

■ 筑波大学

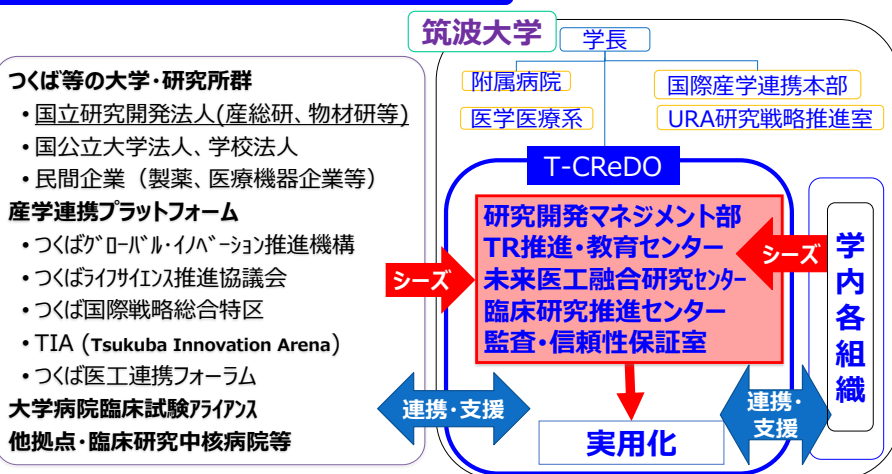
タイトル	発表者	ページ数
筑波大学拠点における国際展開を念頭に置いた出口戦略支援、スタートアップ支援	山田 雅信	2
閉鎖型保育器内の早産児へのアルコール曝露に対するVOCガスセンサを用いた革新的医療機器の開発	藤山 聡	3
肺高血圧・呼吸不全治療の革新に向けた小型NO吸入器の開発	石原 伸輔	18
骨誘導能を有する新しい骨移植材料の開発	吉井 俊貴	30
透析腎癌の診断マーカーの確立を目指す橋渡し研究	川西 邦夫	31
虚血性臓器障害に対するエフェロサイトーシス医薬の開発	澁谷 彰	32
初発悪性神経膠腫に対する新型高出力中性子線源を用いたホウ素中性子捕捉療法の医師主導治験	中井 啓	45

筑波大学拠点における国際展開を念頭に置いた出口戦略支援、スタートアップ支援

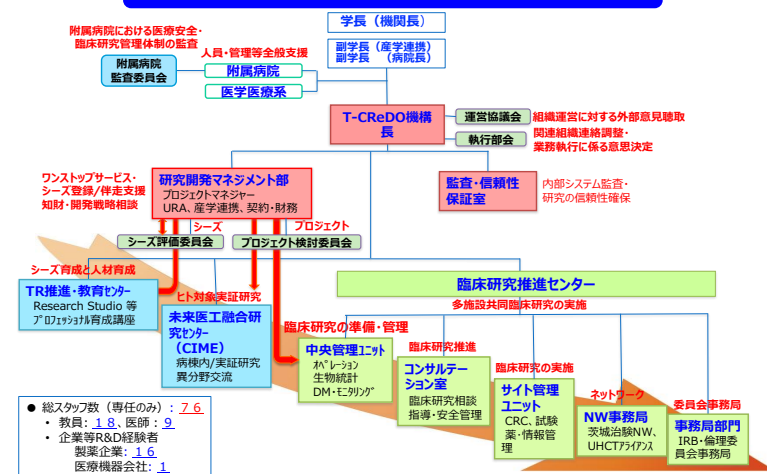
筑波大学つくば臨床医学研究開発機構・副機構長
研究開発マネジメント部・部長 教授 山田 雅信

筑波大学拠点（T-CReDO）の組織と国際展開を含めた出口戦略支援（プロジェクトマネジメント）

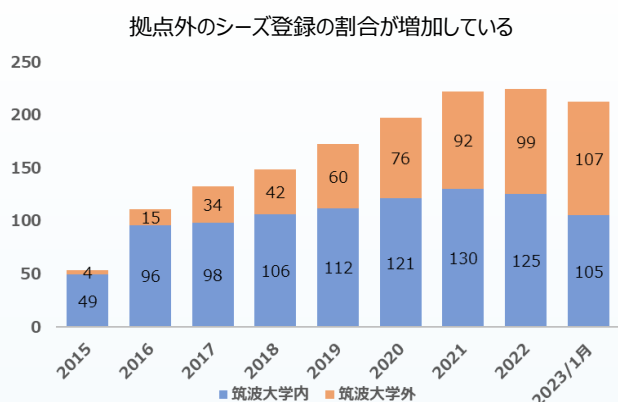
筑波大学はつくばの中心に位置し多数の国立研究機関等との共同研究を推進



T-CReDOの組織およびガバナンス体制

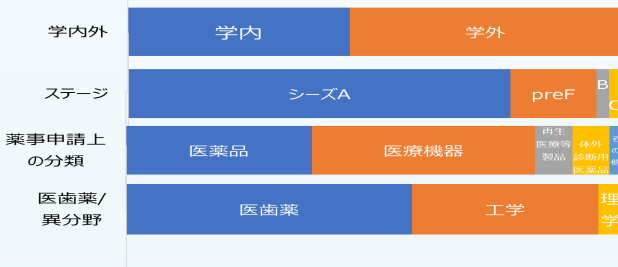


シーズ登録件数推移

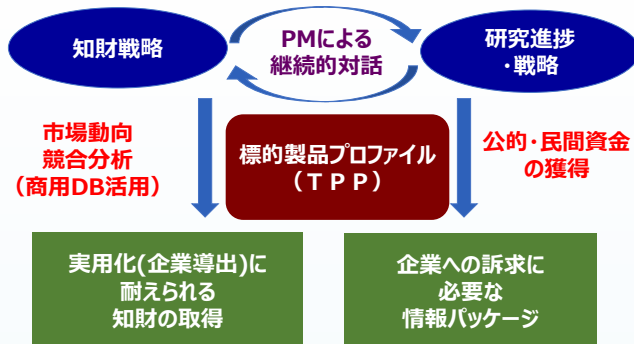


支援シーズ

2023年度橋渡し研究プログラムにて研究費を獲得し、支援している研究シーズ（シーズA～シーズC）は40件



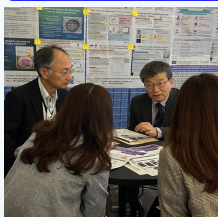
プロジェクトマネジメント



支援内容：

- 臨床ニーズ/マーケット特定
- 知財の獲得支援・相談（顧問弁理士による相談）
- 研究開発戦略・薬事相談（PMDA相談の支援）
- 資金計画（必要資金、調達方法）
- 獲得支援（国内外各種ファンド情報提供等）
- 出口戦略策定、企業パートナーシップ支援
- 起業支援

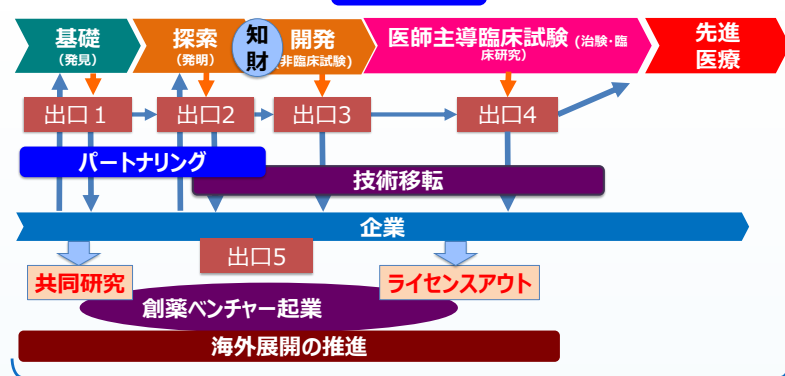
国際展開を目指したパートナーシップ活動



- 出口である「実用化」には企業連携が不可欠
- そのため、国内に加えて海外のパートナーシップイベントへの参加・ブース展示、企業への紹介・協議等

BIO International 2023 Boston

出口戦略



シーズ毎に国内外の臨床ニーズを踏まえたTPP(Target Product Profile)を策定し、オープンイノベーションの推進により早期の技術移転やスタートアップ起業を目指す

医療系スタートアップ支援の実績

(2023年07月現在) * Research Studio 参加チーム

分類	企業名	起業年	開発品等	支援成果等
機器	S'UIMIN	2017年11月	ウェアラブル脳波計による睡眠のAI自動測定・解析サービス	知財創出、資金調達
医薬	TNAX Biopharma	2018年3月	免疫調節による抗体医薬	知財創出、資金調達
機器	PLIMES*	2018年4月	AI-IoT 駆動下計による誤嚥防止サービス	研究用製品販売開始、資金調達、公的資金獲得、臨床研究
再生	Metcela*	2016年3月	自家心臓由来線維芽細胞VCF-1を用いた心不全向けの再生医療等製品	資金調達、医師主導試験開始
医薬	MVex	2019年11月	エクソソーム等細胞培養液抽出物	知財創出
機器	E.P. Medical	2020年10月	難治性てんかん焦点局在を特定する脳波測定カテテル	知財創出、公的資金獲得、資金調達、臨床導入準備中
再生	セラレイド セラピューティクス	2020年10月	造血幹細胞を利用した再生医療等製品	資金調達、公的資金獲得、PMDA相談、臨床導入準備中
機器	Qolo*	2021年4月	起立支援リハビリテーション機器、移動機器	米国VCとの提携・資金調達、公的資金獲得
医薬	CrestecBio Therapeutics*	2021年12月	虚血性脳卒中での脳虚血再灌流障害を防止する神経保護薬（ナノ粒子）	起業加速、公的資金獲得
機器	Vesica Intelligence*	2021年12月	膀胱内視鏡検査支援システム	知財創出、US法人設立、UCSDメンターの起業参加

Research Studio

— 大学間連携による実践的医療系アントレプレナー育成プログラム —

概要

筑波大学では連携大学の協力のもと、2018年から医療系シーズに特化したアクセラレーションプログラムを実施しており、その受講生は会社設立、資金調達、臨床試験開始に向けた非臨床POC取得を達成するなど、一定の成果を上げつつあります。



特徴

- 各領域の国内外トップリーダーによるメンタリングと臨床医等による伴走支援
- 国際展開を見据えた開発計画と事業計画の策定
- 海外プログラムとの連携

松本 正
株式会社レクモド
代表取締役社長

池野 文昭
Stanford University

淵上 欣司
富士見ベンチャー・パートナーズ株式会社
代表取締役

津田 真吾
株式会社INDEE Japan
代表取締役
テクニカルディレクター

牛田 雅之
合同会社マイルストーン
代表社員

柏 修平
デロイト トーマツ ベンチャーサポート株式会社
代表取締役
スタートアップ事業部長
監事

長谷川宏之
三菱UFJキャピタル株式会社
執行役員
ライフサイエンス部長

梅澤 高明
CIC Japan 会長、
A.T. カーニー日本法人
会長 パートナー

黒田 垂歩
レオファーマ LEO Science & Tech
Hub シニアディレクター

津野 昌紀
MAJES Consulting LLC
代表社員

John M. York
PharmD, MBA CEO,
Akita Biomedical
Lecturer, UCSD

Daria Mochly-Rosen
Prof. of Chemical and
Systems Biology at the
Stanford University School
of Medicine

安田 研一
日本医工ものづくり
モンス評論員

森田 裕
弁護士法人大野総合
法律事務所 パート
ナー 弁理士

楠 淳
Johnson and Johnson
INNOVATION Asia Pacific
Innovation Center Director,
New Ventures, Japan

野口 昌克
株式会社SMILE
CURVE

梅澤 高明
CIC Japan 会長、
A.T. カーニー日本法人
会長 パートナー

黒田 垂歩
レオファーマ LEO Science & Tech
Hub シニアディレクター

津野 昌紀
MAJES Consulting LLC
代表社員

John M. York
PharmD, MBA CEO,
Akita Biomedical
Lecturer, UCSD

Daria Mochly-Rosen
Prof. of Chemical and
Systems Biology at the
Stanford University School
of Medicine

山寺 純
株式会社Eyes,
JAPAN 代表取締役

染谷 仁一
第一三共株式会社
渉外部 参事
Principal

Dennis Abremski
Executive Director of
UC San Diego's
Institute for the Global
Entrepreneur (IGE)

松本 正
株式会社レクモド
代表取締役社長

池野 文昭
Stanford University

淵上 欣司
富士見ベンチャー・パートナーズ株式会社
代表取締役

津田 真吾
株式会社INDEE Japan
代表取締役
テクニカルディレクター

牛田 雅之
合同会社マイルストーン
代表社員

柏 修平
デロイト トーマツ ベンチャーサポート株式会社
代表取締役
スタートアップ事業部長
監事

長谷川宏之
三菱UFJキャピタル株式会社
執行役員
ライフサイエンス部長

梅澤 高明
CIC Japan 会長、
A.T. カーニー日本法人
会長 パートナー

黒田 垂歩
レオファーマ LEO Science & Tech
Hub シニアディレクター

津野 昌紀
MAJES Consulting LLC
代表社員

John M. York
PharmD, MBA CEO,
Akita Biomedical
Lecturer, UCSD

Daria Mochly-Rosen
Prof. of Chemical and
Systems Biology at the
Stanford University School
of Medicine

安田 研一
日本医工ものづくり
モンス評論員

森田 裕
弁護士法人大野総合
法律事務所 パート
ナー 弁理士

楠 淳
Johnson and Johnson
INNOVATION Asia Pacific
Innovation Center Director,
New Ventures, Japan

野口 昌克
株式会社SMILE
CURVE

梅澤 高明
CIC Japan 会長、
A.T. カーニー日本法人
会長 パートナー

黒田 垂歩
レオファーマ LEO Science & Tech
Hub シニアディレクター

津野 昌紀
MAJES Consulting LLC
代表社員

John M. York
PharmD, MBA CEO,
Akita Biomedical
Lecturer, UCSD

Daria Mochly-Rosen
Prof. of Chemical and
Systems Biology at the
Stanford University School
of Medicine

山寺 純
株式会社Eyes,
JAPAN 代表取締役

染谷 仁一
第一三共株式会社
渉外部 参事
Principal

Dennis Abremski
Executive Director of
UC San Diego's
Institute for the Global
Entrepreneur (IGE)

松本 正
株式会社レクモド
代表取締役社長

池野 文昭
Stanford University

淵上 欣司
富士見ベンチャー・パートナーズ株式会社
代表取締役

津田 真吾
株式会社INDEE Japan
代表取締役
テクニカルディレクター

牛田 雅之
合同会社マイルストーン
代表社員

柏 修平
デロイト トーマツ ベンチャーサポート株式会社
代表取締役
スタートアップ事業部長
監事

長谷川宏之
三菱UFJキャピタル株式会社
執行役員
ライフサイエンス部長

梅澤 高明
CIC Japan 会長、
A.T. カーニー日本法人
会長 パートナー

黒田 垂歩
レオファーマ LEO Science & Tech
Hub シニアディレクター

津野 昌紀
MAJES Consulting LLC
代表社員

John M. York
PharmD, MBA CEO,
Akita Biomedical
Lecturer, UCSD

Daria Mochly-Rosen
Prof. of Chemical and
Systems Biology at the
Stanford University School
of Medicine

安田 研一
日本医工ものづくり
モンス評論員

森田 裕
弁護士法人大野総合
法律事務所 パート
ナー 弁理士

楠 淳
Johnson and Johnson
INNOVATION Asia Pacific
Innovation Center Director,
New Ventures, Japan

野口 昌克
株式会社SMILE
CURVE

梅澤 高明
CIC Japan 会長、
A.T. カーニー日本法人
会長 パートナー

黒田 垂歩
レオファーマ LEO Science & Tech
Hub シニアディレクター

津野 昌紀
MAJES Consulting LLC
代表社員

John M. York
PharmD, MBA CEO,
Akita Biomedical
Lecturer, UCSD

Daria Mochly-Rosen
Prof. of Chemical and
Systems Biology at the
Stanford University School
of Medicine

山寺 純
株式会社Eyes,
JAPAN 代表取締役

染谷 仁一
第一三共株式会社
渉外部 参事
Principal

Dennis Abremski
Executive Director of
UC San Diego's
Institute for the Global
Entrepreneur (IGE)

松本 正
株式会社レクモド
代表取締役社長

池野 文昭
Stanford University

淵上 欣司
富士見ベンチャー・パートナーズ株式会社
代表取締役

津田 真吾
株式会社INDEE Japan
代表取締役
テクニカルディレクター

牛田 雅之
合同会社マイルストーン
代表社員

柏 修平
デロイト トーマツ ベンチャーサポート株式会社
代表取締役
スタートアップ事業部長
監事

長谷川宏之
三菱UFJキャピタル株式会社
執行役員
ライフサイエンス部長

梅澤 高明
CIC Japan 会長、
A.T. カーニー日本法人
会長 パートナー

黒田 垂歩
レオファーマ LEO Science & Tech
Hub シニアディレクター

津野 昌紀
MAJES Consulting LLC
代表社員

John M. York
PharmD, MBA CEO,
Akita Biomedical
Lecturer, UCSD

Daria Mochly-Rosen
Prof. of Chemical and
Systems Biology at the
Stanford University School
of Medicine

安田 研一
日本医工ものづくり
モンス評論員

森田 裕
弁護士法人大野総合
法律事務所 パート
ナー 弁理士

楠 淳
Johnson and Johnson
INNOVATION Asia Pacific
Innovation Center Director,
New Ventures, Japan

野口 昌克
株式会社SMILE
CURVE

梅澤 高明
CIC Japan 会長、
A.T. カーニー日本法人
会長 パートナー

黒田 垂歩
レオファーマ LEO Science & Tech
Hub シニアディレクター

津野 昌紀
MAJES Consulting LLC
代表社員

John M. York
PharmD, MBA CEO,
Akita Biomedical
Lecturer, UCSD

Daria Mochly-Rosen
Prof. of Chemical and
Systems Biology at the
Stanford University School
of Medicine

山寺 純
株式会社Eyes,
JAPAN 代表取締役

染谷 仁一
第一三共株式会社
渉外部 参事
Principal

Dennis Abremski
Executive Director of
UC San Diego's
Institute for the Global
Entrepreneur (IGE)

松本 正
株式会社レクモド
代表取締役社長

池野 文昭
Stanford University

淵上 欣司
富士見ベンチャー・パートナーズ株式会社
代表取締役

津田 真吾
株式会社INDEE Japan
代表取締役
テクニカルディレクター

牛田 雅之
合同会社マイルストーン
代表社員

柏 修平
デロイト トーマツ ベンチャーサポート株式会社
代表取締役
スタートアップ事業部長
監事

長谷川宏之
三菱UFJキャピタル株式会社
執行役員
ライフサイエンス部長

梅澤 高明
CIC Japan 会長、
A.T. カーニー日本法人
会長 パートナー

黒田 垂歩
レオファーマ LEO Science & Tech
Hub シニアディレクター

津野 昌紀
MAJES Consulting LLC
代表社員

John M. York
PharmD, MBA CEO,
Akita Biomedical
Lecturer, UCSD

Daria Mochly-Rosen
Prof. of Chemical and
Systems Biology at the
Stanford University School
of Medicine

安田 研一
日本医工ものづくり
モンス評論員

森田 裕
弁護士法人大野総合
法律事務所 パート
ナー 弁理士

楠 淳
Johnson and Johnson
INNOVATION Asia Pacific
Innovation Center Director,
New Ventures, Japan

野口 昌克
株式会社SMILE
CURVE

梅澤 高明
CIC Japan 会長、
A.T. カーニー日本法人
会長 パートナー

黒田 垂歩
レオファーマ LEO Science & Tech
Hub シニアディレクター

津野 昌紀
MAJES Consulting LLC
代表社員

John M. York
PharmD, MBA CEO,
Akita Biomedical
Lecturer, UCSD

Daria Mochly-Rosen
Prof. of Chemical and
Systems Biology at the
Stanford University School
of Medicine

山寺 純
株式会社Eyes,
JAPAN 代表取締役

染谷 仁一
第一三共株式会社
渉外部 参事
Principal

Dennis Abremski
Executive Director of
UC San Diego's
Institute for the Global
Entrepreneur (IGE)

松本 正
株式会社レクモド
代表取締役社長

池野 文昭
Stanford University

淵上 欣司
富士見ベンチャー・パートナーズ株式会社
代表取締役

津田 真吾
株式会社INDEE Japan
代表取締役
テクニカルディレクター

牛田 雅之
合同会社マイルストーン
代表社員

柏 修平
デロイト トーマツ ベンチャーサポート株式会社
代表取締役
スタートアップ事業部長
監事

長谷川宏之
三菱UFJキャピタル株式会社
執行役員
ライフサイエンス部長

梅澤 高明
CIC Japan 会長、
A.T. カーニー日本法人
会長 パートナー

黒田 垂歩
レオファーマ LEO Science & Tech
Hub シニアディレクター

津野 昌紀
MAJES Consulting LLC
代表社員

John M. York
PharmD, MBA CEO,
Akita Biomedical
Lecturer, UCSD

Daria Mochly-Rosen
Prof. of Chemical and
Systems Biology at the
Stanford University School
of Medicine

安田 研一
日本医工ものづくり
モンス評論員

森田 裕
弁護士法人大野総合
法律事務所 パート
ナー 弁理士

楠 淳
Johnson and Johnson
INNOVATION Asia Pacific
Innovation Center Director,
New Ventures, Japan

野口 昌克
株式会社SMILE
CURVE

梅澤 高明
CIC Japan 会長、
A.T. カーニー日本法人
会長 パートナー

黒田 垂歩
レオファーマ LEO Science & Tech
Hub シニアディレクター

津野 昌紀
MAJES Consulting LLC
代表社員

John M. York
PharmD, MBA CEO,
Akita Biomedical
Lecturer, UCSD

Daria Mochly-Rosen
Prof. of Chemical and
Systems Biology at the
Stanford University School
of Medicine

山寺 純
株式会社Eyes,
JAPAN 代表取締役

染谷 仁一
第一三共株式会社
渉外部 参事
Principal

Dennis Abremski
Executive Director of
UC San Diego's
Institute for the Global
Entrepreneur (IGE)

松本 正
株式会社レクモド
代表取締役社長

池野 文昭
Stanford University

淵上 欣司
富士見ベンチャー・パートナーズ株式会社
代表取締役

津田 真吾
株式会社INDEE Japan
代表取締役
テクニカルディレクター

牛田 雅之
合同会社マイルストーン
代表社員

柏 修平
デロイト トーマツ ベンチャーサポート株式会社
代表取締役
スタートアップ事業部長
監事

<

閉鎖型保育器内の早産児へのアルコール曝露に対する VOCガスセンサを用いた革新的医療機器の開発

藤山聡（発表者）^{1,2}、日高大介^{1,2}、西浜柚季子^{2,3}、宮園弥生^{1,4}、中山祥嗣²、高田英俊^{1,4}

1. 筑波大学附属病院 小児科、2. 国立環境研究所 環境リスク・健康領域
3. 筑波大学 医学医療系 小児環境医学研究室、4. 筑波大学 医学医療系 小児科学

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「橋渡し研究プログラム」
橋渡し研究支援機関筑波大学シーズA課題（課題番号JP22ym0126803）

問合せ先 藤山聡、筑波大学附属病院小児科
茨城県つくば市天久保2-1-1
電話：029-853-5635、Fax：029-853-3492
e-mail：fujiyama.satoshi.cw@ms.hosp.tsukuba.ac.jp
fujiyama-tuk@umin.ac.jp

現代の早産児診療とその課題

現代の早産児診療

- 早産児の出生数の世界的な増加
(年間1500万人、出生10人に1人)
EO Ohuma, *Lancet*, 2023
- NICUの設置など、早産児の診療体制
の向上に伴う早産児の救命率の向上
BJ Stoll, *JAMA*, 2015
Itabashi K, *Pediatrics*, 2009

NICU ; 新生児集中治療室

NICU退院後の後障害

- 神経発達症の発症リスクが高い
 - ・ 注意欠陥多動性障害 (ADHD)
 - ・ 自閉症スペクトラム障害 (ASD) などD'Onofrio BM, *JAMA Psychiatry*, 2013
Volpe JJ, *Lancet Neurol*. 2009
- 慢性肺疾患の発症リスクが高い
 - ・ 成人期まで及ぶ肺機能障害
 - ・ 成長障害、発達遅延K Megan, *Pediatric Ann*. 2019

より多くの早産児が救命されるのに伴い、NICU退院後のQOLに影響する
後障害を高率に発症することが課題となっている

早産児診療に必須の医療品とその課題

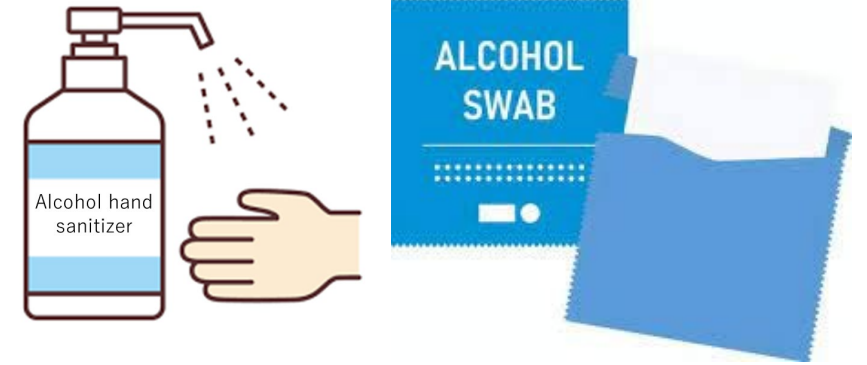
閉鎖型保育器（保育器）



クラス3医療機器

- 早産児は体温調整機能が未熟
- 保育器は温湿度を精密に制御
- 早産児の生命維持装置

アルコール消毒剤



- 早産児は免疫能が低く感染症が主要な死因
- アルコールは優れた殺菌能と速乾性を有す
- 早産児の診療に頻用される

消毒剤から揮発したアルコールが保育器内に滞留し、早産児に吸収される懸念



狭い保育器内で激しく変動する大気中アルコール濃度の測定手段を欠く
⇒ 保育器内のアルコール曝露の実態は明らかにされていない

異分野融合研究

～産業用の揮発有機化合物（VOC）ガスセンサの臨床応用に着目～

保育器内に設置したVOCガスセンサ



アルコールセンサ

- 特性 : アルコールに高感度のセンサ
- 寸法 : W50×H110×D27mm
- 測定範囲 : 0～800 ppm
- 測定間隔 : リアルタイム測定

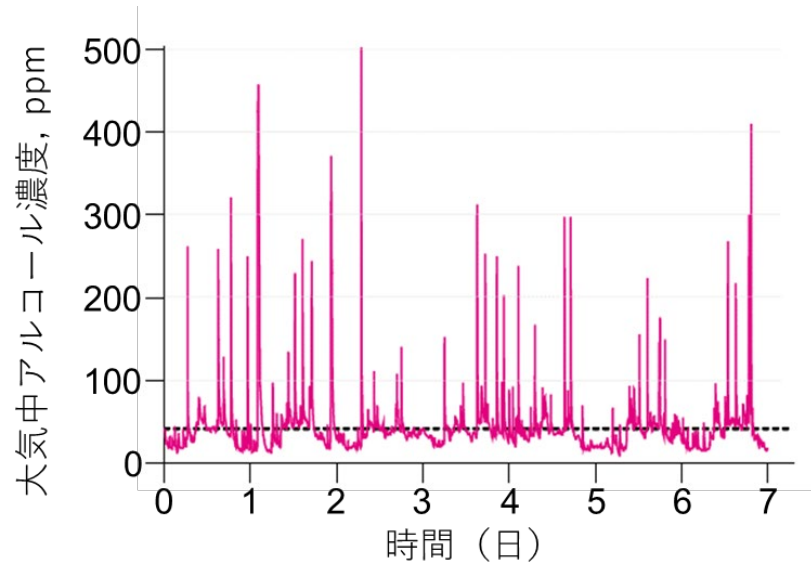
新コスモス電機株式会社（型式COD-203）

<https://www.new-cosmos.co.jp/industrial/product/3208/>

保育器内の大気中アルコール濃度のリアルタイム測定に世界で初めて成功

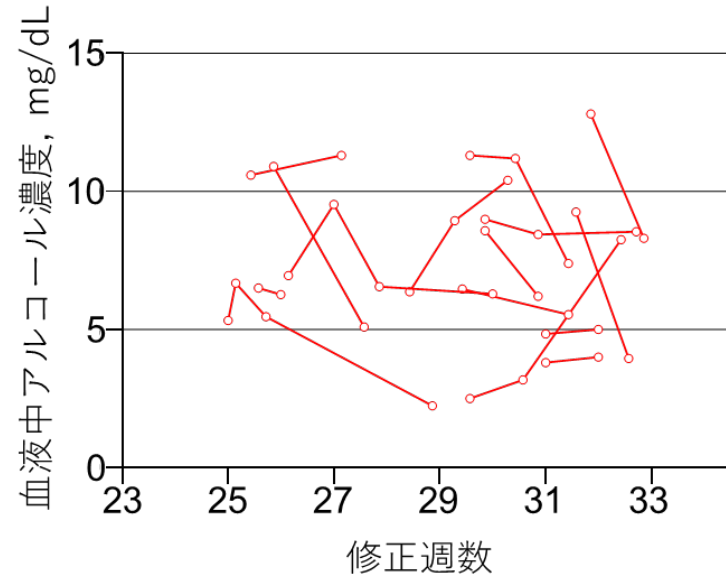
新規臨床課題の発見 ～保育器内の早産児のアルコール曝露～

保育器内の大気中アルコール濃度



夜間平均：中央値 13.2 ppm (IQR 8.9-19.4)
日中平均：中央値 23.6 ppm (IQR 15.9-36.5)

早産児の血液中アルコール濃度



全検体：中央値 7.0 mg/dL (IQR 5.4-9.3)
※正常対照 0.2 mg/dL (IQR 0.1-0.4)

アルコールの急性期症状

血中アルコール濃度 (mg/dl)	臨床症状 (成人)
20～40	爽快期
50～100	ほろ酔い期
110～150	酩酊初期
160～300	酩酊極期
310～400	泥酔期
410～	昏睡期

e-ヘルスネット、アルコール酩酊、厚生労働省、改編

- 保育器内の大気中アルコール濃度は断続的・瞬間的な上昇を繰り返す
- 早産児の全例から保育器内収容期間を通じてアルコールが検出された

大気中化学物質の曝露は小児への影響が大きい ～保育器内の早産児の化学物質曝露リスク～

WHO・UNICEF・欧州環境機関からの報告

- 大気中に含まれる化学物質への曝露は健康被害の惹起
- 急性の呼吸器疾患、将来的な慢性疾患の発症リスクが高まる
- 器官形成期、体重当たりの換気量の多い小児は成人よりも影響が大きい

European Environment Agency, Air pollution and children's health, 2023

UNICEF, Childhood Air Pollution Exposure Key Messages, 2022

WHO, Air pollution and child health: prescribing clean air, 2018

保育器内の化学物質曝露に関するアメリカ食品医薬品局（FDA）の通知



DATE :February 23, 2023
UPDATE :January 3, 2024

Evaluation of Airborne Chemicals from Neonatal Incubators - Letter to Health Care Providers

保育器内の早産児の化学物質曝露リスクの可能性

- 化学物質：ホルムアルデヒド、シクロヘキサノン、その他のVOC
- 発生源：保育器製材から放出、保育器外からの取り込み
- 健康被害：神経及び肺障害が懸念されるが、現時点では明らかでない
- 調査方法：保育器メーカー、有識者と共に調査を継続中
- 対策：保育器の使用は継続すること
(一部の新しい保育器は使用前運転を推奨)

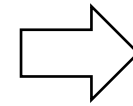
<https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/evaluation-airborne-chemicals-neonatal-incubators-letter-health-care-providers>

保育器内の早産児のアルコール曝露の影響 ～アルコールは器官形成期の組織発達を阻害する～

胎児アルコールスペクトラム障害 (Fetal alcohol spectrum disorder, FASD)

- 中枢神経系異常（脳の形態異常、神経発達症）
- 発育遅滞、特異的顔貌
- 肺の成長障害

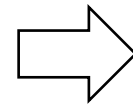
D. Giliberti, *Paediatr Respir Rev*, 2013
TW Gauthier, *Paediatr Respir Rev*, 2017



FASDの根本的な治療法はない
妊娠中の飲酒量に安全閾値はない
唯一の対策法は妊娠中の禁酒

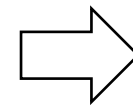
S. Popova. *Nat Rev Dis Primers*. 2023

保育器内の早産児のアルコール曝露はFASDと異なる
(アルコール曝露の期間・パターン・経路・濃度など)



早産児はFASDと同じ症状を
呈しているとは言えない

早産児とFASDは同じ器官形成期のアルコール曝露



早産児のアルコール曝露の
影響は否定できない

求められること…

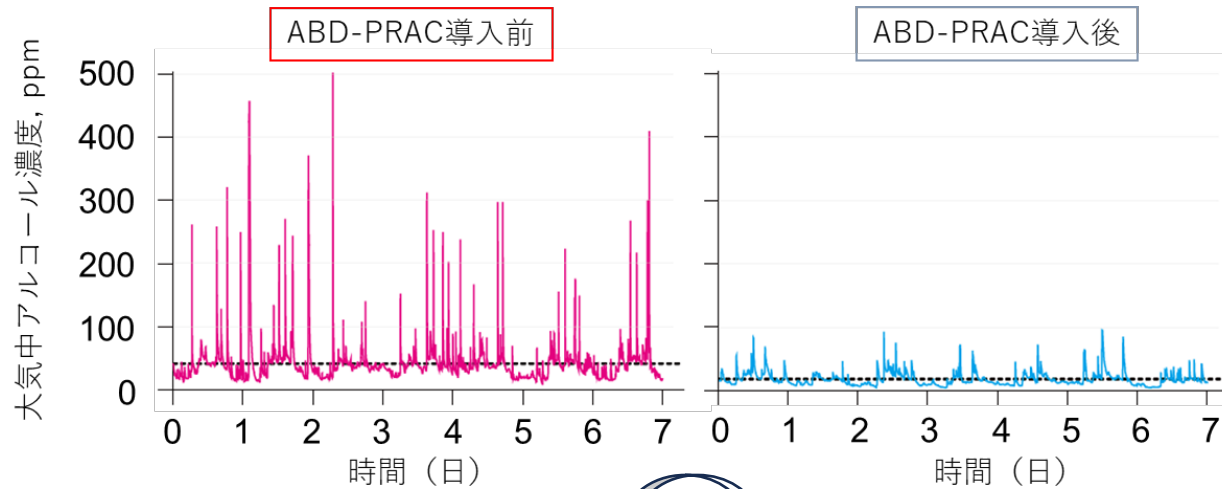
- 保育器内の早産児への長期アルコール曝露の影響解明
- 早産児のアルコール曝露を可能な限り回避する対策

アルコール消毒剤の使用法に着目した対策法 ～保育器内で消毒剤から揮発するアルコールを抑制～

アルコール消毒指針
～ABD-PRAC～

1. アルコール綿を保育器内にいれるのは消毒作業の時のみ
2. 手袋を着用しない場合は手指消毒後に60秒間 手を乾燥

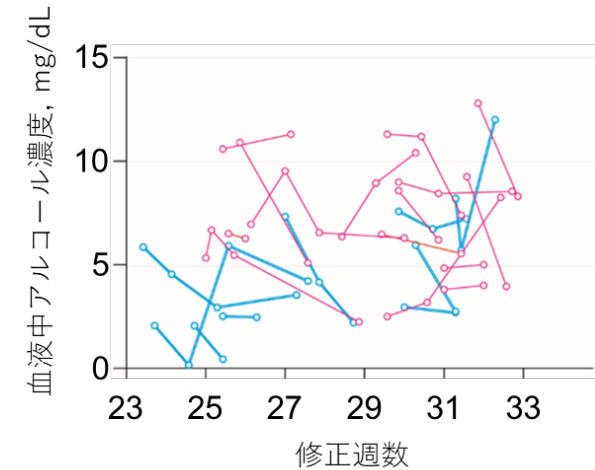
保育器内の大気中アルコール濃度



夜間：13.2 ppm (IQR 8.9-19.4)
日中：23.6 ppm (IQR 15.9-36.5)

夜間：5.7 ppm (IQR 3.6-9.7)
日中：9.4 ppm (IQR 6.0-16.0)

早産児の血液中アルコール濃度



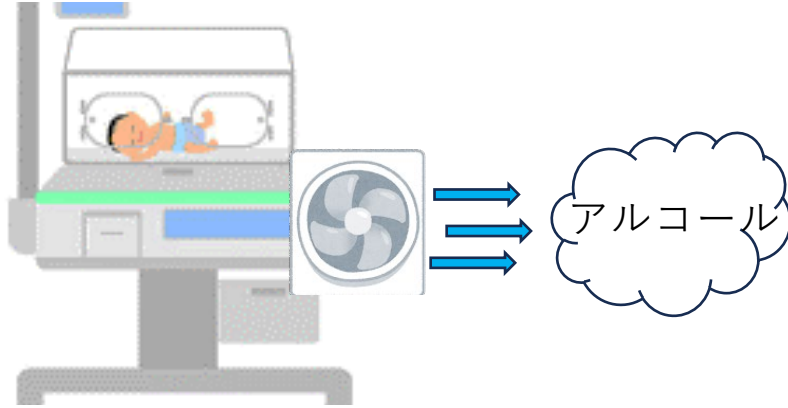
中央値 7.0 mg/dL (IQR 5.4-9.3)

中央値 4.2 mg/dL (IQR 5.4-9.3)

- ABD-PRACは簡便且つ効果的だが、導入後も早産児からアルコールが検出される
- 早産児のアルコールは皮膚と気道から吸収された大気中アルコールに由来する

保育器内の大気中アルコール濃度をさらに下げる対策法 ～アンメット メディカル ニーズ～

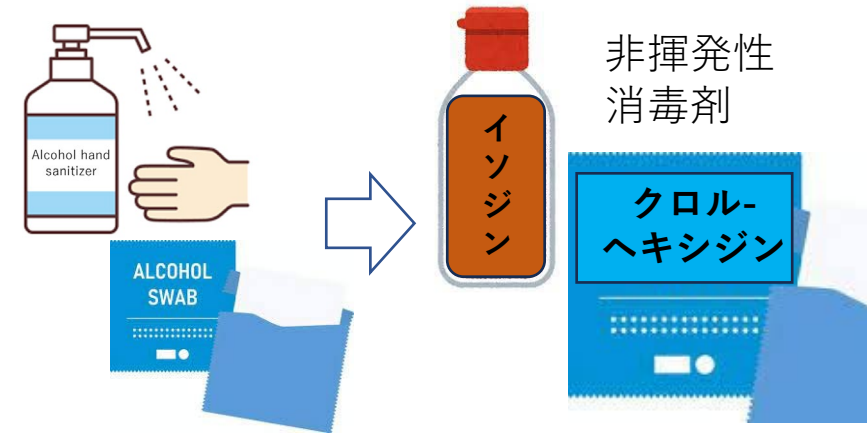
アルコールの 保育器外への排出促進



保育器の換気設備の強化

- 保育器内環境に影響する可能性
- 保育器設備の強化が必用

アルコール消毒剤の 代替消毒剤



他の消毒剤も（クロルヘキシジン等）

- 細胞・神経障害作用を有する
- 早産児に経皮的に吸収される

早産児診療と共存可能な対策法がない



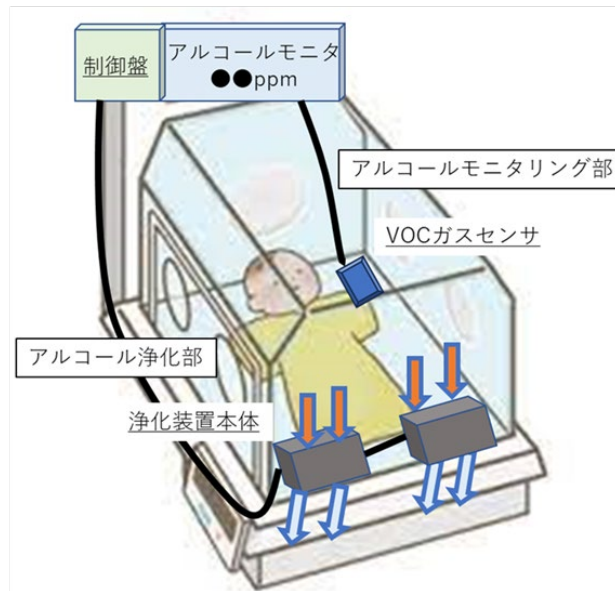
アンメット・メディカル・ニーズ

早産児診療と共存可能な新規医療機器の開発をスタート
(筑波大学拠点：AMEDシーズンA支援)

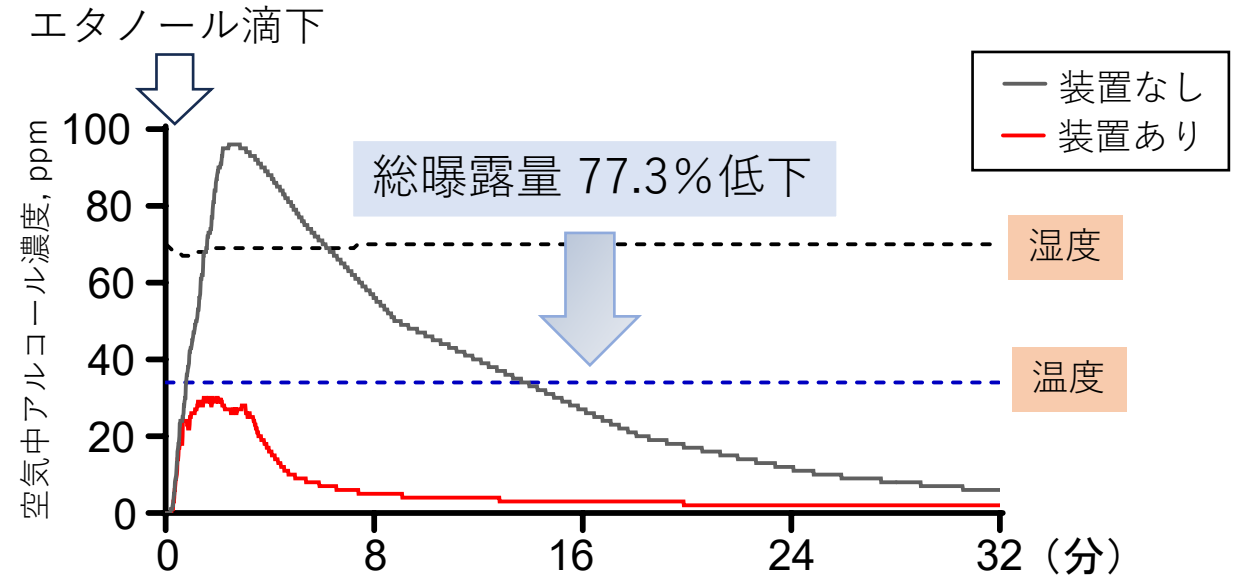
新規医療機器の開発 ～保育器内アルコール除去装置～

保育器内アルコール浄化装置（概略図）

- 国内特許出願 20件（取得 8 件）
- 海外特許出願 6件



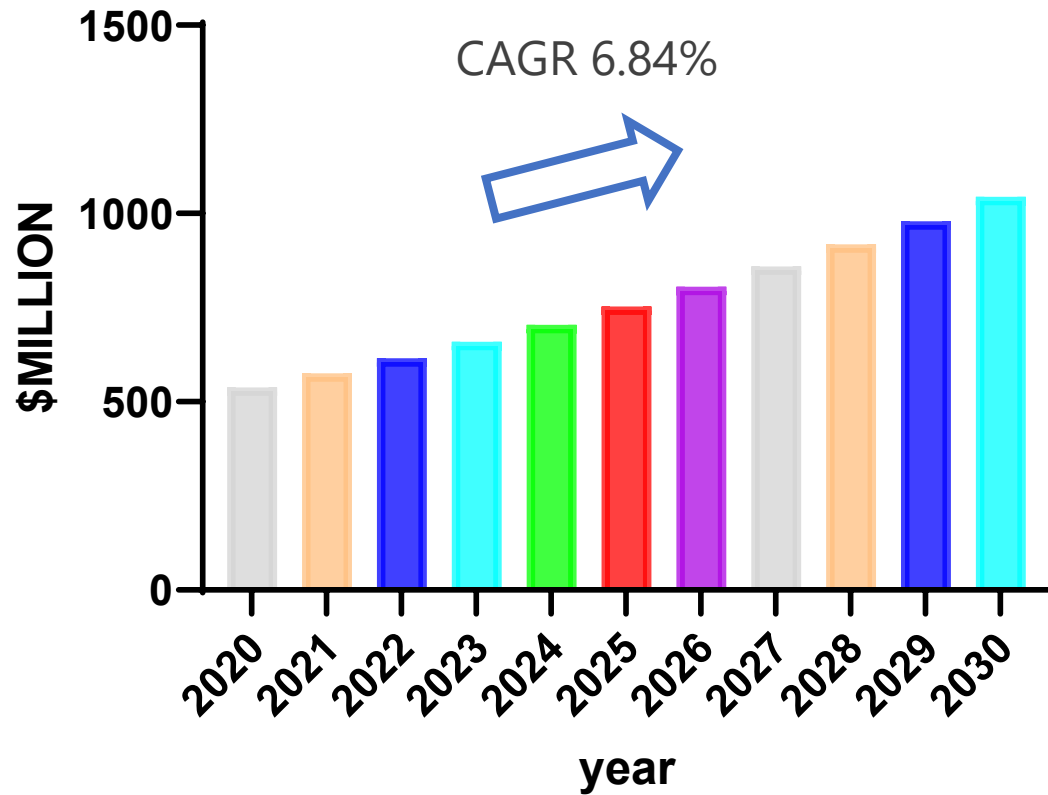
保育器内のアルコール浄化能及び環境変動の調査



- 保育器内の温度・湿度の環境に影響を及ぼさずことなく大気中アルコールを除去
- 感染対策の維持と消毒剤の吸収を防止し、より安全な早産児診療の実現が期待される

企業連携の模索 ～市場調査：保育器市場の拡大～

世界の保育器市場の推移



CAGR：年平均成長率

Allied Market Research, 2023

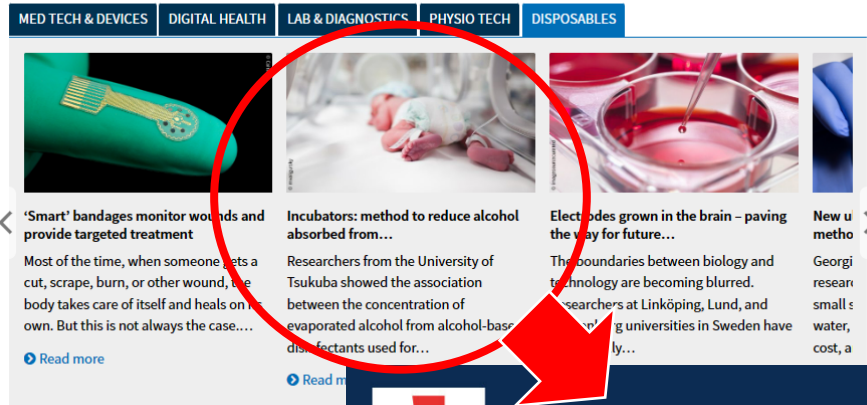
成長要因

- 早産児の出生数の世界的な増加
- 新生児治療施設の増加
- 新生児医療の意識の高まり

AMEDシーズアクセラレーション支援の一部

企業連携の模索 ～医療機器展示会での意見交換～

Latest news from the five MEDICA spheres



MEDICA Portal / Media & News / Spheres of MEDICA - Magazine / DISPOSABLES / DISPOSABLES: News / Incubators: method to reduce alcohol absorbed from disinfectants used

Incubators: method to reduce alcohol absorbed from disinfectants used

22.03.2023

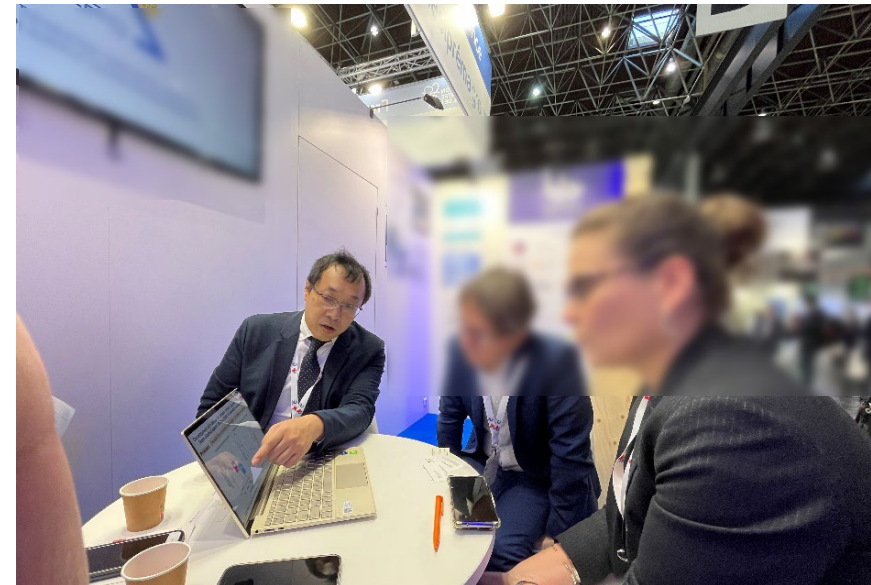
Neonatal incubators are considered the first home of infants born prematurely, keeping them warm and protecting them from possible infections. To further protect them from infectious pathogens, alcohol-based disinfectants are frequently used.

However, new research from the University of Tsukuba has found an association between the concentration of evaporated alcohol from



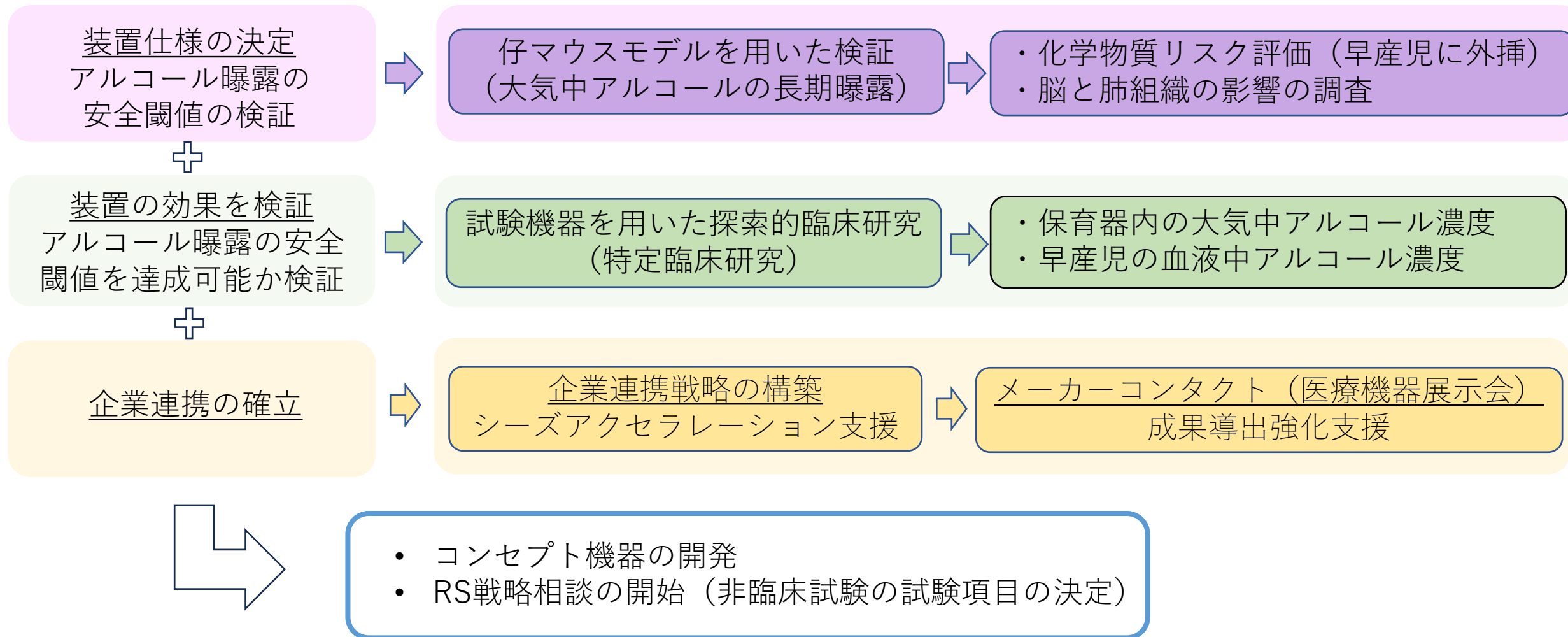
AMED成果導出支援により実施

- 世界最大級の医療機器展示会に参加（MEDICA、ドイツ）
- MEDICAのホームページ上で本研究が紹介された（Disposable分野のニュース12本の1つとして）
- 海外メーカーと本臨床課題や対策について意見交換



開発課題を見据えた今後の展開 ～新規臨床課題に対する新規医療機器～

各開発ステップの目的



結語

- 異分野融合研究により新規臨床課題「保育器内の早産児のアルコール曝露」を発見した
- 簡便な対策法「アルコール消毒指針」を導入後も早産児からはアルコールが検出された
- 保育器内の早産児のアルコール曝露の対策はアンメットメディカルニーズと考えられた
- 「保育器内アルコール浄化装置」は早産児診療と共存可能な対策法と考えられた
- 今後、早期導出に向けた研究開発を進めていく

謝辞

新コスモス電機株式会社

技術開発本部

- 長井孝行
- 中川博司
- 末廣陽
- 佐藤武司
- 大沼祐哉

国立大学法人筑波大学

筑波大学附属病院

- **NICU/GCU**スタッフ

国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク・健康領域

- 中山祥嗣
- 小林弥生

国立大学法人筑波大学

医学医療系

- 石井亮太（生物学統計部）
- 西浜柚季子（小児環境医学研究室）
- 濱田洋実（産科婦人科学）

つくば臨床医学研究開発機構

- 和氣泉
- 辻光一

研究にご協力頂いた患者様・ご家族に心より感謝申し上げます。

革新的医療技術創出拠点 令和5年度成果報告会

肺高血圧・呼吸不全治療の革新に向けた 小型NO吸入器の開発

石原伸輔



国立研究開発法人
物質・材料研究機構
National Institute for Materials Science

AEMD事業: 橋渡し研究プログラム PreF



T-CReDO

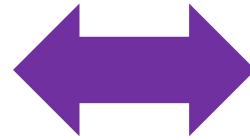
筑波大学つくば臨床医学研究開発機構
Tsukuba Clinical Research & Development Organization

一酸化窒素 (NO)

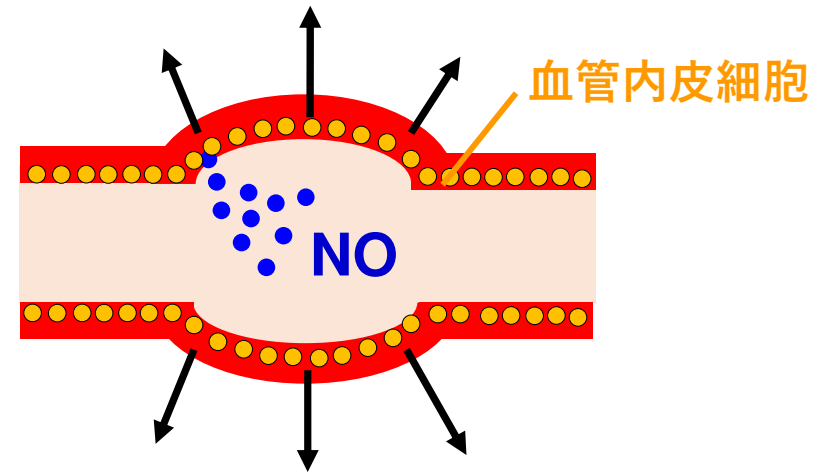
NO_x = 大気汚染物質



<https://weathernews.jp/s/topics/201802/030125/>



血管拡張



ノーベル賞 (1998)



多様な生理活性

- 抗酸化
- 抗炎症
- 血小板凝集抑制
- 血管新生
- 抗菌・抗ウィルス

NOガス吸入法 (5-40 ppm)

- 肺血管や気道を選択的に拡張して、酸素化を改善
- 新生児や心臓手術に伴う肺高血圧症に対して保険適用
- 高圧ボンベが必要なため、医療アクセスが制限
(例：小規模病院、救急、途上国など)

Blue-baby
(チアノーゼ状態)

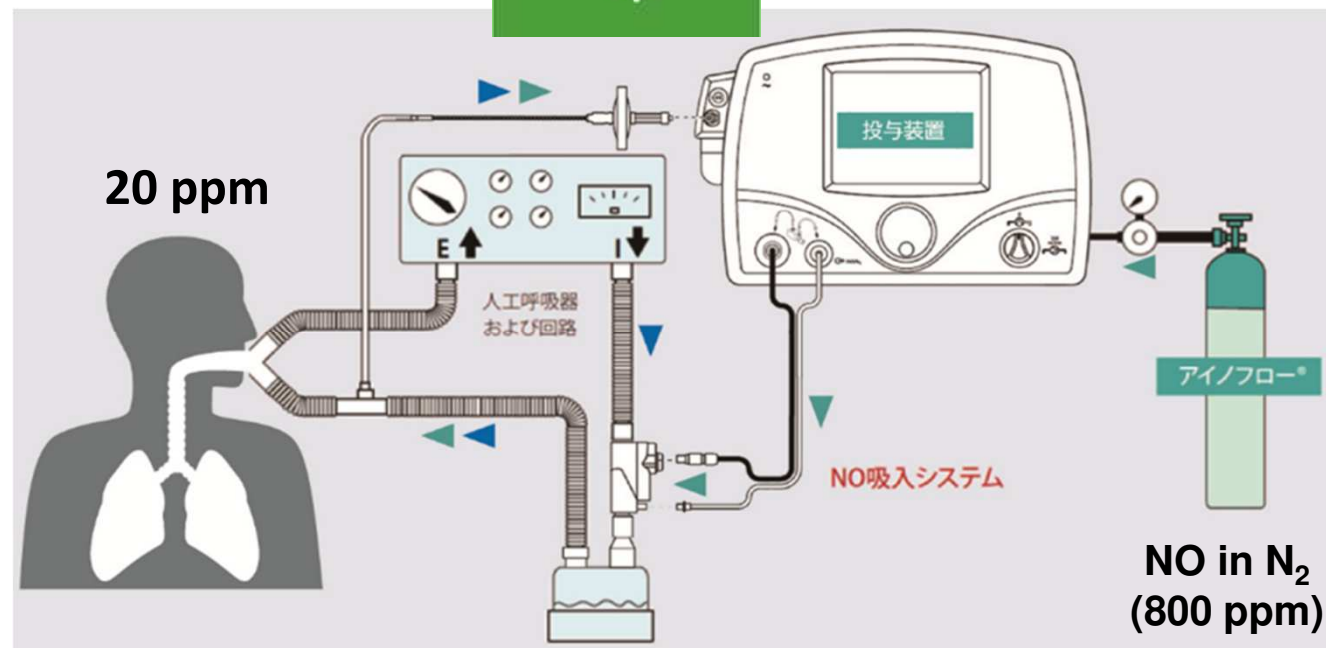


NO

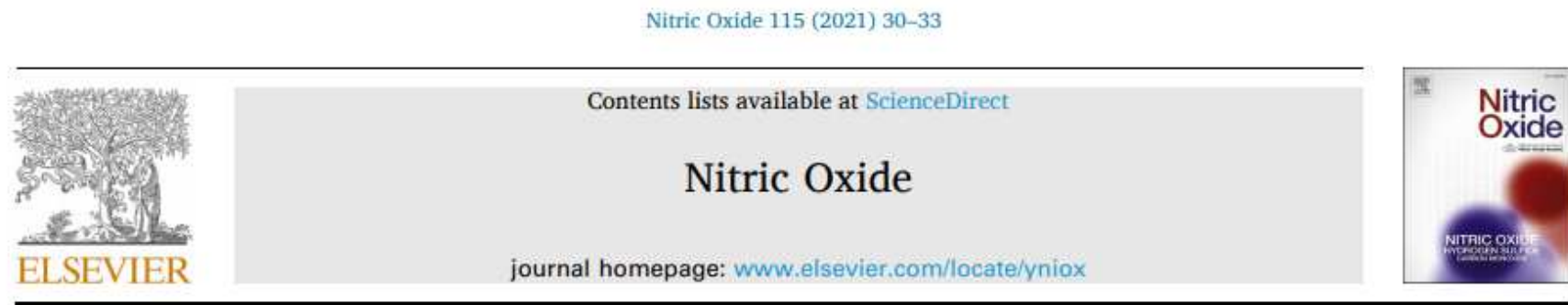


<https://www.americanscientist.org/article/the-blue-baby-syndromes>

5日で150万!!



生存率 11% → 35%



Inhaled nitric oxide in adults with in-hospital cardiac arrest: A feasibility study

Jignesh K. Patel^{a,*}, Elinor Schoenfeld^b, Wei Hou^b, Adam Singer^c, Ewa Rakowski^a, Sahar Ahmad^a, Rajeev Patel^a, Puja B. Parikh^d, Gerald Smaldone^a

^a Resuscitation Research Group, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Stony Brook University Renaissance School of Medicine, Stony Brook, NY, USA

^b Division of Epidemiology and Biostatistics, Department of Family, Population, and Preventive Medicine, Stony Brook University Renaissance School of Medicine, Stony Brook, NY, USA

^c Department of Emergency Medicine, Stony Brook University Renaissance School of Medicine, Stony Brook, NY, USA

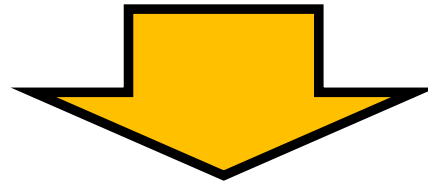
^d Division of Cardiology, Stony Brook University Renaissance School of Medicine, Stony Brook, NY, USA

その他の適用可能性

- 急性呼吸不全 (ARDS) 誤嚥・ウィルス感染・火傷
- 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 数百万人 (国内)
- 虚血再灌流 大地震

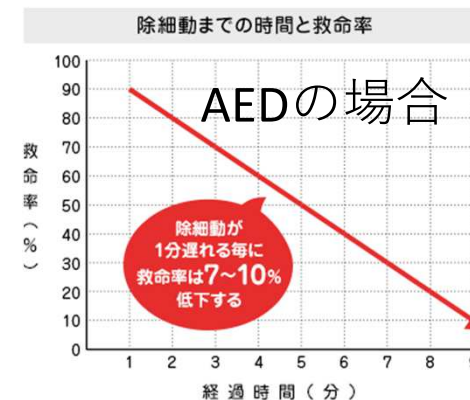
Br. J. Pharmacol. **2019**, 176, 246.

Am. J. Respir. Crit. Care Med. **2020**, 202, 16



現行法の問題点

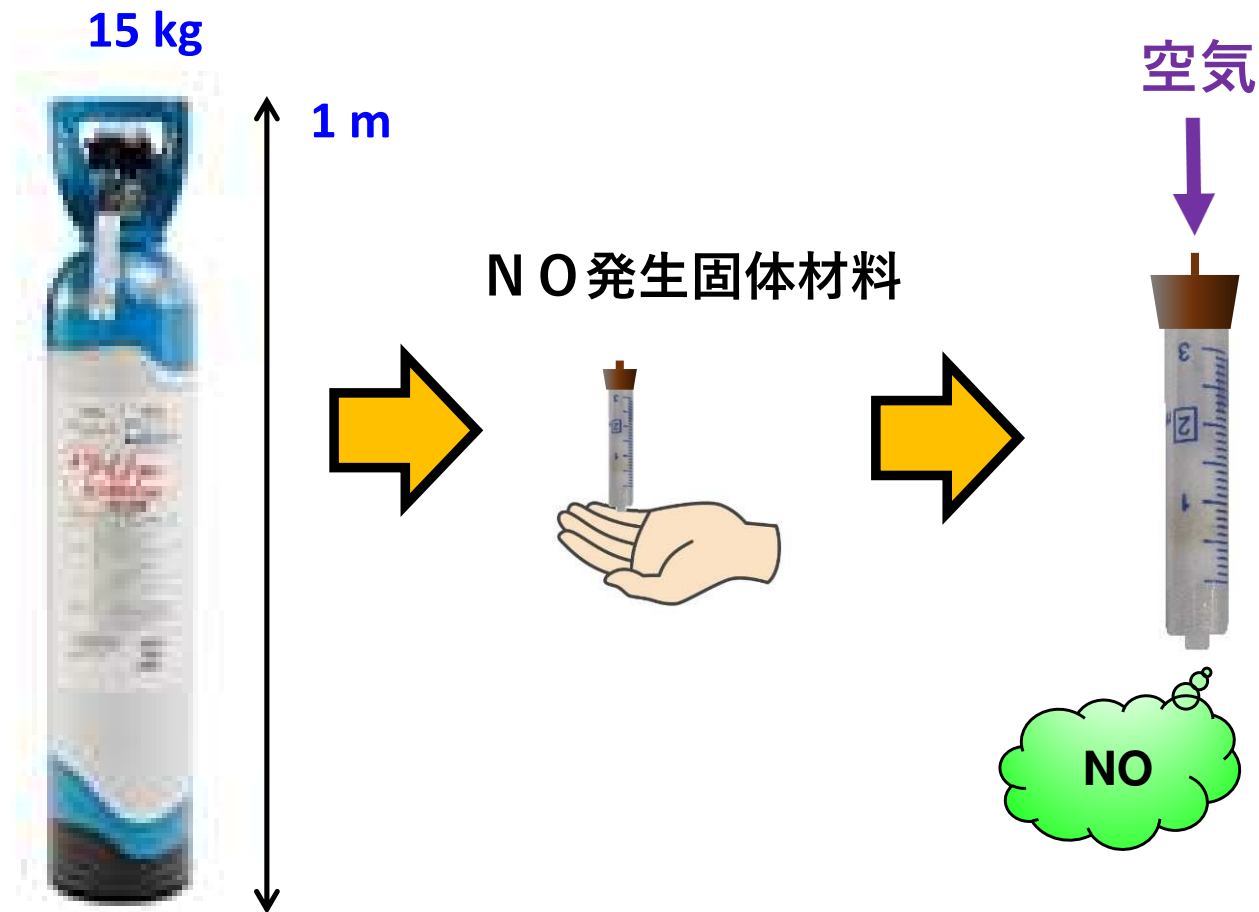
- 救急救命・病院外・途上国などで医療アクセスがない
- 医療介入の遅れによるエビデンス不足



<https://www.aed-rescue.com/aed/rescue.html>

本研究の目的

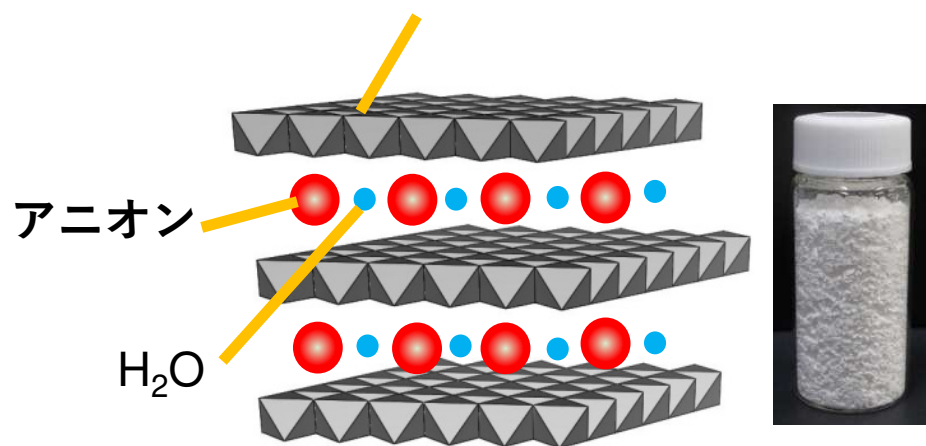
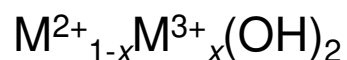
小型で低コストなNO発生装置によるNO吸入法の利用拡大



https://www.jsicm.org/meeting/jsicm48/web_ex/company/28_2.html

層状複水酸化物 (LDH)

カチオン性水酸化物層 (ナノシート)



M^{2+} : Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , etc.

M^{3+} : Al^{3+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , etc.

アニオン: CO_3^{2-} , SO_4^{2-} , Cl^- , NO_3^- , CH_3COO^- , etc.

¥ 800/kg

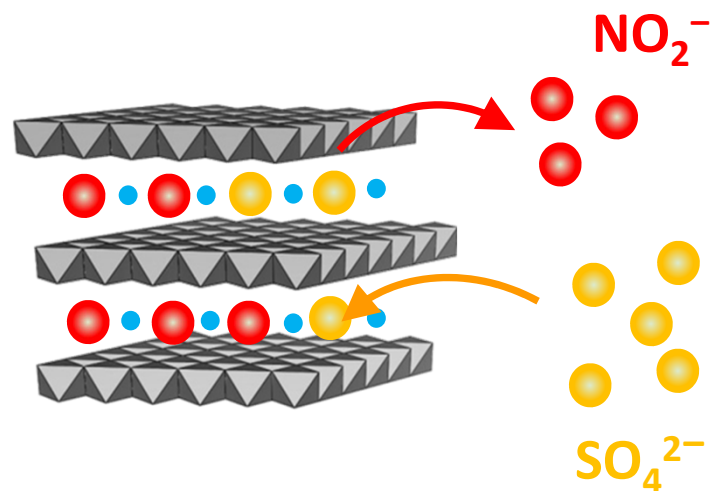


胃液中和の制酸剤

応用: ポリマー安定剤, ガスバリア膜, 薬物輸送(DDS), etc.

NO発生固体材料の発見

アニオン交換能



NO_2^- -type LDH

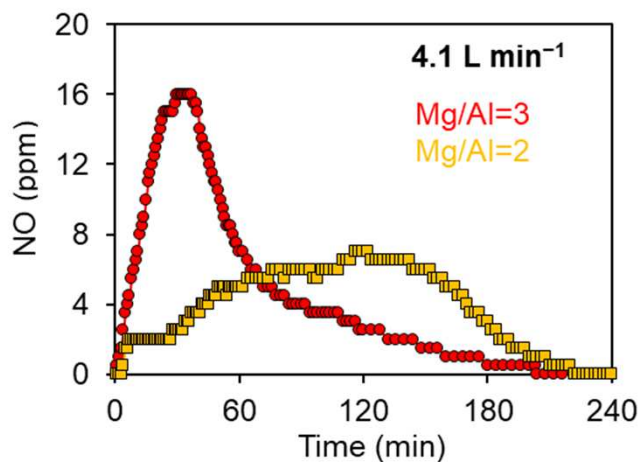
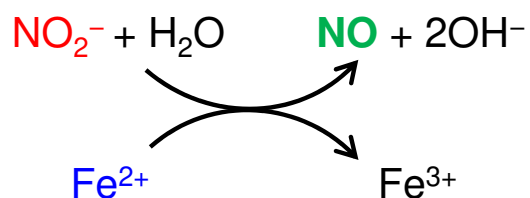


$\text{Fe}^{\text{II}}\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

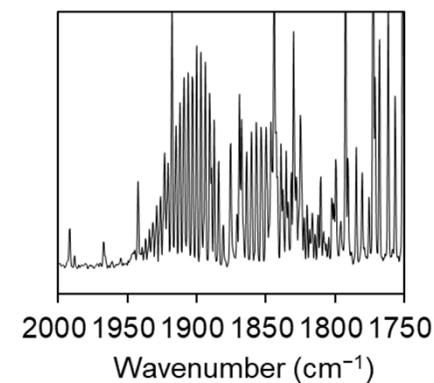


固体混合

高湿度空気

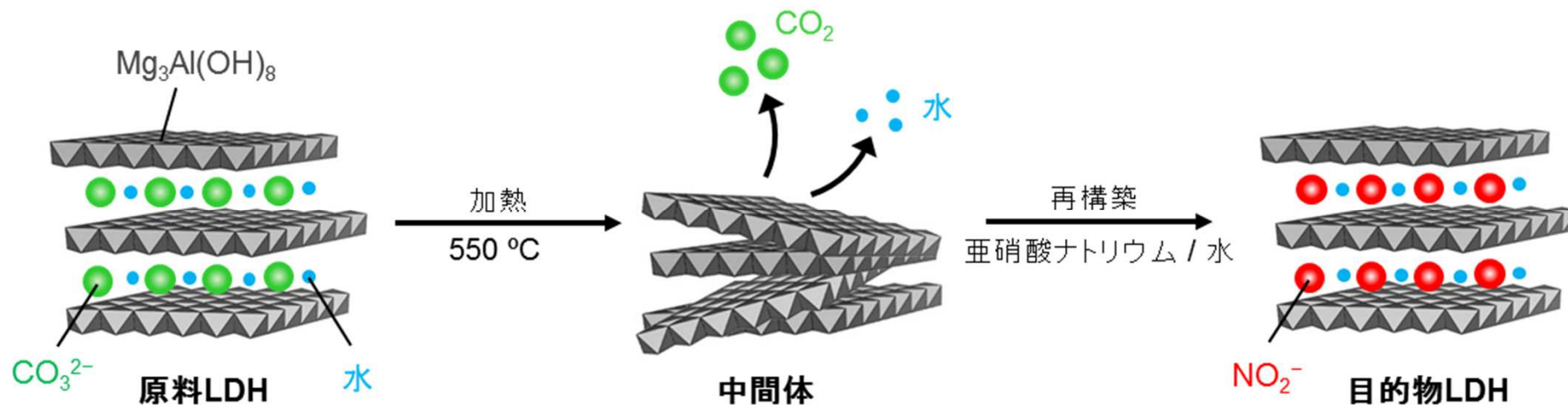


NOガスの赤外スペクトル

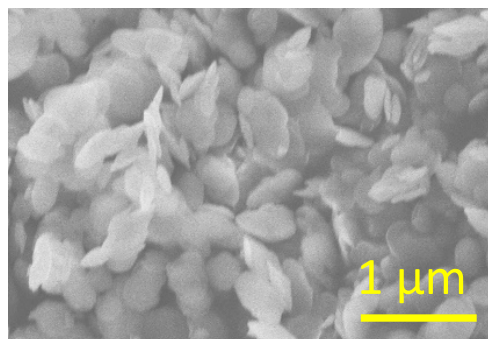


Ishihara & Iyi, *Nature Commun.* 2020, 11, 453
特許登録7111404号(2022年7月25日)

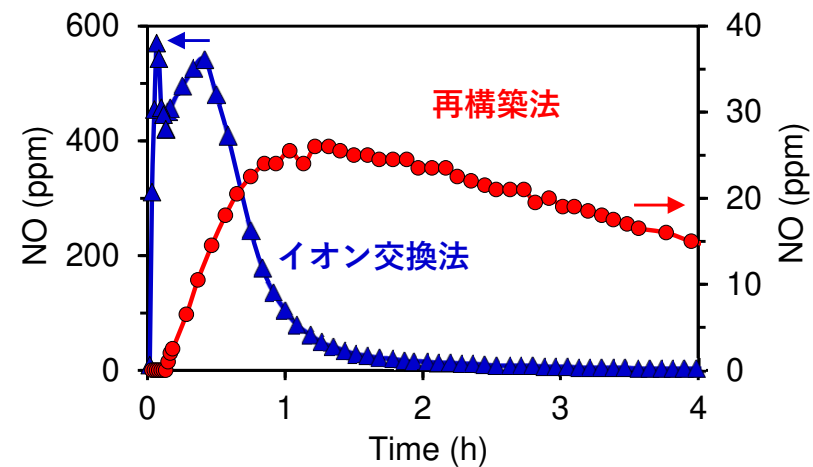
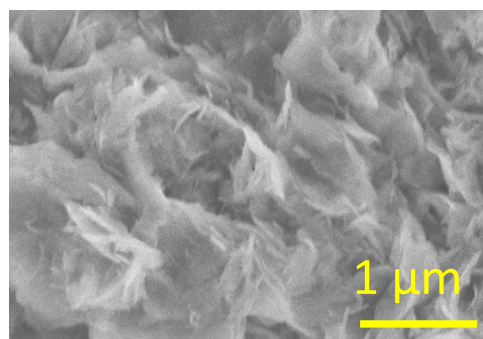
大量合成と徐放性向上



イオン交換法
炭酸型→Cl型→ NO_2 型



再構築法
炭酸型→ NO_2 型

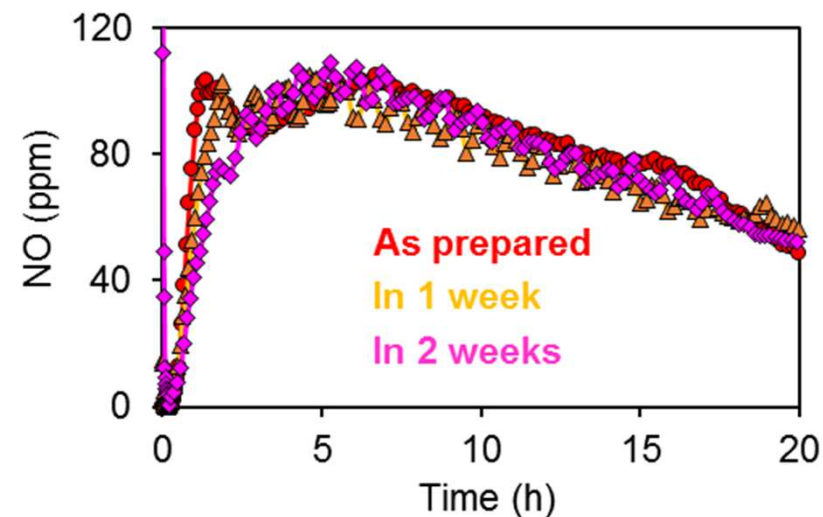


保存性と安定徐放

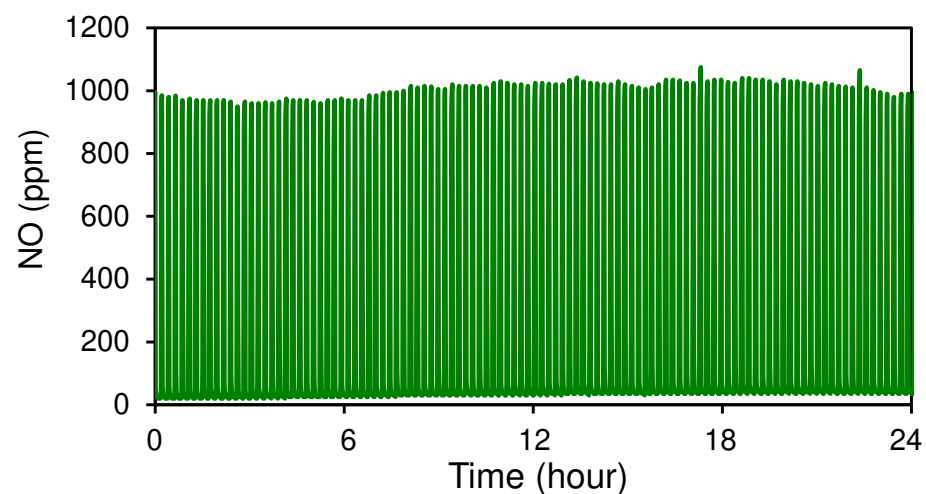


Ishihara et al., *Inorg. Chem.* 2021, 60, 16008

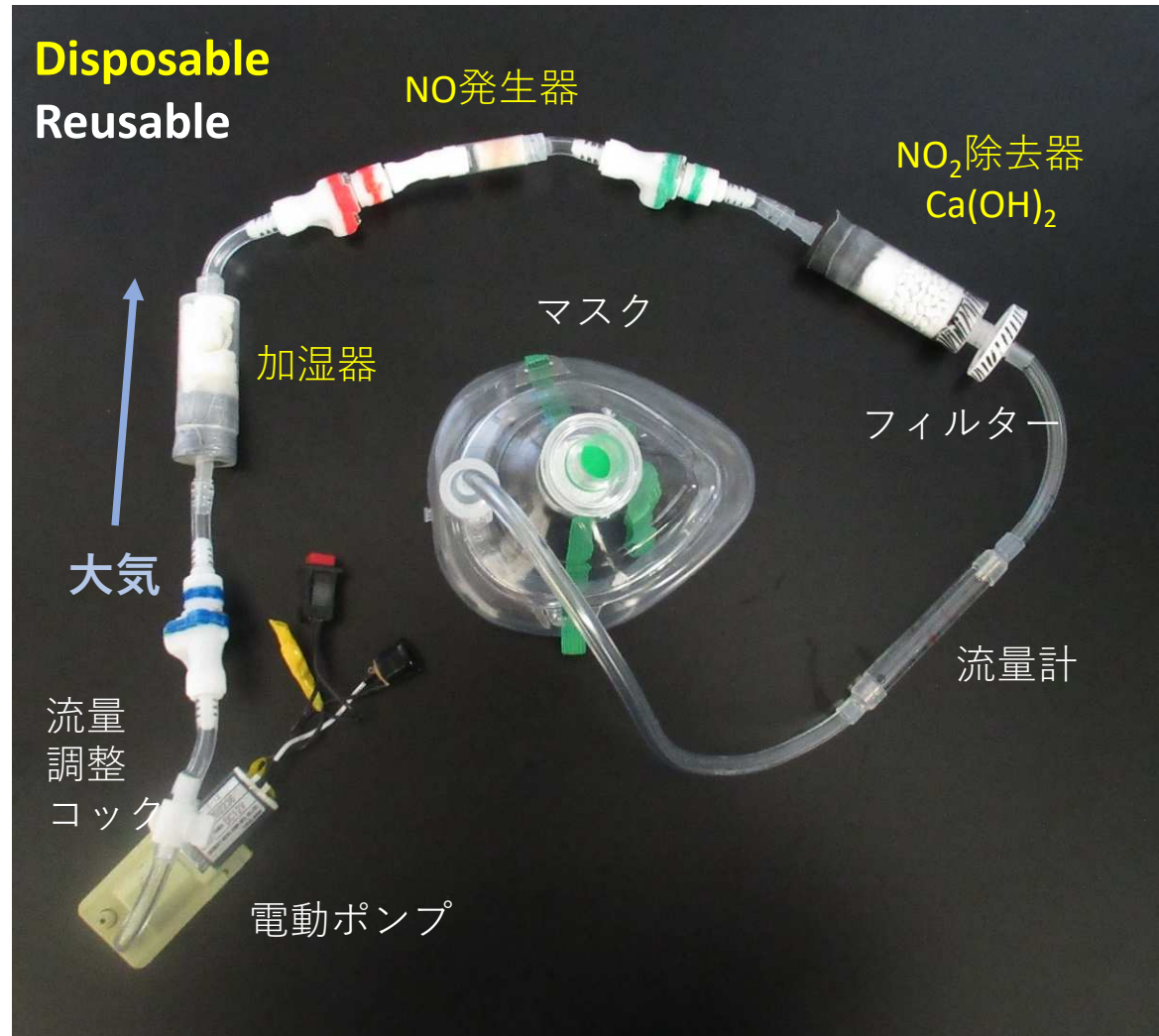
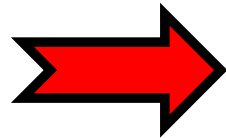
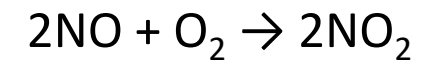
混合状態での保存



高濃度NOを長時間徐放可能



安価でポータブルなNO吸入器



<https://www.mallinckrodt.com/about/news-and-media/news-detail/?id=26721>

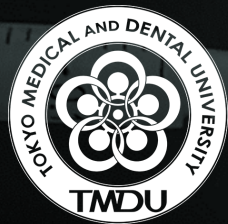
まとめ

- NOを簡便かつ安全に徐放できる使い捨てカラムを開発した
- 小型かつ安価な本装置により、NO吸入法の普及を目指す



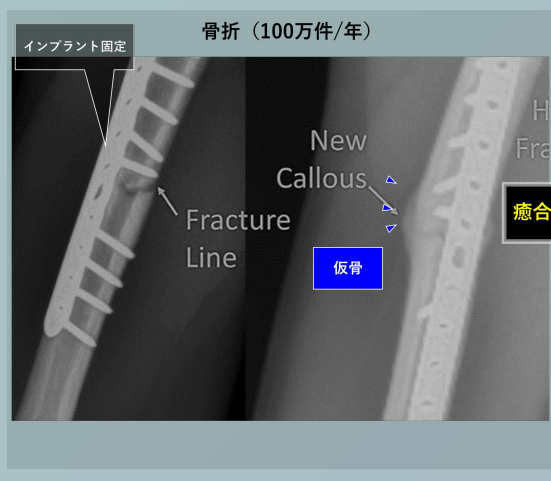
謝辞: 本研究は、AMED橋渡しプログラム・筑波大学拠点（T-CReDO）の支援を受けて行われています（シーズA, PreF）。

骨誘導能を有する新しい骨移植材料の開発



東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 整形外科学分野
吉井俊貴 江川聡

背景



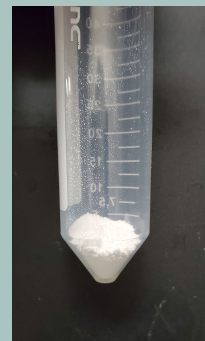
▲整形外科の治療は骨癒合が基本である

骨折や脊柱管狭窄症、変形性関節症など整形外科疾患の治療の多くは骨の癒合を要する。

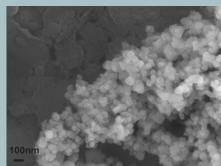
▲骨癒合は自然治癒に依存しているのが現状である

現代においても最終的な骨癒合は自然治癒に依存しており、それを促進する術がないことから骨癒合不全が生じる。

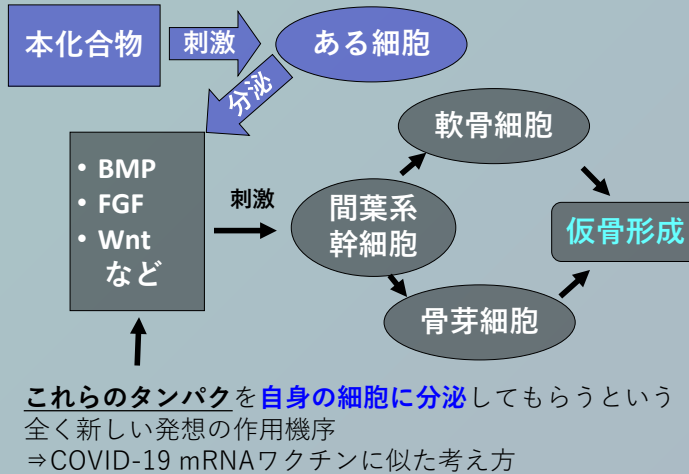
開発した新規骨形成材料



- 大量生産可能
- injectable
- 特許出願準備中
- 高い保存安定性



本化合物の作用機序

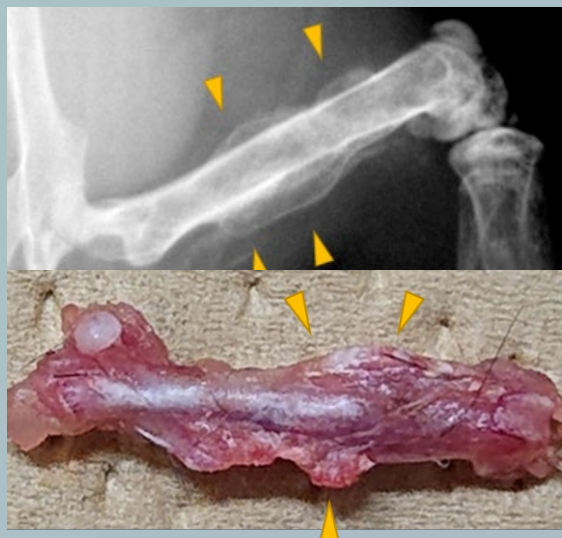


既存製品との比較

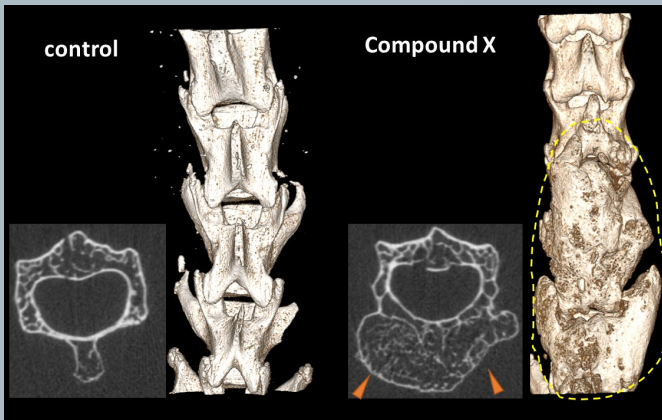
	本化合物	人工骨	BMP
骨形成能	○	×	○
価格	○	○	×
製法の容易さ	○	○	×
保存安定性	○	○	×
副作用	○? 要詳細評価	○	△ 炎症・癌化

※ BMP: 遺伝子工学

マウスを用いたin vivo studyにおける局所投与による骨形成効果の実証

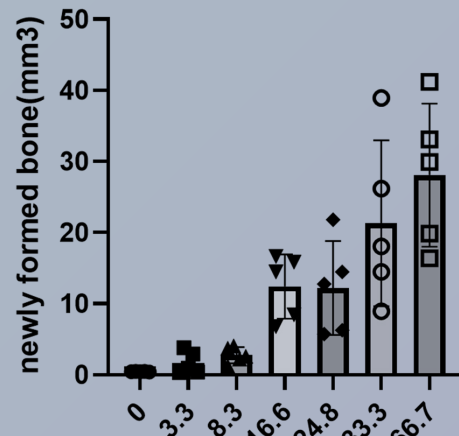


▲大腿骨径の増大
野生型マウス的大腿骨周囲に本化合物を散布し、6週で摘出した。大腿骨径は2倍程度に増大した。その後は経時的なリモデリングによる縮小も確認された。



▲脊椎固定術モデルにおける骨癒合

左と同様に脊椎椎弓後方に本化合物をに散布すると、散布部の骨が増生するだけでなく骨間の癒合を認め、骨癒合を促進することも分かった。

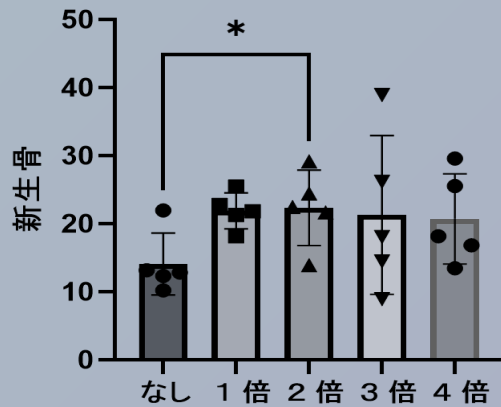
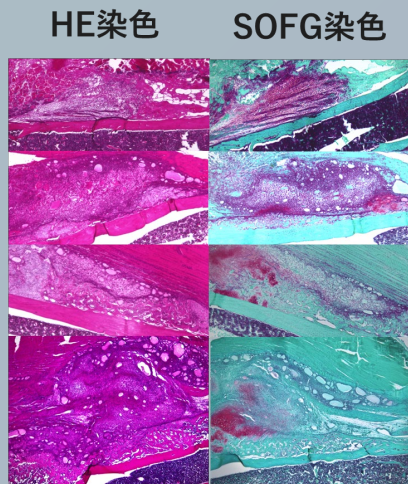


▲容量依存性

投与量と大腿骨申請骨量は相関し、申請骨量は制御可能であることが分かった。

大腿骨組織画像▶ 3d

本化合物の骨化機序を解明するために、投与後早期の組織を解析した投与後7-10日から軟骨組織の出現を認め、14日から骨14d化を認めることから軟骨内骨化が示唆された。



▲別化合物との混合による効果促進

本化合物と別化合物を混合することで申請骨量は倍増した。

▲物理処理による残存量の低減

本化合物を投与前に物理処理することにより、投与後の体内残存量を低減することに成功した。

ご連絡お待ちしております。✉ egawa.orth@tmd.ac.jp

透析腎癌の診断を可能にする 新規糖鎖バイオマーカーの開発

○川西邦夫¹、岡谷千晶²、佐藤隆²、坂上弘明²、久野敦²

¹筑波大学医学医療系実験病理学、²国立研究開発法人産業技術総合研究所（産総研）
細胞分子工学研究部門分子細胞マルチオミクス研究グループ

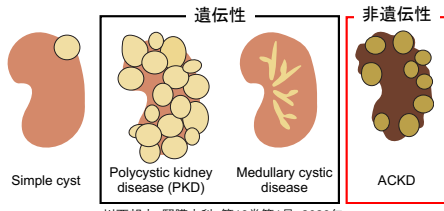
発生頻度が増加する透析腎癌は画像診断が困難で診断に役立つ新規バイオマーカーの開発が求められている

腎細胞癌（renal cell carcinoma, RCC）

日本人のRCC患者は人口10万人に6-10人ほど
50歳から70歳代の男性に多く発生
静脈の中に腫瘍が広がる（腫瘍血栓）傾向が強く、肺、骨、肝臓、脳、
リンパ節などの臓器への転移を生じやすい

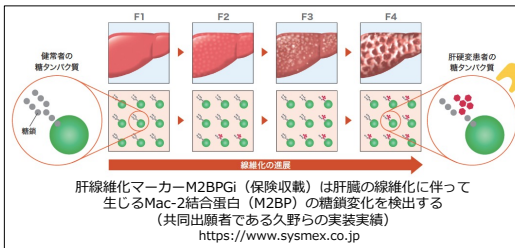
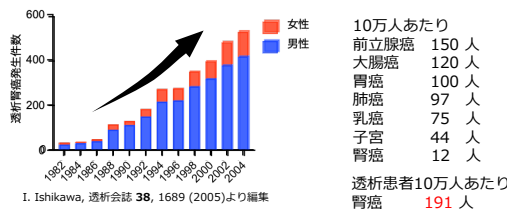
- ◆ ACKD
透析腎に非遺伝性に多発する嚢胞性疾患で腎細胞癌の母地、後天性嚢胞腎
(acquired cystic kidney disease)
- ◆ ACD-RCC
透析腎に特異的に生じる腎細胞癌の組織型、後天性嚢胞腎に伴性腎細胞癌
(acquired cystic kidney disease associated renal cell carcinoma)
- ◆ c c RCC
健康人の腎癌では70-85%を占める淡明細胞型腎細胞癌
(clear cell renal cell carcinoma)

現状では透析例、非透析例を問わず、腎細胞がんの特異的な
腫瘍マーカーとして確立されたものは報告されていない。

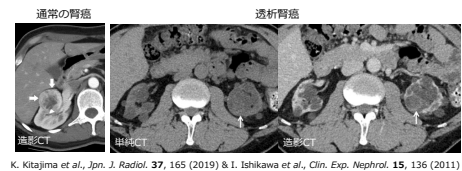
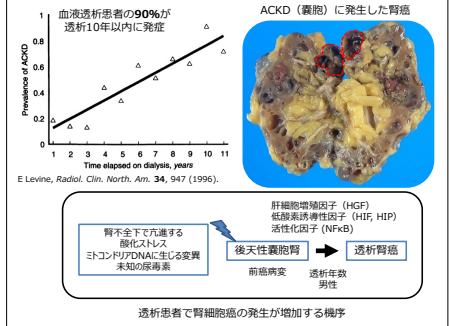


川西邦夫、腎臓内科、第18巻第1号、2023年

透析腎癌の発生頻度は非透析例の10倍に増加

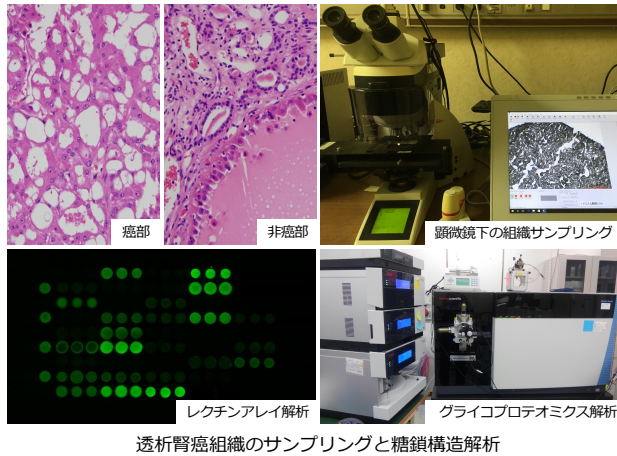


ACKDは透析腎癌の前癌病変である



通常の腎癌とは異なり、ACKDを有する透析患者に造影効果が乏しいACD-RCCが発生すると画像診断はより難しくなる。ACKD患者では生検は禁忌で、透析患者の多くは自尿がないため尿検査や尿細胞診は診断ツールとなりにくい。血液検体はバスキュラーアクセスから得やすく、臨床では血清バイオマーカーが求められている。共同開発者の久野らが実装した肝線維化マーカーM2BPGIは、血清中の標的分子特異的な糖鎖修飾を検出することで、生検のリスクが高く、画像評価が難しい肝線維化をより正確に判定できる。同技術を応用し見出した透析腎癌の標的分子は、新たな診断マーカーとして、患者の身体的負担を低減し医療コストを抑制できる可能性を持つ。

技術



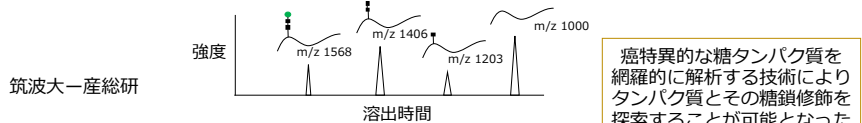
Byonic解析

MS/MSスペクトルの解釈をベースとした解析手法

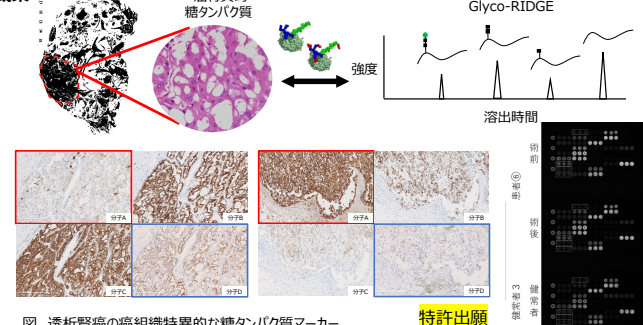


Glyco-RIDGE解析 Glycan-heterogeneity-based Relational IDentification of Glycopeptide signals on ELution

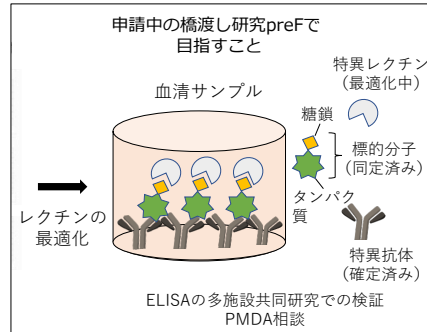
コアペプチドとの溶出時間の差や正確な質量差から糖鎖構造を予測する解析手法



成果



図、透析腎癌の癌組織特異的な糖タンパク質マーカー
透析腎癌の癌組織から抽出した糖タンパク質をGlyco-RIDGEにより網羅的に解析し、4分子（A-D）を
選抜した。分子Aが低発現である症例は他の3分子が高発現となり、分子Aが高発現の症例は他の3分子
が低発現であることがわかった。このうち分子AとDは血清から検出が可能であり、特に分子Aは患者血
清中で腎臓手術後の特殊な糖鎖修飾が術後に減少していることを確認できた。



令和5年5月より全国60の医療機関が参画する
多施設共同臨床研究を展開中

実施体制



開示すべきCOIはありません。

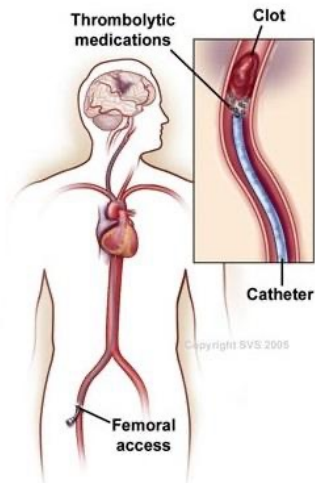
- >79.5万人が有症 (米国, 年間61万人の新患)*1.
- 約14.2万人の死者数 (米国 2019年): 死因第5位
- 寝たきり患者の40%, 認知症患者の30%の原因
- 年間の脳卒中関連総費用*2 = 566億ドル (米国)
- 太い血管の閉塞を原因とする年間患者数 = 32.5万人 (米国)
- 再灌流療法を受けているのは、20%の患者のみ: 治療を受けやすい環境が悪い

*1: The CDC statistics published in April 2022

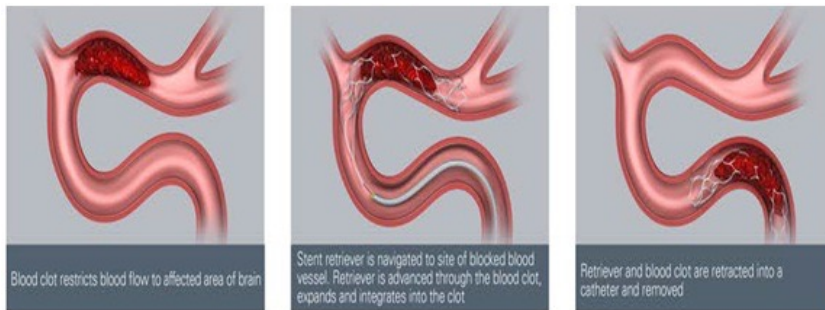
- ・ 88万人 (欧州)
- ・ 330万人の死者数 (全世界)

*2: 医療費, 治療薬代, 休業日数などを含む

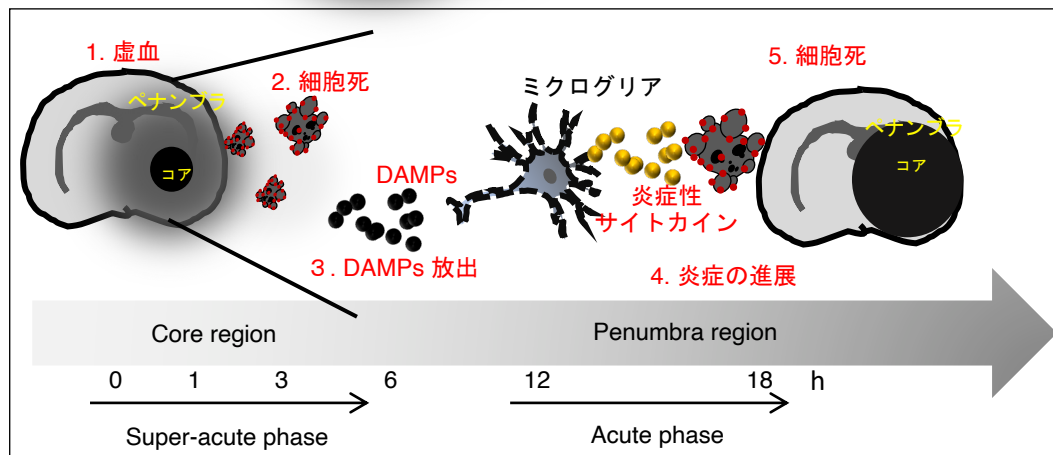
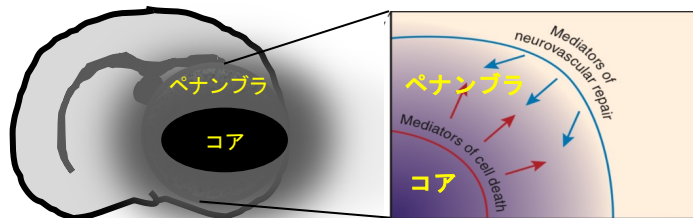
血栓溶解療法



血栓回収療法



コア領域から周辺（ペナンブラ）領域へ組織障害が拡散

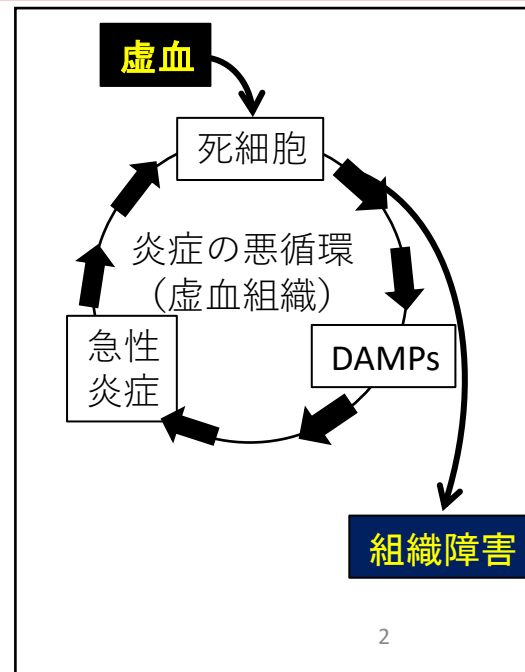


脳梗塞後の組織障害進展のイベントカスケード

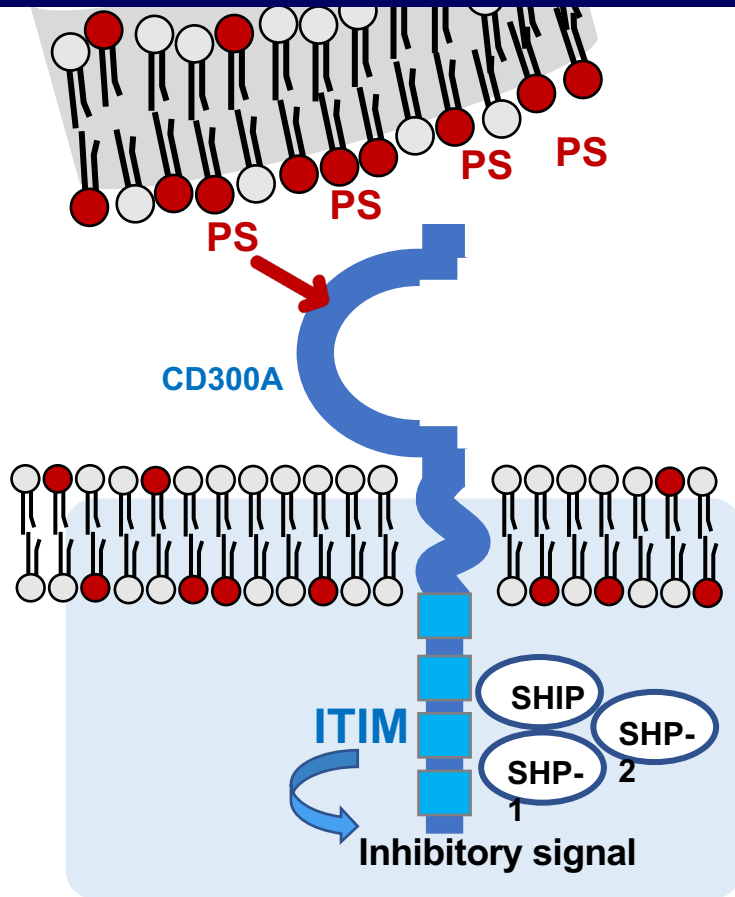
コア領域の虚血によって生じた死細胞からDAMPs (damage-associated molecular patterns) が放出され、これがミクログリアに作用し、炎症性サイトカインの産生を促し、これがさらにペナンブラ領域へと拡散し、広範な組織障害を誘導する。

エフェロサイトーシス医薬

死細胞を除去する事によって、DAMPsの放出を減少させ、急性炎症を抑制する事によって更なる死細胞、組織障害誘導の悪循環を防止する。



CD300aは死細胞上に発現するフォスファチジルセリン(PS) 受容体である



PS: CD300Aの重要なリガンド

PS

死細胞の表面に表出する

(通常PSは、生細胞の内膜に閉じ込められている)

CD300a

マクロファージ, 樹状細胞, 好中球,
mast細胞で発現する

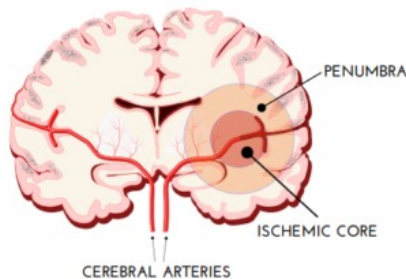
- ◆ マクロファージ: エフェロサイトーシ↓
(脳梗塞モデル)
- ◆ 樹状細胞: IFN β 産生↓
- ◆ mast細胞: 脱顆粒↓

マクロファージ 上に発現するCD300a
= 抗エフェロサイトーシ分子

エロサイト-ス医薬によるペナブラの救済

→ 神経細胞死に至る

◆ ペナブラ領域は数時間から数日間生存する。



ペナブラ = 細胞死のリスクが高い虚
血核周辺領域

ペナブラ領域は適切な再灌流療法および薬物
療法によって救済可能

rtPAの課題

- 治療可能時間域が短い (≤ 4.5 h)
- 出血誘発のリスクが上がる
- 大きな血栓を治療できない
- 血流回復に伴って循環血中の炎症細胞が増える

解決策

エロサイト-ス促進薬

- ペナブラ組織を救済する
- 炎症を減弱する
- 出血誘発のリスクが低い
- 血管内皮細胞機能を維持する
- 再灌流療法と併用可能
- 単独治療可能

研究開発の成果(1)

CD300aを阻害するとエフェロサイトーシスを亢進させることができる

CD300aを阻害



エフェロサイトーシスの亢進

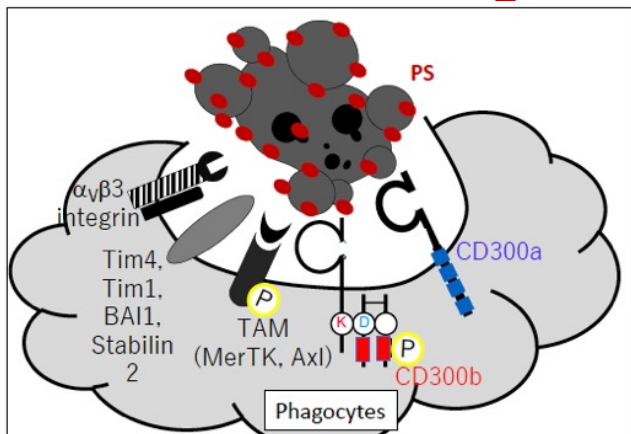
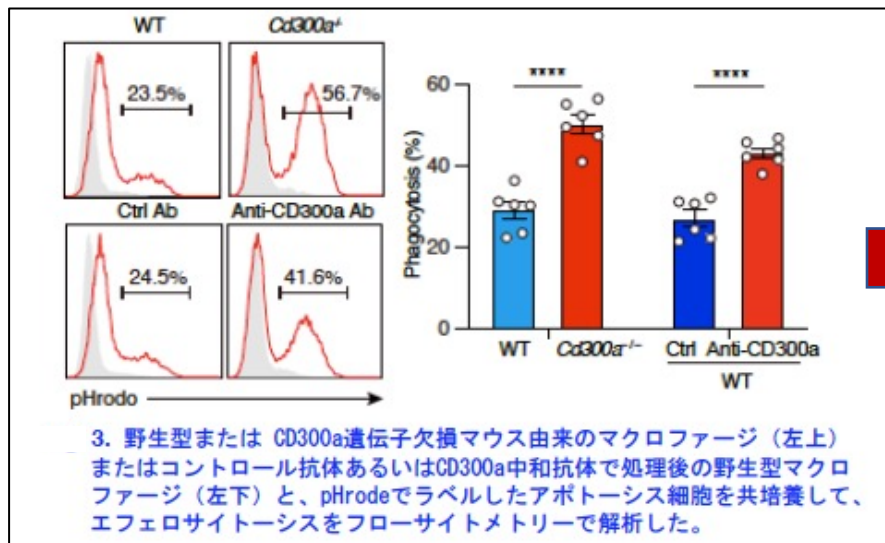


図2. マクロファージに発現するCD300a 受容体は、死細胞のPSを認識し、エフェロサイトーシスを抑制する。



エフェロサイトーシス
医薬

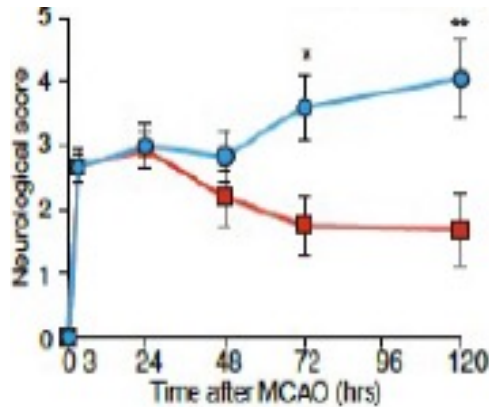
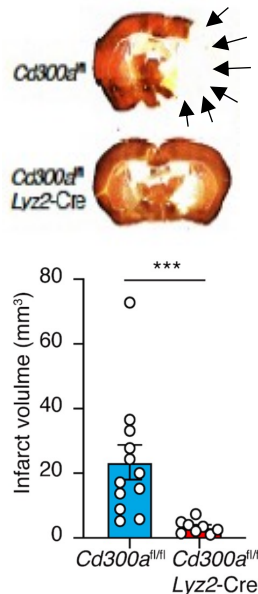
死細胞貪食を亢進
炎症を抑制

- 1) 死細胞ではPSが細胞外に表出し、“Eat Me” シグナルを出す。マクロファージは、いくつかのPS受容体を介して死細胞と結合し、エフェロサイトーシスによって死細胞を除去する。
- 2) しかし、マクロファージ表面に発現するCD300a がPSと結合すると、エフェロサイトーシスが抑制される。
- 3) CD300aの中和抗体は、エフェロサイトーシス抑制を解除し、死細胞の除去を正常化する。

研究開発の成果(2)

CD300a欠損マウスおよび抗CD300a抗体によるエフェロサイトーシス亢進：脳梗塞病態改善

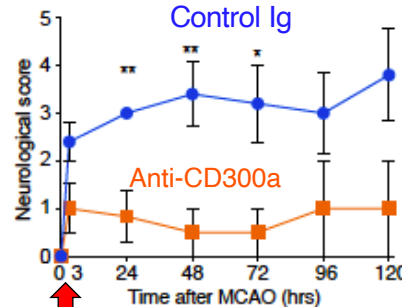
CD300a遺伝子欠損マウスでの解析



抗CD300a抗体での解析

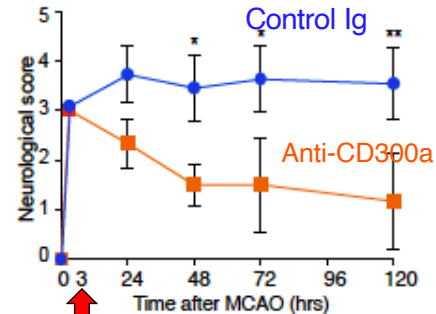


予防的投与



抗体 iv (0 h)

治療的投与

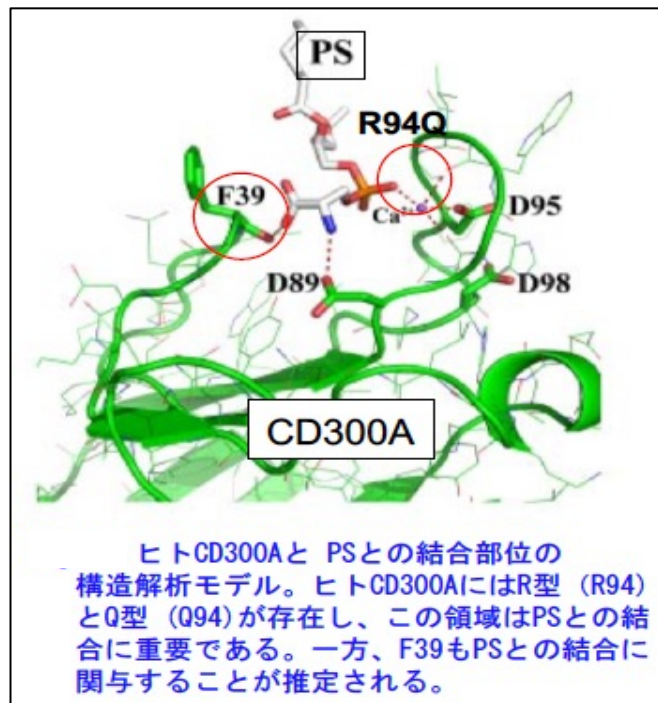


抗体 iv (3 h)

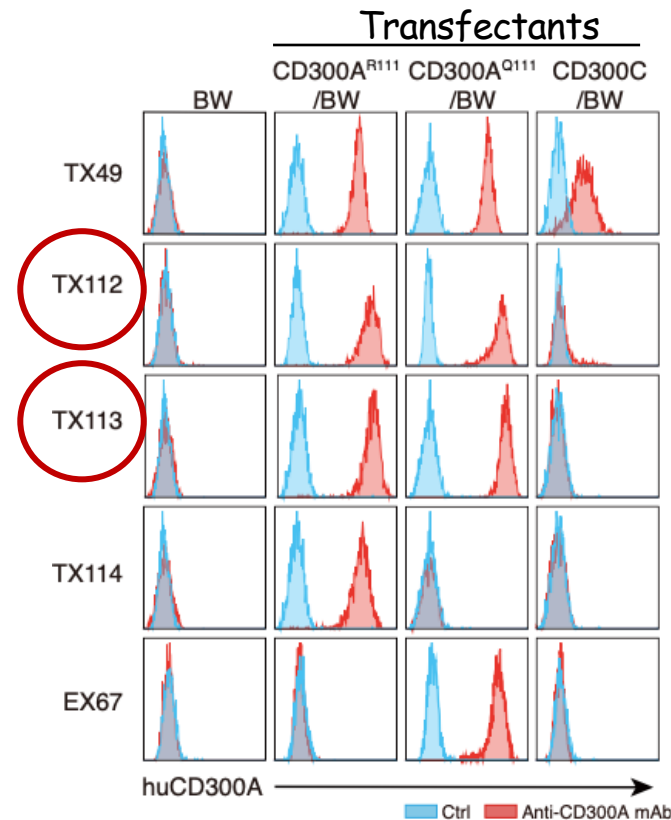
MCAO後の再灌流直後 (0 h) にコントロール抗体または抗CD300a抗体を投与し、3時間後の神経細胞の残存をMAP染色により解析した (左)。また同時に経時的に神経学所見をスコアにて解析した (中)。さらにMCAO後の再灌流3時間後 (3 h) にコントロール抗体または抗CD300a抗体を投与し、経時的に神経学所見をスコアにて解析した (右)。

野生型マウスと単球マクロファージ特異的CD300a遺伝子欠損マウスにMCAOを施行し、3時間後の脳のMAP染色をおこない、神経細胞の脱落を解析した (左)。また、神経学的スコアを経時的に解析した (中)。さらにエフェロサイトーシスを阻害する変異型MFGE8 (D89E) をあらかじめ投与したマウスで、神経学的スコアを経時的に解析した (右)。

ヒトCD300A^{R111}とCD300A^{Q111}の両者に結合し、CD300Cに結合しない中和抗体 (TX112, TX113) を樹立

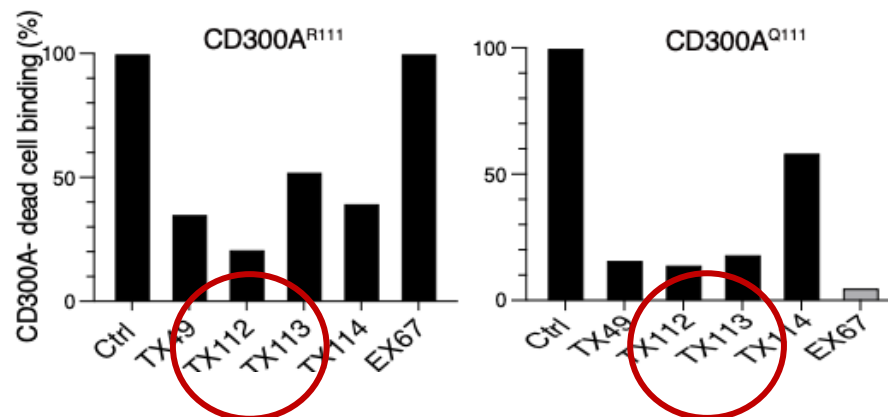
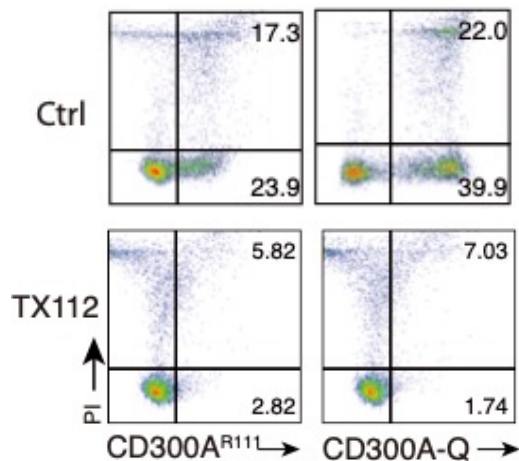
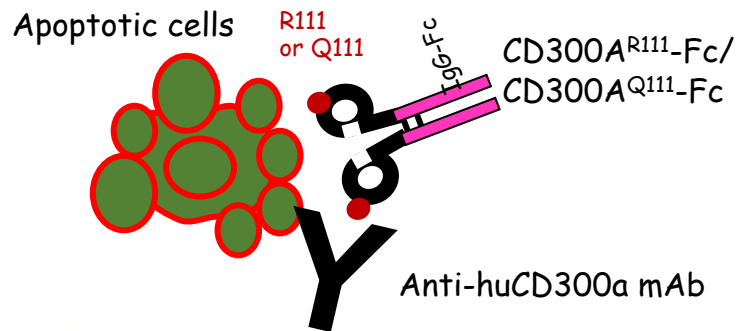


ヒト：CD300Aバリエーションが存在
 CD300A (94R型) 人口比70-80%
 CD300A (94Q型) 人口比20-30%

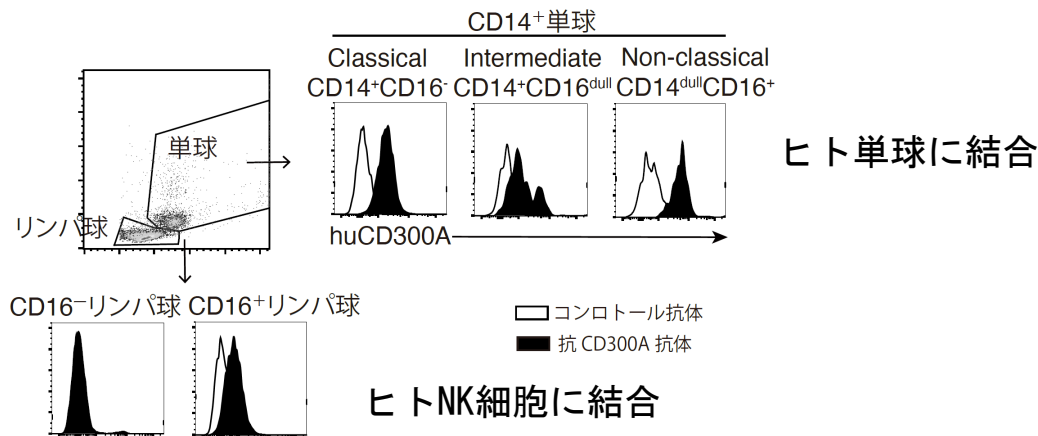
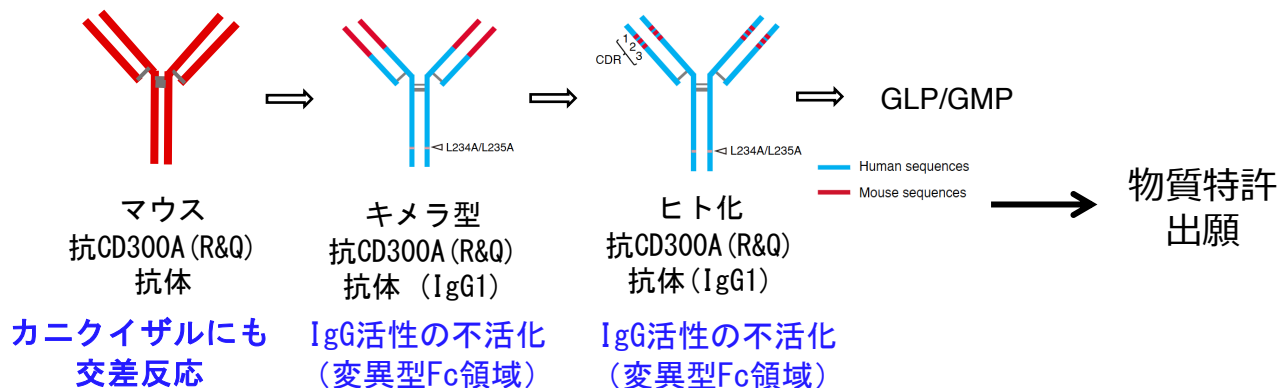


研究開発の成果(4)

TX112, TX113抗体はヒトCD300A^{R111} とCD300A^{Q111}の両者のPSへの結合を阻害する。

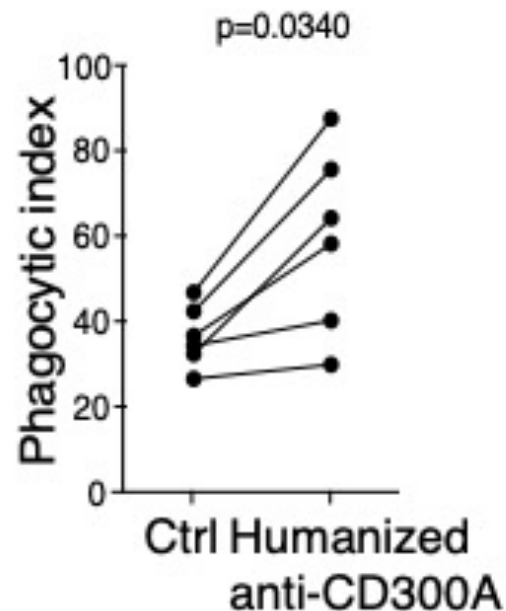
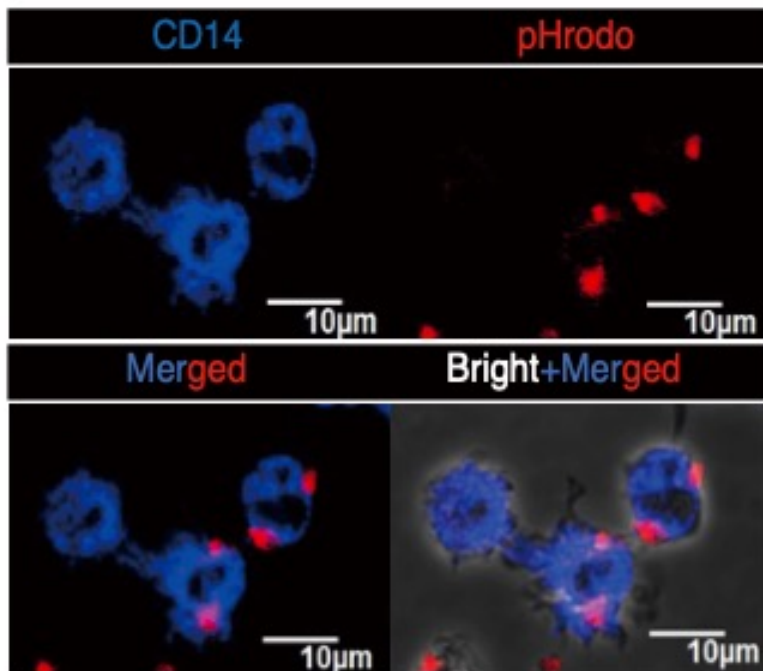


ヒト化抗ヒトCD300A抗体の樹立

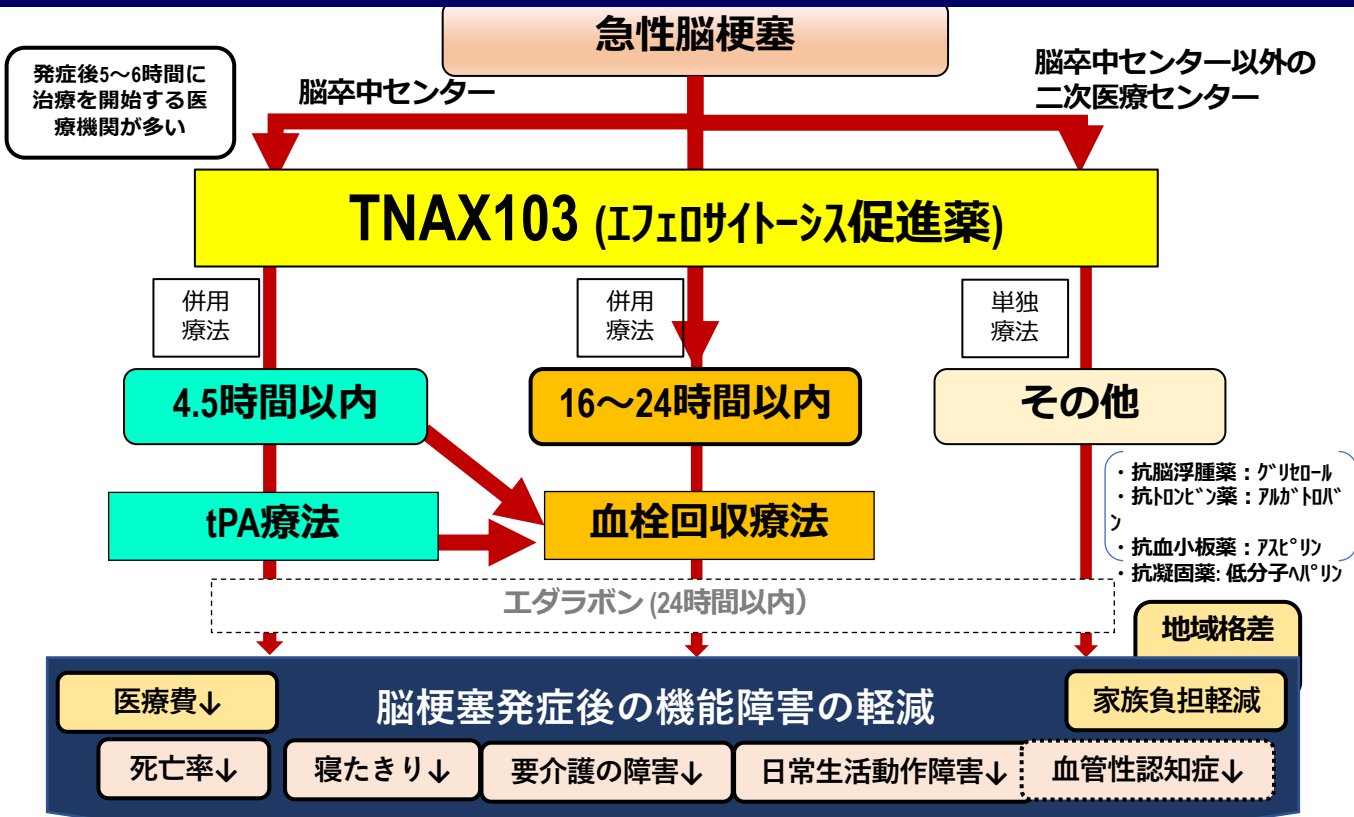


ヒト化抗ヒトCD300A抗体は エフェロサイトーシスを亢進させる

Coculture of pHrodo-labeled apoptotic cells
with macrophages



抗CD300A抗体の臨床的位置付け



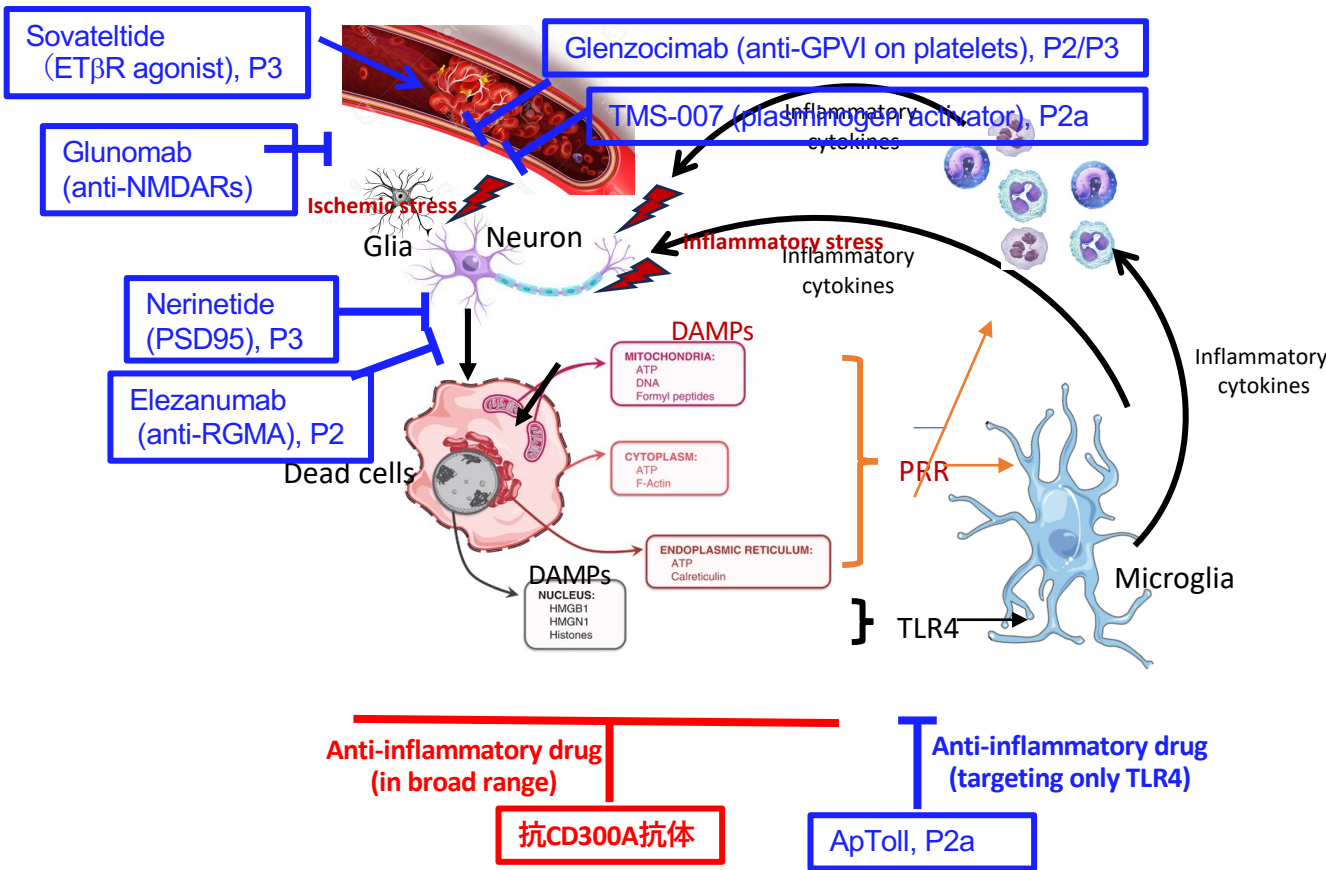
医療応用のイメージ (2)

エフェロサイトーシス医薬の特徴&競合優位性

モダリティ	抗体医薬	血管再開通療法	細胞医薬	低分子医薬
	抗CD300a抗体	tPA静注療法 血管内治療	JTR-161 Multistem	脳保護薬 エダラボン
有効性 (延命&障害度改善)	◎	○	◎?	△
有用性 (後遺症軽減)	◎	○	◎?	△
安全性 (再灌流障害, 脳出血)	◎	△-X	△	○
利便性	○ 注射剤	X 設備&要員	X 細胞調整	○ 注射剤
治療可能時間域 (TW)	◎	X	○-X	○
投与可能機関 治療アクセス性	○	X (<15%)	△	○
治療コスト 必要な医療資源	○	X	X	○
市場性	◎	X	○-△	△

医療応用のイメージ (3)

開発中の脳梗塞に対する薬剤との差異化 (作用点の違い)



連絡先:
渋谷 彰 (ashibuya@md.tsukubai.ac.jp)

初発悪性神経膠腫に対する新型高出力中性子線源を用いたホウ素中性子捕捉療法の安全性試験

～医師主導治験としての進捗報告～

- ○中井 啓、熊田 博明、松本孔貴、櫻井英幸
 - 筑波大学 医学医療系 放射線腫瘍学
- 橋本幸一、和氣 泉
 - TCRDO 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構

シーズC(a)

橋渡し研究支援期間：筑波大学

研究開発課題名：初発悪性神経膠腫に対する新型高出力中性子線源を用いたホウ素中性子捕捉療法の安全性試験

研究開発代表者：代表者 筑波大学 教授 櫻井英幸

初発膠芽腫に対する新型高出力中性子線源を用いた加速器BNCT装置 iBNCT001及びSPM-011の第I相医師主導試験

初発悪性神経膠芽腫に対して医師主導治験を完遂し、
推奨用量決定のための安全性試験を行う。

【PICO】

Patient : 初発悪性神経膠芽腫（国内：1,200人／年）
Intervention : BNCT + 標準治療（手術 + X線40Gy + テモゾロミド4w）
Comparison : 標準治療（手術 + X線60Gy + テモゾロミド6w）
Outcome : 安全性（+局所効果）

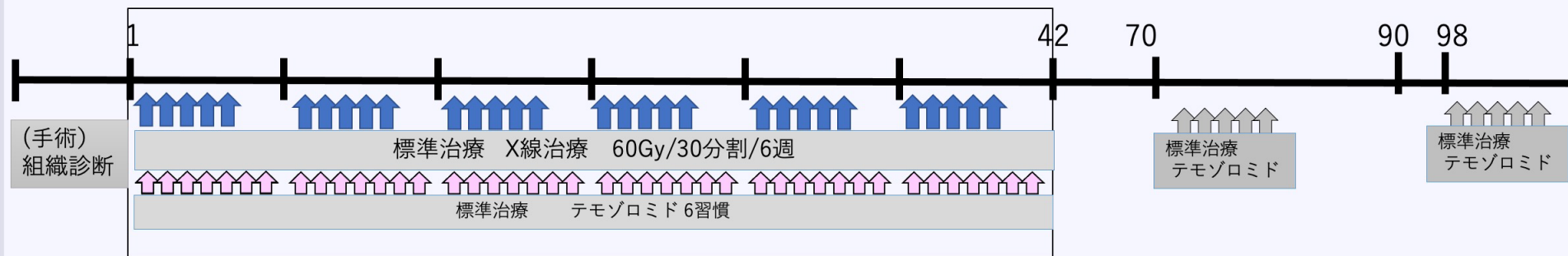
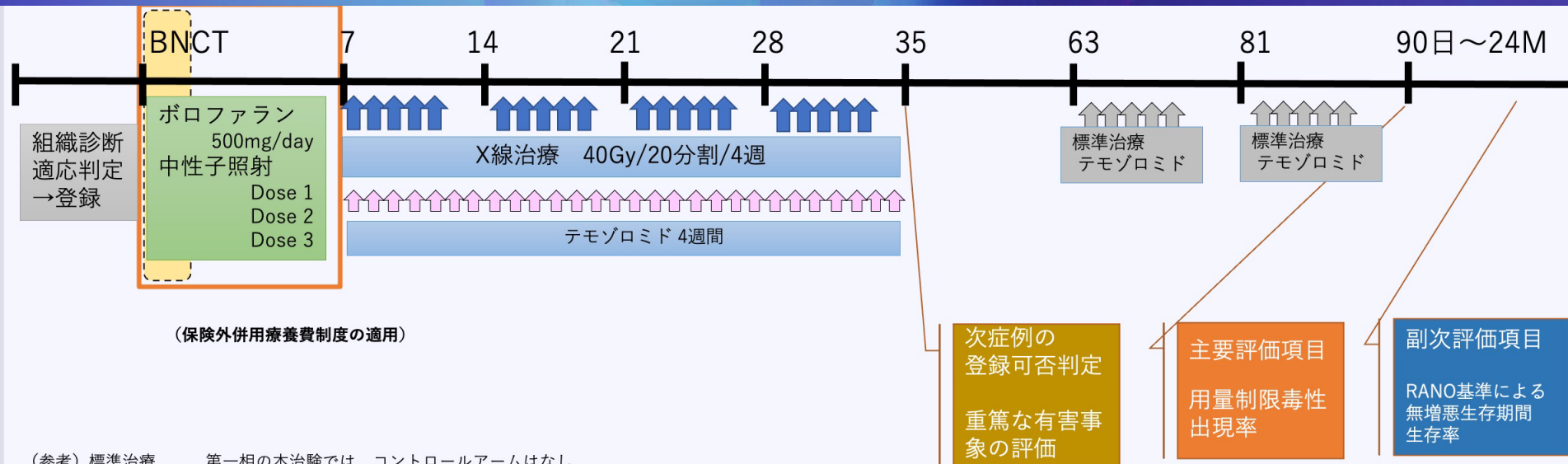


治験調整医師
筑波大学医学医療系放射線腫瘍学 教授
櫻井 英幸

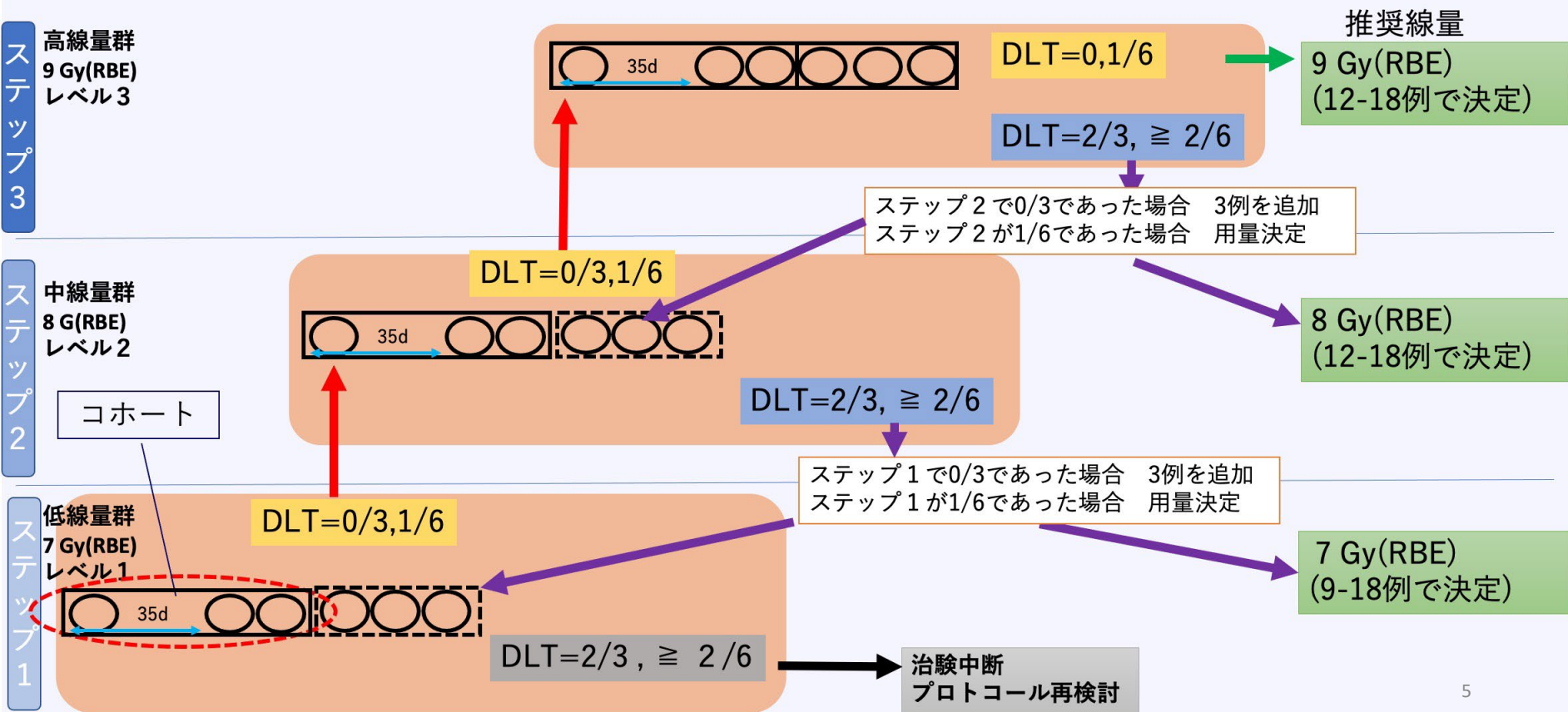
筑波大学 医学医療系 放射線腫瘍科
筑波大学 つくば臨床医学研究開発機構 TCRéDO
筑波大学 附属病院 病院総務部 経営戦略課
筑波大学 附属病院 陽子線医学利用研究センター
筑波大学 附属病院 放射線治療部 看護部
筑波大学 医学医療系 脳神経外科 救命救急部 放射線診断 病理部

治験の課題	初発膠芽腫に対する新型高出力中性子線源を用いた加速器BNCT装置 iBNCT001及びSPM-011の第I相医師主導試験
治験の目的	治験機器iBNCT001及び治験薬SPM-011を用いたホウ素中性子捕捉療法（BNCT）に、標準治療のX線、テモゾロミドを逐次併用した際の安全性及び忍容性を評価すること
試験デザイン	非盲検、非対照試験
開発相	第I相
対象疾患	初発膠芽腫（WHO2016分類におけるIDH-wild type 膠芽腫で、組織学的診断がつき、術後になお画像評価病変を有するもの）
症例数	治験治療完了例として最大18症例
治験機器	ホウ素中性子捕捉療法用中性子照射装置（加速器BNCT装置）： iBNCT001
治験薬	治験薬名：SPM-011 一般名：ボロファラン（ ¹⁰ B） 慣用名：p-Boronophenylalanine（p-ボロノフェニルアラニン）
治験使用薬	治験使用薬名（一般名）：テモゾロミド
観察期間	BNCT 施行後およそ24 ヲ月（TW89）までを評価期間とする。 その後、最終症例の観察終了までを追跡期間とし生存観察を行う。 スクリーニング期間：最大4 週 安全性評価期間：BNCT 施行から90 日（D91） 急性期有害事象評価期間：BNCT 施行からX 線治療終了後検査まで 有効性評価期間：BNCT 施行から最大およそ24 ヲ月（TW89/中止） 追跡期間：有効性評価期間終了後、最終症例の観察終了まで生存観察を継続する。

プロトコール概要



推奨用量(線量)決定のための三段階漸増



筑波大学における加速器BNCTの取り組み

2012 (住友重機械工業、ステラファーマ) 頭頸部治験開始

2015 東海村加速器 中性子発生

2019 平均電流 2.1mA達成

2020 (住友重機械工業、ステラファーマ) 頭頸部再発に対するBNCT 保険収載
(世界発)

2021.10 非臨床試験(細胞・マウス照射、安全性評価、有効性評価、物理学的特性)開始 GLP準拠

2022 AMED [初発悪性神経膠腫に対する新型高出力中性子線源を用いたホウ素中性子捕捉療法の安全性試験]採択

2023.10 筑波大学附属病院倫理委員会審査→承認

2024.01 初発悪性脳腫瘍に対する第Ⅰ相治験を開始。

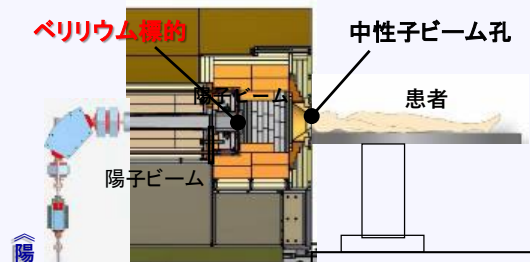
つくばグループのBNCT用加速器ベース中性子源の開発



治療装置を設置している「いばらき中性子医療研究センター」（茨城県東海村）



生物実験施設

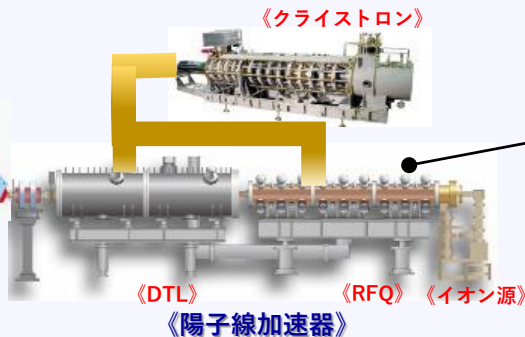


《中性子発生装置部》



照射室

《陽子ビーム輸送系》



《陽子線加速器》

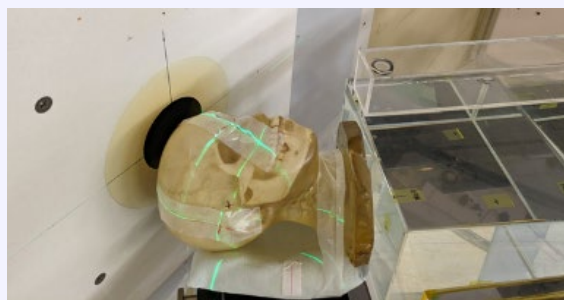
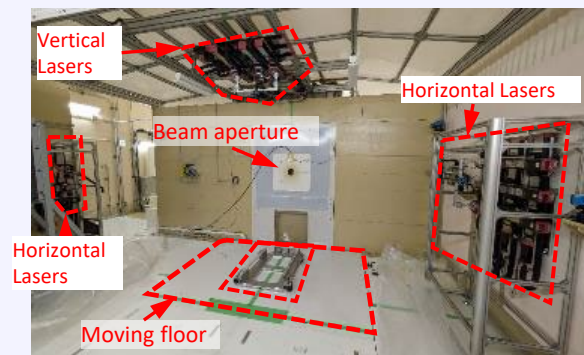


陽子線加速器室

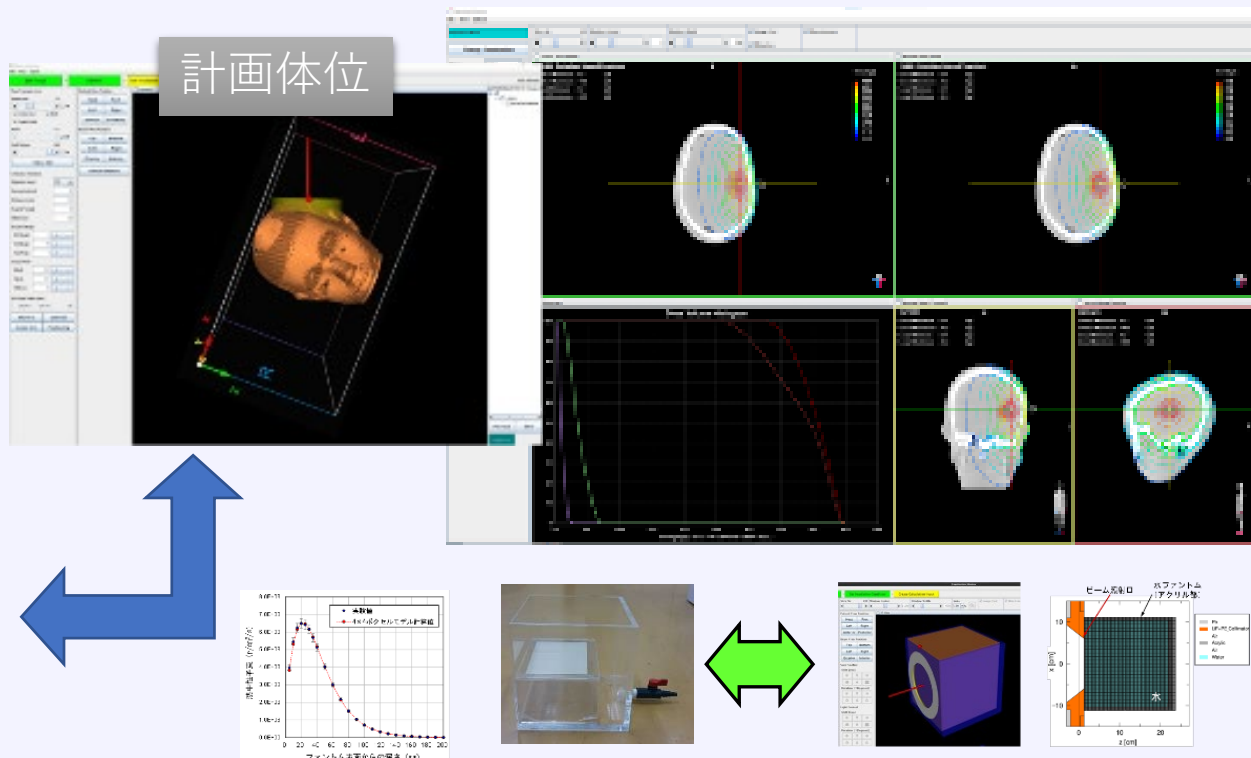
図：熊田氏より提供

筑波大学、KEK、民間企業、茨城県等の産学官連携チームを形成、
BNCT実証機：iBNCTを開発整備。同装置の治験を2024年1月より開始。

患者位置合わせ装置 + 専用治療計画システムの開発



複数のレーザー光を用いた 患者位置合わせ装置

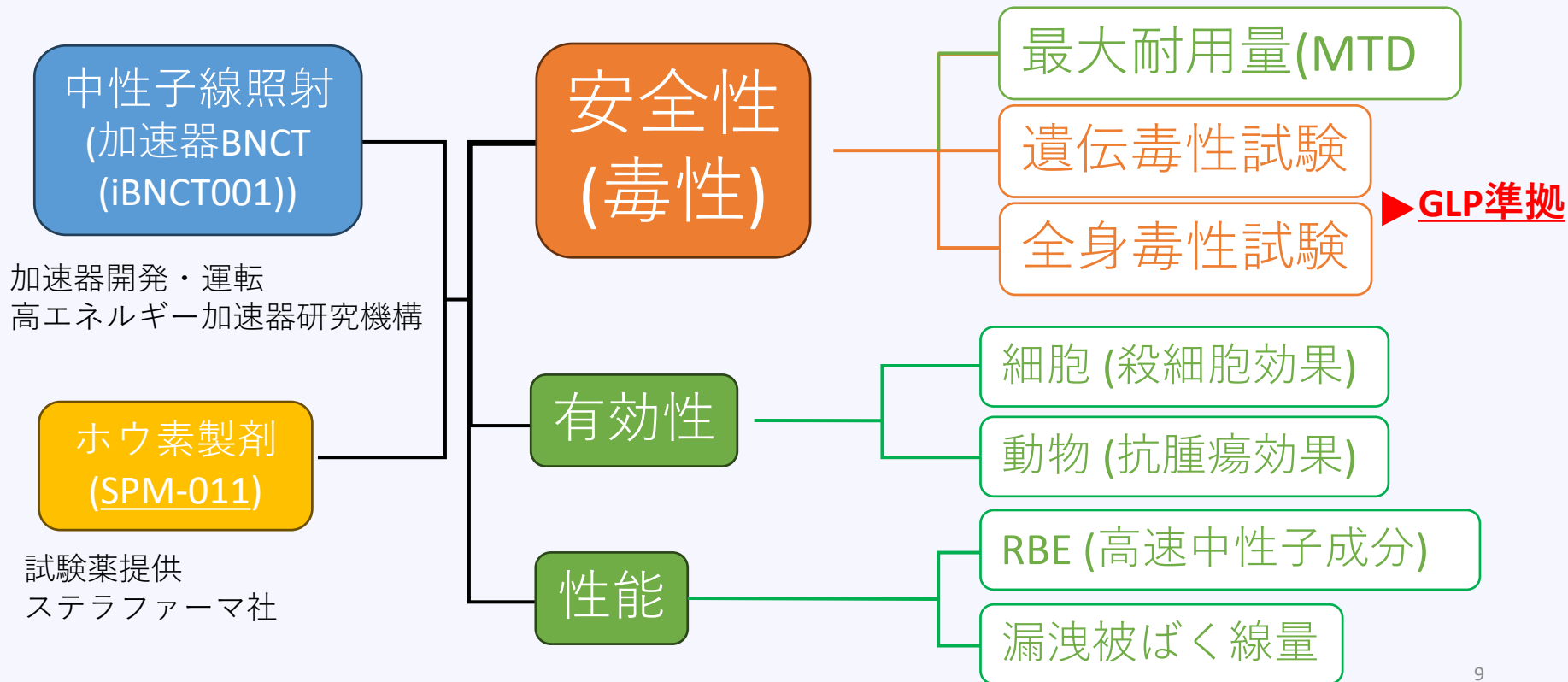


モンテカルロベース治療計画システム

図：熊田氏より提供

非臨床試験の実施（細胞照射、動物照射）

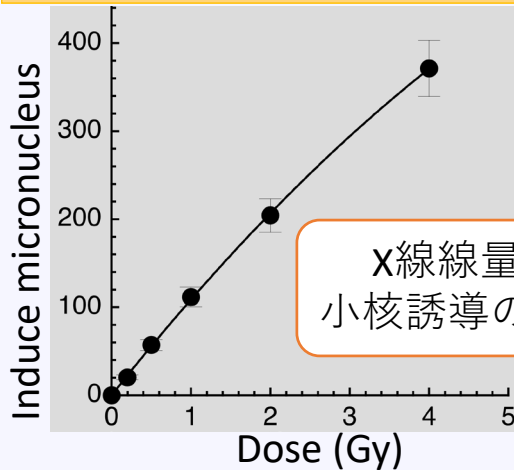
▶ 信頼性保証基準



漏洩被ばく線量評価試験

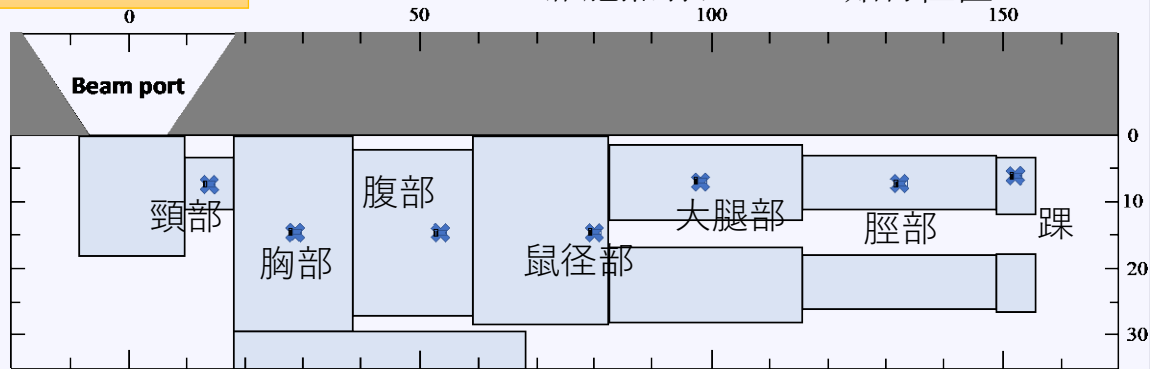
BNCTにおける照射野外への漏洩線量の評価

✕ 細胞照射チューブ貼付位置



Dose (Gy)	I-MN*
0	0.0 ± 0.0
0.2	20.3 ± 2.9
0.5	57.0 ± 6.1
1	111.7 ± 11.2
2	204.3 ± 19.0
4	371.3 ± 31.9

*I-MN:誘導された
微小核細胞数



Parts	I-MN*			Estimated dose (Gy-Eq)
non-irradiation	0.0	±	0.0	0.000
neck	140.0	±	17.8	1.308
chest	60.0	±	7.0	0.540
abdomen	43.7	±	12.5	0.390
groin	37.3	±	5.5	0.332
thighs	41.0	±	5.0	0.366
shin	31.0	±	2.6	0.275
ankle	20.0	±	2.1	0.177

**照射野に最も
近い頸部で
~1.3 Gy(RBE)**

非臨床試験（生物学的検討）のまとめ

安全性試験

- SPM-011とiBNCT001からの中性子線は、マウスで遺伝毒性を誘導 ▶ 回復性確認。
- SPM-011とiBNCT001からの中性子線は、増殖性の高い組織に毒性変化を誘発。
▶ 腎臓と水晶体を除き、変化は90日目までに消失。

有効性試験

- ^{10}B の濃度とiBNCT001からの中性子線量に依存した細胞致死効果を確認。
- 担がんマウス：SPM-011/iBNCT001による有意な抗腫瘍効果を確認。

性能評価

- 高速中性子に依存する RBE_H は平均2.3 ▶ 2.4（住友重機）と2.0（CICS）と同様。
- 頭部照射時の照射野外最大線量は約1.3Gy。
- ▶ 皮膚許容線量より低く、仮に発生しても、低グレード。

治験実施体制の構築

- (治験専用) 診療所の開設
- 患者移送に関する体制構築
 - 2023/9/5 茨城県開設許可
 - 2023/12/~ 開設届・運用開始
- 治療スタッフ・物品整備
 - 医師2名、看護師1名、放射線技師1名
 - 医学物理士1名、臨床検査2名
 - 加速器運転スタッフ、治験機器管理
 - 治験薬 搬入、管理
 - 模擬治療シミュレーション、避難訓練
- 非常時患者移送体制
 - 原子力災害拠点病院、広域消防と連携

令和5年8月25日付けで申請のあった 筑波大学附属病院 BNCT 研究センターの診療所開設については、医療法（昭和23年法律第205号）第7条第4項の規定により次のとおり許可する。

令和5年9月5日

茨城県ひたちなか保健所長 金本 真也



許可事項

- | | |
|---------|---------------------------------|
| 1 名称 | 筑波大学附属病院 BNCT 研究センター |
| 2 開設の場所 | 東海村白方162番地1
いばらき中性子医療研究センター内 |

治験での役割

治験実施

筑波大学

- ・ 附属病院
- ・ BNCT研究センター (診療所)

ホウ素製剤提供

ステラファーマ社

加速器運転

高エネルギー加速器研究機構

2023.12:筑波大学附属病院BNCTセンター開設

法制上は「診療所」
治験の上では、2施設共同試験

週1日の開設（常設）
治療時には追加の支援スタッフが出勤

筑波大学附属病院

適応判定
患者移送
治療後
X線治療
化学療法
経過観察
外来診療



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

登録業務、
モニタリング業務
監査業務
データマネジメント
報告書作成支援

BNCT研究センター



いばらき中性子
医療研究センター内

BNCT施行

治験調整

治験調整医師
(櫻井幸幸)

治験薬提供者
医療機器製造
販売業者

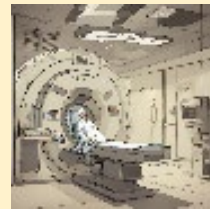
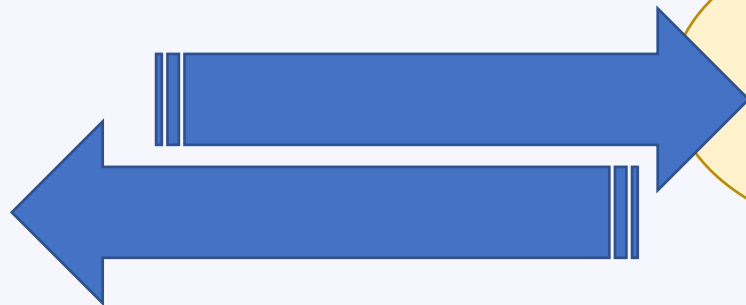
委託業務先

患者搬送中・施設内での非常事態対応体制構築



筑波大学附属病院

救命救急部 (車両利用)
救命救急士 1名
担当看護師 1名
医師 1名 同乗



BNCT研究センター

放射化 (血中ナトリウム) 可能性のある
患者搬送について協力体制を再度構築
(原子炉BNCTで同様の協力経験あり。)
註:周辺環境への被曝線量は対処可能な微小な線量

原子力災害拠点病院 国立水戸医療センター

救命救急部、脳神経外科



ひたちなか・東海広域救急

治験に関する手続き進捗

2023/10/10 治験審査委員会 10/18承認
2023/10/27 PMDAに治験計画書提出
2023/12/12 治験審査委員会（指摘事項に伴う変更）
2024/1/10 臨床試験登録（jRCT）公開



臨床研究等提出・公開システム

登録情報

臨床研究実施計画番号	研究の名称	対象疾患名	研究の進捗状況	公表日	詳細
jRCT2032230554	初発膠芽腫に対する新型高出力中性子線源を用いた加速器BNCT装置iBNCT001及びSP-M-011の第I相医師主導試験	初発膠芽腫	募集中	令和6年1月10日	閲覧

まとめ

- 初発膠芽腫に対する新型高出力中性子線源を用いた加速BNCT装置iBNCT001及びSPM-011の第I相医師主導試験について、進捗を報告した。
- 現時点（2024/2/7）で**治験登録開始可能**とすることができた。
- 現在は、ステップ1 登録 0 例
- 登録患者のリクルートのため、当院脳神経外科と連携して広報中である。