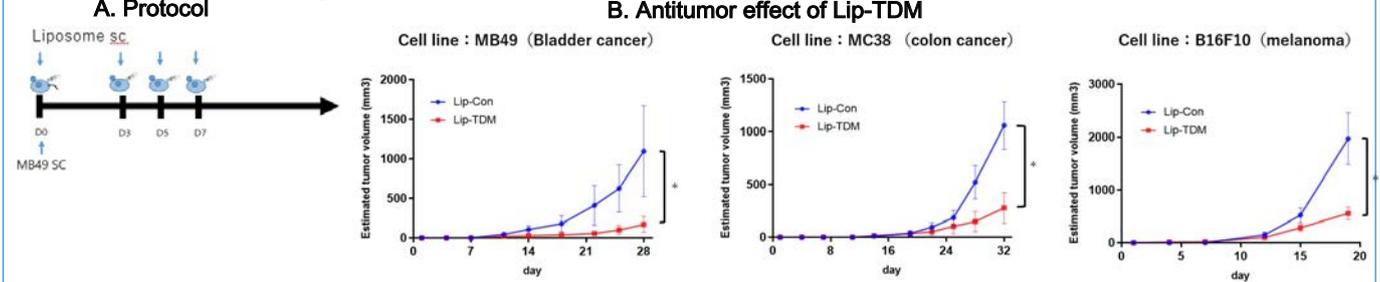
癌治療に対する新しい免疫賦活剤としてTDMリポソームを開発する。膀胱癌に対しては癌免疫治療薬として、免疫チェックポイント阻害剤等の可能性が考えられるが、創薬を考慮するうえで、本手法を用いた今後の癌ワクチン開発が期待される。

結果

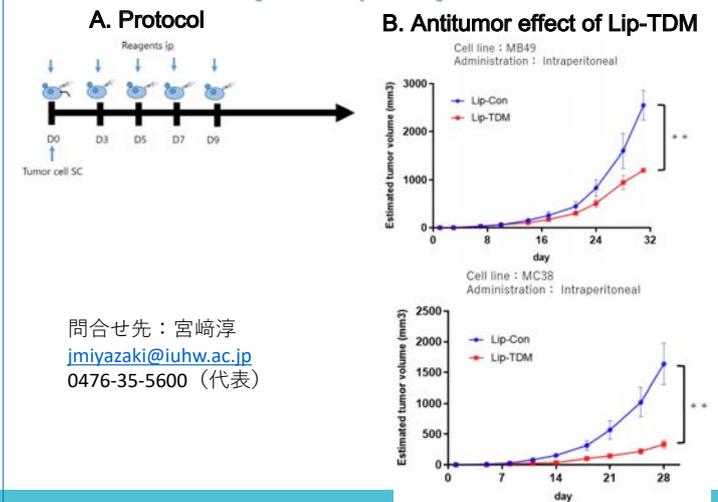
Isolation of TDM from Mycobacterium bovis BCG and preparation of liposome



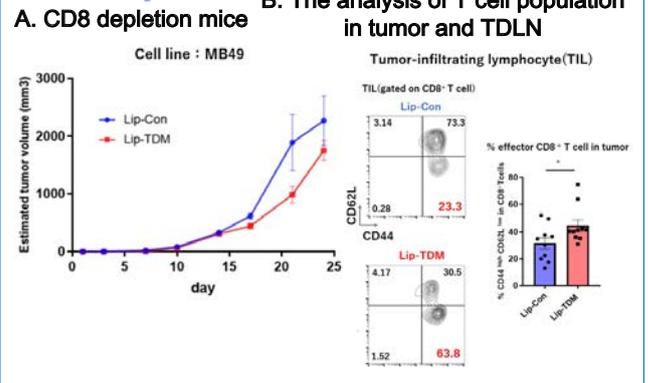
Antitumor effect of Lip-TDM by Subcutaneous administration



Antitumor effect of Lip-TDM by Intraperitoneal administration



Antitumor effect of Lip-TDM requires T cell immune responses



筑波大学
University of Tsukuba

事業名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点名：国立大学法人筑波大学

問い合わせ先：つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625



T-CReDO

筑波大学つくば臨床医学研究開発機構
Tsukuba Clinical Research & Development Organization

【橋渡し研究戦略的推進プログラム】

脳波による問診支援装置の実用化検討

長谷川良平¹、鶴嶋英夫²、石井亜紀子²、松本有央¹ (1産総研、2筑波大)

社会問題：運動機能障がい者の意思伝達支援

もし事故や病気で運動機能が極度に低下すると話したり書いたりすることが全てできなくなる「完全閉じ込め状態！」

運動機能障がい者(神経難病や脳卒中の患者)

伝えたくても伝えられない...

× 仕事や趣味
× 家族との交流
× 介護の要望
× 体調の報告
× 治療方針の相談

⇒「生活の質」低下
⇒「医療の質」低下

運動機能障がい者は、「生活の質」や「医療の質」が低下している!

インパクト：特許取得のイノベーション技術をメディアも称賞

【特許取得11件(うち5件は海外でも取得)】

【テレビや新聞報道多数】

【受賞11件】

- SATテクノロジーショーケース2013「ベスト産業実用化賞」
- 第1回茨城テックプラザ2017「オーディエンス賞」
- リハネスディフェンテックグランプリ2017「企業賞」
- 筑波大Global Edge-Next2018発展編「最優秀発表賞」
- リサーチスタジオ2020「Grand Prize」→副賞:米国西海岸への医療系SU起業研修旅行(↑派)WEB)

早期の技術移転に向け、医療機関や民間企業との連携を模索中

課題解決の糸口：注意の高まりを反映する脳波成分に着目

脳波(脳電位)

- 基礎律動...サイン波のような波形成分
例:リラクスの指標「アルファ波」(60)
- 事象関連電位...外界の変化がきっかけとなる認知機能を反映
例:注意の瞬時的な高まりを反映する「P300」(4)

あつ、今日はこんなところにリンゴがある!

頭頂部付近の脳波

P300

5μV

0.3秒後

注意を引く外界の変化

Sutton et al (Science 1965)

通常、多数の反復計測が必要な微小電位 → 高速検出で仮想スイッチに

橋渡し事業：家庭内福祉機器から病院内医療機器へ

	(オリジナルの) ニューロコミュニケーター®	臨床 ニューロコミュニケーター
利用環境	家庭内介護場面	病院内診療場面
想定疾患	運動ニューロン疾患 (MND)	MND+脳卒中+頭部外傷
利用目的	介護者への意思伝達支援 (+ロボット利用による動作代行)	医療関係者との問診の支援 (+言語/動作非依存の認知検査)
適用条件	良好な認知機能 ※認知機能が低下→解読精度も低下	最小限の認知機能 ※解読精度の低下→認知障害の兆候
重視する点	脳波解読の速度+簡便性	脳波解読の正確さ+安全性
装置の区分	全体として福祉機器	クラス2相当の医療機器候補?

在宅障がい者の生活支援のみならず病院で患者の診断にも利用可?

技術シーズ：脳波スイッチによる意思伝達支援システム

ニューロコミュニケーター®

① 簡便な脳波計測用ヘッドギアを装着

② メッセージの候補を順次フラッシュし、脳波スイッチでどれか選ぶ

③ アバターが気持ちを表出

難病患者の「生活の質」向上を目指し、実用化に向けた最終段階

提案技術：臨床 ニューロコミュニケーターによる問診支援

選択肢の提示

脳波

スイッチオン

パターン識別

重みづけ係数

$y = \sum_{i=1}^n W_i x_i + c$

判別点 (閾値: -1 / 閾値: +1)

判別点の大きさを手掛かりに脳内で選択した候補を特定

Q. からだの痛いところはどこ?

それだ!

A. 痛いのは首です。

言語/動作に依存せず、体調/容体の確認や治療方針の相談が可能

脳波スイッチの特性

データ解析の仕方	認知機能評価/訓練
オフライン解析	リアルタイム解読
内的要因	認知機能評価 (個人差/疾患発現)
外的要因	認知機能訓練 (個人内での変化)
反応強度への影響	感性評価 (質問の長さ)
	意思伝達支援 (誰に何を伝えたい?)

例えば、脳波スイッチの強度をバイオマーカーとすれば、認知症の早期発見や予防にも貢献?

研究内容に関する問合せ先：産総研・長谷川 (r-hasegawa@aist.go.jp)

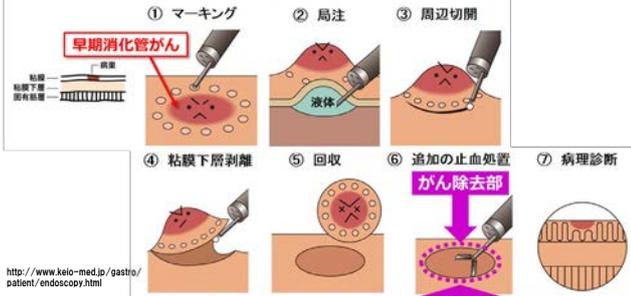
【橋渡し研究戦略的推進プログラム】

早期消化管がん除去部の治癒を促進する噴霧型接着性粒子の開発

物質・材料研究機構 田口哲志 / 鹿児島大学消化器内科 井戸章雄

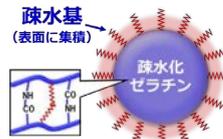
背景：内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）

粘膜下層剥離部の炎症を如何に抑制するかが課題

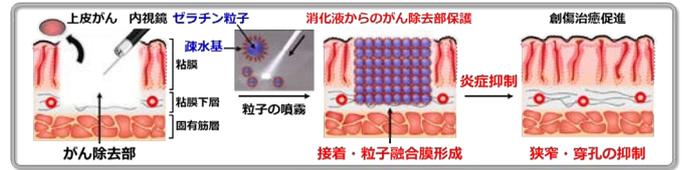


・現在は何も被覆しない処置が標準治療
・強い炎症による合併症が高頻度（5%以上）で発生

開発した噴霧型接着性粒子



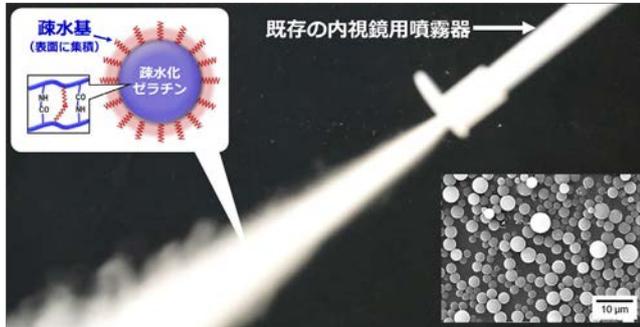
- 1~5μmの球状粒子
- 疎水化ゼラチンが主成分
- 熱架橋により水に対する耐性を保持
- 水分の吸収により接着・ゲル化して被覆
- 生体吸収性
- 上皮化を促進



A. Nishiguchi, F. Sasaki, H. Maeda, M. Kabayama, A. Ido, T. Taguchi, *Small*, 2019, 15, 1901566, A. Nishiguchi, Y. Kurihara, T. Taguchi, *Acta Biomater*, 2019, 99, 387-396, A. Nishiguchi, Y. Kurihara, T. Taguchi, *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3, 1705-1711, 特願2017-16912, 特願2017-16912, 特願2018-243101

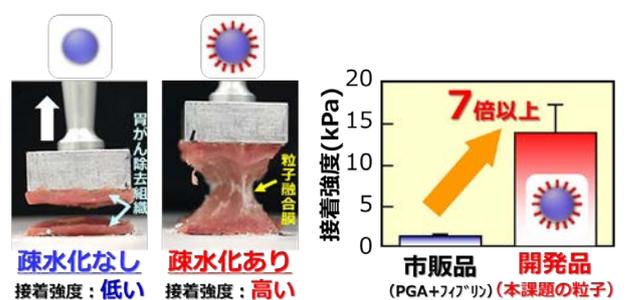
噴霧型接着性粒子の特徴①

球状粒子であり、既存の内視鏡用噴霧器で噴霧可能



噴霧型接着性粒子の特徴②

市販品（PGA+フィブリン）の7倍以上の接着強度を示す

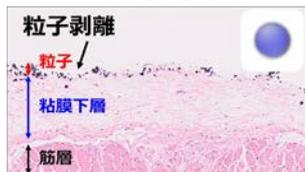


噴霧型接着性粒子の特徴③

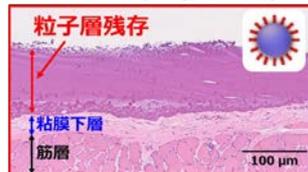
開発品は水環境中で高い被覆安定性を示す



疎水化なし



疎水化あり（開発品）



噴霧型接着性粒子の特徴④

粒子の噴霧・被覆により穿孔を閉鎖できる



噴霧型接着性粒子⑤

粒子の噴霧・被覆により炎症を抑制できる

医用ミニブタ胃ESDモデル

粒子噴霧後の様子

※鹿児島大学消化器内科との共同研究

I型コラーゲンの発現

粒子噴霧なし（標準治療）

炎症強い（線維化促進）

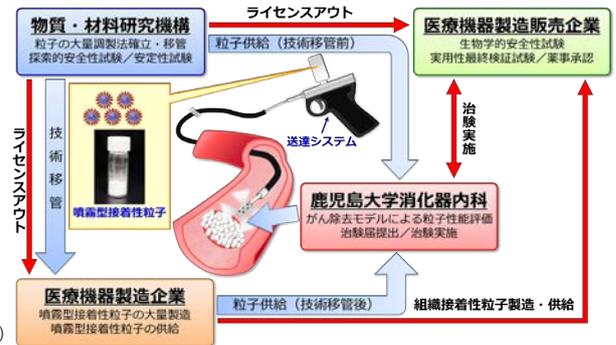
粒子噴霧あり

炎症弱い（線維化抑制）

問合せ先：物質・材料研究機構 田口哲志 (TAGUCHI.Tetsushi@nims.go.jp)

今後の展開：製品化に向けた連携体制

企業との連携体制を構築し、非臨床POCを確立する



拠点名

国立がん研究センター東病院

医師主導治験支援体制

TR支援体制

臨床研究法に基づく臨床試験の支援体制

シーズ開発支援体制

医療機器開発支援体制

QMS体制

CAPAのトラッキング



国立がん研究センター東病院の医師主導治験支援体制

医師主導治験の支援体制

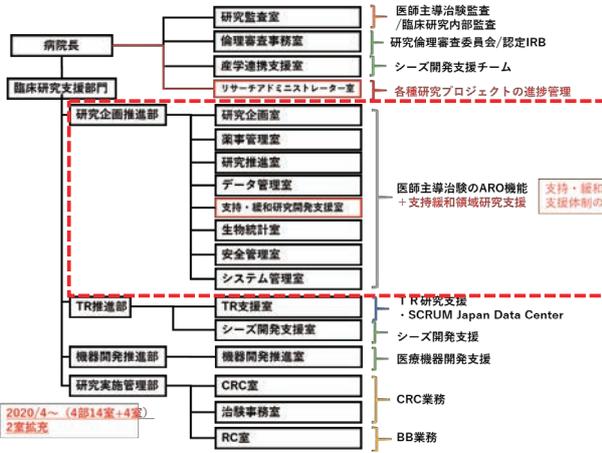
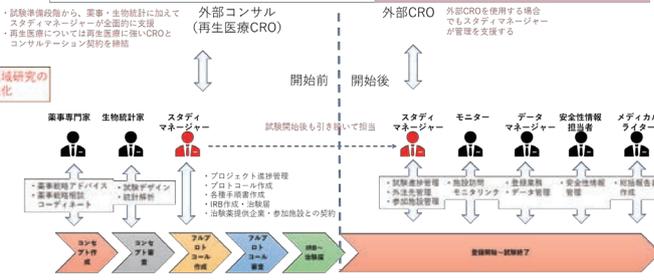


Table mapping support tasks (e.g., protocol writing, safety management, regulatory affairs) to responsible departments like Clinical Trial Management Group and Regulatory Affairs Management Group.



スタディマネージャーを中心に試験遂行全体をワンストップで支援

医師主導治験に関する新たな取り組み

SCRUM Japan RWDと規制対応レジストリ構築

Diagrams and tables explaining SCRUM-Japan RWD and the construction of a regulatory-compliant registry, including a table of 20/09 data collection.

Risk Based Monitoring

Table and diagram illustrating Risk Based Monitoring, showing a risk matrix and a process flow for RBM implementation.

RBMに基づくモニタリング計画書のDraft作成、品質マネジメントに関する手順書を作成し、対象となる試験を選定したのち医師主導治験でのRBAを開始予定

医師主導治験の実績

Large table listing clinical trial results, including columns for EPOC, protocol name, phase, sponsor, start date, status, and notes.

Summary of trial counts by year: 2018年度 (10), 2019年度 (10), 2020年度 (7).

国立がん研究センター東病院 トランスレーショナルリサーチ支援体制

臨床研究支援部門 トランスレーショナルリサーチ推進部 トランスレーショナルリサーチ支援室



トランスレーショナルリサーチ推進部
トランスレーショナルリサーチ支援室

トランスレーショナルリサーチ推進部
部長：土原一哉

トランスレーショナルリサーチ支援室
室長：谷口浩也

- トランスレーショナルリサーチ支援：17名
 - Research Manager：7名
 - Data Manager：6名
- 研究試料の管理支援：4名



研究試料の管理支援

人試料を用いたTR研究においては、「質の高い」検体が解析結果の信頼性および臨床応用への鍵を握っています。国立がん研究センター東病院および先端医療開発センター（EPOC）柏キャンパスでは、検体試料管理支援チームが研究者による試料や個人情報の適切な管理を支援しています。

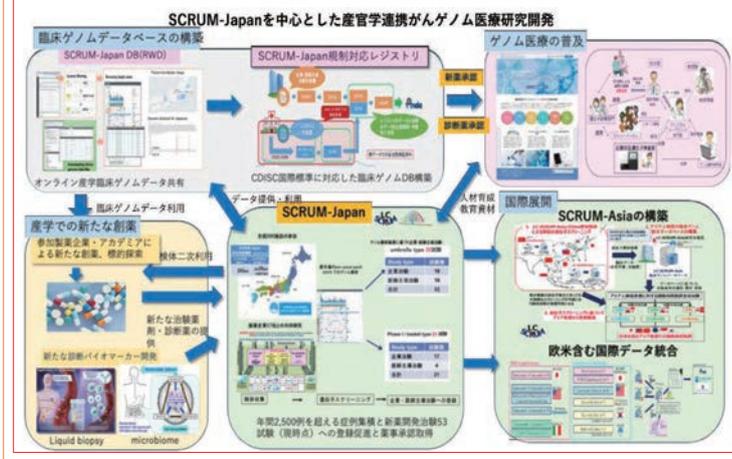
令和2年3月より、新しい研究試料管理システムが稼働し、試料の利用目的に応じた採取・管理レベルを設定し、高い品質が求められる検体には、採取・処理・保管について中央管理を導入しました。

基礎研究からの臨床応用、あるいは臨床的な疑問を解決するための基礎研究の実施については、トランスレーショナルリサーチ（TR）研究が不可欠です。がん個別化治療（Precision Medicine）や網羅的ゲノム解析の急速な進歩とともに、TR研究の重要性は高まっています。

本TR支援室では、主に多施設共同臨床研究を中心に、緊密な基礎-臨床医学の連携、産学連携が可能となるような研究支援を行っています。また、信頼性の高い研究結果を臨床現場に届けるために、臨床データや検体の管理、網羅的解析による莫大なデータのマネジメントを行っています。

TR研究支援

産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業「SCRUM-Japan」は、国立がん研究センターと全国約200の医療機関および10数社の製薬企業との共同研究により、がんの遺伝子異常に合った治療薬や診断薬の開発をアカデミア/臨床現場/産業界が一体となって目指すプロジェクトです。SCRUM-Japanで収集し、データベース化したがんゲノム情報と臨床情報は、参加医療機関や参加企業に制限共有されており、開発試験の登録促進のために活用されているほか、各々の機関においてがん医療の研究・開発のために利用されています。現在では、腫瘍組織検体によるNGS解析に加えて新規導入したctDNA解析（リキッドバイオプシー）によるスクリーニングが本プロジェクトの主体となりつつあり、リキッドバイオプシーの結果に基づく治験も数多く実施しています。また、希少がん・希少フракションにおける既存治療の効果や生存に関するレジストリデータを承認申請資料の治験対照群として活用できるものにする事で、対象患者が少なく比較試験の実施が困難な集団に対する医薬品開発の促進につなげることを目指しています。



令和2年には微小残存腫瘍検出用リキッドバイオプシー-Natera社のSignateraアッセイを用いて、精密な再発リスクの層別化による術後補助化学療法の個別化を目指したプロジェクトCIRCULATE-Japanを開始しました。本TR支援室では、Signateraによるスクリーニング研究GALAXY試験（150施設、2500例）のサポートを実施しています。一部の業務をEPSグループとの共同研究として支援体制を構築しています。



現在、TR支援室では18試験を支援中で、毎月の症例登録数は約1000例にのびます。昨年度から開始しているSCRUM-Japan第3期としての、呼吸器グループ試験（LC-SCRUM Asia）では特に1st lineの治療開発を目指しており、台湾の施設からも症例登録があります。消化器グループは、臓器横断的な展開に対応するため対象臓器を固形がん全体に拡大し、リキッドバイオプシーとメタゲノム解析のモニタリングを中心としたMONSTAR-SCREEN研究を行っています。さらにリキッドバイオプシーによるがんの早期発見や術後モニタリングを目的としたCOSMOS試験、CIRCULATE-Japan研究など多臓器にわたって展開中です。

試験名	登録状況 (1月末時点)	前月比	進捗
1. SCRUM MONSTAR SCREEN	1341/2000例	104	登録中
2. 第3期 LC-SCRUM	3985/5500例	270	2020/9/3登録再開
3. LC-SCRUM Small	1035/1000例	0	2020/3/31登録終了
4. LC-SCRUM IBIS研究	1017/1000例	0	登録終了、解析中
5. LC-SCRUM リキッドバイオプシー研究	1124/2000例	46	2020/9/3登録再開
6. LC-SCRUM-TRY	328/1000例	96	2020/9/28登録開始
7. SCRUM-Japan 疾患レジストリ研究	345/630例	16	登録中
8. SCRUM-Japan 免疫関連遺伝子発現のプロファイリング研究 (OP)	-	-	解析中
9. 大腸癌リキッドバイオプシー研究 (GOZILA)	3695/5000例	123	登録中
10. 大腸癌HER2スクリーニング研究	147/150例	0	2020/3/31登録終了
11. HM-SCREEN 01研究	168/200例	7	登録中
12. GI SCREEN 付随研究 01	-	-	検体解析終了
13. COSMOS-CRC-01 Study	434/500例	45	2020/1/20登録開始
14. COSMOS-GC-01 Study	81/600例	33	2020/5/21登録審査済、9/25研究開始
15. COSMOS-PC-01 Study	5/900例	4	2020/12/17 登録開始
16. COSMOS-HCC-01 Study	-	-	2020/12/1承認済 変更申請中
17. CIRCULATE GALAXY	1078/2500例	194	登録中
18. CIRCULATE VEGA	129/1240例	34	登録中
	合計	972	

昨年度から新たな取り組みとして、SCRUM-Japan研究に対する患者・市民参画（Patient Public Involvement）活動を開始しています。

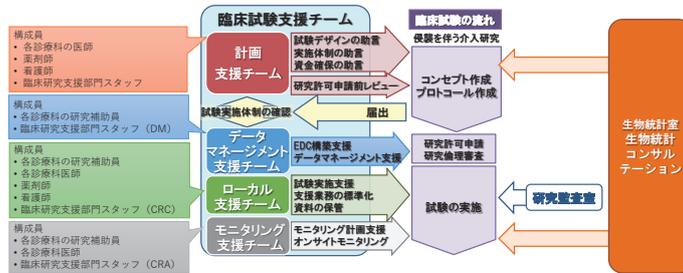




国立がん研究センター東病院 臨床研究法に基づく臨床試験の支援体制

新規特定臨床研究の計画支援

東病院における臨床試験(治験を除く)支援体制



計画支援チーム：プロトコルテンプレート (Ver.1.1に改定)

最新の通知を反映、非特定臨床研究(努力義務研究)に対応した

黒字：記載例
青字：記載例(研究ごとに検討が必要なもの)
赤字：説明
緑字：根拠となる法、施行規則、通知等

モニタリング支援チーム：

モニタリング手順書(1) -オンサイトモニタリングを行う場合-

データマネジメント支援チーム：

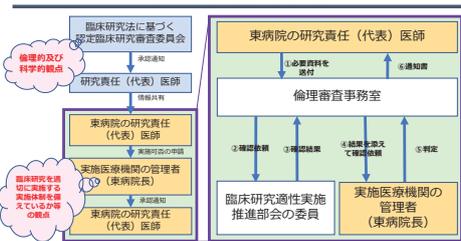
モニタリング手順書(2) -中央モニタリングを行う場合-

オンサイトモニタリングを行う体制を構築済み

中央モニタリングの手順書ひな形を作成済み

病院長の許可手順

病院長の許可手順



- 以下の書類を倫理審査事務室に提出
 - 研究実施・継続許可申請書、CRB審査結果通知書、CRBが承認した資料の最新版一式、薬病院内文書など
- 東病院長の承認通知発出までの目安は申請から1~2週間

複数の変更申請を一括して申請可能とした

国立がん研究センター東病院 シーズ支援体制

臨床研究支援部門 シーズ開発支援室



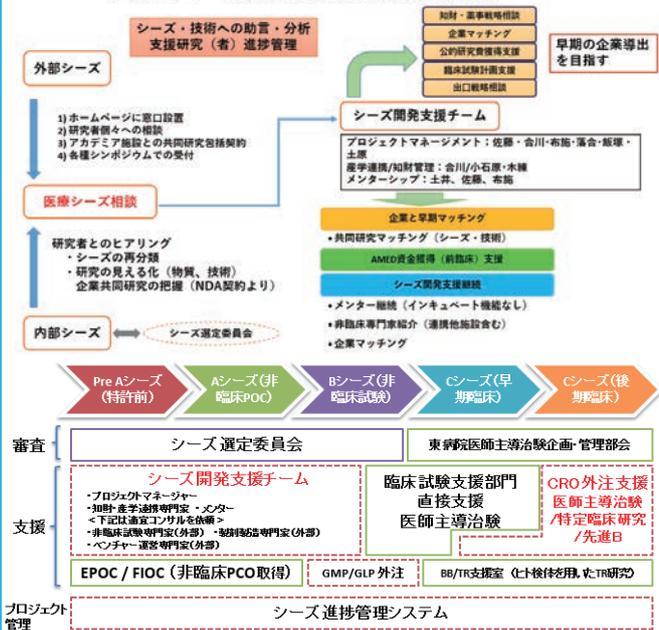
国立研究開発法人
国立がん研究センター東病院

トランスレーショナルリサーチ推進部 シーズ開発支援室

国立がん研究センター発のシーズをスムーズにステータアップさせるため、様々なサポートを行うと同時に、センター外シーズに対する協力体制も構築しています。また新しい視点から研究者のテクノロジーを見直し、センター内アセットの価値最大化を目指します。

トランスレーショナルリサーチ推進部部長：土原一哉
シーズ開発支援室 室長：合川勝二

アカデミアシーズ開発支援体制(医薬品)：国がん東



シーズ選定委員会

萌芽的研究をNCC全体でサポート



フォローアップ



マッチングイベント
シンポジウム



予算
(~300万円)

シーズ選定委員会のサポート内容

- 1. 予算** 7課題に対して、合計2,000万円を提供
 - 約300万/1課題
 - 2020年度 24件応募 採択7課題
- 2. フィードバック**
 - ① 応募者全員に、選定委員からのコメントを送付
 - 応募資料に対するアドバイス (事務局)
 - ② 中間面談 (10月)、事後評価会 (1月)、最終フォローアップ (8月)
 - **ゴール設定、タイムライン、実施計画、優先順位、外部との共同研究のタイミング、出口戦略、前向きなNo Go decision**
- 3. 企業との面談サポート**
 - ① 企業が興味を持つ点を説明
 - ② 使用する資料に対してアドバイス

成果報告 2015-2019年度 39課題

(提供資金 1億1000万円)

- 1. 獲得資金 5億8000万円**
 - 公的資金 4億7000万 (30件)
 - 企業資金 9000万 (10件)
 - 財団 2000万 (10件)
- 2. Go/No Go decision**
 1. 継続25課題 (資金獲得による進展 16課題)
 2. 中止14課題 (No Go decisionも遅滞なく行われている)
- 3. Go/No Go decisionのフロー**
 1. 中間レビューにおけるディスカッションにおいて、PIと下記点について合意する。
 - A) 実験の優先順位
 - B) 研究のタイムライン
 - C) Go/No Goのクライテリア (判断基準)
 2. クライテリアを満たさなかった場合には、PI自らがNo Go decisionを行う。
 - PIにNo Goの意味と手法を理解してもらう。

EPOC研究者カタログ

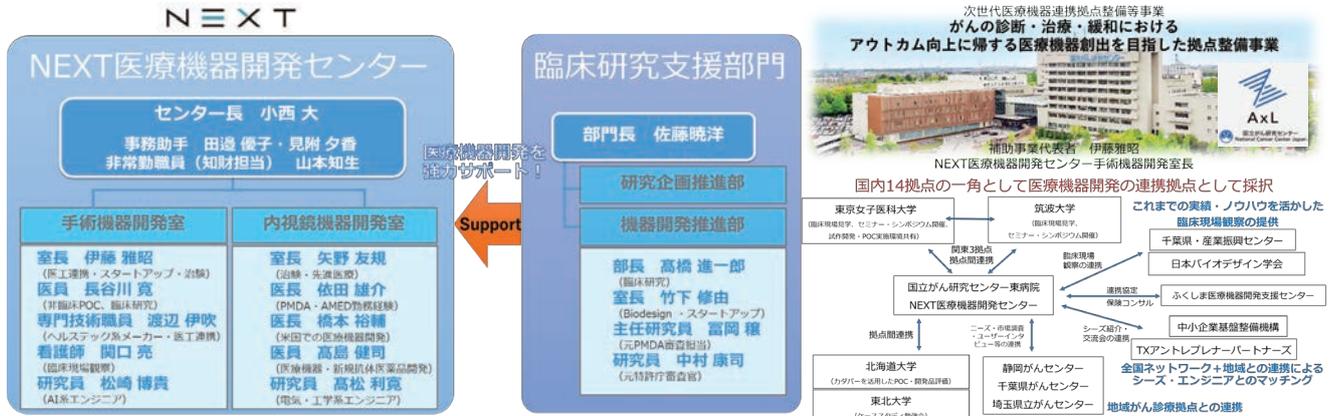
- 企業研究経験を有するアドミニストレーターが、各分野長にインタビュー。
- 企業から見て最も魅力的な部分にフォーカスを当てて編集。
- 日/英両バージョンを作成。

This block contains a collage of research posters and documents. It includes titles like '日本人ががん患者由来PDXの創薬応用' and 'Establishment of an assessment system by using TE-derived T cells'. The posters feature various charts, graphs, and text describing scientific research and clinical trial progress.



国立がん研究センター東病院の医療機器開発体制

医療機器開発の支援体制



医療機器開発の実例

国立がん研究センター東病院とオリンパス株式会社 日本医療研究開発機構における共同研究開発「外科手術のデジタルトランスフォーメーション」

- 国立がん研究センター東病院はオリンパス株式会社と、内視鏡外科手術に関する熟練医師の暗黙知をAI解析することによりデータ化し、安全で均質な手術に必要な情報を提供する情報支援内視鏡外科手術システムを開発しています。

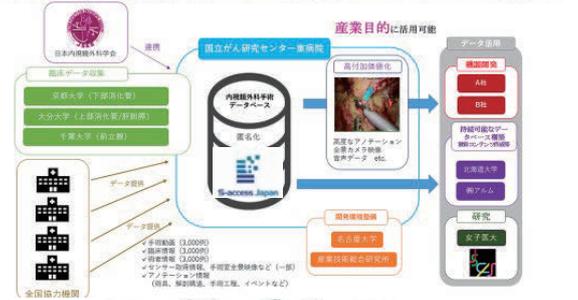
<研究開発内容>

- 情報支援内視鏡外科手術プラットフォーム (Information Rich Platform): 判断支援
- 自立制御内視鏡システム (Autonomous View Control: 視野操作支援)



(出所) オリンパス株式会社HP掲載プレスリリースより抜粋

産業利用可能な内視鏡手術動画のデータベース構築に向けた プロジェクト「S-access Japan」 -人工知能を用いた手術支援システム開発をオールジャパンで目指す-



A-Tractionの手術支援ロボット

ANSUR -Another Surgeon- というコンセプト

- マスターコンソールからの脱却
- 使いたいときだけロボットの機能を使う
- 術者が主体となって安全な手術を

3次元的なドラッグ&ドロップ

2021年度業事承認予定

超人医療プロジェクト

近赤外ハイパースペクトルイメージングによる 深部病変の診断法開発

近赤外分光による病変部3Dイメージングの開発

新しい臓器内腫瘍の検出法開発

消化管内を自動挿入・診断する内視鏡の開発

臨床研究支援部門が支援している医療機器の臨床試験の実績

内視鏡治療後の癒着上又は近傍に生じた表在性食道扁平上皮癌に対する冷凍アブレーション治療	既存治療で根治が期待できない食道がん患者を対象とした光免疫療法	食道がんまたは胃がん治療後の食道狭窄患者を対象とした生分解性ステント	RTまたはCRT後の遺残再発食道がん患者を対象とした光線力学治療																																																																				
<table border="1"> <tr><th>試験の種類</th><td>医師主導治験 (多施設共同)</td></tr> <tr><th>ステータス</th><td>治験実施中</td></tr> <tr><th>Phase</th><td>第III相</td></tr> <tr><th>資金</th><td>企業資金</td></tr> <tr><th>試験の目的</th><td>CryoBalloon Ablation System (CBAS) を使用した冷凍アブレーション治療の有効性・安全性の評価</td></tr> <tr><th>責任研究者</th><td>矢野友規 (消化管内視鏡科)</td></tr> <tr><th>機器提供企業</th><td>HOYA株式会社</td></tr> <tr><th>試験登録番号</th><td>JapicCTI-205427</td></tr> <tr><th>備考</th><td>本試験は、HOYA株式会社より治験の運用資金、医療機器の無償提供を受けています。</td></tr> </table>	試験の種類	医師主導治験 (多施設共同)	ステータス	治験実施中	Phase	第III相	資金	企業資金	試験の目的	CryoBalloon Ablation System (CBAS) を使用した冷凍アブレーション治療の有効性・安全性の評価	責任研究者	矢野友規 (消化管内視鏡科)	機器提供企業	HOYA株式会社	試験登録番号	JapicCTI-205427	備考	本試験は、HOYA株式会社より治験の運用資金、医療機器の無償提供を受けています。	<table border="1"> <tr><th>試験の種類</th><td>医師主導治験 (多施設共同)</td></tr> <tr><th>ステータス</th><td>治験実施中</td></tr> <tr><th>Phase</th><td>第Ib/II相</td></tr> <tr><th>資金</th><td>企業資金</td></tr> <tr><th>試験の目的</th><td>ASP-1929を用いた光免疫療法 (PIT) の安全性・有効性を検討</td></tr> <tr><th>責任研究者</th><td>矢野友規 (消化管内視鏡科)</td></tr> <tr><th>機器提供企業</th><td>Rakuten Medical, Inc.</td></tr> <tr><th>試験登録番号</th><td>JapicCTI-194738</td></tr> <tr><th>備考</th><td>本試験は、Rakuten Medical, Inc. 社より治験の運用資金、治療薬および医療機器の無償提供を受けています。</td></tr> </table>	試験の種類	医師主導治験 (多施設共同)	ステータス	治験実施中	Phase	第Ib/II相	資金	企業資金	試験の目的	ASP-1929を用いた光免疫療法 (PIT) の安全性・有効性を検討	責任研究者	矢野友規 (消化管内視鏡科)	機器提供企業	Rakuten Medical, Inc.	試験登録番号	JapicCTI-194738	備考	本試験は、Rakuten Medical, Inc. 社より治験の運用資金、治療薬および医療機器の無償提供を受けています。	<table border="1"> <tr><th>試験の種類</th><td>企業主導治験 (多施設共同)</td></tr> <tr><th>ステータス</th><td>治験終了/承認申請前</td></tr> <tr><th>Phase</th><td>第III相</td></tr> <tr><th>資金</th><td>企業資金</td></tr> <tr><th>試験の目的</th><td>BDステントの有効性・安全性の検証</td></tr> <tr><th>責任研究者</th><td>矢野友規</td></tr> <tr><th>機器提供企業</th><td>株式会社バイオラックスメディカルデバイス</td></tr> <tr><th>備考</th><td>先進医療 (多施設共同試験) 実施後に治験が実施された。</td></tr> </table>	試験の種類	企業主導治験 (多施設共同)	ステータス	治験終了/承認申請前	Phase	第III相	資金	企業資金	試験の目的	BDステントの有効性・安全性の検証	責任研究者	矢野友規	機器提供企業	株式会社バイオラックスメディカルデバイス	備考	先進医療 (多施設共同試験) 実施後に治験が実施された。	<table border="1"> <tr><th>試験の種類</th><td>医師主導治験 (多施設共同)</td></tr> <tr><th>ステータス</th><td>製造販売承認取得済</td></tr> <tr><th>Phase</th><td>第II相</td></tr> <tr><th>資金</th><td>厚生労働省科学研究費 など</td></tr> <tr><th>試験の目的</th><td>レザフィリン®とPDレーザを用いた光線力学治療 (PDT) の有効性・安全性を確認</td></tr> <tr><th>責任研究者</th><td>矢野友規</td></tr> <tr><th>機器提供企業</th><td>パナソニックヘルスケア(株)</td></tr> <tr><th>備考</th><td>厚生労働省科学研究費 (主任研究者: 武藤孝先生 (京都大学)) などにより実施された。</td></tr> </table>	試験の種類	医師主導治験 (多施設共同)	ステータス	製造販売承認取得済	Phase	第II相	資金	厚生労働省科学研究費 など	試験の目的	レザフィリン®とPDレーザを用いた光線力学治療 (PDT) の有効性・安全性を確認	責任研究者	矢野友規	機器提供企業	パナソニックヘルスケア(株)	備考	厚生労働省科学研究費 (主任研究者: 武藤孝先生 (京都大学)) などにより実施された。
試験の種類	医師主導治験 (多施設共同)																																																																						
ステータス	治験実施中																																																																						
Phase	第III相																																																																						
資金	企業資金																																																																						
試験の目的	CryoBalloon Ablation System (CBAS) を使用した冷凍アブレーション治療の有効性・安全性の評価																																																																						
責任研究者	矢野友規 (消化管内視鏡科)																																																																						
機器提供企業	HOYA株式会社																																																																						
試験登録番号	JapicCTI-205427																																																																						
備考	本試験は、HOYA株式会社より治験の運用資金、医療機器の無償提供を受けています。																																																																						
試験の種類	医師主導治験 (多施設共同)																																																																						
ステータス	治験実施中																																																																						
Phase	第Ib/II相																																																																						
資金	企業資金																																																																						
試験の目的	ASP-1929を用いた光免疫療法 (PIT) の安全性・有効性を検討																																																																						
責任研究者	矢野友規 (消化管内視鏡科)																																																																						
機器提供企業	Rakuten Medical, Inc.																																																																						
試験登録番号	JapicCTI-194738																																																																						
備考	本試験は、Rakuten Medical, Inc. 社より治験の運用資金、治療薬および医療機器の無償提供を受けています。																																																																						
試験の種類	企業主導治験 (多施設共同)																																																																						
ステータス	治験終了/承認申請前																																																																						
Phase	第III相																																																																						
資金	企業資金																																																																						
試験の目的	BDステントの有効性・安全性の検証																																																																						
責任研究者	矢野友規																																																																						
機器提供企業	株式会社バイオラックスメディカルデバイス																																																																						
備考	先進医療 (多施設共同試験) 実施後に治験が実施された。																																																																						
試験の種類	医師主導治験 (多施設共同)																																																																						
ステータス	製造販売承認取得済																																																																						
Phase	第II相																																																																						
資金	厚生労働省科学研究費 など																																																																						
試験の目的	レザフィリン®とPDレーザを用いた光線力学治療 (PDT) の有効性・安全性を確認																																																																						
責任研究者	矢野友規																																																																						
機器提供企業	パナソニックヘルスケア(株)																																																																						
備考	厚生労働省科学研究費 (主任研究者: 武藤孝先生 (京都大学)) などにより実施された。																																																																						



国立がん研究センター東病院

QMS – Issue Management体制 –

当院におけるIssue Managementプロセス

当院では、発生した逸脱・不適合の問題に関して、院内の各会議体での問題の確認及び周知、また原因分析に基づいた是正措置、予防措置を講じ、かつ病院長の主催する会議等において講じられた是正措置、予防措置(CAPA)の履行状況の確認を行うためのトラッキングシステムを構築し、2017年より運用を開始した。

Figure1に当院のプロセスを示す。

- 医療機関においては、研究の組織以外に医療安全管理もあり、当院では臨床研究・臨床試験において発生したインシデントに関しては別途医療安全のプロセスにおいてインシデント報告が行われ、検討がされる。この検討結果に関しては、臨床研究適正実施推進部に報告がされる。
- 各規制に従い、IRB、CRB、倫理審査委員会への逸脱・不適合の報告も行われ、独立した立場で審議が行われる。条件付き承認の場合には、臨床研究適正実施推進部会で内容を確認し、必要に応じて院内全体としてのCAPAを立案する。
- 各々の機能を生かしつつ、最終的には臨床研究管理委員会及び臨床研究適正実施推進部会にて協議を行い、立案されたCAPAの適切性及び追加でのCAPAの実施等を検討している。
- 監査実施時に見つかった重大・重要な所見は、臨床研究適正実施推進部会に報告を行う。また査察の際に認められた所見も同様にあてている。
- 上位会議である臨床研究管理委員会への審議・報告も必要に応じ行う。
- なお緊急に報告が必要な逸脱・不適合に関しては、病院長に直ちに報告を行う。

検討を行う逸脱・不適合事案に関しては、Table1に示すような管理シートを作成、本表を用いて臨床研究適正実施推進部会及び臨床研究管理委員会に報告を行っている。管理シートには、各会議体での審査状況をトラッキングするとともに、立案されたCAPAの完了状況も記録することとしている。

なお、臨床研究適正実施部会、臨床研究管理委員会にて検討を行う対象は、重大・重要な逸脱・不適合としている。また、企業治験の「治験依頼者」に起因する逸脱は管理シートには原則は記載をしないこととしている。

Figure 1. 当院における検討プロセス

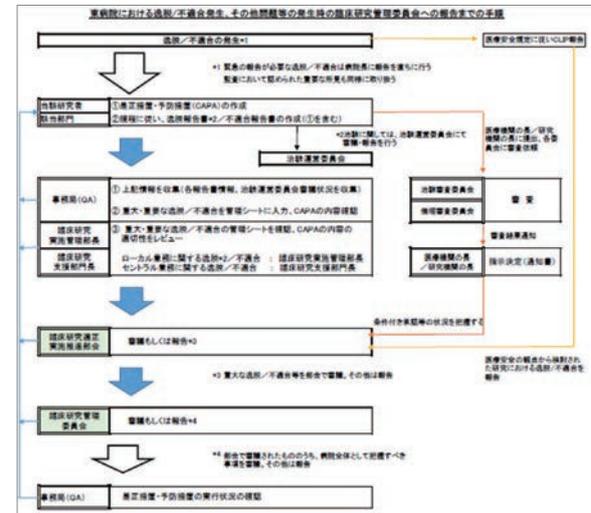


Table 1. 逸脱・不適合等の問題一覧(管理シート: テンプレート)

No.	研究種別	課題番号	所見 (Summaryでも可)	対象 (問題発生) 部署	出席	ローカル/それ以外	調査番号	IRB/REC審議	医療安全管理	治験審査委員会	臨床研究適正実施推進部会	臨床研究管理委員会	CAPAシート	Category	関連規定	Complete

取り扱ったIssueの分析

2017年~2020年の4年間に管理シートにて管理を行った逸脱・不適合等の問題は、95件であった。年度別件数、問題の種類の大分類による集計の結果をFigure2に示した。

当院における検討プロセスは、各責任医師の報告後、各会議体にて確認、審議を行う形で最終的に、病院長が開催する臨床研究倫理審査委員会にて審議・報告される流れである。よって、治験・臨床研究にて発生した重大・重要な逸脱・不適合を集約している形となっている。運用を開始した4年間で、病院長指示のもと、問題が複数の研究で発生した際には研究を担当する全職員を対象に複数回の関連研修を行い、問題の周知を行う。また病院長指示で当該研究者の実施している他研究のFor Caused Auditの実施、院内全体の業務プロセスの見直しなどを実施した。

Figure 2-1



Figure 2-2

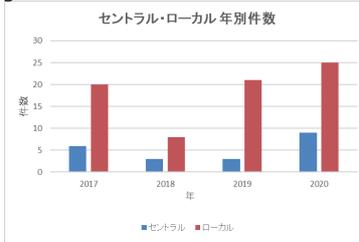
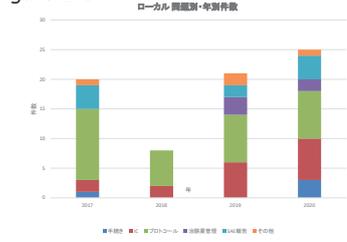


Figure 2-3



今回紹介した東病院のシステムは、治験や臨床研究に関わらず、問題を収集して確認を行っているが、今後はCritical Processにフォーカスした分析もを行い、PDCAサイクルを実行し改善状況も評価できるシステムを構築していく予定である。

拠点名

千葉大学医学部附属病院

革新的医療技術創出への取り組み(1)

革新的医療技術創出への取り組み(2)

無症状及び軽症COVID-19患者に対する
ネルフィナビルの有効性及び安全性を探索する
ランダム化非盲検並行群間比較試験

家族性LCAT欠損症患者を対象とした
LCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床試験

続発性(二次性)リンパ浮腫患者を対象とした
ICG蛍光リンパ管造影によるリンパ浮腫診断・治療の
有効性及び安全性を評価する単群オープン試験

重粒子治療:局所進行肺癌、直腸癌術後再発、高リスク前立腺癌

iPS-NKT細胞を用いたがん免疫療法

子宮内膜異形増殖症・子宮体癌に対する
メドロキシプロゲステロンとメトホルミンの
併用妊孕性温存療法の用量反応性試験

網膜および視神経疾患患者に対する経皮膚電気刺激治療の
実用化研究



難病の新しい治療法を千葉から世界へ——
Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

革新的医療技術創出への取り組み(1)

プロジェクト責任者／花岡英紀 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長

拠点の方向性

拠点のミッション

新たな治療法の確立をめざすことを理念とし、科学的、倫理的配慮に基づいて臨床試験を円滑に実施する。

複数の医師主導治験を同時に遂行する体制を整備し実施すること、若手人材の育成に注力し、臨床試験の成果を社会へ還元することを目指す。



■ 千葉大学ARO拠点としての方向性

■ 根拠データに基づく

1. リポジショニング

- ✓ シクロスポリンA適応拡大(2020年2月承認取得)
- ✓ 現行テーマの開発を推進(G-CSF、メトホルミン、サリドマイド、抗体医薬)
- ✓ 研究活性化のため、競争原理と研究費支援策の充実
- ✓ Device-DDSの視点で新発症のリポジショニング

■ ネットワーク、連携を強化

3. 革新的医療機器・医療技術

- ✓ 現行テーマの開発を推進(重粒子線、PICO)
- ✓ メドテック・リンクセンターを核にベンチャーから大企業が医療現場で協働
- ✓ 異業種間交流で、全く新しい着想から開発シーズを創生

■ 次代を担う若手教育

5. 人材育成

- ✓ coming generation education project
- ✓ 臨床試験支援人材の育成
- ✓ 研究者への臨床研究教育

■ 多様な支援経験を活かす

2. 再生医療

- ✓ 現行テーマの開発を推進(IPS-NKT、LCAT、IMSUT-CORD)
- ✓ 薬事エキスパートを招聘し、薬事相談を充実
- ✓ 薬事エキスパートの養成・輩出

4. エビデンスに基づいた提言

- ✓ 各種臨床評価ガイドライン
- ✓ RBA(モニタリング、監査)ガイドライン
- ✓ 川崎病治療ガイドライン
- ✓ DM養成カリキュラム・シラバス

革新的医療技術創出拠点

【臨床試験部のミッション】

新たな治療法の確立をめざすことを理念とし、科学的、倫理的配慮に基づいて臨床試験を円滑に実施する

病院理念

人間の尊厳と先進医療の調和を目指し、臨床医学の発展と次世代を担う医療人の育成に努める

医師主導治験

■ 千葉大学AROで支援している医師主導治験

試験物/疾患【承認】	区分	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度
シクロスポリンA/重症川崎病【適応拡大】	薬	■	■	■	■	■	■	■	■
G-CSF/急性骨髄損傷【適応拡大】	薬		■	■	■	■	■	■	■
エクシズマブ/ギランバレー症候群【適応拡大】	薬		■	■	■	■	■	■	■
サリドマイド/POEMS症候群【適応拡大】	薬		■	■	■	■	■	■	■
経皮膚電気刺激装置/網膜色素変性症【新】	機器				■	■	■	■	■
SR-0379液/ウェルナー症候群【新】★	薬				■	■	■	■	■
IMSUT-CORD/急性GVHD【新】★	再生					■	■	■	■
経皮膚電気刺激装置/非動脈炎性虚性視神経【新】	機器						■	■	■
経皮膚電気刺激装置/網膜中心動脈閉塞症【新】	機器						■	■	■
ICG/続発性リンパ浮腫【適応拡大】	薬						■	■	■
メトホルミン/子宮体癌【適応拡大】	薬						■	■	■
IPS-NKT細胞/頭頸部癌【新】	再生							■	■
LCAT遺伝子導入前脂肪細胞/LCAT欠損症【新】	再生							■	■
ネルファナビル/COVID-19【適応拡大】★	薬							■	■
経皮膚電気刺激装置/網膜色素変性症【新】	機器								■
抗体医薬/肝細胞癌【適応拡大】	薬								■
抗体医薬/子宮頸癌【適応拡大】	薬								■

★ ARO機能提供シーズ

他5試験：医師主導治験開始を目指し準備を進めている。

2021.1.20現在



千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先

加賀山 祐樹 TEL.043-226-2737

E-mail kagayama@chiba-u.jp



拠点紹介

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

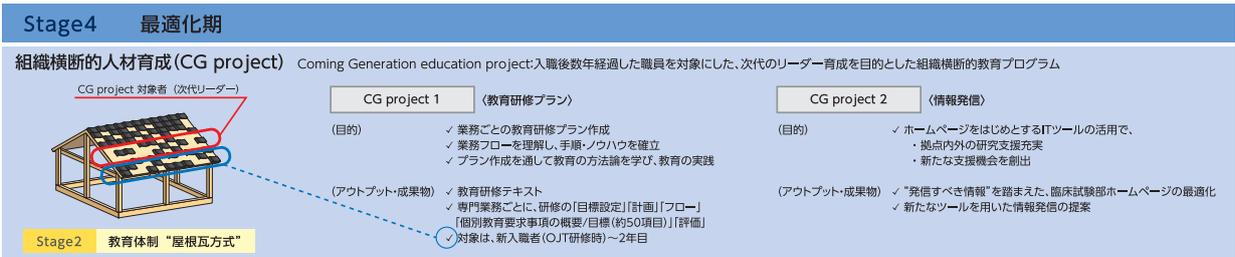
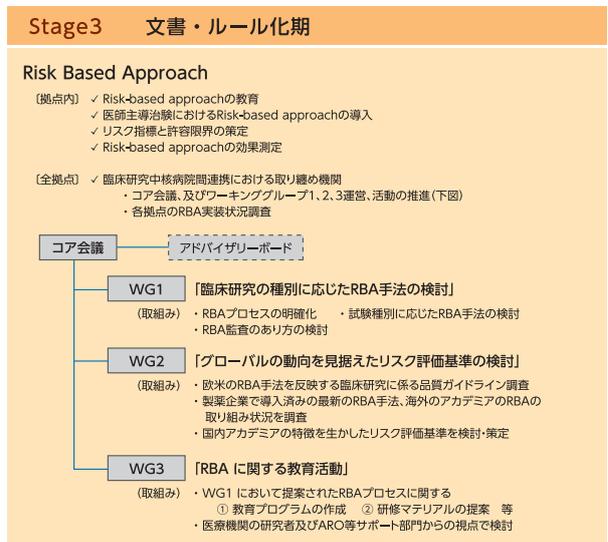
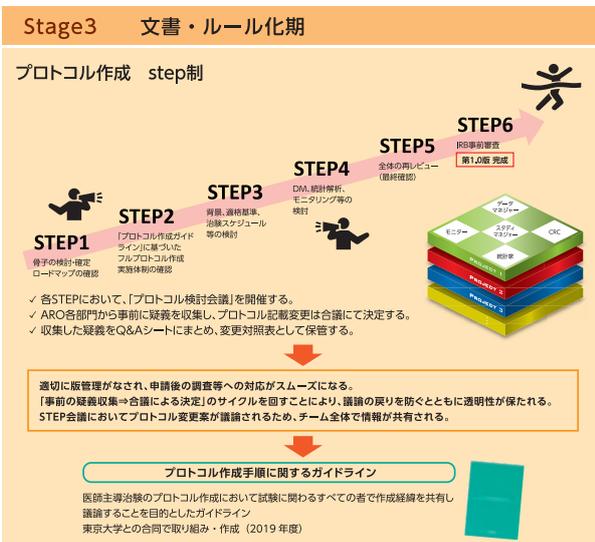
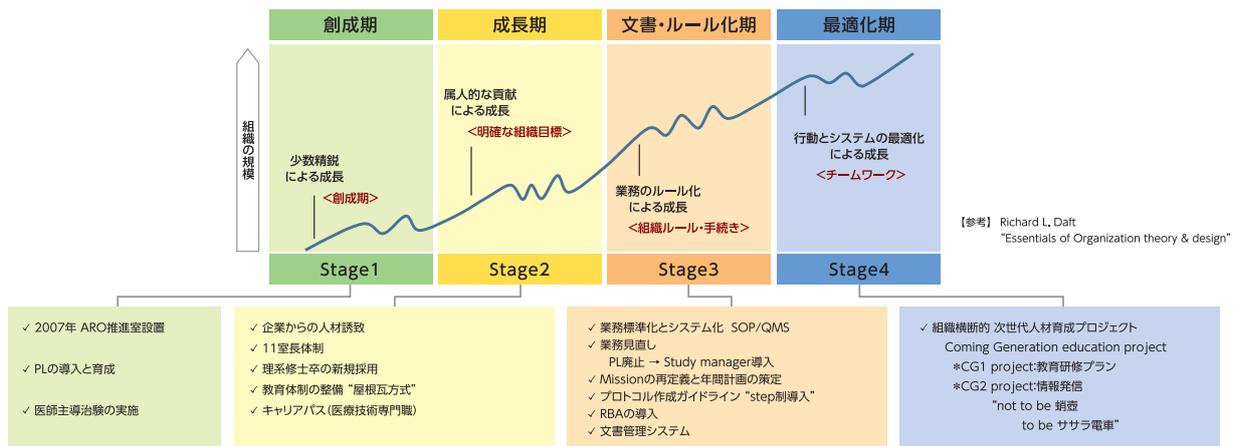


難病の新しい治療法を千葉から世界へ
Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

革新的医療技術創出への取り組み(2)

プロジェクト責任者/花岡英紀 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長

持続的な改革による組織の成長



千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先

加賀山 祐樹 TEL.043-226-2737
E-mail kagayama@chiba-u.jp





難病の新しい治療法を千葉から世界へ

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

無症状及び軽症COVID-19患者に対する
ネルフィナビルの有効性及び安全性を探索するランダム化非盲検並行群間比較試験

プロジェクト責任者／宮崎泰可 長崎大学病院 呼吸器内科

疾患概要

COVID-19と標準的治療

COVID-19は、重症呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)による新興感染症である。2019年12月中国湖北省武漢市の原因不明の肺炎の集団発生から始まり、世界中に感染が拡大している。COVID-19に比較的多い症状としては長く続く発熱や呼吸器症状であるが、特異的な症状や所見はない。COVID-19の無症状・軽症患者に対して現時点では抗ウイルス薬による特異的な治療法は確立されていないため対症療法が中心となり、重症では抗ウイルス薬であるレムデシビルの投与、人工呼吸管理や体外式膜型人工肺(ECMO)等を含めた集中治療が必要となる。抗ウイルス薬については、抗HIV薬のロピナビル・リトナビル配合剤、抗インフルエンザ薬のファビピラビル、喘息治療薬のシクレソニド、レムデシビル、抗マラリア薬のクロロキン等が抗ウイルス効果を期待され、様々な重症度に対し臨床試験が行われている。

ネルフィナビルの有用性・臨床的意義

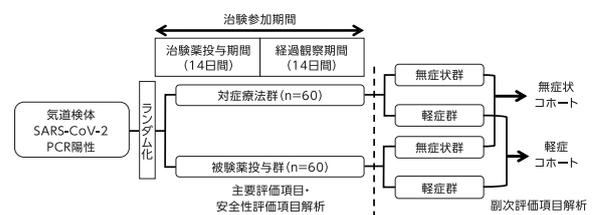
ネルフィナビルは合成抗ヒト免疫不全ウイルス(HIV)薬であり、プラス鎖一本鎖RNAウイルスであるHIVの複製に関与するHIVアスパラギン酸プロテアーゼを特異的に阻害することにより抗HIV活性を発現する。ネルフィナビルのCOVID-19患者に対する投与経験はないものの、in vitroにおいて現在臨床試験が実施されているロピナビル及びクロロキンより高い抗ウイルス効果が期待できること、in silicoにおいてSARS-CoV-2に対し直接的にウイルス増殖抑制効果が期待できると報告されている。さらに、COVID-19患者の重症度の違いによるウイルス量動態変化の報告に基づくシミュレーションからHIV治療に対するネルフィナビルの用法・用量においてウイルス排除期間の短縮が期待される。

試験概要

治験の概要

治験課題名	無症状及び軽症COVID-19患者に対するネルフィナビルの有効性及び安全性を探索するランダム化非盲検並行群間比較試験
目的	被験薬投与群及び対症療法群における重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)ウイルス量の変化、臨床症状の改善、有害事象発現を評価し、AG-1343のCOVID-19に対する抗ウイルス効果、臨床的有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験
フェーズ	I/II相
治験薬	AG-1343(ネルフィナビルメシル塩)
主要評価項目	登録時からウイルス陰性化までの日数
目標症例数	120(被験薬投与群及び対症療法群各60例)
治験実施期間	各実施医療機関の長の許可日～2022年3月31日
治験実施施設数	10施設

治験のアウトライン

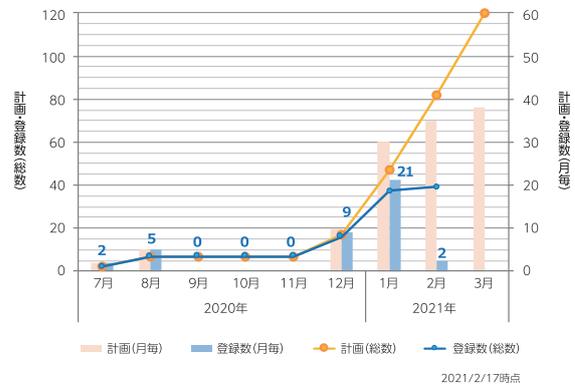


進捗状況

実施医療機関



進捗状況



千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先

担当 堀 真琴 TEL.043-226-2737 FAX.043-226-2735
E-Mail makotohori@chiba-u.jp





難病の新しい治療法を千葉から世界へ

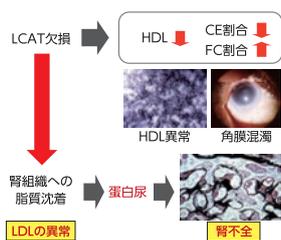
Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

家族性LCAT欠損症患者を対象としたLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床試験

プロジェクト責任者 / 横手幸太郎 千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 教授

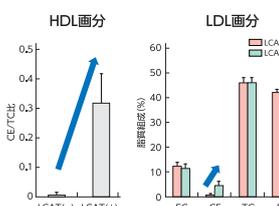
疾患概要と非臨床成績

家族性LCAT欠損症 (FLD) の病態

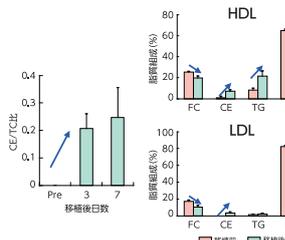


非臨床試験成績

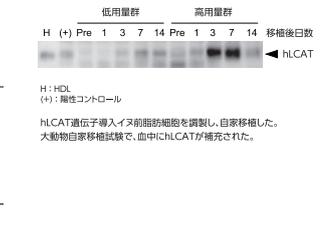
● 患者血清へのLCAT添加による脂質異常の改善 (in vitro) (図1)



● 新規モデルマウスにおける脂質異常の改善 (図2)

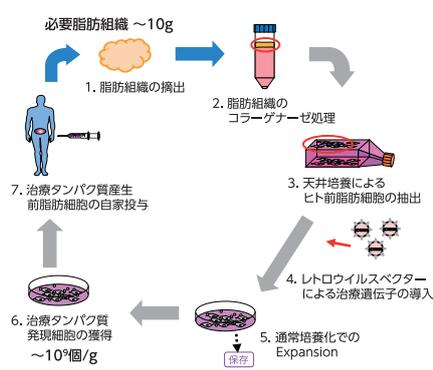


● イヌ自家移植による移植用量依存的なhLCATの補充 (図3)



試験概要

脂肪細胞遺伝子治療の概要



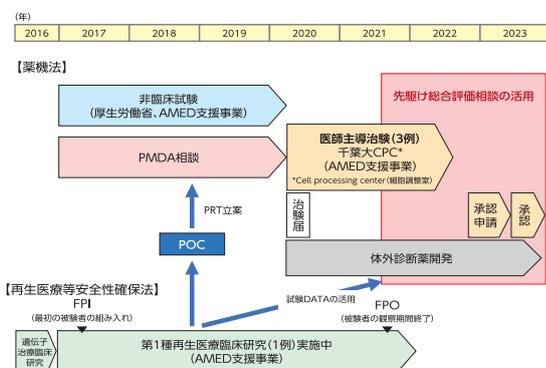
試験課題名	家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症に対するLCAT遺伝子導入前脂肪細胞の自家移植による再生医療 / 遺伝子治療の医師主導治験 (投与後24週間)
目的	家族性LCAT欠損症患者においてLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植による再生医療 / 遺伝子治療の安全性を評価するとともに有効性を投与後24週間、探索的に評価する。
デザイン	多施設共同、単群、非盲検試験
フェーズ	
治験製品	LCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞
主要評価項目	本治療製品の特長 (ex vivoでレトロウイルスベクターによりLCAT遺伝子導入したヒト前脂肪細胞であること)に関連して発生する可能性が否定できない有害事象の有無 ① 治療製品投与後のRCRの出現 ② 治療製品投与後の投与部位の腫瘍化 (以下の3項目により相補的に評価する) ▶ 悪性腫瘍検査 (TK活性) ▶ MRI検査 ▶ 免疫不全 (NSG) マウスにおける治療製品の腫瘍形成試験 ③ 治療製品投与後のhLCAT抗体の出現 ④ ①~③以外の予想しえない重要な有害事象の発生
目標症例数	3例
試験実施期間	2020年6月~2022年5月 (産科登録期間2020年6月~2021年11月)
試験実施施設数	4施設
研究資金	「難治性疾患実用化研究事業」で実施

非臨床試験の現状

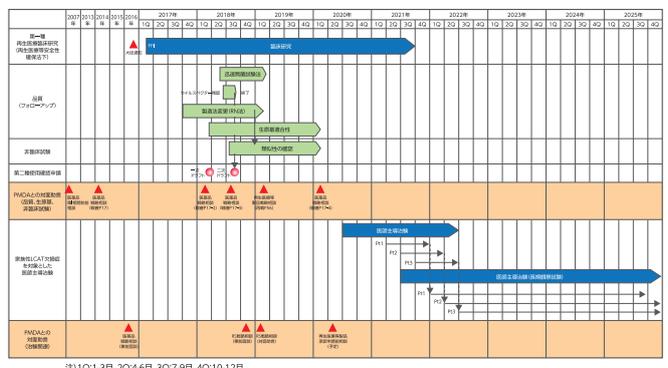
- 試験物製造 (GMP施設) に関する品質試験・工程管理試験 (PMDA対面調査 2018/2/8, 2020/2/7)
 - 高品質試験・工程管理試験の試験法及び設定について合意
 - 迅速無菌試験法導入済み
 - 製法変更について製品の同一性確認済み
 - 薬効薬理試験
 - 患者血清へのhLCAT添加試験で脂質異常の改善の確認 (図1参照)
 - LCAT-KOマウスでLCAT持続分泌の確認
 - ApoA1-Tg/LCAT-KOで有効性 (コレステロールエステル化、コレステロールエステルの上昇) が確認された (図2参照)。長期有効性試験実施中
 - 安全・体動試験 (PMDA対面調査 2018/7/13)
 - B6マウスへのhLCAT遺伝子導入マウス前脂肪細胞移植腫瘍形成試験 (GLP) 終了
 - 免疫不全マウスへのLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞移植腫瘍形成試験 (GLP) 終了
 - 免疫不全マウスへのLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞移植腫瘍形成試験 (GLP) 終了
 - 移植後の細胞についてフローサイトメトリーに異常を認めず
 - 免疫不全マウスへのLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞移植腫瘍形成試験 (第一種再生医療臨床研究で製造した患者由来細胞を使用) において異常を認めず
 - 安全性薬理・毒性試験 (PMDA対面調査 2018/7/13)
 - マウスにおいて一般毒性試験 (過剰投与) 実施済み
- これらの非臨床試験についてPMDAとの合意が得られ、2020年4月24日に治験届を提出

進捗状況

HPAC-LCATの開発ロードマップ



進捗状況





続発性(二次性)リンパ浮腫患者を対象としたICG蛍光リンパ管造影によるリンパ浮腫診断・治療の有効性及び安全性を評価する単群オープン試験

HAMAMATSU-ICG study : HaHarmonized medical assessment of lymphoedema based on the diagnostic usefulness of fluorescent lymphangiography with Indocyanine Green (HAMAMATSU-ICG) study

プロジェクト責任者／三川信之 千葉大学医学部附属病院 形成外科 教授

疾患概要

■ リンパ浮腫の現状と標準治療について

四肢続発性リンパ浮腫は、癌手術や放射線治療後に発症する四肢におけるリンパ液の貯留である。リンパ貯留による四肢の増大は、運動機能を低下させ、また蜂窩織炎も頻発し生活の質を大きく低下させる。特に癌治療が進化し癌サバイバーが増加した現在では、治療に次ぐ大きな問題となっている。リンパ浮腫の原因はリンパ機能の低下と考えられており、治療は困難を極める。対処療法としてリンパドレナージ、圧迫療法、複合療法がおこなわれてきたが、依然難治性であり、新たな根本的治療法が求められてきた。

■ 治療課題と本治験について

続発性リンパ浮腫に対する治療法として、本邦を中心にスーパーマイクロサージャリーのテクニックを使用したリンパ管静脈吻合術が広く行われ、インドシアニングリーン(ICG)がリンパ管の蛍光造影に使用されているが、保険適応となっていない。そこで、ICG蛍光造影によるリンパ浮腫の診断及びリンパ管静脈吻合術の事業承認を目指し、本治験を計画した。

リンパ管-静脈吻合手術例



手術前

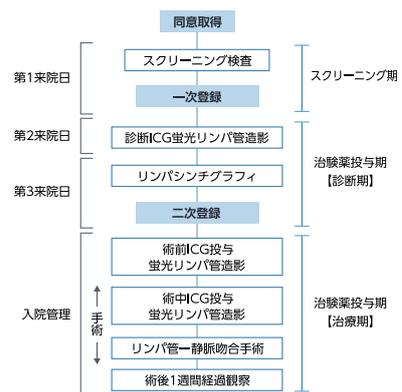
手術後

試験概要

■ 本治験の概要

対象疾患	続発性(二次性)リンパ浮腫(国際リンパ学会の定めるところのステージⅠ～Ⅱのリンパ浮腫患者)
デザイン	多施設共同、オープン、エンドポイント盲検化
フェーズ	臨床第Ⅲ相試験
被験薬	インドシアニングリーン(商品名:ジアノグリーン/第一三共株式会社)
医療機器	pde-neo赤外線観察カメラシステム(浜松ホトニクス株式会社)
主要評価項目	蛍光リンパ管造影検査に基づき切開した部位でのリンパ管の同定率 ※リンパ管同定における陽性的中率を算定し、画像検査試薬としての有用性を検討する(90%以上の陽性的中率を有用性の目安とする)。
副次的評価項目	◆主要評価項目 蛍光リンパ管造影検査に基づき切開した部位でのリンパ管の同定率 ※リンパ管同定における陽性的中率を算定し、画像検査試薬としての有用性を検討する(90%以上の陽性的中率を有用性の目安とする)。 ◆副次評価項目 【有効性の副次評価項目】 ①リンパシンチグラフィを基準検査とした際のICG蛍光リンパ管造影法のリンパ浮腫診断の感度、特異度 ②同定されたリンパ管の外径、複数本が重なり合っていた場合はその本数ならびにそれぞれの外径、皮膚面からリンパ管までの距離 ③リンパ管静脈吻合術の吻合部の開存の有無を調べる際のICG蛍光リンパ管造影法の有用性 【安全性の副次評価項目】 ICG蛍光リンパ管造影法の安全性
目標症例数	50例
実施期間	2019年3月～2021年3月(被験者登録期間:12ヵ月(2019年3月～2020年3月))
施設数	4施設(千葉大*、横浜市大、岡山大、浜松医大)*千葉大が代表施設

■ 治験アウトライン



進捗状況

COVID-19の流行に伴い、治験実施施設4施設のうち3施設で、4月頃から直接閲覧の禁止、関東圏からの訪問禁止などの制限が生じた。一部施設では10月下旬まで訪問制限が生じ、治験全体のスケジュールに影響した。

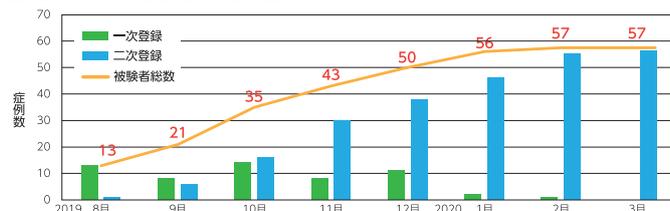
■ モニタリング対応

訪問制限中はオフサイトモニタリングによる確認に注力した。また、モニタリング計画書を改訂し、サンプリングSDVや直接閲覧以外の方法(リモートSDV)による確認に努めた。

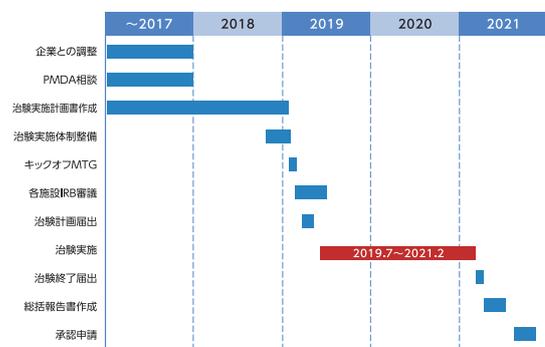
■ 監査対応

監査委託先および実施施設との連携の下、リモート監査を実施した。

■ HAMAMATSU STUDY 症例登録数



■ 開発スケジュール(ロードマップ)



千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先

治験事務局 藤原、堀 TEL.043-202-5730/043-226-2737
E-mail: t-fujiwara@chiba-u.jp/makotohori@chiba-u.jp



先進医療B

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



難病の新しい治療法を千葉から世界へ

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

重粒子治療:局所進行肺癌、直腸癌術後再発、高リスク前立腺癌

プロジェクト責任者/辻 比呂志/山田 滋 量研機構QST病院

疾患概要

■ 肺癌

治療切除の対象となる切除可能肺癌は全体の10-20%にすぎず、多くは隣接する大血管、肺外神経叢、他臓器に浸潤し、あるいは遠隔転移を有することから切除不能として診断される。切除不能肺癌のうち、遠隔転移のない局所進行肺癌に対しては化学療法あるいは化学放射線治療が行われるが、確実な効果を有するものではなく、その予後は極めて不良である。

本試験では、局所進行肺癌に対するGEM併用重粒子線治療について、2年生存割合について多施設共同でその治療効果および安全性の評価を目指すものである。

■ 直腸癌術後再発

直腸癌の局所再発率は、術式や手術操作の改良により近年低下してきているが、現在でも手術後約10-33%に再発は見られている。

直腸癌局所再発に対しては外科治療が第一選択であるが、適応になる症例は少なく、放射線治療が選択されることが多い。放射線治療の成績は未だ満足されるものではなく、副作用が軽微で局所制御効果の高い治療が望まれた。本試験では、直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療について、3年生存率について多施設共同でその治療効果および安全性の評価を目指すものである。

■ 前立腺癌

前立腺癌は重粒子線や陽子線といった荷電粒子線治療の対象疾患の中でも最も多くの症例数が治療されてきた疾患である。高リスク前立腺癌に対する標準治療としては前立腺全摘術、ホルモン療法併用X線治療、ホルモン療法併用X線治療+小線源療法などがある。いずれも広く適応されており、治療成績にも明らかな優劣はない。

本試験では、多施設共同でホルモン療法併用重粒子線治療の前向き臨床試験を実施し、特に非再発生存率において、他の放射線治療の成績を統計学的に有意なレベルで上回ることを目指すものである。

試験概要

■ 肺癌(先進医療B)

試験概要・目的	局所進行肺癌症例を対象に、GEM併用重粒子線治療の有効性安全性の他施設共同試験を行い、安全性と有効性を評価する
主要評価項目	2年生存率
試験治療方法	1日1回4.6Gy (RBE)、総線量55.2Gy(RBE)を照射する。ゲムシタピンは1回1000mg/m ² を週1回投与を3週連続し、4週目は休業する。
目標症例数	82例
試験実施期間	2016/10/1から7年(登録期間5年間)

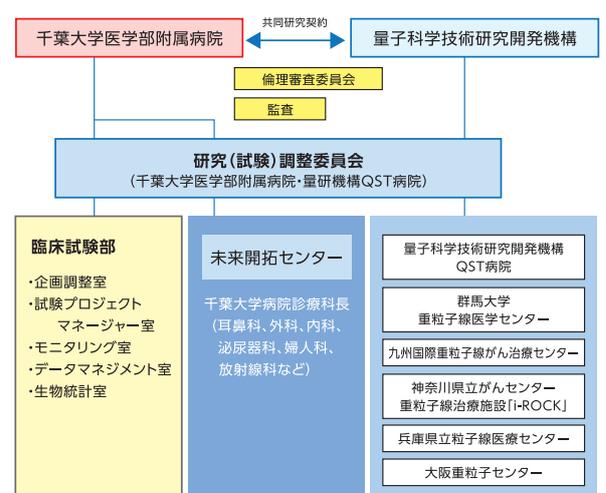
■ 前立腺癌

試験概要・目的	局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線治療の有効性を評価する
主要評価項目	5年生化学的無再発生存率
試験治療方法	1日1回4.3Gy(RBE)で合計12回、総線量51.6Gy(RBE)の重粒子線治療を施行す
目標症例数	156例
試験実施期間	2017/1/1から7年6ヶ月(登録期間2年6ヶ月間)

■ 直腸癌術後再発(先進医療B)

試験概要・目的	直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療の有効性と安全性を評価する
主要評価項目	3年生存率
試験治療方法	1日1回4.6Gy (RBE)、2週間で6-8回を原則とし、合計16回、総線量73.6Gy (RBE)の重粒子線治療を施行する
目標症例数	32例
試験実施期間	2018/6/1から6年(登録期間3年間)

■ 実施体制



登録状況 (2021/1/15現在)	実施施設数	進捗概要
肺癌: 39例 (登録中)	4施設	先進医療Bとして実施中 (臨床研究法対応(努力義務)に移行)
直腸癌再発: 32例 (満了)	6施設	先進医療Bとして実施中 (臨床研究法準拠)
前立腺癌: 156例 (満了)	4施設	先進医療Bとして実施中 (臨床研究法準拠)



千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先

担当PL 樋掛民樹 TEL,043-222-1206 FAX,043-221-0005
E-mail thikake@chiba-u.jp





難病の新しい治療法を千葉から世界へ

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

IPS-NKT細胞を用いたがん免疫療法

プロジェクト責任者／古関 明彦 理化学研究所 統合生命医学研究センター 免疫器官形成研究グループ ディレクター

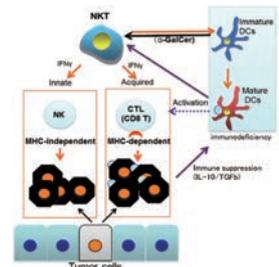
疾患概要

■ 頭頸部癌

- 本邦では頭頸部癌の発生は全癌の5%程度を占めると考えられており、その多くが「扁平上皮癌」である。
- 進行期の頭頸部扁平上皮癌に対する標準治療は、放射線・抗癌剤・手術療法の3者併用療法である。
- 各治療法の進歩により局所制御率は大きく改善したが、治療後の機能や形態の保持が困難な症例も多く、患者のQOLは治療により大きく低下する。
- 局所制御率は改善する一方で遠隔転移の制御は困難であり、予後の改善を妨げている。

■ NKT細胞

- 全てのヒトに共通のT細胞受容体を発現し、抗原提示細胞のCD1d分子を認識する。
- CD1dには多型がないため、HLA拘束性がないNKT細胞活性化により、自然免疫系及び獲得免疫系共に活性化するアジュバント活性を介して強い抗腫瘍活性を発揮する。
- 担癌状態ではNKT細胞数減少及び機能不全を認め、高機能のNKT細胞を補充することが重要である。



治験概要

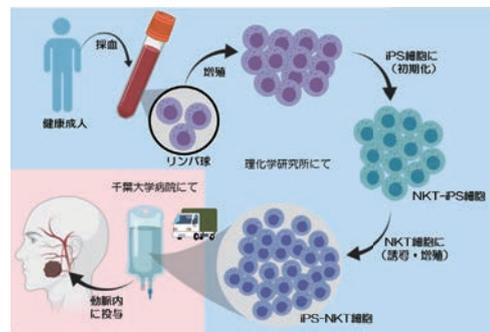
■ 概要

治験課題名	再発・進行頭頸部癌患者を対象としたIPS-NKT細胞動注療法に関する第I相試験 (First in human試験)
目的	再発・進行頭頸部癌患者に対する、IPS-NKT細胞の腫瘍栄養動脈内投与の忍容性の検討/安全性・有効性の探索的評価
試験デザイン/フェーズ	単施設、非盲検、非対照、用量漸増試験 / 第I相試験
対象	(標準的治療に不応又は不耐の)再発又は進行頭頸部扁平上皮癌患者
治験製品	ヒトIPS細胞由来NKT細胞
主要評価項目	各用量における用量制限毒性 (DLT) 発現割合
副次評価項目	【有効性】・奏効割合 ・病勢コントロール割合 【安全性】・有害事象の発現状況 (種類、頻度及び重症度等) ・臨床検査値の推移
探索的評価項目	・末梢血中IPS-NKT細胞濃度推移 ・免疫細胞分画 (T細胞分画、NKT細胞マーカー等) ・血中サイトカイン濃度 ・末梢血免疫細胞におけるOmics解析
目標症例数	9例 (4~18例)
試験実施期間	治験計画最終後~2022年3月
研究資金	「再生医療実用化研究事業」で実施

■ 治験のスケジュール



■ 製造~投与の概要図



進捗状況

	平成28年度	平成29年度	平成30年度	令和1年度	令和2年度	令和3年度
製造	体制整備	品質・製造評価 SOP設備				
非臨床試験	がんモデル作製	薬効評価 造腫瘍性試験 一般毒性試験	動態試験			
治験		PMDA相談	PMDA相談	PMDA相談 治験プロトコル案検討 輸送・安全制試験	第1症例登録 治験開始	



千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先

担当PL 藤原 TEL.043-202-5730 FAX.043-202-5731
E-mail t-fujiwara@chiba-u.jp



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



難病の新しい治療法を千葉から世界へ

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

子宮内膜異型増殖症・子宮体癌に対するメドロキシプロゲステロンとメトホルミンの併用妊孕性温存療法用量反応性試験

プロジェクト責任者／三橋 暁 千葉大学医学部附属病院婦人科 特任教授

疾患概要

■ 子宮体癌と妊孕性温存療法

子宮体癌の患者数はここ20年間で約5倍に増加し、それに伴い妊娠を希望し子宮温存を望む患者も増加している。子宮体癌のリスク因子は肥満、糖尿病、インスリン抵抗性とされ、特に若年層患者では過半数にインスリン抵抗性・耐糖能異常を認める。標準治療は外科手術による子宮摘出術であるが、妊娠希望の場合はプロゲステン療法が行われる。本邦ではプロゲステン療法としてはMPAのみ保険適応がある。MPA療法による寛解率は高いものの、高頻度に再発を認め、長期寛解を維持できるのは45%に過ぎないことが問題である。

■ メトホルミンの有用性・臨床的意義

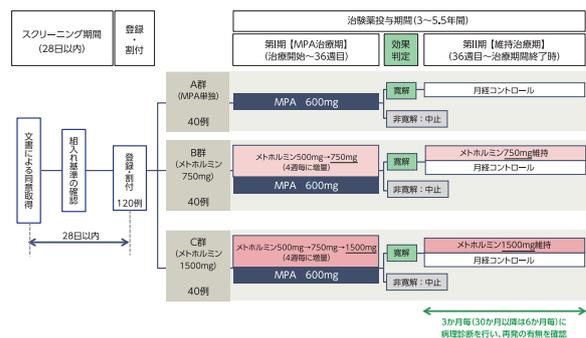
メトホルミンは、肝臓・筋でのインスリン抵抗性改善により血糖・インスリン値降下作用を発揮する2型糖尿病の治療薬である。近年、様々な癌でメトホルミンの発癌予防効果・MAPK/mTOR経路抑制を介した細胞増殖抑制作用などが報告され、子宮体癌患者に対する有用性を認めている。子宮温存を希望する場合、MPA療法による寛解後に再発を認めると子宮摘除以外の選択肢がない。そのため、メトホルミンによる再発防止は非常に臨床的意義が大きい。そこで、安価・安全なメトホルミンの抗悪性腫瘍薬としての効果に着目し、新たな治療法確立を目指す。

試験概要

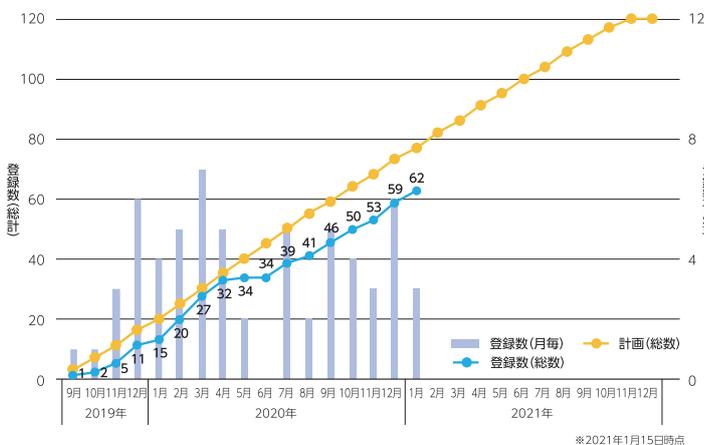
■ 治験の概要

治験課題名	子宮内膜異型増殖症・子宮体癌に対するメドロキシプロゲステロンとメトホルミンの併用妊孕性温存療法の用量反応性試験
目的	子宮内膜異型増殖症及び子宮体癌に対する妊孕性温存療法として、標準治療であるメドロキシプロゲステロン療法にメトホルミンを併用するという新規治療法において、メトホルミンの適切な用量を検討する。副次的に、メトホルミン併用療法の長期有効性・安全性を検討する。
デザイン	多施設共同、3用量群、ランダム化比較試験
フェーズ	第IIb相試験+長期有効性・安全性試験
治験薬	メトホルミン塩酸塩(商品名:グリコラン錠)
主要評価項目	3年無再発生存割合
副次的評価項目	完全奏効割合、無再発生存期間、インスリン抵抗性・BMI改善割合、有害事象の発生頻度
目標症例数	120例(各群40例)
治験実施期間	症例登録期間 2019年7月1日～2021年12月31日(2.5年) 治験実施期間 2019年7月1日～2024年12月31日(5.5年)
治験施設数	18施設

■ 治験アウトライン



開発ロードマップ



千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先

担当 樋掛 民樹 TEL.043-222-1206 FAX.043-221-0005
E-Mail FELICIA@chiba-u.jp





難病の新しい治療法を千葉から世界へ

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

網膜および視神経疾患患者に対する経皮膚電気刺激治療の実用化研究

プロジェクト責任者/山本修一 千葉大学大学院医学研究院 眼科学 教授

疾患概要

網膜外層疾患

網膜色素変性症 (RP)



夜盲で始まる進行性の遺伝性眼底疾患

人口10万人に18.7人(約26,000人)、治療法はない

網膜内層疾患

網膜中心動脈閉塞症 (CRAO)

10万人に対し1.9人年間発症、治療法はない

非動脈炎性虚血性視神経症 (NAION)

10万人に対して2~10人年間発症、治療法はない

経皮膚電気刺激治療

両眼治療
片眼治療

経皮膚電気刺激装置
本体重量:約300g
有限会社メイコーとの共同開発

網膜神経節細胞に対して神経保護効果

TNF- α の抑制
Müller細胞からのBDNF、CNTF、FGF-2の活性化
網膜神経節細胞の生存促進、機能活性化
グルタミン酸受容体の分解↓
細胞内Ca²⁺流入↓
Bax、Bcl-2発現の調整
アポトーシス抑制
網膜神経節細胞の生存促進、機能活性化

Sehic et al. Am J Pathol 2016
TNF, tumor necrosis factor; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; CNTF, ciliary neurotrophic factor; IGF, insulin-like growth factor; FGF, fibroblast growth factor; Bcl-2, B-cell lymphoma-2

試験概要

RPに対する第II相医師主導治験 (2018年3月終了)
単施設、単群、非盲検、10例20眼

経皮膚電気刺激: 1回目 2回目 3回目 4回目 5回目 6回目 評価
開始日: 1日目
前観察期間 評価期間

刺激条件(フォスフェン確認)

- 電流強度: 1.0 mA
- パルス幅: 10 ms/相対極性
- 刺激頻度: 20 Hz
- 刺激時間: 30分

治験成績 安全性: 重篤な有害事象、関連性有害事象及び不具合はなかった。
有効性: 視力の改善及び視野の改善傾向が認められた。

logMAR視力の推移 vs. 線形回帰モデルによるlogMAR視力の推定値

ハンフリー視野計 10-2 MD値

*: P<0.01

進捗状況

2019 (RP) → 2020 (R2) → 2021 (R3) → 2022 (R4) → 2023 (R5) → 2024 (R6)

RP: RP後ろ向き研究 → PMDA相談 → PMDA相談 → 第III相 多施設共同検証の医師主導治験 → データ固定 → 総括報告書 → 申請準備 → 承認申請

CRAO: 第II/III相 医師主導治験 → データ固定 → 総括報告書

NAION: 第II/III相 医師主導治験 → データ固定 → 総括報告書

PMDA: 医薬品医療機器総合機構
CTN: 治験計画局

2021年1月末現在の組み入れ状況

- CRAO 5/5例
- NAION 3/5例

CRAOは登録満了しました。
NAIONについて、お近くに対象となりそうな方がいらっしゃいましたら、是非ご紹介下さい。

承認申請

Peo 治験実施体制の紹介 Peo

＜治験実施体制＞
山本 修一 千葉大学大学院医学研究院 眼科学 教授

＜治験実施体制の紹介＞
○ 千葉大学大学院医学研究院 眼科学 教授 山本 修一
治験実施体制 総括 山本 修一
治験実施体制 総括 山本 修一



拠点名

東京大学 東京大学医学部附属病院

拠点紹介

外科手術低侵襲化のための術中核医学診断

難治がん治療薬としてのグアニン四重鎖リガンドの開発

生体に安全な浸透圧性と粘弾性を両立させた
新規合成医用材料の開発

再生医療の実業化を可能とする低コスト製造技術

遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんのウイルス療法の発
展的臨床開発

カチオン化ナノゲル型肺炎球菌経鼻ワクチン開発

第二世代遺伝子改変腫瘍溶解性コクサッキーウイルス療法の
実用化に向けた非臨床試験

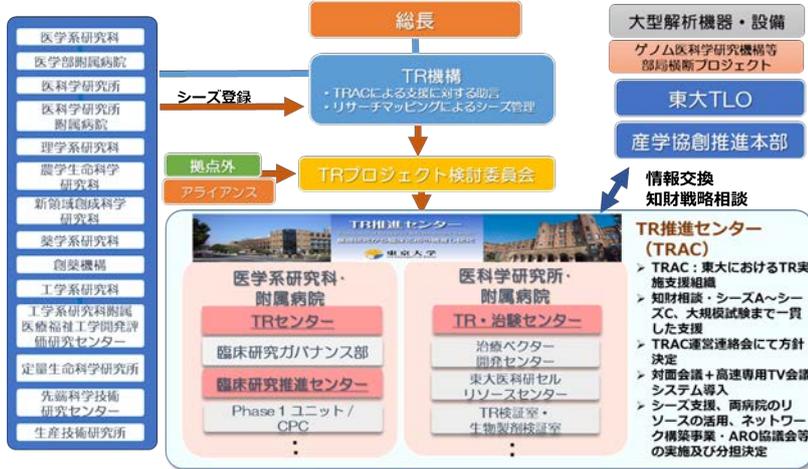
臍帯由来細胞を用いた治療開発

難治性急性骨髄性白血病に対する
WT1発現人工アジュバントベクター細胞の臨床治験
(First-in-Human trial)

拠点紹介

2020年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

東大拠点の体制とシーズの流れ



医学部附属病院と医科学研究所が共同でTR推進センター (TRAC) を設置

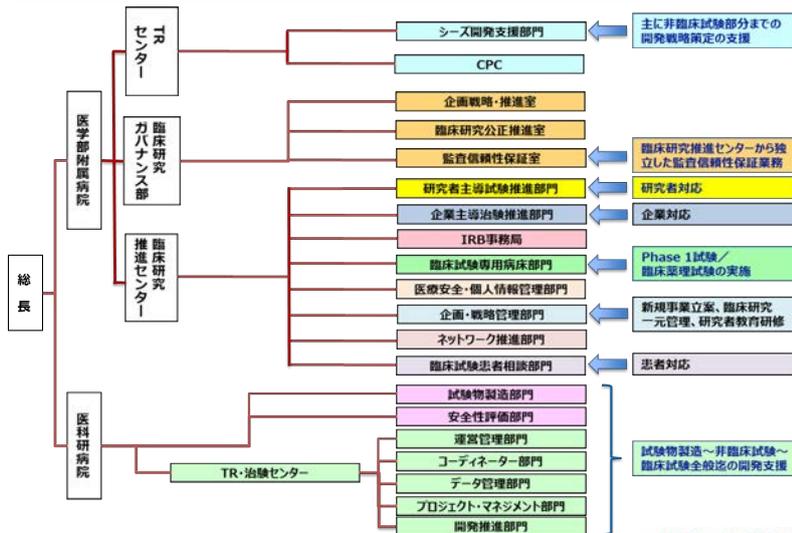
両機関においてシーズ開発を支援する組織、設備を整備し様々な業務の支援を実施

支援の実績 (累積)
 医師主導試験: 19件 製造販売承認: 4件
 保険償還: 3件 その他製品化: 3件

2020年度支援シーズ: 118 (拠点外シーズ: 35)

シーズA			シーズB			シーズC		
A37	A126	A153	B10	B70	C4			
A38	A127	A154	B15	B72	C7			
A58	A128	A155	B26	B73	C8			
A59	A129	A156	B27	B74	C9			
A60	A130	A157	B28	B75	C13			
A61	A131	A158	B31	B76	C16			
A64	A132	A159	B36	B78	C18			
A71	A133	A160	B38	B79	C19			
A79	A134	A161	B45		C23			
A83	A136	A162	B47		C24			
A86	A137	A163	B48		C25			
A93	A138	A164	B50		C27			
A95	A139	A165	B51		C30			
A96	A142	A166	B52		C32			
A97	A143	A168	B55		C34			
A101	A144	A169	B56		C35			
A104	A145	A170	B57		C36			
A106	A146	A171	B58		C38			
A109	A147		B59		C39			
A116	A148		B62		C103			
A119	A149		B64					
A121	A150		B65					
A123	A151		B66					
A125	A152		B68					
66(21)			32(9)		20(5)			

支援組織体制図



教育・研修体制

課題

- 臨床研究者における研究倫理や利益相反の知識不足
- 臨床研究の研究者教育不足
- 統合倫理指針・臨床研究法への対応
- 医療法上の臨床研究中核病院への対応

対策

- 研究倫理セミナー(含利益相反)の内容の充実と機会の増加
- 医学生と一般職員の教育
- 個人情報等e-learningの強化
- 各種職種に適合させた複合学習を学習管理システムCREDITSを構築して運用
- 倫理申請システムとCREDITSの倫理教育歴自動データ連携⇒認定証

＜事前教育＞

- 系統講義臨床研究: 必修化
- 臨床研究支援センター/臨床研究法: 必修化(テキスト付)
- 臨床研究教育プログラム(臨床研究TR: 医学生・研修医向け)開講

＜全研究者・臨床研究に携わるもの対象講習会＞

- 医学部研究倫理セミナー
- 臨床研究教育講習会
- 臨床研究法講習会
- 国公立大大学院生/研究員養成講習会 CAC養成研修
- 臨床研究/治療従事者研修 (AMED事業)

＜対面指導＞

- 臨床研究者対面指導(ガイダンス/コンサルテーション)
- プロトコル作成/説明書作成等
- 臨床研究倫理委員会委員指導
- 臨床研究指針説明会

＜講演＞

- 臨床研究推進/レクチャー(主催: 東大主催/中核病院/研究員/加担者等)
- 東大/中核病院/研究員/加担者等 シンポジウム

＜ICT教育＞

- ビデオライブラリー
- e-learning(日本語)

教育・研修体制

複合学習システム「CREDITS」による教育研修歴一元管理

- 特色/効果**
- 臨床研究者や教職員の研究倫理や利益相反・研究の知識・理解の充実
 - ICT教育(e-learningやビデオライブラリー)で施設からの受講可能へ
 - 臨床研究の実施に関する知識の向上で質と信頼性を確保
 - ⇒ 研究レベル(観察研究・特定臨床研究)・専門性で履修必須範囲を分けている

・ CREDITS全体使用者 7211名
 ・ 東大全体: 3648名(東大病院: 3530名、東大医科研: 88名、その他: 30名) 2020.01時点

お問い合わせ先:
 東京大学医学部附属病院 TRセンター:
 Tel: 03-5800-9070 / E-mail: trc@h.u-tokyo.ac.jp
 東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター:
 Tel: 03-5449-5462 / E-mail: dctsm@ims.u-tokyo.ac.jp

東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター:
 Tel: 03-5800-8743 / URL: https://www.ut-crescent.jp/

臨床試験を実施するための施設: 臨床試験専用病床(P1ユニット)



【実施可能な試験】

第I相試験、患者での臨床薬理試験

【主な実績】

- 企業治験(生物学的同等性試験)
- 医師主導治験(単回投与・反復投与)
- 自主臨床試験(医療機器)
- 企業治験(ベンチャー企業のFIH試験)
(臨床研究専用MRIを用いた安全性評価有)
- 企業治験(製造販売後臨床試験)
- 企業治験(臨床薬理試験)
- 医師主導治験(食事の影響試験)
- 医師主導治験(FIH試験)
- 企業治験(第I相試験)
- 医師主導治験(薬物動態試験)
- 企業治験(第III相試験)
- 自主臨床試験(医療機器)

試験物を製造するための施設

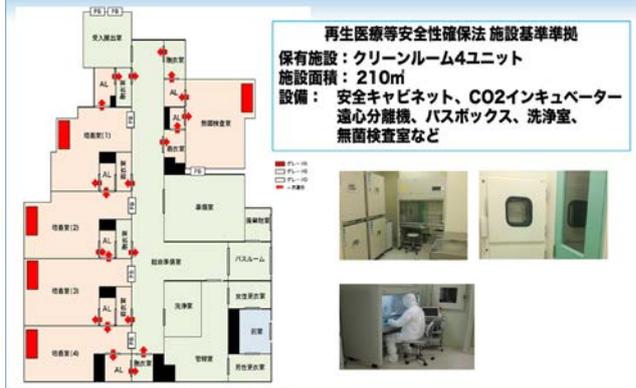
cGMP品質の遺伝子組換えウイルスおよびベクター製造



「ベクターユニット」
P2対応、治験薬GMPでのベクター製造及び遺伝子導入細胞の調製、試験物の貯蔵

「セルユニット」
ベクターによる遺伝子導入、又はペプチド処理の対象となる細胞の調製
cGMP準拠
ISO9001:2015認証

細胞プロセッシングセンター



再生医療等安全性確保法 施設基準準拠

保有施設: クリーンルーム4ユニット

施設面積: 210㎡

設備: 安全キャビネット、CO2インキュベーター
遠心分離機、パスボックス、洗浄室、
無菌検査室など

分子ライフイノベーション棟: 事業化を促進する産官学民協働拠点



国内外の企業等との共同研究の推進

産学連携研究の創出
外部資金獲得

大規模先端装置の共用化
研究に係る信頼性の確保

メディア発信・広報活動
海外研究機関等との交流

研究の加速化
開発期間の大幅な短縮



2020年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

広範囲サーベイ機能搭載小型 PETコンプトン・即時画像化による
食道癌外科治療の低侵襲化の実現

研究代表者： 東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学 瀬戸泰之

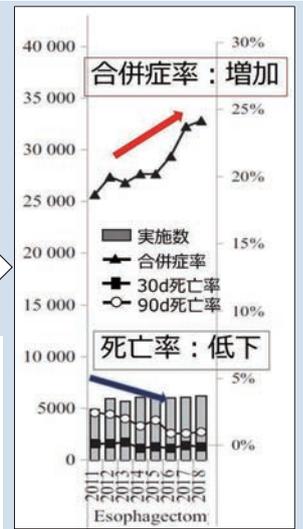
現在の課題

18F FDG-PET

術前画像所見と術中視野の一致は不可能

現状

転移の可能性がある領域のリンパ節郭清



Ann Gastroenterol surg. 2020;4:250-274より改編

目指す姿

超小型検出器

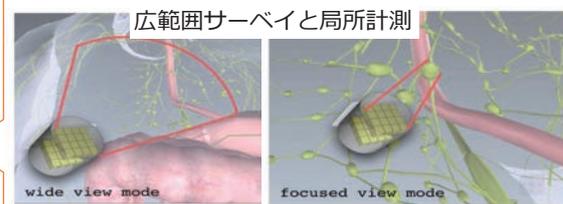
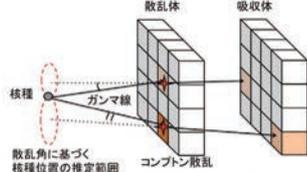
術中視野でリンパ節診断

合併症の軽減へ

転移リンパ節のみ切除

開発・提案手法

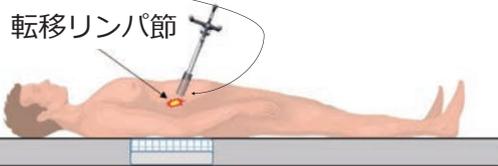
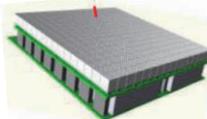
PETとコンプトンの原理を利用



小型化



フラットパネル化



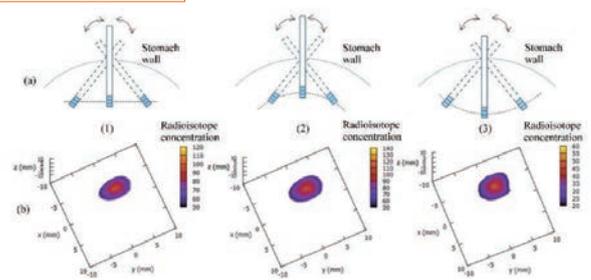
検証試験のセットアップ



まとめ

広範囲のリンパ節郭清による合併症率を低減することを目的に、術中リンパ節転移診断を可能とするための小型PET・コンプトンハイブリッドカメラを開発し、平面視野での分解能4mmを達成した。今後、深さ方向の改善と、感度の検証を進めていく。

検証試験の結果



分解能(FWHM)
平面4.0mm 深さ方向で6.6mmを達成した。

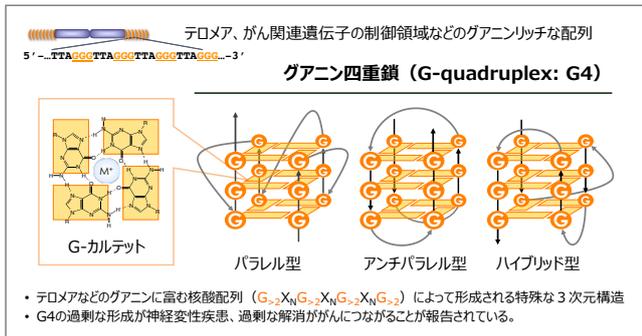
問い合わせ先
東京大学大学院工学研究科 島添健次 shimazoe@bioeng.t.u-tokyo.ac.jp
QST放射線医学総合研究所 高橋美和子 takahashi.miwako@qst.go.jp

難治がん治療薬としてのグアニン四重鎖リガンドの開発

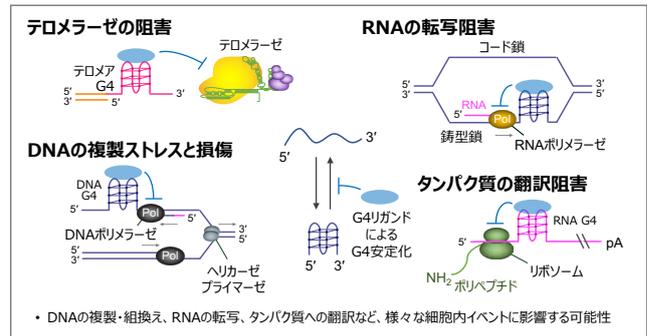
研究代表者：公益財団法人がん研究会がん化学療法センター分子生物治療研究部 清宮 啓之
 研究分担者：東京農工大学大学院工学研究院生命工学専攻 長澤 和夫

【背景・研究目的】 グアニン四重鎖(G-quadruplex: G4)と呼ばれる高次核酸構造は、テロメアやがん関連遺伝子の制御領域に豊富に存在するといわれている。G4の安定化は、これらの領域における複製・転写・翻訳を攪乱することで、ある種のがん細胞の増殖を阻害する。本研究は、優れた制がん活性を示す新規G4安定化化合物(以下、G4リガンド)を創製し、抗悪性腫瘍薬として開発することを目指す。

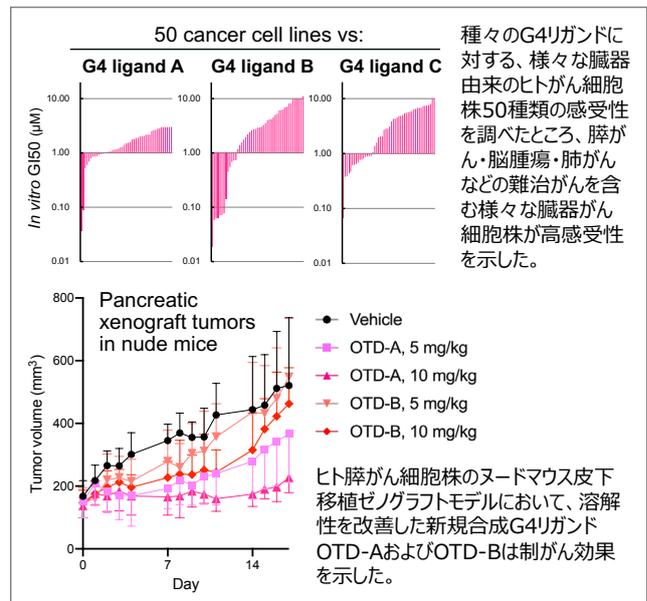
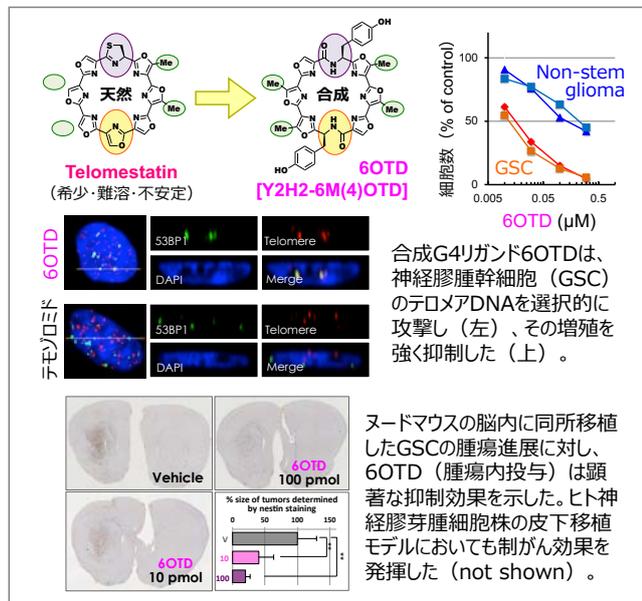
グアニン四重鎖 (G-quadruplex, G4)



G4安定化によって惹起される細胞内イベント



【研究成果】 我々は、テロメスタチンという天然由来G4リガンドの誘導體類(oxazole telomestatin derivatives: OTDs)の系統的合成に成功し、新規G4リガンドY2H2-6M(4)OTDのin vivo制がん効果を報告した。また、がん細胞パネル試験の結果、G4リガンドに感受性を示すがん細胞には膵がん・神経膠芽腫・肺がんなどが含まれることが判明した。本剤を起点にさらに合成展開し、溶解性を改善した新規リガンド群(OTD-A, Bなど)の創製に至った。これらの薬剤は膵がんなどの難治がんに対する有望な創薬シーズであると期待される。



【今後の展望】 がん細胞のG4リガンド感受性は臓器横断的に観察されたが、類例として、ミスマッチ除去修復機能欠損がんは由来臓器を問わず、免疫チェックポイント阻害薬が有効である。現在、G4リガンドの効果予測バイオマーカーに関する検討も進めており、本研究開発の成果を礎に、「適応がん種」の概念を離れた新たなプレジジョン医療への道が拓かれると期待される。特に、G4リガンド感受性細胞に含まれる神経膠芽腫・膵がん・肺がんはいずれも難治がんであり、これらに対する臨床POCが達成された場合、そのインパクトは大きい。

問い合わせ先：清宮 啓之 hseimiya@jfc.or.jp

2020年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

生体に安全な浸透圧性と粘弾性を両立させた新規合成医用材料の開発

研究代表者: 東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻 片島 拓弥

背景・目的

高齡化社会における低侵襲性医療の需要の増加



国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口」 日本内視鏡外科学会雑誌第19巻 (2014)

平均寿命の高齡化に伴い、低侵襲性医療の需要増加

低侵襲性医療で用いられる粘稠性材料

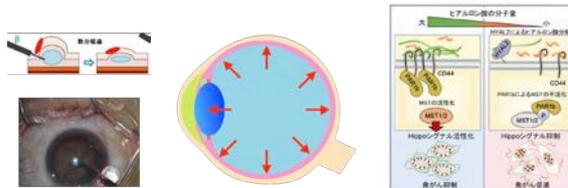
- 例えば... 1. 内視鏡的粘膜下層剥離術での粘膜隆起剤
- 2. 白内障手術での眼科手術補助剤
- 3. 美容整形手術におけるフィラー

術野確保・粘膜保護のために「粘稠液体」を必ず使用

既存製品として「ヒアルロン酸ナトリウム水溶液」が頻用

既存製品の課題

- ① 患部からの漏洩 ② 高い浸透圧 ③ 低分子量体の発癌性



Ooki T et al. Developmental Cell, 2019

本研究の目的

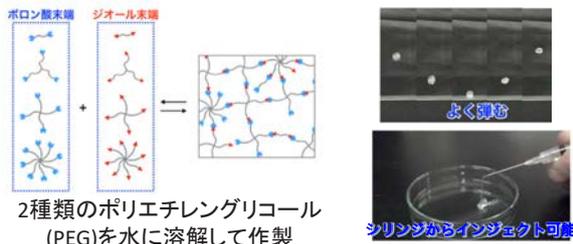
臨床医のニーズ

- 1. 生体安全性の確保された高分子で構成
- 2. 周辺組織を圧迫しない浸透圧
- 3. 注射針を通るが、患部から漏出しな粘度

上記の3条件を満足する新規材料の開発が必要不可欠

本年度の成果

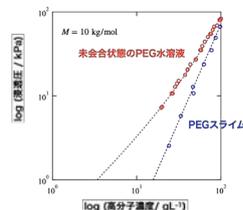
本研究で提案する新規粘弾性物質: PEGスライム



2種類のポリエチレングリコール (PEG)を水に溶解して作製

- 1. 2%のPEGと98%の水から構成 (ほぼ同一の組成物はFDAのDrug master fileに収載)
- 2. 分岐数、濃度、分子量を変化させることで、硬さや粘り気を自在に制御可能

PEGスライムの浸透圧特性



- 同濃度・分子量のPEG溶液と比較し、浸透圧低減
- 生体組織の浸透圧(数kPa)と同程度の浸透圧を実現 → 生体に安全な浸透圧

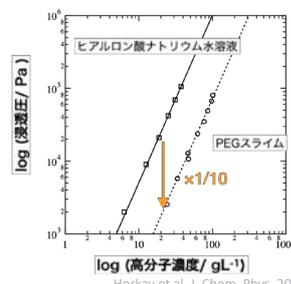
PEGスライムの粘弾性比較

(ひずみ速度 0.01 s⁻¹における粘度)

濃度 (g/L)	40	60	80
未会合状態 (Pa s)	0.0037	0.0067	0.0092
会合状態 (Pa s)	0.0052	0.018	0.025

会合性基の導入により、粘度が下がることなく、既存の高分子溶液と比べて、非劣性

既存製品との浸透圧比較



- 同濃度のヒアルロン酸製剤と比較し、1/10程度の浸透圧
- 浸透圧は分子数密度に依存
- 末端会合により、分子の連結性が向上し、浸透圧の低減を実現していることを示唆

結論

- 「任意の分岐数を有するポリエチレングリコール (PEG) の末端を相互に会合する官能基によって修飾したもの」の組み合わせからなる材料群 (PEGスライム)を開発
- 浸透圧・粘弾性測定から、粘稠性を損なわず、浸透圧のみ低減可能なことを確認

*本結果を元に、2020年10月に特許出願済み

謝辞

本研究は、AMED「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」東京大学橋渡し研究戦略的推進プログラム 研究シーズ A の支援を受けて行われたものである。この場を借りて、深く御礼申し上げます。

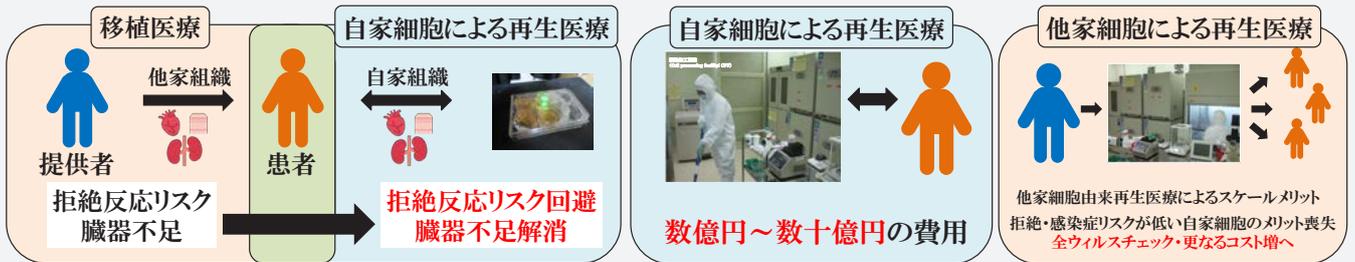
問い合わせ先: katashima@tetrapod.t.u-tokyo.ac.jp

気密環境下製造粘膜上皮シートの実用化

プロジェクト責任者: 京都府立医科大学 眼科学教室 横尾 誠一

E-mail: syokoo-ky@umin.ac.jp

自家細胞による再生医療の期待と課題



再生医療の製造施設は個別化・小ロット生産を考慮していない製薬基準が適用

課題: 再生医療の高額化

解決法: 密封環境で単一製造工程を可能とする 再生医療用シングルユースシステム



培地交換不要の単一製造工程で細胞シートの製造可能
製造施設を安価な使い捨て製品に置き換えへ

従来型CPE



- ・数億円の整備費用
- ・数百万円/年の運用費用
- ・複雑な製造工程
- ・高度な専門性
- ・別途輸送システム要



- ・安価な消耗品
- ・運用費用なし
- ・単一製造工程で機械化不要
- ・誰でも扱える
- ・輸送容器を兼ねる

数十万円程度の製造コストで実施可能性

東京大学分子ライフィノベーションセンター グレードD環境の細胞加工施設が許可を得る



安価でシンプルな製造所の設置が可能
全国・全世界に少ない費用で拠点整備

低価格の再生医療の普及と
再生医療の低価格化による
一般医療への応用が可能に

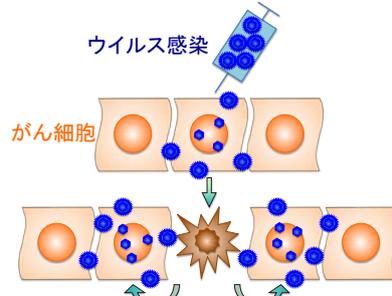
自家再生医療の実業化が可能となります

C07: 遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんのウイルス療法の発展的臨床開発

研究開発代表者: 東京大学 医科学研究所 先端がん治療分野(脳腫瘍外科) 藤堂 具紀

プロジェクト概要

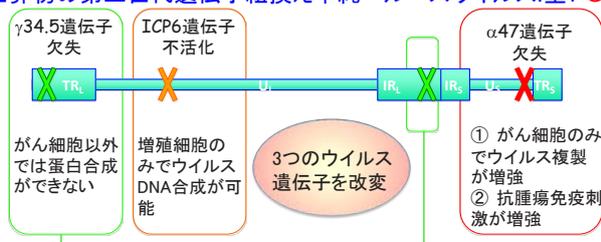
がん特異的に複製するウイルスをがん細胞に感染させ、ウイルス複製による直接的な殺細胞作用を利用する「ウイルス療法」は、放射線治療や化学療法が効かないがん幹細胞をも根絶し得る革新的な治療法である。単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)はがん治療に有利な特長を多く有し、殊に我々が開発した第三世代HSV-1 (G47Δ)は、人為的三重変異によって高い安全性と強力な抗腫瘍作用を実現した。G47Δはまた、効率の良いがんワクチン作用を有し、G47Δの腫瘍内投与が、免疫を介して全身に治療効果を及ぼす。本プロジェクトは、世界に先駆けてこれまで進められてきたG47Δの臨床開発を継続かつ発展させ、可及的早期に全ての固形がんを対象とした日本発のウイルス療法薬の実用化を目指す。



周囲へのウイルス拡散 がん細胞を次々に破壊
ウイルス療法の概念

シーズの概要

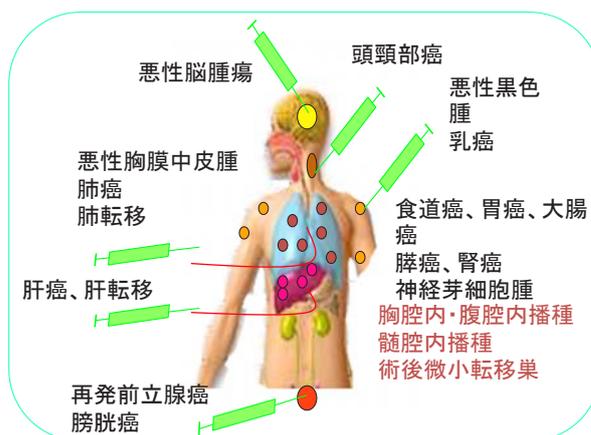
世界初の第三世代遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型: G47Δ



G47Δの特徴

- あらゆるがんに応用可能
- 少ないウイルス量で高い治療効果
- 高い安全性
- 抗がん免疫を引き起こす
- 抗体があっても治療効果が下がらない
- がん幹細胞をも殺す

さまざまな難治性がんに応用



G47Δ 現在の進捗

日本初のウイルス療法の臨床開発が進行中

2016年2月 先駆け審査指定品目に選定(第一三共(株)と共に申請)
2017年7月 悪性神経膠腫に対する希少疾病用再生医療等製品に指定

対象疾患	投与方法	開始・終了	試験相	治験/非治験
膠芽腫 (悪性脳腫瘍)	定位脳手術による腫瘍内投与 2週間以内に2回	2009年11月 2014年11月終了	I - II a	非治験 (終了)
膠芽腫 (悪性脳腫瘍)	定位脳手術による腫瘍内投与 4週間毎に繰り返し投与(最大6回)	2015年5月 2020年4月LPO	II	治験(医師主導) (終了)
去勢抵抗性再発前立腺癌	経会陰的に前立腺内投与 2週間隔で2~4回	2013年5月 2016年10月終了	I	非治験 (終了)
再発嗅神経芽細胞腫	内視鏡下に経鼻的に腫瘍内投与 4週間毎に繰り返し投与	2013年9月 進行中	I	非治験
悪性胸膜中皮腫	胸腔内投与 4週間毎に繰り返し投与(最大6回)	2018年11月 2021年度中に終了予定	I	非治験

2020年12月28日 悪性神経膠腫を適応症とする製造販売承認申請

今後の展望

- 「先駆け審査指定品目」+「希少疾病用再生医療等製品」 → 早期の製造販売承認(再生医療等製品)
- 他の難治性がんへ適応拡大 → 前立腺癌、悪性胸膜中皮腫 ほか → 全ての固形がん
- G47Δ + 免疫チェックポイント阻害薬 = 新たながん治療戦略
- G47Δを基本骨格にもつ次世代がん治療用ウイルスの開発

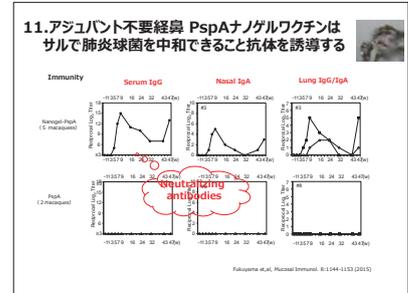
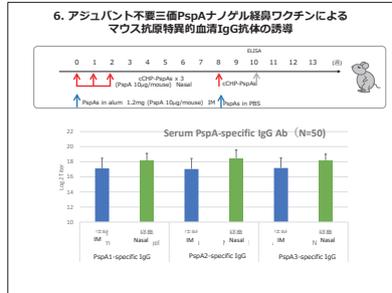
問い合わせ・連絡先

東京大学 医科学研究所 TR・治験センター E-mail: dctsm@ims.u-tokyo.ac.jp

B28: カチオン化ナノゲル型肺炎球菌経鼻ワクチン開発

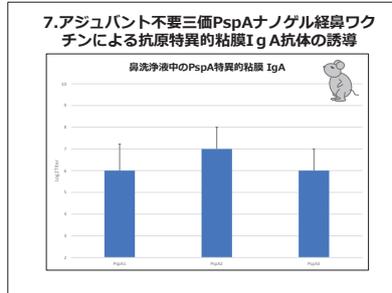
プロジェクト責任者: 東京大学医学研究所 特任教授 清野 宏

1. 要旨
肺炎球菌はインフルエンザウイルスと並んで臨床重要な上気道感染症病原体であり、中耳炎から肺炎、敗血症、髄膜炎といった重篤な疾患を発生させ、特に小児や高齢者では死に至る割合が少なくない。総人口の約10%が保有している肺炎球菌は、社会的問題である。現行の23価多糖体ワクチン(ニューモバク)ならびに13価結合ワクチン(プレベナー)は注射型ワクチンであり、現在流行している主要な血清型肺炎球菌に対応しているが、全ての血清型をカバーしてはならず、また菌体の上気道粘膜面での増殖・拡散・侵入を抑制できない。そこで、本課題では、多くの血清型に対する交叉免疫を誘導し、かつ上気道粘膜での肺炎球菌増殖を抑制するために、交叉反応性分泌型IgA抗体を誘導可能な肺炎球菌表面膜抗原(PspA)を用いた経鼻ワクチンの開発を提案する。当該ワクチンでは、交叉性の強い肺炎球菌特異的血清型IgG抗体と、侵入経路である上気道粘膜面での肺炎球菌侵入・増殖阻害を司る抗原特異的分泌型IgAという二重機能の防御が可能となる革新的な次世代型経鼻ワクチンである。我々はカチオン性コレステロール多糖体を用いたナノサイズワクチンデリバリーによるアジュバントフリー経鼻ワクチンシステム(カチオン化ナノゲル)を開発した(Nature Material, 9:572, 2010)。本課題の過去の実績として、全血清型の肺炎球菌に完全に対応する防御免疫応答を誘導する為、3種類の融合PspAからなる遺伝子組み換え型肺炎球菌ワクチン抗原を新たに設計し、高発現・高純度で生産できる方法を開発した。加えてPspAを用いたナノゲル経鼻ワクチンによりマウス及びサルでアジュバントを用いることなく、抗原特異的免疫応答を誘導でき、全ての血清型の肺炎球菌に対する防御効果も確認できた。また、医薬品添加物であるナノゲルの工業的製造法を確立し、実用化試験を実施した。これにより、2022-23年度にて東京大学医学部附属病院内でナノゲル型PspA経鼻ワクチンの臨床試験を実施すること予定しているが、2020年9月30日、研究代表者らが設立したベンチャーHanaVax社を母体として塩野義製薬に譲渡された。



2. なぜ経鼻肺炎球菌ワクチンの開発が必要なのか?

- 既存の注射型ワクチンは肺炎球菌の増殖を予防できない
経鼻ワクチン → High levels of PspA-specific serum IgG Ab & nasal and bronchial IgA response (Fukuyama Y et al. J Immunol 181:1755(2010)) → 肺炎球菌の伝染を抑制
- 既存の注射型ワクチンはすべての肺炎球菌の増殖を予防できない(血清型制限)
すべての肺炎球菌を予防できるワクチン抗原が必要 → pneumococcal surface protein A (PspA)



12. 経鼻ワクチンは安全か?

Yes, Flumist™ cold adaptive live nasal influenza vaccine は米国で承認された

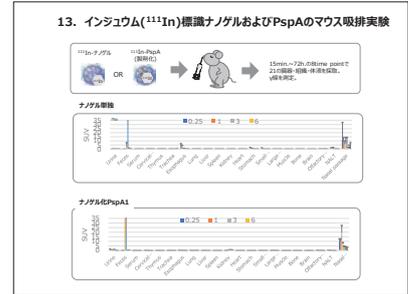
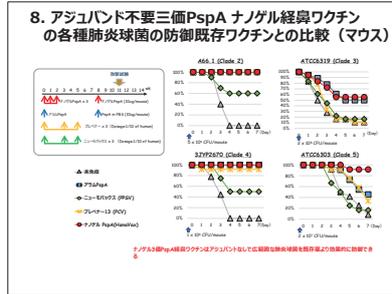
No, スイスで肺炎球菌アジュバント(1)添加不活化インフルエンザウイルス経鼻ワクチン投与で副鼻腔炎をおこす例が確認された (N Engl J Med 350:916-918, 2004)

経鼻アジュバントCT/CTB & L/ILT/ILT の経鼻投与で嗅球へのダメージを認めた。(J Immunol 165:4778-4782, 2000)

コロナウイルスの経鼻投与はマウスの嗅覚神経を損傷させる(PLoS One 10(9): e0139368, 2015)

3. 広域肺炎球菌予防ワクチンのための組換えPspA融合ワクチンの開発

Legend: PspA, S. pneumoniae



4. ナノゲル型経鼻ワクチン基盤技術

Legend: PspA, Adjuvants

9. ナノゲル型PspAワクチンが誘導した抗体の各種肺炎球菌への結合 (既存ワクチンとの比較)

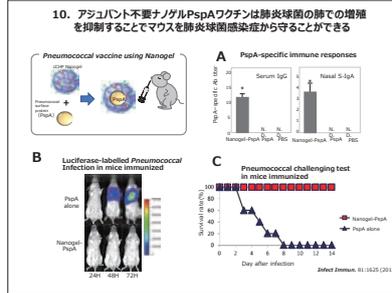
Strain	CT/CTB	CT/CTB + PspA	L/ILT/ILT	L/ILT/ILT + PspA	PspA	Other
19F	+	+	+	+	+	+
19A	+	+	+	+	+	+
19B	+	+	+	+	+	+
19C	+	+	+	+	+	+
19D	+	+	+	+	+	+
19E	+	+	+	+	+	+
19F	+	+	+	+	+	+
19G	+	+	+	+	+	+
19H	+	+	+	+	+	+
19I	+	+	+	+	+	+
19J	+	+	+	+	+	+
19K	+	+	+	+	+	+
19L	+	+	+	+	+	+
19M	+	+	+	+	+	+
19N	+	+	+	+	+	+
19O	+	+	+	+	+	+
19P	+	+	+	+	+	+
19Q	+	+	+	+	+	+
19R	+	+	+	+	+	+
19S	+	+	+	+	+	+
19T	+	+	+	+	+	+
19U	+	+	+	+	+	+
19V	+	+	+	+	+	+
19W	+	+	+	+	+	+
19X	+	+	+	+	+	+
19Y	+	+	+	+	+	+
19Z	+	+	+	+	+	+

14. [¹¹¹In]標識PspAナノゲルワクチンはサルに投与後6時間以上鼻腔内に保持されるが、嗅球・脳内には移行しない (PET /MRIイメージング試験)

Legend: PspA-PET, PET imaging in macaque

5. 鼻腔上皮細胞下の樹状細胞はナノゲルに取り込まれたPspA抗原を効果的に取り込む

Legend: FITC, PspA, DC



1. ナノゲルプラットフォーム

Legend: Platform development, Clinical trials

第二世代遺伝子改変腫瘍溶解性コクサッキーウイルス療法の実用化に向けた研究

プロジェクト責任者: 東京大学医科学研究所 ALA先端医療学社会連携研究部門 谷 憲三朗

研究概要

難治性悪性腫瘍に対する新規治療法の開発は喫緊の課題である。近年、腫瘍溶解性ウイルス(OV)療法が注目されているが、欧米で承認されている単純ヘルペスウイルス(HSV)製剤 T-VECの奏効率は約25%に過ぎず、より有効性の高い新規OV療法の開発が望まれている。

我々はこれまでに、コクサッキーウイルスB群3型(CVB3)のOVとしての有用性を発見し、ウイルス増殖による細胞傷害に加え抗腫瘍免疫活性化により抗腫瘍効果が持続する事を明らかにした(Miyamoto S. et al. Cancer Res. 2012)。しかし、投与マウスで臓器障害が認められたため、正常細胞でのウイルス増殖抑制を目的に遺伝子改変を行なった。正常細胞特異的なmicro RNA(miR-1および217)の相補配列を野生型CVB3(CVB3-WT)に搭載し、第一世代遺伝子改変CVB3(CVB3-HP)を作製した。次いで、CVB3-HPを用いた非臨床試験を医薬品医療機器総合機構(PMDA)での対面助言後に、平成26、27年度橋渡し研究加速ネットワークプログラムのシーズBで実施した。重篤な有害事象の発生はなかったものの高用量群で軽度の有害事象が観察されたため、一層の安全性向上を図ることとした。正常細胞全般で発現しているmiR-34aの相補配列挿入によりCVB3の毒性は著減したため、miR-34aおよび217相補配列を搭載した第二世代遺伝子改変CVB3(CVB3-BHP)を作製した。CVB3-BHPの抗腫瘍効果は肺癌、乳癌および悪性上皮腫瘍細胞に対してCVB3-WTおよびHPと同等である一方、正常細胞傷害や臓器障害を誘導しなかった。

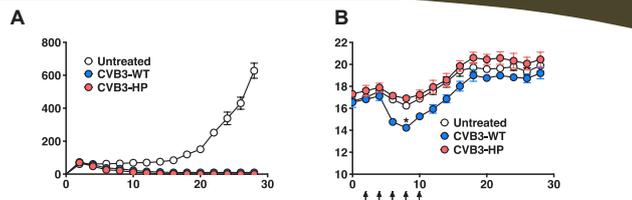
CVB3-BHPは安全性の飛躍的向上により、臨床応用可能なOV療法と考えられたため、現在は臨床試験実施に向けたCVB3-BHPの製造法を開発中であり、より高力価・高純度のウイルス製剤を作製中である。

Fig. 1 miRNA標的配列搭載第一世代遺伝子改変CVB3 (CVB3-HP) の模式図



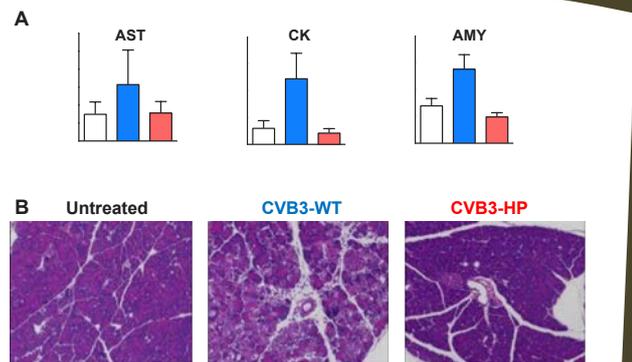
我々は筋肉に高発現しているmiR-1、膵臓に高発現しているmiR-217に着目した。CVB3ゲノムの3' UTRに、これらmiRNAの標的配列を2つずつ計4つ挿入したCVB3-HPの作製に成功した。

Fig. 2 CVB3-HPは担癌マウスモデルにおいて強力な抗腫瘍効果を示した



(A) 野生型CVB3およびCVB3-HPを担癌ヌードマウスの腫瘍内に投与して、その抗腫瘍効果と比較したところ、CVB3-HPは腫瘍の完全退縮を認めた。
(B) CVB3-HPを用いて治療したマウスは野生型CVB3で認められる体重減少を示さなかった。

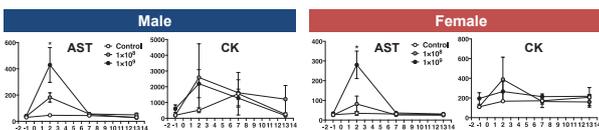
Fig. 3 CVB3-HPは野生型CVB3が誘発する副作用を抑制した



(A) 血清生化学検査においてCVB3-HP治療は、野生型CVB3が誘発するAST、CKおよびAMYの上昇を顕著に抑制した。
(B) 組織学的検査において、CVB3-HP治療マウスは野生型CVB3投与によって引き起こされる膵臓の外分泌腺の破壊が認められなかった。

Fig. 4 サル単回投与毒性試験において急性毒性はなく、一過性の血清生化学検査異常が認められた

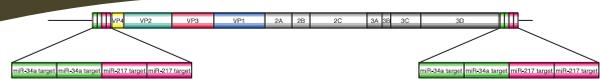
静脈内単回投与毒性試験



サルにおける静脈内単回投与毒性試験において、ウイルス投与から2日目の血清生化学検査で一過性のAST、CKの上昇が認められた。

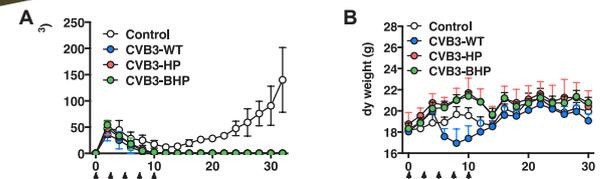
マウスにおける静脈内および皮下単回投与毒性試験と、サルにおける静脈内および皮下単回投与毒性試験の全体を通して、致死性の毒性は認められず、いずれの試験においても一過性の副作用もしくはほとんど副作用が認められなかった。

Fig. 5 第二世代遺伝子改変CVB3 (CVB3-BHP) の模式図



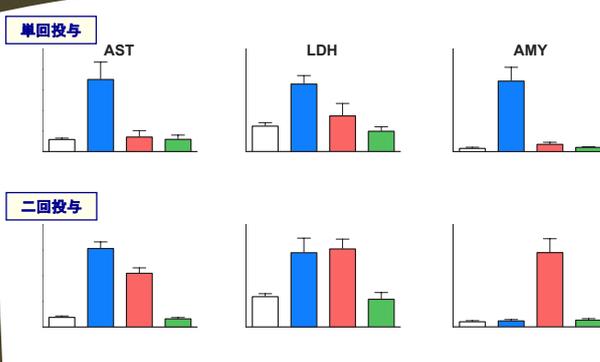
一過性の副作用の消失のため、CVB3-BHPに更に遺伝子改変を施し、安全性を向上させた新規遺伝子改変腫瘍溶解性CVB3を開発した。正常細胞全般に高発現しているmiR-34aと膵臓に高発現しているmiR-217の標的配列2つずつを、CVB3ゲノムの5' および3' UTRの両方に挿入したCVB3-BHPを開発した。

Fig. 6 CVB3-BHPは担癌マウスモデルにおいてCVB3-HPと同等の強力な抗腫瘍効果を示した



(A) 各CVB3を担癌ヌードマウスの腫瘍内に投与して、その抗腫瘍効果と比較したところ、CVB3-BHPはその他のウイルスと同様に腫瘍の完全退縮を認めた。
(B) CVB3-BHPを用いて治療したマウスは野生型CVB3で認められる体重減少を示さなかった。

Fig. 7 CVB3-BHPは高用量投与においても野生型CVB3の副作用を顕著に抑制した



血清生化学検査においてCVB3-HPおよびCVB3-BHPの単回投与は、野生型CVB3が誘発するAST、CKおよびAMYの上昇を顕著に抑制した。
さらに、二回投与においてはCVB3-BHPを投与した群のみ、AST、CKおよびAMYの上昇を顕著に抑制した。

まとめ

- ・膵臓特異的なmiRNAの標的配列を搭載した新規遺伝子改変CVB3-HPの作製に成功した。
- ・CVB3-HPは野生型CVB3と同等の抗腫瘍効果を持続したまま、副作用を顕著に軽減させた。
- ・血清生化学検査においてCVB3-HPおよびCVB3-BHPの単回投与は、野生型CVB3が誘発するAST、CKおよびAMYの上昇を顕著に抑制した。
- ・サルにおける静脈内単回投与毒性試験において、ウイルス投与から2日目の血清生化学検査で一過性のAST、CKの上昇が認められた。
- ・一過性の副作用の消失のため、さらにCVB3-HPに遺伝子改変を施し、安全性を向上させた新規遺伝子改変腫瘍溶解性CVB3-BHPを開発した。
- ・CVB3-BHPは野生型CVB3と同等の抗腫瘍効果を持続したまま、CVB3-HPの高用量投与で認められた一過性の血清生化学検査異常も消失させた。
- ・CVB3-BHPは、CVB3-HPと比較してより安全な腫瘍溶解性ウイルスとして臨床応用できる可能性が示唆された。

臍帯由来細胞を用いた治療開発

プロジェクト責任者：東京大学医学研究所附属病院 セルプロセッシング・輸血部/臍帯血・臍帯バンク

お問い合わせ: tokikoni@ims.u-Tokyo.ac.jp

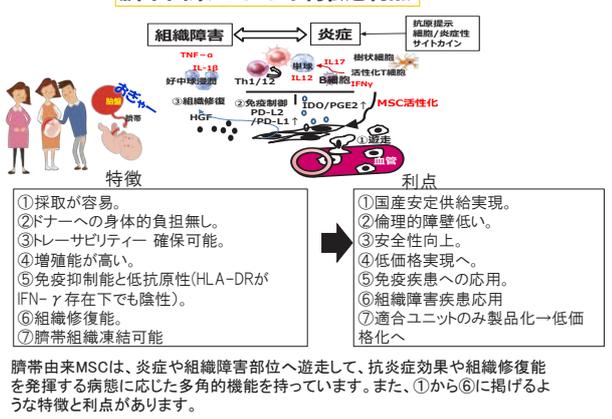
長村登紀子

概要

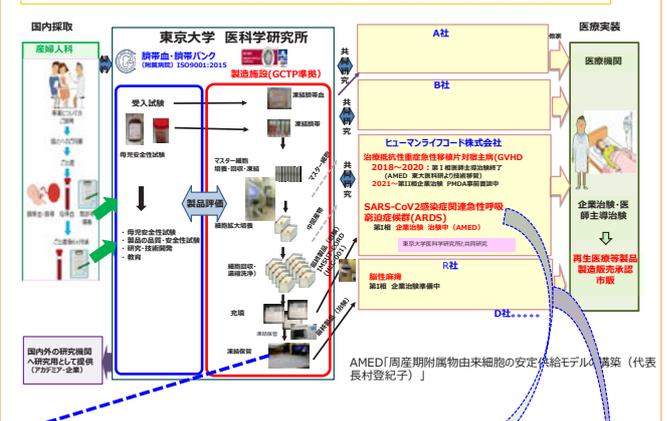
出産のときに母児を結ぶその緒（臍帯）や臍帯血は、免疫療法や再生医療に用いる新しい医療の原料として期待されています。私たちは、臍帯血及び臍帯及び臍帯由来細胞等（以下、「臍帯血・臍帯試料」という）を系統的に資源化（バンキング）し、臨床用の細胞治療や創薬等のソースとして、また研究用細胞等のソースとして安定的に顧客（患者、医療機関や製薬企業、並びに研究機関の研究者）に提供できる体制を構築することを目的とし、東京大学医学研究所附属病院臍帯血・臍帯バンク（東大医科研臍帯血・臍帯バンク）を設置しました。供給に当たり、倫理性や品質・安全性を担保し、公共性を維持しながら企業へ提供するための提供基準とその審査体制を確立し、利用状況の情報公開による透明性を担保していきます。特に臍帯由来間葉系細胞(MSC)は、炎症や組織障害部位に集まり、炎症を抑えたり、組織を修復したりする作用を発揮します。海外では、血液疾患、膠原病や神経疾患等に対して臨床試験が進められ、国内では、子どもが主導する造血幹細胞移植後の重症急性移植片対宿主病(GVHD)に対する医師主導試験が2018年7月より開始、特に重篤な有害事象なく2020年10月で終了しました。また、2020年度には、SARS-Cov2感染による急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に対する臍帯由来MSC輸注療法（第1相）がヒューマンライフコード社による企業治験として開始されました。さらに、2021年度中には、脳性麻痺に対する臍帯由来MSC輸注療法が開始される予定で、現在製造中です。企業と連携しながら、適応疾患を拡大中です。

成果と今後の展望

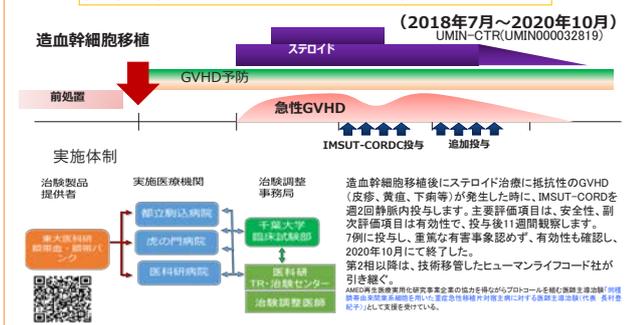
臍帯由来MSCの特徴と利点



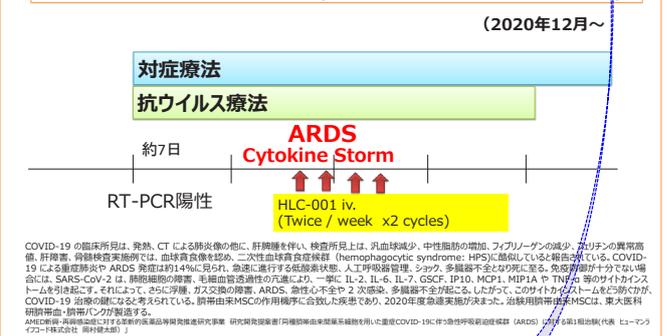
臍帯血・臍帯採取→原料・マスターセル等→再生医療等へ



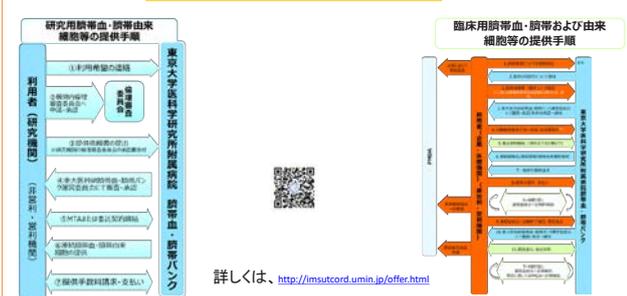
治療抵抗性重症急性GVHDに対する臍帯由来間葉系細胞を用いた医師主導治験概要



新型コロナウイルス (SARS-Cov-2) 感染症による急性呼吸窮迫症候群に対する臍帯由来間葉系細胞輸注療法 (第1相 ヒューマンライフコード株式会社)



細胞提供手続き



脳性麻痺に対する他家臍帯由来間葉系細胞の企業治験



難治性急性骨髄性白血病に対するWT1発現人工アジュバントベクター細胞の臨床治験 (First-in-Man trial)

研究代表者: 理研・生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム 藤井 眞一郎

プロジェクト概要

がんワクチンは、手術、化学療法、放射線療法など直接腫瘍を殺傷する治療法に対して、自己の免疫を賦活させ相補的な治療効果が期待できます。これまで、がんワクチンは、歴史的に非特異的な免疫を活性化させる方法から、1種類のキラーT細胞を誘導させる方法が試みられてきましたが、これらの方法では免疫回避がおり、やはり再発が起こりうることもわかって参りました。このような点の克服を目指した次世代のがん治療薬として、がんが免疫から回避できないような仕組みを作ることが重要です。そのために、複数の免疫機能を同時に誘導しうる多機能性が治療薬の開発が望まれております。私共は、このような目的を、自然免疫、獲得免疫の両者を同時に誘導しうる次世代がん治療細胞製剤「人工アジュバントベクター細胞(エーベック)」システムを開発しております。この細胞は、他家細胞を利用するため個別に細胞を準備する必要はなく、更に予め安定した品質・細胞数を確保が可能であるため、**全てのヒトに利用可能な製剤を目指しております**。長年の医薬品医療機器総合機構(PMDA)との薬事戦略相談を経て、東大病院CPCでエーベックを作製し、2017年より東大医科研で難治性急性骨髄性白血病を対象とした第I相医師主導治験を実施してきました。本報告会では第I相試験終了を報告し、今後の展開について提示します。

シーズの概要

- エーベックは、他家細胞に腫瘍抗原由来のmRNAとNKT細胞リガンドを提示させて作製する細胞です(図1)。
- エーベック投与後、24時間以内に**自然免疫**、一週間で**獲得免疫**が誘導されます。このメカニズムは、誘導されたNKT細胞、NK細胞によりエーベック自身が殺傷され樹状細胞に取り込まれて、次の反応を起す為です。エーベックは1回の投与のみで**長期がん免疫記憶**を成立させることが可能であり、がんの再発を抑制効果が期待できます(図1)。
- WT1がん抗原は蛋白全長に複数の抗原エpiteopを有するため、WT1蛋白全長を発現したaAVC-WT1を作製し、白血病マウスモデルで自然免疫の活性化、WT1特異的キラーCD8T細胞の誘導、抗腫瘍効果を検証しました。(図2)
- aAVC-WT1のFirst in Man 第I相医師主導型治験には東大橋渡し拠点、理研DMPの支援を受け、PMDAとの品質管理および非臨床試験の薬事戦略相談を経て、東京大学医科学研究所 血液腫瘍内科との共同研究で実施しました。(図3)
- aAVC-WT1の第I相試験は再発または治療抵抗性AML患者を対象と、安全性を主要評価項目として、免疫学的効果および臨床的有効性を副次評価項目として用量漸増性試験で実施しました。(図4)

現在の進捗

- aAVC-WT1 第I相試験では重篤な有害事象は認めず、免疫学的有効性を確認、また一部の症例で臨床効果を確認しました。
- aAVC-WT1第II相試験を多施設(東大医科研、千葉大、香川大)共同研究で「MRD陽性完全寛解または部分緩解の急性骨髄性白血病及び進行期骨髄異形成症候群」を対象として開始する予定です。
- aAVCプラットフォーム技術を固形腫瘍に対し展開するため、aAVC-HPVの開発をすすめています。
- aAVC-WT1はアステラス製薬に導出しました。これにより、本プロジェクトは理化学研究所での基礎研究の成果が、東大橋渡し拠点の支援を受け、橋渡し研究を経て、産業界に導出できた成功例と言えます。

今後の研究計画

- aAVC治療の指標となるバイオマーカーの探索、ヒトにおける免疫応答の解析をすすめ、より有効なaAVCの治療法確立を目指します。
- 子宮頸がんに対するaAVC-HPV第I相試験を計画しています。

問い合わせ先: 藤井 眞一郎(shin-ichiro.fujii@riken.jp)

図1 エーベックプラットフォーム技術とメカニズム

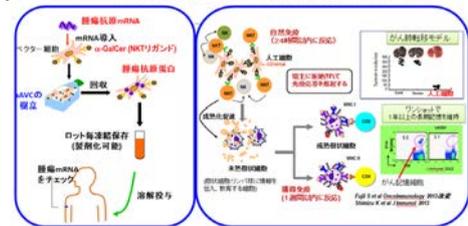


図2 aAVC-WT1の非臨床試験

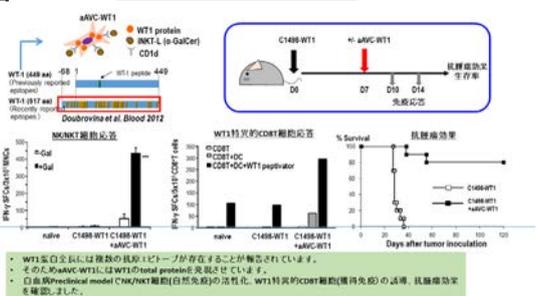


図3 aAVC-WT1医師主導型治験の体制



図4

治験の概要

試験製品名	aAVC-WT1(WT1発現人工アジュバントベクター細胞)
試験課題名	再発または治療抵抗性AML患者を対象としたaAVC-WT1療法第I相試験
試験概要・目的	再発または治療抵抗性AML患者を対象としてaAVC-WT1投与時の安全性を検討し、第II相試験の至適投与量を決定する。副次的に免疫応答を検討する。
主要評価項目	安全性
副次評価項目	① 免疫学的効果 (NKT細胞特異的免疫反応) ② 臨床的有効性
対象疾患	AMLの診断基準を満たす患者のうち、再発または治療抵抗例
投与量・投与方法	用量漸増試験として 1×10^6 - 1×10^7 - 1×10^8 cells/body、静脈内投与

拠点名

慶應義塾大学 慶應義塾大学病院

慶應ARO拠点の特色と取り組み

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

筋指向性AAV中空粒子と核酸医薬の複合体による筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療

視覚再生遺伝子治療薬の研究開発

高精細MRリンパシステムイメージングを可能にする新規ナノ粒子造影剤の開発

インプラント人工腎臓を用いたハイブリッド腎代替療法の研究開発

椎間板変性症に対する再生医療の実用化を目指した同種髄核細胞製品の研究開発

遺伝性疾患・神経線維腫症2型に対する革新的治療法(新規免疫療法)の開発

ヒトリコンビナントMMP-7(KTP-001)を用いた腰椎椎間板ヘルニアに対する医師主導治験

核内移行する抗体へのRNAポリメラーゼII阻害分子の結合によるがん分子標的療法の開発

慶應ARO拠点の特色と取り組み

要約

慶應義塾は、「橋渡し研究支援拠点」と「臨床研究中核病院」の両方の機能を備えた唯一の私立大学であり、機動的な人雇、制度改革や先進的な取り組みが可能で、また首都圏という立地を活かし、周囲の多くの有力な大学・研究機関と連携して「首都圏ARコンソーシアム(MARC)」を構成することにより、領域融合(異分野融合)型研究を含む多くの優れた研究シーズの発掘から育成、開発までを一貫通費で支援できる体制を構築している。特に再生医療やがん、免疫の領域では豊富なシーズを有し、重点的に支援を行っている。さらに産学連携を推進するため、産学連携用創薬研究シーズ公開データベースの稼働を開始し、実用化の促進に向けた取り組みを行っている。

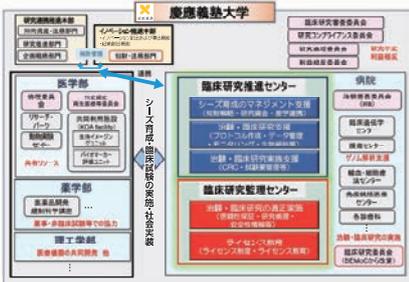
慶應義塾大学拠点の特色

- ・私立大学病院：機動的な人材雇用・制度改革、先進的な取り組みの実績
- ・多くの有力な大学・研究機関が集中する東京都内という立地条件
⇒首都圏ARコンソーシアム(MARC)の構築：私立医科大学を中心とした18大学が参画し慶應大が事務局を務める。①共同研究開発、②多施設共同臨床試験、③ARO機能に関連した専門家の連携・相互交流、**35,000床を超える病床を用いた臨床研究が可能**
- ・多層的な産学連携
潜在的な社会的課題・シーズを強力なマネジメント体制のもと、学際融合研究の社会実装につなげる慶應オープンイノベーション(OI)構想、未来医療型医療システムの基盤となるAIMSピタルの実装と展開、産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)を通じたSociety5.0の実現
- ・優れた基礎研究実績に基づく重点領域
がん：がん幹細胞、がん免疫療法、オルガノイド培養 他
免疫疾患：免疫疾患、腸内細菌叢 他
再生医療：iPS細胞等による再生医療、疾患iPS細胞による創薬スクリーニング

ARO拠点としての特色

- ・橋渡し研究支援拠点：
シーズ育成のPM支援、治験・臨床研究支援、開発費事支援、CPC、メタボロミクス・コア、ロボティクス・コアによる開発技術支援など
- ・臨床研究中核病院：治験・臨床研究支援、FIH試験が実施可能なPhaseIユニット
- ・臨床研究を支援・管理する体制強化：
臨床研究支援を担う「臨床研究推進センター」と適正実施を管理する「臨床研究監視センター」の両輪体制
- ・再生医療領域の支援強化：再生医療等支援部門の設置、病院CPC(KHCPC)の開設など

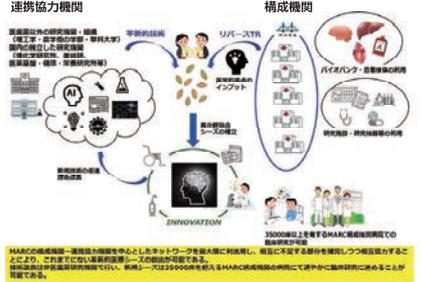
法人としてのシーズ支援体制



疾患特異的iPS細胞を用いた創薬支援

This section explains how disease-specific iPSCs are used for drug discovery. It shows the process of generating iPSCs from patient cells, differentiating them into the affected cell type, and then testing potential drugs on these cells. It highlights the importance of this approach for understanding disease mechanisms and finding personalized treatments.

MARCを活用した領域融合型研究支援



慶應拠点が支援する豊富なシーズと産学連携に向けた取り組み

シーズH：異分野融合型(シーズA移行を目指す基礎課題)：49課題
シーズA：特許取得を目指す研究開発課題：74課題
シーズC：非臨床POC取得を目指す研究開発課題：54課題
シーズD：臨床POC取得を目指す研究開発課題：26課題
*拠点内シーズ：104課題、拠点外シーズ：101課題

種別	種別名	実用化イメージ	対象疾患	分類			
がん	H454	A371	H339	C264	H399	H346	H414
	A311	A314	A315	C307	H391	A316	H381
	A292	A309	A312	C311	A303	C448	H398
	A233	B099	A463	C332	A301	H429	A325
	A295	B010	B109	C329	A311	H420	A325
	A313	B178	B189	C371	A371	H420	A325
	A322	C132	B311	C308	A328	A329	A366
	A389	C179	B311	C308	A355	A378	A378
	C261	C292	B311	C308	A379	A379	A379
	A231	C116	A300	A320	H372	H413	H383
A232	C284	C161	A321	B155	C330	A361	
H381	C306	C169	A327	A406	H417	H417	
H382	B109	B109	B109	H359	H412	H384	
H383	B109	B109	B109	H412	H412	H384	
H422	A308	C295	H344	H347	H417	H417	
H395	H344	H347	H347	H347	H417	H417	
H396	A350	A379	C333	B089	H356	H356	
A320	A379	C333	B089	H357	H424	H424	
A387	C311	C311	C311	H424	H424	H424	
H397	A376	A440	H342	A311	H348	A318	
H394	A379	B057	H342	B271	H348	C187	
A239	B055	B055	H342	B271	H348	C187	
A240	C311	C311	C311	C439	C439	C439	
H393	A311	A311	A311	H393	H393	H393	
H394	A311	A311	A311	H394	A314	A340	
H418	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H419	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H420	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H421	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H422	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H423	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H424	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H425	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H426	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H427	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H428	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H429	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H430	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H431	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H432	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H433	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H434	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H435	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H436	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H437	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H438	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H439	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H440	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H441	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H442	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H443	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H444	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H445	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H446	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H447	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H448	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H449	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H450	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H451	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H452	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H453	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H454	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H455	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H456	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H457	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H458	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H459	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H460	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H461	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H462	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H463	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H464	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H465	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H466	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H467	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H468	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H469	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H470	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H471	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H472	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H473	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H474	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H475	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H476	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H477	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H478	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H479	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H480	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H481	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H482	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H483	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H484	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H485	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H486	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H487	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H488	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H489	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H490	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H491	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H492	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H493	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H494	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H495	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H496	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H497	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H498	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H499	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H500	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H501	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H502	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H503	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H504	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H505	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H506	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H507	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H508	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H509	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H510	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H511	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H512	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H513	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H514	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H515	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H516	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H517	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H518	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H519	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H520	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H521	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H522	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H523	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H524	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H525	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H526	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H527	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H528	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H529	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H530	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H531	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H532	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H533	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H534	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H535	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H536	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H537	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H538	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H539	A311	A311	A311	B091	B091	A348	
H540	A311	A311	A311	B091	B091		

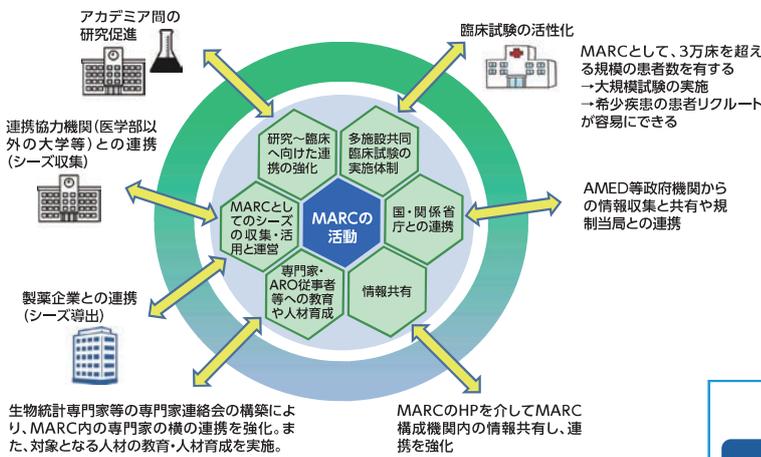
首都圏ARコンソーシアム (MAR C: Metropolitan Academic Research Consortium)の取り組み

要約

現在、医学部を擁する大学は全国に81大学あり、私立医科大学の大半は首都圏に集中している。国立研究開発法人、公立大学、歯学系大学等をはじめとする臨床研究機関や、薬学・理工学系大学、並びに薬学部や理工学部を有する医療系基礎研究を実施している大学も首都圏に集積しているが、機関間や研究者間で数多くの協力・連携が行われてきたものの、経験やノウハウの蓄積、情報共有を図る包括的な仕組みがなかったため、研究成果の実用化に向けた臨床試験・治験の加速や効率化に繋げることが出来ていない。この状況を鑑み、首都圏に集積するアカデミアの優れた研究成果をもとに革新的な医療技術や医薬品・医療機器を効率的かつ持続的に創出する体制構築を実現するため、各大学が有する機能を活用した非臨床・臨床一体型の橋渡し研究支援体制を構築し、人材育成、情報共有等を目的とする首都圏ARコンソーシアム(MAR C)を2017年1月に設立・発足した。これまでの活動・進捗、そして今後の展望につき紹介する。

MAR Cの活動と主な機能

現在、下記の18の構成機関と6連携協力機関が連携・協力関係を結び、アカデミアの基礎研究の成果を実用化につなげ、日本初の革新的な医薬品・医療機器を医療現場に届けるために様々な活動を行っている。



MAR Cの体制と運営

年1回の総会、四半期ごとに開催の運営会議に加え、5つのワーキンググループにより具体的な課題に関する調査や連携推進の議論を行っています。

WG1:体制整備WG

構成機関が有する機能(臨床研究推進・支援部門の有無、PM、DM、CRC等の有無等)につき調査を行い、MAR C内で補完、支援、協力が可能であるかについて検討する。

WG2:シーズ発掘WG

各構成機関がどのようなシステムで基礎研究(シーズ)把握をし、大学としてどのような支援をしているか調査・情報共有し、優秀な基礎研究成果が臨床向けに速やかに推進できるような仕組みの提案を行う。

WG3:教育・人材交流WG

各構成機関における「基礎研究の重要性、基礎研究から医薬品・医療機器開発までのプロセス、倫理、臨床試験等」に関する教育の現状を調査し、MAR C内での人材育成、人材交流の可能性について検討臨床試験の計画立案、多施設共同治験を含む臨床試験の実施協力体制の構築などに関して検討、提案を行う。

WG4:臨床研究WG

各構成機関における臨床試験の計画立案、多施設共同治験を含む臨床試験の実施協力体制の構築などに関して検討、提案を行う。

WG5:領域融合WG **NEW**

連携協力機関間の連携を強化、情報共有を行い、構成機関との領域融合型の連携構築を図る。

総会

- コンソーシアムの最高議決機関
- 事業報告と事業計画の決定
- 規約の変更
- 構成機関および連携機関の参加承認

原則、年1回開催

運営会議

- 事業計画の企画・運営
- ワーキンググループおよび分科会の設置・廃止

年3~4回開催

事務局

ワーキンググループ(WG)

特定の課題について調査・計画推進をする。

分科会

特定分野において専門的な議論を行う。

構成機関(18機関)

臨床研究体制を有する研究機関(医歯系大学等)

北里大学、杏林大学、慶應義塾大学、埼玉医科大学、東海大学、東京医科大学、東京歯科大学、東京慈恵会医科大学、東京大学、自治医科大学、聖マリアンナ医科大学、帝京大学、獨協医科大学、東京女子医科大学、昭和大学、日本医科大学、防衛医科大学校、金沢大学

連携協力機関(6機関)

臨床研究体制を有しない団体・組織で、医療基礎研究を実施している組織・機関

東京工業大学(生命理工学院)、東京電機大学、芝浦工業大学、産業技術総合研究所、青山学院大学(理工学部)、早稲田大学(リサーチイノベーションセンター)

MAR Cは設立時より、構成機関と連携協力機関から構成される体制を構築していた。2019年より連携協力機関の参画機関も増え、今後両機関の連携の強化を目指している。2021年度には、定期的なマッチング会を開催し、構成機関・連携協力機関間の双方向性の連携・交流を活性化し、革新的なシーズ創出、共同研究の機会を促進する。

シーズ発掘と企業連携

MAR Cとして、企業連携を希望するシーズの発掘に着手し、薬機法に基づく医薬品・医療機器等だけでなく、新規製剤や新規技術・プラットフォーム等のリストを作成。2021年度には具体的な紹介を開始予定。

今後の展望

①構成機関・連携協力機関の連携・交流を活性化させ、領域融合による革新的医療シーズの共創を行う。②臨床研究の協力的体制強化を行う。③製薬企業等との連携を強化する。④2021年度中の自立化を目指す。

【革新的医療技術創出拠点プロジェクト 令和二年度成果報告会】

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: 首都圏ARコンソーシアム(MAR C) 事務局 (E-mail: marc-jim@adst.keio.ac.jp TEL: 03-5363-3961)

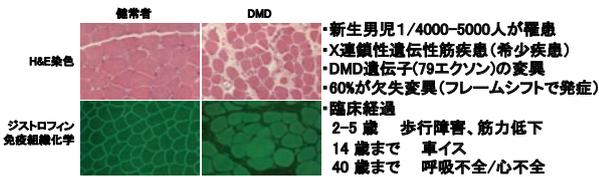
筋指向性AAV中空粒子と核酸医薬の複合体による筋ジストロフィーのエクソン・スキップ治療

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を取得し、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の開発を進めた。同剤(ピルラルセン)は、2020年3月25日に製造販売承認を達成し、同年8月にはFDAから条件付き承認された。

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

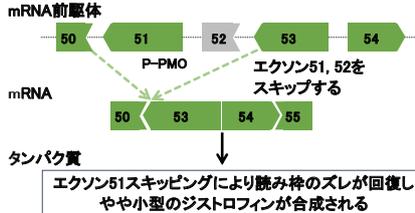
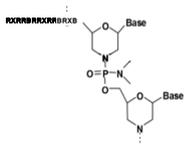
実用化に向けたイメージ

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

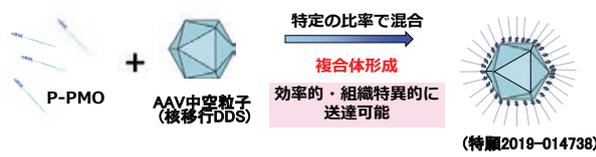
P-PMOを用いたエクソン・スキップ

ペプチド付加モルフォリノ核酸 (P-PMO)

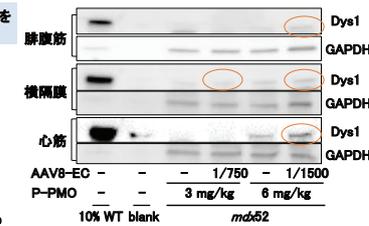
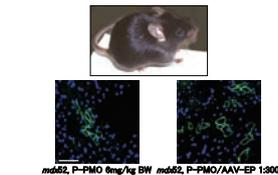


膜透過性、核内安定性が向上

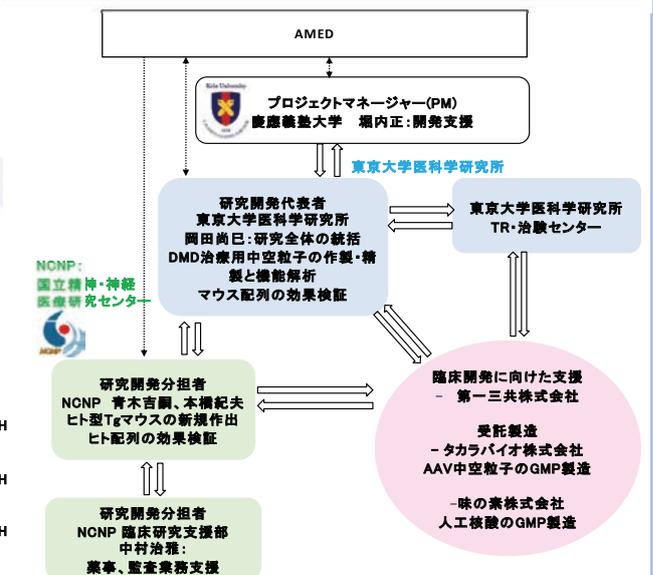
AAV中空粒子とP-PMOの複合体



5週齢 mds52マウスにAAV中空粒子複合体を経静脈投与、2週間後にサンプル回収



課題実施体制



【革新的医療技術創出拠点プロジェクト 令和二年度成果報告会】

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)

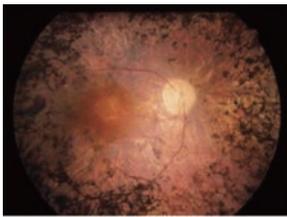
問い合わせ先: 岡田尚巳 (t-okada@ims.u-tokyo.ac.jp), 青木吉嗣 (tsugu56@ncnp.go.jp)

視覚再生遺伝子治療薬の研究開発

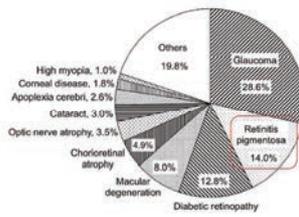
要約

指定難病でもある網膜色素変性症はわが国の失明原因の第2位を占め、未だ有効な治療法がなく、早急な治療法の開発が望まれる。独自遺伝子であるキメラロドプシンを用いた遺伝子治療薬の開発・実用化を通じて、本難病による失明克服を目指す。

背景



網膜色素変性症



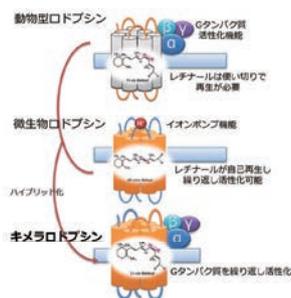
新規視覚障害の原因内訳^[2]

日本では視覚障害に伴う日本の経済損失は年間約8.8兆円と試算されており^[1]、非常に大きな課題となっている。中でも、指定難病でもある網膜色素変性症はわが国の失明原因の14% (第2位) を占めており^[2]、現在でも有効な治療法がなく、早急な治療法の開発が望まれる。本開発が想定しているのはアデノ随伴ウイルスベクターを用いた遺伝子治療薬であり、対象疾患である網膜色素変性症の遺伝子型によらず1回の投与で半永久的な治療効果が期待できる。本手法による、簡便かつ高質な視覚再生治療が実現することで、これまで治療法がなかった網膜色素変性症患者の視覚再生、社会復帰を実現し、社会的にも社会保障費の削減が期待できる。また、加齢黄斑変性への適応拡大も期待できる。

^[1] Roberts et al. Arch Ophthalmol. 2010 ^[2] Morizane et al. Jpn J Ophthalmol. 2019

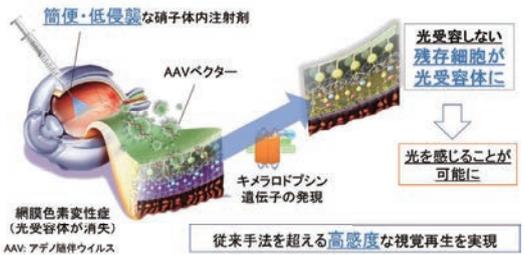
技術概要

キメラロドプシン概要



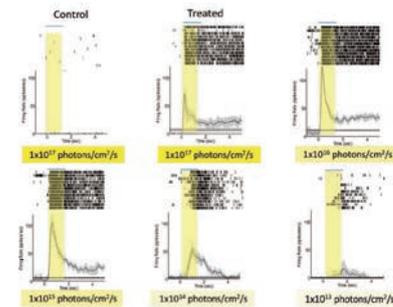
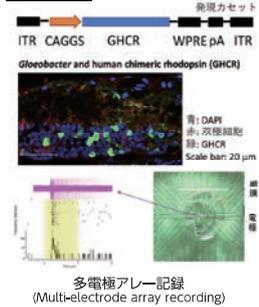
	従来手法	本法
治療遺伝子	微生物型ロドプシン	微生物型と動物型ロドプシンのキメラ
機能	光駆動性イオンチャネル	光駆動性Gタンパク刺激
効果	視覚再生	高感度視覚再生 + 進行抑制

製品概要



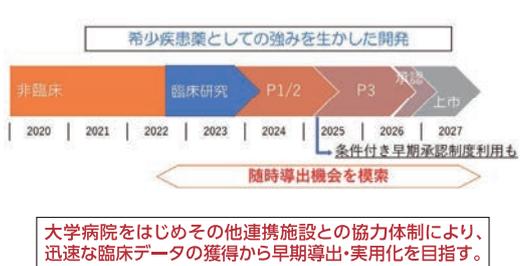
実験結果

Ex vivo 評価

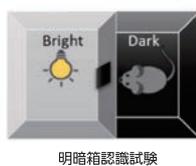


夜間視まで対応可能な高感度な視覚再生効果を確認

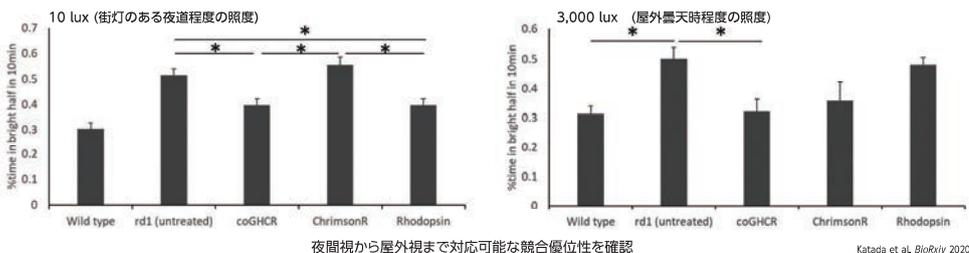
開発計画



In vivo 評価



明暗箱認識試験



夜間視から屋外視まで対応可能な競合優位性を確認

Katada et al. BioRxiv 2020.

【革新的医療技術創出拠点プロジェクト 令和二年度成果報告会】

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)

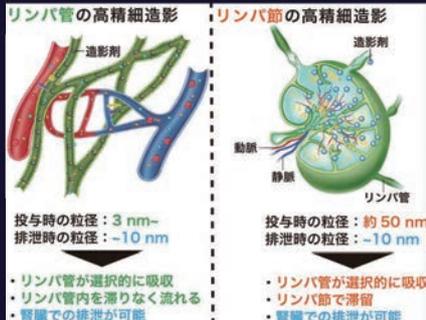
問い合わせ先: 研究代表者 栗原俊英 kurihara@z8.keio.jp

高精細MRリンパシステムイメージングを可能にする新規ナノ粒子造影剤の開発

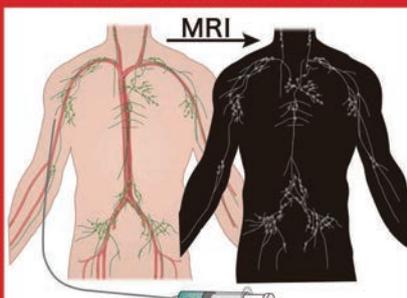
要約

これまで高精細で画像化が困難であった生体リンパシステムイメージングに成功することによって、がんのリンパ節転移のより正確な診断やリンパ性浮腫の原因となるリンパ管の閉塞部位の特定にも臨床応用が可能となる。本研究ではリンパ管およびリンパ節の選択的造影を実現する2種の造影剤を開発することで、リンパシステムの高精細イメージングの実現に向けた新たなプラットフォームの構築を目指す。

Introduction

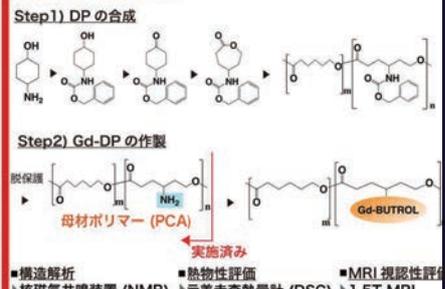


リンパシステムの造影に向けた2種類のMRI造影剤の開発

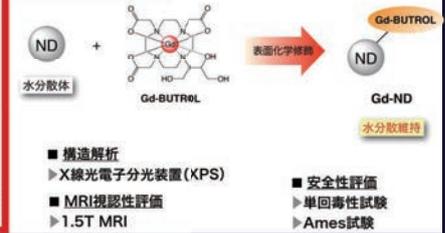


Experiments

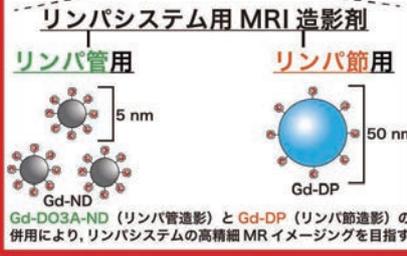
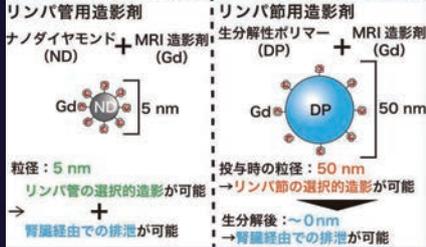
Gd-DPの作製



Gd-NDの作製



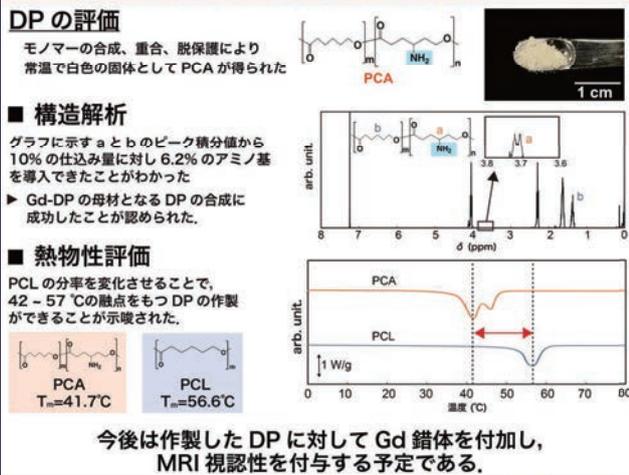
リンパシステムイメージング用造影剤



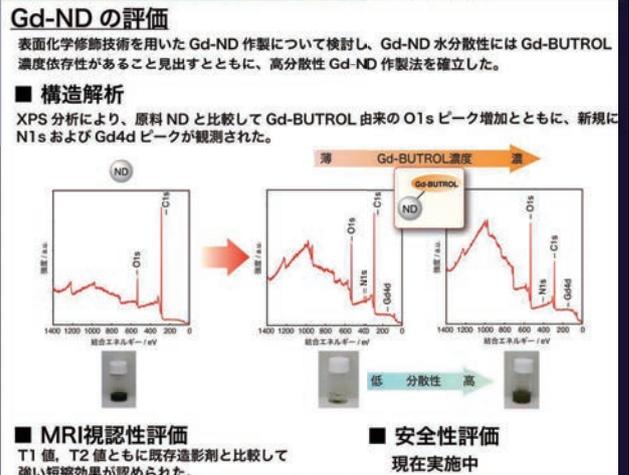
Purpose リンパ管およびリンパ節の選択的造影に向けた2種ナノ診断薬の開発

Results and discussion

Gd-DPの作製・評価



Gd-NDの作製・評価

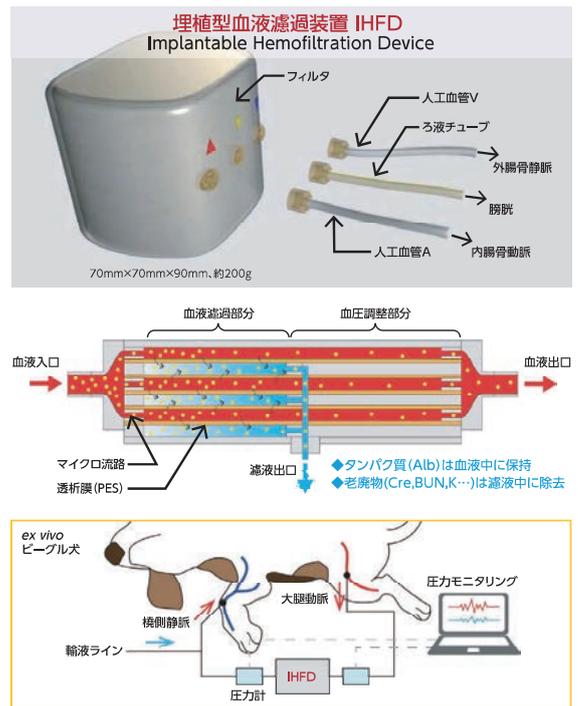


Conclusion リンパシステムイメージングに向けて有望な素材開発に成功した

インプラント人工腎臓を用いたハイブリッド腎代替療法の研究開発

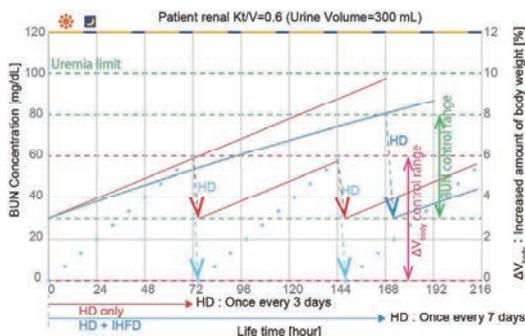
要約

透析治療を受ける重度慢性腎不全患者に対し、埋植型血液濾過装置と現行の血液透析を組み合わせたハイブリッド腎代替療法を提案する。埋植型血液濾過装置を体内にインプラントすると、血液透析の実施頻度を下げることができ、体内での緩徐な血液濾過を継続的に行うことで、摂水制限の緩和、排尿機能の復活、通院回数の低減など多くのメリットが得られる。



対象疾患と治療法

◆IHFD対象疾患：慢性腎不全 ◆治療効果：デバイスは体内で血液濾過原理により、毎日1.5Lの濾液を血液から濾しとり、膀胱へと溜め、体外へ排泄する。濾液の濃度は血漿と同濃度となるため、老廃物は少量しか排出することができないが、水分は十分に除去することが出来る。そして、IHFDにより排出しきれなかった老廃物を血液透析によって排除する。IHFDの治療効果は残腎機能があればよりメリットが大きくなり、Kt/V=0.6の場合同、透析頻度は週3回から、週1回まで低下する。



PreBでの成果

- ◆ヒト用IHFDの詳細設計
基本的実験の結果を受け、IHFDはヒトにインプラントする場合のサイズは70mm×70mm×90mm、重さは約200gである。鼠蹊部にインプラントし、内腸骨動脈と端々吻合、外腸骨静脈と端側吻合にて接続、半年～3年に1度の交換手術を行う。
- ◆IHFDの透析効率向上のためのデバイス開発(中型動物実験の成功)
IHFDの濾過効率は膠質浸透圧による正濾過と逆濾過現象に大きく左右されるため、そのバランスを考慮したデバイス設計が必要となる。In vitro/ex vivo実験を行い、血液濾過装置としての基本的性能を確認した。
- ◆対面助言
2020年12月にPMDAとの事前面談、2021年3月に対面助言を実施し、開発に係る概念的な要求事項の確認と、非臨床試験での評価項目の充足性についての確認を行う。

開発スケジュール

- 2021年度中旬 基本設計完了
- 2022年～2024年度末 非臨床試験期間
- 2025年度 医師主導治験
- 2026年度 企業主導治験

【革新的医療技術創出拠点プロジェクト 令和二年度成果報告会】

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：慶應義塾大学理工学部機械工学科 三木則尚 miki@mech.keio.ac.jp <http://www.miki.mech.keio.ac.jp/>

椎間板変性症に対する再生医療の実用化を目指した同種髄核細胞製品の研究開発

要約

椎間板変性症は肩こり、腰痛、坐骨神経痛の原因となり、生活の質、健康寿命の維持に障壁となっている。

現在の腰痛の主な治療方法は対症療法に限り、再生医療等製品による治療は罹患率の減少、医療費を削減できるとされる。自家、同種髄核細胞、骨髄由来間葉系幹細胞の移植は既に国内外で臨床研究/治療で安全性、有効性が検証中であるが、未だ承認薬はない。そこで、我々は自家椎間板髄核細胞を移植する臨床研究の結果、安全性と有効性を確認したが、自家移植は高コストであるため、より社会実装で産業化を実現しうる同種髄核細胞再生医療等製品の開発に着手した。

椎間板変性とは

椎間板障害

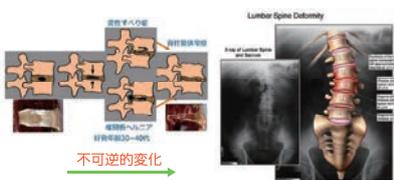
- 椎間板ヘルニア：人口の約1%
- 年間約7万人の患者がヘルニア摘出術
- 年間約13万人が椎間固定術を受けている
- 手術患者は人口10万人当たり年間46.3人
- 脊椎障害に罹患する医療費 3,500億円超
- 椎間板障害に罹患する医療費 1,700億円超

日本整形外科学会椎間板ヘルニア診療ガイドライン
骨行病外科学会誌2010(84):437-439



- 椎間板障害は、脊椎の様々な疾患などの原因(変形性頸椎症、頸椎椎間板ヘルニア、腰椎椎間板ヘルニア、腰椎変性すべり症、腰部脊柱管狭窄症、変性側弯症)
- 椎間板変性症は、肩こり、腰痛、坐骨神経痛の原因となり、重篤な脊柱変形に至ることで、寝たきりの原因、健康寿命の短縮につながることもある。
- 椎間板変性症から変性した椎間板を正常の加齢軌道に戻すことはできない。

椎間板変性症



臨床上の位置づけとその適応

臨床上の位置づけ

椎間板変性症に対する治療

変性初期	カイロプラクティックケア、理学療法、鎮、NSAIDs/オピオイド及び椎間板内ステロイド注射による疼痛管理が利用されている
変性中等度	RFA(高周波アブレーション)及び電気刺激などが適用されるが、効果は限定的であり、変性進行を抑制することは難しい
変性後期	脊椎固定術等の外科的処置が必要(米国では10万ドル以上費用がかかる)

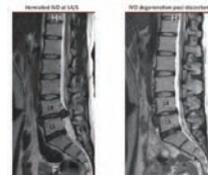
- 現時点では、中程度変性した椎間板の治療に対する治療法はない。
- 変性中程度を対象とした承認された製品は未だない。
- 現在の腰痛の主な治療方法は対症療法に限られている。

再生医療等製品による治療は、罹患率の減少、医療費を削減できることが期待される。

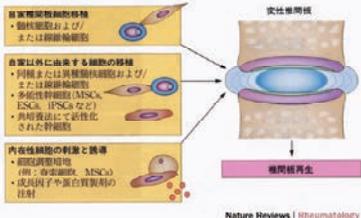
本製品の適応

本製品の適応する椎間板変性疾患

- 椎間板性の慢性腰痛
- 椎間板ヘルニア術後の早期変性
- 脊椎固定術後の隣接椎間板障害



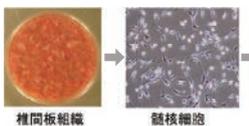
変性椎間板の再生



我々は椎間板変性症の症状の軽減・進行を遅らせることを目的として他家同種髄核細胞製品の再生医療等製品製造を目指すことにした。

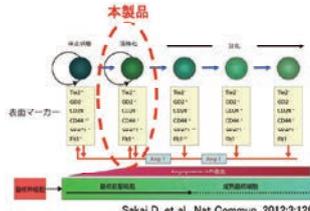
同種髄核細胞製品

- 同種髄核細胞製品
- 若年者(20歳以下)椎間板ヘルニア組織由来
- 新特許技術で製品製造
- より機能の高い髄核細胞製品



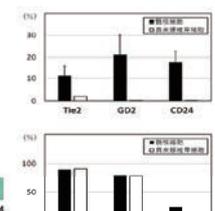
- II型コラーゲン産生細胞は移植時に、より高い治療効果が期待できると考えている。
- 本事業の髄核細胞製品は、II型コラーゲンの産生能の高い機能的な髄核細胞を、簡単に再現性よく大量に得ることが可能となった。

髄核細胞の表面抗原マーカーの発現の推移



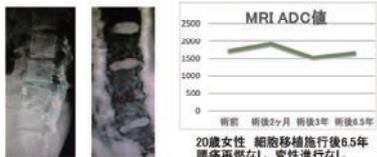
Sakai D. et al. Nat Commun. 2012;3:1254.

髄核・その他細胞の機能解析



これまでの研究開発

先行する臨床研究



- 自家髄核細胞をヒトに移植する臨床研究を実施。
- ヒトへの髄核細胞移植で安全性を確認。
- 他家髄核細胞移植の動物実験(ビーグル)で有効性を確認。
- ECMを多く産生する髄核前駆細胞のマーカー(Tie2)を発見。
- 髄核前駆細胞表面マーカーの機能を明らかにした。

研究開発の経緯

- 自家髄核細胞を移植する臨床研究で安全性と有効性を確認。
- 産業化を実現しうる同種髄核細胞再生医療等製品の開発に着手。
- 前駆細胞から成熟細胞までの特徴的な細胞表面マーカーを発見。
- 髄核細胞の分離方法の特許を取得。
- 特許技術を用いた同種髄核細胞製品の規格化を実施。
- 新製法で、より有効性が高いことが期待される最終製品の製造に成功。
- 新たな培養の特許技術を複数取得。
- 本製品は非臨床の有効性データにおいて椎間板の再生能が長期的に有意に高い薬理効果を示している。

知財・PMDA相談状況

- 知財・特許
 - 椎間板組織から選択的に椎間板髄核前駆細胞を採取する技術
 - 取得済み
 - 機能性を有した細胞を獲得できる培養技術
 - 取得済み
- PMDA対面助言
 - 生物由来原料基準への該当性について
 - 受け入れ可能
 - 生物由来原料基準への適合性について
 - 受け入れ可能
 - 非臨床安全性評価の試験計画の項目の充足性について
 - 受け入れ可能
 - 造腫瘍性評価の試験計画の充足性について
 - 受け入れ可能
 - 非細胞成分、工程由来不純物の安全性評価の妥当性と品質試験の評価方法
 - 2021年3月対面助言実施予定

治療までの流れ



治療までの流れ

- 医師主導治療までのマイルストーン
 - 椎間板組織の安定供給 : 済み
 - 同種髄核細胞製品の規格決定 : 済み
 - PMDA相談完了 : 2020年度予定
 - 非臨床試験パッケージの構築 : 2021年度予定
 - 第I/II相医師主導治験開始 : 2022年度予定 (First in Human治験)

薬事承認までの工程表(ロードマップ)



【革新的医療技術創出拠点プロジェクト 令和二年度成果報告会】

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: 東海大学医学部外科学系整形外科・酒井大輔 daisakai@is.icc.u-tokai.ac.jp

遺伝性疾患・神経線維腫症2型に対する革新的治療法(新規免疫療法)の開発

要約

神経線維腫症2型(NF2)は、両側性前庭神経鞘腫を主徴とする遺伝性疾患で、若年より聴力が障害され、10年生存率は67%である。手術や放射線療法による長期制御は困難である。近年、抗VEGF-A抗体: bevacizumabの有効性が報告されたが、2週間に1度の継続投与が必要で、耐性化や副作用により長期効果は期待できず、新たな治療法が求められている。

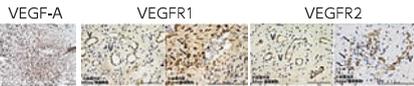
我々はNF2の神経鞘腫の血管内皮及び腫瘍細胞にVEGF Receptor 1(VEGFR1)及びVEGFR2が高発現していることを示し、VEGFR1/2ペプチドワクチンを用いた探索的臨床研究では、良好な腫瘍縮小、聴力改善効果が示唆された[Tamura R, Nat commun. 2019]。しかし、NF2は希少疾患で、1種のHLAに対応するペプチドでは、対象患者数が限定されるため、HLA-A*2402及び0201拘束性ペプチドを混合し、日本人の8割のHLA型に結合しうる新たな製剤の開発を進めている。期間内に、探索的臨床研究の登録患者は早くも20例まで達し、3年以上の長期制御症例も確認した。さらに治療効果予測バイオマーカーとして期待される新たな病理組織学的指標も報告した[Tamura R, Exp Mol Pathol. 2020]。非臨床試験では、外部委託による反復投与毒性試験(GLP)を終えた(治験開始に向けた非臨床試験パッケージの構築完了)。一方で、原薬確保後、製剤製造を試みるも、HLA-A*0201原薬が溶解性不良であった。現在、共同研究契約を締結したノーベルファーマ株式会社の協力を得て、富士薬品と共に解決策としてあらゆる溶媒・添加剤を用い、特殊処理を行うことで解決を試みている。NF2患者団体との交流も開始しており、医師主導治験を実施した際に懸念される患者リクルート問題も解決できる見込みがあるため、一刻も早く臨床応用を目指したい。そこで本申請では、4種ペプチドの製剤化を完了させ、治験薬製造(GMP)、第1/IIa相医師主導治験(FIH試験)体制構築を進める。

神経線維腫症2型 (Neurofibromatosis type2:NF2)

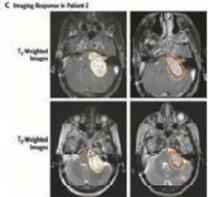
両側性前庭神経鞘腫を主徴とする常染色体優性遺伝疾患
 ・髄膜腫など腫瘍が多発し、若年より聴力が障害
 ・進行が早く、10年生存率は67%
 ・稀少難治性疾患(33,000人に1人)で治療薬がない



NF2の神経鞘腫はVEGF/VEGF receptor(VEGFR)が向発現



Bevacizumab(anti-VEGF抗体)の有効性



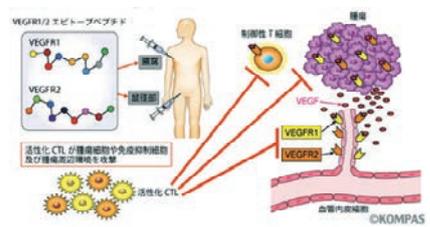
VEGFに対する分子標的薬 (bevacizumab:Avastin)の有効性(腫瘍縮小、聴力改善)が報告された。

問題点

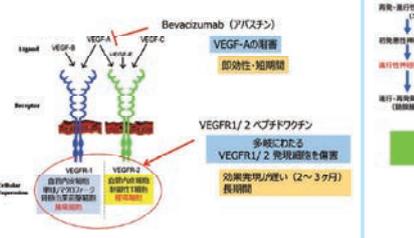
- ・2週間に1度の継続投与が必要。
- ・耐性化、リバンド、様々な副作用により制御効果は期待できない。

Plotkin SR et al. N Engl J Med. 2009

VEGF receptor(VEGFR) 1/2ペプチドワクチン



VEGF抗体とVEGFRワクチンの作用の違い



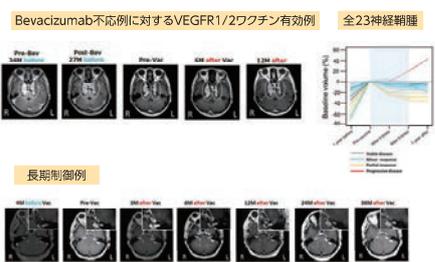
VEGFR1/2ペプチドワクチンの探索的臨床研究

VEGFR1/2ペプチドワクチンの臨床研究

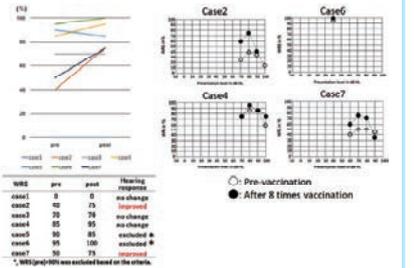
VEGFR1/2ペプチドワクチンを用いた探索的臨床研究の結果を示す。対象は進行性神経鞘腫を有する神経線維腫症2型で、手術や放射線治療などの有効な治療法のない患者かつヒト白血球型抗原(HLA)-A*2402、A*0201、A*0206、A*0207を有する患者。目標登録例数: 20例 (2016年10月-)

探索的臨床研究の進捗

探索的臨床研究の結果



聴力評価

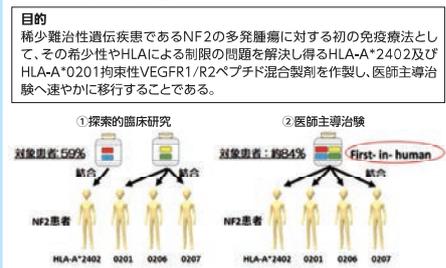


探索的臨床研究の進捗

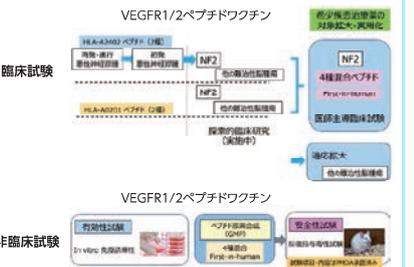
対象: 進行性神経鞘腫を有する神経線維腫症2型で、手術や放射線治療などの有効な治療法のない患者かつヒト白血球型抗原(HLA)-A*2402、A*0201、A*0206、A*0207を有する患者
 目標登録例数: 20例 (2016年10月-)

症例番号	HLA	投与ペプチド	退診	症例番号	HLA	投与ペプチド	退診
1	24:02	24:02	試験終了	11	24:02	24:02	試験終了
2	24:02	24:02	試験終了	12	24:02	24:02	試験終了
3	24:02	24:02	試験終了	13	24:02	24:02	試験終了
4	24:02	24:02	試験終了	14	02:07	02:01	試験終了
5	24:02	24:02	試験終了	15	24:02	24:02	試験終了
6	02:07	02:01	試験終了	16	02:01	02:01	試験終了
7	02:06	02:01	試験終了	17	02:06	02:01	試験終了
8	24:02	24:02	試験終了	18	24:02	24:02	試験途中で
9	24:02	24:02	試験終了	19	24:02	24:02	試験途中で
10	02:06	02:01	試験終了	20	02:01	02:01	試験途中で

シーズB研究計画



臨床試験・非臨床試験スキーム



シーズB達成事項

- 1) VEGFR1ペプチド
 - ・HLA-A*2402拘束性(VEGFR1-A24-1084)OCV-101
 - ・HLA-A*2201拘束性(VEGFR1-A02-770)MPS-400
 - 2) VEGFR2ペプチド
 - ・HLA-A*2402拘束性(VEGFR2-A24-169)OTS-102
 - ・HLA-A*2201拘束性(VEGFR2-A02-773-2L)MPS-464
- 達成事項
- ・原薬の確保
 - ・製剤製造に着手
 - ・外部委託による反復投与毒性試験(GLP)を終えた(治験開始に向けた非臨床試験パッケージの構築完了)
 - ・治療効果予測バイオマーカーの候補因子を報告
 - ・探索的臨床研究の長期免疫誘導期間等を解析

Publication list

1. Tamura R, Net commun. 2019 → NF2に対するVEGFR1/2ペプチドワクチンの中間解析結果の報告
2. Tamura R, Vaccines. 2020 → VEGFR1/2ペプチドワクチン投与後にBev投与された患者の経過の報告
3. Tamura R, BMC Cancer. 2020 → 初発悪性神経鞘腫に対するVEGFR1/2ペプチドワクチンの結果の報告
4. Tamura R, Exp Mol Pathol. 2020 → VEGFR1/2ペプチドワクチンの効果予測バイオマーカーになりうる因子の報告
5. Tamura R, J Neurooncol. 2020 → NF2及び孤立性神経鞘腫の腫瘍関連免疫環境の報告
6. Kikuchi R, J clin Med. 2019 → 再発悪性神経鞘腫に対する6種カテラルペプチドワクチンの結果の報告
7. Shibao S, Oncotarget 2018 → 再発悪性神経鞘腫に対するVEGFR1/2ペプチドワクチンの結果の報告
8. 戸田正博 生命の科学「神経線維腫症」2020 → 神経線維腫症に対する総説

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 令和二年度成果報告会

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: 戸田正博 todam@keio.jp

ヒトリコンビナントMMP-7 (KTP-001) を用いた 腰椎椎間板ヘルニアに対する医師主導治験

要約

KTP-001はヒトMMP-7を大腸菌で発現し、副作用リスクが低い髄核溶解療法剤として新たな治療選択肢となる可能性が期待される。また、椎間板ヘルニアの自然退縮機序にはMMP-7が発現しており、ヒトMMP-7を椎間板内に投与することは生理的に自然退縮機序を促進する。様々な腰椎椎間板ヘルニアの患者さんに投与しうる薬剤となる可能性があり、就労世代に好発する疾患であり社会的にも有効である。医師主導治験を実施し、本剤の安全性と有効性について検討する計画である。

腰椎椎間板ヘルニアの病態と治療法について

患者数、好発年齢、性別

- 約20万人/年(日本)
- 好発年齢: 20~40才台
- 男: 女 2~3:1
- 日本整形外科学会
腰椎椎間板ヘルニアガイドライン

症状

- 腰痛、下肢痛・しびれ (神経根症)
- 両下肢脱力、しびれ (馬尾症)
- 膀胱直腸障害 (急性馬尾症候群)
- 安静時にも有する

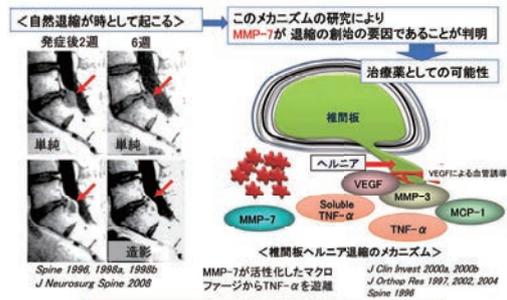


治療方法

- 1) 保存治療
 - 消炎鎮痛剤、筋弛緩剤
 - 牽引
 - コルセット
 - 神経根ブロック
 総て、対症療法であり、推奨なし
- 2) 手術
 1. 最優先に適応とされる症状
膀胱直腸障害、馬尾症候群
 2. 次に優先度が高い症状
重度の運動機能低下
 3. 手術を考慮する症状(比較的適応)
保存治療無効例

低侵襲で、根治的な、外来診療で実施可能な新規治療法の開発が求められている

椎間板ヘルニア退縮のメカニズムの解明



MMP-7による退縮機序を促進する治療法の開発

腰椎椎間板ヘルニアは若壮年期の男性に好発し、発症直後には強い腰痛と下肢への放散痛のために、体動困難となります。安静時痛が強いため、日常生活動作に大きな支障を来します。治療は保存が原則であり、消炎鎮痛剤などの投薬、骨髄牽引、腰部ヘルニート、神経ブロックがありますが、現時点でエビデンスが高い臨床研究は実施されておらず、診療ガイドラインでも推奨を強くする治療法はありません。一方で、手術治療は膀胱直腸障害を伴う高度麻痺や進行性の運動麻痺、保存治療で症状が軽快しない場合には適応となります。そこで、低侵襲で根治的な外来診療で実施可能な新規治療法の開発が求められています。

腰椎椎間板ヘルニアは発症から自然に退縮するメカニズムがあることが明らかになりました。脱出型の椎間板ヘルニアに多いことが知られています。我々はMRIでこの現象があることを報告し、基礎実験で椎間板ヘルニア退縮のメカニズムを明らかにしました。変性した椎間板組織が脊髄管や椎間孔に膨隆あるいは脱出し、そこでマクロファージが接触します。マクロファージは活性化し、炎症性サイトカインを産生し、マクロファージから産生された分解酵素であるMMP-7がTNF-αを遊離にします。TNF-αは椎間板内の軟骨細胞に作用して、MMP-3を産生し、椎間板ヘルニアの分解をします。この過程では、血管新生やマクロファージの椎間板内への走化などがみられます。この自然退縮機序を促進する治療法の開発に取り組んでまいりました。

ヒトリコンビナントMMP-7 (KTP-001) 関連特許

特許名称	特許番号	発明者	出願国	特許権者
椎間板退縮促進剤	WO/2004/050296	2003/12/24	小島博康, 波呂浩孝	JP, US, EP
針入体形成用バイオゲルの製造方法	WO/2010/047417	2009/10/26	KUレノバ研究所, 香川アツキ	JP, US, EP, CN, CA, BR
マクロファージマクロファージ	WO/2011/176414	2010/05/20	KUレノバ研究所	JP, US, EP, AU, CA, MX, KR, RU



これまでの進捗

- 2010年 産学共同でヒトMMP-7(KTP-001)を創製
 - 2011年 製造体制完了
 - 2011年 非臨床試験パッケージの構築完了
 - 2012年8月 FDAのDSMA会議でPhase II試験が承認
 - 2013年9月 米国臨床試験を開始
- 安全性、有効性について検討しました。

医師主導治験実施体制



日本で整形外科専門医による臨床試験を実施して、安全性と薬効について検討を行う予定です。

PMDAから実施許可を取得

- 事前相談 (2019.9.)
- KS短期相談 (2019.12.)
- フォローアップ相談 (2020.3.)

PMDAに臨床試験に関するプロトコルを提出し、事前相談。その後のKS短期相談を受け、その後のフォローアップ相談を受けて、最終的に承認を受けました。

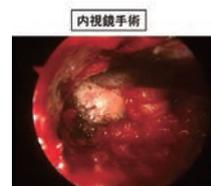
今後の予定



製薬企業にライセンスアウトをすることを目指します。

腰椎椎間板ヘルニアに対する低侵襲治療の未来

- 高頻度 (人口の1%)
- 20~40才代に好発



腰椎椎間板ヘルニアは高頻度に発症し、若壮年期に好発します。現在、手術治療には内視鏡が使用されていますが、新規の低侵襲治療を開発して社会に届けたいと考えております。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 令和二年度成果報告会

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: <https://www.ctr.hosp.keio.ac.jp/inquiry.html>

核内移行する抗体へのRNAポリメラーゼII阻害分子の結合によるがん分子標的療法の開発

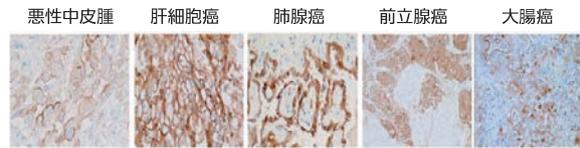
要約

多くのヒトがんにおいてCD26は高い発現が報告されている。これまでにヒト化抗CD26モノクローナル抗体(YS110)を開発し、in vitro/in vivoにおける抗がん作用を報告した。本抗体は、そのがん細胞での直接的増殖抑制機構として、抗体がCD26を細胞膜から核内に移行させ、核内CD26がRNAポリメラーゼII(POLR2A)の転写を抑制することで細胞増殖を阻害するという特徴を有している。その核移行と増殖阻害はがん細胞特異的である。すでに本抗体は仏で第1相臨床試験が終了し、安全性の確認とともに中皮腫23例中11例でstable disease(SD)が最長6ヶ月間得られており、さらに現在、国内において第I/II相臨床試験が2020年1月に終了した。その結果、高度の難治性悪性腫瘍である中皮腫において、半数の症例でSDが得られるものの、complete response(CR)はなくpartial response(PR)は数例に留まっており、さらに強力な分子標的療法の開発が望まれている。我々は本抗体にPOLR2A抑制に効果的なTFIIH阻害剤を結合させ、抗体-薬剤複合体(ADC)を合成した。本ADCは、CD26を発現するがん細胞特異的に核内へ30分以降2時間以内に移行して、核内でPOLR2A抑制を通じて、細胞増殖の阻害を誘導し、生体内外での腫瘍増殖抑制を示す。一方、CD26発現があるにもかかわらず正常細胞(リンパ球、内皮細胞)ではADCの核移行と細胞増殖阻害は認められなかった。本ADCのCD26に対する親和性はYS110とほとんど変わりがなく、in vitro, in vivoにおいて抗体単独と比較して有意に高い抗がん作用があることが判明した。これまでにADCそのものが核内移行する報告はなく、本ADCは免疫機構を介した抗がん作用に加えて、がん細胞特異的な核内移行とPOLR2A抑制により相加・相乗的な抗腫瘍効果さらには優れた標的到達性に基づいた高い安全性が期待され、多種類のがんで高い発現があるCD26を標的とした新規ADC療法になりうるものと考えられる。

Introduction

標的分子CD26とヒトがん

- CD4⁺T細胞に発現し、T細胞活性化に関与する共刺激分子
- 正常組織では、肝微小胆管、腎近位尿管、血管内皮などに発現
- Dipeptidyl peptidase活性を持ち、糖代謝に関与
- 細胞外基質との接着、がん細胞では細胞周期制御にも関与
- ヒト悪性腫瘍に高率に高発現**
悪性中皮腫85%、肝癌95%、肺癌65%、前立腺癌80%、大腸癌50%

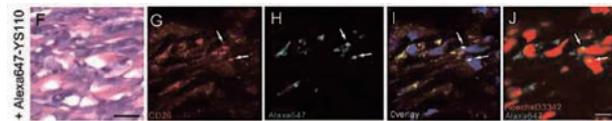


CD26免疫染色

ヒト化抗CD26モノクローナル抗体YS110の特徴

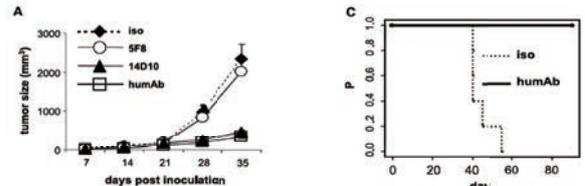
がん細胞特異的に核内へ移行しうる世界初の抗体

CD26を核内に移動させ、RNAポリメラーゼII(POLR2A)サブユニットPOLR2Aの転写を抑制



YS110処理でがん細胞のCD26/YS110が核内に移行 蛍光染色

ヒト中皮腫細胞株JMN移植 : in vivo



中皮腫細胞株JMNをSCIDマウス皮下移植後、各抗体(10mg/kg体重、3回/週×3週間)を腹腔内投与し、35日目に腫瘍を摘出

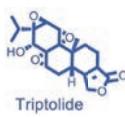
臨床試験結果

- フランスでの第I相試験 中皮腫 23症例 SD11症例 (*Br J Cancer* 116:1126, 2017)
- 日本での第I相試験 中皮腫 9症例 PR 1症例 SD 4症例 (*Lung Cancer* 137:64, 2019)
- 日本での第II相試験 中皮腫28症例 PR 1症例 SD16症例 (*J Thorac Oncol* 投稿中)

- 単剤で標準治療とほぼ同等の効果
- 有害事象 : infusion reaction 16%
Grade 3以上無

Results

さらに強い抗がん効果を求め新規ADCの開発へ : POLR2Aの二重抑制による抗腫瘍効果の増強を狙う

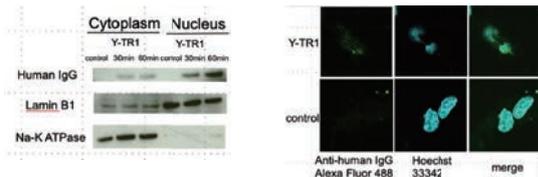


Diterpene triepoxide 漢方薬草Tripterygium wilfordiitから精製
Molecular Formula : C₂₀H₂₄O₆ MW=360.4
・強力な抗がん作用 effective at low nanomolar range
・RNA de novo 合成阻害 RNA polymerase II阻害による
・標的分子90kDa protein XPB(TFIIH)のサブユニット

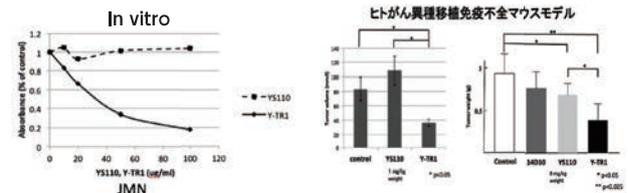


新規ADC Y-TR-1の核内移行 : YS110の特異的な性質の継承を確認

- CD26陽性がん細胞の核内に30分以内に移行し、60分以降も継続
- 核内移行に伴い、RNAポリメラーゼIIを阻害し、mRNA合成を抑制
- 核内移行 : 7種類のがん細胞株で確認(中皮腫、肺癌、肝癌、白血病、リンパ腫)
- 核内移行しない : 4種類のCD26陽性正常細胞で確認(血管内皮細胞2種類、Tリンパ球、皮膚線維芽細胞)



Y-TR-1は、YS110低感受性細胞にも in vivo で抗腫瘍活性を示す。



現在、2024年度の治験開始を目指し、非臨床試験を進めている。開発パートナーを募集中

【革新的医療技術創出拠点プロジェクト 令和二年度成果報告会】

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 : 埼玉医科大学病理学・山田健人 taketo@saitama-med.ac.jp

拠点名

国立がん研究センター中央病院

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援体制

NCCオンコパネルの開発と先進医療

ゲノム医療のアンメットニーズに応える患者申出療養：
受け皿試験

希少がんに対するMASTER KEY Project

アジア地域と連携した 国際共同研究の推進
(ATLASプロジェクト)

JCOGの活動実績と変革

再発/治療抵抗性節外性NK/T細胞リンパ腫-鼻型に対する
アテゾリズマブの第II相医師主導治験

小児・AYA悪性固形腫瘍に対するEZH1/2阻害薬DS-3201bの
第I相試験(医師主導治験)

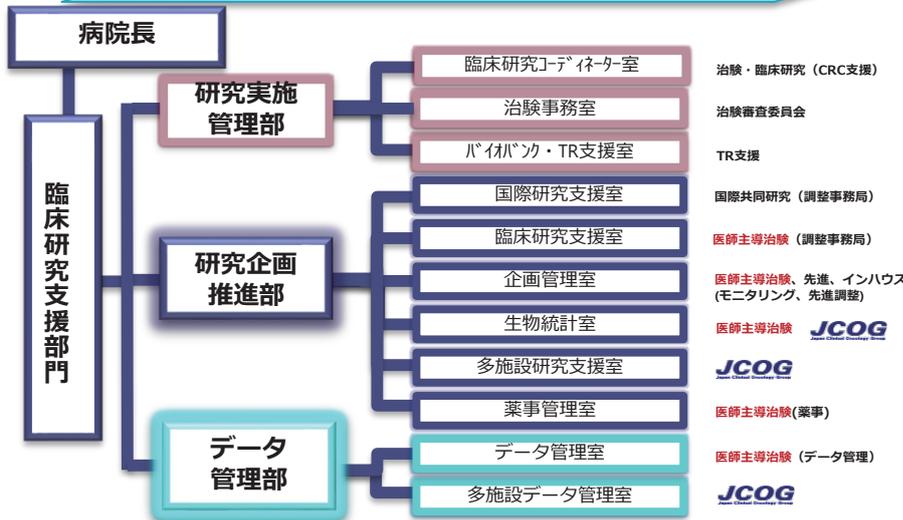
切除不能腭状軟部肉腫に対するアテゾリズマブ療法の
多施設共同第II相医師主導治験



国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援体制



国がん中央 臨床研究支援部門



総勢約133名体制
からなる支援体制

TR研究~Phase I (FIH) ~
Phase IIIへ至る、あらゆる
phaseの臨床研究に対応

国がん中央の特色

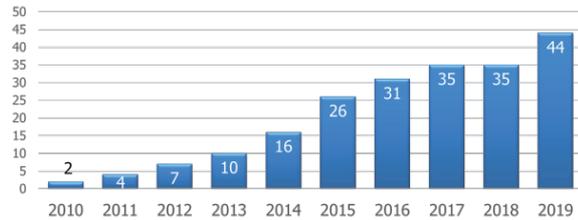
●TR研究~Phase I (FIH) ~III における一貫した開発体制と実績

- FIH, Global FIH実施件数増加
- アカデミアシーズFIH導入
- 研究所と中央病院が共同でTsukiji TR-boardを開催。TR研究・POC取得体制の充実

開発相別の治験課題数



FIH試験数の推移



●医師主導治験の支援体制と豊富な実績

- 現在医師主導治験20試験を支援中
- 当院主導の医師主導治験の結果により、胸腺癌へのレンパチニブの適応拡大申請済み



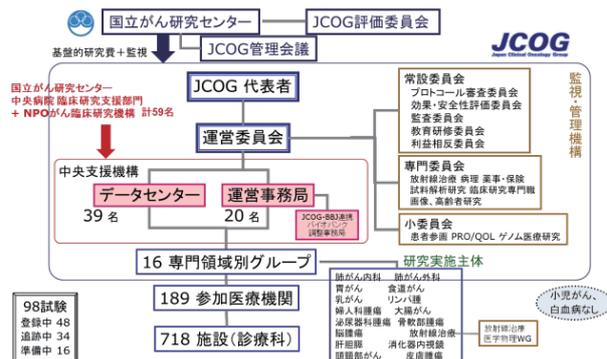
●他機関向けコンサルテーション

- 各種コンサルテーション
- 国立がん研究センター中央病院臨床研究支援部門は、国際共同研究に関するコンサルテーションや先進医療の申請を予定している医療機関向けにコンサルテーション、医療系ベンチャー企業を対象としたコンサルテーションを行っています
- ◆国際臨床研究コンサルテーション
 - ◆先進医療コンサルテーション
 - ◆医療系ベンチャーコンサルテーション
- 国際共同研究
先進医療
医療系ベンチャー

●ゲノム情報に基づく治療開発推進

- フロントラインNCCオンコパネルの先進医療
- MASTER KEYプロジェクト：希少がんのレジストリ研究 + バスケット医師主導治験
- 受け皿試験：患者申出療養による、複数企業、複数薬剤 (適応外) のプラットフォーム試験

●日本最大の臨床試験グループである
日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG)
の中央支援機構を担う





国立がん研究センター中央病院 NCCオンコパネルの開発と先進医療 (Upfront NCCオンコパネルプロジェクト)



First Step (TOP-GEAR project)

TOP-GEARプロジェクト クリニカルシーケンシングによる治療方針決定

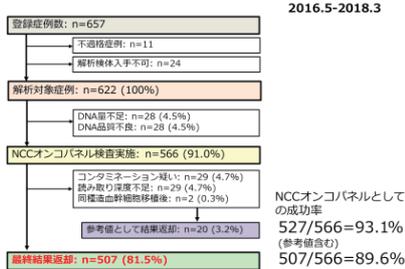


本邦に適用したゲノム医療実装化のモデルケースとして
有用性の検証・課題の抽出を行う

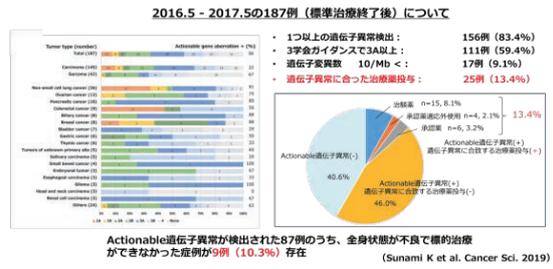
NCCオンコパネル 搭載遺伝子

変異・増幅対象遺伝子 (114遺伝子)				融合対象遺伝子 (12遺伝子)	
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGFBP3	NR2L2/HLI2	RAD51C	ART2
AKT1	CTNNA1/β-catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/RAF	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RBI	ERBB4
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC	ENO1	JAK3	NRG1	RDS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM5A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRα
ATM	ERBB4	KRAS	NTSC2	SMARCA4/BMI1	RET
AUX1	ESR1/ER	MAP3K1/MEK1	PRAL2	SMARCB1	ROS1
AXL	EZH2	MAP3K2/MEK2	PBRM1	SMO	
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRα	STAT3	
BAR1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRβ	STK11/LKB1	
BCL11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIC3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIC3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIC3R2	VHL	
BRCA2	FLI3	MET	POU3F1		
CND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKC		
CDK4	GNAS	MSH2	PRTN		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

TOP-GEARプロジェクトでの解析成功率

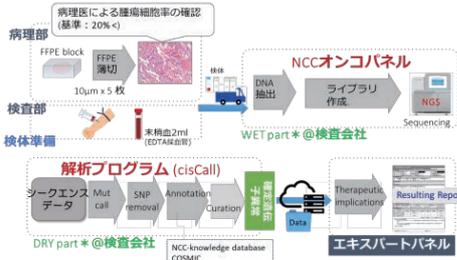


Actionable 遺伝子異常検出割合

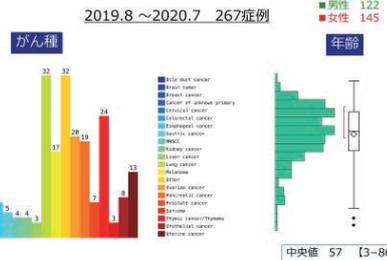


NCCオンコパネルシステム (2019年6月 保険適用)

OncoGuide™ NCCオンコパネルシステムの ワークフロー概要



中央病院 標準治療終了後にNCCオンコパネル施行症例

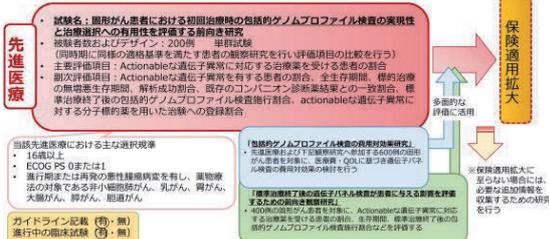


「標準治療がない、または局所進行もしくは転移が認められ
標準治療が終了となった固形がん患者(終了が見込まれる者も含む)」が保険適用の対象

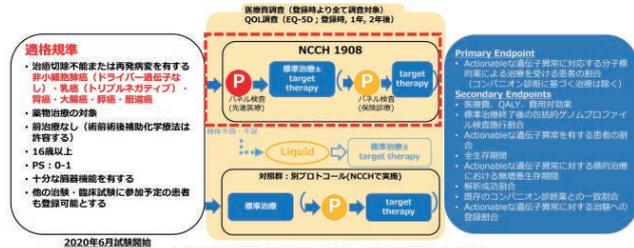
Upfront NCCオンコパネル (初回治療時の臨床的有用性の検討)

先進医療による初回治療時の臨床的有用性の検討

試験機関: がん関連遺伝子パネル検査システム (OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム)
先進医療での適応疾患: 非小細胞肺癌、乳がん、胃がん、大腸がん、膵がん、胆道がん



Upfront NCCオンコパネルプロジェクト 研究デザイン



国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門のサポートにて施行中



国立がん研究センター中央病院 遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに 基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養

jRCTs031190104

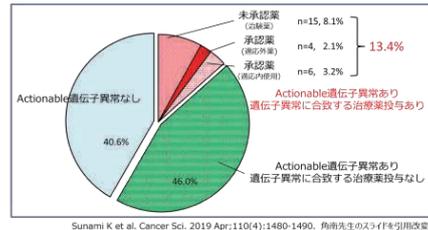


はじめに

- 2019年6月、わが国において、2種類のがん遺伝子パネル検査が保険適用となった。
- しかし、がん遺伝子パネル検査結果に基づき、遺伝子異常に合った抗がん剤治療を受けることのできた患者は、国内、海外データともに10%前後であり、検査結果が患者にとって期待した通りの成果をもたらす可能性は高い。
- この解決には、抗がん剤の開発を促進することが最も効果的であるが、その他、適応外使用を可能とする治験や先進医療等の臨床研究が必要になる。
- そこで、患者申出療養の枠組みの中で、がん遺伝子パネル検査の結果に基づき、適応外薬を投与する臨床研究が、国立がん研究センター中央病院が主導して開始された。

NCCオンコパネル187例の検査結果と治療選択

- 3学会ガイドランスで3A以上： 111/187例 (59.3%)
(治療に繋がらざる遺伝子異常=Actionableな遺伝子異常)
- 遺伝子異常に合致した治療薬投与： 25/187例 (13.4%)



研究概要

目的：遺伝子パネル検査後の治療選択肢を増やす

がん遺伝子パネル検査結果によりアクションナブルな遺伝子異常を有する患者を対象に、それぞれの遺伝子異常に対応する適応外薬を添付文書に基づいて投与し、治療経過についてのデータを収集する。

- ✓ 2019年10月1日から開始。
- ✓ 複数の分子標的薬をひとつのプロトコル内で行うマスタープロトコル。
- ✓ 治療効果の散逸を避け、有効性と安全性の情報を蓄積する。
- ✓ 本試験結果を参考に、治験「立案」につながることを期待される。

対象（主な適格基準）

- 16歳以上（今後、15歳以上へ変更予定、添付文書に記載のある剤型を内服できる15歳未満も一部参加可能）
- 固形腫瘍
- 保険適用または評価療養として実施されたがん遺伝子パネル検査の結果、エキスパートパネル[®]で適応外薬が推奨された場合（エビデンスレベルD以上）
※がんゲノム医療中核拠点病院/拠点病院のエキスパートパネル
- 実施中の治験または先進医療の対象でない

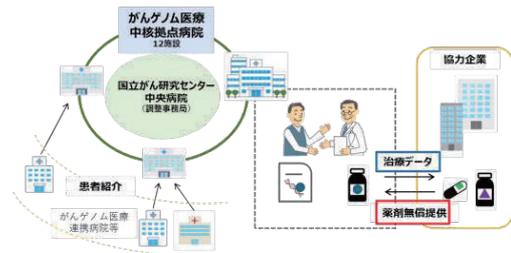
【対象となるがん遺伝子パネル検査】 (保険適用/評価療養)	OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル
(先進医療)	NCCオンコパネル TodaiOncoPanel Oncomine™ Dx Target Test マルチCDxシステム TruSight Oncology 500 (追加予定)

医薬品リスト

2021年3月4日時点
資料内：jRCT公開情報（他方可）
資料外：準備中

分類	一般名	販売名	製造販売業者	小児	備考
ALK阻害薬	セシニブ	ゾカデプ錠150mg	バルトリスファーマ株式会社	-	無提供
BCR/ABL阻害薬	イマチニブ錠	グリアック錠100mg	バルトリスファーマ株式会社	-	無提供
mTOR阻害薬	エゾリムス	アムネン錠15mg/3mg	バルトリスファーマ株式会社	対象	無提供
BRAF阻害薬	タラマキニボルメド	タラシタニボルメド錠150mg/75mg	バルトリスファーマ株式会社	-	無提供
MEK阻害薬	トラメテフ	メキスト錠 0.5mg/2mg	バルトリスファーマ株式会社	-	無提供
EGFR阻害薬	シタキスニボルメド	タラシタニボルメド錠200mg	バルトリスファーマ株式会社	-	無提供
ER阻害薬	タラマキニボルメド	タラシタニボルメド錠150mg/75mg	バルトリスファーマ株式会社	-	無提供
MEK阻害薬	トラメテフ	メキスト錠 0.5mg/2mg	バルトリスファーマ株式会社	-	無提供
マルチキナーゼ阻害薬	ニボルメド	タラシタニボルメド錠150mg/75mg	バルトリスファーマ株式会社	対象	無提供
JAK阻害薬	ルキクラチニボルメド	シタキスニボルメド錠150mg	バルトリスファーマ株式会社	-	無提供
ALK阻害薬	セシニブ錠	ゾカデプ錠150mg	中外製薬株式会社	対象	無提供
抗HER2/neuモノクローナル抗体	トラスツズマブ（遺伝子組換え）	ハーセプチン注射液100	中外製薬株式会社	-	無提供
PD-L1/HER3モノクローナル抗体	アテゾリニブ（遺伝子組換え）	アテゾリニブ注射液1200mg	中外製薬株式会社	-	無提供
EGFR阻害薬	エゾリムス	アムネン錠15mg	中外製薬株式会社	対象	無提供
EGFR阻害薬	エゾリムス（遺伝子組換え）	アムネン錠15mg	小野薬品工業株式会社	-	無提供
BRAF阻害薬	エンコチニブ	ビラフィニルメド錠75mg	小野薬品工業株式会社	-	無提供
MEK阻害薬	トラメテフ	メキスト錠15mg	小野薬品工業株式会社	-	無提供
EGFR阻害薬	クニコチニブ	ザフアピカニボルメド錠200mg	ファイザー株式会社	-	無提供
EGFR阻害薬	オシメチニボルメド	アムネン錠15mg	大塚製薬株式会社	-	無提供

研究実施体制



- 国立がん研究センター中央病院が全体の調整事務局となり、がんゲノム医療中核拠点病院12施設で行う多施設共同研究
- 賛同が得られた企業から薬剤無償提供を受け、患者の負担軽減をはかる

試験組み入れ方法

- エキスパートパネルの判断（がんゲノム医療中核拠点病院/拠点病院）
分子標的薬がエビデンスレベルD以上で推奨される（C-CATLレポートに本試験が記載されていても、エキスパートパネルで推奨されなければ対象とはならない）
- 研究責任医師/分担医師の判断（がんゲノム医療中核拠点病院）

- 本試験への参加

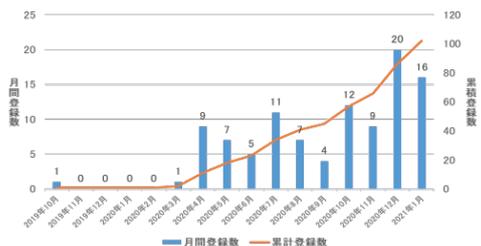


- ✓ プロトコル治療：用法用量は添付文書の記載に従う
- ✓ 主要評価項目：16週までの奏効割合
- ✓ 各医薬品コホート：80例（測定可能病変あり 50例/なし 30例）

治験や先進医療への参加が優先される
実施中の治験または先進医療の対象かどうか？
がん種横断的な第1相試験などを含め、治療選択肢が検索される

試験の進捗状況

2021年1月31日時点



- 総登録数102例
- 実施施設追加：静岡県立静岡がんセンター
- 対象となるがん遺伝子パネル検査追加：TruSight Oncology 500
- 2企業追加
- 5薬剤追加



国立がん研究センター中央病院 希少がんに対するMASTER KEY Project



研究背景：希少がんのアンメットメディカルニーズと個別化診療の推進

- ◆ 希少がんやcommon cancerの希少組織亜型は、common cancerと比較して治療可能な施設および治療開発の場が限られている。
- ◆ 近年の次世代シーケンシング (NGS) の普及とともにがん診療は目まぐるしく発展している。そんな中で希少がんの治療開発は遅れており、希少がんに対する標準治療の確立は今なおアンメットメディカルニーズの一つとして位置づけられる。
- ◆ 「マスタープロトコール」を用いた次世代型の臨床試験デザインが世界中で広まる中、国内のがん患者も臨床試験の新たな潮流に乗り、希少がんに対する治療開発の遅れを取り戻す必要がある。
- ◆ 国立がん研究センター中釜理事長は、がん戦略の中で今後特に重点的に取り組むべき課題として、以下を掲げている（平成28年度）。
 - ・ アンメットメディカルニーズの課題解決のための研究・臨床体制の強化
 - ・ ゲノム情報に基づく個人に最適化された医療・先制医療提供体制の整備と政策提言
- ◆ 国立がん研究センターでは2014年に希少がんセンターを立ち上げ、希少がん患者に対して適切な診療機会を提供するための工夫・対策が始まっている。専門的な治療を提供すると同時に、希少がんの臨床試験を効率よく展開していくことを目的に、MASTER KEY プロジェクトを立ち上げた。

MASTER KEYプロジェクト概要

Marker Assisted Selective Therapy in Rare cancers: Knowledge database Establishing registry Project

- 希少がんのレジストリ登録とバイオマーカーに基づく治療開発の基盤整備
- 希少がん患者のレジストリ登録とバイオマーカーに基づく治験への割り当てを包括的に行う研究

レジストリ研究の概要

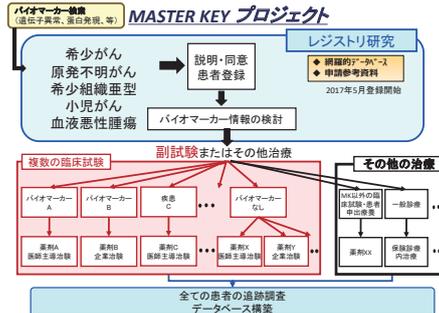
- ◆ 目的
 - ✓ 希少がんの大規模で信頼性の高いデータベース構築
 - 希少がんの特性・予後の解明
 - 薬事申請の資料としての活用
 - ✓ バイオマーカー情報に基づく臨床試験への登録
 - 将来の研究の基礎となる参照データの確立
- ◆ 予定登録数： (固形) 1000例以上/5年
(血液) 100例以上/5年
- ◆ 登録期間：5年以上 (2017年5月～)
- ◆ レジストリ研究対象患者
 - ✓ 0歳以上(年齢制限なし)
 - ✓ 以下のいずれかの悪性腫瘍と診断されている
 - 希少がん (年間発生数が人口10万人あたり6例未満)
 - 原発不明がん
 - Common cancer (胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、肝臓がん、等)の希少組織亜型
 - 血液悪性腫瘍
 - ✓ 再発または根治不能の進行がん
 - ✓ バイオマーカー情報を有している、又は今後検査実施予定

臨床試験の概要

- ◆ 臨床試験 設定の原則
 - ◆ 医師主導治験または企業治験
 - ◆ 臨床試験の種類
 - ✓ バイオマーカーあり試験
 - がん種を限定せずバイオマーカーごとに試験の対象を設定
 - バイオマーカーに特異的に効果を発揮する治療薬を用いる
 - ✓ バイオマーカーなし試験
 - より広い対象に効果が期待できる薬剤を用いる

主なバイオマーカー検査

- ① NGS
NCC Oncopanel
FoundationOne
Guardant360
- ② NGS以外のDNA/RNA
- ③ 免疫染色
- ④ FISH

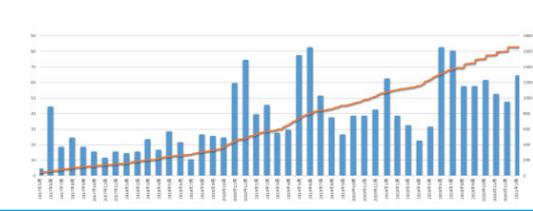


プロジェクト進捗

レジストリ研究登録数

2021年1月末日現在： 1656例

- ◆ 固形疾患レジストリ 1497例
- ◆ 血液疾患レジストリ 159例
- ◆ 副試験登録数 147例



実施中臨床試験

試験ID	対象バイオマーカー・疾患	試験薬	進捗	登録開始日/試験終了日 (※プロトコル内)	登録開始日	試験登録ID
1	企業治験 BRAF V600E	Dabrafenib + Trametinib	Finished recruitment	2015/5	2017/11	JGIC17-12143 NCT03344130
2	企業治験 MSI-high	Nivolumab	Recruiting	10/5-15	2018/4	JMA-1802544
3	企業治験 All rare cancers	Nivolumab	Finished recruitment	54/54	2018/4	JMA-1802545
4	企業治験 HER2 Carcinoma	DS-8201a	Finished recruitment	32/15-35	2018/1	UMM00022950
5	企業治験 ALK	Alectinib	Recruiting	10/15-20	2018/7	JMA-1802584
6	企業治験 Malignant mesothelioma	Ad-SGE-REIC	Finished recruitment	XX/XX	2018/8	JGIC17-13440
7	企業治験 Adenoid cystic carcinoma	Liposomal Erlotinib	Finished recruitment	11/10	2018/8	JGIC17-12849
8	企業治験 Intimal Sarcoma (MDM2)	DS-3032b	Finished recruitment	11/10	2018/12	JMA-1802542
9	企業治験 NTRK fusion pediatric	Larotrectinib	Recruiting	XX/XX	2019/10	JGIC17-134842
10	企業治験 NK/T-cell lymphoma, nasal	Atezolizumab	Recruiting	8/12-20	2020/1	JGIC17-130177
11	企業治験 FGFR alteration solid cancers	TAS-120 + Pembrolizumab	Finished recruitment	XX/XX	2020/1	JGIC17-130563
12	企業治験 Pediatric solid tumor	-	Recruiting	X/XX	2020/3	-
13	企業治験 Alveolar soft part sarcoma	Atezolizumab	Recruiting	19/20	2020/5	JGIC17-13030041
14	企業治験 Malignant mesothelioma (non-glial)	Nivolumab	Recruiting	X/23	2020/10	JGIC17-13030042

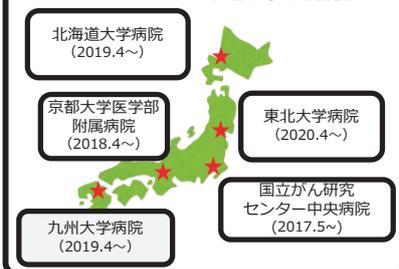
研究デザインと統計学的事項

- ◆ 国立がん研究センター生物統計部による統計学的デザイン
- ◆ マスタープロトコール
本研究では、複数のがん種に対していくつかのバイオマーカーとその標的治療の組み合わせを評価する臨床試験を同時並行で実施し、それらを一元管理できる「マスタープロトコール」の方法論を利用。
- ◆ バスケット試験およびアンブレラ試験の特性
本研究は、対象である希少がん・希少組織亜型の一つのがん種と見なせば、アンブレラ試験の特性を部分的に有する。また、関心のあるバイオマーカー等の別に複数がん種を対象とした単群試験を複数実施するマスタープロトコール試験であることから、多くの副試験はバスケット試験として行われる。
- ◆ ベイズ流臨床試験デザイン
臨床試験部分で実施される個々の試験の症例集積は、対象疾患の希少性より、きわめて困難である。そのため、一定期間内に登録可能な最小症例数と最大症例数を事前に指定し、その範囲で一定数の奏効例が認められれば、奏効率に対する統計的評価が可能となるベイズ流デザインを採用している。

産学連携・多施設共同

国立がん研究センターが有する先進的な研究開発のノウハウと研究支援機能、および製薬企業が有するシーズと開発戦略がコラボレーションすることにより、希少がんに対する新しい治療開発基盤の構築を目指す。

MASTER KEYプロジェクト 実施施設



2020年度協力企業名

アステラス製薬株式会社
エーザイ株式会社
大塚製薬株式会社
小野薬品工業株式会社
杏林製薬株式会社
第一三共株式会社
大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社
バイエル薬品株式会社
ファイザー株式会社
プリストルマイヤーズスクイブ株式会社



国立がん研究センター中央病院 アジア地域と連携した国際共同研究の推進 (ATLAS project)



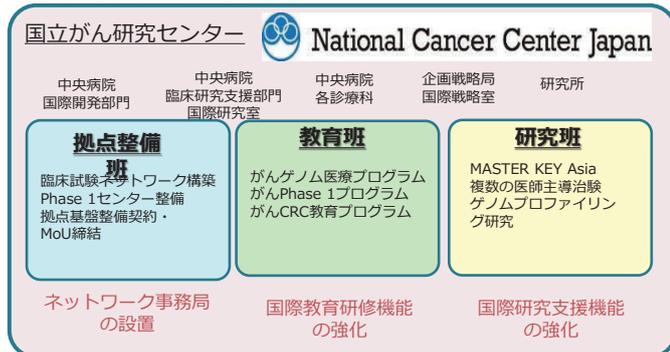
ATLAS Project

(Asian clinical Trials network for cAnCerS)

アジアの課題をアジア全体で解決し、世界の早期治療開発のリードを目指す、日本主導アジア国際共同試験ネットワーク構築プロジェクト



ASIAN CLINICAL TRIALS NETWORK FOR CANCERS PROJECT

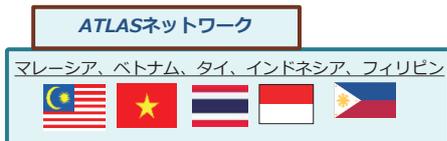


研究提案
国際研究支援機能提供
国際研究コンサルテーション

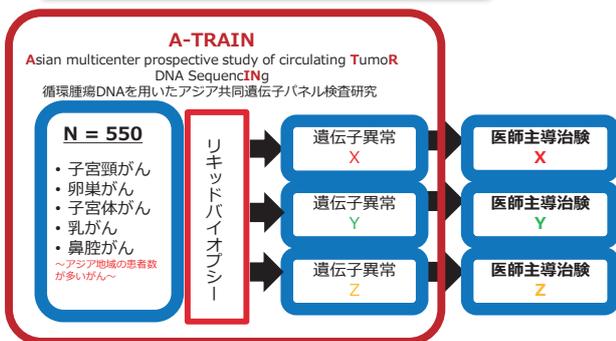
日本のリードで、アジアでのドラッグアクセスを改善し、がんゲノム医療の本格導入を推進することでアジア全体の開発力を高め、アジア特有の課題やアンメットニーズをアジアで解決することを目指す。

治験実施基盤整備支援
教育研修プログラム提供
国際共同医師主導試験・臨床研究の企画

試験参加・症例登録
(国際共同医師主導試験・臨床研究)
人材派遣



Pan-Asiaでの国際共同 がんゲノム研究 (A-TRAIN)



参加予定国：インド、インドネシア、韓国、マレーシア、シンガポール、フィリピン、カンボジア、タイ、台湾、ベトナム、日本 (全11カ国)

アジア3カ国での 国際共同医師主導試験

GCP準拠のregistration-directed clinical trial (医師主導試験)

～アジア地域に多い子宮頸がんに対する治療開発～



マレーシア、ベトナムと連携
・子宮頸がんが多い
・研究者/支援組織とネットワーク構築済み
・治験コストが比較的安価
・国として治験基盤整備に力を入れている

- ◆ 単群・非盲検試験 (第II相試験)
- ◆ 予定登録数：30例 (バイオマーカースクリーニング：450例)
- ◆ 参加国：日本、マレーシア、ベトナム
- 子宮頸がんはアジアを含む特に低～中所得水準の国や地域の患者数が多い
- ◆ 製薬企業より治験薬・研究費の支援を受ける
- ◆ NCCHの役割：試験全体のsponsor

2021年秋に症例登録開始予定
結果がよければ医師主導 or 企業主導の第III相試験へ

アジア圏での企業治験 (Early Phase) 参画推進

Asian Oncology Early Phase 1 Consortium



Asia Oneとして Global FIH Phase 1
に参加した企業試験

Phase 1 Trial Title	ClinicalTrials.gov ID	Company	Asian Countries	Phase 1 Status	Recruitment Status
A Phase 1a/1b/1c study of [Drug Name] in advanced colorectal cancer patients with KRAS mutations	NCT02118857	Novartis	Japan, Singapore	Phase 1a/1b/1c	Completed
A Phase 1a/1b/1c study of [Drug Name] in advanced colorectal cancer patients harboring BRAF pathway mutations	NCT02021261	Novartis	Japan, Korea, China, NCCU	Phase 1a/1b/1c	Recruiting
A Phase 1a/1b/1c study of [Drug Name] in advanced colorectal cancer patients with KRAS mutations	NCT02081824	Novartis	Singapore	Phase 1a/1b/1c	Recruiting
Phase 1 Study of [Drug Name] in Combination With Gemtuzumab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	NCT02002028	Novartis	Hong Kong, Japan, Singapore	Phase 1a/1b/1c	Recruiting
A Study to Test Offshore Clinical Trial (OCT) in Asian Patients With [Drug Name]	NCT01882211	Novartis	Japan, Korea	Phase 1a/1b/1c	Phase 1a/1b/1c

各国のPhase 1センターの連携により、アジア発の開発や、欧米・アジア同時開発が恒常的に行われる基盤を構築



国立がん研究センター中央病院 JCOGの活動実績

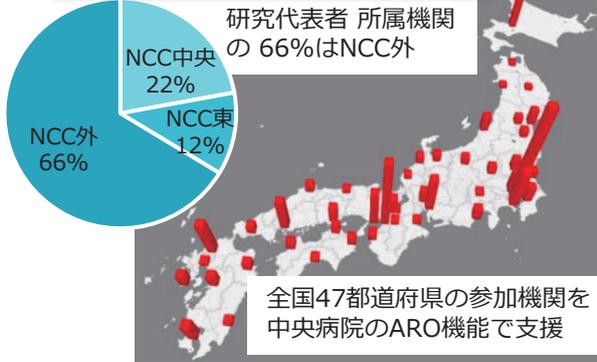
日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG)



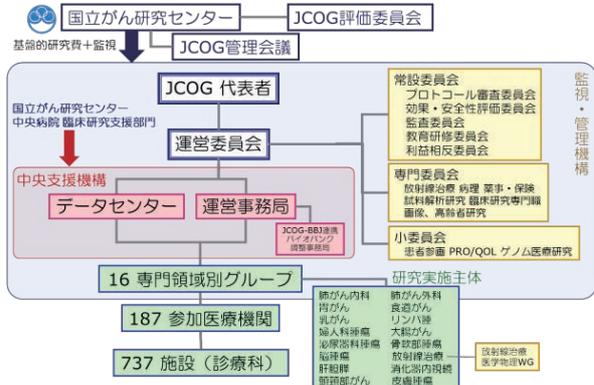
JCOGの概要/ミッション

- 国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門が直接支援する日本最大の多施設共同研究グループ
- 設立：1990年
- AMED研究費（常時約40-50課題）や国立がん研究センター研究開発費などの公的研究費を中心として運営
- 2018年より企業から資金提供を受ける形での研究も可能
- 新しい治療法の開発や検証的試験の実施を通じて、科学的証拠に基づいて標準治療や診断方法等の最善の医療を確立することを目的として研究活動を行う
- 医師主導試験の支援基盤を強化するとともに、試験実施プロセスの迅速化を図っている

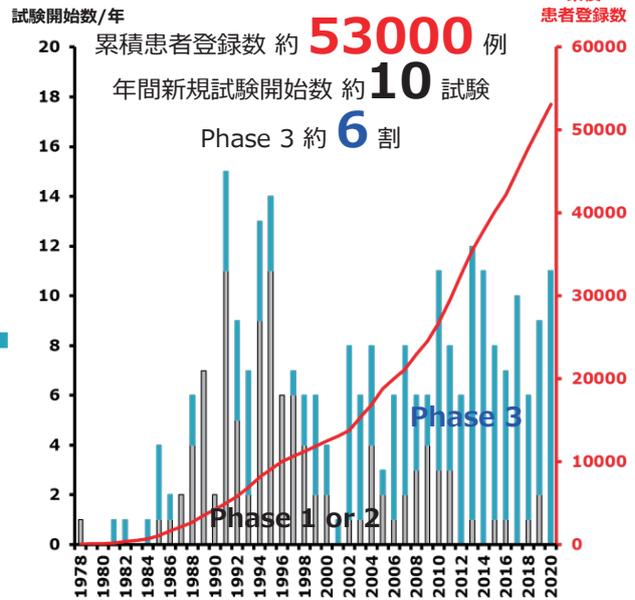
研究代表者所属機関・参加医療機関数



JCOGの機構



患者登録と臨床試験数



2018年以降 トップジャーナル掲載

First author	試験番号	Journal	IF
Kayama	JCOG0504	J Clin Oncol	33.0
Kenmotsu	JCOG1205/1206	J Clin Oncol	33.0
Kanemitsu	JCOG1007	J Clin Oncol	33.0
Okamoto	JCOG1210	JAMA Onc	24.8
Minashi	JCOG0508	Gastroenterology	20.9
Morizane	JCOG1113	Ann Oncol	18.7
Kodaira	JCOG0701	Ann Oncol	18.7
Yokomizo	JCOG0401	European Urol	17.6
Katai	JCOG0912	Lancet G&H	14.8
Yamada	JCOG1013	Lancet G&H	14.8
Yoshikawa	JCOG1104	Lancet G&H	14.8
Hamaguchi	JCOG0910	Lancet G&H	14.8
Kurokawa	JCOG1001	Lancet G&H	14.8

JCOG試験の支援の流れ

計画

- 試験デザイン助言
- サンプルサイズ設計
- プロトコル作成支援
- 規制対応

実施

- データマネジメント
- モニタリング、監査、効果・安全性評価委員会機能
- 各種文書改訂支援、研究者管理
- 規制対応

公表

- 統計解析
- 学会発表スライド作成支援
- 論文作成支援

計画から公表までフルサポート

診療ガイドライン掲載数

JCOG試験は計**103**件掲載 (2021年1月現在)

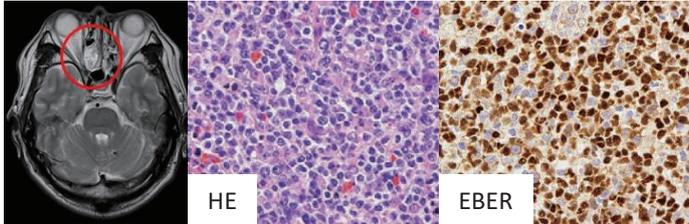
胃癌治療GL : 22	脳腫瘍診療GL : 3
肺癌診療GL : 21	軟部腫瘍診療GL : 2
食道癌診療GL : 17	子宮体がん治療GL : 1
造血管腫瘍診療GL : 9	膀胱癌診療GL : 1
大腸癌治療GL : 9	膵癌診療GL : 1
乳癌診療GL : 5	胆道癌診療GL : 1
卵巣がん治療GL : 5	胃癌に対するESD/EMR GL : 1
子宮頸癌治療GL : 4	頭頸部癌診療GL : 1



国立がん研究センター中央病院 再発/治療抵抗性節外性NK/T細胞リンパ腫-鼻型 に対するアテゾリズマブの第II相医師主導治験 (NCCH1903 ATTACK study)



NK/T細胞リンパ腫とは

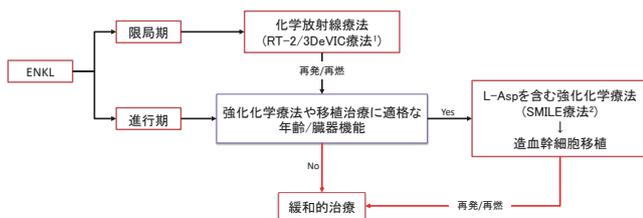


正式名称：節外性NK/T細胞リンパ腫，鼻型 (ENKL)

- 日本を含む東アジアで悪性リンパ腫の2-8%程度を占めるが、欧米では極めてまれである
- 発症にはEBウイルスが関与している
- CHOP療法など、悪性リンパ腫に対して頻用される抗腫瘍療法の効果が限定的
- 希少フラクションであり、企業主導の新薬治験の対象となつてこなかった

ENKLに対する治療開発

ENKLに対する標準治療とunmet needs



標準治療を受けた患者のうち、限局期患者の30-40%、進行期患者の70-80%が再発し、その多くが死に至る。

1. Yamaguchi M, et al. J Clin Oncol 2009;27:5594-5600
2. Yamaguchi M, et al. J Clin Oncol 2011;29:4410-4416
3. Lim SH, et al. Ann Oncol 2017;28:2199-2205

ENKLに対する新薬開発

Agents	N	Efficacy	Study Type
Pembrolizumab ^{1,3}	7	Case series with 7 patients responded to low-dose pembrolizumab, 5 CRs	Retrospective
	7	Response 4/7 (57%), 4 CRs	Retrospective
	14	Response 7/14 (50%), 2 CRs	Retrospective
Nivolumab ⁴	3	Response 2/3, One patients with CNS lesion had stable disease.	Retrospective
Sintilimab ⁵	28	ORR 67.9% (19/28), 2 CRs	Phase 2
CS1001 ⁶	32	ORR 43.4% (13/30), 10 CRs	Phase 2
Avelumab ⁷	21	ORR 38% (8/21), CR rate 24% (5/21)	Phase 2

Abbreviations: ADC antibody drug conjugate; CNS central nervous system; CR complete response; mAb monoclonal antibody

1. Kwong YL, et al. Blood 2017;129:2437-2442
2. Li X, et al. J Hematol Oncol 2018; 11:15
3. Kim SJ, et al. Cancer Res Treat 2019; 51
4. Chai TSY, et al. Ann Hematol 2018;97:193-196
5. Tao R, et al. ASCO 2019 abstract 7904
6. Huang H et al. ASH 2019 abstract 2833
7. Kim SJ, et al. Blood. 2020 in press

免疫チェックポイント阻害剤がENKLに対して有効である可能性が示唆されているが、企業主導の開発の対象になっていなかった

NCCH1903 (ATTACK study)

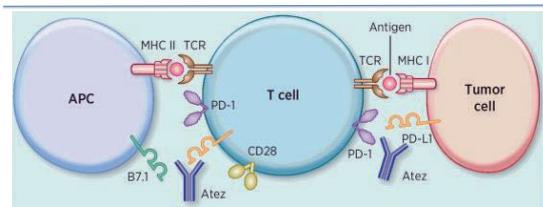
ATTACK: a phase II study of **atezolizumab** in patients with **relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma**

再発/治療抵抗性
節外性NK/T細胞リンパ腫-鼻型 (ENKL)

アテゾリズマブ 1200 mg
(18歳未満では、1200 mgを上限とし、15 mg/kg)
3週間間隔で点滴静脈注
病勢進行または許容できない毒性が出現するまで最大2年間継続

Primary endpoint: 画像中央判定による奏効割合

Atezolizumab



• AtezolizumabはPD-1を標的とするヒト化IgG1 monoclonal 抗体医薬である。
• Atezolizumab (字センターラ)は、国内でPD-1陽性TN手術不能・再発乳癌、進行・再発NSCLC、進展型SCLC、および切除不能な肝細胞癌に対して承認されている。

Imanishi BA, et al. Clin Cancer Res. 2017;23:1886-1890.

治験実施体制

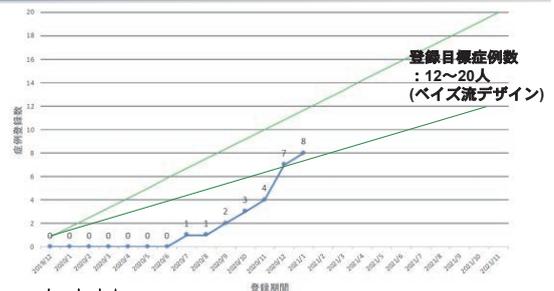
- 治験調整委員会
 - 伊豆津宏二 (代表者) 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科
 - 中村健一 同 臨床研究支援部門
 - 治験調整事務局
 - 薛田真一 同 血液腫瘍科
 - 川崎 聡 同 臨床研究支援部門
- 治験薬提供者
 - 中外製薬 (治験薬・研究資金提供)
- 実施予定医療機関
 - 国立がん研究センター中央病院
 - 東北大学
 - 名古屋医療センター
 - 京都大学

試験デザインに関して、研究支援部門の統計家によるサポートあり

予定登録数・登録期間・治験期間

- 予定登録数：FASとして12~20例
- 登録期間：約2年(2019年12月~2021年11月予定)
- 試験期間：約4年(2019年12月~2023年11月予定)

患者登録状況



登録目標症例数：
12~20人
(ベイズ流デザイン)





国立がん研究センター中央病院 切除不能胞巣状軟部肉腫に対するアテゾリズマブ 療法の多施設共同第II相医師主導治験



A phase II trial of Atezolizumab for patients with unresectable alveolar soft part sarcoma (ALBERT trial)
(MASTER KEY Project 副試験, jRCT2031200041)

胞巣状軟部肉腫とは？

- 軟部肉腫の**1%未満**という希少がんの1つで、発生頻度は100万人年あたり1人
- 好発年齢は15~35歳、いわゆる**AYA世代に生じる**
- 大腿を中心として四肢に**、無痛性の腫瘍として発症することが多い
- 腫瘍の増大自体は緩徐であるものの、比較的早い段階で血行性に全身へ転移するため、**進行期で診断されることが多い**
 - 診断時の進行期：I期 28%、II期 10%、III期 7%、**IV期 55%**
- 胞巣状軟部肉腫の治療の基本は手術での**完全切除**である
 - 放射線治療や殺細胞性抗がん剤による「**標準治療**」が確立されておらず、ひとたび転移すると**治療は困難**である

胞巣状軟部肉腫に対する薬物療法の治療成績

- 胞巣状軟部肉腫は、軟部肉腫の標準治療であるドキソルビシンに対して奏効割合 3-7%と不応である。
- 胞巣状軟部肉腫に対する血管新生阻害薬の有効性が複数の研究で報告されている。本邦で軟部肉腫に対し使用可能な血管新生阻害薬は**パゾパニブのみ**だが、胞巣状軟部肉腫に対しパゾパニブの有効性を示す確立されたデータはない。
- 一般的に軟部肉腫に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性は乏しいとされているが、胞巣状軟部肉腫に対し免疫チェックポイント阻害薬が奏効を示した症例が複数報告されている。
 - NCCNガイドラインでは、ASPSに対して有効性のある薬剤として、ペムブロリズマブが列挙されている
 - 胞巣状軟部肉腫を対象にアテゾリズマブの有効性を検討する第II相試験が米国国立がん研究所で実施され、奏効割合 21%と有望なデータが示された⁵⁾。

著者	報告年	患者数	治療	ORR	奏効割合
Portera et al	2001	26	ドキソルビシンを含む	ORR : 3.8%	(1 CR, 9 SD, 15 PD, 1 NE)
Reichardt et al	2003	68	ドキソルビシンを含む	ORR : 7.4%	(3 CR, 2 PR, 28 SD, 35 PD)
Stacchiotti et al	2011	9	スニチニブ	ORR : 55.6%	(5 PR, 3 SD, 1 PD)
Jagodzińska-Mucha et al	2003	15	スニチニブ	ORR : 40.0%	(6 PR, 8 SD, 1 PD)
Stacchiotti et al	2018	30	パゾパニブ	ORR : 26.7%	(1 CR, 7 PR, 17 SD, 4 PD, 1 NE)
		23	トラベクテジシ	ORR : 4.3%	(1 PR, 13 SD, 9 PD)
Groisberg et al	2017	3	抗PD-L1抗体	ORR : 66.7%	(2 PR, 1 SD)
		1	抗PD-1抗体	ORR : 0.0%	(1 SD)
Conley et al	2017	1	ニボルマブ + イビリマブ	ORR : 100%	(1 PR)
Wilky et al	2019	11	ペンブロリズマブ + アキシチニブ	ORR : 54.5%	(6 PR, 2SD)
Broto et al	2019	3	ニボルマブ + スニチニブ	ORR : 33.3%	(1 PR, 2 SD)
Geraldine et al	2019	31	アテゾリズマブ	ORR : 32%	(10 PR)

「切除不能胞巣状軟部肉腫に対するアテゾリズマブ療法の第II相医師主導治験」を計画

対象：切除不能胞巣状軟部肉腫(ASPS)，16歳以上，PS 0-1，測定可能病変あり

治療：アテゾリズマブ 1,200mg 静注 3週間毎

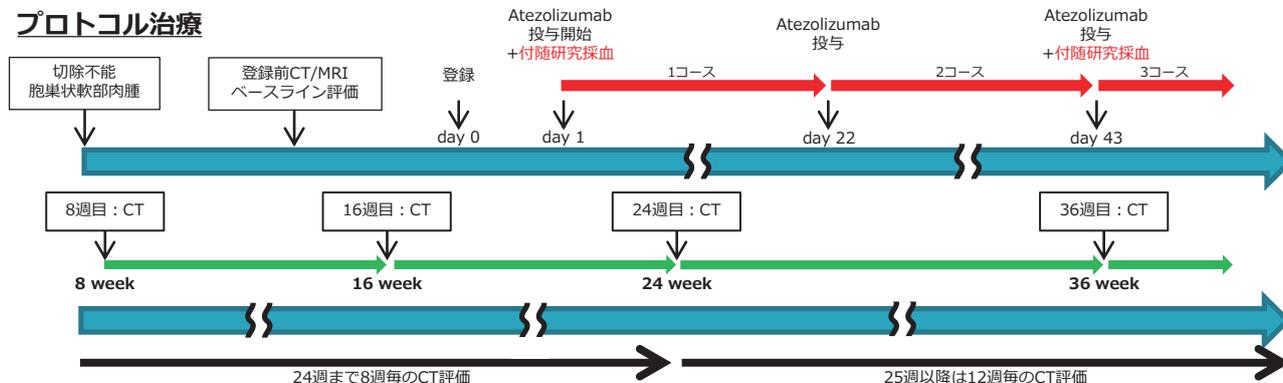
対象人数：20人（当院生物統計家と協議しサンプルサイズを算出 閾値奏効率:5%，期待奏効率:30%，有意水準:片側 2.5%，検出力:80%，必要症例数:18例，必要奏効例数:4例）

Primary endpoint：奏効割合（中央判定）

Secondary endpoint：奏効割合（施設判定），安全性，無増悪生存期間，全生存期間

附随研究：腫瘍組織および血液検体を用いて，治療奏効性・有害事象等と関連する遺伝子プロファイル・免疫プロファイルを探索する

プロトコル治療



登録期間：約2.5年（2020年5月～2022年11月予定）

追跡期間：登録終了後1年

試験期間：約3.5年（2020年5月～2023年11月予定）

→2021年2月末の時点で登録患者・候補患者含め21例に達し、現在新規候補患者への治験説明は一時見合わせ中
2021年3月末には登録終了見込み

拠点名

名古屋大学 名古屋大学医学部附属病院

革新的医療技術創出拠点
名古屋大学の取り組み

次世代AI技術を用いたリアルタイム音声障害診断システムに関する研究開発

骨腫瘍切除後の再建のためのカスタムメイドインプラントの研究開発

胃癌腹膜播種に特化したアンチセンス核酸医薬開発

Muse細胞を用いた周産期脳障害の新規治療法開発
～探索的臨床試験(医師主導治験)～

デスモイド型線維腫症に対するオーラノフィンの有効性及び安全性に関する医師主導治験

静脈麻酔薬自動調節ソフトウェアの開発

拡張型心筋症に対するテイラーメイド方式心臓形状矯正ネットの医師主導治験

癌間質特性HER1/4の本質的制御によるびまん性胃癌の革新的標的治療薬の開発

検出困難とされる病原体を特定する
NanoSuitイムノクロマトキットの開発

合成エラスチンを用いた小口径再生型人工血管の創製と応用研究

革新的医療技術創出拠点 名古屋大学の取り組み

【研究開発代表者】名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 先端医療・臨床研究支援センター長 水野 正明
名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 データセンター長 安藤 昌彦

1. ARO機能の整備状況：提供可能な設備とサービス



提供可能なサービス

- 特許関連
 - 特許申請支援
 - 特許調査支援
- 薬事関連
 - 規制当局対応

提供可能な設備



臨床試験関連

プロジェクトマネジメント

文書作成業務

- 臨床試験実施計画書
- 試験物概要書
- 説明文書・同意文書
- 治験薬GMP製造関連文書

各種手順書作成業務

- 試験調整委員会への業務委託に関する手順書
- 試験調整委員会の業務に関する手順書
- 試験実施計画書及び症例報告書の見本の作成に関する手順書
- 試験実施概要書に関する手順書
- 説明文書及び同意文書作成に関する手順書
- 安全性情報の取扱いに関する手順書
- 記録の保存に関する手順書
- 効果・安全性評価委員会に関する手順書
- 監査の実施に関する手順書
- 総括報告書作成に関する手順書
- 検体保管・管理・輸送及び測定実施に関する手順書
- 試験薬の管理に関する手順書

臨床研究支援業務

- 指針等適合性大規模支援（再生医療、遺伝子治療、先進医療）
- 機構相談対応
- コーディネータ業務
- モニタリング業務（医師主導治験相当）
- 調整事務局の試験薬管理業務
- 試験薬管理業務
- 事務局支援業務
- 監査業務

報告書作成業務

- 総括報告書
- 統計解析報告書

準備段階

統計解析業務

- 臨床試験の統計的事項の立案（デザイン・症例数設計、統計解析部分の提案・記載）
- 統計解析計画書（SAP）の作成

データマネジメント業務

- データマネジメントシステム費用
- 症例登録割付システム構築
- データ管理システム構築

各種手順書作成業務

- モニタリングに関する手順書
- データマネジメントに関する手順書
- 登録・割付けに関する手順書
- 生物統計に関する手順書

実施段階

臨床研究支援業務

- データモニタリング委員会支援業務

統計解析業務

- SAP, Mock に従ったプログラミングとデータ解析
- 遺伝子発現/DNAメチル化データ
- SNP/CNVデータ

データマネジメント業務

- 症例登録割付システム維持
- 症例登録割付関連
- データ管理システム維持
- データ管理関連

報告段階



2. Real World Evidence創出のための取り組み

医療技術実用化総合促進事業
Real World Evidence創出のための取組み

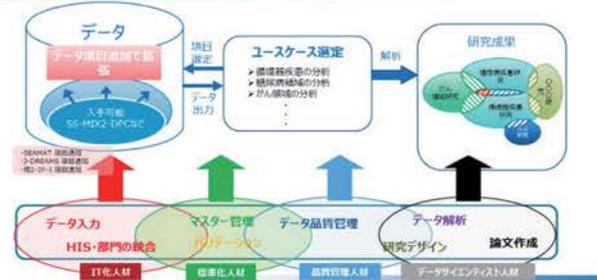
VISION

クリニカルエシジョンをはじめとする広範な課題に Real World Evidenceとして回答できる 持続可能な臨床研究基盤の構築を通じ 最適な医療の実現に貢献する。

MISSION

- 高い品質を確保するデータ管理
- 将来的な拡大を見据えたシステム設計
- 基盤を維持する自立的なエコシステムの検討・整備
- これらを支える人材育成の実施

医療情報部門とAROをつなぎ成果を出す人材の育成



連携を希望する企業の問い合わせ先 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 センター長 水野 正明 [Tel] 052-744-2942 [E-mail] camcr@med.nagoya-u.ac.jp

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名: 名古屋大学

次世代AI技術を用いたリアルタイム音声障害診断システムに関する研究開発

Development of a novel real-time artificial intelligence evaluation system for voice disorders

【研究開発代表者】名古屋市立大学大学院医学研究科 准教授 讃岐 徹治

概要

様々な医療環境下で患者音声の聴覚心理的評価が可能な次世代AI技術を応用した音声障害診断補助機器 (GRBAS尺度を自動評価する医療AI) の開発を目指す。

痙攣性発声障害 (Spasmodic Dysphonia)

声を出すために重要な内喉頭筋 (声帯の筋) の不随意収縮により発話中に音声の異常をきたす原因不明で根本治療のない稀少難治性疾患である。内転型、外転型及び混合型に分類され、内転型が多数を占める。いずれの型においても仕事や日常生活において会話が円滑に行えず、社会生活で大きな支障をきたす。

- 原因不明 (喉頭ジストニア)
- 声帯に病巣、麻痺が無い
- 若年者、女性に多い
- 推定患者数 / 人口10万人あたり3.5~7人 (兵庫県 音声言語 57 2016)
- 音声治療、心理療効果が無効
- 内転、外転、混合型に分類される (内転型が約93%)

革新的医療機器・医療技術開発

医師主導治験 (AMED難治性疾患実用化) を経て、痙攣性発声障害の医療機器「チタンブリッジ」が薬事承認 (先駆け指定制度薬事承認第一号) を取得。

(2017年12月15日)

チタンブリッジ

チタンから作製され、甲状軟骨の声帯付着部を起点として甲状軟骨を左右に開大して保持する蝶番型の構造を有している。



研究開発の背景

- 診断は、病歴と患者音声で行うが、患者の音声評価には経験と知識が必要となるため難しくしている。
- 音声障害評価法として、喉声 (声) がれを感覚的に評価する聴覚心理的評価法 (GRBAS尺度) が国際基準 (声帯ポリープなども含む) として活用されている。
- GRBAS尺度とは、Gを喉声の重症度、RBASは喉声の性状を表し、R (粗糙性)、B (氣息性)、A (無力性)、S (努力性) のそれぞれの項目に関して0 (正常) から3 (重症) の4段階で評定する。
- 検査機器を必要とせず、短時間で評点できるが、会得するにはトレーニングを必要とすることや、聴覚心理的という主観的評価であることによる曖昧性や不安定性が避けられない。

チタンブリッジ手術の現状

術中に術者 (音声障害のエキスパート) が、局所麻酔下に主観的に患者の音声改善したことを確認し手術。

術者の勤と経験

- 術者の技量
- 術中 (特殊な環境) での評価
- 聴覚印象評価にトレーニングが必要

確実な手術効果

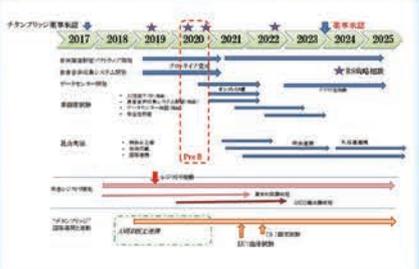
匠の手術

限られた施設しか術術できないため、受診を誘ったり、治療待機期間が長い。

匠の技を「見える化」したシステムの構築が必要

ロードマップ

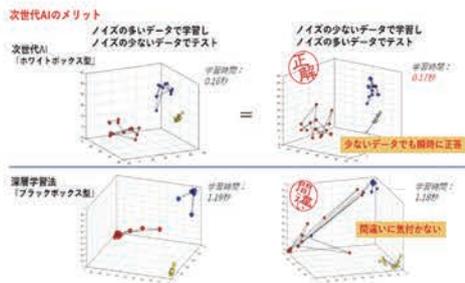
対面助言 / 2021年3月31日



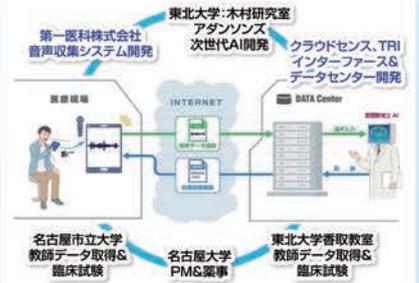
シースおよび新規性 (独創性)

次世代AI技術を応用し、患者音声聴覚心理的評価可能なシステムの開発を目指している。喉声の状態識別を行い、GRBAS尺度を計算するアルゴリズムを搭載する医療AIである。現在様々な分野で導入が盛んに行われている機械学習などを利用するAIは膨大な教師データが必要であり、得られた結果がなぜそうなったのかの検証が困難である「ブラックボックス型」であるのに対し、本事業のAIは少数の教師データをもとに自己学習を行いながら高い精度の結果を得ることが可能で、かつ判定プロセスが検証可能な「ホワイトボックス型」AIである。

- 発明の名称: 信号処理方法、信号処理装置および信号処理プログラム
- 出願番号 / 特許番号: PCT/JP2019/2572
- 発明者: 木村芳孝
- 出願日: 2019年1月25日



研究開発体制



実用化に向けたイメージ

<p>想定する効能・効果 使用目的</p>	<p>痙攣性発声障害の診断及び術中音声評価 (チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型) の補助。</p>
<p>想定する用法 使用方法等 診療上での使われ方</p>	<p>情報端末に音声を入力することで、ICTを介して次世代AI技術を要するデータセンターへ情報が集積され、疾患特異的な音声の変化をリアルタイムに評価する。</p>
<p>臨床上の位置づけについて 既存治療に対する優位性</p>	<p>既存治療の有無 / ○ / ● 無</p> <p>発声器官の器質的変化や関連する疾患の診断は、内視鏡検査や画像診断装置を用い専門医によって行われてきたが、診断基準を標準化するための、診断支援システム (外来での利用) となる。また、チタンブリッジを用いた手術における術中モニタリングを支援するシステム (例えばナビゲーションシステム) となる。</p>

本研究提案において期待する結果及びその後の方針

- 本研究開発では、リアルタイム音声障害評価システムのプロトタイプを完成させることを目標として、それによってRS試験相談実施が可能となり、実用化に向けて性能 / 非臨床試験の計画・方針を早期に決定することができる。
- システムに関しては新規特許出願し、企業からの支援交渉もしくは、新規事業への公募申請によって実用化研究を継続する。

連携を希望する企業の問い合わせ先: 名古屋市立大学 大学院医学研究科 耳鼻咽喉頭頸部外科 准教授 讃岐 徹治 | TEL | 052-853-8256 | E-mail | larynx@med.nagoya-cu.ac.jp



骨腫瘍切除後の再建のための カスタムメイドインプラントの研究開発

【研究開発代表者】 富山大学 学術研究部医学系 整形外科・運動器病学 准教授 安田 剛敏

開発物の概要

- 悪性骨腫瘍に対する手術では、腫瘍切除後に欠損部への補填と、補填材と残存した正常骨を固定する再建が必要である。現在、四肢骨の再建には主としてラインアップされた人工関節が使用されるが、関節を切除するために、良好な四肢機能の獲得は困難である。また、既存のカスタムメイドインプラントは、大腿骨骨幹部骨腫瘍にのみ対応可能で、供給まで3-4週間を要し、医療現場では非実用的である。上腕骨や脛骨では使用可能なカスタムメイドインプラントはない。そのため、関節機能を温存し、十分な強度を有し、迅速に供給される四肢骨インプラントの開発が急務である。
- 本研究の目的は、上腕骨及び脛骨骨腫瘍切除後の再建のため、電子ビーム方式3次元積層造形(3Dプリンター)を用い作製するカスタムメイドインプラントの開発と実用化である。

有意性

- 多様な骨腫瘍に対応できる。
- 医療現場への供給が迅速である。
- 良好な四肢機能を温存できる。
- 手術の低侵襲化が可能となる。

カスタムメイドインプラントの構造



インプラントはチタン合金の粉末を材料とし、3Dプリンターで作製する。その結果、鍛造並みの強度特性を有するインプラントの高速造形が可能となる。構造は、骨欠損部を補填する部分(A部)と正常骨と固定する内固定部分(DI部)より成る。A部とDI部又はDI部が一体化した2つのパーツを、A部の中央で連結スクルーで固定することにより、再建に必要な補填と固定を同時に行うことが可能である。

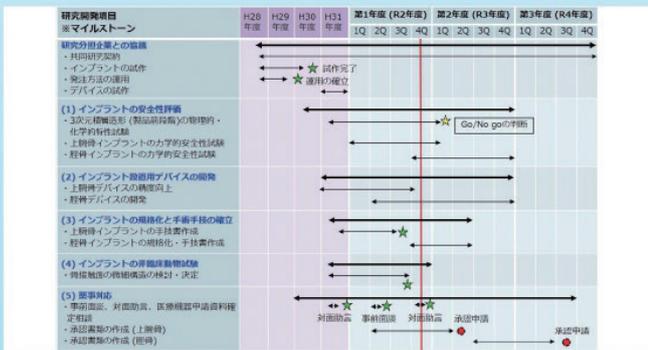
上腕骨インプラントの構造



脛骨インプラントの構造



ロードマップ



現在までの成果

- 2016年10月27日 共同研究企業との共同研究契約の締結
- 2019年04月01日 2019年度 シーズB 採択
- 2019年04月24日 PMDA事前面談 実施(上腕骨インプラント)
- 2019年08月22日 PMDA対面助言 実施(上腕骨インプラント)
- 2020年08月01日 R2年度 シーズB 採択
- 2020年08月22日 PMDA事前面談 実施(脛骨インプラント)
- 2021年01月26日 PMDA対面助言 実施(脛骨インプラント)

今後の開発研究

- 生物学的安全性試験：終了
 - 3次元積層造形(製品前段階)の物理的・化学的特性試験：一部終了、現在進行中
 - 3次元積層造形(製品)を用いた力学的安全性試験：現在進行中
- R3年度中に上腕骨インプラントの承認申請を行う。

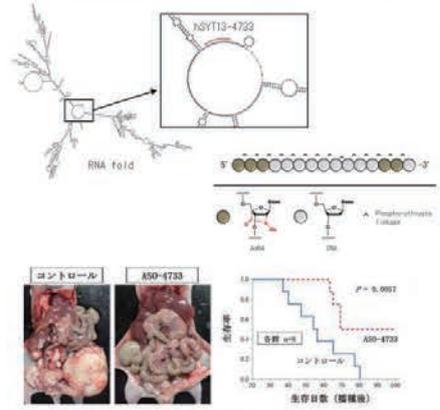
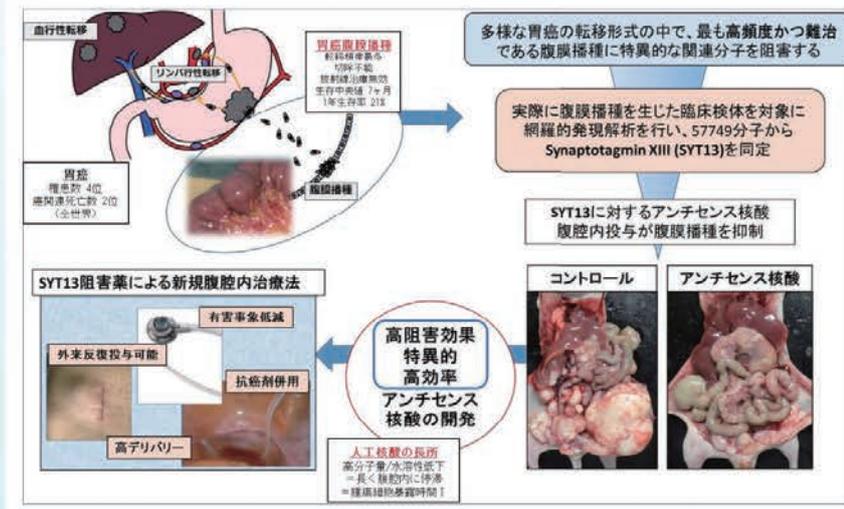
連携を希望する企業の問い合わせ先 富山大学 学術研究部医学系 整形外科・運動器病学 准教授 安田剛敏 (Takatoshi Yasuda MD, PhD) [Tel] 076-434-7353 [E-mail] yasuda@med.u-toyama.ac.jp

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名: 名古屋大学

胃癌腹膜播種に特化したアンチセンス核酸医薬開発

【研究開発代表者】名古屋大学 大学院医学系研究科 消化器外科学 講師 神田 光郎



71種の候補配列 (AmNA搭載アンチセンス核酸) から、ノックダウン効率、濃度依存性 *in vitro* 活性、*in vivo* 活性、毒性、オフターゲットリスクを検討し、**試験物ASO-4733** を取得。

試験物

アミド架橋型人工核酸搭載アンチセンス核酸医薬

対象疾患

胃癌、腹膜播種

優位性・特徴

- 組織中 SYT13 発現が胃癌腹膜播種再発の独立した危険因子であることを発見した。
- 架橋型人工核酸 AmNA を両端に導入することにより生体内安定性と標的分子との結合親和性を高めている。
- 培地に $CaCl_2$ を添加するだけで特別なデリバリーキャリアーがなくともアンチセンス核酸の活性を低濃度かつ短期間で引き出す Ca^{2+} enrichment of medium 法で薬効を発揮している。
- 核酸医薬は、全身投与の場合には安全性という点で高いハードルが想定されるが、胃癌腹膜播種の場合は腹腔内投与が最も有害事象を回避し、かつ直接的に癌細胞を攻撃しうるアプローチである。
- SYT13 の高発現は胃癌以外の固形癌でもみられており、同じく腹膜播種が予後を大きく左右する肺癌、卵巣癌、大腸癌への適用拡大も可能である。
- PMDA 対面助言を完了し、第 I 相試験開始に必要な前臨床試験内容について承認を得ている。

ロードマップ

	r2016	r2017	r2018	r2019	r2020	r2021	r2022	r2023	r2024	r2025	r2026
候補物決定	候補物の同定: SYT13	スクリーニング中の候補物の選定	候補物の選定								
	スクリーニング中の候補物の選定	候補物の選定									
CMC	物理特性評価										
	物理特性評価										
薬理	SYT13 mRNA の発現										
	SYT13 mRNA の発現										
分析法	遺伝子発現解析 (qPCR)										
	遺伝子発現解析 (qPCR)										
毒性	急性毒性試験 (LD ₅₀)										
	急性毒性試験 (LD ₅₀)										
臨床反復投与試験	急性毒性試験 (LD ₅₀)										
	急性毒性試験 (LD ₅₀)										
臨床第 I / Ⅱ 相	急性毒性試験 (LD ₅₀)										
	急性毒性試験 (LD ₅₀)										
薬率	急性毒性試験 (LD ₅₀)										
	急性毒性試験 (LD ₅₀)										

論文

Mol Ther Nucleic Acids. 2020;22:791-802.

知財権の確保

- 2019年8月29日基礎出願
- 2020年8月27日PCT出願
- 周辺配列情報も出願

希望する企業連携

治験実施、薬事承認、販売・製造態勢の構築を希望するが、研究開発初期段階からの共同研究も含めて複数のオプションの可能性にも対応可能。

連携を希望する企業の問い合わせ先

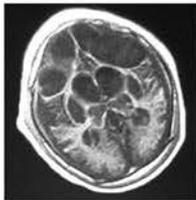
名古屋大学 大学院医学系研究科 消化器外科学 講師 神田光郎 〒466-8550 名古屋市中区東区豊田55 [Tel] 052-744-2249 [E-mail] m-kanda@med.nagoya-u.ac.jp

Muse細胞を用いた周産期脳障害の新規治療法開発 ～探索的臨床試験(医師主導治験)～

【研究開発代表者】名古屋大学 総合周産期母子医療センター 講師 佐藤 義朗

周産期低酸素性虚血性脳症 (HIE)

- 周産期HIEは脳性麻痺の主たる原因
- 出生前後に脳への血流遮断が起こり、脳に低酸素・虚血がもたらされ、不可逆的な神経細胞障害をきたす。
- 意識障害や痙攣など様々な神経症状を引き起こす。
- 発症頻度は1.3~1.7例/1,000出生
- 脳性麻痺は生涯続く
- ひとりあたりの経済的費用は約1億円
- 患者本人と支える家族に大きな負担
- 有効な薬物治療はなく、低体温療法が唯一の治療になるが効果は限定的。
- (18か月後の死亡もしくは重度の神経学的後遺症を減少させるNNT*:9)



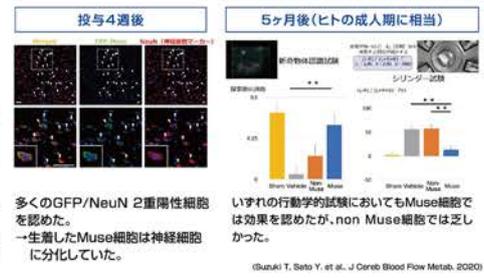
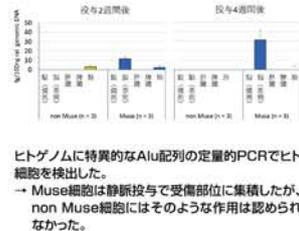
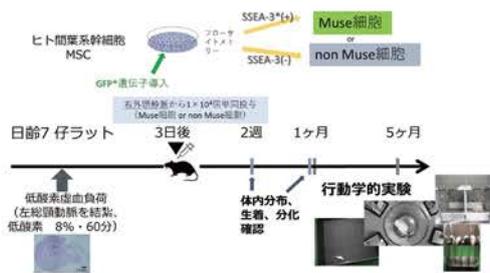
*Number needed to treat: ある治療を行った場合、1人に効果が現れるまで何人に治療する必要があるのかを示す数字。上記では、9人に低体温療法を行って一人効果が期待できる。

Muse細胞 (Multilineage-differentiating stress enduring cells)



- 1) 腫瘍性を持たない
生体由来の幹細胞であり、腫瘍化のリスクが低い。
- 2) 血管内投与で傷害組織に遊走できる
Muse細胞はSOSシグナルに対する受容体を持ち傷害組織に遊走・集積できる。
- 3) 生着後「場の論理」に従った分化をする
心筋梗塞、脳梗塞、肝障害、腎不全、大動脈瘤、糖尿病性皮膚潰瘍モデルでそれぞれの組織の細胞に分化したことが示されている。
- 4) 他家細胞が使用可能である(製品化が可能)
胎盤に類似した免疫調整機能を有するのでHLA適合や免疫抑制剤を必要とせずにドナーMuse細胞をそのまま点滴で投与することで修復可能。
- 5) 遺伝子導入による多能性の獲得や、投与前の分化誘導操作を必要としない
コストがかかりハードルの高い再生医療を一般医療へ普及させることが可能。

有効性の確認(他の間葉系幹細胞(non Muse細胞)との比較)



有効性の検討(CL2020: Muse細胞製品、(株)生命科学インスティテュートより提供)



効力又は性能を裏付ける試験

- 1) シリンダー試験(5週齢)
右前足の障害がMuse細胞製品(CL2020)投与により軽快した。
- 2) オープンフィールド試験(6週齢)
多動がMuse細胞製品(CL2020)投与により軽快した。
- 3) 水迷宮試験(7-8週齢)
学習障害がMuse細胞製品(CL2020)投与により軽快する傾向を認めた。

安全性試験(一部)

肺の病理組織学的検査

いずれの群においても
特記すべき組織学的変化は認められなかった。

これまでの安全性情報も踏まえ、
治験に移行するための安全性情報は十分と判断。

低体温療法を実施した新生児低酸素性虚血性脳症に対するCL2020の安全性及び忍容性を検討する用量漸増臨床試験

The Evaluation of Safety and Tolerability of CL2020 in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy Patients with Therapeutic Hypothermia in the Dose Escalation Clinical Trial (SHIELD試験)



治験責任医師
佐藤 義朗

2020年1月21日に医師主導治験として治験案を提出
-CL2020(株)生命科学インスティテュートより提供

【研究デザイン】単群設盲検併群対照用量漸増試験 【介入方法】Muse細胞製品(CL2020)の細胞を1.5×10⁶個又は1.5×10⁷個を経静脈に単回静脈内投与する。

【評価項目】

1. 主要評価項目
 - 投与12週後までの有害事象
2. 二次評価項目
 - 投与12週後、26週後、38週後、52週後、78週後時点の総合エンドポイントの発生割合
 - 死亡 ①持続的呼吸管理の継続 ②持続的呼吸管理又は肺血管拡張薬の使用
 - 投与78週後までに死亡が認められた患者の割合、全生存期間
 - 持続的呼吸管理の継続、並びに持続的呼吸管理又は肺血管拡張薬の使用継続期間
 - 投与78週後における対照乳幼児発症率(Bayley式発達検査Ⅲ版及び粗大運動検査)スコア
 - 各群における以下事項が認められた患者の割合
 - 投与26、38、52週後: 全頭、激痛、嘔吐、けいはい
 - 投与52、78週後: 発熱、有聲嚔
 - 投与12、26、38、52、78週後に毒性が認められた患者の割合
 - 投与78週後までにてんかんが認められた患者の割合
 - 投与時、投与2週間後及び78週後の4時点での神経学による評価
 - 投与78週後の粗大運動能力分類システムによる評価
3. 安全性評価項目
 - 有害事象
 - バイタルサイン・臨床検査値

研究期間

- 治験全体の実施期間: 2020年2月~2023年9月
- 症例登録期間: 2020年2月~2021年9月
- 観察者の登録期間: 治験製品投与から78週後(約1.5年)

選択基準

1. 在胎36週以上で出生し、少なくとも以下の一つを満たす
 - Apgarスコア10分値が5点以下
 - 10分以上の持続的な新生児発症が必要
 - 生後60分以内の血清ガスでpHが7.0未満
 - 生後60分以内の血清乳酸値が16mmol/L以上
2. 生後6分以内の血清乳酸値が16mmol/L以上
3. 生後6時間以内に低体温療法を開始し、72時間程度の冷却を実施
4. 出生体重が1,800g以上
5. 脳損(心拍)数が100/分以上かつSpO₂が90%以上
6. 代産者の同意書による同意あり

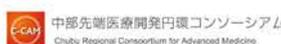
除外基準

1. 重篤な先天の異常や染色体異常が認められている又は疑われる
2. 切開を得ず手術や放射線療法が予定されている
3. 全身治療を目的とする解毒薬又はフィロイドによる治療を継続して5日以上継続することが予定されている
4. 経腸栄養200mg/dL以上
5. 他の臨床試験へ参加中(観察研究は除く)
6. 活動性のある重篤な感染症を有している又は疑われる
7. Hb値低値、HCT低値、HbF低値、HtLV1陽性又は梅毒血清反応のいずれかが陽性
8. 重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴がある
9. 重篤な合併症を有する
10. その他、治験責任医師又は治験評価医師が不適当と判断

連携を希望する企業の問い合わせ先

名古屋大学 総合周産期母子医療センター 講師 佐藤 義朗

[TEL] 052-744-2294
[E-mail] yoshiaki@med.nagoya-u.ac.jp



国立研究開発法人

日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名: 名古屋大学

デスモイド型線維腫症に対する オーラノフィンの有効性及び安全性に関する医師主導治験

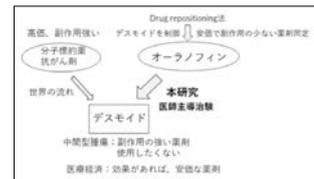
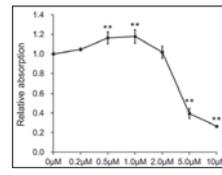
【研究開発代表者】名古屋大学 リハビリテーション科 病院教授 西田 佳弘

概要

難治性悪性中間型腫瘍であるデスモイドに対して副作用が少なく、コストが安い日本発の薬剤を開発するため drug repositioning 法により、オーラノフィンを同定した。オーラノフィンのデスモイドに対する効果と有害事象を明らかにすることを目的とした第2相医師主導治験を実施し、新規薬剤としての実用化をめざす。

背景

- デスモイドは生命を脅かすことは少ないが、局所浸潤性が強く患者のQOLを著明に低下させる場合が少なくない
- 抗がん剤や分子標的治療薬の有効性が報告されているが、希少疾患であるため本邦で正式に保険適用となっている薬剤はない
- 抗がん剤や分子標的治療薬などの薬剤は副作用が強く、また高価であることから悪性腫瘍ではないデスモイドに対しては使用しにくい
- 我々は drug repositioning 法により、in vitro でデスモイド腫瘍を制御する薬剤 (オーラノフィン) を同定し、デスモイド発症マウスによって in vivo における腫瘍抑制効果を明らかにし、デスモイドを含む線維芽細胞増殖性疾患に対する治療薬として特許を申請した

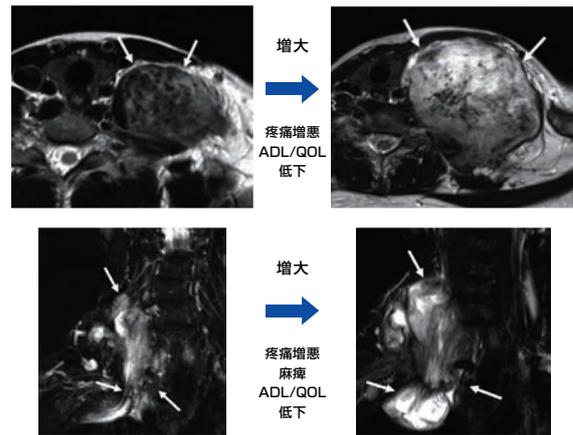


オーラノフィン

出願番号: 特願2019-135877
 発明の名称: 線維芽細胞性又は筋線維芽細胞性腫瘍・疾患の治療
 出願日: 2019年7月24日
 出願人: 名古屋大学

ロードマップ

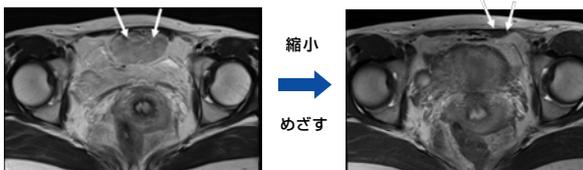
研究開発項目	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度
・マイエス・トーン							
製薬企業とのマッチング交渉							
(1) ドラッグリポジショニング ・細胞増殖抑制作用 (in vitro, 3 剤)							
(2) 非臨床薬理試験 ・細胞増殖抑制作用 (in vitro, 用量相 関係試験) ・作用機序 (in vitro) ・モザイクマウス試験 (in vivo)							
(3) 知財関連 ・技術移転可能性検討 ・特許出願							
(4) 薬事対応 ・既製薬事前審査 ・既製薬承認申請							
(5) 臨床 POC 試験 ・プロトコル作成 ・Phase 2 (医師主導治験)							



医師主導治験

進行性デスモイド患者
 オーラノフィン 3mg 錠を1日2回、朝夕食後に服用

- **主要評価項目** 6ヶ月 (26週) 時点での無増悪生存率
- **二次的評価項目** 奏効率 (MRIによる画像評価、RECIST)
MRI T2強調画像による画像評価
NRSによる痛み尺度評価
- **安全性評価項目** 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値
- **統計解析方法**
オーラノフィンによる単腕試験
閾値無増悪生存率50%、期待無増悪生存率70%、有意水準両側10%
検出力80%時に必要な症例数は21例、脱落例を考慮して23例を対象
経過観察のみの無増悪率はヒストリカルコントロールと比較



PMDAレギュラトリーサイエンス戦略相談

事前面談 実施日 1回目: 2019.7.19 非臨床試験の充足性 治験デザイン 2回目: 2019.11.1 治験デザイン	対面助言 実施日 2020.1.31
--	------------------------------

今後の研究開発

- 医師主導治験で無増悪生存率が70%以上の高い有効性が認められれば、製造企業に適応拡大の意向を確認する
- あるいはマッチング製薬企業を探し、薬事承認を目指す
- 企業が見つからない場合は、先進医療Bとして希望する患者に実施し、データを集積し、デスモイド診療ガイドラインに掲載する

連携を希望する企業の問い合わせ先 名古屋大学 リハビリテーション科 病院教授 西田佳弘 [E-mail] ynishida@med.nagoya-u.ac.jp

静脈麻酔薬自動調節ソフトウェアの開発

—プロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムを使用して全身麻酔を受ける患者を対象とした
 静脈麻酔薬自動調節ソフトウェア(ROP-CT)と手動との非劣性無作為化比較試験—
 【研究開発代表者】 福井大学医学部 麻酔蘇生学 教授 重見 研司、国立国際医療研究センター病院 麻酔科 科長 長田 理

目的

プロポフォール、レミフェンタニルおよびロクロニウムを使用して、全身麻酔を受ける患者を対象とし、静脈麻酔薬自動調節ソフトウェア(ROP-CT)と手動との、非劣性無作為化比較試験により、ROP-CTの安全性と有用性を検討する。

背景：当該研究領域の現状と対策

質の良い全身麻酔は、適切な鎮静・鎮痛・筋弛緩により実現される。麻酔科医は、患者から得られる血圧や心拍数等の生体情報に基づいて薬物を選択し、個々の患者・手術侵襲に応じて適量を測定して、反応を観察しながら慎重に投与する。近年、短時間作用で調節性の良い薬物が開発され、鎮静薬・鎮痛薬・筋弛緩薬を独立して投与でき、さらに薬物の血中濃度を簡便に予測することも可能となった。しかし、現在、これらの薬物を自動的に投与する医療機器は全世界的に市販されていない。今般、福井大学では、麻酔の至適状態を維持する自動調節アルゴリズムを開発・構築し、鎮静薬、鎮痛薬及び筋弛緩薬を投与するロボット麻酔システムに関する臨床研究を2017年より開始した。本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の平成30年度「医療機器開発推進研究事業」に採択され、本システムの有効性及び安全性に関する特定臨床研究 (JRCT: O32180067) を実施した。本試験では、麻酔の至適状態を維持する独自の自動調節アルゴリズムを用いた、鎮静薬 (プロポフォール)、鎮痛薬 (レミフェンタニル) および筋弛緩薬 (ロクロニウム) を自動投与する「ロボット麻酔システム」を開発し、従来通りの麻酔管理を対照とした非劣性無作為化比較試験を行い、その有効性及び安全性を検討し、臨床応用が可能が検証した。

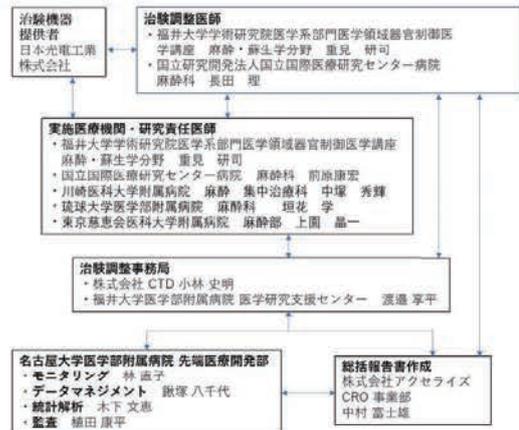
当該研究の新規性と実現性、独自性

本システムは、今回独自に開発され、患者情報と連続的に取得する手術中の生体情報を基に、静脈麻酔薬 (プロポフォール、レミフェンタニルおよびロクロニウム) の至適投与量と至適維持濃度を計算し、各麻酔薬がセットされたシリンジポンプを外部制御する。同種の既存製品はない。

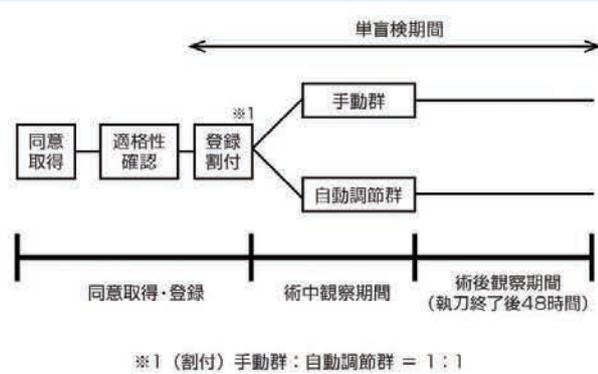
1. 外観イメージ



3. 実施体制



2. 治験のアウトライン



4. 結果 (非劣性マージンを5%とした非劣性検定の結果をP値に示す。)

適切に維持された時間の割合 (%)	自動調節群 (FAS, n=60)	手動群 (FAS, n=60)	注：適切時間割合、橙：不適切時間割合、灰：データ欠損・除外割合	P値
3 要素 (鎮静・鎮痛・筋弛緩)	87.21±12.79	65.19±20.19		<.001
	98.05±4.73	88.87±13.95		<.001
2 要素 (鎮静と筋弛緩)	87.53±12.81	65.26±20.19		<.001
	96.39±4.49	89.94±13.98		<.001
1 要素 (鎮痛のみ)	99.56±1.86	99.93±0.41		<.001
	90.84±12.60	72.34±20.03		<.001

連携を希望する企業の問い合わせ先

福井大学医学部 麻酔蘇生学分野 教授 重見 研司
 国立国際医療研究センター病院 麻酔科 科長 長田 理

[Tel] 0776-61-8391 [E-mail] kshigemi@u-fukui.ac.jp
 [Tel] 03-3202-7181 [E-mail] onagata@hosp.ncgmi.go.jp

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名: 名古屋大学

拡張型心筋症に対するテイラーメイド方式 心臓形状矯正ネットの医師主導治験

[研究開発代表者] 名古屋大学医学部附属病院 心臓外科・特任教授 秋田 利明

特発性拡張型心筋症(指定難病57)

- 1 難病指定受給者(H30年20,104人)
- 2 家族内発症5%程度、そのうち20%程度に遺伝子異常が報告されるのみ
- 3 適切な薬物治療下にも心不全は進行し、末期心不全では心臓移植のみが有効
- 4 心不全が進行した場合は運動耐容能が著しく低下、就労が困難

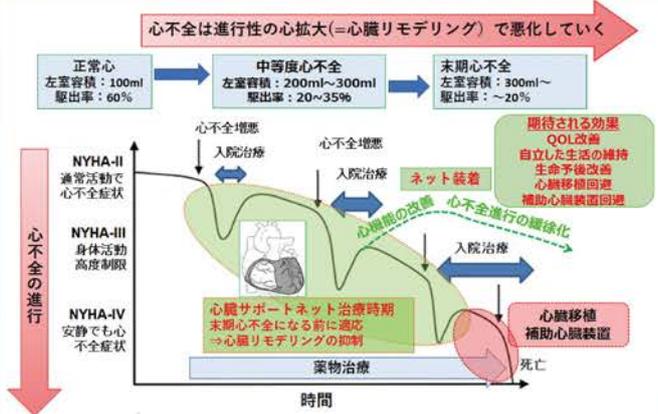
現行の重症心不全治療の問題点

- 心臓移植: 絶対的なドナー不足、長期の待期日数
- 補助心臓装置: 高額、重篤な合併症が高率に発生

テイラーメイド方式心臓サポートネット治療

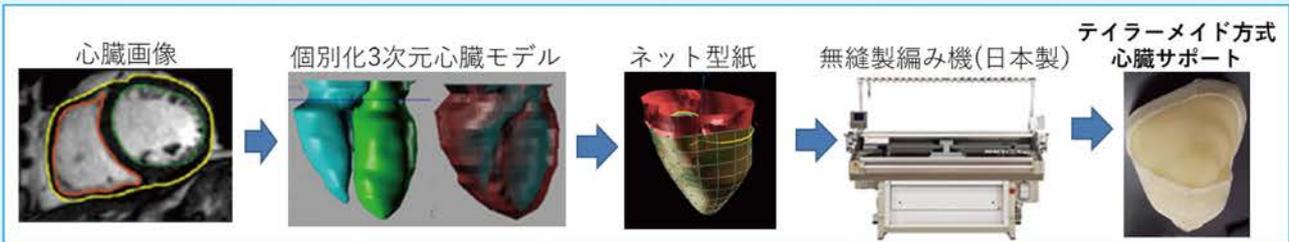
- 心不全を悪化させる進行性の心拡大をメッシュ状の袋で防止
- 心不全患者毎に心機能を最大化するように設計・製造
⇒ 術中の形状調整が不要=小切開、短時間の低侵襲手術
- 比較的低コストで多くの心不全患者に適用可能
- 自立した生活の維持(医療費の大幅削減)

心不全の悪化(=心臓リモデリング)と心臓形状矯正ネット治療時期・効果



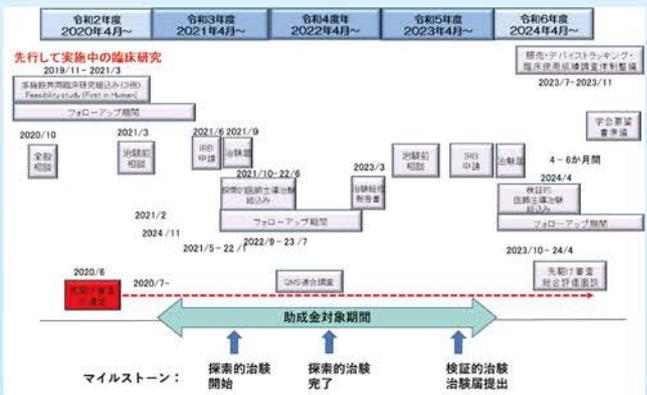
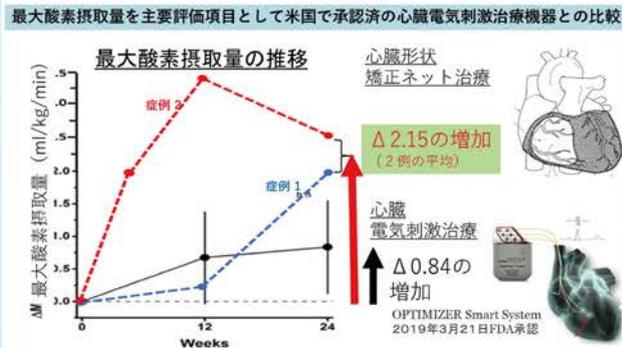
開発ステージ

- 臨床研究(First in Human 2例済、運動能改善)
- 探索的治験(令和3年予定)



先駆け審査指定制度の対象品目に選定(令和2年6月17日)

先行する臨床研究のデータ: 最大酸素摂取量が増加



連携を希望する企業の問い合わせ先

(株)iCorNet研究所 代表取締役 秋田 利明

〒464-0858 名古屋市千種区千種2-22-8 名古屋医工連携イキュベータ205号室
[TEL/FAX] 052-784-6075 [E-mail] takita@icor.net.jp

癌間質特性HER1/4の本質的制御による びまん性胃癌の革新的標的治療薬の開発

[研究開発代表者] 金沢医科大学 医学部 腫瘍内科学 教授 安本 和生

創薬標的分子の概要 (全体像)

予後不良の**びまん性胃癌**は、早期診断や臨床試験の実施が困難なため良い治療法がなかった。

- びまん性胃癌対象の臨床試験での検証はみられない。
- 胃癌の臨床試験ではHER2以外の単独標的はまだ開発中。

癌性腹水中には、**癌増殖促進物質**が多量に存在することが判明
びまん性胃癌特異的がん微小環境が存在することが判明

細胞増殖促進物質存在下の評価系で、びまん性胃癌の治療剤を探索 (マウスでも試験)

◆ **cMET阻害 + VEGFR阻害の同時阻害で顕著な抗腫瘍効果**
腹水減少、生存期間延長 (in vivo)

背景と着想

◆ びまん性胃癌とは

低分化腺癌からなる胃癌細胞が周囲結合組織内にびまん性に浸潤発育し、間質繊維芽細胞の高度な増生を特徴とする**スキルス胃癌**に代表される悪性の高い難治性の胃癌。**高率に悪性腹水を伴う癌性腹膜炎を発症**することもその特徴



- ▶ 進行性胃癌の50~60%をびまん性胃癌が占める (進行再発胃癌の50~60%は、癌性腹膜炎が占める事実とも一致)
- ▶ びまん性胃癌の特異的な性質により、いまだ有効な治療法がない

◆ 胃癌悪性腹水中には、多量の増殖因子が存在

Growth factors	Malignant ascites		Non-malignant ascites		【データ紹介】
	Mean	Range (pg/ml)	Mean	Range (pg/ml)	
CXCL12	4,667	2,530 - 7,320	1,958	1,408 - 2,443	HGFは間質細胞から産生され、びまん性胃癌細胞の増殖を促進(++++) (びまん性胃癌特異的な顕著な増殖) APは胃癌細胞自身から産生され、びまん性胃癌細胞の増殖促進(++++) (HGFは、AP産生誘導を10倍亢進)
EGF	< 4	< 4	< 4	< 4	
TGFα	< 4	< 4	< 4	< 4	
Amphiregulin	3,055	288 - 13,850	776	320 - 1,600	
HB-EGF	346	30 - 2,500	52	45 - 164	
HGF	1,450	470 - 2,630	800	550 - 960	

▶ びまん性胃癌は、非びまん性胃癌と分子機構 (微小環境) が異なる

◆ 免疫染色 (Met, HGF) びまん性胃癌原発巣では検出

	H.E.	cMET	HGF	Normal mucosa
Cancer cells		65% (21/33)	0%	
Fibroblasts		0%	91% (31/33)	

▶ びまん性胃癌のCAFでは、特異的にHGFが高産生

びまん性胃癌マウスモデル

ヒトびまん性胃癌細胞株は、ヌードマウス移植により腹水を伴う癌性腹膜炎を発症

ヒト癌性腹膜炎病態に類似 (下図参照)
本腹水癌モデル使用 (i.p.)



Cell line	Histological typing*	Primary tumor typing	MET amplification	Tumor formation s.c.	Peritoneal dissemination i.p.	Ascites
MKN45	por	Not diffuse	+	0/5	5/5	0/5
NUGC4	por/sign	Diffuse	-	0/5	5/5	5/5
GCIY	por/sign	Diffuse	-	5/5	5/5	5/5
GCR1	tub2	Not diffuse	-	0/5	0/5	0/5
MKN7	tub1	Not diffuse	-	0/5	0/5	0/5

- MET増幅胃癌細胞 (進行胃癌の2%) は、スキルス胃癌との関連が報告。
- por, poorly differentiated adenocarcinoma;
- sign, signet ring cell carcinoma;
- tub1, well differentiated adenocarcinoma;
- tub2, moderately differentiated adenocarcinoma.

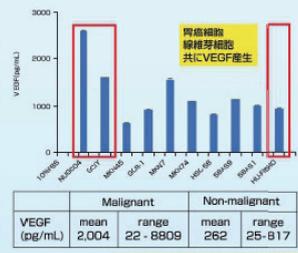
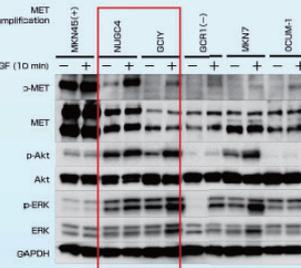
◆ 胃癌性腹膜炎形成・進展に MET/HGF&VEGFR/VEGFaxesの複合的関与

HGF (MET axis)

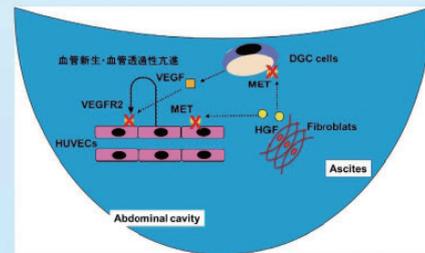
- Scatter factor
- びまん性胃癌CAF特異的産生誘導
- 臨床サンプルで、MET高発現
- HGF刺激で p-MET発現亢進
- びまん性胃癌特異的増殖 +++
- 癌性腹水中に高濃度存在

VEGF (VEGFR2 axis)

- 別名VDF:血管透過性亢進
- 胃癌細胞・線維芽細胞より発現誘導・癌性腹水中に高濃度存在
- HUVECsにVEGFR2発現誘導
- HUVECsにHGF刺激でp-MET発現亢進
- 抗VEGFR2抗体一定の臨床効果



◆ 治療スキーム



- びまん性胃癌特異的がん微小環境 (MET/HGF axis, HGF誘導性EGFRリガンド) 制御
- 血管内皮でのVEGFR2/METシグナル活性化の制御

ヒト類似腹水癌モデルで MET+VEGFRの併用での顕著な腹水減少と生存延長の確認

- ① HER1/4阻害は、線維芽細胞の増殖ばかりかびまん性胃癌細胞特異的EGFRリガンド増殖誘導をも著明に増殖抑制し (in vitro)、腹水癌形成に深く関与するHGF/cMet axisならびにVEGFR経路の3経路阻害による著明な抗腫瘍効果 (腹水減少と生存期間の延長) を有する (in vivo)。
⇒ PCT出願 (PCT/JP2019/044662)
- ② VEGFR2阻害+MET阻害の2経路同時阻害効果を有する経口マルチキナーゼ阻害薬 Cabozantinib, Golvatinibによる抗腫瘍効果発現
⇒ 特許出願 (特願2020-152536)

国立研究開発法人

日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名: 名古屋大学

検出困難とされる病原体を特定する NanoSuitイムノクロマトキットの開発

[研究開発代表者] 浜松医科大学 ナノスーツ開発研究部 特命研究教授 針山 孝彦、部長・准教授 河崎 秀陽

◆ 目的・背景

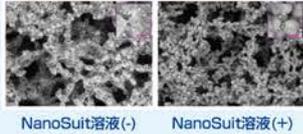
従来、イムノクロマトグラフィ (ICG) は迅速ではあるが、目視に頼る比色法は定性的で、PCR法に比べると相対的に感度が低いとされていた。一方、近年の SARS-CoV-2 の検出において、PCR法の感度は高いが精度が低く、かつ検査結果が出るまでに数時間かかることが問題となり、精度の高い結果を測定時間を短縮して得ることが大きな懸念となっている。本研究開発では、ICGにおいて抗原抗体反応物を検出するにあたり、補助液 (NanoSuit液) を適用して走査電子顕微鏡 (SEM) での観察を安定化することにより鮮明な画像を取得し、従来の比色法やPCR法に比べて高感度、定量的、かつ迅速な測定技術の提供を目的としている。

◆ 方法

- 100-300nm金・白金粒子を使用したインフルエンザウイルスイムノクロマトグラフィを使用。
- 225例のインフルエンザ感染疑いの鼻咽頭拭い液の浜松医科大学の臨床検体を使用。
- 3.5×10^4 TCID50/test を希釈系列を作成し、検出限界値を測定。
- 肉眼、デントメトリー、卓上電子顕微鏡で判定を行い、比較する。
- インフルエンザAに対してRT-PCRを行う。使用したprimerはFluA universal primers (forward primer: 5'-GACCRATCCTGTCACTCTGAC-3', reverse primer: 5'-AGGGCATTYTGACAAAACGCTCA-3', InfA probe: 5'-(FAM)TGCAGTCCTCGCTCACTGGGCACG(BHQ-1)-3)
- Tween 20 をベースにした改変ナノスーツ溶液をイムノクロマトグラフィに付ける (図1)。
- 10または15KVのBackscattered electron (BSE) modeで卓上SEM観察 (図2)
- テストラインとバックグラウンドの粒子数を測定 (図3) する。
- 粒子は、図4の矢印で示すように鮮明に観察できる。
- SEMのBSE modeで、電子線が反射することで図4の像を得ることができる (図5)。

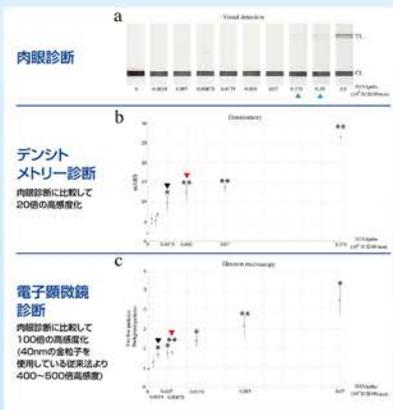
◆ 結果

図6: NanoSuit法付与の効果



サンプルキットの検体パッドに、NanoSuit溶液を適用せずそのNanoSuit溶液 (-) のままの状態をSEM観察 (左図) すると基板が影響するが、NanoSuit溶液を滴下した (右図) ものでは、基板が安定し、ナノサイズの粒子を観察・定量化できることが明らかになった。

図7: 検出限界値の比較



現行のICG法で用いられている肉眼診断に比べて、高感度なデントメトリー診断 (ハマホト) で肉眼に比べて20倍の感度を得ることができ、本法では100倍の感度を得られることがわかった。

図1: 原理の模式図

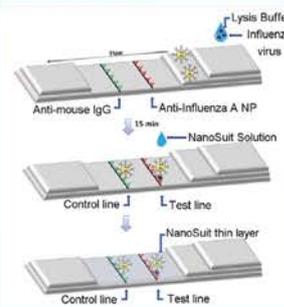


図2: 電子顕微鏡へのIC設置



図3: 電子顕微鏡でのIC観察位置

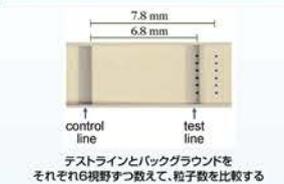


図4: 電子顕微鏡での金・白金粒子観察



図5: 電子顕微鏡による観察原理図

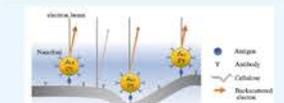
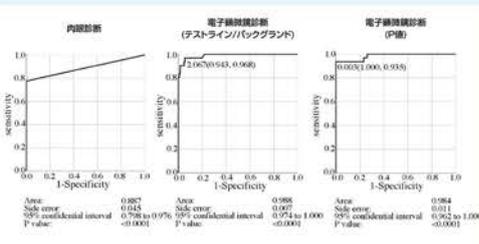
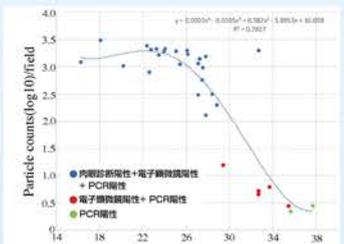


図8: 判定基準 (cut off 値) の決定



テストラインとバックグラウンドの比が2.067になる部分が最も感度、特異度が高くなるが、テストラインとバックグラウンドの差が $P < 0.003$ で有意になる基準だと偽陰性が高くなるため、こちらの判定基準を使用することとする。

図9: 肉眼・電子顕微鏡・PCRの陽性相関分布図



参考文献: [https://authors.elsevier.com/sd/article/S0731-7085\(21\)00036-4](https://authors.elsevier.com/sd/article/S0731-7085(21)00036-4)

表1: インフルエンザAに関してのPCR、及び肉眼診断と電子顕微鏡診断の比較

rRT-PCR	Ct値	肉眼診断		電子顕微鏡診断	
		感度	特異度	感度	特異度
Positive (n=31)	15 ≤ Ct < 22	100% (3/3)		100% (3/3)	
	22 ≤ Ct < 30	95.2% (20/21)		100% (21/21)	
	30 ≤ Ct ≤ 38	14.3% (1/7)		71.4% (5/7)	
	15 ≤ Ct ≤ 38	77.4% (24/31)		93.5% (29/33)	
Negative (n=194)	Ct > 38		100% (194/194)		100% (194/194)

rRT-PCRとの比較では、閾値 (Ct値) $30 \leq Ct \leq 38$ のウイルス量の少ない高感度部分において、肉眼による陽性判定では1/7 (14.3%)、電子顕微鏡による陽性判定では5/7 (71.4%)となり、圧倒的な高感度を達成している。

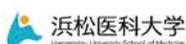
◆ 考察

NanoSuit_ICG法は、ICG法の中で世界最高レベルの感度を示す観察法となった。社会実装のためには、今後、粒子カウントのAI化や、専用電子顕微鏡の開発や、自動ステージング機能開発など、誰もが使える一般化が必要である。

◆ 結論

ナノスーツ・イムノクロマトグラフィ法は、COVID-19をはじめ多くの疾患への臨床診断への応用や健康チェッカーとして期待もてる技術である。

連携を希望する企業の問い合わせ先 浜松医科大学 産学連携・知財活用推進センター 特任助教 伊藤 悟 [TEL] 053-435-2681 [E-mail] itos@hama-med.ac.jp

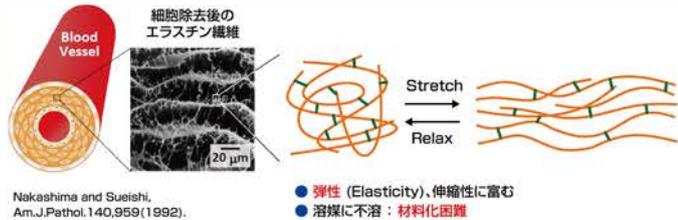
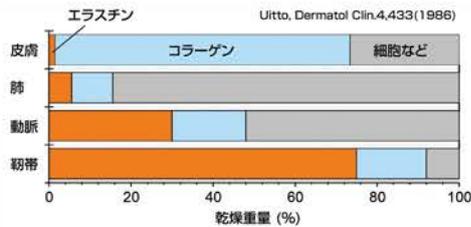


合成エラスチンを用いた 小口径再生型人工血管の創製と応用研究

[研究開発代表者] 名古屋大学 大学院工学研究科 教授 鳴瀧 彩絵

背景

エラスチン：生体組織の力学特性を司るタンパク質



合成エラスチン：エラスチンの特色を再現する組換タンパク質

エラスチンモノマー(トロボエラスチン)の配列

S

Glycine-rich ドメイン Proline-rich ドメイン 架橋ドメイン

↓ 要素配列の抽出

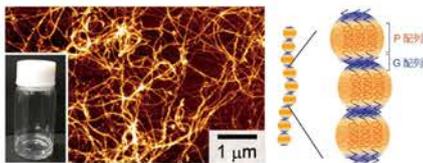
合成エラスチンGPG

MKL(VGGVG)₅LWLGGSC(LVPGVG)₁₂VPGFG(VPGVG)₂KL(VGGVG)₅LWLEH****H(Functional Motif)

G配列 β-sheet 形成 P配列 温度応答性・弾性 G配列 β-sheet 形成

Functional Motif	機能	文献
GPG1 なし		<i>Biomacromolecules</i> , 14, 1028-1034 (2013)
GPG2 KAAK	化学架橋点	<i>Chem. Lett.</i> , 44, 530-532 (2015)
GPG3 KAAKGRGDS	細胞接着性	<i>J. Biomed. Mater. Res. A</i> , 105, 2475-2484 (2017)
GPG4 KAAKREDV	内皮細胞接着性	特願 2019-200444, PCT/JP2020/041001

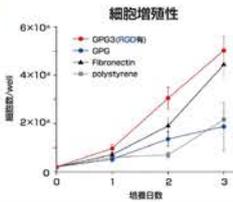
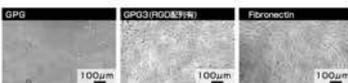
- 水中、37°Cに加温するとナノファイバーを形成
- 沈殿のないナノファイバー分散液 ⇒ 基材への塗布・他素材との混合が容易



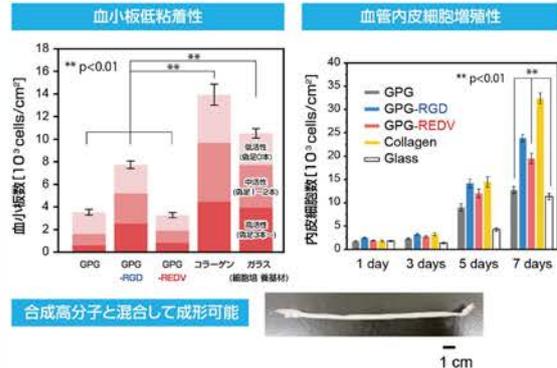
細胞親和性

細胞：マウス胎児由来線維芽細胞 (NIH/3T3)

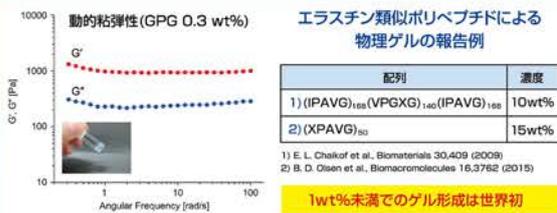
細胞初期接着 (24h)
1.0x10⁵ cells/well in 96 well plate



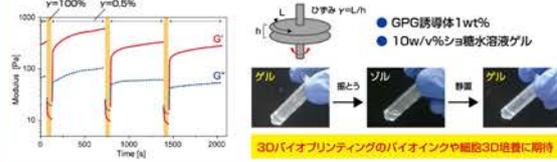
人工血管素材に適した生物学的特性



ハイドロゲル形成



ゲルのチクソトロピー性



連携を希望する企業の問い合わせ先

名古屋大学 学術研究・産学官連携推進本部 メディカルイノベーション推進室 主任リサーチャー・アドミニストレーター 坂口 菜叶子
[E-mail] tsurumi-miu@aip.nagoya-u.ac.jp

拠点名

京都大学

京都大学医学部附属病院

シーズ・ニーズマッチング

異分野融合型シーズの発掘と育成

実用化されたシーズおよび支援の実績1、2

直径1ミリ程度の超早期がん・神経変性などの生体微細病変のリアルタイム光バイオプシを可能とする、生体染色とレーザー顕微内視鏡を用いた迅速画像診断技術の開発

近距離無線技術を用いた微小肺癌術中標識デバイスの開発と上市

次世代の腫瘍溶解性ウイルス・免疫遺伝子治療の実用化への非臨床・臨床開発

バイオ3Dプリンタにより作製した三次元神経導管を用いた革新的末梢神経再生法の臨床開発

世界初のプロジェクションマッピング技術を応用した手術ガイドシステム
[Medical Imaging Projection System- MIPS (ミップス)]

偽エクソン化抑制化合物による心ファブリー病の根治・予防を可能とする治療薬の創製

人工コラーゲン様ポリペプチドを用いた黄斑円孔治療用デバイス開発



シーズ・ニーズマッチング

京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 医療開発部

医療機器開発企業

- ・自社開発製品に対する医療現場での医療従事者による使用に関する調査
- ・製品に関するニーズ調査

ベンチャー企業

- ・臨床ニーズ調査
- ・製品に関するニーズ調査

異分野からの研究者

- ・特に小児において、XX治療のニーズがあるのか、また、現在の問題点は何なのか？
- ・ヒトのXX治療における自然免疫系のかかわりの実情（分子生物学的メカニズム）
- ・自身が持つ技術をXX治療に活用したいが、ニーズがあるか？

外科系

整形外科	耳鼻咽喉科・頭頸部外科
肝胆膵・移植外科	精神科神経科
消化管外科	歯科口腔外科
乳腺外科	放射線治療科
小児外科	放射線診断科
脳神経外科	麻酔科（集中治療部）
眼科	形成外科
産科婦人科	心臓血管外科
小児科	呼吸器外科
皮膚科	リハビリテーション科
泌尿器科	病理診断科

内科系

血液内科	初期診療・救急科
糖尿病・内分泌・栄養内科	神経内科
循環器内科	腎臓内科
消化器内科	腫瘍内科
呼吸器内科	緩和医療科
免疫・膠原病内科	

シーズ

アカデミアとの医療開発を目指す企業・研究者

ニーズ

最先端の医療・研究を実施する医師



マッチング

新たな視点を導入し成果を最大化



● 連携先の探索

- ・臨床ニーズからの情報
- ・URAを通じた紹介
- ・研究者データベース
- ・科研費データベース
- ・登録シーズからの情報



● 研究者間の共同研究

レベル1	意見を述べる ・ニーズに関するアイデア ・実臨床での治療・診断に関する情報
レベル2	基礎研究に協力 ・細胞や動物を使用した実験
レベル3	ヒト検体を提供 ・診断薬 ・ニーズの選択や確認
レベル4	公的研究費を分担／代表で申請する

● 交流会・マッチング会

HIDEP

2018年：14回
2019年：22回
2020年：12回

● 学術指導・臨床現場見学

- ・要望に基づき、各診療科と調整
- ・見積・契約締結
- ・見学前手続き
- ・見学・学術指導
- ・報告書

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
次世代医療機器
連携拠点整備等事業



異分野融合型シーズの発掘と育成

京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 医療開発部

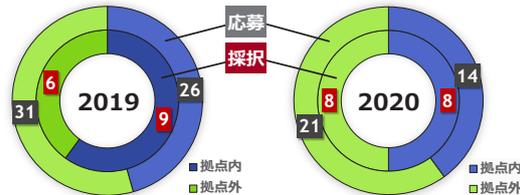


異分野 (医歯薬以外)

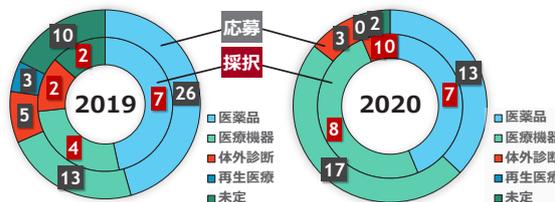
- 京都大学
 - 工学研究科
 - 農学研究科
 - 化学研究所
 - 防災研究所
 - ウイルス・再生医学研究所
 - 白眉センター
 - 情報学研究科
 - 理学研究科
 - 生命科学研究所
 - iPS細胞研究所
- 医学部を持たない大学
 - 同志社大学
 - 立命館大学
 - 京都薬科大学
 - 京都工芸繊維大学
 - 奈良先端科学技術大学院大学
 - 大阪府立大学
 - 静岡県立大学
 - 石川県立大学
 - 北陸先端科学技術大学院大学
 - 同志社女子大学
 - 京都府立大学
 - 京都産業大学
 - 福井県立大学
 - 金沢工業大学
- 医学部を持つ総合大学
 - 大阪市立大学
 - 福井大学
 - 富山大学
 - 岡山大学
 - 島根大学
 - 香川大学
 - 佐賀大学
 - 熊本大学
 - 宮崎大学
 - 琉球大学
 - 三重大学
 - 金沢大学
 - 岐阜大学
 - 鳥取大学
 - 山口大学
 - 徳島大学
 - 大分大学
 - 長崎大学
 - 鹿児島大学

応募・採択結果

● 拠点内外の応募・採択数



● 申請区別の応募・採択数



パラレルキャリアプログラム

採択された研究者を対象とした
マネジメント+ワークショップ

個別面談

- ・2020年4月～5月に実施
- ・各研究課題に対して1時間～2時間
- ・フォーマットに沿って研究内容を説明
- ・PM+コンサルタントでディスカッション

セミナー

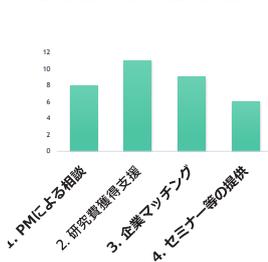
日時	内容
2020/7/20	TCR/BCRレパトア解析に関する技術紹介
2020/8/21	知財に関する講義とオンラインワークショップ
2020/10/7	再生医療等製品の開発会社による、アカデミア研究からの開発の講演
2020/10/21	異分野からの抗体作製技術を病院・医学研究科に紹介

マッチング

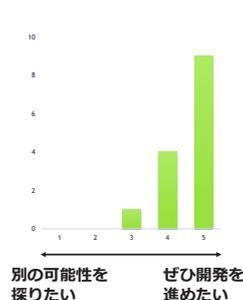
- ・工学研究科 / 立命館大学 → 外科
- ・工学研究科 → 病院ICT / 医学研究科
- ・工学研究科 → 血液腫瘍内科

研究者からのフィードバック (2020/11 アンケート)

● 今後の支援として京大拠点に求めるもの (複数回答)



● 今後の開発についての意欲



< PMによる相談 / 研究費獲得支援 >

- ✓ 面談は大変効果的だった
- ✓ PMとの相談について非常に有益だった
- ✓ 企業や製薬をバックグラウンドとしている方と話し、上市するために必要な知識が得られた
- ✓ この材料がより医療分野へ応用できるように親身になって相談に乗っていただいた
- ✓ 研究の進め方、知財戦略などたくさんのアドバイスをいただき大変感謝している

< セミナー等の提供 >

- ✓ 特許に関するセミナーは知識が得られてよかった
- ✓ 医療の考え方やセミナーを多数紹介していただいたのは非常にありがたかった
- ✓ 知財レクチャーなども知識のアップデート確認に有用だった



京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 医療開発部

E-mail : kucnslt@kuhp.kyoto-u.ac.jp URL : www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/





実用化されたシーズおよび支援の実績-①

京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 医療開発部

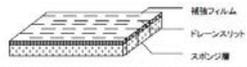
シーズ番号	TR-6
研究課題名	全身性脂肪萎縮症に対するレプチン補償療法の開発
開発責任者	中尾 一和 教授 (現: 名誉教授) 京都大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科
一般的名称	注射用メトレレプチン (遺伝子組換え)
販売名	メトレレプチン 皮下注用11.25mg「シオノギ」
開発企業	塩野義製薬株式会社
対象疾患	脂肪萎縮症
承認日	2013年3月
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、モニタリング、CRC、治験薬管理、GCP適応性調査対応、等



シーズ番号	TR-10
研究課題名	生体活性チタン材料を用いた新規運動器再建デバイスの開発
開発責任者	藤林 俊介 助教 (現: 特定教授) 京都大学医学部附属病院 整形外科
一般的名称	脊椎ケージ
販売名	X-TAL アルカリポーラススパーサー
クラス分類	クラスⅢ
開発企業	大阪冶金興業株式会社
対象疾患	腰椎 (L1~L5) の前方側方からの固定術の適用が必要な患者
承認日	2018年3月
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、試験機器管理、等



シーズ番号	TR-11
研究課題名	難治性潰瘍を対象とした新規医療基材と線維芽細胞増殖因子との併用による創傷治療の安全性及び有効性に関する探索的臨床試験
開発責任者	鈴木 茂彦 教授 京都大学医学部附属病院 形成外科 (現: 京都大学名誉教授、浜松ろうさい病院 院長)
一般的名称	コラーゲン使用人工皮膚
販売名	ベルナック Gプラス®
クラス分類	クラスⅢ
開発企業	グンゼ株式会社
対象疾患	全層皮膚欠損創
承認日	2018年4月
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、モニタリング、CRC、治験機器管理、GCP適応性調査対応、等



シーズ番号	B-16
研究課題名	RFIDマイクロチップを用いた微小がん標識・手術ナビゲーションシステムの開発
開発責任者	佐藤 寿彦 准教授 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター (現: 福岡大学医学部 呼吸器外科 准教授)
一般的名称	埋め込み型病変識別マーカ
販売名	シュアファインド
クラス分類	クラスⅢ
開発企業	株式会社ホギメディカル
対象疾患	肺がん
承認日	2018年12月
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、等



シーズ番号	B-26
研究課題名	近赤外発光を用いたリアルタイム臓器投影システムの構築
開発責任者	瀬尾 智 講師 京都大学医学部附属病院 肝胆臓・移植外科
一般的名称	ICG蛍光観察装置
販売名	MIPS手術支援装置
クラス分類	クラスⅡ
開発企業	三鷹光器株式会社
対象疾患	消化器疾患における外科手術 (肝切除など)、センチネルリンパ節の同定
承認日	2019年11月
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、等



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



実用化されたシーズおよび支援の実績-②

京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 医療開発部

シーズ番号	C-2		
研究課題名	食道がん化学放射線療法後の局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム及び半導体レーザーを用いた光線力学的療法の多施設型医師主導治験		
開発責任者	武藤 学 教授 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座		
一般的名称	注射用タラポルフィンナトリウム	単回使用PDT半導体レーザー用プローブ	PDT半導体レーザー
販売名	注射用レザフィリン®100mg 	EC-PDTプローブ 	PDレーザー 
クラス分類	-	クラスⅢ	
開発企業	Meiji Seika ファルマ株式会社 / パナソニック ヘルスケア株式会社		
対象疾患	化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌		
承認日	2015年5月		
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、スタディマネジメント、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、モニタリング、CRC、治験薬・治験機器管理、GCP適応性調査対応、等		

シーズ番号	C-4		
研究課題名	咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術の安全性・有効性に関する多施設臨床試験		
開発責任者	伊藤 壽一 教授 梶谷 一郎 講師 京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 京都大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 (現：京都大学名誉教授、滋賀県立総合病院研究所 所長) (現：藤田医科大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授)		
一般的名称	手術用ロボット手術ユニット		
販売名	① da Vinci サージカルシステム / ② da Vinci Si サージカルシステム		
クラス分類	クラスⅢ		
開発企業	インテュイティブサージカル合同会社 		
対象疾患	咽喉頭癌		
承認日	2018年8月		
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、スタディマネジメント、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、モニタリング、試験機器管理、等		

シーズ番号	C-5	
研究課題名	重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズCS-100の臨床試験	
開発責任者	外園 千恵 教授 京都府立医科大学 眼科学教室	
一般的名称	輪部支持型角膜形状異常常用コンタクトレンズ	
販売名	サンコンKyoto-CS 	
クラス分類	クラスⅢ	
開発企業	株式会社サンコンタクトレンズ	
対象疾患	スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症	
承認日	2016年2月	
拠点の支援	開発・薬事戦略、スタディマネジメント、文書作成支援、CRC、GCP適応性調査対応、等	

シーズ番号	C-11	
研究課題名	HER2陽性乳癌におけるペルツスマブとトラスツスマブエムタンシンを用いた術前療法の検討 (ランダム化第Ⅱ相試験)	
開発責任者	戸井 雅和 教授 京都大学大学院医学研究科 乳腺外科学	
一般的名称	ペルツスマブ (遺伝子組換え)	
販売名	パージェタ点滴静注 420mg/14mL	
開発企業	中外製薬株式会社 	
対象疾患	HER2陽性の早期乳癌	
承認日	2018年10月	
拠点の支援	スタディマネジメント、文書作成支援、統計解析、CRC、治験薬管理、GCP適応性調査対応、等	



京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 医療開発部

E-mail : kucnslt@kuhp.kyoto-u.ac.jp URL : www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/





直径1ミリ程度の超早期がん・神経変性などの生体微細病変のリアルタイム光バイオプシを可能とする、生体染色とレーザー顕微内視鏡を用いた迅速画像診断技術の開発

三重大学大学院医学系研究科 個別化がん免疫治療学 教授 溝口 明

研究の概要

現在我が国では、国民の2人に1人ががんになり、3人に1人ががんで亡くなっている。がんの根治率の向上には、がんの早期発見が鍵とされているが、現行の内視鏡検査でヒトの目で探索する場合、直径1センチの早期がんを見つけるのが限界であり、実際には直径2センチ以上の進行がんで見つかることも多い。そこで私共は、クルクミン、赤色106号などの可食性色素による粘膜細胞の生体染色とレーザー顕微内視鏡による生体内部の細胞構造の断面画像化を統合し、直径1ミリ程度の超早期がんの網羅的検出・病理診断・排除を可能とする次世代レーザー内視鏡技術を開発している。この方法では、ソフトウェア・AIと連携すれば、全消化管粘膜細胞構造のデジタルパノラマ画像化による陰窩構造の分布規則性解析に基づき、超早期がんの網羅的自動探索・検出が可能となる。現在、生体染色剤のGMP製造・医療診断薬化とレーザー顕微内視鏡の開発を行っており、10年以内に消化管のがんで人々が死なない社会の実現を目指している。さらに最近、本技術で、アウエルバハ神経叢、味覚、嗅覚、視覚の感覚受容神経細胞や膵ランゲルハンス島の内分泌細胞、リンパ節の免疫細胞および、骨格筋細胞など全身の主要臓器のin vivoイメージングが可能となり、病変の光バイオプシ診断が可能となった。

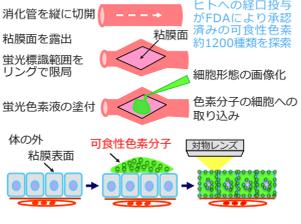
方法: レーザー顕微鏡と可食性色素による生体染色

● 共焦点レーザー: 表面から 50µm内部まで
● 多光子レーザー: 表面から500µm内部まで

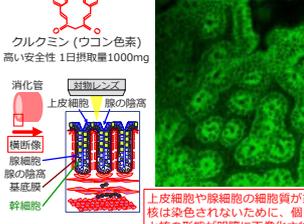
生体内の細胞の形態と動きを生きたままの状態を観察できるので、【解剖学→生理学→病理学→外科学・内科学】をつなぐ顕微鏡。

患者様の細胞を、如何にして安全に蛍光標識するか?
可食性色素の局所塗布による生体染色法を開発

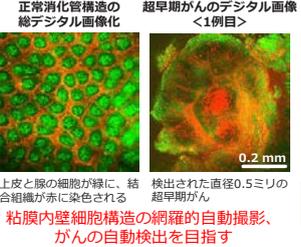
レーザー顕微鏡によるリアルタイム光バイオプシを可能とする可食性色素による生体染色



クルクミン生体染色とレーザー顕微鏡画像化



多重生体染色とレーザー顕微鏡を用いた消化管構造の総デジタル画像化と超早期がんの網羅的検出



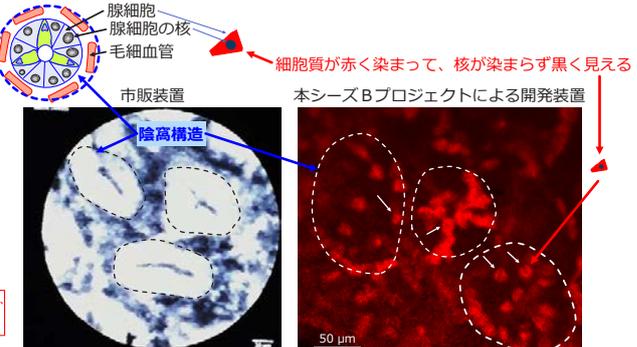
生体内消化管粘膜細胞・組織構造の総デジタルパノラママッピング再構築と超早期がんの網羅的検出



世界最高分解能の共焦点レーザー顕微内視鏡の作製

当初計画のガラス製の光ファイバーに加え、シリカ製の光ファイバーの検討も行ない、先端対物レンズとして色収差補正機能付きの小型レンズ(倍率2倍と5倍)を入手して上記の光ファイバー束と先端対物レンズを微細加工で最適化した。その結果、分解能0.7-1.6ミクロンの世界最高分解能のプロープ型共焦点レーザー顕微内視鏡を完成できた。これにより、世界初、マウス大腸の生体染色で個々の細胞と核の形態が可視化できた。

プロープ型共焦点レーザー顕微内視鏡の世界最高分解能の達成



画像例	機種名称	可視化範囲	がん検出能	病理診断	がん自動探索
	通常HE染色 光学顕微鏡	粘膜表面から 深さ約20ミリ	直径0.2ミリ以上	可能	不可能
	通常内視鏡	粘膜表面	直径10ミリ以上	不可能	不可能
	拡大内視鏡・ NBI	粘膜表面 細胞核可視化用特殊 レンズによる染色	直径10ミリ以上	最表面の 病変のみ可能	不可能
	マウナケア社 共焦点レーザー 顕微内視鏡	粘膜表面～ 約50 µm内部 (蛍光光静注)	細胞核は クリアに見えない 静止画像が 撮影できない	細胞異形の 判断は 不可能	不可能
	三重大 共焦点レーザー 顕微内視鏡 (軟性鏡完成)	粘膜表面～ 約50 µm内部 (可食性染色剤 の局所塗布)	直径0.5ミリ以上 粘膜表面～ 約50 µm内部の 細胞核が見える	最表面の 病変のみ 可能	可能性小 本提案
	三重大 多光子レーザー 顕微内視鏡 (硬性鏡完成)	粘膜表面～ 約500 µm内部 (可食性染色剤 の局所塗布)	直径0.2ミリ以上 粘膜表面～ 約500 µm内部の 細胞が見える	表面から 0.5ミリ内部 まで可能	可能性大 レーザー蒸散 による治療も 可能性大

知財と展開

＜三重大学からの単独の特許申請を完了＞

- ① 生体染色剤の開発: クルクミンで超早期がんのリアルタイム光バイオプシ
知財1: 多光子レーザー顕微鏡で直径1ミリのがん検出病理診断可能
WO2014/157703(2014/3/28) → 2018年: 日本、欧州、中国で承認済み
- ② 見落とし無しのがん検出法の開発: ロボット撮影、がんの自動検出
知財2: 多光子および共焦点レーザーでデジタルパノラマ画像化
WO2017/146184(2017/2/23) → 2018年: 日本で特許成立済み
- ③ がん関連遺伝子シグナルの可視化: がんの分子生物学的特徴判別
知財3: がん関連遺伝子シグナルの内視鏡的イメージング
WO2017/200066(2017/5/18) → JSTから各国移行費用(米) 支援
- ④ 外科医の夢の実現: 手術中、切る前に、切りたい部位の病理診断可能
知財4: 完全排除したいがんと温存したい神経・血管を同時画像化
WO2019/107370(2017/11/28)
- ⑤ 神経組織と血管の同時可視化: 脳や網膜を含む神経組織一般の可視化
知財5: ヒルシュブルグ病、網膜芽細胞腫、膵臓芽細胞腫の診断可能
PCT/JP2020/020721(2019/5/27)

共同研究者の皆様へ感謝します



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



近距離無線技術を用いた微小肺癌術中標識デバイスの開発と上市

福岡大学医学部外科学講座 呼吸器・乳腺内分泌・小児外科 准教授 佐藤 寿彦
 京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科学 教授 伊達 洋至、助教 豊 洋次郎

研究の概要

胃や大腸の早期癌は内視鏡的粘膜切除術で根治が期待でき、標準治療となっている。肺の微小かつ低悪性度の肺癌に対しても限局的な部分切除で根治が期待できることが示されているが、手術中に大きく変形する肺は正確に病変の位置を特定することが困難である。われわれは手術前に近距離無線技術 (RFID) を応用したデバイス (以下RFIDタグ) をもちいて肺の微小癌を標識、手術中に正確な切除を可能とするシステムの開発に取り組んできた。2018年7月に国内承認、2019年9月上市・臨床使用を開始している。

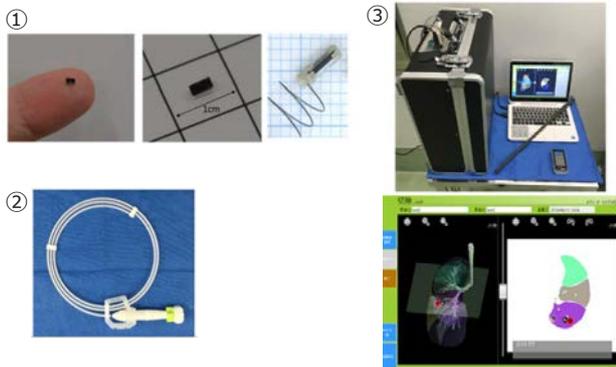
対象疾患

手術中に部位の特定が困難である微小な早期肺癌

開発体制



システム構成



- ・手術前にRFIDタグ①をデリバリーシステム②をもちいて、経気管支的に目標病変近傍へ留置する
- ・手術中にアンテナ③を胸腔内へ挿入し目標へ近づけると、音および画像でタグの位置が確認できる④

研究成果

論文発表

- ・ Kojima F. Sato T. et al. A novel surgical marking system for small peripheral lung nodules based on radio frequency identification technology: Feasibility study in a canine model. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Apr;147(4):1384-9.[IF 4.446]
- ・ Kojima F. Sato T. et al. Development of a novel marking system for laparoscopic gastrectomy using endoclips with radio frequency identification tags: feasibility study in a canine model. Surg Endosc. 2014 Sep;28(9):2752-9.[IF 3.747]
- ・ Yutaka Y. Sato T. et al. Localizing small lung lesions in video-assisted thoracoscopic surgery via radiofrequency identification marking. Surg Endosc. 2017 Aug;31(8):3353-3362[IF 3.747]
- ・ Yutaka Y. Sato T. et al. Three-dimensional Navigation for Thoracoscopic Sublobar Resection Using a Novel Wireless Marking System. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2018;30(2):230-237
- ・ Takahata H. Kojima F. et al. Thoracoscopic surgery support system using passive RFID marker. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2012;2012:183-6
- ・ Takahata Hiromi, Minoru Okada, et al. RFID tag system for specifying locations of tumors inside a body, The 50th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, p2-1-6 p.i-61, 2011
- ・ Takahata Hiromi, Minoru Okada, et al. RFID tag system for endoscope navigation, Proceedings of The 26th Symposium on Biological and Physiological Engineering 2011
- ・ 高畑裕美, 小島史嗣, 杉浦忠男, 岡田実, 佐藤寿彦, 角田茂, 中村達雄, 伊達洋至, 大城理. RFIDを用いた消化管用クリップの位置特定～食道における検討～日本コンピュータ外科学会誌 2014;15(4):329-337

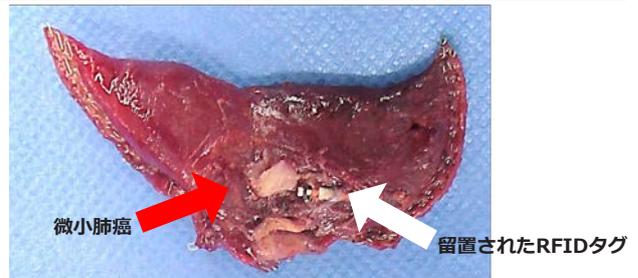
関連知財

- ・ 既出願特許: 2件
- ・ 新規出願特許: 読み取り装置のアンテナ (特願2016-181789)

承認・市販

- 2018年 12月 高度管理医療機器として薬事承認
- 2019年 9月 京都大学医学部附属病院にて臨床使用を開始
- 2019年 10月 発売

臨床使用



京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 医療開発部
 E-mail : kucnslt@kuhp.kyoto-u.ac.jp URL : www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/





次世代の腫瘍溶解性ウイルス・免疫遺伝子治療の実用化への非臨床・臨床開発

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 遺伝子治療・再生医学分野
教授 小賤 健一郎

研究の概要

欧米承認で世界的に開発・実用化が期待される腫瘍溶解性ウイルス (OV) の分野で、我々はまず次世代OVを効率的に開発できるプラットフォーム技術 (多因子制御の増殖型アデノウイルス: m-CRA) を独自開発した。第一弾医薬として開発したSurvivin反応性m-CRA (Surv.m-CRA-1) は、競合・従来技術に対して種々の優位性を示した。グローバル承認も視野に入れたGMP製造、非臨床試験、規制対応を行い、標準治療無効の骨軟部肉腫へのFirst-In-Humanの医師主導治験で、ヒトでも有望な結果 (安全性と競合技術を凌駕する治療効果) を確認し、骨腫瘍への承認申請への次相の治験を開始し、肺癌へは第I/II相試験で第II相を進行中である。さらに局所治療で全身性抗腫瘍免疫を効率よく誘導して転移がんも治療でき、安全性と治療効果で競合技術を凌駕する、免疫遺伝子搭載のSurv.m-CRA-2の製剤製造と非臨床試験も実施中である。独自開発のプラットフォームm-CRA技術に加え、治験までのノウハウを兼ね備える我々は、競合OVだけでなく、免疫チェックポイント阻害剤を凌ぐ革新的ながん免疫遺伝子・ウイルス治療を、本邦で次々と開発から実用化まで進めることが可能である。

試験物

- 再生医療等製品 (遺伝子治療製品)
 - ・Surv.m-CRA-1: 腫瘍溶解性ウイルス
 - ・Surv.m-CRA-2: 免疫遺伝子搭載の腫瘍溶解性ウイルス
 - ・その他に複数の次世代OV (腫瘍溶解性・免疫治療): 独自のm-CRAプラットフォーム技術で研究開発、特許取得

研究成果

独自開発のm-CRAプラットフォーム技術で、候補OVのハイスルーブット作製・解析 (本研究者のみ可能) で、最高性能を示したSurv.m-CRAを同定・開発

- よって基礎研究の成果が臨床試験でも再現!
- Best-in-Class (本分野で最高性能の) 医薬品へ

優位性

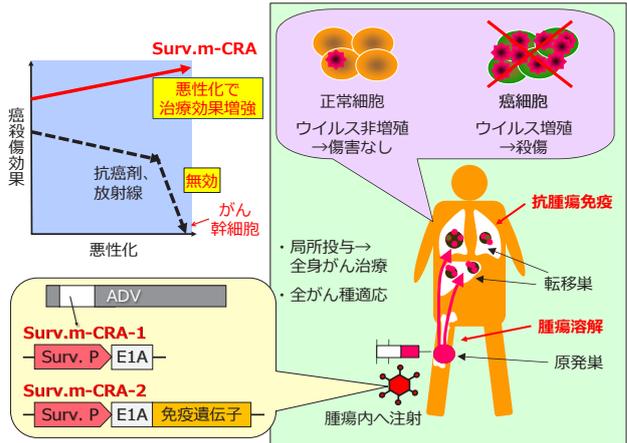
- 既存技術 (治療法・薬) への優位性
 - 1) 標準治療無効例を含む全がん種へ強力な治療効果 (既存治療無効のがん幹細胞も強力に治療)
 - 2) 浸潤・転移性がんも治療
 - 3) 極めて高い安全性 (Surv.m-CRA-1はヒトでも実証)
- 競合技術 (他のOV、革新がん治療薬一般) への優位性
 - 1) 強力な治療効果: 基礎研究での「競合技術を凌ぐ性能」がヒトの治験でも実証
 - 2) 極めて高いがん特異性・安全性: ヒト治験で重篤な有害事象無し
 - 3) 次世代・高性能OVを、ハイスルーブット開発する唯一のm-CRAプラットフォーム技術で、医薬品開発:
 - ①Best-in-Class医薬品
 - ②優れた医薬品を効率的かつ継続的に開発可能 (高い将来性)
 - 4) 免疫チェックポイント阻害剤との高い相乗効果

開発のロードマップ

- Surv.m-CRA-1
骨軟部肉腫等への医師主導治験第I相を終了 (有望な結果)
 - ①肉腫への早期承認 (再生医療等製品) を目指した第II相試験を開始
 - ②肺癌への第II相試験進行中
- Surv.m-CRA-2
非臨床開発中 (→治験へ)
- 新規m-CRA (画期的な次世代OV免疫治療)
新規免疫誘導システムを搭載した革新的なm-CRAシーズを次々と研究開発中

対象疾患 (用途・適応症)

- 全癌種
難治性あるいは転移性がんの治療 (安全な局所投与で「全身」に治療効果)
 - ・Surv.m-CRA-1: 標準治療無効の難治性がんの消失 (安全性が極めて高い)
 - ・Surv.m-CRA-2: 予後不良がんの転移・浸潤巣を効果的に治療



関連知財・論文

- 特許:
 - 1) 特許第5574284号、US 8,142,770 B2、US 8,709,812
 - 2) 特許第4478775号、US 8,034,589 B2、EP 1662004

* その他にも複数の特許有り * 特許調査済み
- 文献:
 - ・プラットフォーム技術
 - 1) Gene Ther 12:1385-1393, 2005
 - ・Surv.m-CRA医薬品の性能等
 - 2) Cancer Res 65:5284-5291, 2005
 - 3) Cancer Gene Ther 18 (10):724-33, 2011
 - 4) J Transl Med 12:27.doi:10.1186/1479-5876-12-27, 2014
 - 5) Mol Ther Methods Clin Dev. 2, 15026; doi:10.1038, 2015 (Featured article)
 - 6) BMC Cancer 19:516, 2019

企業連携

- 以下の企業を募集中
- ・製薬会社: 技術導出 (あるいは共同開発)
 - ・VC: 創薬ベンチャー起業化への投資

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



末梢神経損傷を対象とした三次元神経導管移植による安全性と有効性を検討する医師主導治験

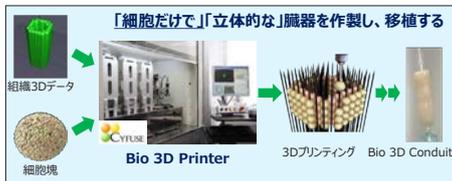
京都大学医学部附属病院 リハビリテーション科
准教授 池口 良輔

研究の概要

自分の意志で手を動かすことができず、しびれや痛みで苦痛を抱えている末梢神経損傷患者は世界で数千万人以上存在している。手指先端部に末梢神経損傷を受傷する患者は、交通事故に遭遇する患者の約5分の1、工場勤務の作業員など職業災害の受傷例に多く見られ職業復帰できない受傷例が、国内外では年間数〜数十万症例発生している。現時点でのスタンダード療法は「自家神経移植」であるが、健康な神経が犠牲となり神経採取部の知覚障害を残すことや、採取できる長さに限度があるため、必ずしも最良の治療法とはいえない。この問題を回避するために人工神経の開発も進んでいるが、人工材料の導管構造では神経再生の回復率は低く、実用化は進んでいない。我々は、細胞のみから構成される三次元神経導管を用いた非臨床Proof of conceptを獲得し、令和2年度より「末梢神経損傷を対象とした三次元神経導管移植による安全性と有効性を検討する医師主導治験」を開始した。

試験物

サイフューズ社が開発した「立体組織製造装置 (Bio 3D Printer: Regenova (特許第5931310号))」の技術を用いて、細胞のみから成る三次元神経導管 (Bio 3D conduit) を作製する。



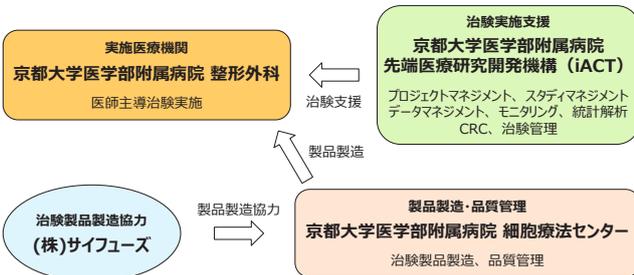
対象疾患

直接の縫合ができない手関節遠位の末梢神経損傷
<選択基準>

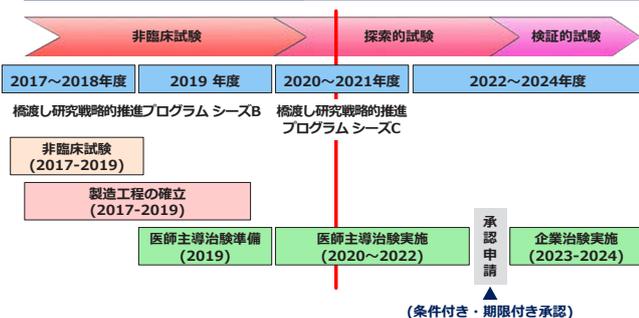
- ・ 外傷等による末梢神経断裂・欠損部位が手関節遠位にあるもの
- ・ 断裂した末梢神経の支配領域において感覚機能検査の結果が全て「不良」であるもの
- ・ 受傷日より6か月以内であるもの
- ・ 人工神経移植、および自家神経移植を希望しないもの
- ・ 同意取得時の年齢が20歳以上60歳以下の男女
- ・ 本治験への参加について、被験者本人から文書により同意が得られているもの



治験実施体制



開発のロードマップ



プレスリリース

バイオ3Dプリンタを用いた神経再生技術の開発に成功
- 末梢神経損傷に対する三次元神経導管の医師主導治験を開始



- 2020年11月25日プレスリリース
- ・ 京都新聞 (11月26日 30面)
 - ・ 産経新聞 (11月27日 22面)
 - ・ 毎日新聞 (11月28日 29面)
 - ・ 読売新聞 (11月27日夕刊 10面)

京都大学ホームページ

・ <https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2021-01-15-0>

関連知財・論文

- ①Yurie H, Ikeguchi R, Aoyama T, Kaizawa Y, Tajino J, Ito A, Ohta S, Oda H, Takeuchi H, Akieda S, Tsuji M, Nakayama K, Matsuda S. The efficacy of a scaffold-free Bio 3D conduit developed from human fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve model. PLOS ONE. 2017;12(2):e0171448
- ②Mitsuzawa S, Ikeguchi R, Aoyama T, Takeuchi H, Yurie H, Oda H, Ohta S, Ushimaru M, Ito T, Tanaka M, Kunitomi Y, Tsuji M, Akieda S, Nakayama K, Matsuda S. The efficacy of a scaffold-free Bio 3D conduit developed from autologous dermal fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a canine ulnar nerve injury model: A preclinical proof-of-concept study. Cell Transplant. 2019;28(9-10):1231-1241.

企業連携

株式会社サイフューズ



京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 医療開発部

E-mail : kucnslt@kuhp.kyoto-u.ac.jp URL : www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/





世界初のプロジェクションマッピング技術を応用した手術ガイドシステム

「-Medical Imaging Projection System- MIPS (ミップス)」

京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科
講師 瀬尾 智

研究の概要

近年、近赤外蛍光イメージングは簡便性と低侵襲性から外科領域において臨床応用が広がっている。しかし、最大の欠点の一つは、外科医が近赤外蛍光画像を術野ではなく外付けのモニターでしか確認できないことであり、術中診断機器として操作性と持続使用に課題があった。我々は蛍光色素インドシアニングリーンを用いた蛍光ガイド手術にプロジェクションマッピングの技術を組み合わせた新システム「Medical Imaging Projection System (MIPS)」をパナソニック株式会社、三鷹光器株式会社と共に産学共同研究プロジェクトで開発した。これまで肝切除は肝表面の境界線以外に殆ど目印のない中で手術を行ってきたが、本機器により切除域と温存域の境界線が肝表面だけでなく肝実質切離中も持続的に投影され、その境界線に沿って切離することで正確な切離面が開始から終了までガイドされた状態で手術を完遂しえる可能性が示された。肝切除におけるリアルタイムナビゲーションがより安全で正確な肝切除を実現し、肝がんの予後向上が期待される。



MIPSの外観



MIPSを使用した肝切除の手術風景

MIPSは2019年11月20日に「一般名称：ICG蛍光観察装置」としてクラスII医療機器製造販売承認を取得
(承認番号:30100BZX00214000)



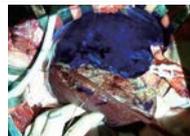
開発の背景/優位性

近赤外蛍光イメージングは有用とされるが、ハンドヘルド型カメラの従来法では、①モニターに映る蛍光画像を見るために術野とモニターの間で頻回の視線移動が必要である点、②無影灯に含まれる白色光の干渉除去のために、観察時の無影灯の消灯が必要である点、③ハンドヘルドカメラ使用時の手ブレ、ならびに撮影者の配置を要する点という、大きく3つの問題点があった。本機器は既存のカメラで撮像した画像をプロジェクションマッピング技術によって直接患者の臓器に投影するシステムである(プロジェクションマッピングの投影遅延時間は0.2秒以内、投影のスレは±2mm以下)。本機器により上記の問題点が解決され、これまで間欠的な使用しかできなかった近赤外蛍光イメージングの持続的な使用が可能となり、継続して蛍光画像を呈示することで正確な手術を実現できる。



臨床応用①

担癌グリソン領域を切除する系統的肝切除は肝細胞癌の根治的な術式として推奨されており、また腫瘍の位置や個数によっては転移性肝腫瘍においても系統的肝切除が選択される。系統的肝切除を行う際に新規医療機器MIPSを用いることで、切除域と温存域の境界線が肝表面だけでなく肝実質切離中も持続的に投影され、その境界線に沿って切離することが可能となる。

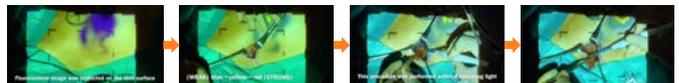


MIPSにより投影された蛍光画像が示す切除側と温存側の境界線

臨床応用②

乳がんセンチネルリンパ節生検 (SLNB) におけるMIPSの有用性を探索する臨床試験を実施した。

- ・2016年3月～2017年11月
- ・59手技 (56症例)
- ・同定率：100% (95% CI: 94-100%)
- ・全例無影灯消灯下でSLNB施行可能であった
- ・SLN摘出個数：3 (range 1-7)
- ・術前化学療法後のSLN摘出個数：3 (range 2-6)



開発のロードマップ

	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度	2018年度	2019年度
AMED事業 ARO支援	シーズA登録・研究費・開発支援		シーズB登録・開発支援			
パナソニック株式会社		新カメラ開発		制御ユニット開発	商品化開発	
京大病院		肝胆膵・移植外科 (肝切除の臨床応用)	乳腺外科 (センチネルリンパ節切除の臨床応用)	呼吸器外科 (ICGの臨床応用)		
三鷹光器株式会社				薬事対応	装置開発	販売開始

●×3 クラス2承認
●印：特許共同出願

特許出願

- ・WO2016/157260
- ・WO2019/194171
- ・WO2019/194173
- ・WO2019/194174
- ・特開2019-184707

波及効果・今後の予定

近年、ICGなどの蛍光ガイド技術は国内外の学会・研究会で多くの注目を集めており、学術論文の掲載数も急激に伸びている。更に国内では2018年7月にICGの臨床適応範囲が拡大され、ICG蛍光法を用いた蛍光ガイド手術法は今後様々な診療科において応用が期待されており、より安全で正確な手術を実現することで、がんの予後改善への貢献が期待されている。MIPSは2019年11月20日に「一般名称：ICG蛍光観察装置」としてクラスII医療機器製造販売承認を取得した。患者の体表や臓器にリアルタイムに直接手術ガイド情報をプロジェクションマッピングする新システム「MIPS (ミップス)」として、2020年2月末から三鷹光器株式会社 (本社：東京都三鷹市) より販売を開始。





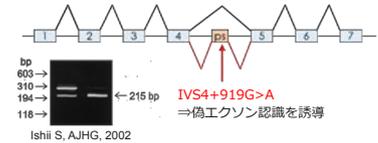
偽エクソン化抑制化合物による心ファブリー病の根治・予防を可能とする治療薬の創製

京都大学大学院医学研究科 形態形成機構学
教授 萩原 正敏

研究の概要

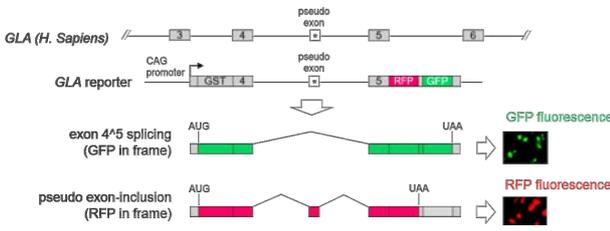
ファブリー病は細胞内リソソーム酵素のひとつであるα-ガラクトシダーゼ (GLA) の活性が欠損・もしくは低下して生じる糖脂質代謝異常病であり、基質であるglobotriaosylceramide (Gb3) のリソソーム内の蓄積が原因となり腎臓や心臓に機能障害をはじめとする様々な症状が現れる疾患である。台湾や九州南部で見られる成人発症型のファブリー病患者では、GLA遺伝子第4イントロンの一塩基変異によるスプライシング異常が主な原因として知られる。当グループではGLAのスプライシング異常を抑制するための化合物スクリーニングを行い、候補化合物の同定及び評価を進めている。

GLA遺伝子mRNA前駆体



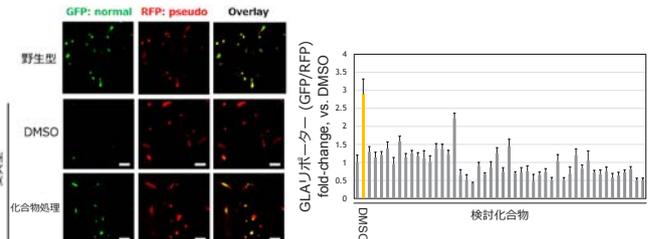
GLAスプライシングリポーター

当グループでは化合物のスプライシング制御活性を検出する系を開発し (SPREADDリポーター、特願2013-146891)、GLA遺伝子の偽エクソン変異 (IVS4+919G>A) に対するリポーターを構築した。



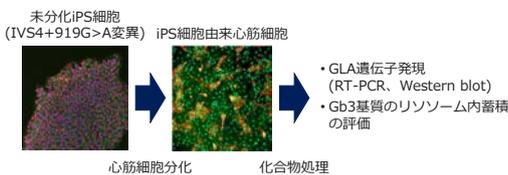
化合物スクリーニング評価

GLAスプライシングリポーターを用いて化合物ライブラリー評価を実施。それにより候補化合物を複数同定している (下図はスクリーニング評価の一例)。

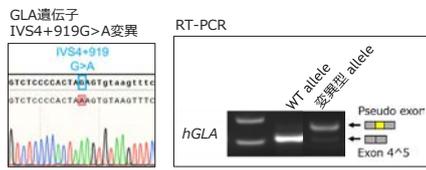


iPS細胞を用いた偽エクソン型ファブリー病細胞モデルによる薬効評価

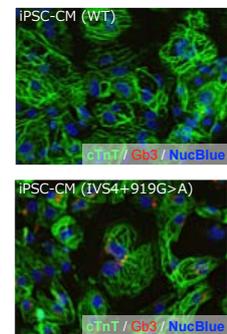
国内ファブリー病患者末梢血からiPS細胞を樹立し、組織特異的な効果を検討するため樹立したiPS細胞の心筋誘導条件を検討した。それにより、症状が主に表れる心筋に対する薬効評価系を樹立した。



心筋分化誘導iPS細胞 (iPSC-CM) におけるスプライシング異常



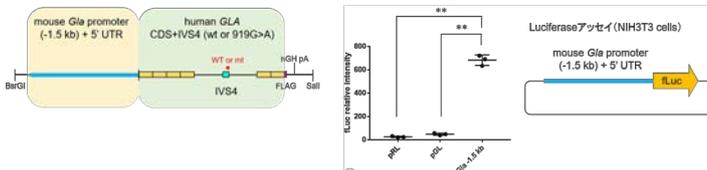
iPSC-CMにおけるGb3基質の蓄積



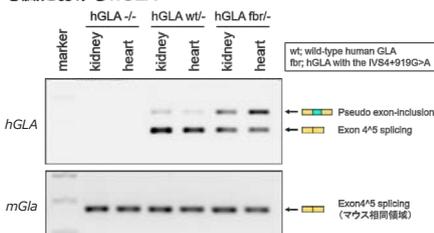
トランスジェニックマウスの樹立化合物

ヒトhGLA (WT/mutant) を導入したトランスジェニックマウスを樹立し、患者細胞におけるスプライシング異常が再現されることを確認、個体レベルにおける薬効評価ツールとして利用可能である。

ヒトGLA遺伝子IVS4+919G>A変異トランスジェニックマウス



ヒトGLA遺伝子IVS4+919G>A変異トランスジェニックマウスの腎臓、心臓におけるhGLA



開発のロードマップ

項目	平成30年度	令和元年度	令和二年度	令和三年度
心ファブリー病モデル iPSC細胞による薬効薬理試験 ①病態モデル確立 ②薬効確認				
心ファブリー病モデル動物における薬効薬理試験 ①モデルマウスの樹立 ②薬効確認				
薬物動態・毒性試験等非臨床試験 ①安全性試験 ②薬物動態試験				
製造製剤研究 ①最適化合物決定 ②製造工程・規格 ③GMP原薬製造 ④薬液安定性確認 ⑤最終製剤決定 ⑥GMP製剤製造				
臨床試験準備 ①関連遺伝子疾患の予備調査 ②医師主導第1相試験プロトコル作成 ③PMDA RS戦略相談 ④治験届 (NDA提出)				



人工コラーゲン様ポリペプチドを用いた黄斑円孔治療用デバイス開発

京都府立医科大学 眼科
助教 小嶋 健太郎

研究の概要

黄斑円孔は加齢による硝子体牽引が黄斑にかかることにより円孔が形成され、重篤な視力低下をきたす疾患である。治療は硝子体手術で硝子体を切除し、網膜の最内層の内境界膜を剥離のうえ、眼内にガスを注入しうつ伏せ姿勢をとることで円孔の解剖学的閉鎖を促すが、術後の体位制限の必要性や術後視機能回復の限界、また強度近視に伴うものなど難治性で閉鎖率が低いタイプが存在するのが課題である。これらの黄斑円孔の治療におけるアンメットメディカルニーズの解決のため、形状、硬さや光透過性といった高分子物性と、天然コラーゲンがもつアミノ酸配列を任意に組み込むことにより細胞接着など特定の生理機能を任意に調節できる。

試験物

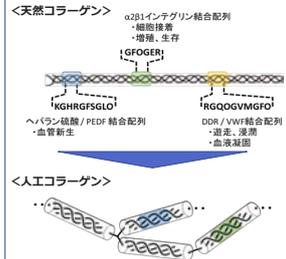
■人工コラーゲン様ポリペプチド

天然コラーゲンがもつアミノ酸配列を任意に組み込むことにより細胞接着など特定の生理機能を任意に調節できる。



人工コラーゲン様ペプチドポリマー膜

天然コラーゲンにある機能を自由に選択



非臨床POC

カニクイザル黄斑円孔モデルによる治療デバイス埋植実験を実施し、術後1ヶ月までOCTと眼底写真、網膜電図検査にて手術直後よりin vivoでデバイスと網膜の接着状態、円孔閉鎖の有無および網膜組織の修復過程、網膜機能を経時的に観察・評価し、さらに視機能評価では黄斑局所の視覚誘発反応を評価することが可能な網膜電図を使用し、非臨床POC取得する予定である。またペプチドシート膜は体内植え込み機器の長期的接触、組織/骨に分類され、生物学的安全性試験として、モルモットでの皮膚感作試験を2021年2月に実施する予定である。

優位性

臨床上的位置づけ：既存の治療方法では硝子体手術により硝子体を切除し網膜の内境界膜を剥離のうえ、眼内にガスを注入しうつ伏せの体位制限（3日から1週間）を続けることにより円孔閉鎖が95%で得られる。一方でこの既存術式の問題点は、(1)術後の体位制限による苦痛・QOLの低下、(2)視機能回復の限界である。当該治療デバイスの有する細胞接着と神経分化促進作用により、黄斑円孔の速やかな解剖学的閉鎖と視機能向上が得られ、上記の問題点の解決、すなわち(1)ガス注入なしで円孔が閉鎖するため術後の体位制限が不要、(2)神経分化促進作用による神経網膜の再生による視機能回復促進が期待できる。

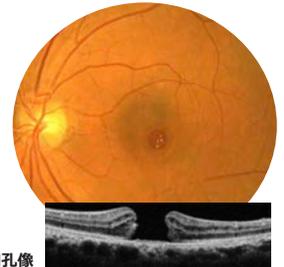
開発のロードマップ



対象疾患

■黄斑円孔

本邦において毎年1万～1万5千人が発症する疾患で、網膜の中心に位置する黄斑が障害されることにより、重篤な視力低下と歪視をきたす。患者さんの9割以上を55歳以上が占め、高齢化社会に伴い今後も増加が見込まれる疾患である。



光干渉断層計 (OCT) による黄斑円孔像

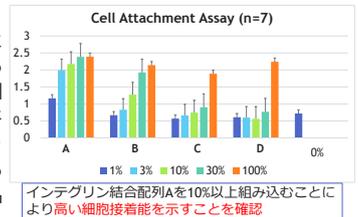
研究成果

黄斑円孔治療デバイスの規格選定のため、in vitro実験にてデバイスに最適なアミノ酸配列の選定およびex vivo実験による組成・形状・大きさの最適化を行った。黄斑円孔の修復過程に関与する網膜のミュラー細胞のヒト細胞株を用いた4種類の機能性アミノ酸配列をそれぞれの濃度で含有したペプチドポリマー上でcell attachment assayを実施し、インテグリン結合配列Aが最も高く、Aを10%以上組み込むことにより細胞接着能が大幅に増強することを確認した。

黄斑円孔治療デバイスの開発と製造は研究分担者の所属する早稲田大学にて執り行った。固相合成法により、原料となるペプチドを化学合成し、逆相HPLCにより精製した。精製条件を最適化することで、純度90%以上の精製品100 mg単位を調製可能となった。

またex vivo実験を含めて耐久性や操作性を検討しペプチド組成を決定した。また滅菌方法は電子線滅菌が最適との結果が得られた。

続けてin vivo試験での有効性および安全性の評価についての実験を開始し、研究計画に沿って、まず家兔の硝子体手術モデル、続けて2019年11月と2020年10月にCROにてカニクイザルでの黄斑円孔モデルを作成のうえ、デバイス埋植予備実験を実施した。これらの結果を踏まえ、共同研究企業であるコラジェン・ファーマと共に2020年9月に人工コラーゲン様ポリペプチド黄斑円孔治療デバイスの特許出願を行っている。



インテグリン結合配列Aを10%以上組み込むことにより高い細胞接着能を示すことを確認

関連知財・論文

WO2016/208673

企業連携

バイオベンチャーのコラジェン・ファーマ株式会社と2018年6月に共同研究契約を締結し、現在も共同開発を継続中である。コラジェン・ファーマでは安全性評価の一部(黄斑円孔治療デバイスの分解性解析)と事業化に向けた準備を担当している。本連携で得られた成果は、生物学的安全性試験の試験項目と試験期間設定時の根拠として採用する。また、製品化後の販売を視野に入れ、新たに2020年10月に参天製薬株式会社とも共同研究契約を締結した。



拠点名

大阪大学

大阪大学医学部附属病院

大阪大学の橋渡し研究・臨床研究推進基盤と実績

腸管免疫を利用した経口がんワクチンの開発

新規神経保護再生ナノファイバーシートによる末梢神経再生

抗CKAP4抗体を用いた新規がん治療法開発

ヒト弾性軟骨デバイスを用いた頭頸部弾性軟骨欠損疾患に対する新規治療法の開発

TRPC3/6を標的とした革新的肺動脈性肺高血圧症治療薬の開発

感覚刺激による潜在的な生命保護作用誘導技術「感覚創薬」による敗血症治療薬の開発

骨髄間葉系幹細胞動員活性に基づく表皮水疱症治療薬開発

脳卒中後の機能回復を促進する
NIRS-ニューロリハシステムの開発

「痛い」が誰でも分かるように
痛みモニタリングシステムで痛みの未来を変える

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する他家iPS細胞由来角膜上皮細胞
シートのfirst-in-human 臨床研究

難治性甲状腺がんに対する新規アルファ線治療薬アスタチン：
医師主導治験に向けて

新型コロナウイルスに対するワクチン開発

大阪大学拠点

2020年 数字で見る実績

支援シーズ数

2020年度の支援シーズ数 (2021.1.1)

業事区分：	開発段階：
医薬品 79	異分野 28
医療機器 52	A 57
再生医療 22	B 48
体外診断薬 15	C 35

168



新規シーズ*

2020年度の新規採択シーズ数
うち stage-up 5シーズ
(異分野 9、A 18、B 7、C 6)

40

ベンチャー企業

アカデミア発スタートアップ/ベンチャーと協業で開発中のシーズ
(A 14、B 19、C 12)

45



ライセンス契約*

実施許諾契約：5シーズ
オプション契約：5シーズ
臨床データ移転及び使用許諾契約：3シーズ

13



承認申請*

C5：角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート (COMET01：ジャパンティッシュエンジニアリング社)

1



医師主導治験*

阪大拠点単独または阪大が調整する医師主導治験

そのうち、
5件が橋渡し研究シーズ
3件が多施設共同治験

7



治験*

治験審査委員会への新規申請件数 (企業治験、医師主導治験を含む)

57



特定臨床研究*

臨床研究審査委員会への新規申請件数 11件

再生医療等審査委員会への申請件数 3件

11 + 3

COVID-19*

COVID-19に関して当院で実施中の介入試験数 (2021.2.10)
医師主導治験 1件 (当院単独)
特定臨床研究 (代表) 2件 (分担) 1件

4



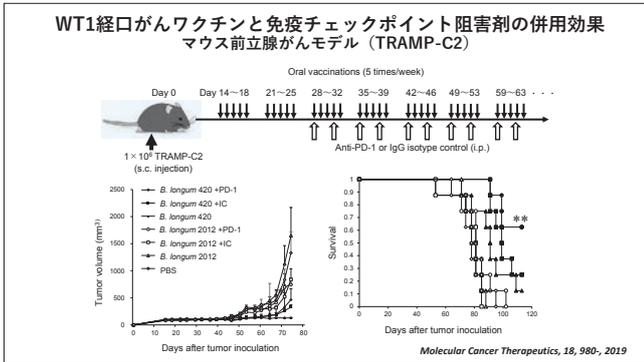
相談窓口*

患者申出療養 4
治験 100
臨床研究 13
その他 10

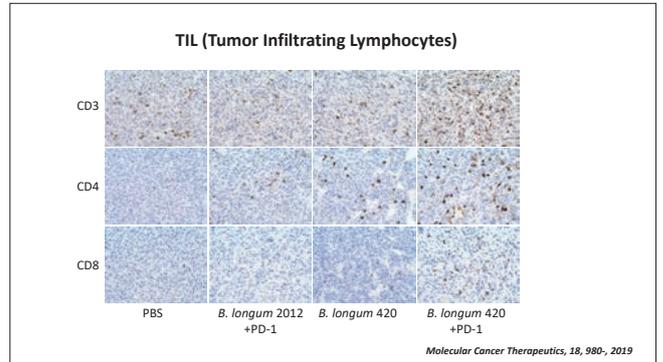
127

*の項目は、2020年4月～2020年12月の期間の新規開始件数を示しています。

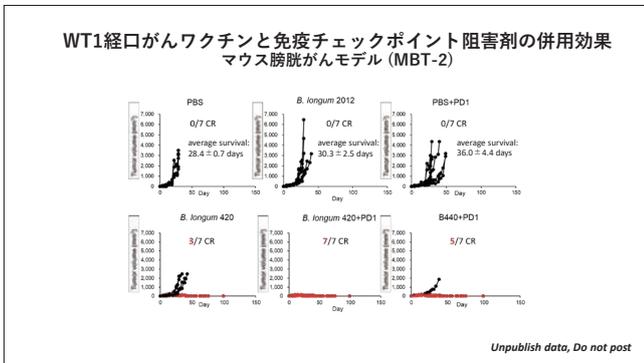
OSAKA UNIVERSITY



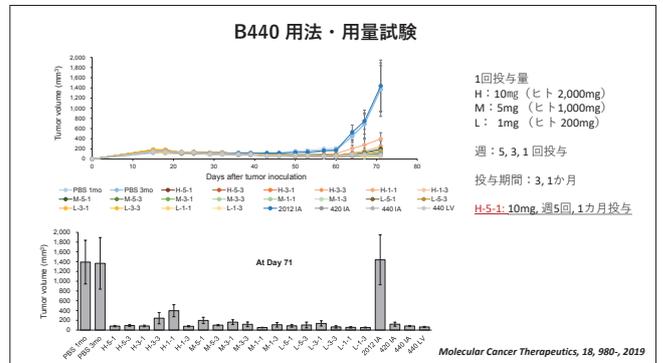
9



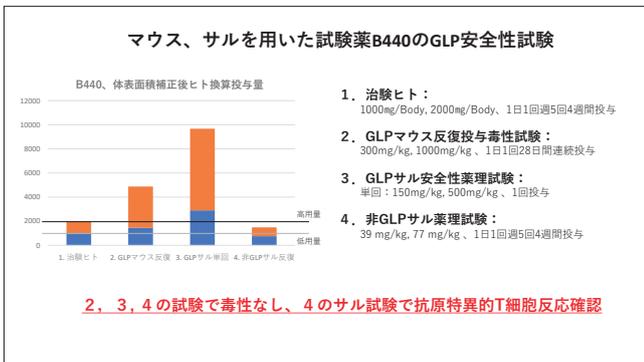
10



11



12



13

- ### 開発の現況、まとめ
- 経口がんワクチンによる抗原特異的細胞性免疫の誘導を確認した。
 - 経口がんワクチンの単剤および抗PD-1抗体併用の抗腫瘍効果をマウス前立腺癌および膀胱癌モデルで確認した。
 - 各種マウスおよびサルを用いた試験で治験での用法・用量 (1日1回 1gまたは2g、週5回、4週間経口投与) を決定した。
 - マウスおよびサルを用いた非GLPおよびGLP安全性試験で安全性を確認した。
 - 200L 培養器を用いたGMP準拠製造を実施した。2021年に5000L培養器のGMP製造を実施する。
 - 合計3回のPMDA対面助言 (安全性試験パッケージ、治験計画骨子、品質規格) を実施した。
 - 2021年度内に治験届を提出し、2022年度に進行性尿路上皮癌患者に対する医師主導治験を開始予定。

14

研究開発体制

神戸大学
KOBEL UNIVERSITY

大学院科学技術イノベーション研究科
白川利朗、北川孝一

先端バイオ工学研究センター
運沼誠久

大学院医学研究科腎泌尿器科学分野
藤澤正人、日向信之

本シリーズについての、問い合わせ先
神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科
白川利朗
E-mail: toshiro@med.kobe-u.ac.jp
Tel: 078-382-5682

大阪大学
OSAKA UNIVERSITY

大学院医学研究科癌ワクチン療法学
橋井佳子

京都大学
KYOTO UNIVERSITY

大学院生命科学研究所
片山高嶺

15

新規神経保護再生ナノファイバーシートによる末梢神経再生

大阪大学大学院医学系研究科 運動器スポーツ医科学共同研究講座 / 器官制御外科学 (整形外科) 田中 啓之

橋渡し研究戦略的推進プログラム (大阪大学)

新規神経保護再生 ナノファイバーシート による末梢神経再生

大阪大学大学院医学系研究科
¹運動器スポーツ医科学共同研究講座
²器官制御外科学 (整形外科)

田中 啓之^{1,2}
tanahiro-osk@umin.ac.jp

1

末梢神経障害に対する治療戦略

末梢神経損傷

末梢神経損傷

直接縫合可

直接縫合不可

神経剥離術

神経縫合

自家神経移植

人工神経移植

2

筋萎縮が残存すること

手根管症候群 肘部管症候群

→新たな治療法の開発が求められている!

3

メチルコバラミン (MeCbl) の 末梢神経系組織への作用

軸索伸長
アポトーシス抑制

神経細胞

シュワン細胞

神経筋
接合部

分化促進
髄鞘化

増殖促進
アポトーシス抑制
遊走能促進

(Okada K., et al., *Neurosci. Lett.*, 2011)
 (Okada K., et al., *Exp. Neurol.*, 2010)
 (Nishimoto S., et al., *Front Cell Neurosci.*, 2015) (Okamoto M., et al., *BBRC.*, 2014)

4

局所徐放製剤の開発

末梢神経損傷モデル

MeCbl徐放製剤

損傷部に
徐放製剤移植

5

エレクトロスピニング法による ナノファイバーシート作製

高分子ポリマー
+
MeCbl

電圧

数nmの線径

国立研究開発法人物質・材料研究機構 (NIMS) より提供

6

ラット坐骨神経

圧挫損傷モデル

切断再縫合モデル

人工神経移植モデル

癒着モデル

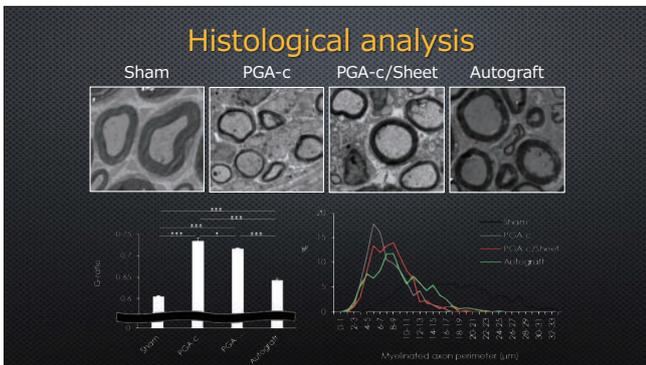
Suzuki K., et al.,
Acta Biomater., 2017
 Miyamura et al.,
PRS GO, 2019
 Sayanagi et al.,
J Bone Joint Surg Am, 2019

7

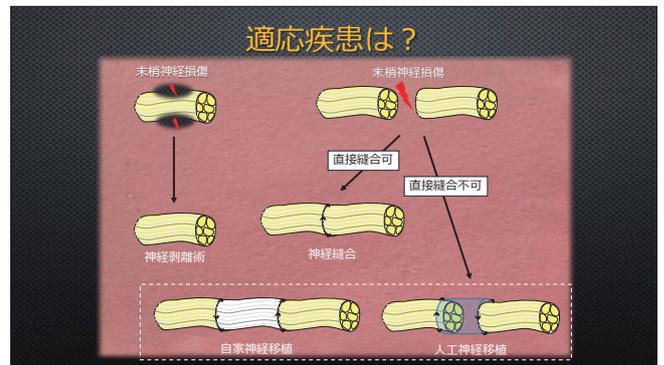
各末梢神経損傷モデルにおいて

- ・運動、感覚機能改善
- ・電気生理学的改善
- ・組織学的改善

8



9



10



11

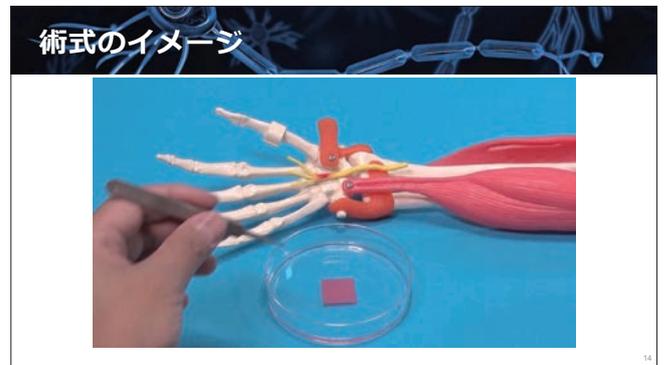


12

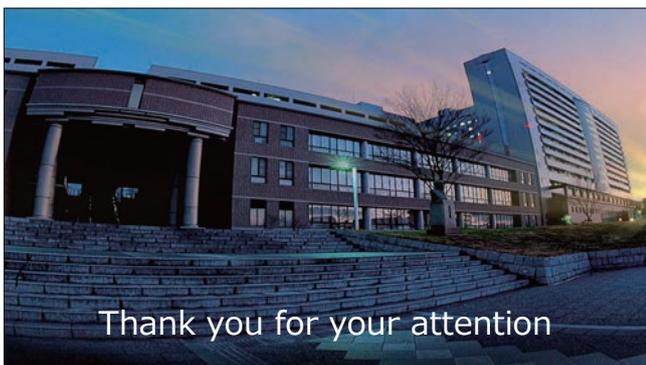
2020年10月22日

末梢神経に直接巻いて神経の再生を促進する 新たなナノファイバーシートの 治験を開始

13



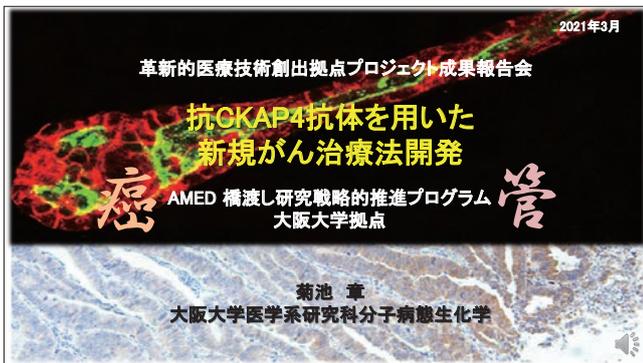
14



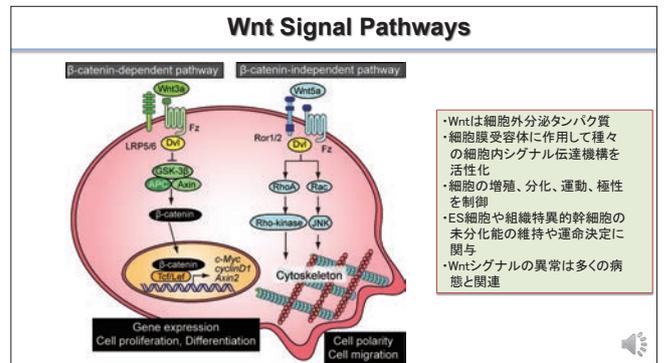
15

抗CKAP4抗体を用いた新規がん治療法開発

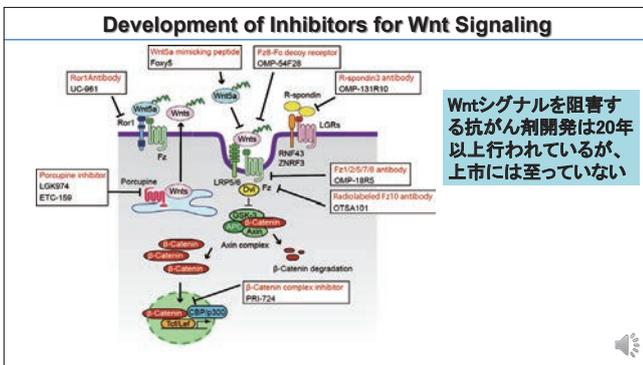
大阪大学医学系研究科分子病態生化学 菊池 章



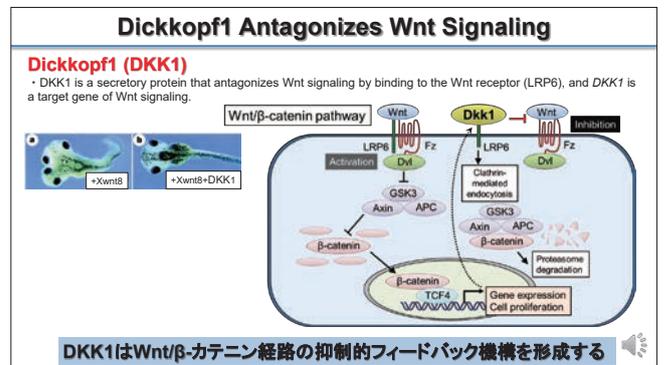
1



2



3



4

DKK1 Shows Oncogenic and Anti-oncogenic Actions

Anti-oncogenic actions

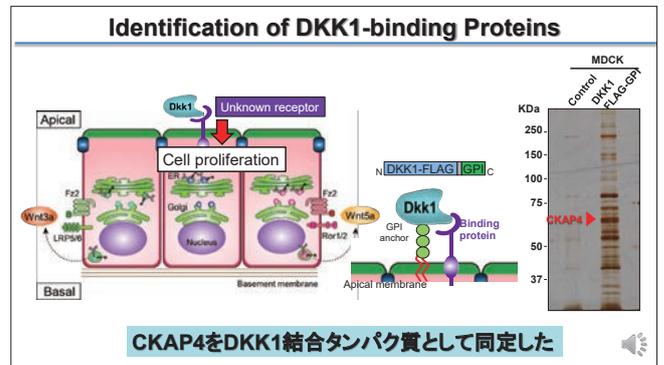
- DKK1 induced apoptosis and inhibited proliferation of breast, colon, and renal cancer cells and melanoma cells.
- DKK1 was downregulated due to DNA methylation in colon cancer, malignant melanoma, and placental cholangiocarcinoma.

Oncogenic actions

- DKK1 expression was associated with poor prognosis in esophageal, lung, gastric, and breast cancers, and multiple myeloma, hepatoblastoma, and Wilms' tumor.
- DKK1 expression in multiple myeloma was associated with osteolytic lesion.
- DKK1 was serological and prognostic markers for esophageal and lung cancers.
- DNK-1, anti-DKK1 antibody, is undergoing phase I-II study for several types of cancer patients.

DKK1による発がん機構は不明であった

5



6

CKAP4

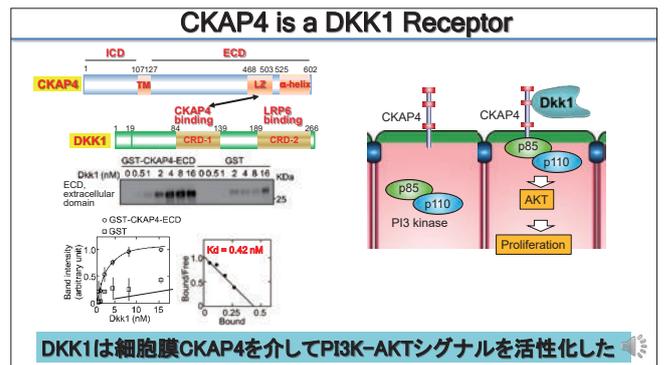
CKAP4 (cytoskeleton-associated protein 4)

- CKAP4 is a type II transmembrane protein with a *Mr* of 63 Kda.
- CKAP4 was originally discovered as a protein that is localized to the endoplasmic reticulum (ER) and binds to microtubules.
- CKAP4 localizes to the cell surface in certain types of cells.
- CKAP4 acts as a SP-A receptor to regulate surfactant clearance in pneumocytes.
- It is unclear whether CKAP4 is involved in cell proliferation or tumor formation.

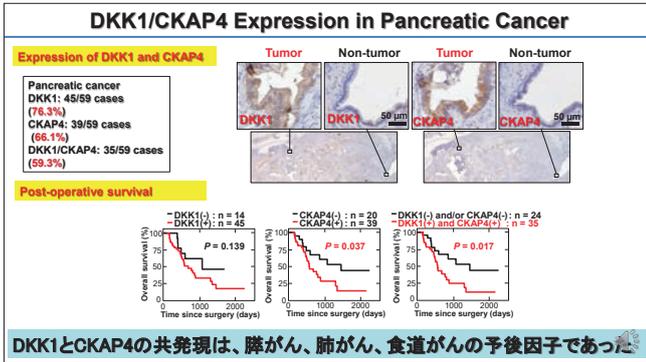
(Vedrenne, C. and Hauri, H. Traffic 2006)

CKAP4とがんの関係は不明であった

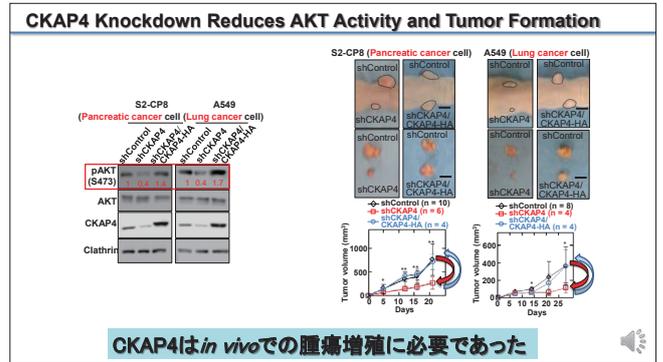
7



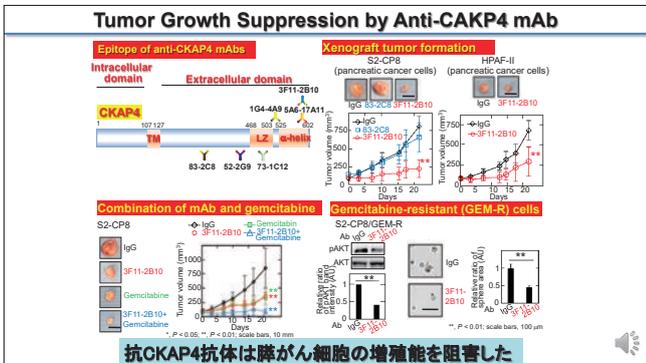
8



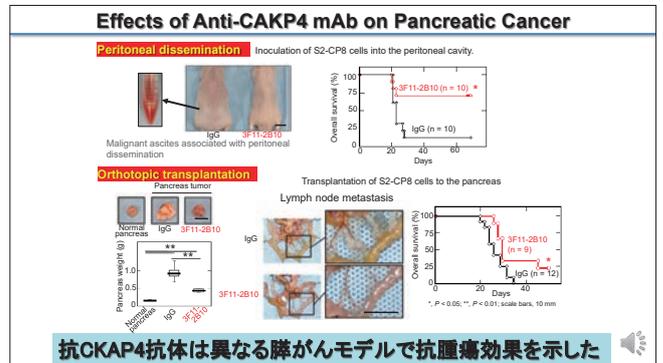
9



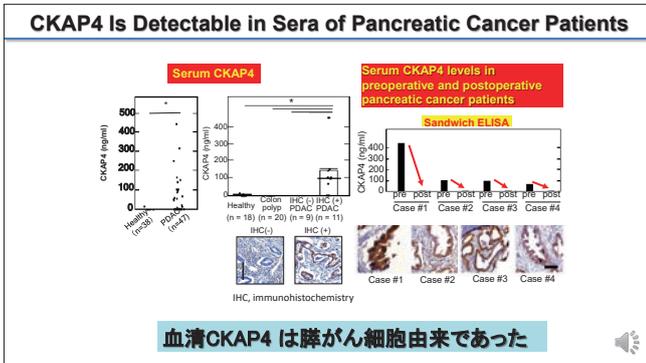
10



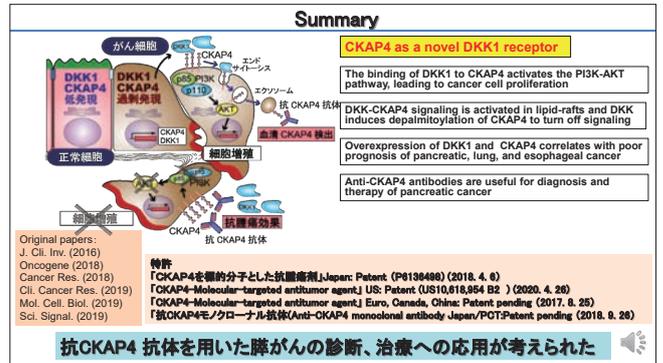
11



12



13



14

ヒト弾性軟骨デバイスを用いた頭頸部弾性軟骨欠損疾患に対する新規治療法の開発

横浜市立大学 医学研究科臓器再生医学特別契約教授 / 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター再生医学分野教授 谷口 英樹

革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会
AMED事業名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点名：大阪大学

ヒト弾性軟骨デバイスを用いた頭頸部弾性軟骨欠損疾患に対する新規治療法の開発

- ・課題リーダー
谷口英樹
横浜市立大学 医学研究科 臓器再生医学 特別契約教授
東京大学 医科学研究所 幹細胞治療研究センター 再生医学分野 教授
- ・共同研究開発者
前川二郎
横浜市立大学附属病院 形成外科 主任教授
津村尚史
株式会社ジェイテックコーポレーション 代表取締役社長
小林真司
神奈川県立こども医療センター 形成外科 部長

1

弾性軟骨欠損疾患治療の課題

術前 肋軟骨グラフト採取 術後

自己組織採取部位の問題	再建部位の問題
1. 過度な侵襲 (痛み・変形・気胸等) 2. 採取量の制限	1. 長期形態維持性 (変形・穿孔・骨折等) 2. 移植組織量の不足

低侵襲的かつ長期形態維持性に優れた、弾性軟骨再生治療の開発が待望されている

2

先行技術シーズ

頭蓋/顎/顔面領域における形態異常・機能障害の治療に有益な大型のヒト弾性軟骨作製技術の開発が急務である。

横浜市立大学 医学部 ジェイテックコーポレーション
横浜市立大学医学部(谷口)はヒト軟骨前駆細胞を発見、世界で初めてヒト弾性軟骨組織の再構築に成功。3次元組織形成するための培養技術の確立が急務



【特許】軟骨細胞培養方法：特許4748222、PCT/JP2008/051327、CN101657536A、EP2119767A1、A4、B1、US2009324560、横浜市立大
【特許】細胞培養システム及びその使用、次自動細胞培養装置：特許5257960、US20120083029、バイオテクノロジー・ソリューションズ、産学連携総合研究所
【論文】Kobayashi S, Takebe T, Imai M, Iwai S, Kan H, Zheng YW, Maegawa J, Tanguchi H Reconstruction of human elastic cartilage by a CD44+ CD90+ stem cell in the ear perichondrium, Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(25):14479-84.
Takebe T, Kobayashi S, Suzuki H, Mizuno M, Chang YM, Yoshizawa E, Kimura M, Hori A, Asano J, Maegawa J, Tanguchi H. Transient vascularization of transplanted human adult-derived progenitors promotes self-organizing cartilage. J Clin Invest. 2014 Oct;124(10):4325-34.
【論文】Sakai S, Mishima H, Ishi T, Akagi H, Yoshioka T, Ohyabu Y, Chang F, Ochiai N, Iemura T. Rotating three-dimensional dynamic culture of adult human bone marrow-derived cells for tissue engineering of hyaline cartilage. J Orthop Res. 2009;27(4):517-21.
Iemura T, Nishi M, Aoki K, Tsumura T. Cartilage Regeneration from Bone Marrow Cells Using RWV Bioreactor and Its Automation System for Clinical Application, Regenerative Medicine and Tissue Engineering: From Cells to Organs / Book 2 (NITEG), 2011:217-232.

3

新規性・獨創性

国名	社名	製品名	移植部位
米国	Genzyme BioSurgery社	自家培養軟骨「Carticel」	膝
オランダ	Isotec/Integra Lifescience社	自家培養軟骨「Cellactive」	関節
ドイツ	co.don AG社	自家培養軟骨「ChondrotransplantDISC」	膝
ドイツ	Verigen/Genzyme社	自家培養軟骨「CACA/MACI」	膝
ドイツ	BioTissue AG社	自家培養軟骨「Bioseed-C」	膝
ドイツ	ORTHODEN AG社	培養軟骨細胞「Chondrokin」	関節
ドイツ	ARTHRO KINETICS社	自家培養軟骨「CaReS」	関節
ベルギー	TIGeniv社	自家培養軟骨「ChondroSelect」	膝
シンガポール	co.don AG社	自家培養軟骨「ChondrotransplantDISC」	関節
シンガポール	Mercy Tissue Engineering社	自家培養軟骨「CARTOGEN」	関節
韓国	Cellontech社	自家培養軟骨「Chodron」	関節
韓国	Duplogin社	自家培養軟骨「Article」	関節
日本	J-TEC社	自家培養軟骨「JAACC」	関節
日本	横浜市立大学	自家培養弾性軟骨	顔面等

弾性軟骨組織を再構築できる施設は存在しない

4

本研究の狙い

ヒト弾性軟骨デバイス

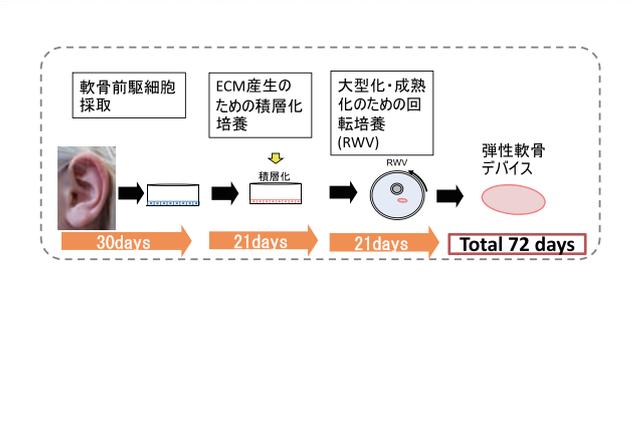
ヒト弾性軟骨デバイス 連結移植による大型化

対象疾患：鼻咽腔閉鎖機能不全
必要サイズ：約10-15mm大
患者規模試算(世界)：約2,320件/年

対象疾患：鞍 鼻・小耳症
必要サイズ：約20-30mm大
患者規模試算(世界)：約850,000件/年

5

弾性軟骨デバイス製造プロトコル



6

2.5D培養 (積層化軟骨シート培養) の概要

積層化軟骨細胞シート培養 (1.5×10^6 cells monolayer x 3)

積層化1層目 → 播種 1day → 6days → 細胞生着・分化誘導 → 積層化開始7日目

積層化2層目 → 播種 1day → 6days → 細胞生着・分化誘導 → 積層化開始14日目

積層化3層目 → 播種 1day → 6days → 細胞生着・分化誘導 → 積層化開始21日目 → 完成!

積層化を3層重ね、6シャーレを1セットとして3D培養を行う

7

3D培養 (回転浮遊培養) の概要

シートを回収 → ピペットでペッセルへ移す → 37°C 静置でO/N → 回転開始 (ゆっくり) → 回転開始上昇

動画：シート回収の様子

動画：回転培養中の様子

8

弾性軟骨デバイスの染色像評価

移植前

移植後 (8w)

ヒト耳介軟骨

免疫不全マウス移植後 (8週間) において軟骨膜の再構成を確認!

緑: Col1 赤: Col2

9

大型化に向けた連結移植法の検討

ポケット形状やサイズの調整が必要

連結移植数・サイズを考慮し、ポケットを作製。連結した複数デバイスを移植。

切離線

皮下剥離範囲

連結移植前

連結移植後

10

本研究の目標

対象疾患: 鼻咽腔閉鎖機能不全
患者規模試算(世界): 約2,320件/年

対象疾患: 鞍鼻・小耳症
患者規模試算(世界): 約850,000件/年

ヒト弾性軟骨デバイスを用いた頭頸部の弾性軟骨欠損疾患に対する画期的な治療法開発を目指します。

問い合わせ先: 横浜市立大学 医学研究科 臓器再生医学 准教授 村田 聡一郎
電話 045-787-8963
e-mail soichiro@yokohama-cu.ac.jp

11

TRPC3/6を標的とした革新的肺高血圧治療薬の開発

信州大学医学部循環器内科学教室 桑原 宏一郎

令和2年度AMED革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会

TRPC3/6を標的とした革新的肺高血圧治療薬の開発

信州大学医学部循環器内科学教室
桑原宏一郎

AMED事業名 橋渡し研究戦略的推進プログラム 拠点名 大阪大学

2021年3月4, 5日

1

肺動脈性肺高血圧の病態形成に肺動脈リモデリングが重要

既存の肺高血圧の薬剤は血管拡張薬

肺高血圧の成因として動脈リモデリングがあり、現行の肺高血圧治療薬は血管拡張薬であり、進行した病変や肺脈病変、膠原病合併肺高血圧への効果は得にくい。→ 直接肺動脈リモデリングに介入できる経口薬が必要

3

背景

- 肺高血圧とは平均動脈圧が35mmHg以上正常平均動脈圧(14±3 mmHg)に上昇する病態をいう。その中で肺動脈の病変を主軸とする肺動脈性肺高血圧(PAH)は右心負荷から右心不全を来たす致死性の疾患である。
- 有病率は100万人に1-2人と推定されており、2015年の最推定値は2,999人。その病態によって特発性、膠原病、門脈圧亢進を伴う場合等に分類されるが、いずれの場合もその原因は解明されておらず、薬物治療されている患者は少ない。
- 膠原病では肺高血圧をしばしば合併し、その予後にも影響するが、特に強皮症に伴う肺高血圧症の予後は極めて不良である。

肺動脈性肺高血圧(PAH)は致死性の疾患である。特に中等症以上の疾病では生存率改善のためには薬物治療による血管拡張プロスタサイクリンアナログの投与が必須であり、型LAAMBL, GDLの低下を伴うとともに、経済的にも大きな負担となる。

PAHの中でも特に強皮症に合併したPAHは肺動脈病変や肺動脈リモデリングの合併が多く、既存薬(血管拡張薬)により肺動脈を来たすなど治療に難渋することも多く、治療成績もよくない。

2

肺高血圧治療 一目標と現状一

治療目標はまずは中、高リスクから低リスクへの移行(本邦ではさらに肺動脈圧の正常化を目指すことが多い)

既存治療薬では単剤、併用療法共に4割以上がNYHA/WHO III以上の報告がある

→ 有効な治療薬、特に静注プロスタサイクリン製剤に代る、あるいは使用量減量を可能とする経口薬の開発が強く望まれている。

4

TRPC3/6と心血管リモデリング

TRPチャネルは、脂質膜上に存在する膜タンパク質で、細胞外の種々のシグナルを検出するセンサーとして作用。

4量体を形成しNaやCaイオンを透過させ非選択的なカチオンチャネルとして機能。

TRPC3とTRPC6はヘテロテトラマーを形成し、Ca²⁺濃度、ストア枯渇、PLC、DAGなどで活性化されCa流入を生じる。

TRPC6は心筋リモデリングに重要

5

TRPC3/6と肺高血圧

PAH患者の肺動脈血管平滑筋での検討

TRPC3及びTRPC6のdouble knockoutマウスでのモノクローリン誘発性肺高血圧モデルの検討

PAH患者のPASCではTRPC3及びTRPC6の上昇を認める。

TRPC6のプロモーター領域における塩基多型

特異性肺動脈性肺高血圧症と関連。

TRPC3/6阻害薬ツール化合物 pyrazole4は肺高血圧の進展を抑制

肺動脈性肺高血圧症における新規治療標的としてのTRPC3/6の重要性は世界的にもvalidateされているが、現在まで薬物動態的に臨床応用可能な薬剤はPyrazole4を含め開発されていない

6

新規TRPC3/6阻害薬L862

WO2019208812 (国際調査報告: 新規性、進歩性、産業上の利点あり)

- 優れた物理的、化学的安定性(常温で1年間、37度溶液中で1週間分解されず)
- リンスキーの法則を満たす化学特性(分子量: 427, logD: 3等)
- 容易に製造可能
- 高い選択性(他TRP family, 各種受容体、チャネル、酵素等)
- 優れた薬物動態特性(Bio Availability (ラット): 57%)
- 有害となるレベルのCYP阻害を起さない(CYP 3A4, 2D6, 2C9, 2C19 等)
- 心前駆細胞毒性(HPSE探心前駆細胞での心毒性評価済み)
- 変異原性を認めない(AMES試験陰性)
- ラット2週間反復投与毒性試験で十分な安全域(無毒性用量400 mg/kg)

一部データの取得に当たりBINDS(創薬等先端技術支援プラットフォーム)の協力を頂いた

7

肺高血圧モデルラット、及び肺高血圧患者由来肺動脈平滑筋細胞(PASMC)におけるL862の効果

モノクローリン誘発性肺高血圧モデル 低酸素誘発性肺高血圧モデル

モノクローリン誘発性肺高血圧モデルの肺組織像(Masson-Trichrome染色)

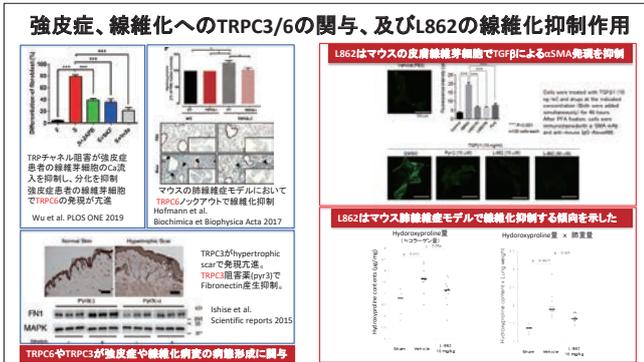
ヒトIPH患者由来PASMCの細胞増殖能

L862(5mg/kg/day)

L862の投与により肺高血圧モデルの肺組織における血管周囲線維化が抑制された

L862は確立した肺動脈性肺高血圧症モデル動物において肺高血圧を改善した

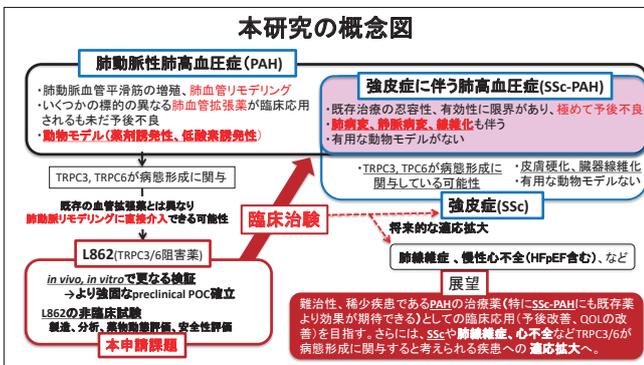
8



9



10



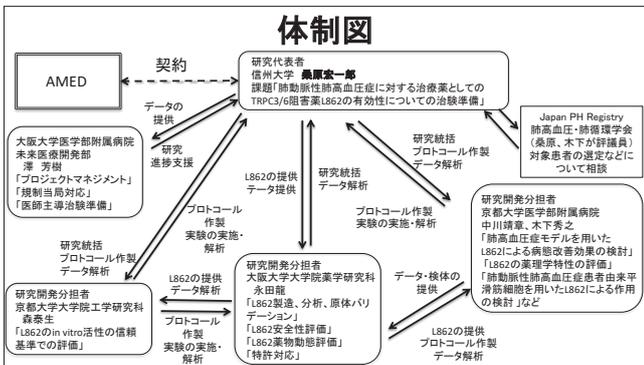
11

各疾患の市場規模

疾患	現在の市場規模	将来の市場規模	source
肺動脈性肺高血圧症 (PAH, group 1)	\$4.5B/US, 5EU, JP/2019	\$7.2B/2029 (US: 72%, 5EU: 26%, JP: 2%) 日本では過少診断され、有病率が低く見積もられる。	Report Linker (October, 2020)
特発性肺線維症 (IPF)	\$2.5B/US, 5EU, JP/2019 (drugs: Esbriet and Ofev)	\$3.6B/2029 (6 candidates in the pipeline)	Global Data (November, 2020)
強皮症 (SSc)	有病率: 240/million/US (no drugs)	\$3.8B/2026 (開発会社は多い)	Acumen Research and Consulting (July, 2019)
心不全 (HF)	\$3.7B/US, 5EU, JP, CN/2018 (drug: SGLT inhibitor)	\$22.1B/2018 (1 candidate for chronic, 2 candidates for acute HF)	Global Data (January, 2020)

他社情報
2020年末時点で選択的TRPC6阻害薬 (BI 764198, ベーリンガー社) がCOVID-19肺炎に対する臨床試験を開始するとの情報あり

12



13

問い合わせ先

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 最先端医療イノベーションセンター4階

電話 : 06-6210-8291 FAX : 06-6210-8301
E-mail : dmi@dmi.med.osaka-u.ac.jp
URL : <http://www.dmi.med.osaka-u.ac.jp/dmi/index.html>

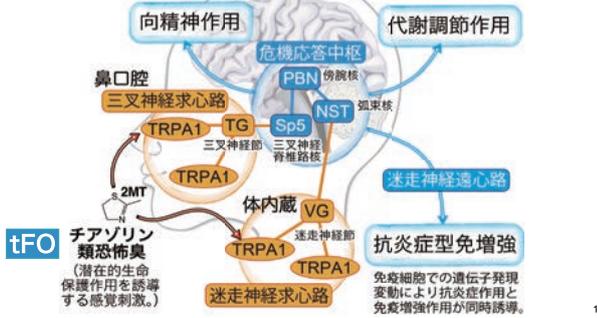
14

「感覚創薬」匂い分子で感覚神経を活性化し潜在的な生命保護作用を誘導する新技術

関西医科大学 生命医学研究所 小早川 高

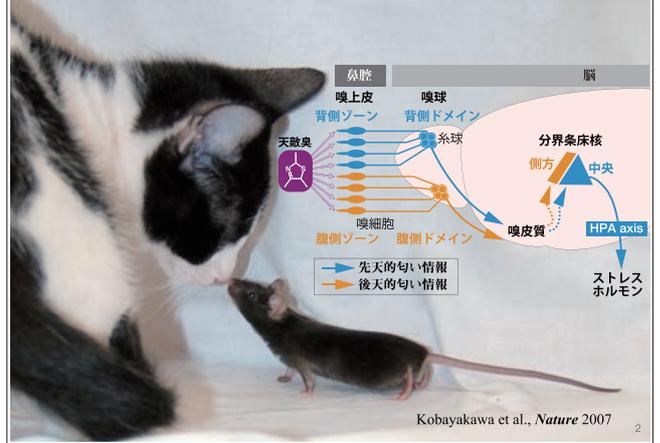
「感覚創薬」匂い分子で感覚神経を活性化し潜在的な生命保護作用を誘導する新技術

- ▶ AMED 事業名：橋渡し研究戦略の推進プログラム
- ▶ 拠点名：大阪大学
- ▶ 問い合わせ先：関西医科大学 生命医学研究所 小早川高 kobayakk@hirakata.kmu.ac.jp



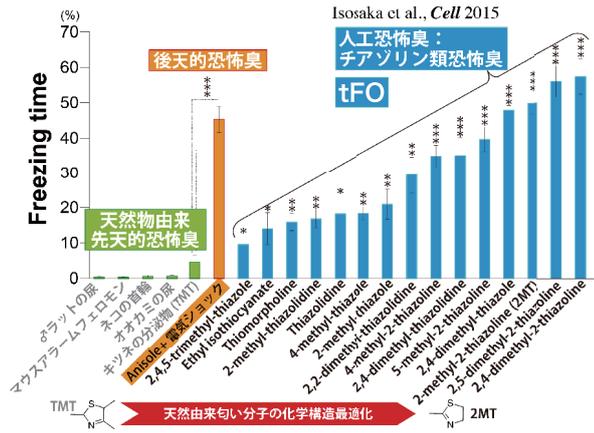
1

鼻腔内の段階で既に先天的と後天的な情報は分離して処理されている



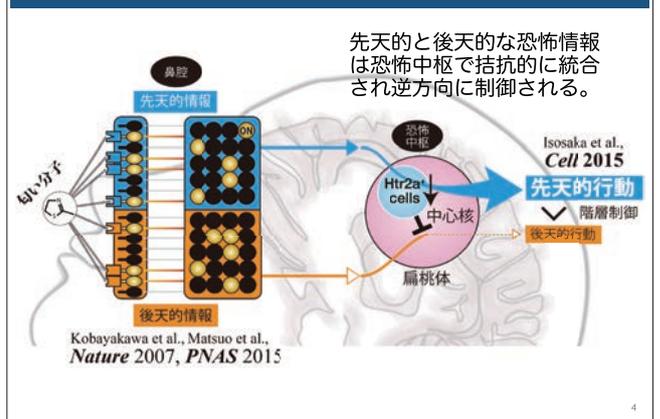
2

人工恐怖臭：Thiazoline-related fear odors (tFOs)の開発



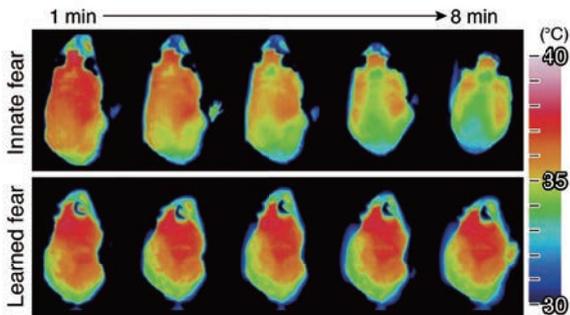
3

先天的と後天的な恐怖情動は逆の性質を持つ



4

先天的と後天的な恐怖刺激は反対方向の体温変化を誘導



Matsuo et al., *Com Biol* 2021

5

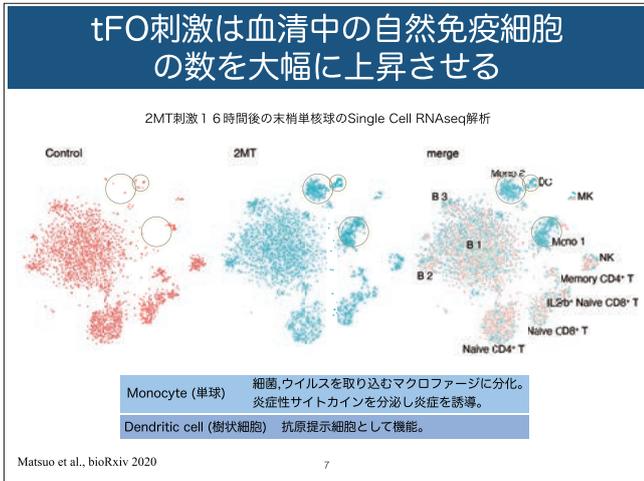
恐怖の意味：恐怖は体に良いのか悪いのか？

恐怖は悪いストレスとして心身の疾患を誘導してしまうと認識されている。即ち、**恐怖＝心身を害す**。

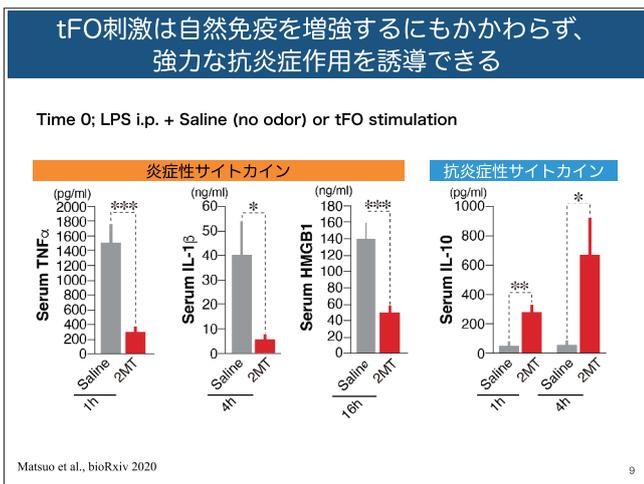
先天的な恐怖情動は危機状態での生存確率を上昇させる生体応答を統合誘導する脳の機能である。ならば、**恐怖＝心身を守る**のでは？

そこで私たちは、先天的恐怖刺激を利用して潜在的な生命保護作用が誘導できる可能性を検証しました。

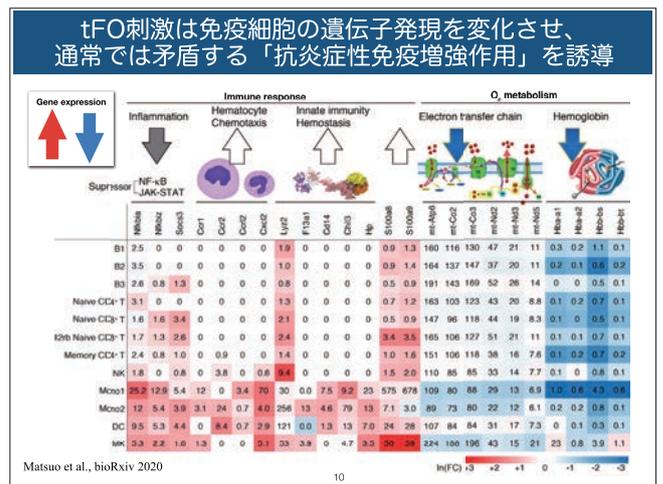
6



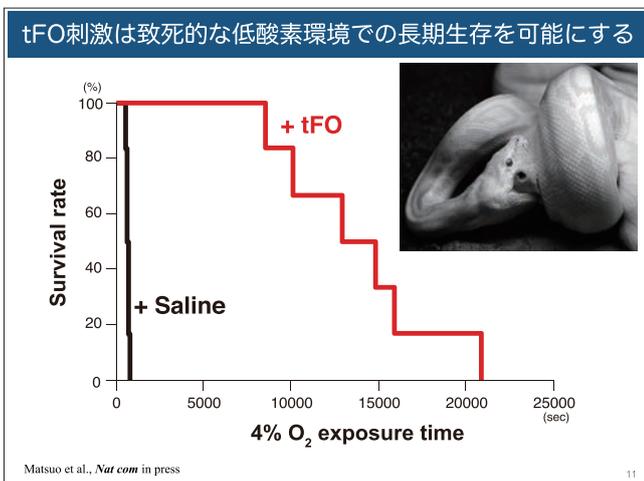
7



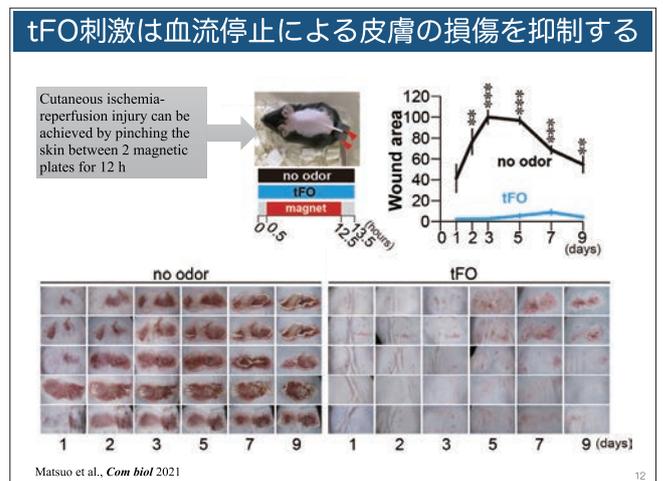
9



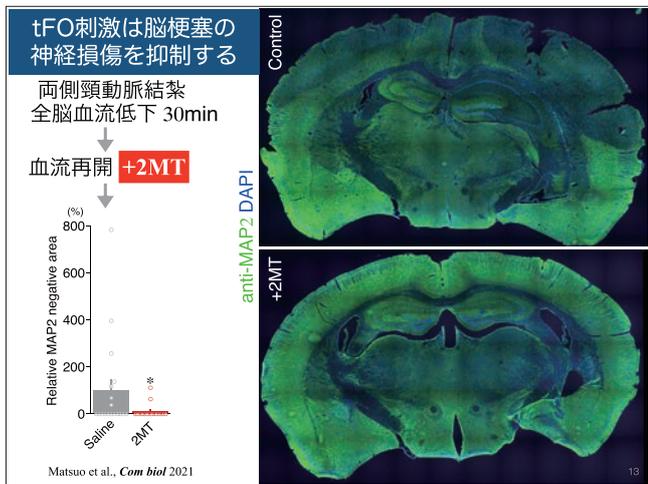
10



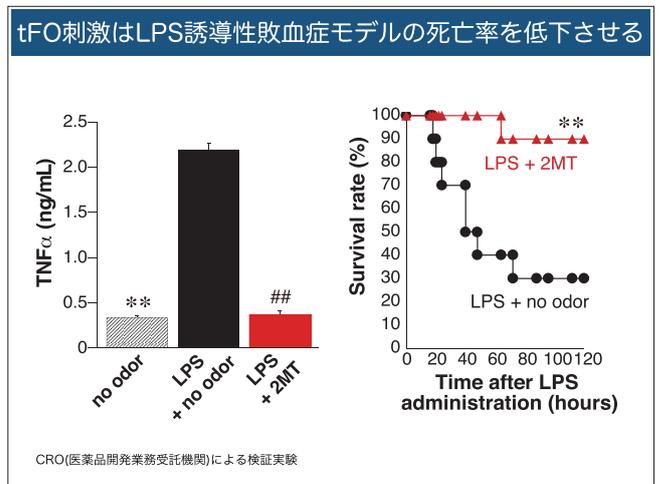
11



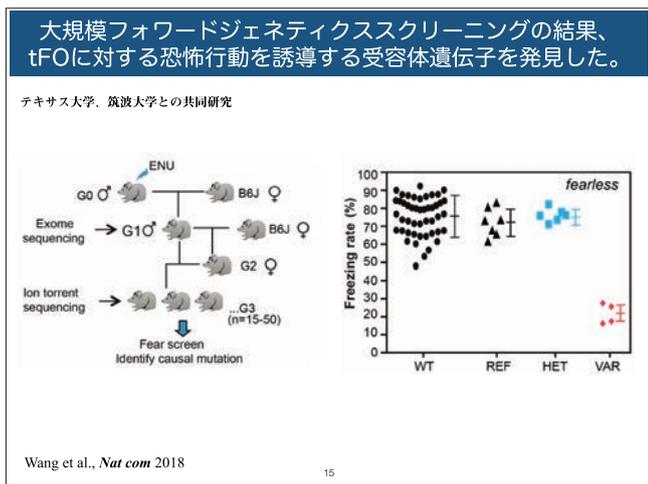
12



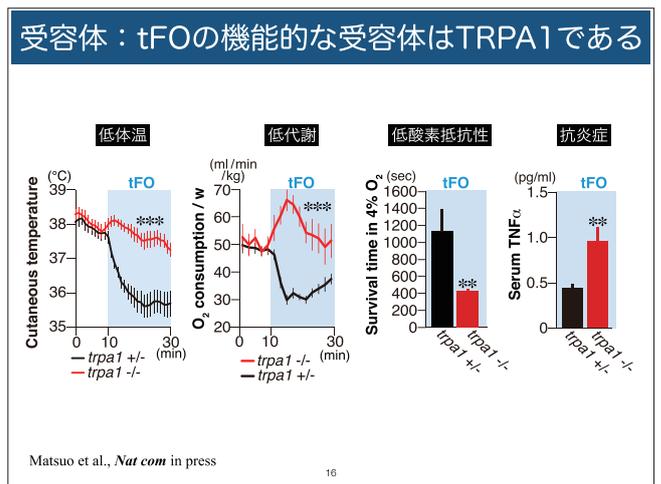
13



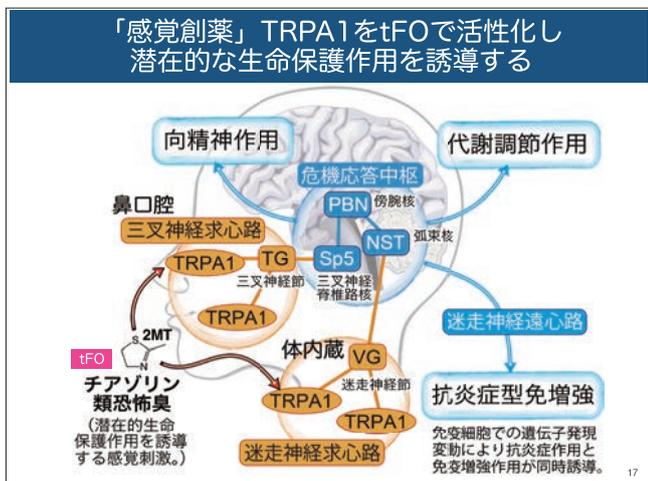
14



15



16



17

間葉系幹細胞動員活性に基づく表皮水疱症治療薬開発

大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座 玉井 克人

AMED事業名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点名：大阪大学
問い合わせ先：大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座 玉井克人

間葉系幹細胞動員活性に基づく 表皮水疱症治療薬開発

玉井 克人

大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座

令和2年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会

①

表皮水疱症 新生児



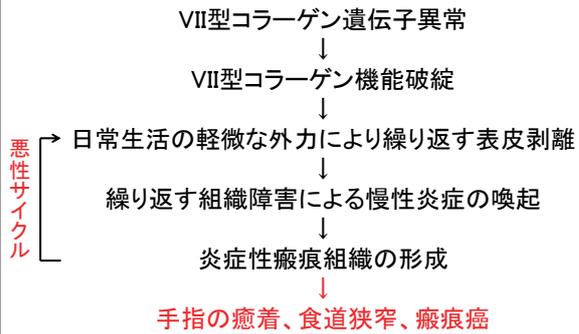
②

20歳男性

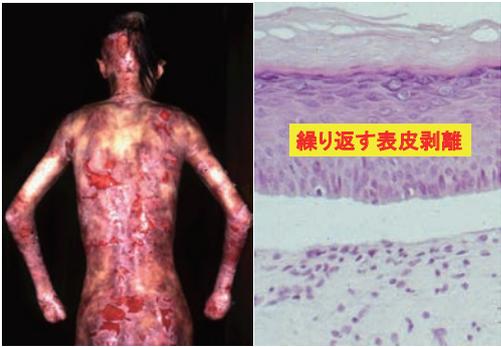


③

栄養障害型表皮水疱症の病態



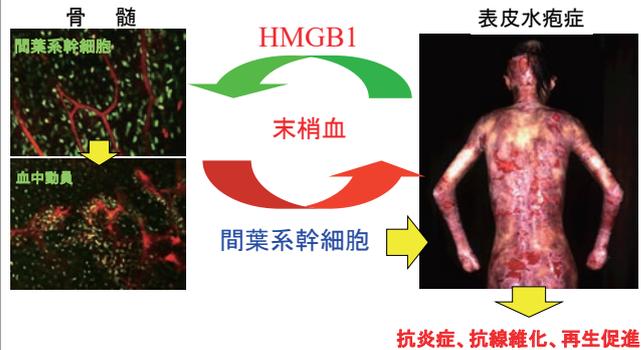
④



表皮幹細胞の喪失
↓
表皮再生能の維持
↓
表皮幹細胞再生メカニズムの存在

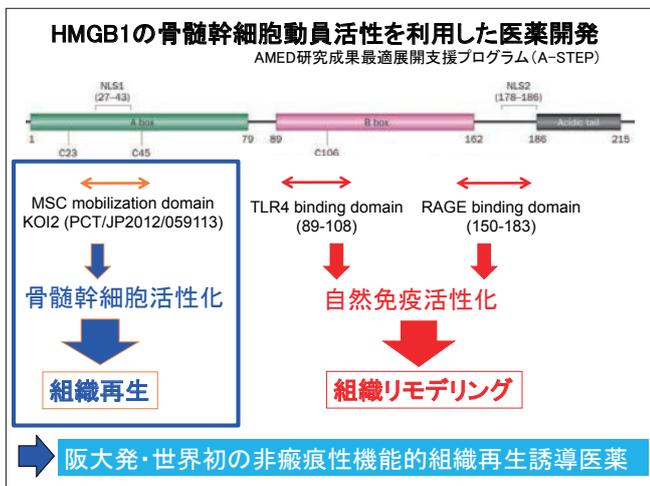
⑤

生体組織の非癒痕性機能的組織再生誘導機構

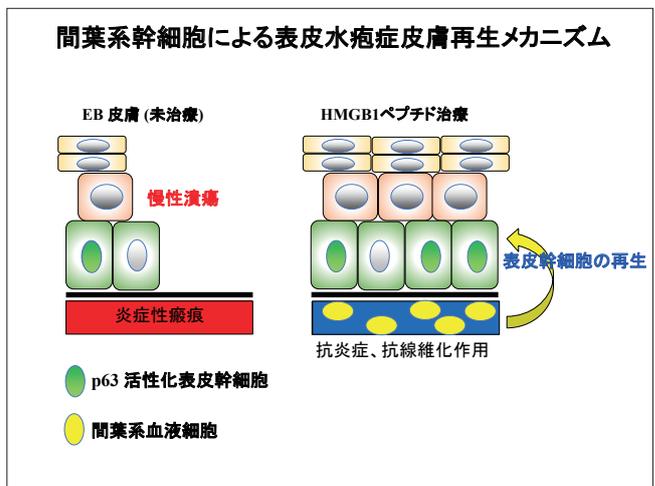


BBRC2007, AJP2008, Stem Cells2008, PNAS2011, Stem Cells2014, J Immunol2015, Sci Rep2015, Stem Cell Development2016

⑥



7



8

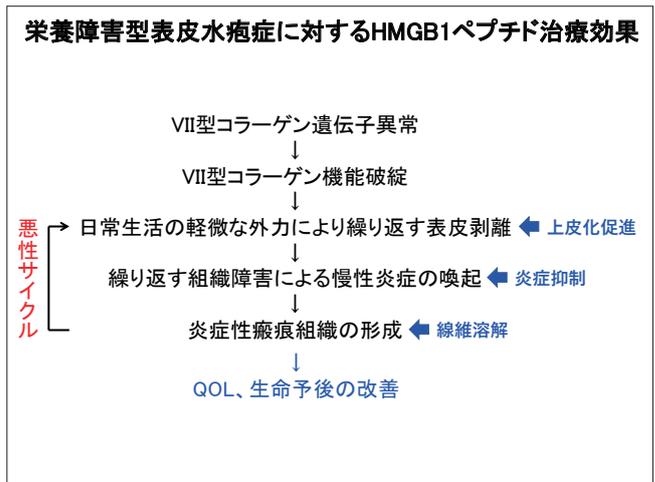
栄養障害型表皮水疱症患者を対象としたHMGB1ペプチド医師主導治験

AMED橋渡し研究事業：表皮水疱症患者を対象とした第II相医師主導治験

試験名称 (UMIN試験 ID: UMIN000029962)	栄養障害型表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞動員医薬KOI2の臨床試験
対象	栄養障害型表皮水疱症患者, 9名 (投薬例)
主要評価項目	全身における水疱, ひらん・潰瘍の合計面積のベースラインからの変化率
用法用量	静脈内点滴投与, 10回/4週間 [投与1週目: 4日間, 投与2-4週目: 2日間/週 (3-4日に1回)]

医師主導治験: 表皮水疱症患者 (9例) ベースライン評価 (-8週) 静脈内投与 (10回/4週間) (0週) 有効性評価 (全身における水疱, ひらん・潰瘍 等) (4週, 8週, 12週, 16週, 20週, 24週, 28週) 追跡調査: 有効性維持の評価 (52週)

9



10

脳卒中後の機能回復を促進するNIRS-ニューロリハシステム(下肢機能障害)

川崎医科大学 神経内科学 三原 雅史

AMED 事業名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点名：大阪大学
C32

脳卒中後の機能回復を促進するNIRS-ニューロリハシステム(下肢機能障害)

研究代表者：
川崎医科大学 神経内科学
三原 雅史
✉: mihara@med.kawasaki.ac.jp

1

わが国での脳卒中の現状

総患者数117.9万人(H26患者調査)
年間発症数：約29万人
(初発21.5万人 再発7.8万人)

わが国での脳卒中の発生状況

- 急性期治療：発症～発症後2～3W以内
・血栓再建、血栓除去・浮腫軽減などによる再発拡大の抑制
- 回復期治療：発症1M以降
・リハビリテーション・環境整備・社会資源活用によるADL/QOLの改善・維持

- 急性期治療後の自立歩行可能者は49.1%
- 65歳以上の要介護者617万人(H28)中15.1%(93万人)は脳卒中が原因

脳卒中後歩行・バランス障害に伴う問題点

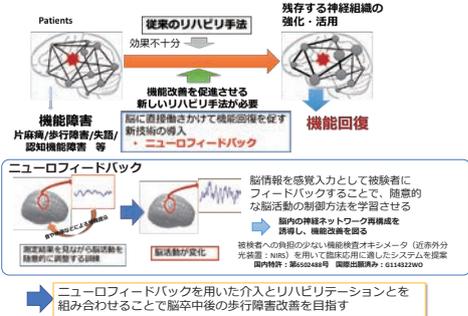
- 歩行・バランス障害による、転倒リスク・移動に伴う介助の必要性の増加
- 転倒による骨折などの二次障害の発生
- 患者の移動能力低下・介護量の増大に伴う活動性低下
 - ・ 廃用の進行によるさらなる移動能力低下
 - ・ 患者・介護者の生活の質の低下

→ 脳卒中後歩行・バランス障害に伴う問題点

→ 脳卒中後歩行・バランス障害に伴う問題点

2

神経リハビリテーションにおける機能回復戦略



3

脳活動測定装置

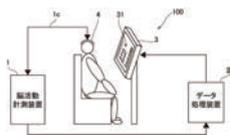
機能検査オキシメータ (NIRS)
医療機器認証済み：赤外線を使って人体に優しく脳活動を測定可能
脳活動を解析・提示するソフトウェア (NIRSニューロリハシステム)
が治療対象医療機器 (治療用プログラム医療機器)



4

知財確保状況

以下の内容で特許申請、国内成立済み
脳活動フィードバックシステム



出願日 2015/5/27 特願2017-520163 (p2017-520163)
国際出願番号 PCT/JP2015/065270
国際公開番号 WO2016/189701
国際公開日 2016/12/1
審査請求日 2017/11/10

国内特許成立：第6502488号 登録日 2019/3/29

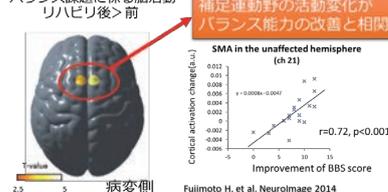
5

脳損傷後の歩行回復に関与する脳領域

→ 賦活することで歩行機能の改善が期待できる可能性

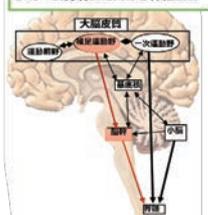
脳卒中後患者に対するリハビリテーション前後の脳活動変化

バランス課題に係る脳活動
リハビリ後>前



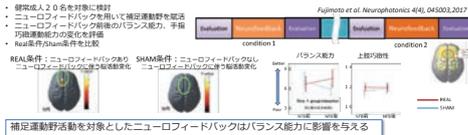
→ 補足運動野の賦活が歩行バランスを改善させる可能性

歩行・姿勢制御に関わる神経機構



6

NIRS-ニューロリハシステムのバランス機能への影響(非臨床POC)



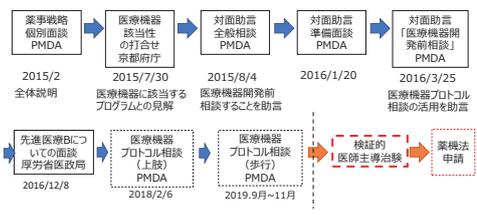
NIRS-ニューロリハシステムの脳卒中後歩行障害への応用(臨床POC)



7

現在までの開発経緯

- 当初は脳卒中後上肢麻痺に対する適応での薬機法承認を目指していた
- PMDAとのプロトコル相談で、上肢麻痺における先行データの不足を指摘
- 追加データ収集の必要性
- 先進医療などでのデータ収集を検討
- 特定臨床研究としての手続の問題などから、治験実施を目指す方向に転換
- 脳卒中後歩行障害を対象とした臨床研究での良好結果→医師主導治験実施



8

脳卒中後歩行障害に対する検証的医師主導治験を実施中 **AMED 医療機器開発推進研究事業に採択**

最終目標
 ① 検証的医師主導治験によって脳卒中後歩行障害に対するNIRSニューロリハシステムの有効性を明らかにする。
 ② 島津製作所への治験データ導出を行って医療機器承認申請に向けた手続きを開始する。

治験デザイン
 多施設共同並行群間無作為比較試験

治験参加施設
 山形医科大学附属病院 大田大学医学部附属病院
 高松市リハビリテーション病院 森之宮病院

目標症例数
 介入群：35例 合計70例
 対照群：35例
 (山形医科大学28例 大田大学8例)
 森之宮病院 28例 西広島リハ病院12例)

主要評価項目
 ① Berg Balance scaleにおける8週時点での3点以上の改善
 ② 10m walk test（歩行速度）において、ベースラインから8週時点で0.1m/s以上の改善
 上記①および②の両方を達成した患者割合の群間差

9

今後の事業化ロードマップ
 開発協力企業：(株)島津製作所

Fiscal Year	FY2020		FY2021		FY2022		FY2023		FY2024		FY2025	
Half Year	H1	H2										
医師主導治験施行	→		→		→		→		→		→	
総括報告書作成・企業へ導出	→		→		→		→		→		→	
PMDAへの事前相談・製造販売承認	→		→		→		→		→		→	
薬価取得	→		→		→		→		→		→	
上市	→		→		→		→		→		→	

10

「痛い」が誰でも分かるように痛みモニタリングシステムで痛みの未来を変える

大阪大学生命機能研究科 中江 文

「痛い」が誰でも分かるように
痛みモニタリングシステムで痛みの未来を変える

大阪大学生命機能研究科 | 中江 文

AMED 事業名：最先端研究戦略的推進プログラム
拠点名：大阪大学
問い合わせ窓口：https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/fbs/pain-science-innovation/contact.html

1

現状の痛み評価方法は患者の自己申告

従来の痛みの評価方法 (Visual Analog Scale: VAS)

0 痛みなし 10 想像できる最高の痛み

10cmの線を見せて感じている痛みの程度を主観的に評価している現状

2

「痛みの客観的評価法」がない事で
増える鎮痛剤が引き起こす問題

鎮痛剤オピオイド問題、経済や産業へも大きな影響 (米国)

2019年9月17日

3

主観評価に基づく鎮痛剤調節の困難さ

望ましい処方例

鎮痛薬の減量失敗例

痛みの低下に伴い適切に投薬調節されれば薬物依存は起こりにくい。

痛みが低下した後も痛みの増大が期待されると薬物依存の可能性が高まる。

術後経過 術後経過

4

我々の実現したいこと

痛み判定補助システム

脳波を用いて痛みを客観的に評価するツールの開発

痛みを適正に評価し、痛み治療の世界標準を実現する

世界中の痛みを苦しむ患者のQOL向上に貢献

5

想定しているPMS-2の全体イメージ

小型脳波計で脳波を取り出し、Bluetooth等でデータをPMS-2本体へ送信

PMS-2本体

Disposable Electrode

小型脳波計

PMS-2

6

健康な被験者による実験室データの取得

βエンドルフィンが上昇している際の運動前後の痛みスコアの比較

運動前後のβエンドルフィン濃度の比較 (平均 ± SD, N=12)

運動前後の痛みスコアの比較 (平均 ± SD, N=12)

7

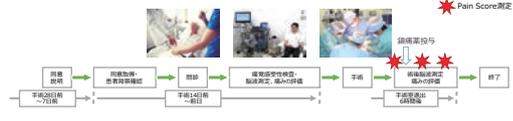
健康な被験者による実験室データの取得 (実験中の風景)

8

探索的治験の概要

PMS-1 = 汎用の麻酔剤（今回は日本光電製） + BWMS-1（プログラム）

- 本治験は製造販売承認申請を目指した痛み判定補助システムPMS-1の性能評価を目的として、本治験機器の性能評価を適切に行える対象患者の選択、観察期間、有効性評価項目及び安全性評価項目を探索することを目的とした探索的治験として実施する。
- 全身麻酔による手術患者を対象とし、痛み判定補助システムPMS-1を利用して、脳波における手術後の鎮痛薬の投与前後の変化を分析し、鎮痛薬の薬効モニタリングにおける有用性を検討する。
- 対象は全身麻酔で手術を受ける予定の患者とする。



Pain Score (PS)
PMS-1によって算出された、患者さんが感じている痛みの指標

2021/01/08で15例まで終了

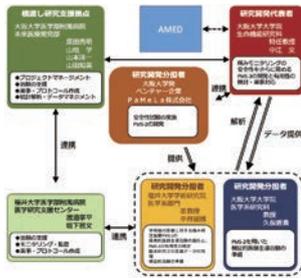
9

現状と今後について

- 探索的治験が2020年度に終了予定
- 2021年度4月を目処にPMDA相談を開始し、2022年度4月から検証的治験を行う予定
- 保険償還について、厚労省経済課と相談予定

10

AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム シーズC 組織図



11

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する他家iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのfirst-in-human 臨床研究

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学(眼科学) 主任教授 西田 幸二

令和2年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会

「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する他家iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのfirst-in-human 臨床研究」

- 発表者氏名
西田幸二
- 所属
大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学(眼科学)
- 役職
主任教授

1

1

角膜の厚み 0.5mm

上皮 Epithelium
実質 Stroma
内皮 Endothelium

2

2

角膜上皮幹細胞疲弊症
limbal stem cell deficiency (dysfunction) LSCD

正常 幹細胞 幹細胞の消失

角膜上皮幹細胞疲弊症
Limbal stem cell deficiency LSCD

- ・ 眼類天疱瘡、ステイブジョンソン症候群
- ・ 化学傷、熱傷
- ・ 無虹彩症
- ・ その他

角膜上皮幹細胞疲弊症
アルカリ外傷
Stevens-Johnson 症候群

難治性角膜疾患に対しては、同種角膜移植術が実施されているが、ドナー不足、拒絶反応が課題

3

3

ヒト iPS 細胞から眼全体の発生再現と角膜上皮組織の作製
(Hayashi Nishida et al., Nature 2016)

ヒトiPS細胞コロニー

分化

同心円状の帯状構造の形成(2次元培養)

1st 2nd 3rd 4th

- 特別な成長因子を含まない必要最小限の分化培地
- 適切な足場ECM: Laminin511 (α5, β1, γ1)-E8 fragment

無血清培地中、LNS11 E8 fragmentコーティング培養皿にて、分化誘導3-4週の後、同心円状に帯状構造が出現する self-formed ectodermal autonomous multi-zone

iPS細胞から自立的に層構造を作る培養系(SEAM)を開発した

4

4

SEAMには目全体の各部分の細胞が誘導される

hiPS細胞

SEAM 眼形成マニフOLD

自立的誘導

角膜上皮

角膜

水晶体

神経網膜

神経外胚葉

神経色素上皮

中胚神経

5

5

First-in-human臨床研究の実施

目的
本研究では、角膜上皮幹細胞疲弊症に対する他家iPS細胞由来角膜上皮細胞シートのFirst-in-human臨床研究を実施する。プロトコルに則り予定症例(4例)の移植の実施、観察評価(52週)を行い、統括報告書を作成する。

臨床用HLAホモドナー由来iPSストック

凍結保存

凍結ストック

純化

温度依存性培養皿

培養

培養角膜上皮シートの作製

疾患眼

角膜上皮細胞シート移植

他家ヒトiPS細胞由来角膜上皮細胞シート移植

2019年に厚労科学審議会・再生医療等評価部会の承認を得て臨床研究を開始した

6

6

本特定細胞加工物のプロフィール:製品特性

> 名称:
他家IPS細胞由来角膜上皮細胞シート
(略称 ICEPS : iPS derived corneal epithelial cell sheet)

> 一般特性:
日本人高頻度HLAホモドナー由来さい胚血から樹立したIPS細胞を用いて、分化誘導・細胞純化・シート培養を経て作製される角膜上皮型細胞から成るシート状細胞集団である。
1) 性状: 外観は透明な薄い膜状組織で、散石状の上皮細胞が認められる。
2) 構造: 培養した上皮細胞が重層化し、全体としてシート状の形態を成す。
3) 生物学的特性: 幹細胞マーカー、角膜上皮型サイトケラチン、膜結合型ムチン等の角膜上皮特異的マーカーの発現が認められる。

他家IPS細胞由来角膜上皮シート (ICEPS)

シート状に回収可能

ICEPSの前駆構造 (HE染色像) と 位置標識細胞標識

ICEPSの角膜上皮特異的マーカー発現 (免疫染色像)

7

本特定細胞加工物のプロフィール:移植方法・管理

> 管理手順と使用期限
大阪大学医学部附属病院細胞培養調製施設 (MTR-CPC) において、移植手術の当日に特定細胞加工物を培養容器ごと包装容器に格納して搬出する。
保存条件は室温とし、使用期限は出荷判定より24時間とする。

> 移植方法・用法用量

8

臨床研究の概要:プロトコル概要①

> 臨床研究プロトコル概要①

目的	角膜上皮幹細胞療養症患者を対象として、「他家IPS細胞由来角膜上皮細胞シート」移植の安全性を主要評価項目として確認する。 併せて有効性の評価ならびにプロトコル治療実施可能性の探索を行う。
対象疾患	角膜上皮幹細胞療養症
選択基準	1. 角膜上皮幹細胞療養症の重症度分類により Stage IIb, IIc, IIIのいずれかと診断された患者 2. 同意取得時の年齢が満20歳以上であり、本研究への参加に対して患者本人の文書同意が得られている。
臨床研究デザイン	単施設非盲検非対照試験
予定症例数	4例
経過観察期間	1年 (52週)

9

臨床研究の概要:プロトコル概要②

> 臨床研究プロトコル概要②

評価項目	1. 主要評価項目 安全性を有害事象の収集により評価する。
	2. 副次評価項目 有効性を以下の項目により評価する。 1) 角膜上皮幹細胞療養症の程度 2) 角膜上皮欠損の程度 3) 自覚症状 4) 矯正視力 5) QOL 6) 角膜混濁の程度 7) 角膜血管新生の程度 8) 角膜癒着の程度

10

臨床研究の概要:プロトコル概要③

> 臨床研究プロトコル概要③ (1st シリーズ・中間評価・2nd シリーズの流れ)

スクリーニング

1・2例目登録

HLA型	不適合
免疫抑制剤投与	あり

中間評価

3・4例目登録

1, 2例目の拒絶反応発現例数

0/2例

1/2例

2/2例

HLA型	不適合	HLA型	不適合	HLA型	適合
免疫抑制剤投与	なし	免疫抑制剤投与	あり	免疫抑制剤投与	あり

11

臨床研究の中間評価(1例目28週、2例目24週時点)

術前

1例目

0.04

術後

0.6

2例目

指数片

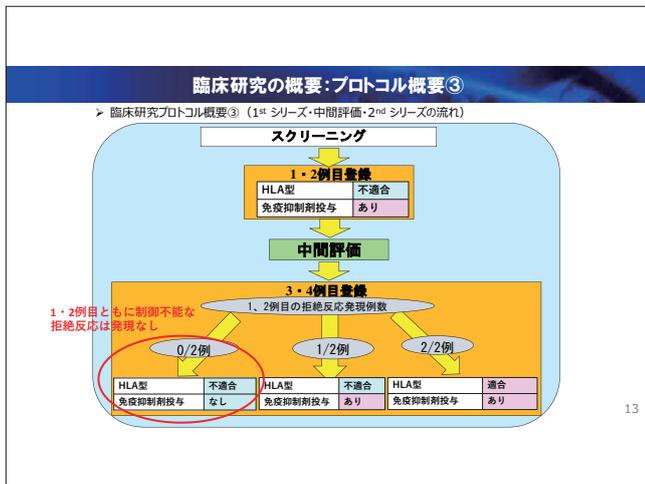
0.1

2症例ともに観察期間のいずれの時期においても

- > 拒絶反応の発生なし
- > 腫瘍形成、角膜感染症といった重篤な合併症なし
- > 視力が著明に改善

2020年5月11日の中間評価において、2症例ともに拒絶反応の発現なしと判定された。中間評価の結果は厚生労働科学審議会・再生医療等評価部会にて承認された。

12



13

- ### まとめ
1. 臨床研究の4症例の特定細胞加工物の製造・出荷を経て、移植手術を実施した。
 2. 経過観察も計画に沿って進行しており、全症例の規定観察完了後にデータ固定・統計解析・総括報告書作成を順次実施する予定である。
 3. 導出先の企業と契約の下に連携して開発を進めており、企業治験と事業化を行う道筋が出来ている。
- 14

14

難治性甲状腺がんに対する新規アルファ線治療薬アスタチン – 医師主導治験に向けて –

大阪大学大学院医学系研究科 核医学 渡部 直史

Osaka University
Graduate School of Medicine

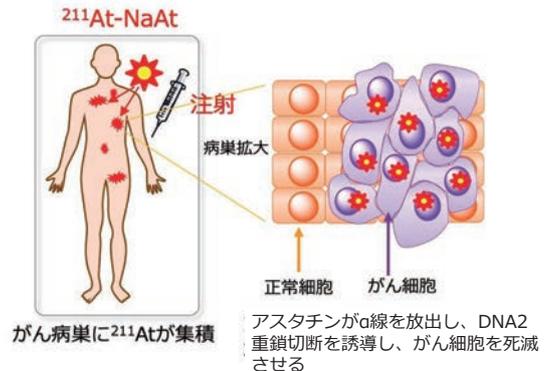
難治性甲状腺がんに対する 新規アルファ線治療薬 アスタチン - 医師主導治験に向けて -

大阪大学大学院医学系研究科 核医学
渡部直史

AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム (拠点名: 大阪大学)

1

アスタチンを用いた治療について



2

甲状腺がん

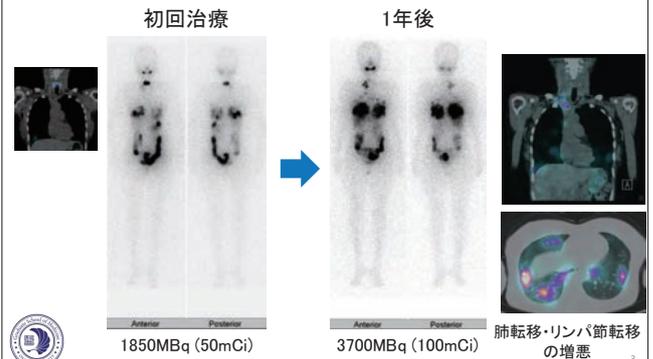
- 患者データ(国内)
 - 新規患者数/年: 15,629人 (男/女=4,233/11,396例)
 - 死亡患者数/年: 1,779人
 - 5年生存率: >90% (IV期: 71.5%)
 - 組織型: 乳頭がん 92.5%、濾胞がん 4.8%、髄様がん 1.3%、未分化がん 1.4%
- 診療の現状
 - 罹患率は増加している
 - 術後の転移再発 → ヨウ素-131 (¹³¹I)内用療法(標準治療)
 - 再発を繰り返す、難治性になる
- 課題
 - ヨウ素-131: 入院・隔離病室が必要、待機5ヶ月



3

背景: 甲状腺がんに対する¹³¹I内用療法

¹³¹I 治療抵抗性 転移性甲状腺癌 (40代女性・乳頭癌)



4

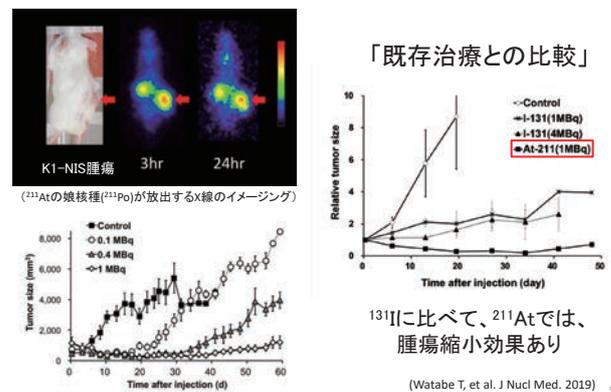
アスタチン(²¹¹At)について

	¹³¹ I(ヨウ素)	²¹¹ At(アスタチン)
放射線の種類	ベータ線	アルファ線
生物学的効果比	1	5
治療効果	△~○	◎
飛程	短い	極めて短い
γ線の放出	多い	少ない
投与量(MBq)	多い	少ない
周囲への被ばく	比較的多い	極めて少ない*
半減期	約8日	7.2時間
副作用	軽度	軽度
専用病室への入院	必要	なし
外来治療*	x	○

*退出基準に関する検討は厚労科研班で実施し、厚生労働省の承認済み

5

甲状腺癌モデルでの治療効果: [²¹¹At]NaAt



6

今年度の進捗

- 2020年5-7月 PMDA対面助言に基づいて、非臨床安全性試験の要件を整理し、拡張型単回投与毒性試験を実施
 - 2020年8月 PMDA事前面談実施 (RS戦略相談)
 - 2020年8-12月 アスタチンを用いた治験における安全管理を目的としたNaAt適正使用マニュアルを作成
 - 2020年12月 PMDA対面助言実施 (RS戦略相談)
- First in human試験としての治験デザイン、開始用量、対象患者に関して、PMDAとの合意済み
- 2021年1月 NaAt適正使用マニュアルの厚生労働省医政局地域医療計画課、日本核医学会の承認取得

7

拡張型単回静脈内投与毒性試験(概略)

試験の名称	²¹¹ At-NaAtのマウスを用いた拡張型単回静脈内投与毒性試験
遵守基準	信頼性基準
被験物質	²¹¹ At-NaAt (アスタチン化ナトリウム注射液)
投与群	(被験物質)5MBq/kg, 20MBq/kg, 50MBq/kg (対照群)生食
投与経路	尾静脈, 単回
動物	マウス, 雌雄各50匹
剖検	投与後5日目および投与後14日目
観察項目	(生存時)一般状態, 体重 (剖検時)臓器重量, 血液検査, 病理組織学的検査
試験実施場所	大阪大学ラジオアイソトープ総合センター
結果概要	<ul style="list-style-type: none"> 一般状態、剖検所見: 目立った異常所見なし。 血液検査: 高用量群(50 MBq/kg)における一過性の白血球・血小板減少 病理評価: 甲状腺(投与5、14日目に標的臓器としてのアブレーション効果)、精巣(14日目の50MBq/kg投与群に多核巨細胞の出現)、その他(病理学的異常所見なし)

(2019年10月のPMDA対面助言に基づいて実施) 7

8

NaAt治験適正使用マニュアル

一般社団法人 日本核医学会
JSNM Japanese Society of Nuclear Medicine

HOME 学術案内 設立の経緯 刊行物 認定制度 学術委員会

役立つ情報

ガイドライン
各賞
利益相反 (COI)
ハラスメント防止指針
核医学検査
核医学治療
放射性医薬品取扱
医療機関間通知・連携
診療報酬等
eLearning
求人情報
リンク集
会員登録について
その他

アスタチン化ナトリウム注射液を用いる核医学治療の治験適正使用マニュアル (第1版) を掲載

アスタチン化ナトリウム (²¹¹At) の治験適正使用マニュアル (第1版) について

NaAtの安全管理・退出基準に関して、厚生労働省ならびに日本核医学会の承認を取得し、同学会HP上に公開済み

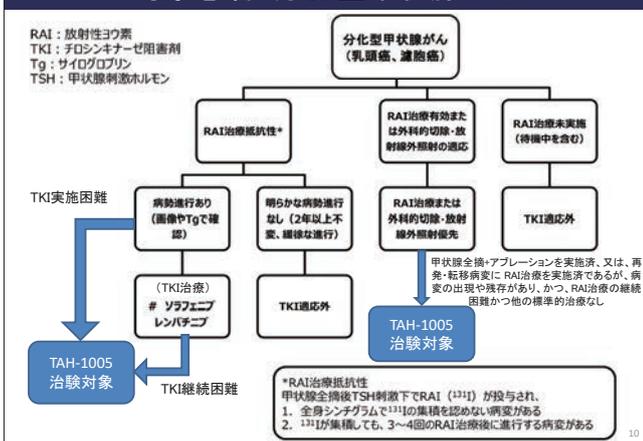
9

予定している治験について

- 内容: 国内第 I 相試験
- 対象: 標準的治療にて治療効果が得られない、あるいは標準的治療の実施・継続が困難である分化型甲状腺がん(乳頭がん、濾胞がん)の患者
- 目的: アスタチン化ナトリウム注射液(²¹¹At)NaAt)を静脈内単回投与し、安全性、薬物動態、体内分布、吸収線量、有効性を評価し、Phase II 試験以降における推奨用量を決定する。

10

対象患者: 分化型甲状腺がん



11

治験開始に向けた進捗状況



- 令和2年度AMED事業(橋渡し研究・臨床研究治験推進事業)にて治験プロトコルの作成、治験薬の製造・品質管理の手順も確立済み
- 治験開始までに必要な非臨床試験(安全性を含む)は全て完了
- PMDA対面助言(2020年12月)にて、治験デザイン・初回投与量・選択基準の合意済み

12

最終的な実用化について

「医薬品としての実用化」 (^{211}At 半減期=7.2時間)

医薬品工場
(全国に2~7拠点を整備)

各医療機関



工場内のサイクロトロンで ^{211}At を製造し、 ^{211}At 医薬品として、出荷

患者に静脈内投与
(外来治療)



12

13

開発を甲状腺がんから始めた理由

- 背景に記載したアンメットメディカルニーズに加えて、アスタチンは既存の放射性ヨウ素(^{131}I)を用いた標準治療と同じ機序で取り込まれることから、同様の前処置ならびに単回投与で実施できること
- ^{131}I の体内動態や副作用が既知であるため、 ^{211}At の副作用が推定されやすいこと
- ^{211}At の元素(イオン)としての性質を利用しているために化合物としての安定性を考慮する必要がないこと
- ベータ線核種(^{131}I)に対するアルファ線核種(^{211}At)の高い治療効果は既知であること



13

14

この先どのようながん種に応用できるのか

- 現在、脳腫瘍、膵臓癌、悪性黒色腫の担癌マウスにおいて、 ^{211}At 標識アミノ酸誘導体による有効性を既に確認している。^{1,2)}
- 前立腺癌の転移・再発病変に幅広く高発現している前立腺特異的膜抗原(PSMA)を標的とした ^{211}At 標識化合物の評価も行っている。
- さらに、膵臓癌、悪性リンパ腫、乳癌を標的とした様々な抗体やナノ粒子の ^{211}At 標識も実施しており、有効性の評価を行っている。



1) Watabe T, et al. Oncotarget. 2020
2) Kaneda K, et al. Cancer Sci. 2020 14

15

問い合わせ先

(研究開発代表者)
大阪大学大学院医学系研究科
放射線統合医学講座 核医学
渡部 直史

watabe@tracer.med.osaka-u.ac.jp
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2
Tel 06-6879-3461



15

16

新型コロナウイルスに対するワクチン開発

大阪大学大学院医学系研究科健康発達医学 中神 啓徳

革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会
AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム 拠点:大阪大学 2021年3月4日、5日

新型コロナウイルスに対するワクチン開発



大阪大学大学院医学系研究科健康発達医学 中神啓徳

1

新モダリティとしての治療ワクチン開発実績

大阪大学大学院医学系研究科 健康発達医学寄附講座

生活習慣病・慢性疾患

高血圧	PLoS One 2013, Hypertension 2015, J Hypertens 2020
糖尿病	PNAS 2014, FASEB J. 2017, PLoS One 2019.
脂質異常	Sci Rep. 2013, PLoS One 2018
脳梗塞	Stroke 2017
心筋梗塞	Sci Rep. 2017
血栓症	Hypertension 2018

難治性疾患・癌・細胞治療

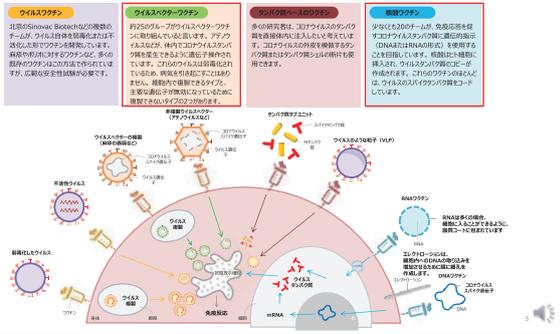
癌・網膜症	Sci Rep. 2013
炎症	PNAS 2014, Vaccines 2020
老化細胞	Nat Commun 2020

感染症

COVID19
SARS-CoV-2 DNAワクチン
(阪大微研との共同開発)
AMED・企業・ベンチャーとの共同開発
医師主導臨床試験実施中

2

背景 (COVID-19ワクチン開発)



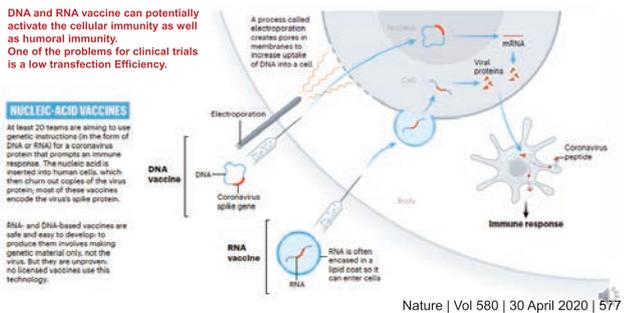
3

Clinical trials of adenovirus vector-based COVID-19 vaccines

Study	Dose and usage	Number of participants and age
ChAdOx1	Twice at 4-week intervals	487 (18-55 years old)
AZD1222 (COV001)	5×10^{10} viral particles	477 (18-55 years old)
(COV002) UK	2.2×10^{10} viral particles	1367 (18-55 years old)
(COV002) UK	5×10^{10} viral particles (booster)	1879 (18-55 years old)
(COV002) UK	5×10^{10} viral particles	285 (56-69 years old)
(COV002) UK	Control	213 (≥ 70 years old)
(COV002) UK	Control	1922 (18-55 years old)
(COV002) UK	Control	293 (56-69 years old)
(COV002) UK	Control	215 (≥ 70 years old)
(COV003) Brazil	5×10^{10} viral particles	1843 (18-55 years old)
(COV003) Brazil	Control	209 (56-69 years old)
(COV003) Brazil	Control	11 (≥ 70 years old)
(COV003) Brazil	Control	1833 (18-55 years old)
(COV003) Brazil	Control	187 (56-69 years old)
(COV003) Brazil	Control	5 (≥ 70 years old)

4

DNA and RNA vaccine targeting for SARS-CoV-2



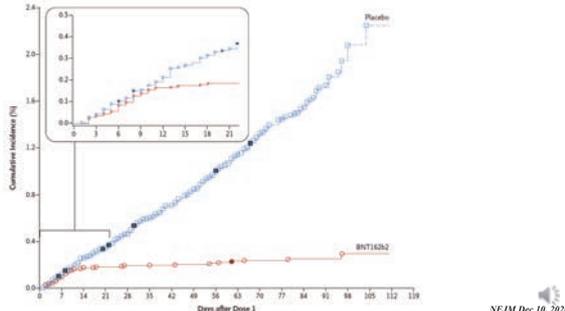
5

Clinical trials of RNA vaccines

Study	Dose and usage	Number of participants and age
BNT162b1	Twice at 3-week intervals	12 (18-55 years old)
Pfizer	0.01 mg, 0.03 mg, 0.1 mg (once)	12 (18-55 years old)
BNT162b1	0.01 mg, 0.03 mg, 0.1 mg (once)	12 (each 18-55 and 65-85 years old)
BNT162b1	0.01 mg, 0.03 mg, 0.1 mg (once)	12 (each 18-55 and 65-85 years old)
BNT162b1	0.01 mg, 0.03 mg, 0.1 mg (once)	9 (each 18-55 and 65-85 years old)
BNT162b2	Placebo (once)	12 (18-55 years old)
BNT162b2	0.01 mg, 0.02 mg, 0.03 mg	12 (each 18-55 and 65-85 years old)
BNT162b2	Placebo	12 (each 18-55 and 65-85 years old)
BNT162b 0,03 mg	Placebo	21,720 (≥ 16 years old)
mRNA-1273	Twice at 3-week intervals	21,720 (≥ 16 years old)
Moderna	0.025 mg, 0.1 mg, 0.25 mg	15 (18-55 years old)
Moderna	0.025 mg, 0.1 mg, 0.25 mg	15 (18-55 years old)
Moderna	0.025 mg, 0.1 mg, 0.25 mg	15 (each 56-70 and ≥ 71 years old)
Moderna	0.025 mg, 0.1 mg, 0.25 mg	15 (each 56-70 and ≥ 71 years old)
Moderna	0.1 mg	13934 (≥ 18 years old)
Moderna	Placebo	13883 (≥ 18 years old)

6

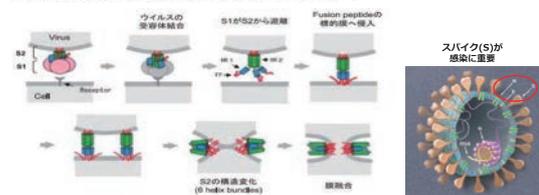
Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine



7

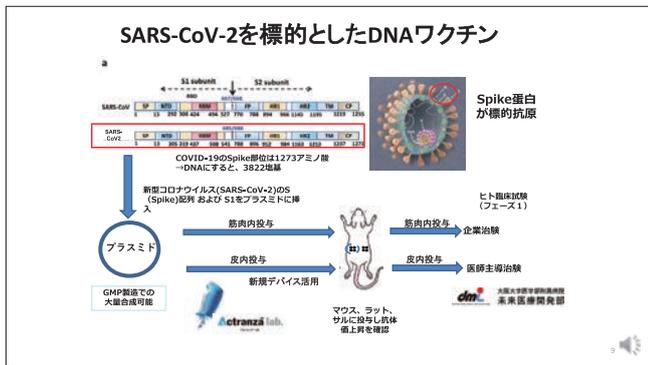
SARS-CoV2に対するワクチンの標的抗原

スパイク (S) 蛋白質はウイルス表面に発現しており、ヒトの細胞への感染時に足がかりとなる。

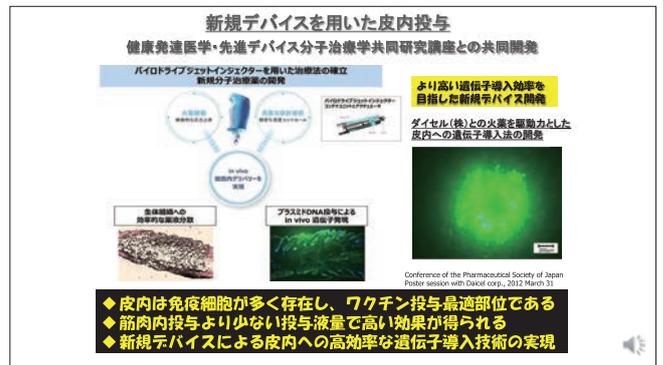


2. コロナウイルスの細胞侵入機構: 病原性発現との関連 田口文忠 立総合研究ウイルスセンター 3 藤原 5 藤原 5 藤原 5

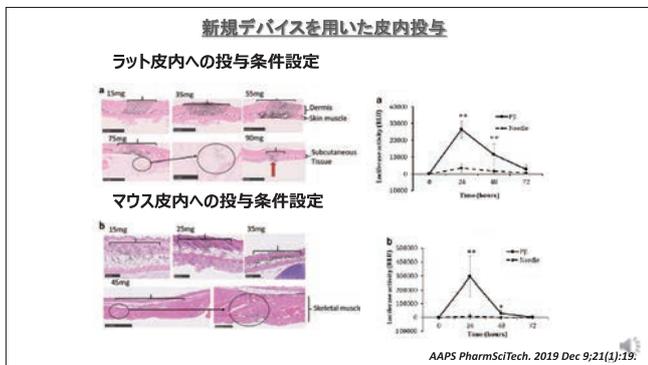
8



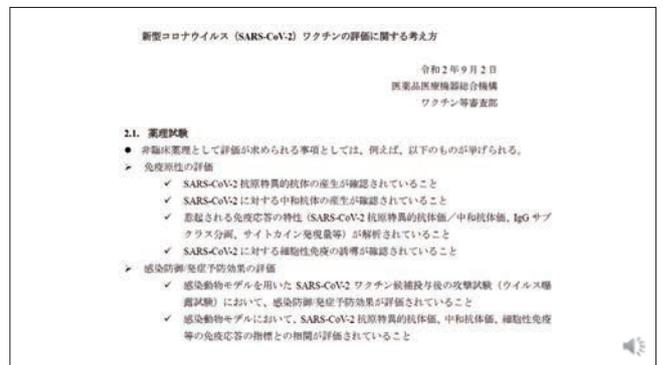
9



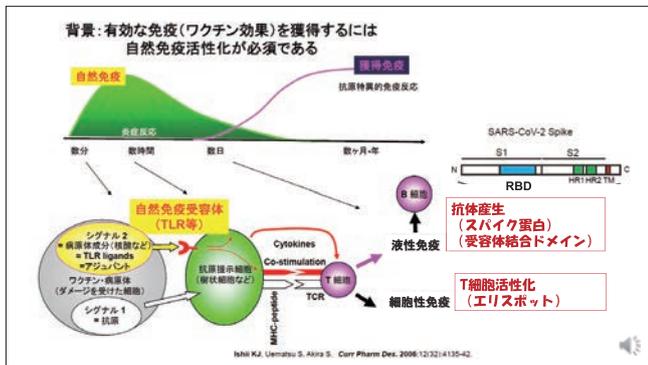
10



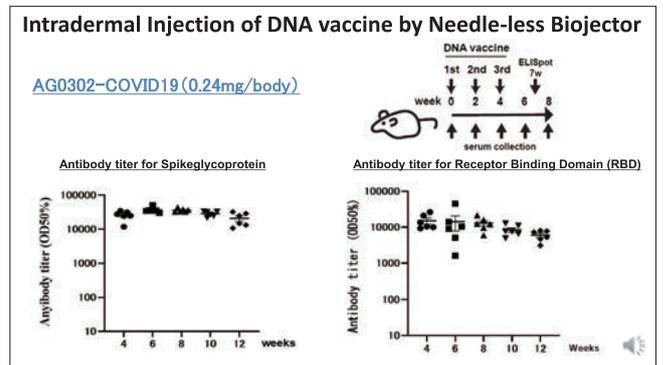
11



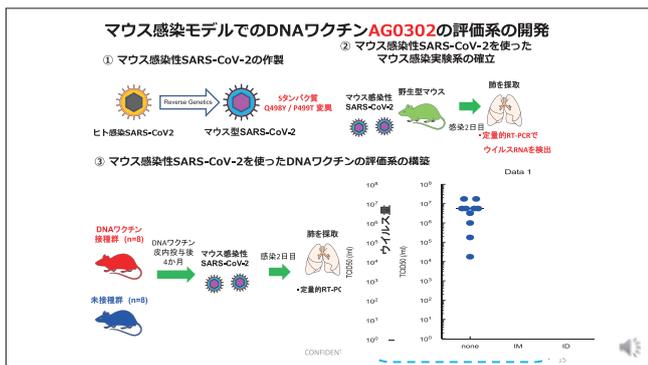
12



13



14



15

Graduate School of Medicine, Osaka University
The Center of Medical Innovation and Translational Research

健康発達医学

Department of Viral Infections
Ritsuko Kubota-Koketsu, Tatsuo Shioda

Department of Molecular Virology
Chikako Ono, Yoshiharu Matsuura

Department of Immunochimistry
Hisashi Arase

Prof. Sho Yamasaki, Prof. Masahiro Yamamoto

RIMD
Research Institute for
Microbial Diseases
大阪大学微生物病研究所

16

拠点名

岡山大学 岡山大学病院

岡山大学病院における特定臨床研究支援体制

利用しやすいバイオバンクに向けた取り組みと成果

中国・四国TR 連絡会におけるワーキンググループの
設置について

Amazon Web Serviceを利用したREDCap導入

岡山医療連携推進協議会治験ネットワークの運営状況について

重症低ホスファターゼ症小児患者を対象とした
高純度間葉系幹細胞 (REC-01) 移植の安全性及び有効性を
検討する臨床第 I / II a 相医師主導治験 (FIH 試験)

がん化学療法に伴う口腔粘膜炎の疼痛緩和・発症制御を目指す
新規口腔粘膜保護材の開発

自己脂肪組織より精製した脂肪由来幹細胞から製造した
insulin producing cell 自家移植による
次世代の1型糖尿病治療法確立に関する研究開発

抗インテグリン $\alpha 8 \beta 1$ ヒト化抗体の組織線維化抑制作用と
メカニズム

岡山大学病院における特定臨床研究支援体制

岡山大学病院 新医療研究開発センター

竹内康人／伊東 孝／岩本高行／大野 彩／加藤有加／
黒崎陽子／坂本陽子／難波志穂子／三橋利晴／宮脇義亜／
神川邦久／櫻井 淳／堀田勝幸／四方賢一

1. 背景

- 臨床研究法が施行され約3年が経過するが、臨床研究法下で実施される臨床研究数の増加は十分とは言えず、各アカデミアにおいて早急かつ効果的な研究推進の対策が求められている。
- また、臨床研究法では、臨床研究開始後にも順守すべき手続きが多く、法の正確な理解に基づく適切な対応が求められている。

2. 当院における取組

- ① 臨床研究法下で行う臨床研究について、その**実施を支援する者**を「特定臨床研究コンシェルジュ（以下、コンシェルジュという。）」として認定する。
- ② 認定臨床研究審査委員会（CRB）承認後の臨床研究について、研究者が行うべき**手続き等を支援する者**を設定する。

2-①. 特定臨床研究コンシェルジュ制度

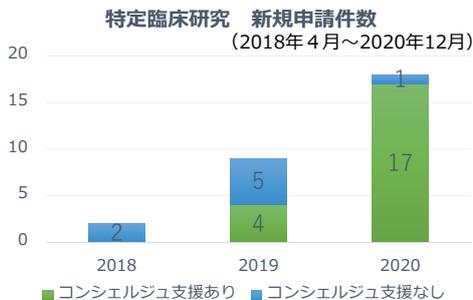
◆認定制度要綱（※）によって一定の教育・認定を受けた、Academic Research Organization（ARO）に所属している医師、歯科医師、治験コーディネーター（CRC）、プロジェクトマネージャー（PM）などが、「コンシェルジュ」として業務（※※）を行っている。

※ 岡山大学病院における特定臨床研究コンシェルジュ認定制度要綱（平成30年3月31日岡山大学病院長裁定）
※※CRB事務局業務とは独立した業務

【コンシェルジュ支援手順（フロー図）】



2-①. 特定臨床研究コンシェルジュ支援状況



◆特定臨床研究数はまだ伸び悩んでいるものの、
原則、学内からの新規案件にはコンシェルジュ支援が行われる
という制度改革により、申請件数は増加傾向。

➢支援範囲を広げることも検討し、さらなる申請件数増加を図る。



2-②. 手続き等支援

◆AROに所属している医師などのスタッフが、**CRB承認後**、研究開始後の手続き、jRCT登録、変更・定期・疾病等・不適合報告、モニタリング等、について説明と支援を行う。

研究開始後も支援



3. 今後の課題と方針

課題

- 特定臨床研究に対する、研究者、支援者側の情報・経験不足
- コンシェルジュ制度の整備・周知不足
- 支援人材不足、支援案件の効率的な管理体制

方針

- 倫理講習会・研修会等を通じた研究者への再教育・再周知（特定臨床研究・コンシェルジュ制度、研究開始後の手続き等）
- ARO内人員の教育と、内部間での密な情報共有・連携
- コンシェルジュ制度の課題抽出とシステマティックな整備
- 研究者との継続した情報共有



岡山大学拠点ARO Function 革新的医療技術創出拠点

利用しやすいバイオバンクに向けた取り組みと成果

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
岡山大学 大学院ヘルスシステム統合科学研究科
岡山大学病院

豊岡伸一 (バイオバンク長)
森田瑞樹
富田秀太／山本英喜

1. 岡大バイオバンクの概要

岡山大学拠点では2015年より「岡山大学病院バイオバンク」（通称：岡大バイオバンク）を稼働しており、生体試料（血液、尿、組織など）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、新規の治療薬・診断薬・医療機器の創出につながることを目指し、常に体制の整備・強化を行っています。



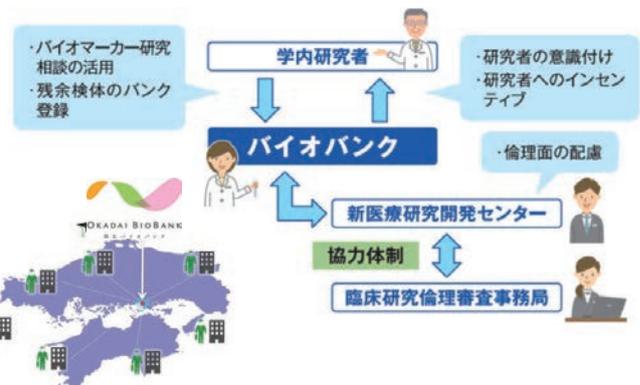
2. 岡大バイオバンクによる研究の支援

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。臨床研究の支援依頼に対して生体試料を用いた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サポートを紹介したりと、広がりや深みのある研究になるように、また研究者の負担をより軽減できるように、研究者に提案を行っています。

多施設共同研究の支援

多施設共同研究での生体試料の収集・保管・解析の支援を行っています。岡山大学が主管の研究のほか、他施設が主管の研究の支援も行っています。たとえば、体外診断薬の実用化に向けた研究開発などを支援しています。



3. 岡大バイオバンクによる多施設共同研究の支援の例

敗血症の新規バイオマーカー

岡山大学病院および参加施設から届いた検体を岡大バイオバンクで保管処理し、解析の実施まで保管しています。

【主管施設】 岡山大学

【参加施設】 19施設（中四国の医療機関）

【対象検体】 血清、血漿、全血

【関連プロジェクト】 AMED産学連携医療イノベーション創出プログラム（ACT-M）「敗血症治療のためのHRG血液製剤の創出」（代表者：西堀正洋，岡山大学）

腎疾患の尿中糖鎖バイオマーカー

岡山大学病院および参加施設から届いた検体を岡大バイオバンクで保管処理し、解析の実施まで保管しています。

【主管施設】 岡山大学

【参加施設】 16施設（中四国の医療機関）

【対象検体】 尿、血清、血漿

【関連プロジェクト】 AMED難治性疾患実用化研究事業「尿レクチンアレイ解析を用いた腎疾患診断キットの開発」（代表者：和田淳，岡山大学）

糖尿病性腎臓病・慢性腎臓病

岡山大学病院で採取された検体を岡大バイオバンクで保管処理し、保管後にまとめて解析実施施設へ発送しています。

【主管施設】 他施設

【対象検体】 核酸（DNA）、尿、血漿

【関連プロジェクト】 AMEDゲノム医療実現推進プラットフォーム事業「精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析による糖尿病性腎臓病、慢性腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立」（代表者：柏原直樹，川崎医科大学）



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>

中国・四国TR 連絡会におけるワーキンググループの設置 について

岡山大学病院 新医療研究開発センター 神川邦久/丹 浩伸/住田能弘/嵯峨山和美/菊池 崇/
岩根 理/杉元理恵/渡部昌実/堀田勝幸/櫻井 淳
岡山大学 理事(研究担当)・副学長 那須保友

1. 中国・四国TR連絡会の設置

平成 29 年度より開始した橋渡し研究戦略的推進プログラムでは、我が国における橋渡し研究体制を完成形にするべく、強化すべき橋渡し研究の方策として、①拠点と拠点以外の機関における橋渡し研究及び臨床研究の推進、②産学連携の推進、③拠点機能のさらなる強化、④シーズを継続的に創出するための基礎研究の強化、が挙げられた。岡山大学では、中国四国地方に設置された拠点として、その特色や強み・弱みを認識した上で、橋渡し研究戦略的推進プログラムの事業目的に沿った拠点運営を行うべく、中国・四国地区のアカデミアにおけるシーズの発掘、育成、出口戦略の強化、及び各大学の実務担当者による情報交換を通じたシーズ支援体制の構築を目的として、同年12月に中国・四国TR連絡会を設置して、活動を行ってきた。

【参加機関】

岡山大学、鳥取大学、島根大学、広島大学、山口大学、徳島大学、香川大学、愛媛大学、高知大学、川崎医科大学、川崎医療福祉大学、四国TLO（順不同）

2. Working Group (WG) の設置経緯

中国・四国TR連絡会による情報共有・意見交換

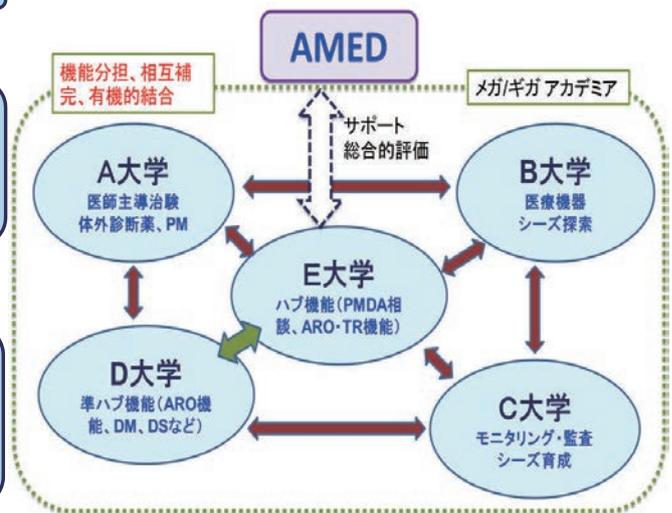
新たな問題点・課題の発見

- ①属人的な努力に留まり組織的シーズ発掘が行われない
- ②出口戦略が見えない
- ③知財の重要性の認識が薄い
- ④医師主導治験等の支援体制が不十分 等

中国・四国アカデミアの連携により問題の解決や効率化を図るため、以下WGを設置

- ① シーズ発掘・育成、マッチング WG
- ② 知財 WG
- ③ 臨床支援WG

NWとして考えられる例



3. WGの目指すところ

中国・四国TR連絡会に所属するアカデミアが、個々の特色や独立性を保ちつつ、相互にリソースやナレッジ・ノウハウをフレキシブルに共有できる体制を構築し、統合されたメガ拠点として橋渡し研究戦略的推進プログラムの施策を効果的かつ効率的に運営し、持続可能なネットワーク体制への発展を目指す。各々のWGが目指すところは下記のとおりである。

1. シーズ発掘・育成、マッチングWG

- ①個々のアカデミアの問題点を抽出し、解決策の検討、実行を図る。（GAP分析と対応）
- ②各アカデミアの業務分担・棲み分けを明確にし、効率的で 各アカデミアにメリットのあるwin-winのネットワーク体制を構築する。

2. 知財WG

- ①「産学連携の推進」のため「シーズの育成と出口戦略」を強化。
- ②知財スタッフが伴走支援し、研究開発の早い段階で出口を意識したシーズ育成シナリオを作る。
- ③知財部門だけでなく 機能横断的チーム体制で、経験やアイデアを集積しプロセスを強化する。

3. 臨床支援WG

- ①臨床フェーズへのステージアップを支援
- ②中国四国地方の医師主導治験の活性化
- ③参加機関が相互に支援し、業務分担を行うことで、医師主導治験実施に必要な知識、経験を共有し、当該研究機関及びWG 参加機関の医師主導治験実施体制の整備、連携体制を強化。

岡山大学拠点ARO Function
革新的医療技術創出拠点

Amazon Web Serviceを利用したREDCap導入

岡山大学病院 新医療研究開発センター
岡山大学 大学院ヘルスシステム統合科学研究科
岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科

大島礼子 / 倉本宏美 / 大野 彩 / 山本満寿美 / 櫻井 淳 / 四方賢一
森田瑞樹
山下範之

1. はじめに

岡山大学病院は、臨床研究等の品質確保体制を司る部門として、新医療研究開発センター（以下、「本センター」）を設置し、臨床研究等の質をGCPレベルまで高め、アカデミア発のシーズを実用化すべく活動している。アカデミア発のシーズを速やかに届けるためには臨床研究等の質の向上させることが不可欠である。今般、アカデミアで使用できる安価で信頼性の高いElectronic Data Capture（EDC）システムとして、REDCapの普及が進んでいる。本センターでは、REDCapのプラットフォームとしてAmazon Web Service（AWS）を利用し、EDCシステムを維持するコストを抑えながら、研究者等が利用しやすい環境を整えることとした。「Amazon Web Serviceを利用したREDCap導入」においては、GCP規制下で実施が求められるComputerized System Validation（CSV）活動をベースに導入を進めた。

2. AWS利用にいたった経緯

- 問題点**
1. オンプレミスは、初期導入コストが高額
 2. 学内インフラ利用に関する調整事項が多岐にわたり、導入予定時期が見通せない
 3. オンプレミスでは、運用・維持・管理の人的・資金的リソース不足

AWS上での実装を検討

- 検討内容**
1. AWSは臨床研究データ保存に耐えるか
 - ✓ 機密性
 - ✓ インテグリティ
 - ✓ 可用性
 2. Proof of Concept（PoC）を実施

「医薬品医療機器等法対象企業向けAWS利用リファレンス」などの資料等を評価し、十分なサービスを提供していると判断した。PoCを経て、REDCapの搭載も問題ないことを確認した。

3. REDCap導入におけるAWSの構成

2018年12月 PoCを経て、REDCapをAWS上に構築することを正式決定

2019年 1月 AWSからREDCap搭載に関するモデル構成

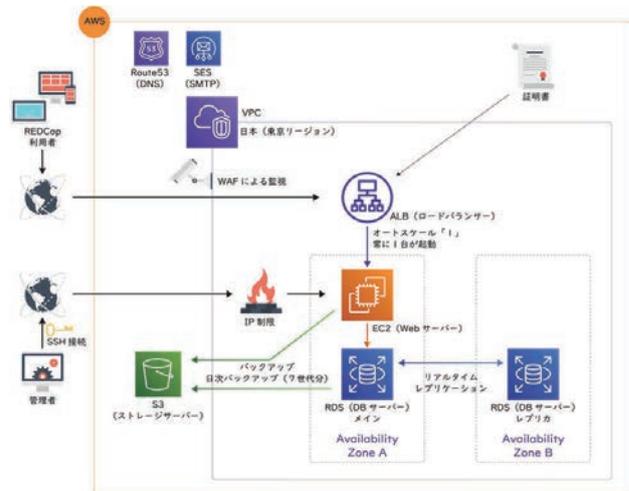
(AWS CloudFormation templates) が公開となった

問題点 構築の度にFQDN（Fully Qualified Domain Name）が生成される

右記構成での利用を決定

- AWSが公開したモデル構成と異なる点**
1. WAF（Web Application Firewall）の導入
サーバーへの攻撃をはじめ、不正アクセス等の監視のため
 2. IPアドレス制限
EC2のWeb公開領域以外へのアクセスは、SSHを利用し、IPアドレスを制限し不正アクセス対策を実施

利点 コスト（初期導入コストおよびランニングコスト）の約70%ダウン



<REDCap on AWS 岡山大学モデル構成>

4. 協力企業・団体との連携

Data	問題点	REDCapの障害や不具合についてすべてを本センターのみで把握するにはリソース不足	JREC（Japan REDCap Consortium）に参加し、情報共有
Applications		AWSのアップデート情報は本センター内で、タイムリーにのキャッチアップするためには、リソース、知識・技術不足	
Middleware	問題点		
OS			
Hardware			
Network		AWSは、通常IaaS（Infrastructure as a Service）での提供	

5. まとめ

本センターは、GCPレベルでのEDCシステム提供を行うため、CSV活動をベースに「Amazon Web Serviceを利用したREDCap導入」を行い、2020年から研究者に提供を開始し、本センターの早期自立的運用に向けて歩みを進めている。今後も、協力企業・団体と連携しながら学内利用を推進し、アカデミア発のシーズ実用化に向けて活動し続ける予定である。

6. 謝辞

JRECの活動にご参加、ご協力いただいている先生方に深く御礼申し上げます。



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-iryo.hospital.okayama-u.ac.jp/

岡山大学拠点ARO Function
革新的医療技術創出拠点

岡山医療連携推進協議会治験ネットワークの運営状況について

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
岡山大学病院 新医療研究開発センター
岡山大学病院 研究推進課

前田嘉信
堀田勝幸 / 黒田 智 / 神川邦久 / 宇野秀樹 / 村上由実子
河本雅紀 / 飯田裕一

岡山医療連携推進協議会 (Council for Medical Alliance, Okayama ; CMA-Okayama) 治験・臨床研究ネットワーク

岡山医療連携推進協議会 (Council for Medical Alliance, Okayama ; CMA-Okayama) 治験・臨床研究ネットワーク (以下「CMA治験NW」) は、CMA-Okayamaの治験・臨床研究連携専門部会下で、治験・臨床研究の活性化を図るとともに、岡山医療圏における健康寿命の延伸と健康格差の縮小に向けた、良質で安定的な医療提供体制の継続的整備に寄与することを目的とした、岡山市内の主要6病院 (岡山医療センター、岡山済生会総合病院、岡山市立市民病院、岡山赤十字病院、岡山労災病院、岡山大学病院) により構成されるネットワークである。

◆ 目指す姿

- 6病院が一体となったバーチャル・メガホスピタルの治験NW ("あたかも1医療機関"*)のよう機能
 - *手続き、Feasibility調査、進捗管理の一体化
- 高い症例集積性・品質/信頼性・業務効率性
 - CMA治験NWとして期間内での目標症例数達成をコミット



岡山医療連携推進協議会 (CMA-Okayama) 治験・臨床研究ネットワーク

NWの取り組み

◆ 効率的な施設選定調査

- CMA治験NW事務局での情報の一元管理による効率的な支援
 - NW参画医療機関の基本情報
 - 患者数 (疾患マップ)
 - 治験実績・医師情報 (Dr.マップ)
- CMA治験NW事務局とNW医療機関窓口担当者 (専門部会委員) との連携
- SMOとの連携

◆ センtralIRB (岡山大学病院IRB)

- 費用面も含めた効率化

◆ 受託症例数に対するコミットメント

- 領域別疾患ワーキンググループ (WG) の設置とWG内のプロジェクトリーダー (PL) による受託治験の進捗管理及び患者紹介も含めた症例エントリーの促進

◆ 疾患マップ

(CMA-Okayamaホームページに公開中) <https://www.cma-o.jp/research/client/disease/>

- NW医療機関の患者数情報 (ICD-10コード分類で集計)
- 半年に1回の頻度で情報更新
- ホームページに公開されていない詳細情報も含め、CMA治験NW事務局にて一元管理

疾患	ICD-10	岡山医療センター						岡山赤十字病院						岡山大学病院						小計	合計
		岡山医療センター	岡山赤十字病院	岡山大学病院	岡山赤十字病院	岡山大学病院	岡山赤十字病院														
呼吸器	J10/J11/J12/J13/J14/J15/J16/J17/J18/J19	22	25	27	17	433	25	559	1	6	3	2	0	0	12	571					
心臓病	I20/I21/I22/I23/I24/I25/I26/I27/I28/I29	56	29	25	6	581	33	523	0	1	1	0	1	1	4	527					
脳神経	G30/G31/G32/G33/G34/G35/G36/G37/G38/G39	12	23	3	1	597	16	652	4	36	0	5	78	13	130	782					
消化器	K10/K11/K12/K13/K14/K15/K16/K17/K18/K19	188	83	23	12	207	217	1,239	13	82	29	75	70	32	331	1,561					
泌尿器	N10/N11/N12/N13/N14/N15/N16/N17/N18/N19	107	108	21	16	633	261	1,129	50	1,01	40	94	94	26	187	1,216					
その他						

◆ Dr.マップ

(CMA-Okayamaホームページに公開予定) <https://www.cma-o.jp/research/client/doctor/>

- NW医療機関における治験実績情報
- 1年に1回の頻度で情報更新
- ホームページに公開されていない詳細情報も含め、CMA治験NW事務局にて一元管理

疾患	ICD-10	岡山赤十字病院		岡山大学病院		岡山赤十字病院		岡山赤十字病院		岡山赤十字病院		小計	合計
		岡山赤十字病院											
呼吸器	J10/J11/J12/J13/J14/J15/J16/J17/J18/J19	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲
心臓病	I20/I21/I22/I23/I24/I25/I26/I27/I28/I29	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
脳神経	G30/G31/G32/G33/G34/G35/G36/G37/G38/G39	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
消化器	K10/K11/K12/K13/K14/K15/K16/K17/K18/K19	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
泌尿器	N10/N11/N12/N13/N14/N15/N16/N17/N18/N19	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
その他

◆ 領域別疾患ワーキンググループ

- 疾患別にNW医療機関からの責任医師 (候補) をメンバーとしたWGを設置し、メンバーからPLを選出

稼働中のWG	膠原病WG、血液疾患WG、泌尿器疾患WG
立ち上げ予定のWG	消化器内科疾患WG、消化器外科疾患WG

- ✓ 治験依頼者とCMA治験NWとの秘密保持契約を締結の上、WGで受託治験の情報を共有し、PLのリーダーシップのもとでの進捗管理、症例エントリー促進
- ✓ 受託症例数達成のための対策の一つとして、候補患者の紹介についても協議

◆ 患者紹介システム

(構築・導入に向け、以下、準備中)

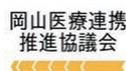
- 患者紹介医療機関における個人情報保護
 - ✓ 個人情報の利用目的として、「治験の被験者候補として紹介するための診療録等の調査」を院内掲示等で公表 (オプトアウトによる同意取得)
- 患者紹介に係るNW医療機関での包括基本契約の締結

◆ 施設選定調査・治験受託実績

領域	(2019年1月~2020年12月)		
	調査依頼受付件数	治験依頼者選定検討中	治験受託数
呼吸器内科	1	0	0
消化器内科	3	1	1
消化器内科・外科	1	0	0
血液内科	9	2	2
腎臓内科	2	2	0
脳神経内科・精神神経内科	3	3	0
消化器外科	2	1	1
乳腺外科	3	1	0
整形外科	2	0	0
脳神経外科	1	0	0
膠原病・リウマチ科	3	0	3
小児神経科	1	0	0
泌尿器科	6	0	1
耳鼻咽喉科	2	0	0
合計 (2020年1-12月)	39 (22)	10	8 (4)

◆ 今後の方向性

- ◆ 今後の中・長期的な課題
 - ✓ SOP・手続き書類・費用の統一化
 - ✓ 事務局業務の一元化
 - ✓ IT技術活用
 - ・SDV・モニタリングのリモート対応
 - ・被験者候補スクリーニングシステム
 - ・手続きの電子化・電磁化
 - ・必要情報データベース化
 - ✓ 中四国エリアでの連携・協力



CMA-Okayama 治験・臨床研究ネットワーク事務局 (岡山大学病院内)
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-7867 Fax: 086-235-7868
E-mail: cma-chikennw@okayama-u.ac.jp URL: <https://www.cma-o.jp/research/>

岡山大学拠点SEEDS

革新的医療技術創出拠点 / 再生医療実用化研究事業

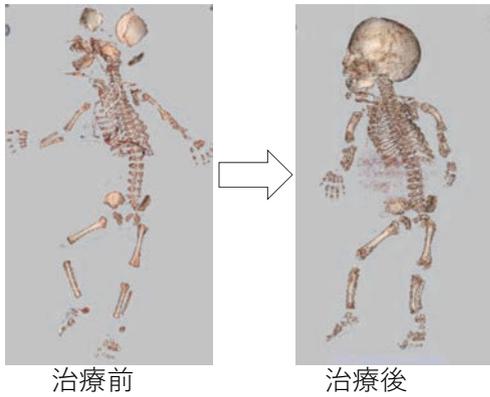
重症低ホスファターゼ症小児患者を対象とした高純度間葉系幹細胞 (REC-01) 移植の安全性及び有効性を検討する臨床第 I / II a 相 医師主導治験 (FIH試験)

【研究開発代表者】 島根大学 医学部小児科・教授 竹谷 健

1. 背景

通常のMSCによる骨再生

低ホスファターゼ症
-致死の先天性骨系統疾患-



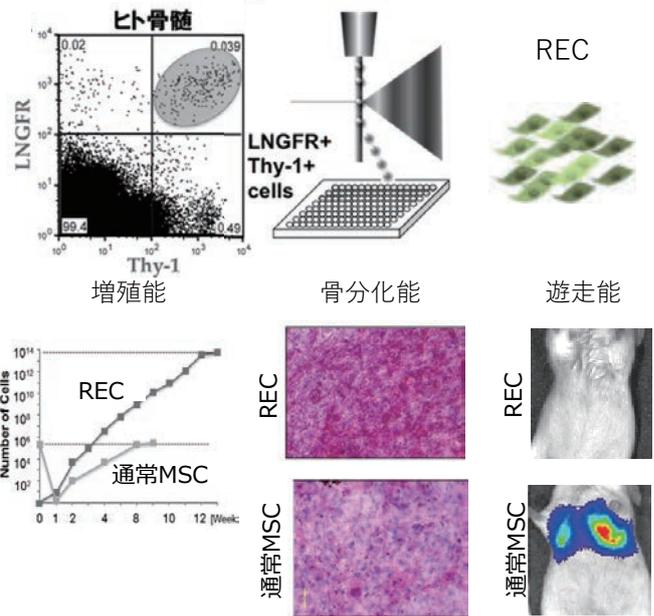
問題点：不十分な骨再生
原因：通常MSCは細胞の種類や機能が不均一であるため、増殖能・骨分化能・遊走能が低い



高純度MSC (REC)

-増殖・骨分化・遊走に優れた細胞-

セルソータを用いた単一MSCの分離と培養



2. 治験の概略

治験の相	Phase1, 2a
用法・用量	造血幹細胞移植後にRECを週1回4週連続静脈投与
治験期間	Stage 1 (24週目の観察まで) 2021年3月~2023年3月
対象疾患	既存治療(酵素製剤)が必要な3~12歳の低ホスファターゼ症患者
目標症例数	3例
主要評価項目	有害事象、不具合
副次評価項目	1.REC-01と臍帯血の生着 2.画像評価による骨形成 3.身長・体重による成長 4.バイオマーカーの探索

3. 期待される効果

酵素補充療法の Unmet Medical Needs	REC-01に求められる Best Scenario
<ol style="list-style-type: none"> 1. 一生にわたる投与 2. 副反応 3. 中和抗体による効果減弱 4. 中枢神経系への効果不十分 5. 高額な医療費 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 酵素製剤と同じ安全性 2. 高い生着率 3. 酵素製剤と同等以上の有効性 4. 1度の治療で効果が長期的に安定的な効果が持続 5. 酵素製剤を中止しても効果が持続して、置き換えが可能

共同研究先企業として、PuREC株式会社および株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの協力を得て開発を進めています。



研究シーズ：島根大学医学部小児科

〒693-8501 出雲市場治町89-1 Tel: 0853-20-2220 Fax: 0853-20-2215
E-mail: ttaketani@med.shimane-u.ac.jp URL: https://ped-shimane-u.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 / 橋渡し研究戦略的推進プログラム

がん化学療法に伴う口腔粘膜炎の疼痛緩和・発症制御を目指す新規口腔粘膜保護材の開発

【研究開発代表者】 岡山大学病院 歯周科・講師 大森 一弘

1. シーズの概要

- ◆厚生労働省は、第三期がん対策推進基本計画の中で「医療従事者は徹底した疼痛ケアを行い、患者の日常生活動作に支障が出ないようにする」個別目標を設定している。
- ◆がん治療（化学療法や放射線治療）に伴う副作用の一つとして口腔粘膜炎（右図）がある。がん化学療法中患者の約40%に発症し、一度発症すると激痛を伴うため口から食事を摂取することが困難となり、体力や治療意欲の低下を来す。また、口腔衛生管理（歯磨き）も十分にできなくなり、口腔バイオフィーム感染症であるう蝕や歯周病が重症化する。その結果、粘膜障害のさらなる悪化を来し、がん患者のQOLは著しく低下する。
- ◆本開発課題は、がん化学療法中患者に多発する口腔粘膜炎を対象疾患とし、開発中の抗菌性口腔粘膜保護材の新規医療機器申請に向けた非臨床POC取得を主目標とする。
- ◆今回の研究期間内に、各種非臨床試験（有効性、安全性【GLP基準】、安定性）を実施し、薬事承認申請（クラス2、改良、臨床なし）に向けたデータを取得するとともに、医療機器承認申請の準備をする。



【対象疾患】
口腔粘膜炎

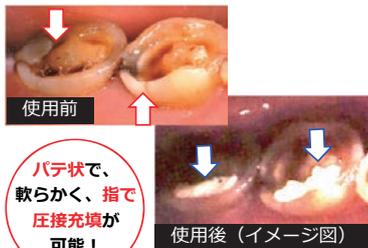
2. 開発品概要と特徴（一般的名称案：歯科用高分子仮封材 / 歯科用口腔粘膜保護材）



開発品外観：プリスター包装を採用（シングルユース、高い安全性）



光重合型硬化機構を採用（簡便な操作性、診療室外での使用も想定）

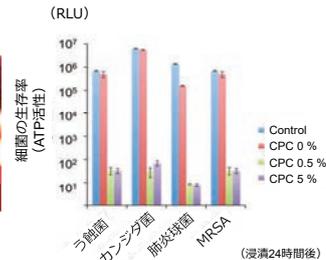


パテ状で、
柔らかく、指で
圧接充填が
可能！

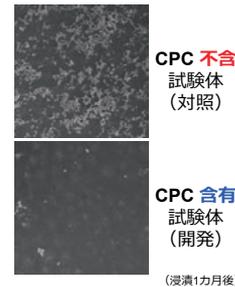
エアタービン
による
調整が不要！

国内特許番号：特許第6541111号（登録日：2019年6月21日）
米国特許番号：10,307,342 B2（登録日：2019年6月4日）
EPC特許番号：3184097（登録日：2020年2月19日）
ドイツ国特許番号：602015047457.0（登録日：2020年2月19日）

強い抗菌作用



バイオフィーム抑制作用



CPC 不含
試験体
(対照)

CPC 含有
試験体
(開発)

- 硬化後の圧縮強さが10MPa以下、非常に柔らかい特性
- 安全・簡便に口腔粘膜に対する物理的的刺激を遮断
- 緩徐なCPC徐放による口腔バイオフィーム感染の制御
- 短期的な使用を想定（1～2週間程度、最長1カ月間）
- ➔ 口腔粘膜炎の発症・程度緩和による疼痛制御を目指す

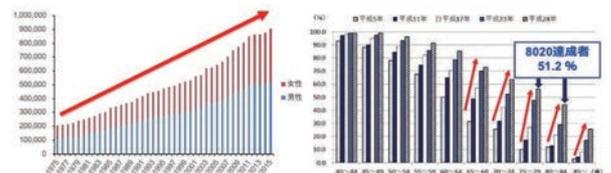
3. 開発ロードマップ

研究開発項目	2019	2020	2021	2022
品質関連事項	試験体の規格化	▶		
	製造法の検討		▶	
	安定性の確認			▶
非臨床試験関連事項	安全性試験（GLP基準）		▶	
	非臨床POC取得			★
規制当局対応事項	PMDA薬事戦略相談等		★	★★
	承認申請・審査			▶
製品・事業化事項	市場調査		▶	
	製品化・販路の検討		▶	
	製造・販売			★

共同研究先企業として、サンメディカル株式会社および株式会社モリタの協力を得て開発を進めています。

4. 開発品の展望

- ① がん罹患数は年々上昇傾向にある
- ② 20本以上歯が残る高齢者数は急増中である



がん治療に伴う口腔粘膜炎の発症リスクは今後さらに上昇することが予測される

➔ がん患者のQOL向上のためにも、
口腔粘膜炎による疼痛を緩和し、
発症を制御する新たな取り組みが強く望まれる



研究シーズ：岡山大学病院 歯周科
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
E-mail: kazu@cc.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
E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp

Tel: 086-235-6677 Fax: 086-235-6679
Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505
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 / 橋渡し研究戦略的推進プログラム

自己脂肪組織より精製した脂肪由来幹細胞から製造した insulin producing cell自家移植による次世代の1型糖尿病治療法 確立に関する研究開発

【研究開発代表者】 徳島大学病院 特任教授 池本 哲也  徳島大学病院
Tokushima University Hospital

1. 緒言

	1型糖尿病	2型糖尿病
発症	糖尿病 自己免疫疾患 (本病より早く発症している)	メタボリック症候群 インスリン感受性低下
発症年齢	若年発症	成人発症
症状	・糖尿病の急性増悪 ・口乾、多飲多尿、体重減少 ・急性腎不全(脱水・腎臓・大血管) ・糖尿病網膜症(腎臓・腎臓・大血管)	・口乾、多飲多尿、体重減少 ・急性腎不全(脱水・腎臓・大血管)
特徴	・膵臓β細胞の免疫破壊 ・インスリンの絶対的不足に基づく ・4β細胞の減少 ・膵臓のインスリン分泌能力低下 ・血糖管理が困難、という治療 的課題	・膵臓の進行に応じて膵臓の機能が 低下する ・血糖管理の改善が重要
割合	約5%	95%



重大なジレンマ

「胰岛移植が唯一の治療だけど、日本ではそのチャンスすら回ってこない」かも...

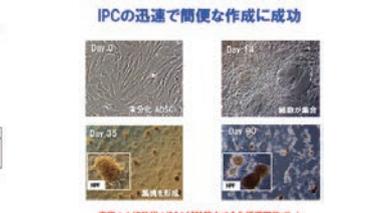
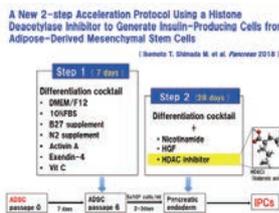
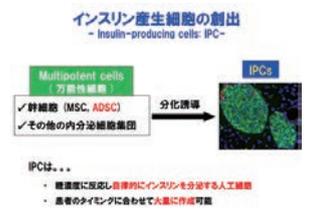
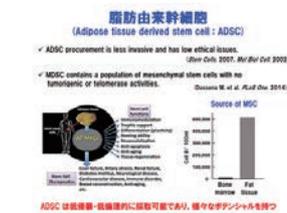
重症の1型糖尿病患者さん

...この状況にはブレクスルーが必要!!

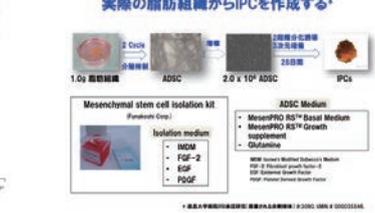
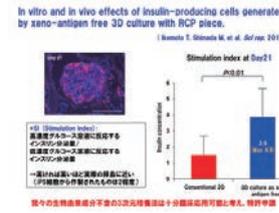
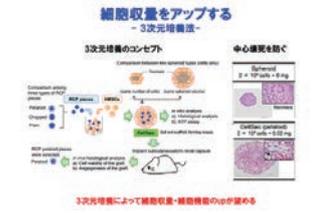
* アンドロメダの危機

- ◆ 1型糖尿病は頻回の血糖自己測定・インスリン自己注射を要するばかりか、無自覚低血糖発作や心血管系合併症を招来し、大きく患者QoLを損なう疾患である。
 - ◆ 重症例に関しての根治的治療は胰岛・膵臓移植であるが、本邦では深刻なドナー不足のため、十分な移植が行われていない。
 - ◆ したがって、重症の1型糖尿病患者は、重大なジレンマに陥ることになる。
- 新たなCell Source開発手段として、再生医療技術を使えないか?

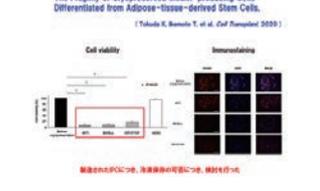
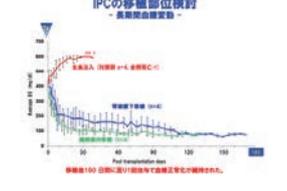
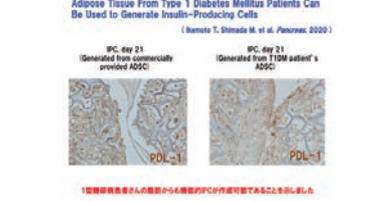
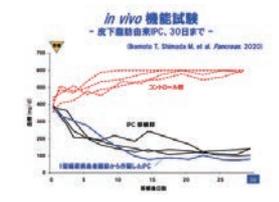
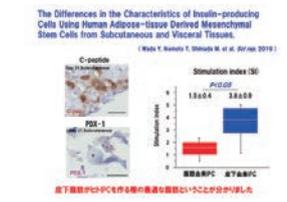
2. シーズ着想に至る経過



- ◆ 胰岛としての細胞集塊の分化誘導は極めて困難であり、モノクローナルなインスリン産生細胞 (insulin-producing cell: IPC) の作成に着手した。
- ◆ 様々なメリットを持つ脂肪由来幹細胞 (ADSC) を用いて、複雑で長期間必要であったIPC作成につき、簡便で迅速な2-step分化誘導法を確立した。



- ◆ 臨床応用を可能とするために、プロトコルをxeno-antigen freeとし、更に効果的の分化誘導を行うために3次元培養法を樹立した。
- ◆ また、本細胞集塊はin vitroで糖濃度に応じた自律的インスリン産生能を示した。
- ◆ 実際のヒト脂肪組織からADSCを分離精製し、機能的IPCが製造可能であることを示した(腹腔内脂肪より皮下脂肪がIPC製造に向いていることも判明)。



- ◆ IPCは1回の移植で糖尿病マウスの高血糖を長期間に亘り正常化する能力をもつことを証明した。
- ◆ 1型糖尿病患者から少量の脂肪を採取し、ADSCを精製、IPCに分化誘導し、低侵襲な腹腔鏡下膵臓に移植を行う自家移植の戦略を想定している(免疫抑制不要)。
- ◆ 早期の医師主導治験を目指し、PMDAの助言・AMEDの支援を基に研究を進める。



研究シーズ: 徳島大学病院 消化器・移植外科 (研究代表者: 池本哲也)
〒770-8503 徳島市蔵本町2-50-1
E-mail: ikemoto.tetsuya@tokushima-u.ac.jp URL: http://tokugeka.com/surg/1

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-csmw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryu.hospital.okayama-u.ac.jp/

抗インテグリンα8β1ヒト化抗体の組織線維化抑制作用とメカニズム

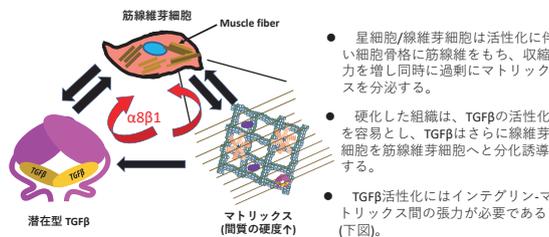
【研究開発代表者】 広島大学 トランスレーショナルリサーチセンター 創発教授 横崎 恭之

1. 研究の背景および概要

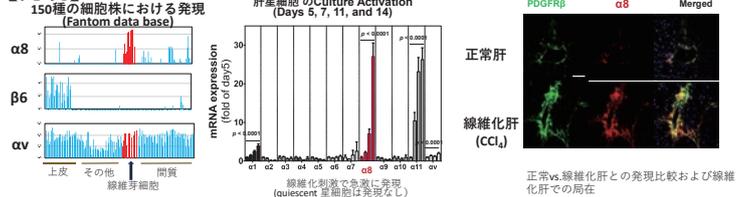
- 線維化の回復には、臓器線維症治療に加え心不全や老化の改善などの期待もかかる。線維化の過程は、1) **TGFβ**の操る 2) **筋線維芽細胞**の活性化と3) **マトリックス蛋白**大量分泌であり、また逆に(2), 3)により1)は活性化される。この三者ループにはインテグリンファミリーが密接に関与し、二種類のインテグリンを標的として肺/肝線維症の臨床試験が始まった。
- 我々は、線維芽細胞特異的な**インテグリンα8β1**の中和抗体作出の競争を制した (*Sci Rep* 2015)。抗体はマウスで明瞭な抗線維化効果を示し、KOマウスがそれを裏付け、ヒト肝線維化組織では**ITGA8** (α8)が上昇していた。抗体は筋線維芽細胞の供給を断ち、TGFβ活性化を阻害した (*J Pathol* 2021)。
- 医薬品開発のため、ヒト化を施し、親和性、免疫原性、線維化抑制効果などを改めて確認した。

2. 研究成果

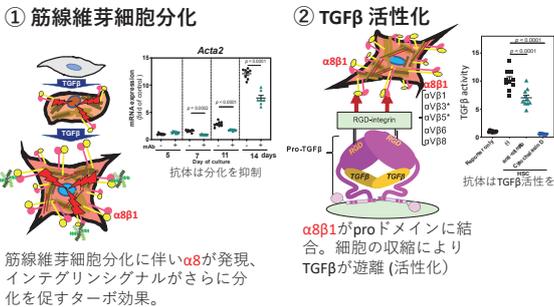
【目的】 線維化形成をピンポイントで狙い撃つ治療薬



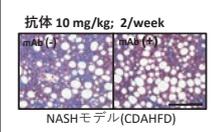
【発見】



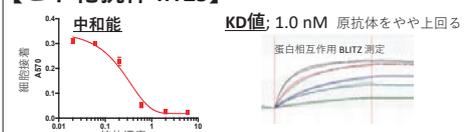
【機序】



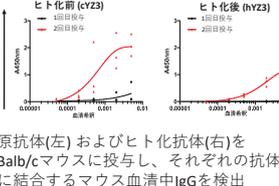
【薬効 原抗体 cV23】



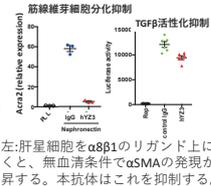
【ヒト化抗体 hY23】



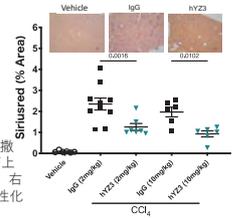
【ヒト化による免疫原性の変化】



【Vitro活性】



【CCl₄線維化の抑制】



3. シーズの優位性

● シーズとして

- 完全特異的抗体。投与後発現部位に集積 (下図)
- α8発現は線維化部位限局 (活性化星細胞)
- ほぼ全ての哺乳類α8に反応
-ヒト、マウス; ラット、ウサギ、イヌ、アカゲザル



His-tag標識α8抗体のWestern blotting. 抗体10mg/kgを2Wで4回投与し、最終投与2日後の肝臓。CCl₄投与は抗体投与と同時に開始。

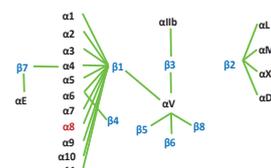
● 他の抗線維化剤に比較し

- 肝星細胞 (線維芽細胞) を特異的標的
- NASH治療薬で線維化ステージは稀少(下図)
- 病変部位に直接作用
- 唯一のα8阻害抗体
- 多剤併用を許容
- 結合したリガンドを解離させる



● インテグリン阻害薬

- αvβ6は上皮に限局
- αvβ1阻害薬
発現細胞細胞不明
低分子のため特異性?



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。

【希望する企業連携】

- 特許のライセンス化
 - インテグリンα8β1特異的モノクローナル抗体 WO/2011/049082
 - インテグリンα8β1の機能を阻害する事による線維化の抑制 WO2013147076A1
- GMPレベル抗体の作製
- さらなるaffinity maturation
 - 新特許の共同出願可
 - ヒト化時にオリジナル抗体を上回るKD値に改変済みではある

研究シーズ: 広島大学 トランスレーショナルリサーチセンター インテグリン-マトリックス治療医学講座
〒734-8551 広島市南区 霞 1-2-3 Tel: 082-257-1523
E-mail: integrin@hiroshima-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/

拠点名

九州大学 九州大学病院

ARO機能分類に基づいたマッチングツール:ARO機能推進事業

プラスチック抗体を用いた細菌感染症の制御と治療法の開発

変形性関節症に対する新規関節内投与治療薬の開発

肺高血圧症の右心室リモデリングに対する治療戦略決定のための全自動画像解析

プリオン病治療のための蛋白構造を安定化させる低分子化合物の開発

炎症性腸疾患腸狭窄治療薬の創製

抗細胞死・抗線維化・再生誘導の革新作用で難治性疾患治療のHB-EGF蛋白医薬品の実用化開発

リボソームタンパク質を標的としP53経路を活性化する癌分子標的治療薬の創生

ムコリピンを標的としたがん予防薬の開発

独自に発見した全く新しいphenotypeのNK細胞を用いた養子免疫技術の開発

糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療の臨床性能試験



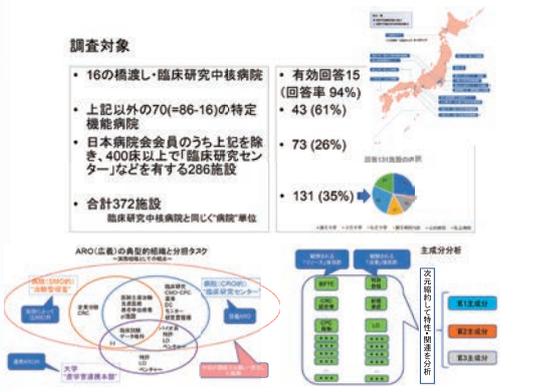
ARO機能分類に基づいたマッチングツール

ARO機能推進事業研究班：代表 戸高浩司

九州大学病院 ARO次世代医療センター

ARO機能推進事業研究班
 正式課題名： ARO機能推進事業 シーズ開発実績に裏付けられたARO機能のリーダ施設と協働し可視化に関する研究
 研究開発代表者：九州大学 戸高浩司
 研究開発分担者：東北大学 池田亮治、千葉大学 花岡裕祐、大阪大学 真田昌博、国立循環器病研究センター 山本晴子、岡山大学 堀田博幸、本宮大学 上村純人、都立病院 木村公明（有償者）、九州大学 岸本淳司、船越公太、遠山信博

目的
 全国のAROのリソース等の調査を行い開発支援項目・ARO機能について類型化することにより特徴抽出し、次元縮約して「得意度合い」を定量化・可視化する。これらのデータを用いて研究者から見て支援依頼に適したAROを選択する選択ツールを作成する。

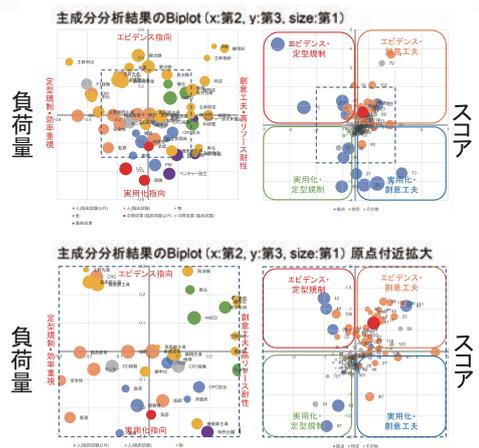
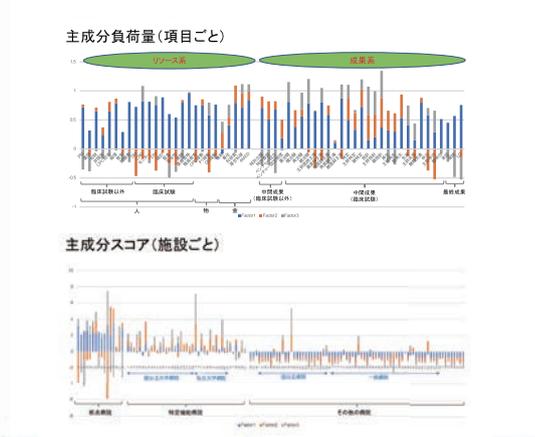
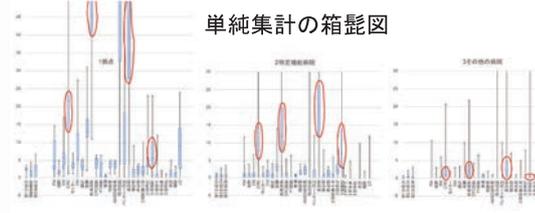


調査方法、調査票

- 項目について有識者会議で合意
- 全176項目(44項目(注)、施設別数値(注)を「国立大学病院」として一括して調査票に収録)
- 施設別数値(注)は施設ごとに調査票を提出して集約し、施設ごとに集約したデータで調査票を作成

主な項目

- リソース系 (支援人員数) モノ/CPC等の設備
- 成果系 医師主導治験等 特許 実用化製品/ライセンスアウト



- まとめ**
- 第1主成分: リソース及び成果の量
 - 規模の大きなAROはリソースも成果も全般に多い
 - 第2主成分: 創意工夫/定型規制
 - 再生/機器など創意工夫が必要でリソース投入容認か
 - 新薬など定型規制で効率重視か
 - 第3主成分: エビデンス/実用化
 - 臨床試験等エビデンス重視か
 - 企業導出、特許など実用化指向か
 - 基本的に第1成分は量・規模を反映しており解釈が容易。
 - 残りの変動を示す第2、第3成分に、創意工夫/定型効率性や実用化指向性といった各AROの特徴が現れている。

AROマッチングツール

検索条件

スコアプロット上で検索された施設を選択

ARO相関内容登録フォーム

施設情報: 施設名称, 所在地, 施設種別, 施設規模, 施設設立年, 施設運営形態, 施設運営主体, 施設運営者, 施設運営者連絡先, 施設運営者Eメール, 施設運営者電話番号, 施設運営者FAX番号, 施設運営者住所, 施設運営者郵便番号, 施設運営者所在地, 施設運営者所在地(緯度), 施設運営者所在地(経度), 施設運営者所在地(高度), 施設運営者所在地(緯度), 施設運営者所在地(経度), 施設運営者所在地(高度)

九州大学病院 ARO次世代医療センター

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital

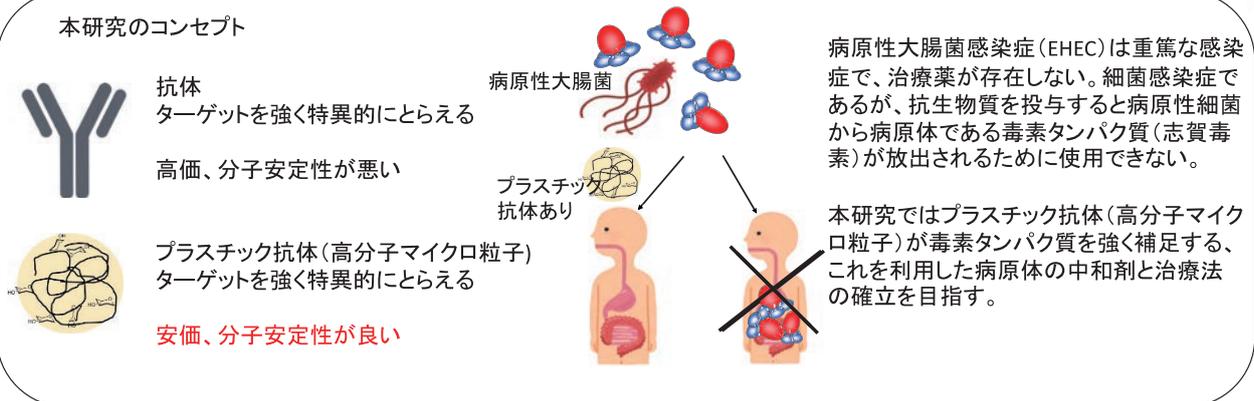


プラスチック抗体を用いた細菌感染症の制御と治療法の開発

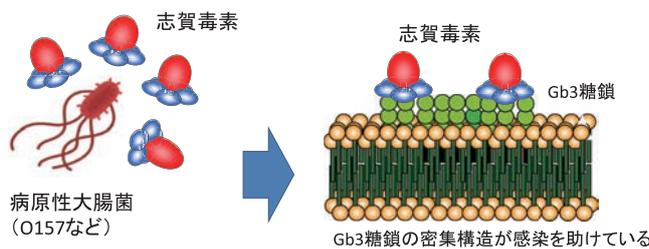
三浦佳子

九州大学大学院工学

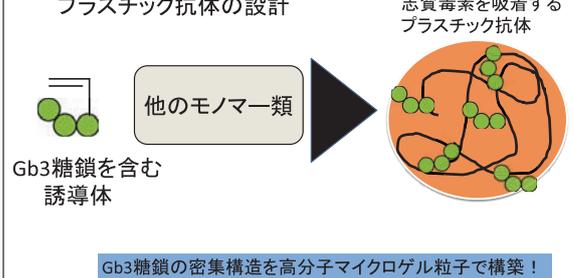
本研究のコンセプト



EHEC感染症のメカニズムとプラスチック抗体の設計方法



志賀毒素をターゲットにするプラスチック抗体の設計



	プラスチック抗体 (本研究)	他研究1 Synsorb Pk	他研究2 Starfish	他研究2 Gb3-Polymer
EHECに対する 治療効果について	細胞試験IC50 1.52 nM (Stx1)、181 nM (Stx2) 動物実験: 経口投与 (0.275 mg/マウス/日) 仮コスト 人間(60kg) 一日約6000円	臨床試験第III相で終了 (効果が見られず) (Aemstrong et al, JID 1991, 164, 1160-1167.)	経口投与不可 (量産が困難) (Kitov et al, Nature 2000, 403, 669-672.)	細胞試験IC50: 50 nM (Stx1)、802 nM (Stx2) 動物実験: 経口投与 (0.5 mg/マウス/日) (Watanabe et al, JID 2004, 189,360-369.)

当研究では他の研究チームと同様にGb3糖鎖の化合物を用いているが、組成を徹底的にチューニングし、適切な糖鎖密度、疎水度、マイクロゲル粒子化することで高い中和活性を達成した。腸管で毒素を吸着させて排出する治療法を目指している。

お問い合わせ先: 九州大学大学院工学 教授 三浦佳子 (miuray@chem-eng.kyushu-u.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital



変形性関節症に対する新規関節内投与治療薬の開発

赤崎幸穂

九州大学病院・整形外科

要約

変形性関節症(OA)に対する新規関節内投与治療薬を開発し、実用化することが最終目標である。

GRK5という細胞内タンパクが、OAの病態に深く関与し、その阻害薬の関節腔内投与による有効性を明らかにし、論文発表と特許出願を行った。 Sueishi T, Akasaki Y et al. Arthritis and Rheumatology. 2020.

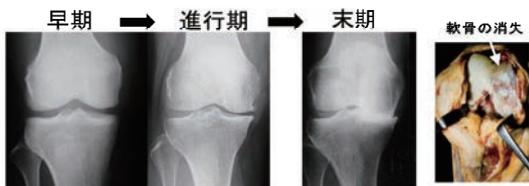
2020年度では、本阻害薬を関節内投与する際の濃度と溶媒を最適化して、より効果の高い製品の候補を決定した。

2021年度以降では、PMDA事前面談を経て、非臨床安全性試験を確認・実行し、医師主導治験を計画する。

対象疾患

変形性関節症 osteoarthritis (OA)

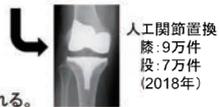
進行性の軟骨変性によって関節機能を著しく障害する有病性疾患である。特に荷重関節である膝や股関節に多く、ADL障害とQOLの低下につながる。



日本でのOA患者数は約2,500万人であり、1,000万人が有症状と推計されている。

治療薬開発の市場規模はとても大きい。

有効性もさることながら、高い安全性が求められる。



開発コンセプト

Gタンパク質共役型受容体キナーゼ5(GRK5)は、OAの軟骨細胞で高発現し、NF- κ Bの核内移動を介して軟骨異化因子を誘導する。

GRK5阻害は、OAIにおける病的なNF- κ Bシグナル伝達を遮断し、軟骨分解を抑制する疾患修飾性OA治療となる。

試験物 **アンレキサノクス: Amlexanox**

■ GRK5を選択的に阻害する。 Homan KT, et al. Molecules. 2014

■ 抗アレルギー薬として国内、国外で臨床使用され、安全性は高い。

➡ **ドラッグリポジショニング**

有効性評価

軟骨異化因子発現に対するアンレキサノクスのin vitro効果
GRK5阻害剤は、ヒトOA軟骨細胞におけるIL-6、MMP13およびADAMTS4の遺伝子発現とNF- κ B転写活性化を抑制する。

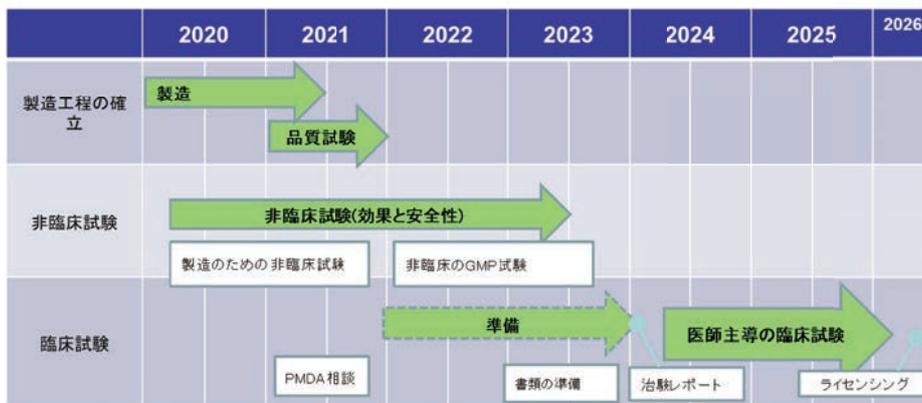
アンレキサノクスで処理したヒト軟骨細胞の増殖: 毒性アッセイ
アンレキサノクスの有効濃度10 μ Mおよび100 μ Mで72時間の処理は、軟骨細胞増殖に有意な悪影響はなかった。

OAマウスへのアンレキサノクス関節内投与のin vivo効果
アンレキサノクスまたは生理食塩水をOAモデルマウスの関節腔及び偽手術した膝に、5日ごとに8週間投与(n=7)

アンレキサノクスの関節内投与は、OAマウスモデルにおける軟骨の変性進行を抑制した。

アンレキサノクスと溶媒XによるOA抑制効果の増幅 (in vitroとin vivo効果)
アンレキサノクスの溶媒をXとすることによって、上記のIn vitroとin vivoの有効性が有意に増幅した。
アンレキサノクスの効果が最大となる濃度と溶媒の組み合わせを決定した。

治験・企業導出までのロードマップ



追加特許出願

問い合わせ先: 九州大学病院・整形外科・助教 赤崎幸穂 (akasaki.yukio.443@m.kyushu-u.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital



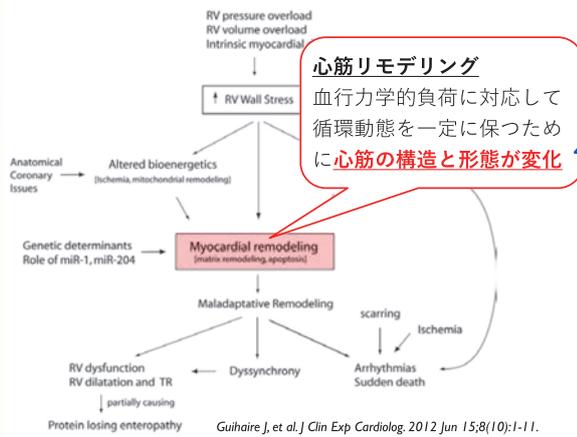
肺高血圧症の右心室リモデリングに対する治療戦略 決定のための全自動画像解析

河窪正昭

九州大学大学院医学研究院 保健学部門

研究の背景

肺高血圧症 (PH: Pulmonary Hypertension)



肺高血圧症における右心室リモデリング



リモデリングは右心室の機能低下に加えて変形や乳頭筋の発達を伴って亢進し、やがて重篤な右心不全や同期性障害、致死性の不整脈などを引き起こすため、**右心室の状態を非侵襲的かつ簡便に把握**するための検査法や検査データの解析法の開発が求められている。

対象疾患

表4 肺高血圧症の病因分類 (コース分類 [2013年])

- 1.1 肺動脈高血圧症 (PAH)
 - 1.2 遺伝性 PAH
 - 1.2.1 BMP2
 - 1.2.2 ALK1, ENG, SMAD6, GDF1, HSD17B4
 - 1.2.3 手術
- 1.3 薬剤・毒物誘発性 PAH
 - 1.4 抗がん剤誘発性 PAH
 - 1.4.1 結核治療薬
 - 1.4.2 HIV治療薬
 - 1.4.3 抗がん剤
 - 1.4.4 光化学療法薬
 - 1.4.5 抗生物質
- 2.1 左心不全誘発性肺動脈高血圧症 (PPH)
 - 2.2 左心不全
 - 2.3 左心房拡大
 - 2.4 左心房 肺静脈の逆流流入 / 流出調節能の低下 / 右心不全
- 3.1 肺動脈狭窄誘発性肺動脈高血圧症 (CTEPH)
 - 3.2 肺動脈狭窄
 - 3.3 肺動脈狭窄に伴う右心室リモデリング
 - 3.4 肺動脈狭窄
 - 3.5 肺動脈狭窄
 - 3.6 肺動脈狭窄
 - 3.7 肺動脈狭窄

心臓磁気共鳴画像 (CMR) の可能性

右心室の描出性: CMR >> Echocardiography

解析の再現性: CMR >> Echocardiography

人口100万人あたりMRI台数 (1988-2012年)

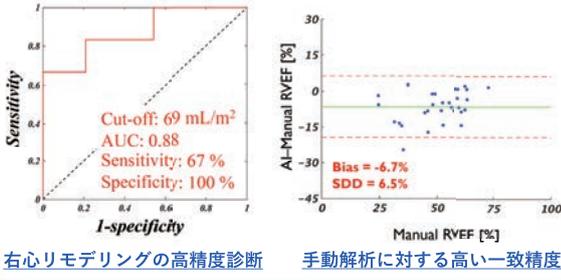
心臓検査が可能なMR装置の普及率はG7で断トツ

多様な疾患と世界有数の市場に技術を発信

MRIの右心室解析への優位性を活かして**右心室リモデリングの精密な解析**結果を提供

右心室自動解析の可能性

約120症例のCMRから右心室を**独自の方法**で手動抽出 U-Net (Train:70% and Validation:30%)モデルを構築 別の30症例の**右心室を自動抽出**して有用性をテスト



研究のロードマップ

2020年度 (開発研究) 2021年度 (応用研究)

2020年度末 成果発表予定

2021年度末 成果発表予定

お問い合わせ

お気軽にご連絡ください
kawakubo.masateru.968@m.kyushu-u.ac.jp
092-6426728 (直通)



プリオン病治療のための蛋白構造を安定化させる 低分子化合物の開発

石橋大輔

福岡大学 薬学部 免疫・分子治療学

概要

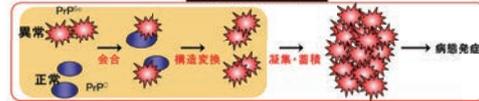
指定難病である治療法がないクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) に代表されるヒトプリオン病の実用化に向けた治療薬開発 (アンメット・メディカル・ニーズ) を目的とする

病の原因となる異常プリオンの基質である正常プリオンに結合し、その立体構造を安定化させる低分子化合物を探索するために、創薬に特化したスパコンを用いたオリジナルの結合計算プログラムを用いる。また、分子動力学計算により、予測された低分子化合物をさらに量子化学計算プログラムによる結合領域の解析を行うことで、構造の最適化を行い、プリオン病モデルマウス等での薬効評価を行う。計算によって導き出されたリード化合物から構造展開し、より優れたファースト・イン・クラスとなるCJD治療薬を創出する。

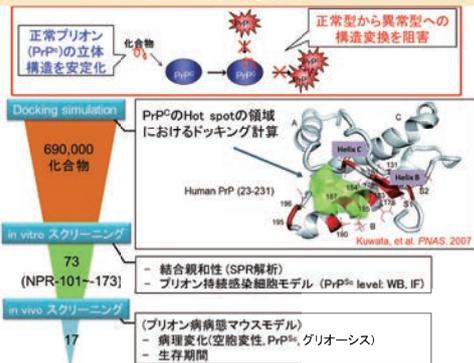
対象疾患(プリオン病)



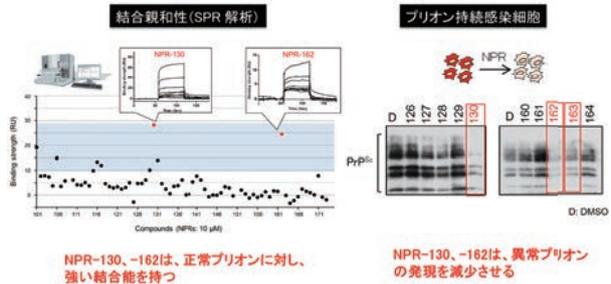
プリオン病発症機構



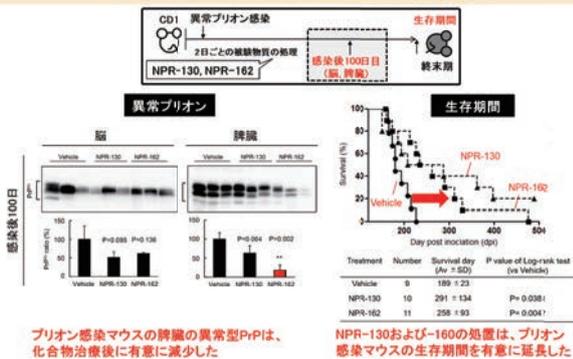
インシリコプリオン創薬のコンセプト



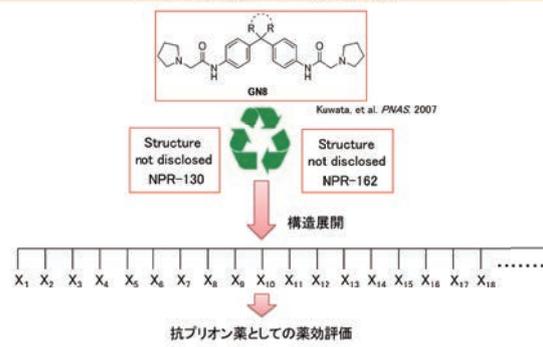
候補化合物の薬効評価



プリオン病モデルマウスにおける薬効評価



リード化合物からの構造展開



関連特許出願

- 出願日: 平成28年8月31日
出願名: プリオン病予防・治療剤 (特願2016-170349)
- 出願日: 平成30年9月21日
出願名: プリオン病治療薬 (特願2018-177224)
- 出願日: 令和元年9月20日
出願名: プリオン病治療薬 (国際出願番号: PCT/JP2019/036887)

関連論文

- Novel Compounds Identified by Structure-Based Prion Disease Drug Discovery Using In Silico Screening Delay the Progression of an Illness in Prion-Infected Mice. *Ishibashi D, Ishikawa T, Mizuta S, Tange H, Nakagaki T, Hamada T, Nishida N. Neurotherapeutics. 2020.*
- Structure-Based Drug Discovery for Prion Disease Using a Novel Binding Simulation. *Ishibashi D, Nakagaki T, Ishikawa T, Atarashi R, Watanabe K, Cruz FA, Hamada T, Nishida N. EBioMedicine. 2016.*

問い合わせ先 福岡大学 薬学部 免疫・分子治療学、石橋大輔 (dishi@fukuoka-u.ac.jp)



炎症性腸疾患腸狭窄治療薬の創製

大塚雅巳¹⁾、倉原 琳²⁾

1)熊本大学大学院生命科学研究部サイエンスファーム生体機能化学、2)香川大学医学部自律機能生理学

概要

大腸や小腸の粘膜に慢性的な炎症や潰瘍が起こる炎症性腸疾患ではTGF-β-Smad系を介した線維化による腸狭窄が問題となっている。研究代表者らはヒト結腸線維芽細胞においてTGF-β-Smad経路によるSmadのリン酸化とコラーゲン産生を用量依存的に抑制する化合物Aを見出した。さらに次世代化合物B、Cを取得した。本研究では化合物Aの標的検討、炎症性腸疾患モデルマウスによる活性評価、化合物B、Cの細胞レベル活性評価を行う。



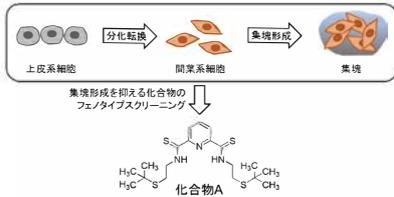
狭窄

炎症性腸疾患

クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患は、大腸や小腸の粘膜に慢性的な炎症や潰瘍が起こる疾患群である。炎症性サイトカインTNF-αの過剰産生が腸管炎症の主たる機序とされ、これに対して抗TNF-α抗体による治療が行われる。

クローン病は1932年にニューヨークのマウントサイナイ病院のプリル・バーナード・クローン医師らによって初めて報告された。我が国では難病に指定されている(指定難病96)。

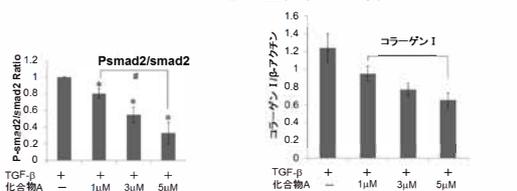
クローン病の腸管合併症としてTGF-β/Smad系を介した線維化による腸狭窄が問題になっている。腸狭窄には薬物治療がなく、外科切除か内視鏡によるバルーン拡張術が主たる治療法である。



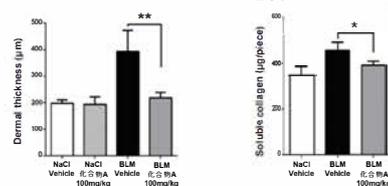
分化転換抑制剤のフェノタイプスクリーニング

上皮系細胞をTGF-βで刺激すると間葉系フェノタイプへの分化転換が起こり、コラーゲン産生が亢進して線維化細胞集塊を形成する。そこで細胞の集塊形成を抑える化合物のスクリーニングを行ったところ、研究代表者らがさきに抗ヘルペスウイルス活性を報告した化合物Aがヒットした。新たに化合物B、Cもヒットした。

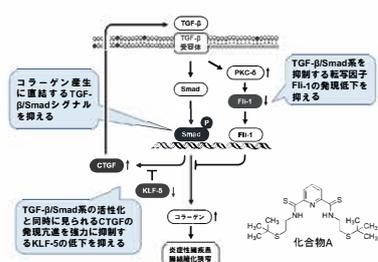
化合物Aはヒト結腸線維芽細胞のリン酸化Smad2とコラーゲン産生を用量依存的に抑えた



化合物Aはブレオマイシンによるマウスの皮膚肥厚とコラーゲン産生を抑えた



化合物Aは腸線維化狭窄にいたるシグナルを複合的に抑えた



今後の研究計画

- 腸線維芽細胞 (InMyoFib細胞)、ヒトクローン病患者由来細胞を用いて化合物B、CのSmadリン酸化とコラーゲン産生に対する効果を検討する。
- 化合物A、B、Cの標的蛋白質について予備的検討を行ってきた。今後はより詳細に検討を加える。
- 線維症モデルとしてブレオマイシン誘導線維症モデルマウス (BLMマウス) を用いた。今後は炎症性腸疾患の病態をよりよく再現したモデルとして、腸炎モデル、腸炎線維化モデル、炎症性発癌モデルの3種類のモデルマウスを用い検討を行う。
- 今後の臨床研究におけるバイオアベイラビリティを考慮した製剤設計を検討する。また、腸狭窄部位への薬剤の到達を考慮し、経口投与、経腸投与などの投与方法を検討する。

お問い合わせ先:

熊本大学大学院生命科学研究部サイエンスファーム生体機能化学 客員教授 大塚雅巳 (motsuka@gpo.kumamoto-u.ac.jp)

香川大学医学部自律機能生理学 准教授 倉原 琳 (hailin@med.kagawa-u.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital



抗細胞死・抗線維化・再生誘導の革新作用で難治性疾患 治療のHB-EGF蛋白医薬品の実用化開発

小賤 健一郎、三井 薫、松田 恵理子

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 遺伝子治療・再生医学分野

優位性

- ▶ 従来技術（抗ウイルス薬等）とは全く異なる「抗細胞死、抗線維化、再生治療誘導」の革新的治療作用・機序
- ▶ 「疾患の病態自体を直接治療」できるFirst-In-Class（画期的）医薬品へ
- ▶ 競合技術（HGF）より強力な治療効果で、タンパク医薬品の製造も安定・高効率で可能

背景と技術

難治性肝疾患（劇症肝炎、NASH、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、等）には、効果的な治療薬がない。またウイルス性肝炎への従来技術は、ウイルス排除ができるだけで、肝線維化や発癌素地などの病的臓器自体を治療できる医薬は存在しない。

我々はまず劇症肝炎マウスへの遺伝子治療実験で、**HB-EGF (Heparin-binding EGF-like growth factor)**がHGF (hepatocyte growth factor)よりも強力な抗アポトーシスと再生誘導の両作用・効果を持ち、画期的医薬品となることを見出した¹。次に、組換えタンパク（可溶性HB-EGFタンパク）での強力な治療効果も実証した（Fig.1, 2）²。また、複雑な病態を生じる胆汁うっ滞性肝疾患モデルマウスでの治療実験で、**HB-EGF**の抗ネクローシスや抗線維化の作用を見出し、慢性疾患を含む様々な難治性肝疾患も**HB-EGF**で治療できることも実証した³。

「根源病態の細胞死と線維化を直接阻止し、同時に再生誘導」という画期的な治療メカニズムで、他臓器の難治性疾患の治療薬としても開発中である。

このように、**HB-EGF**は従来技術とは一線を画す革新的治療作用・機序で、様々な難治性肝疾患への初めての根治薬になり得る。またシンプルな構造から、タンパク医薬品として安定・高効率に製剤製造が可能というアドバンテージもある。

Fig.1

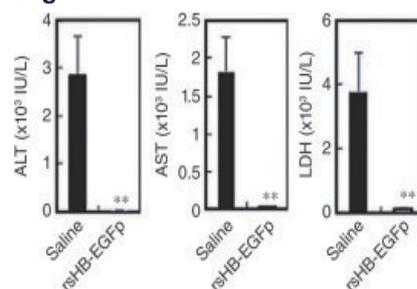
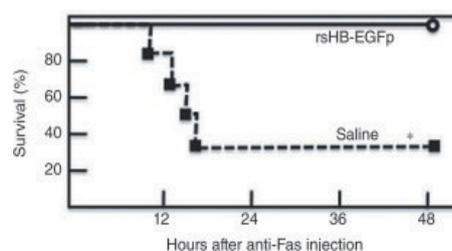


Fig.2



連携できる企業を募集中!

本技術ライセンスや本技術をベースとした共同研究によるFirst-in-Class医薬品の開発

関連知財・論文

特許：

US2009130062 (pending), EP1949907 (registered in DE FI FR GB IT SE), JP4839476 (registered) *特許調査済み

文献：

1. Khai et al., J Hepatol. (2006) 44(6):1046-54
2. Khai et al., Hepatol Res. (2011) 41(6):594-6
3. Sakamoto et al., Int J Mol Med. (2016) 38(6):1673 - 1682

連絡先

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
遺伝子治療・再生医学分野
小賤健一郎 (kosai@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital



リボソームタンパク質を標的としP53経路を活性化する 癌分子標的治療薬の創生

河原康一、古川龍彦

鹿児島大学医歯学総合研究科 分子腫瘍学

研究概要

近年国内外の企業で、MDM2阻害薬は治験が進められ、P53を活性化する癌分子標的治療薬は注目されている。我々はリボソームタンパク質(RP)とPICT1の結合によりP53を活性化する核小体ストレス応答機構が、生体の機能の影響が少なく、腫瘍化進展を効果的に抑制する可能性を示す新たな知見を得た。独自に構築したレポーターシステムを活用し、この機構によりP53を活性化させ、小児白血病(ALL)をアポトーシスさせるシード化合物を同定した。

次に構造展開を検討し、活性、特異性や*in vivo*薬物動態に優れたプレリード化合物を同定した。この化合物は腫瘍で高まったPICT1とRPの結合を阻害するため、開発中のMDM2阻害薬に比べ血液毒性が極めて低い。さらに、正常細胞やこの薬剤へ低感受性腫瘍細胞において、発現が低下している因子としてRPL11遺伝子を同定し、診断薬企業との共同研究により、特異的に検出できるモノクローナル抗体を取得し、RPL11の評価系の構築を進めている。このように本研究は、新規作用機序をもつ治療薬とそのコンパニオン診断薬の開発を行うことで、個別化医療に資する新たながん分子標的治療の実現を目指す。

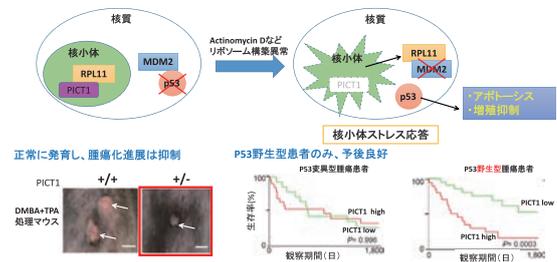


図1. PICT1/RPL11結合を介した核小体ストレス応答は正常な機能への影響が少なく、腫瘍化進展を効果的に抑制

研究成果

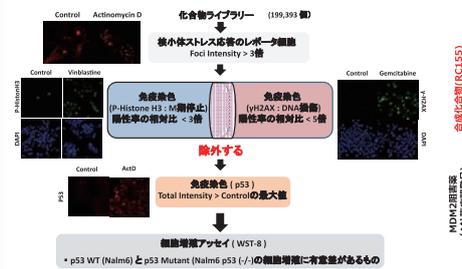


図2. 核小体ストレス応答により腫瘍細胞の増殖を抑制する化合物の探索

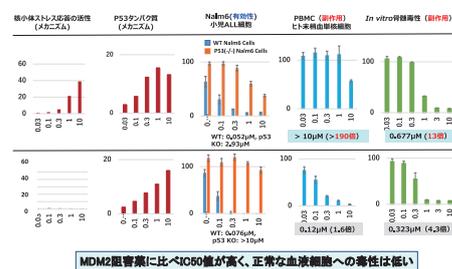


図3. 合成化合物RC155の活性試験～腫瘍細胞に優先的な増殖抑制～

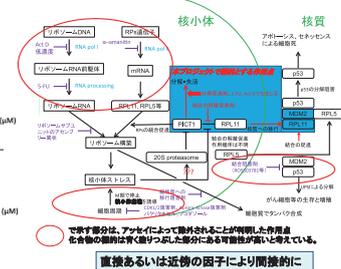


図4. 本研究の化合物の作用機序

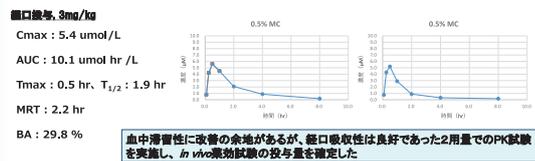


図5. マウスPK試験



図6. 薬物の標的たんぱく質の同定の試み

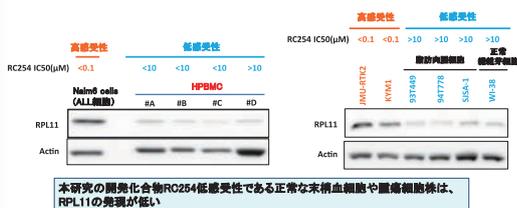


図7. 開発薬剤の感受性を左右するRPL11遺伝子発現

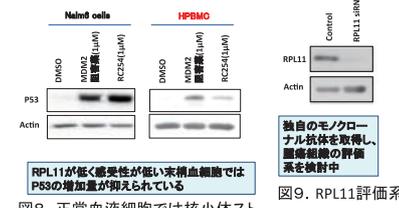


図8. 正常血液細胞では核小体ストレス応答機能が低い

関連特許:

1. [核小体ストレス応答を誘導する薬剤の探索のためのポリペプチドの組み合わせ及びスクリーニング系の提供] 特許第6323868号
2. 「抗癌剤の感受性及び癌の予後に対する診断マーカー」 特許第6779517号

お問い合わせ先:

鹿児島大学医歯学総合研究科
分子腫瘍学分野
河原 康一
(k-kawahr@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp)



ムコリピンを標的としたがん予防薬の開発

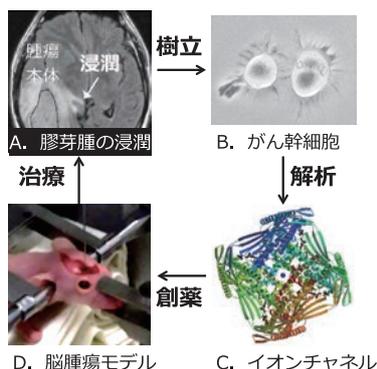
林 美樹夫

関西医科大学 附属生命医学研究所 細胞機能部門

研究背景・目的

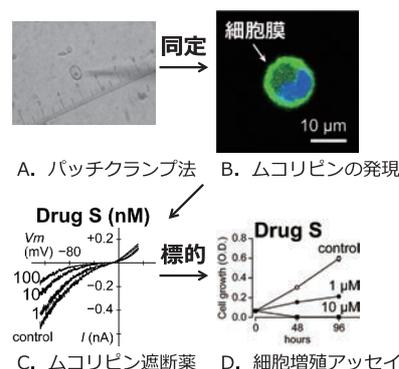
がんの再発や転移の原因としてがん幹細胞の存在が注目されている。私たちは、手術で切除された膠芽腫（悪性グリオーマ）、転移性脳腫瘍、および肺癌から、がん幹細胞を樹立した。それらのがん幹細胞の細胞膜において、ムコリピンが発現していることを見いだした。ムコリピンの遮断薬から、がん幹細胞を死滅させることができる13種類の薬剤を決定した（膠芽腫7患者、転移性脳腫瘍5患者、肺癌4患者）。その中から、ヒト神経幹細胞への影響が低かった3種類の薬剤を決定した。これらの成果を踏まえて本研究は、ムコリピンに選択性の高い薬物を創出する。そして、新しい作用機序をもつ、がんの再発および転移の予防薬の開発を最終目標とする。

図1. 研究の概略



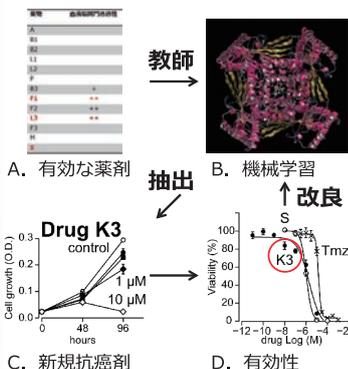
手術で切除された病巣から (A)、がん幹細胞を樹立した (B)。がん幹細胞が発現するイオンチャネルの作動薬を創出し (C)、がん治療法の開発をめざす (D)。

図2. ムコリピンの発見



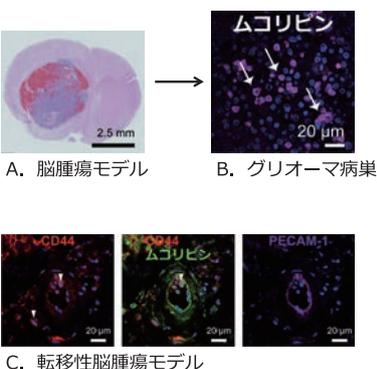
A: パッチクランプ法でイオンチャネルを探索した。B: ムコリピンは細胞膜に局在していた。C: ムコリピンの遮断薬を同定した。D: 遮断薬はがん幹細胞を死滅させた。

図3. 抗癌剤の創出



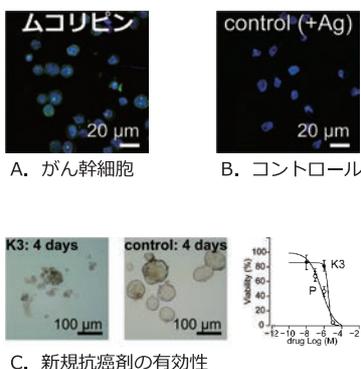
A: 13種の有効な薬剤を決定した。B: インシリコ・スクリーニングで候補化合物をえた。C: 抗癌剤 (K3) を創出した。D: K3はデモゾロミド (Tmz) およびSより有効であった。

図4. 病巣における発現



A, B: グリオーマの病巣において、ムコリピンを発現する細胞が散在していた。C: 転移性脳腫瘍の病巣において、ムコリピン陽性細胞は血管内に侵入していた。

図5. 肺扁平上皮がん



A: 肺扁平上皮がん由来のがん幹細胞はムコリピンを発現していた。B: 抗体吸着試験。C: 新規抗癌剤 (K3) はがん幹細胞を死滅させた。

成果と今後の展望

- ・ 膠芽腫に対する唯一の既存薬であるデモゾロミドより有効な抗癌剤を創出した。
- ・ 脳腫瘍モデル動物において、新規抗癌剤の有効性と安全性を評価する。
- ・ 膠芽腫に対するオーファンドラッグの開発をめざす。

問い合わせ先: 関西医科大学 附属生命医学研究所 細胞機能部門 林 美樹夫 (hayashmi@hirakata.kmu.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital



GAIA-102: a new class NK-like cells manufactured in accordance with GMP/GCTP that can eliminate solid tumors

Yui Harada and Yoshikazu Yonemitsu

R&D Laboratory for Innovative Biotherapeutics, Kyushu University Graduate School of Pharmaceutical Sciences

- Background -

Cancer immunotherapy has been established as a new therapeutic category since the recent success of immune checkpoint inhibitors and a type of adoptive immunotherapy, namely chimeric antigen receptor-modified T cells (CAR-T). Although CAR-T demonstrated impressive clinical results, serious adverse effects (cytokine storm and on-target off-tumor toxicity) and undefined efficacy on solid tumors are important issues to be solved. We've developed a cutting-edge, simple, and feeder-free method to generate highly activated and expanded human NK-like cells from peripheral blood (Saito S, et al. *Hum Gene Ther* 2013), and have been conducting further investigation why our new type of NK-like cells, named as GAIA-102, are so effective to kill malignant cells.

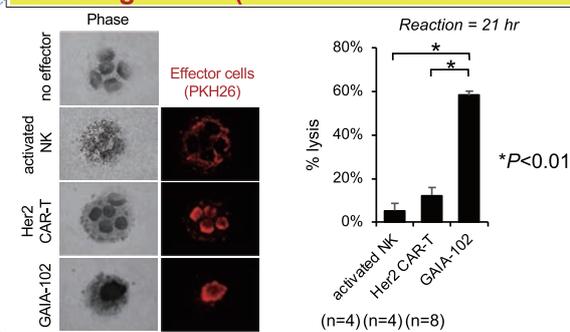
- Methods and Results -

an 'upward compatible' modality over CAR-T therapy

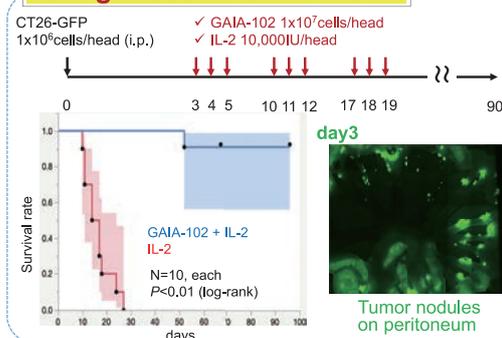
Cryopreserved PBMCs purchased from U.S. were processed by using LOVO and CliniMACS® Prodigy (automated/closed systems). CD3⁺ and CD34⁺ cells were depleted by CliniMACS® beads, and the cells were cultured at a concentration of 1×10^6 cells/ml with high concentration of hIL-2 and 5% UltraGRO® for 14 days in our original closed cultivation system. Then, we confirmed the expression of surface markers, CD107a mobilization and cell-mediated cytotoxicity against various tumor cells and normal cells with or without monoclonal antibody drugs *in vitro* and antitumor effects against various solid tumor models *in vivo* (potency and safety). PMDA have approved our GLP pre-clinical test protocols, and we have completed these tests.

i. Off-the-shelf ?	Yes
ii. Gene modification ?	No
iii. Solid tumor elimination ?	Yes
iv. On-target off-tumor toxicity ?	No
v. MDSC/Treg-mediated inhibition ?	No

3D-killing model (vs human ovarian cancer)

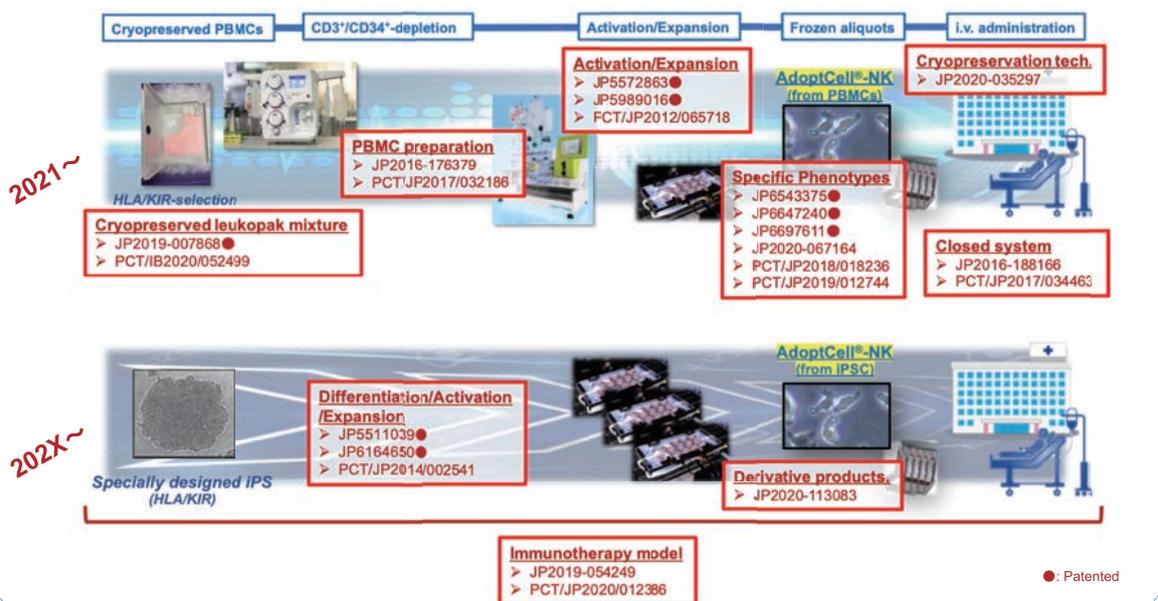


Xenograft/solid tumor model



Off-the-shelf model

Patent cluster



- Conclusion and Discussion -

We now just started GMP/GCTP production of this new and powerful NK like cells and first-in-human clinical trials in use of GAIA-102 will be initiated on 2021.

問合せ先：九州大学大学院薬学研究院 革新的バイオ医薬創成学 准教授 原田 結 (092-642-6337, rkfraile@med.kyushu-u.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital

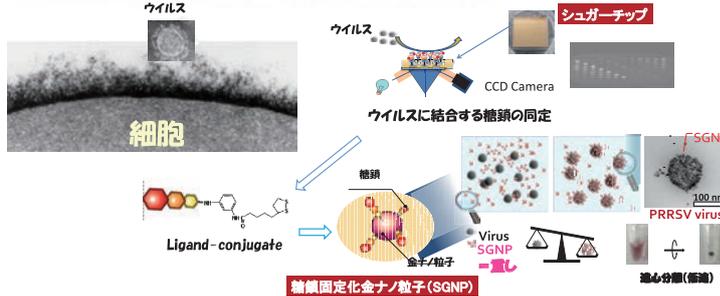


糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による 感染症診療の臨床性能試験

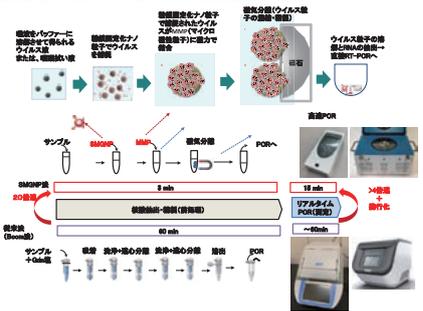
隅田 泰生

鹿児島大学大学院理工学研究科 工学専攻 化学生命工学プログラム

糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法のエッセンス: 糖鎖を固定化したナノ粒子でウイルス粒子を捕捉・濃縮・精製



糖鎖ナノ粒子 (SGNP)法と従来法の違い

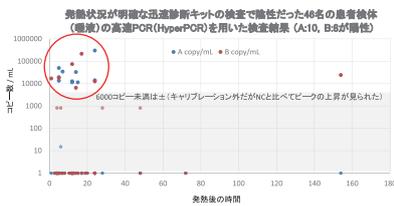


ウイルスは細胞に感染する際、まず細胞表面の糖鎖に吸着する。それを逆手に取り、ウイルスが吸着する糖鎖をウイルスよりも小さなサイズの金ナノ粒子に固定化したSGNPを開発する。SGNPをウイルスと混合すると、ウイルスのスパイク蛋白質に糖鎖を介してナノ粒子が多数結合する。結合されたウイルスは重くなり、低速での遠心分離ができるので、ウイルス粒子と夾雑物(離れたウイルスから溶出した遺伝子を含む)を簡単に分離できる。

SGNPに磁性を加えることによって、短時間での分離が可能となり、PCRの前処理は3分/検体ほどで完了する。一般のBoom法(キアゲン法)の1/10以下に時間短縮。高速PCRと組み合わせると、30分以下でウイルスのPCR検査ができる。

インフルエンザへの応用

池田病院 (既評価技術施設)における先進医療Aの結果
(2018年12月~2019年3月)



鼻腔塗抹検体を使用する迅速診断キット検査を行った患者46名の非侵襲性検体である唾液を測定したところ、発熱後24時間以内でも本システムにより、17名が陽性であることが示された。危険性を避け、早期診断・早期治療が可能となった。

新型コロナウイルスへの応用(唾液検体)

A case report of SARS-CoV-2 confirmed in saliva specimens up to 37 days after onset: Proposal of saliva specimens for COVID-19 diagnosis and virus monitoring
Tajima Y, MD¹; Suda Y, PhD²; Yano K, MD, PhD³
¹Dept. of Infectious Diseases, Hamamatsu Medical Center, Hamamatsu, Japan.
²Dept. of Chemistry and Biotechnology, Graduate School of Science and Engineering, Kagoshima University, Kagoshima, Japan.
³Infect. Chemotherapy, 2020 ; 26(10): 1086-89

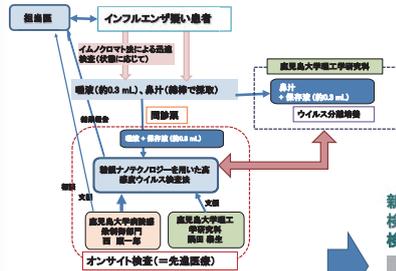
Specimen Type	Day	Result
Saliva	0	Positive
	1	Positive
	2	Positive
	3	Positive
	4	Positive
	5	Positive
	6	Positive
	7	Positive
	8	Positive
	9	Positive
	10	Positive
	11	Positive
NPS	0	Positive
	1	Positive
	2	Positive
	3	Positive
	4	Positive
	5	Positive
	6	Positive
	7	Positive
	8	Positive
	9	Positive
	10	Positive
	11	Positive
OPSS	0	Positive
	1	Positive
	2	Positive
	3	Positive
	4	Positive
	5	Positive
	6	Positive
	7	Positive
	8	Positive
	9	Positive
	10	Positive
	11	Positive

OPSS: oropharyngeal specimens; NPS: nasopharyngeal specimens; DSS: daytime saliva specimens; EMSS: early morning saliva specimens; NIID: The National Institute of Infectious Diseases; KU: Kagoshima University

早期の唾液を検体として使用するため、鼻咽頭スワブと同等の精度でPCR検査が可能となった。ウイルス粒子を濃縮して検査するため、Over Diagnosisがなく、病状と合う検査となる。非侵襲性の唾液を使用するため、検体採取時のリスクも少なく、入院患者のフローアップに有用である。

インフルエンザの臨床性能試験

唾液PCRと鼻汁分離培養との比較
(多施設共同、非盲検試験: 鹿児島大学病院試験番号: SUD-FIU-001)



	ウイルス分離培養(鼻汁)		計
	陽性	陰性	
オンサイトPCR検査(唾液)	96	16	114
	7	342	349
計	105	358	463

陽性一致率(感度) 96/105 = 93.33 %
陽性一致率(特異度) 342/358 = 95.54 %
全体一致率 440/463 = 95.03 %

保険適用 (研究用試薬、緊急処置)

臨床検体を用いた評価結果が取得された
2019年10月 鹿児島大学

検査項目	検査方法	検査結果
新型コロナウイルス	SGNP-nCoV/Flu PCR	陽性
インフルエンザA	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザB	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザC	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザD	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザE	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザF	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザG	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザH	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザI	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザJ	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザK	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザL	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザM	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザN	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザO	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザP	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザQ	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザR	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザS	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザT	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザU	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザV	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザW	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザX	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザY	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性
インフルエンザZ	SGNP-nCoV/Flu PCR	陰性

新型コロナとインフルエンザの同時 検出キット (SGNP nCoV/Flu PCR 検出キット)



新型コロナウイルスの臨床評価試験

1) 鼻咽頭スワブ検体を用いた臨床評価試験

一致率の基準	一致率
陽性一致率	100% (10/10)
陰性一致率	100% (15/15)
全体一致率	100% (25/25)

2) 唾液検体を用いた臨床評価試験

一致率の基準	一致率
陽性一致率	90% (9/10)
陰性一致率	100% (15/15)
全体一致率	96% (24/25)

薬機承認: 2020年10月23日
薬価決定・保険収載: 2020年11月11日



お問い合わせ先: 鹿児島大学大学院理工学研究科 工学専攻 化学生命工学プログラム・教授 隅田 泰生 (ysuda@eng.kagoshima-u.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital

厚生労働省 (臨床研究総合促進事業)

先進医療等実用化促進プログラム
先進医療Bにかかる相談窓口の運営と人材育成の取り組み

臨床研究・治験従事者等に対する研修プログラム
臨床研究の促進に係る人材育成に関する取り組み



厚生労働省 臨床研究総合促進事業
先進医療等実用化促進プログラム

先進医療Bにかかる相談窓口の運営と人材育成の取り組み

厚生労働省 医政局 研究開発振興課

1. 事業背景・目的

現在、先進医療への申請を検討している医療機関の研究担当者が、申請前に試験内容について相談する先進医療事前相談は、厚生労働省にて実施している。しかし研究不正防止のため、特定臨床研究の実施に法的規制を課すこととした臨床研究法の施行に伴い、今後さらに評価療養での臨床研究を求めて先進医療の増加が見込まれ、臨床研究中核病院による先進医療事前相談業務の実施体制の構築が求められる。

そのため臨床研究総合促進事業（以下「本事業」という）では、臨床研究中核病院において、**先進医療Bの実施を希望する研究者からの事前相談対応のための体制構築（①）及び当該事前相談を行う者を育成する人材育成プログラムの作成を行う（②）**こととした。

本ポスターでは、臨床研究中核病院における先進医療Bに関する事前相談対応の実施状況、および作成した人材育成プログラムについて紹介する。

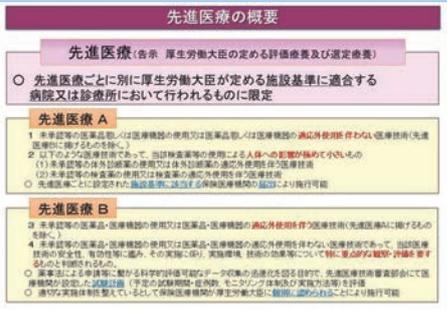
先進医療Bとは？

先進医療とは、薬事未承認・適応外または保険未収載の先進的な医療技術への国民のアクセスを可能とすることで、選択肢を広げ利便性を向上する目的で実施される「臨床研究」です。安全性・有効性等を確保する為、施設基準に適合する保険医療機関の届出・承認により実施されるもので、将来的な保険導入のための評価を行うものとして位置づけられています。

中でも先進医療Bは、「未承認・適応外の医薬品等の使用を伴う医療技術」又は「未承認・適応外の医薬品等の使用を伴わない医療技術であっても、安全性、有効性等に鑑み、実施環境や効果等について特に重点的な観察・評価を要するもの」とされており、実施にあたっては様々な観点から専門的な検証が求められます。

そのため先進医療事前相談では、先進医療の実施可否を判断する先進医療会議への申請に先立って、主に以下の観点での整理が行われます。

- (1) 医療技術単独として有効性・安全性が示されているか。
- (2) 既存の標準治療と比較して有効で安全か。
- (3) 広く日本全国で実施できるほど普及できるかどうか。



3. 先進医療Bにかかる事前相談窓口の運営

先進医療Bに関する事前相談については、下記の臨床研究中核病院にて窓口を開設し、先進医療の実施を検討する医師・研究者に対して、主に下記の支援を想定して窓口を運用している。

- 申請にかかる書類作成方法に関する助言
- 当該医療技術の安全性、有効性等の技術的妥当性に関する助言
- 倫理性に関する助言
- 先進医療Bとしての実施を踏まえた研究デザイン及び実施施設の適格性（モニタリング体制、データマネージメント体制等も含む）に関する助言
- 申請に係る提出書類の確認

機関名	先進医療相談窓口	電話番号	Email 等
北海道大学病院	先進医療相談窓口	011-706-7935	crsupport@huhp.hokudai.ac.jp
東北大学病院	臨床研究監理センター 保険外併用療養管理部門	新型コロナウイルス感染拡大に伴うテレワーク実施中のため、電話対応は休止中	URL: https://www.orioto-protocol.hosp.tohoku.ac.jp/faqmgr/taado.cgi
国立がん研究センター東病院	臨床研究支援部門	04-7133-1111（代表）	tmd_jimukyoku@east.ncc.go.jp
千葉大学医学部附属病院	臨床試験部 企画調整室	043-226-2737	crc-kikaku@ML.chiba-u.jp
東京大学医学部附属病院	臨床研究推進センター ワンストップ相談窓口	03-5800-8743	one-stop@umin.ac.jp
慶應義塾大学病院	臨床研究推進センター	03-5363-3961（代表）	ctrshinshin@info.keio.ac.jp
国立がん研究センター中央病院	国立がん研究センター中央病院 先進医療コンサルテーション	03-3542-2511（代表）	NCCH_CTM@ml.res.ncc.go.jp
名古屋大学医学部附属病院	名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 先進医療相談窓口	052-744-2942	nusenshin@med.nagoya-u.ac.jp
京都大学医学部附属病院	相談支援センター	075-751-4748	ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp
大阪大学医学部附属病院	先進相談担当	06-6210-8289	soudan@dm.med.osaka-u.ac.jp
岡山大学病院	岡山大学病院新医療研究開発センター 先進医療に関するお問い合わせ	086-235-6088	uh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp
九州大学病院	病院ARO次世代医療センター	092-642-6290	tr-info@med.kyushu-u.ac.jp
順天堂大学医学部附属順天堂医院	臨床研究・治験センター 先進医療相談窓口	03-3814-5672	E-mail: jrcr_operation@juntendo.ac.jp URL: https://www.juntendo.ac.jp/jrcrc/contact.html

2. 人材育成プログラムの紹介

臨床研究中核病院における先進医療の事前相談対応の開始にあたっては、相談件数の増加に伴い相談業務にて適切な助言や支援を行う新たな人材の育成が必要となる。先進医療窓口相談体制の充実と、先進医療技術に関する立案申請過程の短縮化を目指し、令和2年度は先進医療事前相談研修として以下を実施した。

- ①研修開催（窓口担当）：臨床研究中核病院の先進医療相談窓口担当者向けに、令和元年度の育成プログラム成果物の内容に基づいた研修を実施。
- ②出張研修（CRB 委員）：先進医療合同会議における科学的評価の迅速化の対象となるCRB 委員および事務局担当者等に対し、先進医療として実施する研究を審査する際の視点について、各CRB 機関に向向いて研修を実施。

先進医療Bの「審査の視点」に関する出張セミナー

項目	内容
目的	臨床研究中核病院のCRB委員や事務局スタッフを対象に、先進医療の審査・実施の視点に関する情報提供を行うとともに、各種認識共有を図り、先進医療として実施する研究の審査の質の確保に資することを目的とする。
対象者	令和2年1月現在に臨床研究中核病院であった13施設に設置されたCRB委員、事務局スタッフ等
開催形式	各CRB機関での開催
研修内容	<ul style="list-style-type: none"> ○ 臨床研究における先進医療の背景・位置付け ○ 先進医療の特徴と審査上の着眼点 ～治験との対比など～ ○ 先進医療の手続き・実施上の注意点 ○ 先進医療の出口戦略の考え方 ○ 先進医療の最新の動き / 等

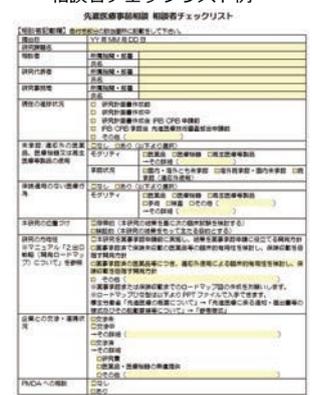
手引きに関する集合研修（令和3年3月18日開催予定）

項目	内容
目的	令和元年度にとりまとめた「先進医療相談マニュアル」「申請書記載の手引き」を踏まえた研修を行うことで、全国の事務担当者の理解を深め、先進医療の申請書作成や支援業務等の今後の実務に役立てることを目的とする。
対象者	先進医療の申請および実施に係る支援等を担う特定機能病院等における、先進医療申請時の書類作成を担当する方々、医事課等の職員等を想定。（87施設に周知、約200名程度が参加見込み）
開催形式	Web開催
研修内容	<ul style="list-style-type: none"> ○ 先進医療の審査・実施の視点について ○ 先進医療申請～届出書作成マニュアルの解説 申請医療機関編 ○ 協力医療機関申請～届出書作成マニュアルの解説 協力医療機関編 ○ 先進医療制度にかかる最新の情報提供 / 等

申請書記載の手引き例



相談者チェックリスト例



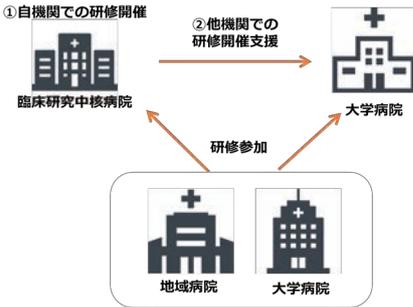
厚生労働省 臨床研究総合促進事業 臨床研究・治験従事者等に対する研修プログラム 臨床研究の促進に係る人材育成に関する取り組み

厚生労働省 医政局 研究開発振興課

1. 事業背景・目的

厚生労働省では、日本発の革新的医薬品、医療機器等及び医療技術の開発等に必要となる質の高い臨床研究や治験を推進するため、臨床研究中核病院を全国で12病院承認している。臨床研究中核病院では、これまで研究者や医師が国際的な水準での臨床研究・医師主導治験等を行うための支援体制を構築してきた。しかし、国内のその他の医療機関に目を転じると、質の高い臨床研究や治験を実施するための人材の育成は未だ十分ではない。

したがって、臨床研究総合促進事業(以下「本事業」という)では、これまで実施してきた臨床研究中核病院における各種研修の実施(①)の他、特に臨床研究中核病院に所属する者以外の人材育成に主眼において他の医療機関での研修開催を臨床研究中核病院が支援(②)を行うことで、日本全体のレベルアップを図ることを目指した。



2. 研修プログラムのゴール、対象者

本研修は、下記の対象者に対して、以下の通り研修のゴールを設定した。

研修名	受講対象者	研修のゴール
臨床研究・治験従事者養成研修	医療機関において臨床研究・治験に係る業務を行っている、若しくは今後行う予定があり、今後も継続して臨床研究・治験業務を遂行できる(臨床研究・治験を中心的に行っていく立場である方や、研究責任医師を目指している方)医師・歯科医師の方	臨床研究・臨床試験の計画、実施、解析に関わる基本知識を持ち、臨床研究・治験を適正に実施出来る人材を養成する
上級者臨床研究コーディネーター養成研修	以下の①～③を満たす者。 ① 専任(概ね週40時間)として経年3年以上CRCとしての勤務実績のある者であること ② 厚生労働省・文部科学省が主催するCRC養成研修、あるいは同等の研修を修了していること ③ 臨床研究協力者として担当したプロトコルが10以上、担当した症例数が過半数30症例以上の実務経験を有する者であること	高度なコーディネータ力和リーダーシップを持ち、倫理的、法的、社会的課題の側面における臨床研究の方法論についての最新の知識を有する上級CRCを養成し、さらに質の高い臨床研究の推進に寄与する
倫理審査委員会・治験審査委員会委員養成研修	臨床研究審査委員会、倫理審査委員会、治験審査委員会の委員長、副委員長を含む全ての委員、及び事務局担当者	臨床研究における審査のポイント(倫理性、科学性、信頼性)等を踏まえ、質の高い審査を行うことの出来る人材を育成する
データマネージャー養成研修	以下の①～②を満たす者。ただし、データマネジメント業務の全体像を知りたい研究者の参加も可能。 ① データマネージャーとしての実務経験3年未満、または、今後データマネージャーとして実務にあたる事が予定されている者 ② 臨床研究・治験支援業務に携わった経験がある者	信頼性の高い臨床研究を行うため、研究結果の質を構成する要素に関する知識やその管理手法を習得し、データ管理業務等に従事する職員を育成する
モニター研修	【初級】アカデミア、医療機関に所属/医師主導治験または臨床研究のモニター担当(おおむね経年2年以上)もしくはこれからモニター業務を行う具体的な予定がある/モニタリングの実務経験のない方は事前に指定のe-learningを受講 【中級】アカデミア、医療機関に所属/医師主導治験または臨床研究のモニター担当(おおむね経年2～5年以内)/GCP下で実施された臨床試験におけるモニタリングの実務経験あり/以下A～Cのいずれか1つの要件を満たす(A)AMED事業の「初級モニター研修会」を修了、(B)アカデミアもしくは製薬企業/CROでのCRA経験あり(2～5年以内)、(C)CRC経験が10年以上)	講義・演習によりモニタリングの知識、技術を習得し、施設でのモニタリング活動を通じて、臨床研究、医師主導を含む治験の適正な実施、品質の向上に寄与する
監査担当者研修	・監査未経験者ないし監査経験が少ない方 ・GCP・臨床研究法施行規則等の関連法規や、臨床試験の関連文書を理解できる方	監査担当者として一連の監査業務がどのように実施されているのかを理解を深め、監査責任者の指導、監督の下で監査を実施できる人材を養成する

3. 研修プログラム詳細

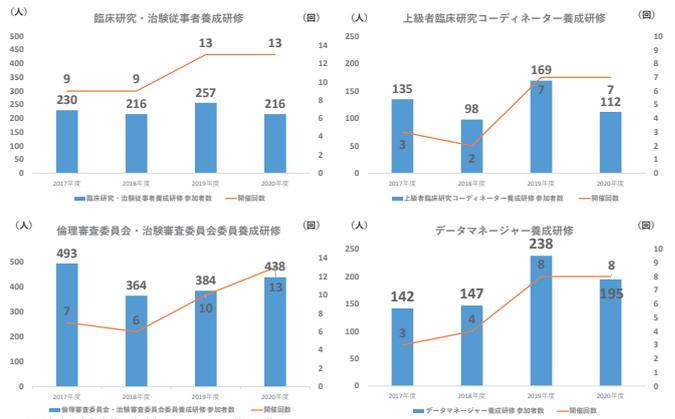
2020年7月～2021年2月までの間において、下記の研修を実施した。研修プログラムは、研修毎の取り纏め機関を中心に、臨床研究中核病院の担当者間で協議の上、各研修実施施設の特色や、参加者からの申し込み時のアンケート回答内容をふまえて、各施設にて研修の目的に沿った設定を行った。以下に研修カリキュラムの一例を示す。

研修名	開催回数	研修プログラム(一例)
臨床研究・治験従事者養成研修	13回	研究公正、研究倫理/規制、規制科学/研究行為・実践・実務/研究デザイン/品質マネジメントシステム/研究の事例
上級者臨床研究コーディネーター養成研修	7回	上級者CRC養成カリキュラムシラバスに準じた講義・演習 ・臨床研究の国際的動向/臨床研究に関する規制要件の動向と運用/被験者保護(被験者保護の概念とその適用/IC)/被験者保護と研究公正/プロジェクトマネジメント/データマネジメント/組織マネジメントとリーダーシップ/コンサルテーションと教育/医療英語コミュニケーション/演習
倫理審査委員会・治験審査委員会委員養成研修	13回	臨床研究における利益相反管理・最新の動向/研究倫理の歴史(過去の事例の紹介)・被験者保護/研究デザインと生物統計/臨床研究の実施体制・審査体制/模擬審査委員会 (2020年度は、「一般の立場」の委員向け研修も1回開催)
データマネージャー養成研修	8回	データマネジメント(DM)概論/プロトコルレビューと症例報告書(Case Report Form: CRF)、CRF記載の手引きの作成、データの標準化/データの標準化とCDISC/Data Processing/データの品質管理とリスクベースアプローチ(RBA)/臨床試験立案に際して知っておくべき統計的最低要件 【初級】(講義)モニタリングの概要/統計解析・データの取扱いの基礎/安全性情報の取扱い/臨床試験の品質管理①CAPA、リスクの最小化/臨床試験の品質管理②モニタリングによる品質管理/ドキュメントモニタリング(演習)治験開始前のモニタリング/治験実施中のモニタリング/ドキュメントモニタリング【中級】モニタリング計画の策定(主に演習)
モニター研修	2回	(講義) 監査の基礎 (演習) 医療機関監査当日の流れの体験・オープニングミーティング、監査記録の確認、インタビューで確認する事項のまとめ、インタビュー、監査所見のまとめ、監査所見の監査責任者への報告、クロージングミーティング～監査報告書作成
監査担当者研修	2回	(講義) 監査の基礎 (演習) 医療機関監査当日の流れの体験・オープニングミーティング、監査記録の確認、インタビューで確認する事項のまとめ、インタビュー、監査所見のまとめ、監査所見の監査責任者への報告、クロージングミーティング～監査報告書作成

各研修に関する情報へのアクセスはこちら (https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11482.html)

4. 研修実績

研修の研修実施回数は、および参加者数は以下の通りである。



※2020年度の参加者数は集計中のため、見込み数を記載

研修名	開催回数(2020年度)	参加者数(2020年度)
モニター研修	2回	46名
監査担当者研修	2回	28名

5. 研修開催の効果

今年度においても、臨床研究中核病院での開催に加えて、他機関における研修の開催を支援をした。研修支援を行う臨床研究拠点病院では、研修支援を通して国内の臨床研究に関する人材育成の基盤構築、および臨床研究の質の向上に繋がる機会提供ができていたとの自己評価を得た。また臨床研究中核病院からの支援を受けて研修を実施した病院においても、地方における貴重な研修機会と捉えられている。ただし自立的な研修の実施に前向きな病院がある一方で、費用配分や人員確保の観点から自立的な研修運営を行うには課題がある病院もあり、今後の支援のあり方について、検討が求められる。

- 研修開催研修開催他機関支援を実施したことによる学び・今後活かせる教訓、中核病院側からの感想
- ・ 上級CRC研修：今年度は上級CRC研修をレベル別に開催した。当研修は経験年数3年以上がターゲットだが、経験の長いCRCも多く、必要とされるスキルが異なるため、管理職を初めて行う初級者(Basicレベル)への研修内容を新たに設置。シラバスの項目のなかでも「被験者保護」「対人能力」「管理者としてのスキル」をBasicとAdvanceでレベル分けを行うことで、演習がより充実するよう工夫した。各施設の参加者から「同じ立場の人と演習することで、より実践に持ち帰りやすいものになった」と概ね好評であった。
- ・ 臨床研究・治験従事者養成研修：今年度は、1施設でオンライン開催、1施設で今まで通り集合開催形式で実施した。多忙な医師にとって、移動時間がからず、場所を問わないオンライン開催は有用である反面、グループワークは対面形式でないと発音しにくいなど懸念もあったが、概ね好評であった。今年度の反省点については検討し、次年度以降に反映させる。臨床研究中核病院以外の人材に対しては、Clinical Questionから研究計画立案に至るまでの教育を、4施設で実施した。全てオンラインでの実施となったが、研究計画書を共同して作成する中で、研究内容のブラッシュアップと研究者自身の臨床研究のスキルアップができた。
- ・ 倫理審査委員会・治験審査委員会委員養成研修：支援を通して他機関が必要としている研修内容を具体的に把握することができ、オンライン研修により遠隔地の小規模な施設へも受講機会を提供していける手ごたえを得ることができた。
- ・ 監査担当者研修：事前、事後のアンケートの結果から、本研修で主な研修対象とした「監査未経験または監査経験が少ない監査担当者」に対し、想定した効果があったと考えられる割合は、66.7～87.5%であり、おおむね目的は達したと考える。初めて資料等を見る受講生を対象にすると想定通りに進まないことが多く、好意的なコメントばかりではあったものの、次年度以降に向けて改善を図る。次年度は、初級編の継続実施・中級編の実施によって、監査業務についての講義および演習を通して、単独で監査を実施できる担当者育成を目指す。
- ・ データマネージャー養成研修：研究者からの、データ管理に関する研修の要望が多いことから、今後は研究者に対応可能な研修内容を検討。研修参加者のレベル統一や集合研修の効率向上のため、事前学習にイーラーニングの活用を検討。

6. 次年度の研修事業に向けて

臨床研究に携わる人材育成を加速するため、2021年度も引き続き研修の実施を予定している。次年度以降に、臨床研究に関わる全ての職種を対象に、信頼性の高い臨床研究の結果を効率的に導出するために必要となるQuality Management System(QMS)の考え方を理解し、実践できる人材を育成するための「臨床研究クリティカルマネジメント研修」の新設を検討している。2020年度は、COVID-19の影響により、オンラインでの研修の取り組みが各地で進められた。昨今の状況から、次年度以降も外部研修の受講が困難なケースが生じると見込まれることから、Web会議での研修開催やeラーニングによる事前学習といった、オンライン要素は含めて必要があると思われる。受講者のニーズを踏まえて、各研修単位で開催形態(Web開催・集合開催)を検討される見込み。レベル別に開催された研修では、研修生からも好評が得られている。今後も、カリキュラムやシラバスの改訂なども視野に、研修生が必要としていることが届けられる研修の実施を引き続き目指していく。



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development