

■

大阪大学／
大阪大学医学部附属病院

タイトル	発表者	ページ数
革新的医療技術創出拠点 大阪大学の取り組み	山本 洋一	2
プラズマ技術を用いた骨形成を有するアミン人工骨の開発	海渡 貴司	14
TRPC3/6を標的とした難治かつ進行性腎疾患に対する新規治療薬開発	山本 毅士	30

革新的医療技術創出拠点 大阪大学の取り組み



代表者：大阪大学医学部附属病院 病院長 竹原 徹郎

発表者：大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部
臨床研究センター センター長・教授 山本 洋一

未来医療の技術と人を創り育む

大阪大学ではアカデミア発の未来医療の開発を推進するため、2002年に全国に先駆けて附属病院に未来医療センターを設立、2007年からは、文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム、厚生労働省早期探索的臨床試験実施推進拠点事業、さらにAMED革新的医療技術創出拠点事業の支援を受けて我が国屈指のAROとして整備を進め、2015年には医療法上の臨床研究中核病院に、2021年には文科省橋渡し研究支援拠点に認定されました。これらの機能を担う未来医療開発部では、未来医療センター、臨床研究センター、データセンター、国際医療センターの4センターが有機的に連携して、高度な医療技術の研究・開発を総合的・効率的に支援するとともに、次世代の未来医療開発を担う人材育成に取り組んでいます。

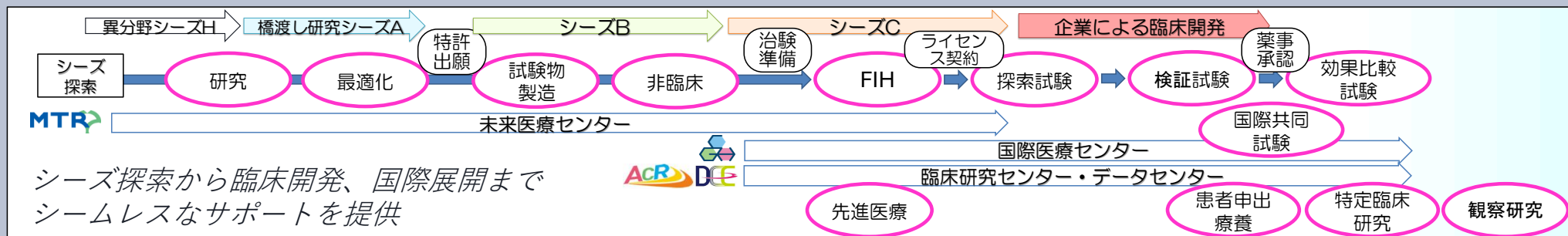
大阪大学の研究者は元来、イノベーションスピリットを持っており、創薬・再生医療・医療機器など幅広い分野にわたって、独創的な応用研究が進められてきた実績があります。この基本精神を大切にしながら、学内外の関連機関や産業界などとの“共創”を通じて、真に社会に貢献する未来医療の創成に取り組んでいます。



病院長 竹原 徹郎



未来医療開発部長 江口 英利



大阪大学 革新的医療技術創出拠点の組織と学内連携体制



支援シーズ数

薬事区分：	開発段階：
医薬品 90	異分野 29
医療機器 54	A 64
再生医療 27	B 67
体外診断薬 16	C 27

新規シーズ

令和5年度の新規採択
シーズ数（異分野 9、
A 19、B 14、C 5）
うち age-up 13

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
(A11、B21、C18)

薬事承認

C10：シロリムス外用剤
※EU及び英国
(ノーベルファーマ株)

ライセンス契約

実施許諾または
譲渡契約の契約数：3シーズ

大阪大学

数字で見る 令和5年度 の実績

187

47

50

1

3

2

62

13+2

73

2



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、1件が多施設共同治験

医師主導治験



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）

治験



臨床研究審査委員会への新規申請件数 13件
再生医療等審査委員会への申請件数 2件

特定臨床研究



患者申出療養 10
治験 51
臨床研究 4
その他 8

相談窓口



COVID-19に関して
当院で実施中の介入試験数

COVID-19

未来医療センター

未来医療センターは、日本を代表する橋渡し研究支援組織として、多彩なサービスを提供し、アカデミア発の革新的医療技術の実用化を強力にサポートします。

未来医療センター



- 戦略企画オフィス — シーズ開発支援事務局
- PMグループ — 疾患領域別PMチーム
 - がん・再生医療
 - 循環器・外科・医療機器
 - 神経・免疫・感染症
- 開発計画・規制対応グループ
- 細胞・遺伝子治療ユニット — 細胞培養調製施設
信頼性保証試験施設
MTRセルバンク
- 医療機器ユニット

- センター長 名井 陽 教授
- 副センター長 井上隆弘 教授、平 将生 講師



時代の要求に合わせた専門的支援体制

細胞・遺伝子治療ユニット

- セルバンク、非臨床試験の実施から臨床試験用の細胞製造などを通じた再生医療の実用化支援に加え、保険診療としての再生医療の実施体制を担う。
- 遺伝子治療用製剤の製造プロセス開発および製造支援を提供し、遺伝子治療開発を促進。

医療機器ユニット

- 医療機器の開発を、ニーズ探索から、薬事、保険等出口戦略まで対応した支援を提供。
- 医療現場観察、医療機器検証プログラム「Bloom Journey」を提供
- 注目されるSaMD (Software as a Medical Device) の開発支援も提供。

ACTjapanによる拠点外連携



31機関と
部局間協定

和歌山県立医科大学	岡山大学
山口大学	愛媛大学
奈良県立医科大学	大阪公立大学
順天堂大学	大阪医療センター
香川大学	大阪国際がんセンター
東京大学医科学研究所	広島大学
福岡大学	鳥取大学
徳島大学	福井大学
神戸医療産業時推進機構	大分大学
国立循環器病研究センター	横浜市立大学
兵庫医科大学	神戸大学
長崎大学	理化学研究所
近畿大学	京都府立大学
大阪医科薬科大学	医薬基盤・健康・栄養研究所
関西医科大学	大阪精神医療センター
高知大学	

ACTjapan の活動

- ・異分野・Aシーズ募集
- ・多施設共同研究
- ・企業マッチング
- ・研究費獲得支援
- ・シンポジウム
- ・シーズ探索WG
- ・SOP等の提供
- ・CPC技術指導
- ・PM育成OJT
- ・各種セミナー提供

WISH & SEEDs マッチング会

～ ACT japan 橋渡しシーズと企業 WISH を
モダリティと疾病領域の2軸で結ぶ初の取組み～

- 阪大拠点・ACTjapanシーズ約200とアンケートによる製薬企業約30社のウィッシュを疾病領域とモダリティの2軸でマトリックス上に展開
- 発表会当日に一致ペアの1対1のWEB商談会を複数開催
- R5年度は医薬品・医療機器合同開催

イノベーション創出の実績

2024年1月現在
製造販売承認取得
12製品

再生・細胞・遺伝子



医薬品

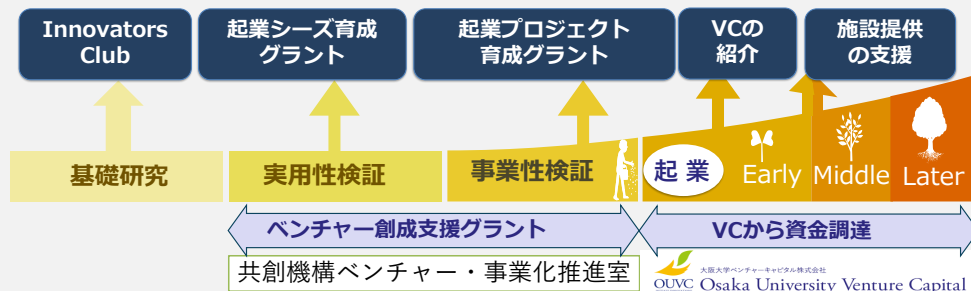


学内イノベーション基盤との連携

創薬研究インフラ：薬学研究科創薬サイエンス研究支援拠点



社会実装支援インフラ：共創機構・OI機構・OUVC



医療機器・診断薬



子宮着床能評価装置
バイアユーアール

小型迅速計測器
GLEIAスティックCRP
GLEIAベースCRP

臨床研究センター組織図

臨床研究センター



・2023年度は、DCT/DX推進グループを設置した。

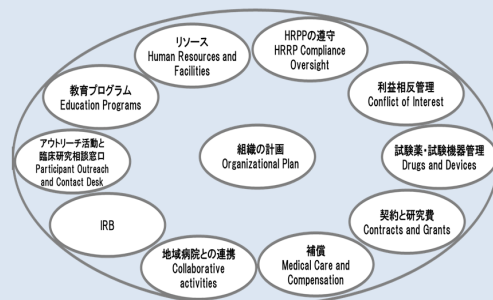
2022年国際認証 (AAHRPP) 取得 (日本の医療機関初)



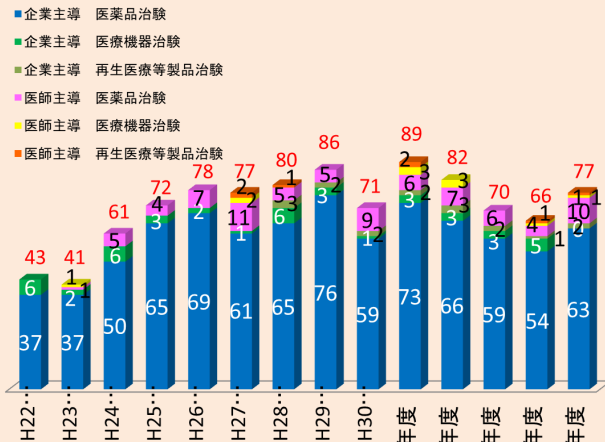
・2016年に設置した被験者保護室が主導し、日本の医療機関としては初めてAAHRPPフル認証を取得した。

被験者保護室

阪大の被験者保護プログラムの骨格



新規契約治験数



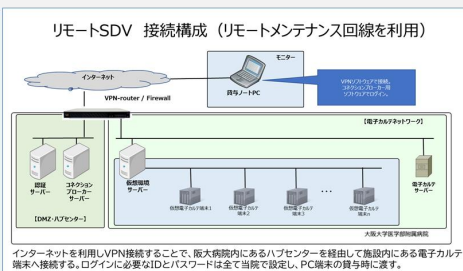
治験一括審査の取り組み

- 阪大病院は、外部審査を推進します。
- 阪大病院は、一括審査受託を推進します。
- 現在検討中の委託医療機関
 - 大学病院
 - ・一般社団法人東北臨床研究審査機構ACTIVATO
 - ・特定非営利活動法人臨床研究の倫理を考える会 HURECS (AAHRPP取得)
- 施設間申し合わせのスタンダードを検討中
- 治験ネットおおさか(事務局 阪大病院)も活用できます。



リモートモニタリングの取り組み

・ 治験 電子カルテのリモートSDVシステムの概要



・ 臨床研究

・2020年9月10日にリモートアクセスモニタリングの実施手順を策定し、CDCS (Clinical Data Collecting System) を利用したリモートアクセスモニタリングを実施中

※ CDCS (Clinical Data Collecting System) : 大阪大学医学部附属病院 医療情報部を中心として、大阪地区の関連病院との間にネットワークインフラを整備し、臨床研究を推進させるための仕組み。

大阪臨床研究ネットワーク (OCR-net) ICT連携施設

1. 大阪大学医学部附属病院 (NEC)
2. 大阪府立中央病院 (NEC)
3. 大阪府立急性期総合医療センター (NEC)
4. 大阪府立病院 (NEC)
5. 国立病院機構大阪南医療センター (NEC)
6. 文心大阪病院 (NEC)
7. 市立豊中病院 (NEC)
8. 市立伊丹病院 (NEC)
9. 市立東大阪医療センター (NEC)
10. 大阪はけの医療センター (NEC)
11. 国立病院機構大阪医療センター (富士通)
12. 兵庫県立西宮病院 (富士通)
13. 八尾市立病院 (富士通)
14. 市立田辺病院 (富士通)
15. 東宮市立病院 (富士通)
16. 大阪刀根山医療センター (富士通)
17. 大阪府立病院 (IBM)
18. 東宮市立病院 (ソフトウェアサービス)
19. 近畿中央呼吸器センター (亀田情報)

研究の実施体制、実施期間、予定症例数等を考慮し、適宜リモートアクセスモニタリングを実施予定

阪大病院データバンクの取り組み

阪大病院データバンクは、阪大病院で発生する「医療情報」を「医療機器・治療法の開発」のために集積し、「産官学で利用する」ことを「患者同意のもと」進めるプロジェクトです。

医療情報：一般的に医療情報と認識されている電子カルテや医用画像、検査に限定（顔や表情、音声・声紋など従来の医療情報の範疇に入らないものは含まず）

利用目的：医療機器や治療法の研究開発を目的とする

提供施設：医療情報を国内外の企業を含む外部機関に提供して利用することを想定

同意取得：個別の患者から「適切な同意」をオプトインで取得し、同意撤回にも対応。

患者同意：14225名
(2021年10月～1023年12月)

医療情報データ利用：
1件の申請案件が進行中

事前にオプトイン同意取得

病院を受診する患者から
商業利用を含む医療機器・治療法の
開発を目的にしていることについて
事前にオプトイン同意取得

商業利用に同意した患者分のみを提供

医療情報 DWH

同意なし患者分は明確に区分し、DWHに反映し提供しない

説明責任・個人情報保護・倫理的配慮・
情報セキュリティなどのガバナンス体制

AI医療センター運営委員会

情報活用審査委員会

情報管理グループ

情報アクセスグループ

運営管理室

ウェブサイトでの情報開示

同意撤回機会の提供

阪大病院のほか、外部研究機関・国内外の企業を想定

医療情報利用希望者

申請

提供

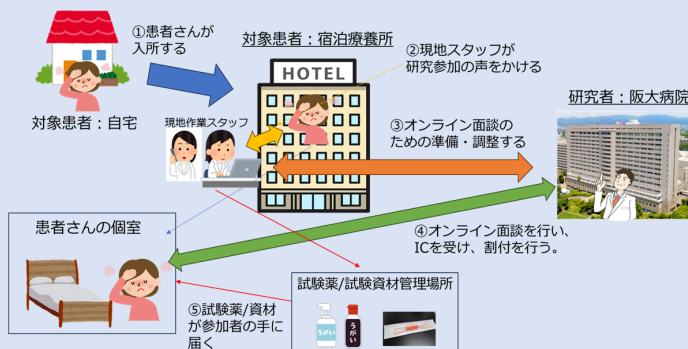


阪大病院データバンク

DCTの取り組み

- ・当院が実施したDCTをベースに新たな大規模DCTを企画中
- ・製薬企業、CRO、SMOなど各種のステークホルダーとの意見交換を実施

当院が実施したDCTのスキーム



新春 DCT/OXセミナー特別編

TELダイアログ (対話型)セッション

2024年

1月11日(木) 17:00-19:00

伊藤 俊一
（伊藤総合マーケティング・中央研究所）

加藤 健二
（日立システムサービス・株式会社 Link&Innovation）

中村 俊三
（東京商工リサーチ・株式会社 Link&Innovation）

山崎 哲夫
（東京経済大学・株式会社 経営者塾）

これまで、大森病院からDCTセミナーと続行し、3回のセミナーを開催してきました。これまでのやり方で、意識的な方、実践的な方、思想的な方と多面的にアプローチプログラムを組んで、これまでに病院の院長に依存しない活動・臨床研究は何かあるかを考えてきました。今回は、これまでの実績がバリエーション豊かであることと併せて、タイプロープ（対面）を行うと共に、これまででDCTセミナーを通して最も印象に残った、各参加者のフィードバックを行うために、DCTによって得た経験がほかDCTに参加する方にも活かせるものかと関心のある機会としたいと思います。

皆様をお話し込みをお待ちしています。

プログラムの流れ	募集要項	参加費無料
① オープニング（5分） ② バリエーションダイアログ（30分） ③ 体験型ダイアログ（60分） ④ 全体共有ダイアログ（20分） ⑤ クロージング（5分）	◆参加人数：30名 ◆参加条件：今まで1～3回のDCTセミナーを受講された方。セッション中、カジュアル・マイクオンに出る方 ◆お申し込みURL：http://oskku.jp/dt385 ◆申込締切の日時：12月15日（金）	

※申込定数多数の場合は参加したい方の多くの方をリストアップした上で決定させていただきますのでご希望と違いは不可避性があることをあらかじめご了承ください。

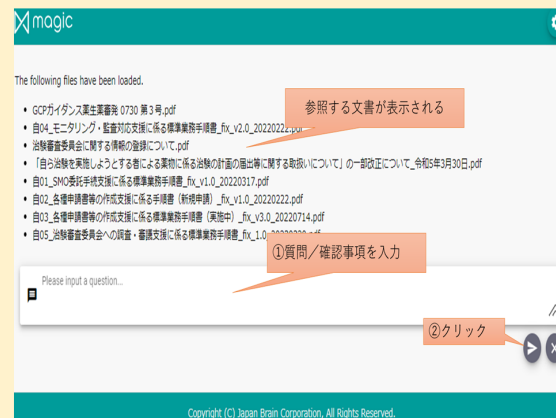
主催／
問い合わせ先

Tel: 05-215-0190
E-mail: dct@dgmdm.osaka-u.ac.jp

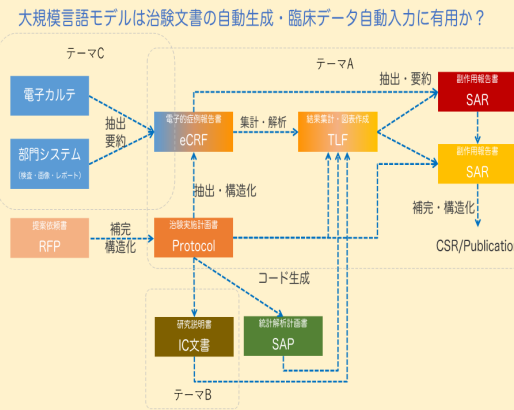
〒565-0871 大阪府茨田市山田丘上番第1号
大阪大学大学院医学部医療科学 未来医療研究センター
TEL: 05-215-0190

DXの取り組み

医師主導治験におけるFAQを回答
してくれるチャットボットの開発



生成AIを活用した治験・臨床研究 の関連文書自動生成への取り組み



近畿ブロック活動 + 国立大学臨床研究推進会議 T G 4

国立大学：三重大、滋賀医科大、京都大、大阪大（医、歯）、神戸大
 公立大学：和歌山医大、大阪公立大、奈良県立医大、京都府立医大
 私立大学：兵庫医大、大阪医科薬科大、関西医科大、近畿大以上13施設

2013年度～

◆活動（１）CRC養成クラブ 9施設参加 阪大事務局

①CRC不足の解消 ②CRCの育成

web会議を定期的に実施

- ・見学会を実施
- ・SMO協会理事を含め意見交換を実施

CRC認知度を上げる/学生・医療職・離職者へのアプローチ
の具体策を検討中

◆活動(2) モニタークラブ 7施設参加 阪大事務局

①モニター間の意見交換

グなど新たな手法の導入

web会議を定期的に実施



教育・セミナー



大阪大学医学部附属病院 臨床研究セミナー
医師主導治験で活かせる
プログラム&プロジェクトマネジメントの知識

臨床試験を効率的に実施するために必要なプログラム&プロジェクトの知識について、
 【理論編】と【実践編】に分けて解説します
 【理論編】ではプログラム及びプロジェクトのマネジメントに関する知識体系を分かり
 やすく解説し、【実践編】ではこれらの知識体系を活用のポイントを適応拡大を目
 指す医師主導治験を事例として、具体的に解説します

[illegible]

■国内施設・本セミナーは、大阪大学医学部附属病院臨床研究・
国際教育研究センターが主催、継続教育研究費の助成としてサポートする
（参加費無料）で開催いたします。
（※参加費ポイント）

主催：一般社団法人日本医師会連合会（JSCTF）

大阪大学医学部附属病院 未来医療開発研
究センター（ACR）
<http://www.dmj.med.osaka-u.ac.jp/dmj/education.html>
TEL:06-6210-8290
E-mail:pm-seminar@dmj.med.osaka-u.ac.jp

共催：一般社団法人日本医師会連合会（JSCTF）




**2023年度
AAHRPP認証記念WEBセミナー
「日本の被験者保護のはてな？」**

阪大病院は、2023年12月に日本の病院としては初めて、AAHRPP(The Association for Accreditation of Human Research Protection Programs)より臨床研究の被験者保護に際する国際認証を取得しました。その過程で、様々な苦しみがあり、今年度は患者の時間と、第一線で活躍されている方々を招いて日本における被験者保護の現状を報告していただきたいと思います。なお、派遣費が自由で参加できます。お問い合わせは、aaahrpp@med.suichu.ac.jp 本庄直貴まで。



対談

12月5日 12:00-13:00
12月6日 12:00-13:00
会場 本館 4F 方角 2F

12月 7日 12:00 - 12:30

◆Human Resource Protection Program
◆ゲスト：東京大学環境文化センター
講師 藤田 高志 先生 先生

12月 8日 12:00 - 12:30

◆日本の経済/社会発展の力について [英語]
◆ゲスト：東京大学環境文化センター
講師 村上 隆雄 先生

12月 9日 12:00 - 12:30

◆日本の経済/社会発展の力について [英語]
◆ゲスト：東京大学環境文化センター
講師 村上 隆雄 先生

12月 10日 12:00 - 12:30

◆経済の未来
◆ゲスト：経済立国日本大学環境文化センター
講師 野田 聖彦 先生

12月 11日 12:00 - 12:30

◆CAPAの重要性
◆ゲスト：日本大学環境文化センター
講師 山本 浩二先生 先生

12月 11日 12:00 - 12:30

◆日本の経済/社会発展の力について [英語]
◆ゲスト：東京大学環境文化センター
講師 村上 隆雄 先生

12月 11日 12:00 - 12:30

◆日本の経済/社会発展の力について [英語]
◆ゲスト：東京大学環境文化センター
講師 村上 隆雄 先生

12月 11日 12:00 - 12:30

◆日本の経済/社会発展の力について [英語]
◆ゲスト：東京大学環境文化センター
講師 村上 隆雄 先生

12月 11日 12:00 - 12:30

◆日本の経済/社会発展の力について [英語]
◆ゲスト：東京大学環境文化センター
講師 村上 隆雄 先生

12月 11日 12:00 - 12:30

◆日本の経済/社会発展の力について [英語]
◆ゲスト：東京大学環境文化センター
講師 村上 隆雄 先生

12月 11日 12:00 - 12:30

◆日本の経済/社会発展の力について [英語]
◆ゲスト：東京大学環境文化センター
講師 村上 隆雄 先生



QRコードを
スマートフォンで
読み取ると
抽選券が
送られます。

抽選券は12月11日(金)まで！
一冊のお申込みですべての
セミナーにご参加可能です！

**応募は
こちらから**

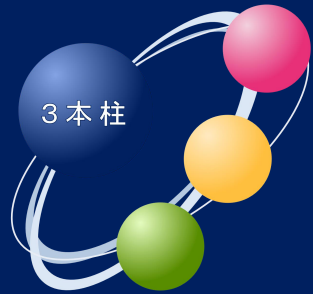


**資料
無料**

※お申込みが完了すれば
資料が郵送されます。
※お申し込みの受付は
12月11日(金)までです。

日本大学環境文化センター
ADMIN 野田 聖彦 先生
環境立国日本大学 環境文化センター
〒100-8304 東京都千代田区千代田 3-2-1

お問合せ



アカデミアに存在するデータセンターの使命は、

- ・ 臨床研究を科学的側面から支援すること《**業務**》
- ・ 最新の統計解析やデータマネジメントに関する方法論を研究し、実践に繋げること《**研究**》
- ・ 専門家を育成し、次世代を担う人材を養成すること《**教育**》

これらを**3本の柱とした活動を通して、社会に貢献することにある。**

データセンターは、アカデミア本来の使命を踏まえ、「**業務・研究・教育**」の3本柱をバランスよく推進し、且つこれらの活動を通して、臨床研究データの品質向上や科学的エビデンスの創出に貢献することで、患者さんに最先端の医療を最速で提供することに寄与する。

2017年、研究の特徴に合わせて最適なシステムを選択可能な環境を整備し、3種のシステムを提供



米国FOUNTAYN社が運営しているEDCシステムで、CSVが実施されGCPに準拠したシステム



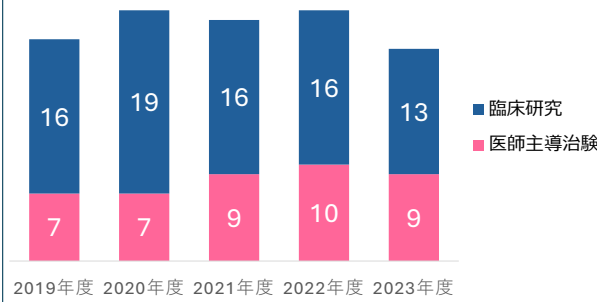
研究者自らが比較的容易に構築できる、米国Vanderbilt大学が開発したEDCシステム



医療情報部が開発した電子カルテと連携したEDCシステム

革新的新規医療技術の実用化支援とTR推進

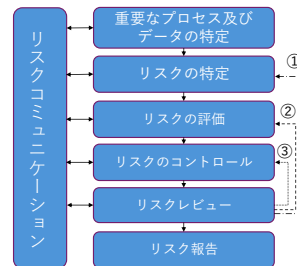
業務支援を**オールインハウス**で実施する体制を整備
2023年度は**計34件**、うち**医師主導治験を11件**支援



そのほか、統計相談を主とするコンサルテーション**計40件**実施

【QMS実装のための取り組み】

医師主導治験と特定臨床研究の試験において、プロジェクト関係者と連携し、リスクの特定・評価・コントロール手段の検討、及びQuality Management Planの作成を実施している。



- ①：新たなリスクに対してリスクの特定を行う
- ②：リスクの評価を見直す
- ③：リスクのコントロールを見直す

また、受託業務においては、

- ✓ DCC職員のQMS教育
- ✓ 手順文書整備
- ✓ 体制整備（組織体制のマネジメント）等

ISO9001の取得に向けた準備を実施している。

【CDISC標準対応に関する取り組み】

難治性甲状腺がんに対する医師主導治験
～アスタチンを用いた新しい標的アルファ線治療～

をはじめとする、**医師主導治験2試験**において、CDISC標準対応を実施中

組織にノウハウを蓄積し、承認申請時データ提出に限定せず、CIDSCに対応できる体制づくりを目指している。

・Risk-based approach の実装に係る取組み

【Quality by Design (QbD) の概念を取り入れたプロセス設計が可能なプロトコルテンプレートの開発】

共同研究相手: 大阪大学医学部附属病院 消化器外科

支援が十分に行き届かない研究においても、目標とする品質が得られるようなプロセスをあらかじめ設計するという、Quality by Design (QbD) の考えを積極的に取り入れるために、実施計画書のデザインといった研究初期段階から品質管理関連手順書類の検討・作成を開始する業務プロセスの策定や、CDISC標準を踏まえたプロトコルテンプレートの開発に取り組んでいる。

研究骨子作成段階で、研究者が試験毎に必要な収集項目を選択



出力

プロトコルテンプレート

作成

テンプレート

・収集項目が記載されたテンプレートをもとにプロトコルを作成

収集項目検討
リスク評価

作成

各種手順書
計画書

・データの使用目的や性質を考慮したリスク評価を行い、各種手順書・計画書に反映

構造定義書

作成

EDC

・出力された構造定義書をもとに、EDCを構築
(変数名はCDISC準拠)

2022年4月より、
医学部・附属病院がREDCapの維持費用を負担、研究者は無償利用可能に（運用中：70試験程度）

- REDCap構築は研究者自身が行う → REDCapを利用する全ての研究で**QbDの実装**と**作業の効率化**
- CDISC標準対応のデータ構造定義書 → **データ統合解析によるエビデンスの創出**

【診療科内に配置された品質管理担当者に対するデータマネジメント教育】

診療科名:大阪大学医学部附属病院 消化器内科, 免疫内科, 神経内科, 麻酔集中治療, 乳腺外科 等

中央モニタリング担当者を医局に配置いただき、コンサルテーション及び教育的支援を実施している。

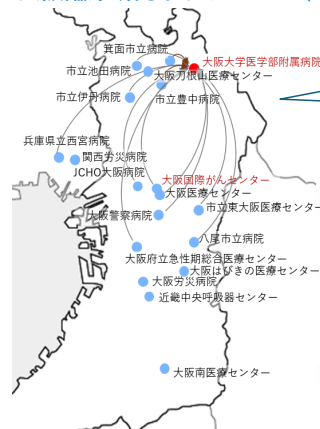
臨床研究の種類や規模、実施体制におけるリソースを考慮した取り組みとして、**REDCap**
受託業務以外の**診療科でDM/解析業務を行う臨床研究のオーバーサイト**も実施
2023年度は新規に**2件**の臨床研究を支援

診療科で取り組む Quality Management の支援
支援範囲の拡大

・リアルワールドデータ（診療データ）の利活用に向けた取組み

令和4年度はRWD利活用に向けた仕組みづくりに向けワーキンググループを発足。仕組みづくりの方向性を定め、現在、製薬企業へのニーズ調査及びOCR-net参画病院も交えた企業との共同研究を進めている。

大阪臨床研究ネットワーク (OCR-net)



19の関連病院の電子カルテシステムと、阪大病院データセンターで管理しているサーバをセキュアなネットワークで接続している

多施設共通
DWH

企業等

企業等

企業等

大阪大学 CDCS

医療情報部が開発した電子カルテと連携したEDCシステムであり、主にリアルワールドデータ（RWD）の利活用に向けた臨床研究で使用（運用中：12試験）

他の医療データベースと比較して、対象や項目など付加価値のあるデータ提供が可能であり、早期段階から企業等と連携をして、多施設共通DWHのデータを用いた実証実験を行うことを目指している。

・専門家・次世代を担う人材の育成

試験統計家に必要な**知識の習得**、**臨床研究を成功させるために必要な技術や技能を身に付ける**ことを目標とした**教育プログラムを構築**し、若手の育成に努めている。

臨床統計家育成コース修了生を2021年度から毎年1名ずつ受け入れ、**卒後教育**を実施

- 受託プロジェクトに統計解析担当者として参画（統計解析責任者は教授クラス）
- 統計コンサルテーション対応（相談内容と対応方法を報告会で発表 & 研究者へのfeedback）
- 臨読会、勉強会、セミナーへの参加
- 教育プログラムには、臨床研究のQuality Management, Data Management, Monitoringも含む
- 日本計量生物学会「実務試験統計家認定」の要件を3年以内に達成可能

国際医療センター 国際共同臨床研究推進の取り組み

1. 医療技術実用化総合促進事業

1. 基盤整備

国内：J-CCRC

海外：ECRIN（仏）

KoNECT（韓国）

TCTC（台湾）

ASEAN University Network

学術集会での発表： KIC @ Seoul

CRIGH general assembly @Paris

2. 国際共同臨床研究支援

学内 16件

学外 8件

英文論文1編（投稿中）

3. 教育・人材育成

学術集会 ASEAN University Network IAC meeting

第7回国際共同臨床研究推進シンポジウム

アカデミア臨床開発セミナー(6回)

2. R5アジア地域における臨床研究・治験ネットワーク構築事業

1. 教育コンテンツ作成

「感染性物質の輸送」

2. 教育講演会

医薬品、医療機器等を海外に輸出する際の規制等について@Tokyo

3. 学術集会 第4回NCGM/CCS/DIT 臨床研究・臨床試験国際シンポジウム@Tokyo

3. Research Studio（起業家育成プログラム）

1. 起業家育成支援

メンタリング

KIC @ Seoul



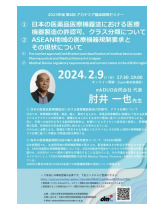
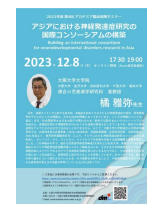
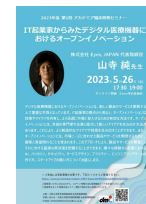
CRIGH general assembly @Paris



ASEAN University Network IAC meeting@Tokyo



第7回国際共同臨床研究推進シンポジウム

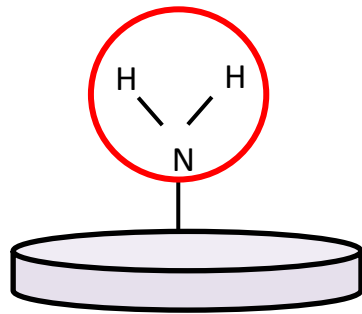


アカデミア臨床開発セミナー

ご清聴ありがとうございました。

大阪大学医学部附属病院
未来医療開発部 未来医療センター
シーズB採択課題

骨形成能を有するアミン人工骨の開発



海渡 貴司¹、小玉城²、浜口智志³

1. 大阪大学医学系研究科 器官制御外科学（整形外科）
2. メリーランド大学 整形外科
3. 大阪大学大学院工学研究科 アトミックデザイン研究センター

骨折/脊椎固定術におけるUnmet Needs

長期の骨癒合獲得までの期間
(脊椎固定術：3-12カ月)

高齢化に伴う
自家骨の骨質劣化

コルセット装着



運動制限



骨形成を有する人工骨開発
による骨癒合期間の短縮

- ①術後活動制限期間の短縮
- ②骨質劣化の悪影響・自家骨採取頻度を低減
- ③早期社会復帰・介護負担軽減による経済効果

骨移植材料のUnmet Needs

	骨形成能	骨伝導能	骨誘導能	臨床エビデンス	副作用	入手容易性
自家骨	△	○	○	○	△	△
同種骨	×	○	△	○	△	○
脱灰骨	×	△	△ 不均一	○	△	○
骨形成蛋白 (BMP)	×	△	◎	○	△	○
人工骨	×	○	×	○	○	○
幹細胞 + 脱灰骨/人工骨	○	△	×	△	△	○

✓ 既存の人工骨

自家骨のかさ増し
補助的役割

- 骨形成効果が限定的

中間の
ニーズ

✓ BMP

サイトカインによる
強力な骨誘導

- 有害事象
- コスト

Seeds (プラズマ技術)



インバータープラズマ成膜装置
(φ4インチ、産総研関西センタ
ー、ULVAC共同開発)



大面積プラズマ表面処理装置
(幅300 mm 連続処理)



大阪大学 工学研究科
浜口智志先生

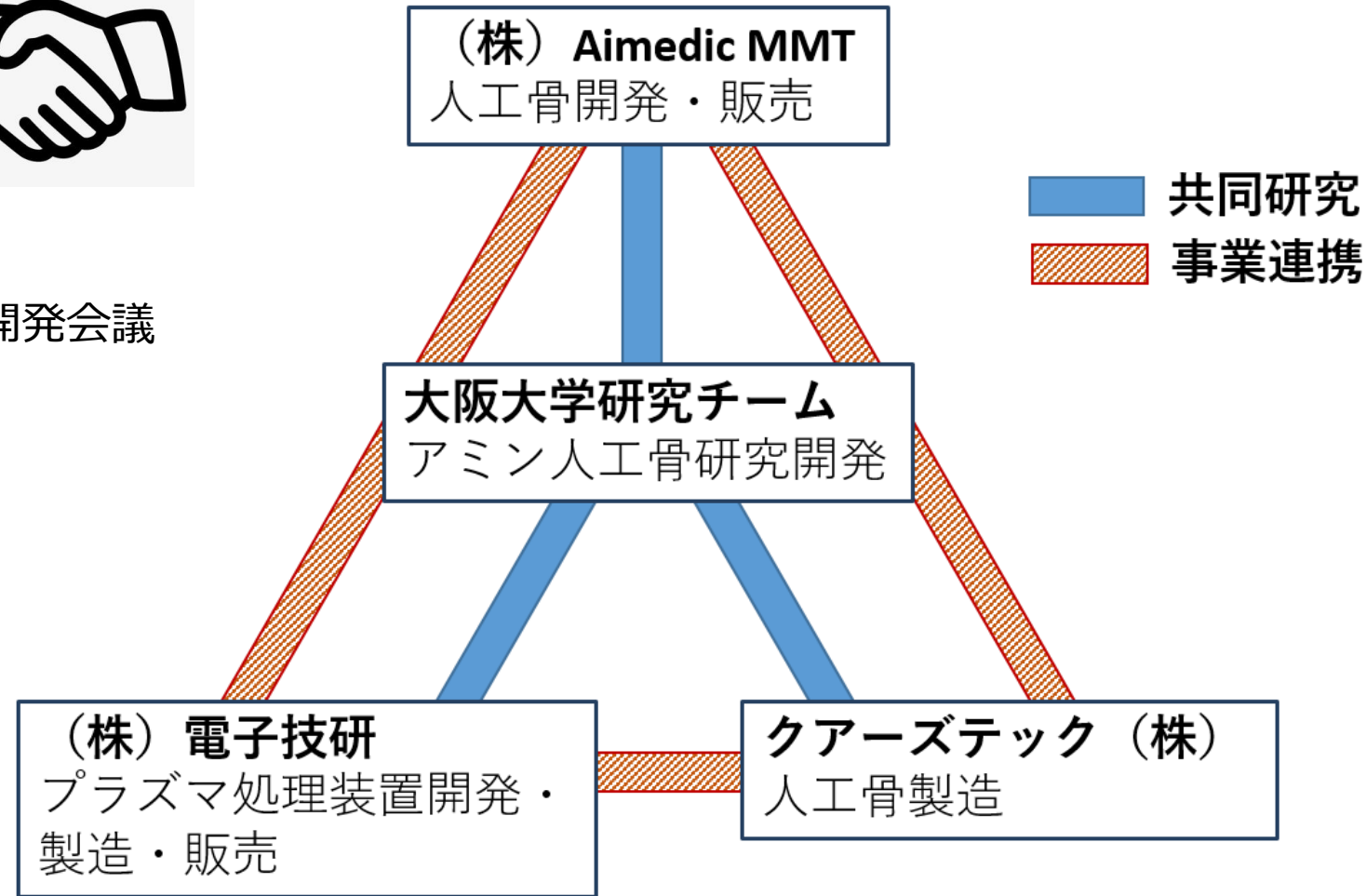


プラズマ止血器機

「骨形成能を有する人工骨」開発チームを結成



第1回 合同開発会議
2017年5月



アミン基に着目

プラズマ技術による表面化学修飾 →

- ・ 比較的単純な化学構造
- ・ 生物学的活性が強いもの

アミン・コート
ディッシュ



細胞培養Dishでの実績あり

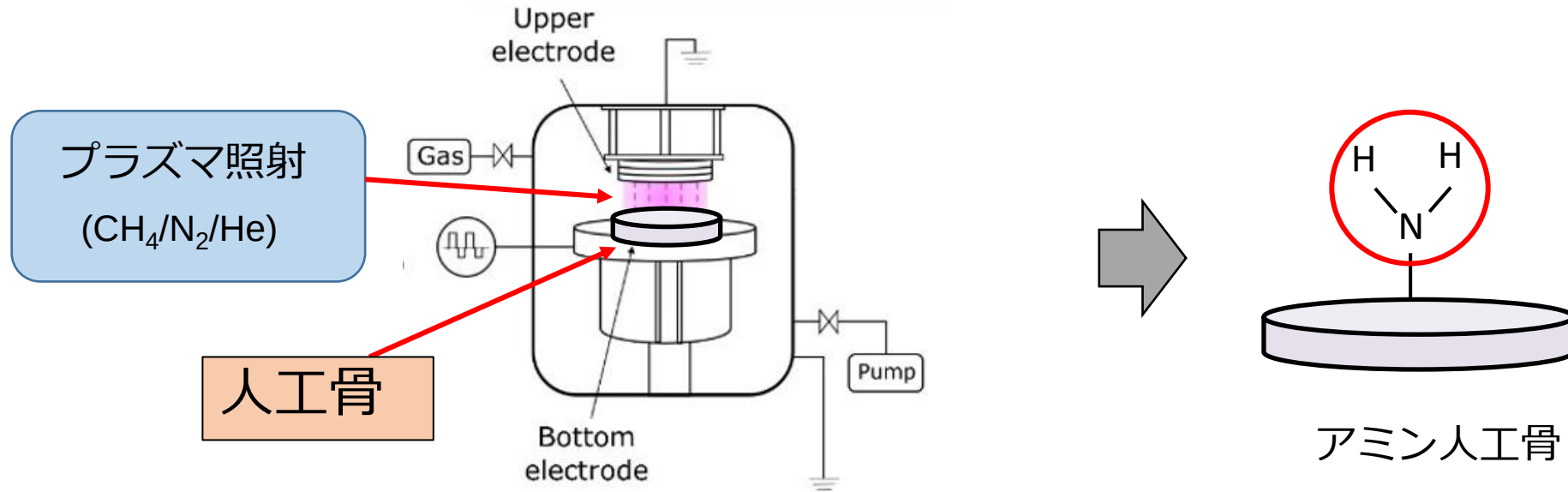
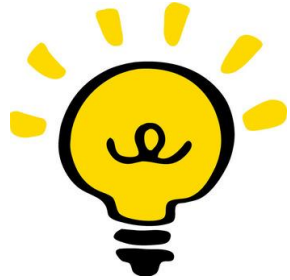
- ・ 親水性の向上
- ・ 細胞接着の増強

課題とその解決

β -TCP/HAとアミン基の
直接結合は不可能

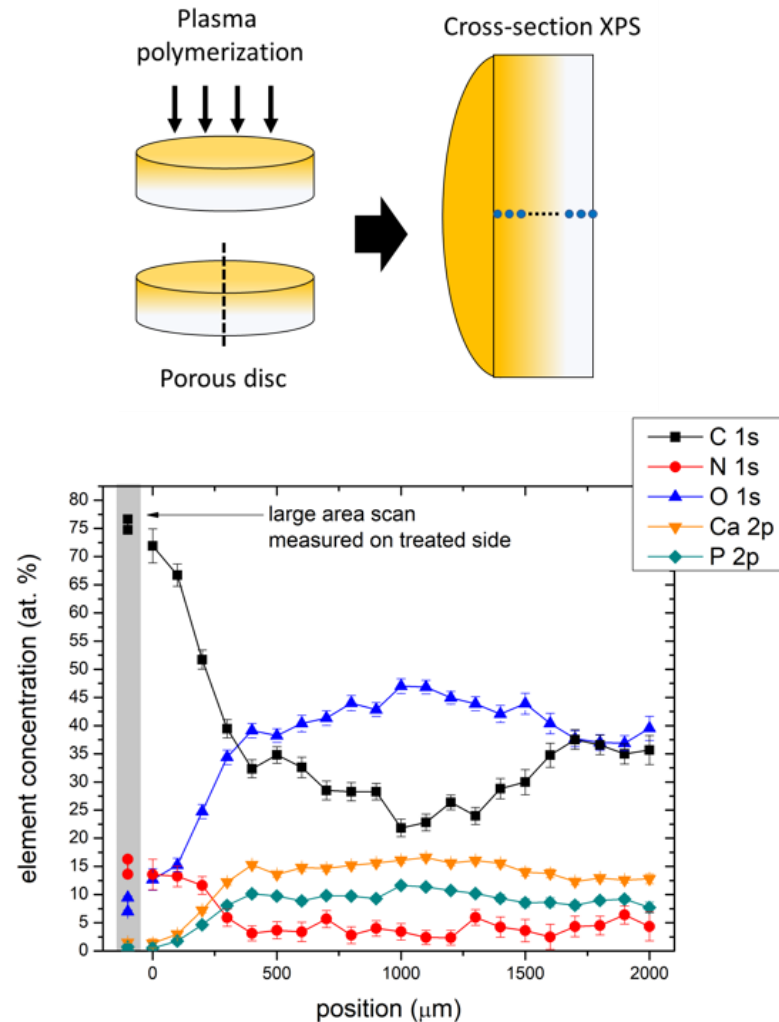


CH₄を含む混合ガスにプラズマ放電を行うことで、炭素の薄膜形成・表面にアミンを包埋させることで解決

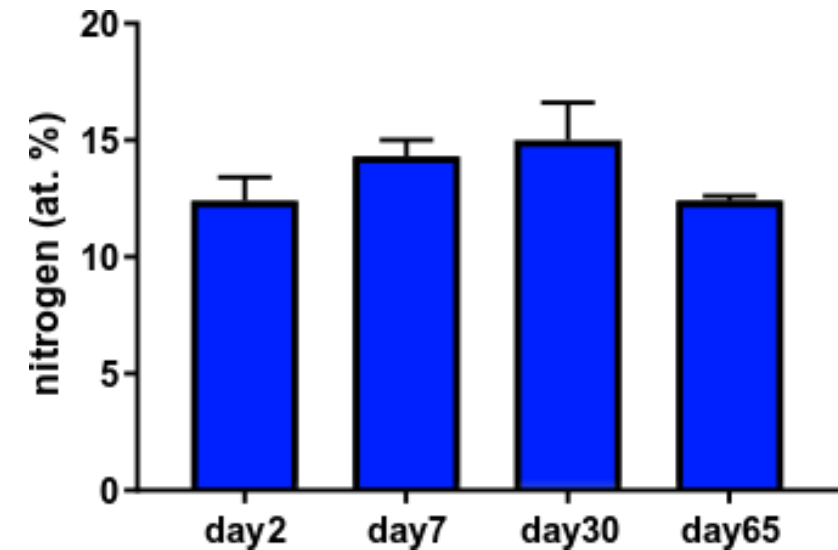


新規性・優位性

- ・ ガスプラズマ
→ 多孔体人工骨内部までアミン修飾



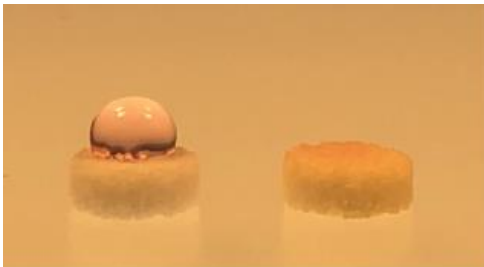
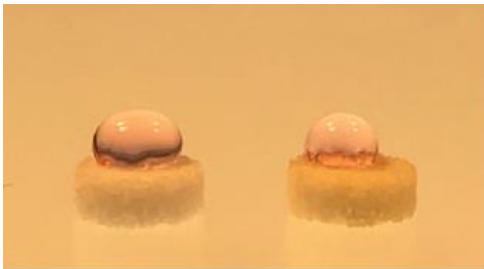
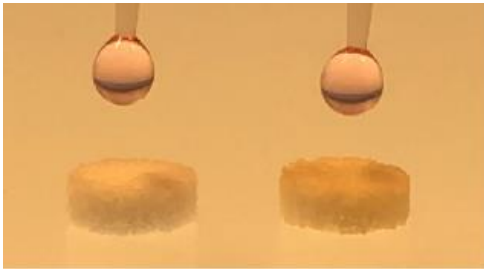
- ・ 炭素膜による被覆
→ 長期保存でのアミン基の安定性



親水性・細胞侵入性の向上

親水性

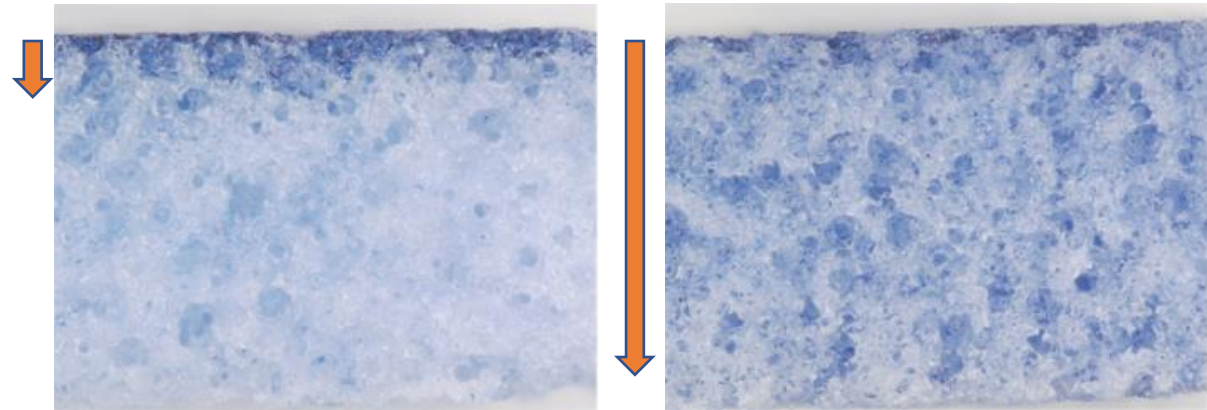
未処理 Plasma処理



細胞侵入性

未処理

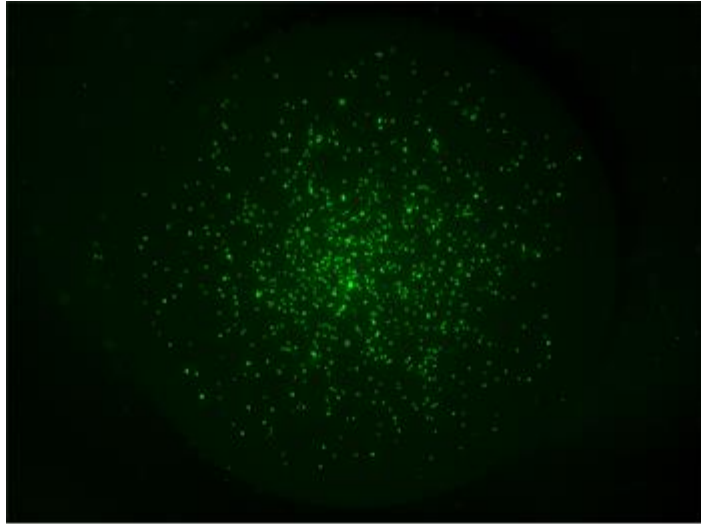
Plasma処理



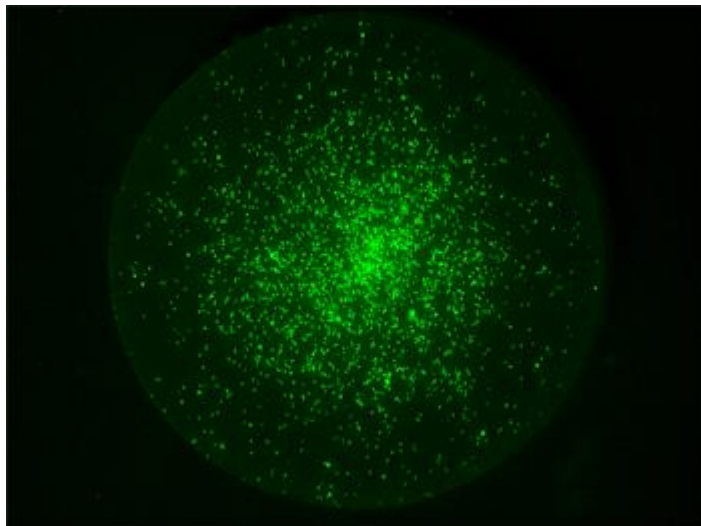
多孔体人工骨に細胞懸濁液を滴下
→30分培養後にcrystal violet染色を実施

細胞接着能の向上

未処理

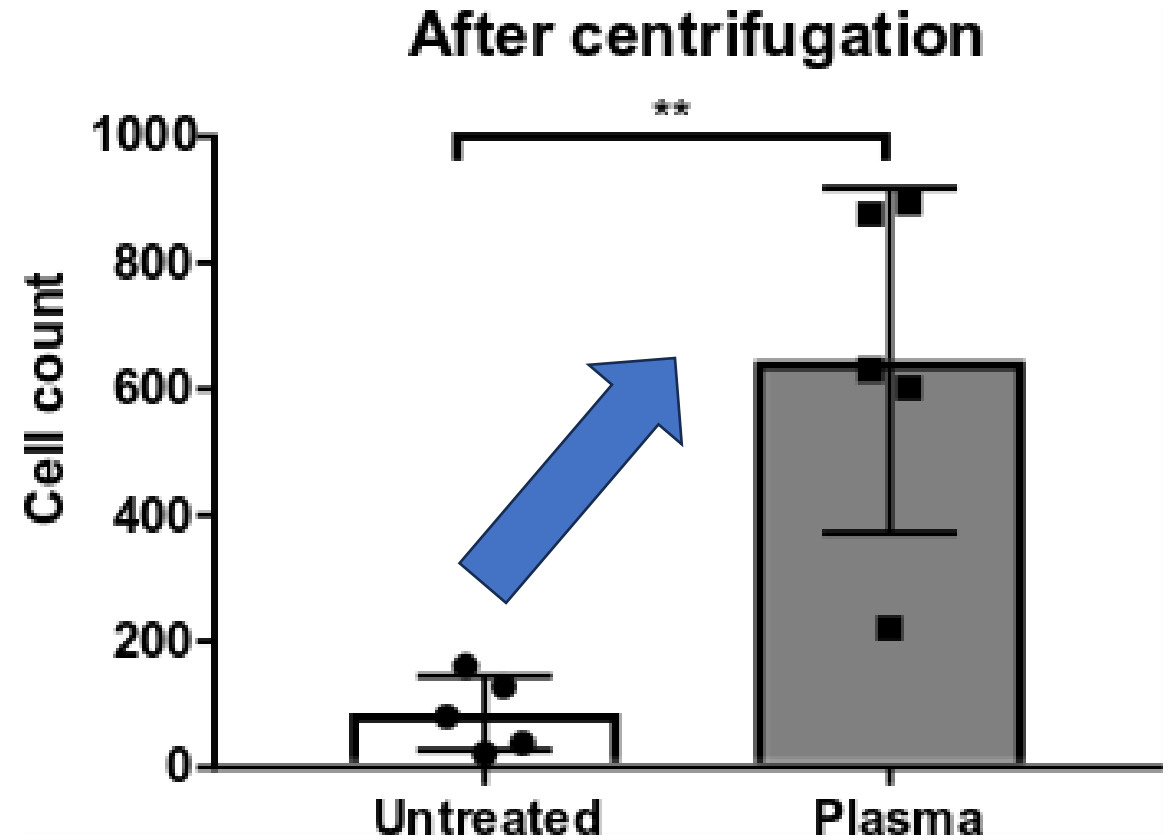


Plasma処理



30分培養後

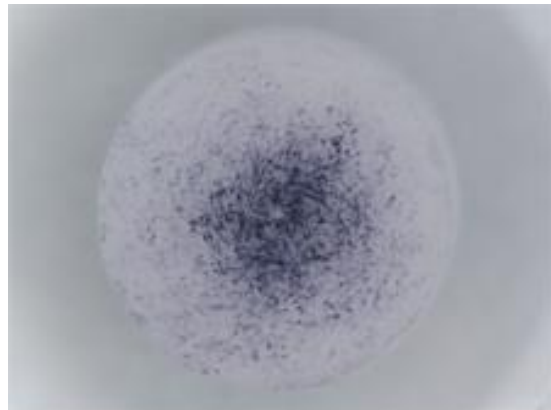
10g 5分遠心分離後の接着細胞数



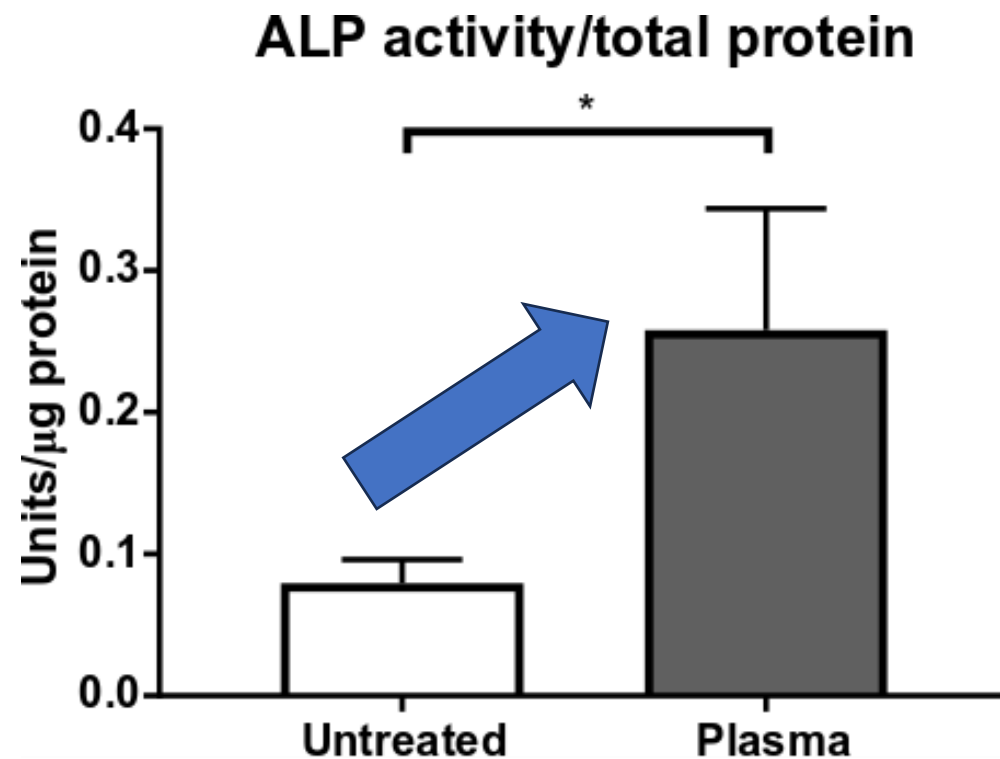
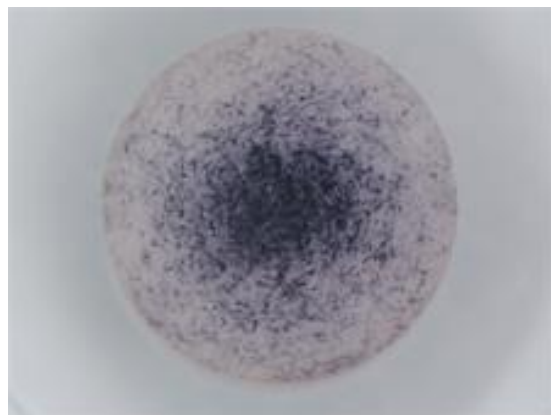
骨芽細胞分化の促進

ALP染色

未処理



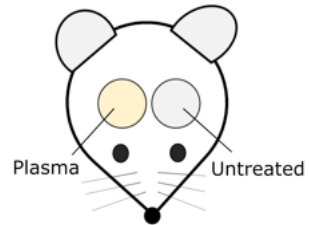
Plasma処理



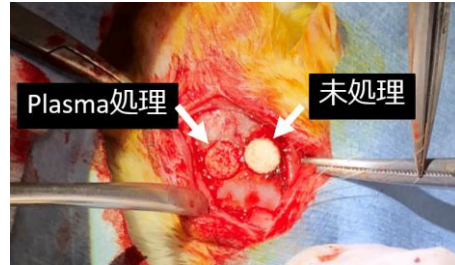
初期培養1日、骨形成分化培地4日培養後

生体内での骨再生促進効果①

ラット頭蓋骨欠損モデル

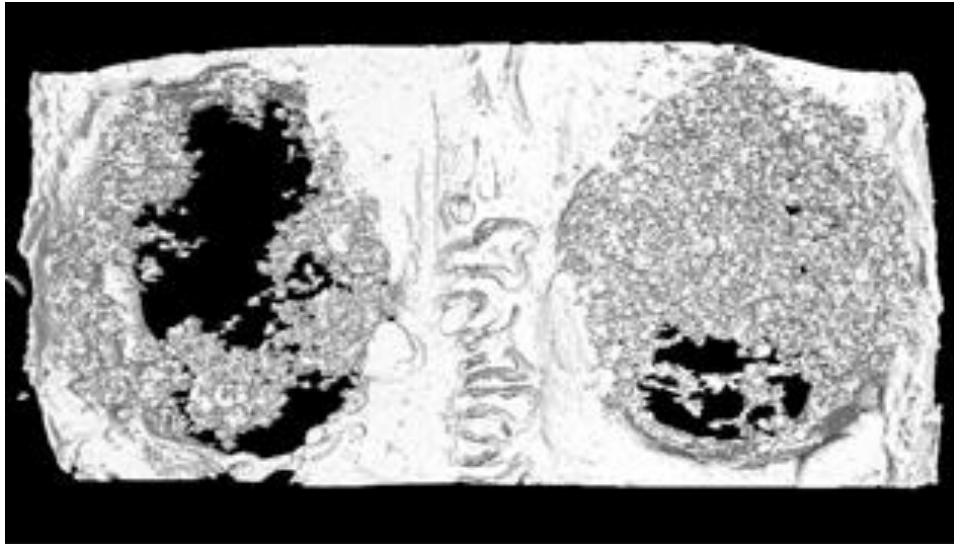


術中写真



移植直後の親水性の違い

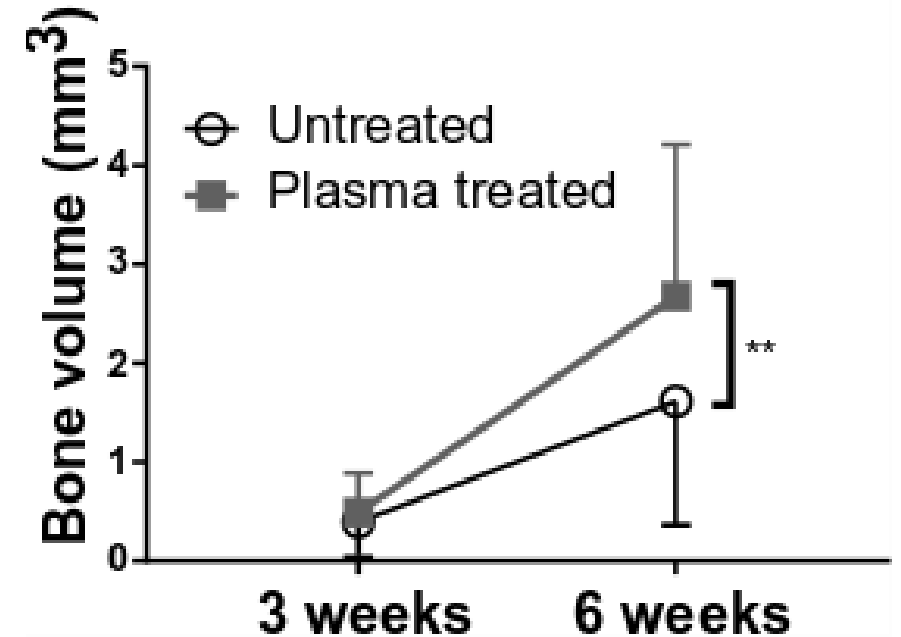
μCT評価（移植後6週）



未処理

Plasma処理

新生骨量の比較

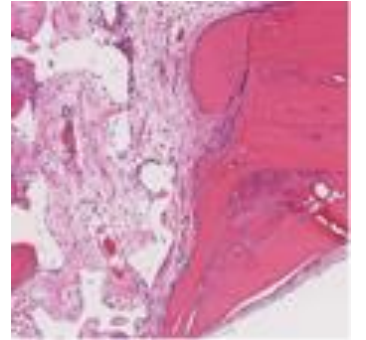
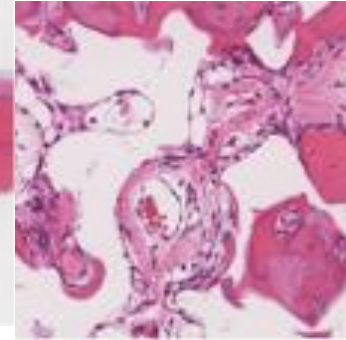
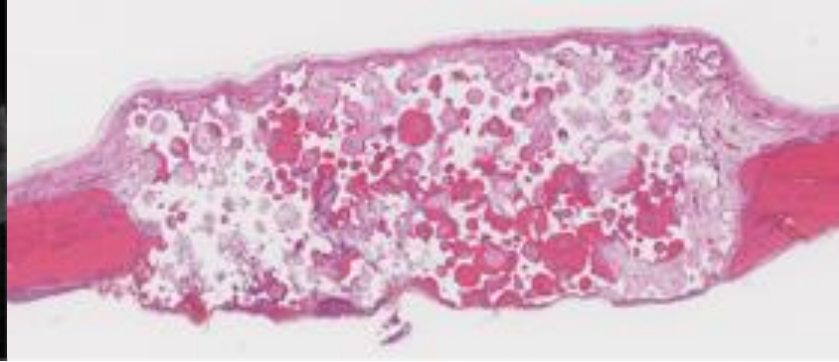
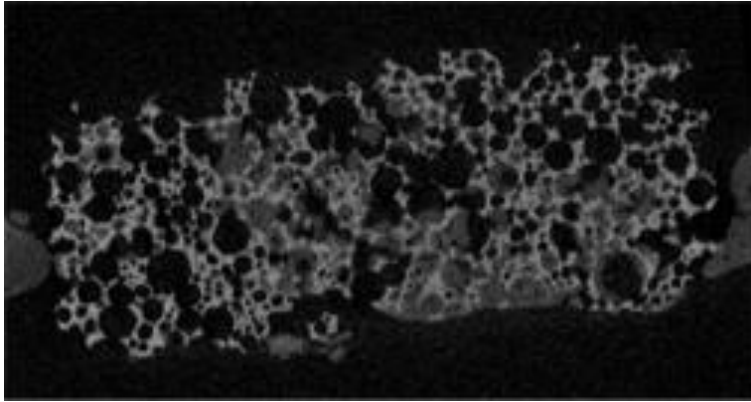


生体内での骨再生促進効果②

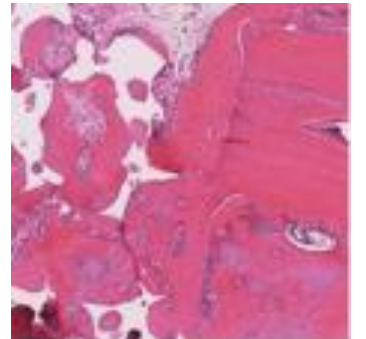
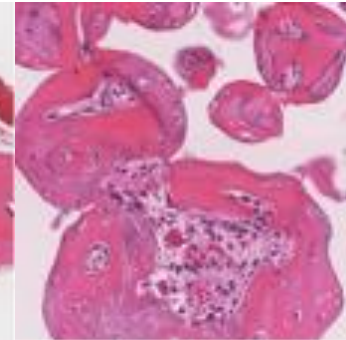
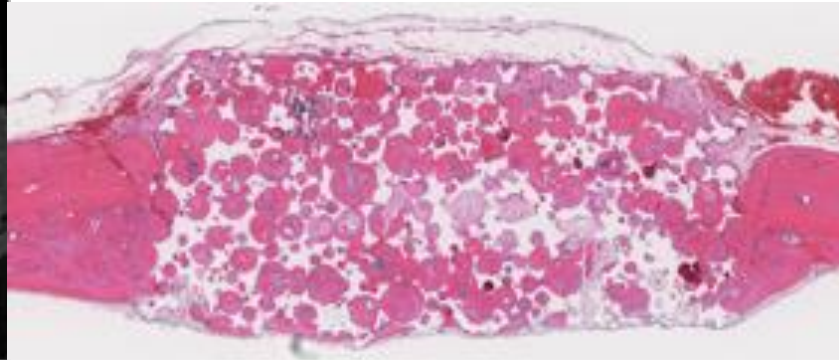
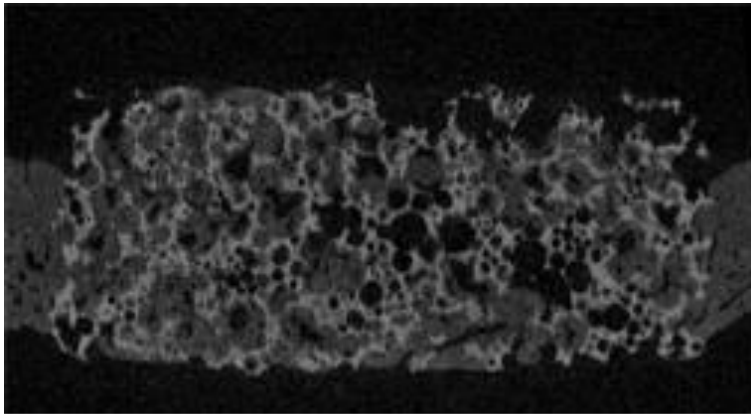
μCT

組織像 (H & E)

未処理



Plasma処理



人工骨中央 ホスト骨との界面

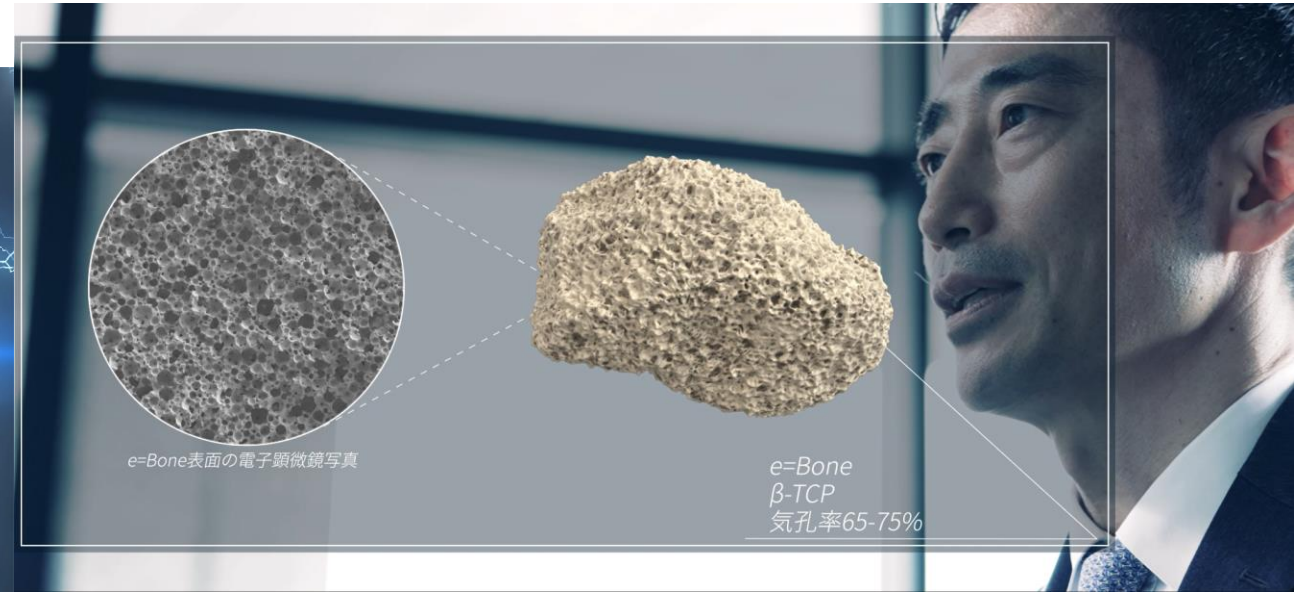
Plasma処理アミン人工骨では、人工骨中央のみならず、ホスト骨との界面部で旺盛な骨形成を認める

本格始動！

- **予算獲得へ** (2018年4月～)
大阪大学 学内グラント Innovation Bridge Grant 獲得
- **事業性を踏まえた材料変更** (2018年3月～)
非吸収性人工骨 (HA) から吸収性人工骨 (β -TCP)へ
- **プラズマ照射装置の開発** (2018年4月～)
大学実験装置→市販品の製造装置の作成・条件設定
- **特許出願準備** (2018年5月～)
- **PMDA開発前相談** (2020年1月)

社会実装へ

- 国内商標取得 (2022年6月)
「e=Bone」
- 国内特許取得 (2022年12月)
- 薬事承認 (2023年1月)
- 国内販売開始 (2023年4月～)



まとめ

- ・低温ガスプラズマ技術を用いることで、多孔体人工骨を内部までアミン基で修飾することに成功した。
- ・アミン修飾人工骨は、親水性・細胞接着・骨芽細胞分化を促進し、生体内で優れた骨再生能を示した。
- ・医工・産学連携による「結束力の強いチーム」が、社会実装への推進力となった。

2024年2月15日～3月13日 革新的医療技術創出拠点
令和5年度成果報告会（ポスター発表）

TRPC3/6を標的とした難治性かつ進行性 腎疾患に対する新規治療薬開発

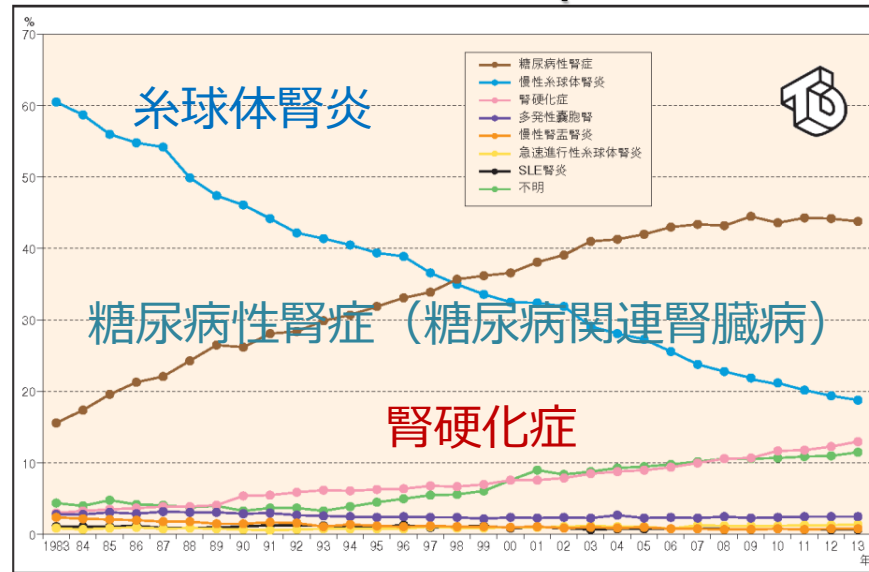


令和5年度AMED
腎疾患実用化研究事業採択

大阪大学大学院医学系研究科
腎臓内科学
山本 毅士

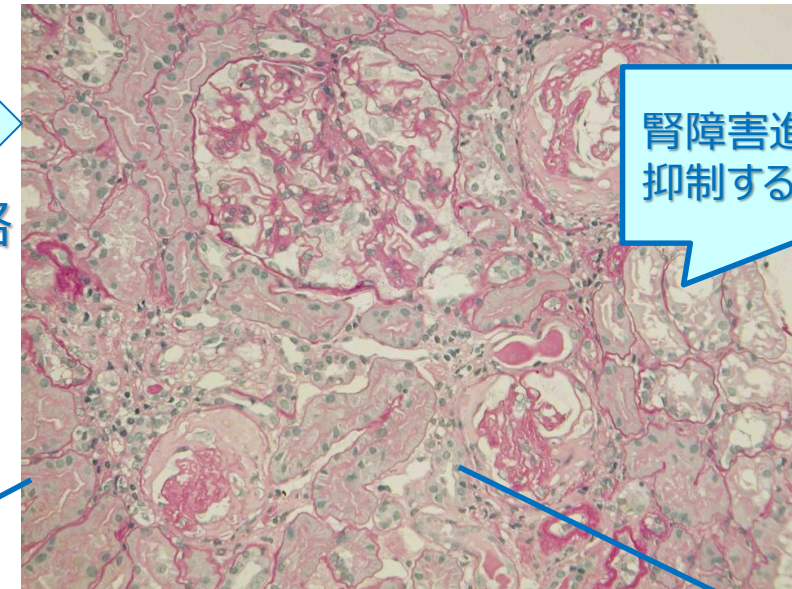
TRPC3/6を標的とした難治性かつ進行性腎疾患に対する新規治療薬開発

新規透析患者割合推移 (透析患者数30万人超)



日本透析医学会 統計調査委員会

腎障害進展因子



腎障害進展を直接に抑制する治療はない

共通経路

尿細管間質障害・炎症

TGF- β 発現

線維化

TRPC3/6阻害薬

糸球体硬化
間質線維化

リソソーム機能障害による
オートファジー不全

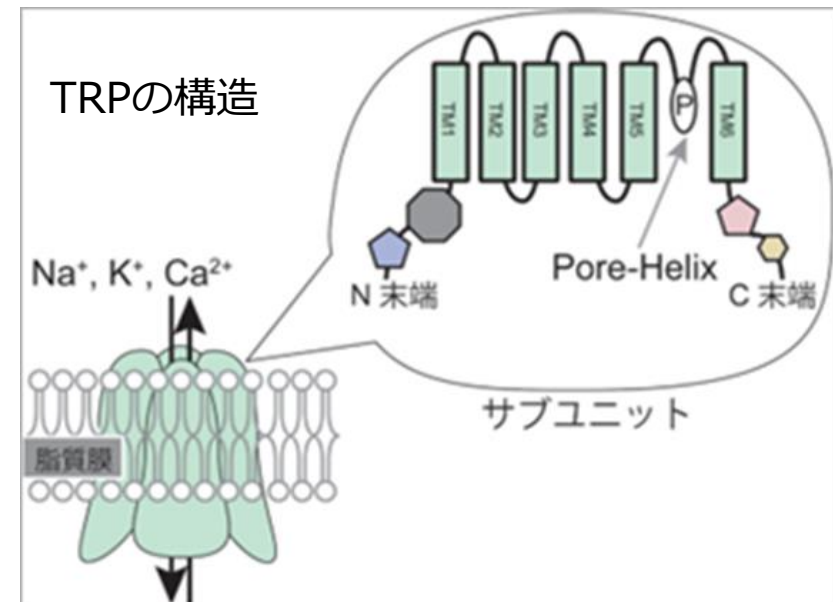
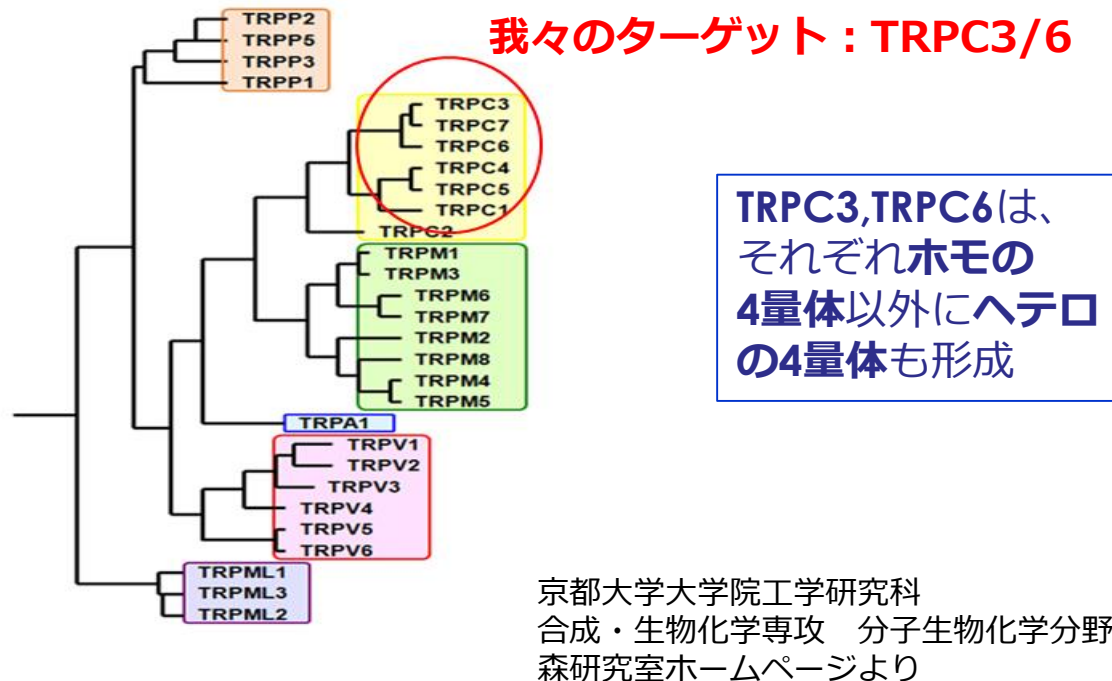
創薬ターゲット
TRPC3/6阻害薬

トリップ (TRP; Transient Receptor Potential) チャネル

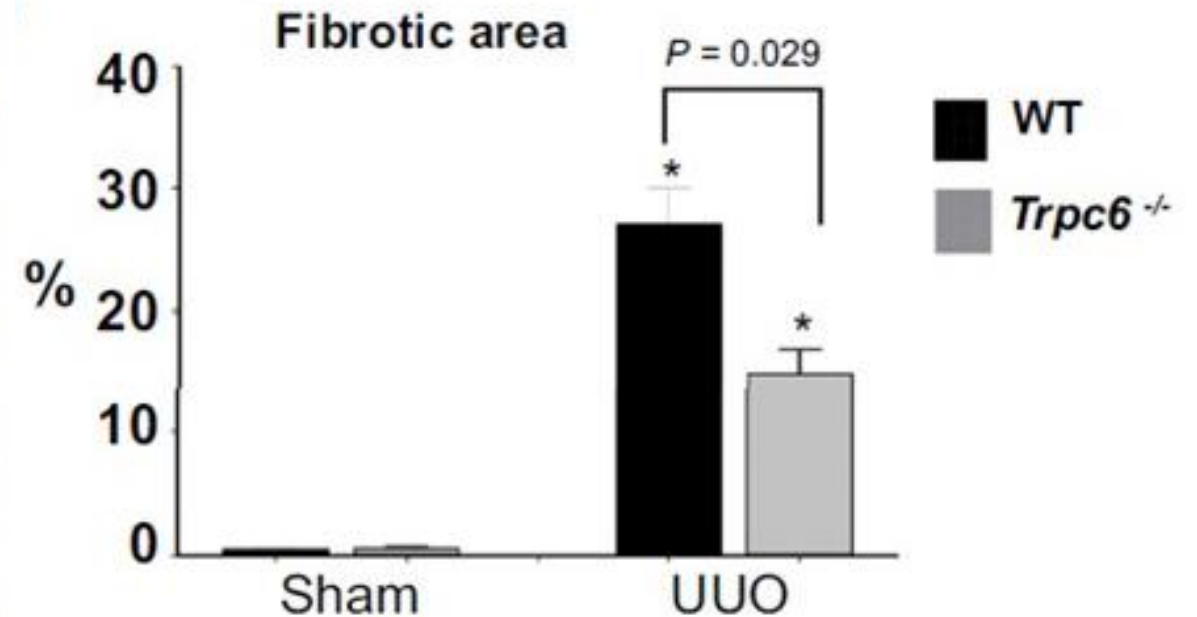
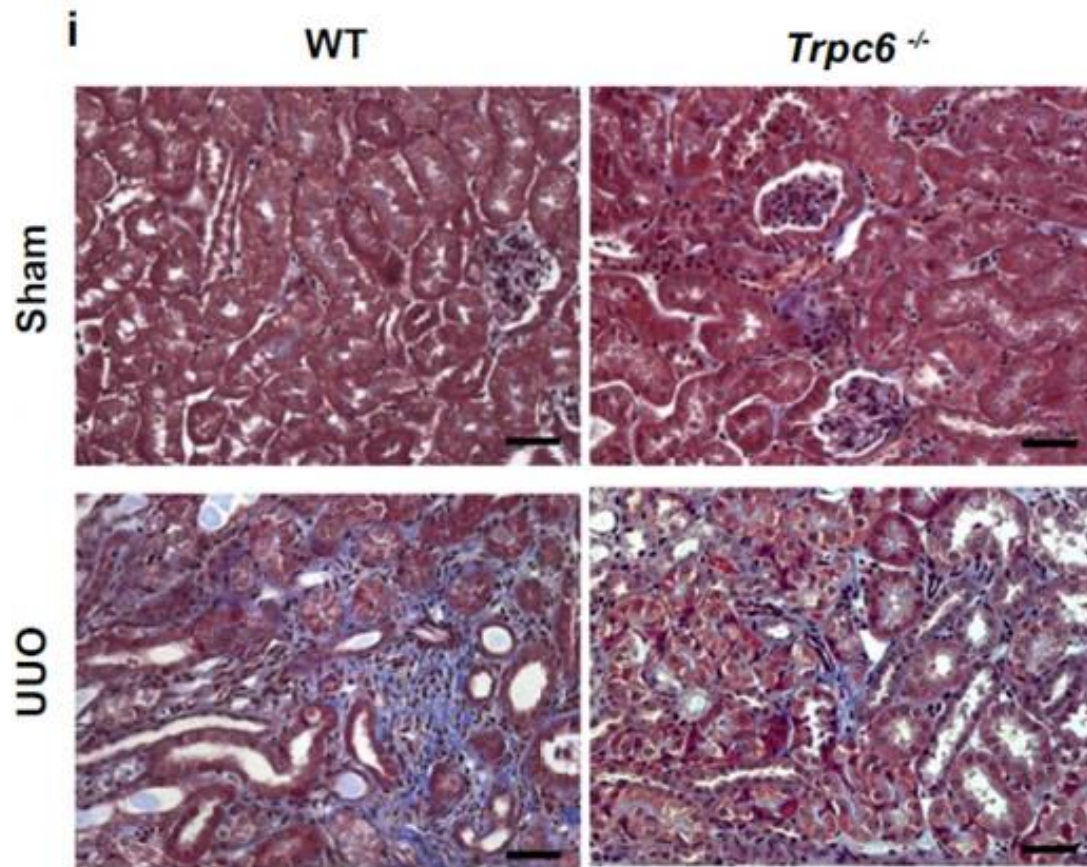
TRPチャネルとは

- 脂質膜上に存在する 膜タンパク質
- 4量体を形成し Na やCa イオンを透過させる非選択的なカチオンチャネルとして機能
- TRPチャネルは莫大な機能的多様性を持つスーパーファミリーを形成
- 温度変化、痛み、化学刺激、pH変化等の細胞外の種々のシグナルを検出するセンサー

2021年ノーベル医学生理学賞 受賞

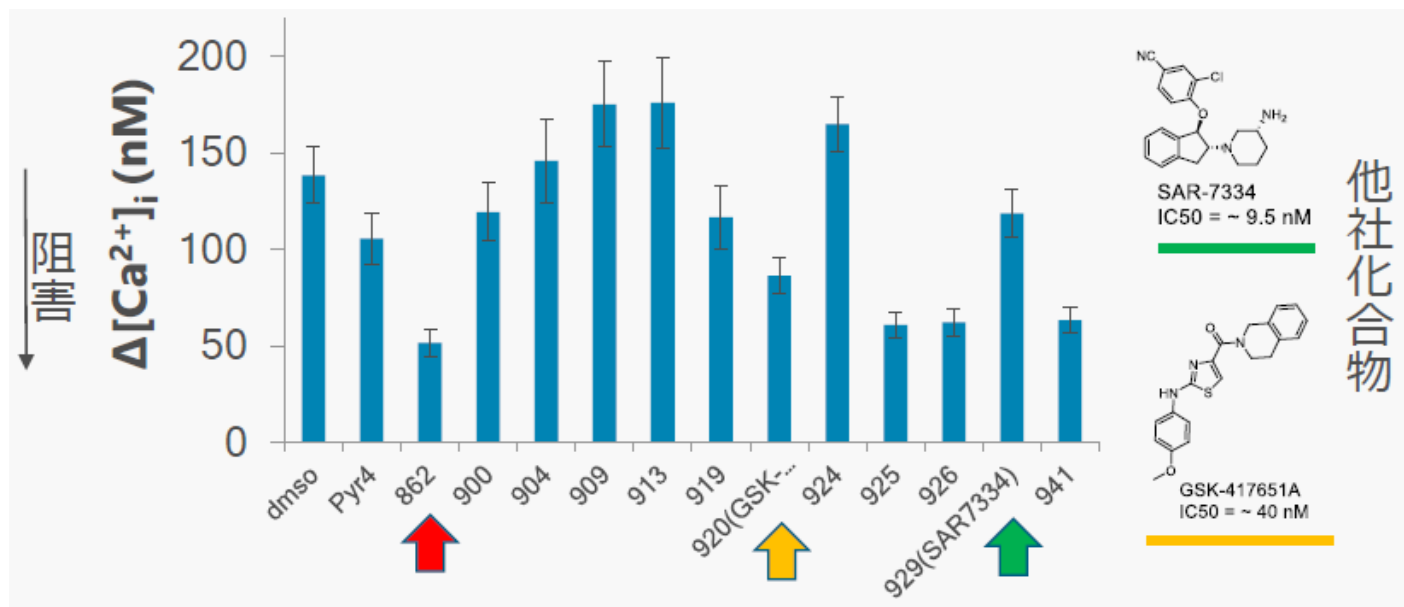


TRPC6 KOでは腎線維化が抑制される



Kidney International 2017 91, 830–841

L862 : TRPC3/6に対する阻害活性

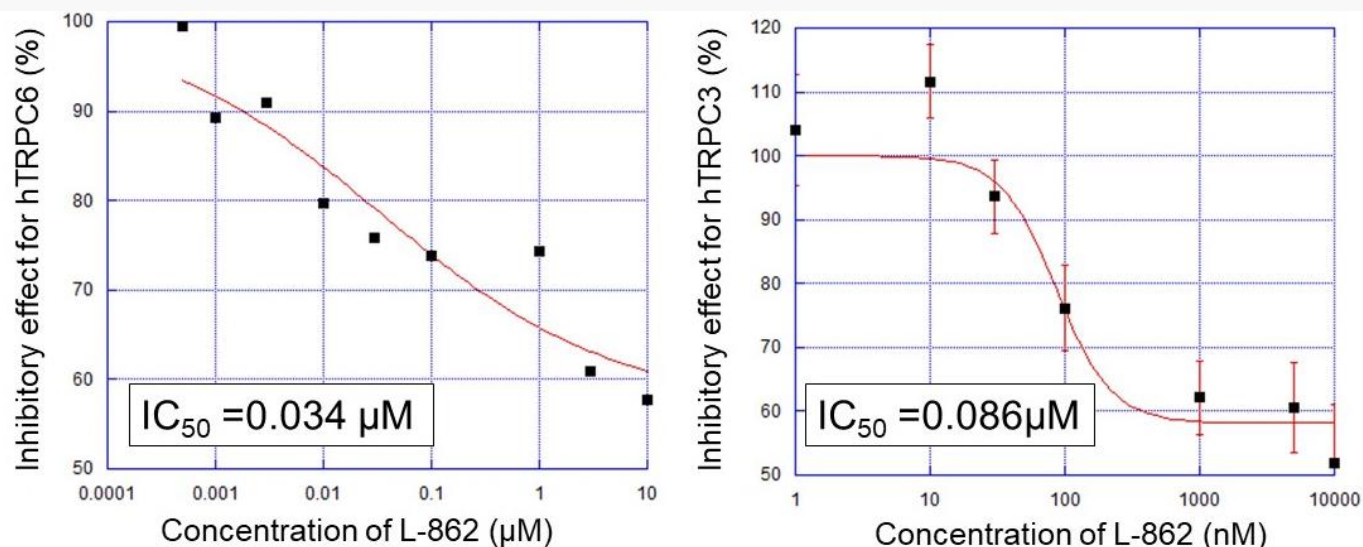


**L862の日本・米国
での特許は取得済み**

L862は優れた物性、薬物動態、毒性試験の結果が得られている。

L862は他社化合物よりも強い阻害活性を示した。

L862はTRPC3/6チャネルのカルシウム透過を濃度依存的に阻害した。

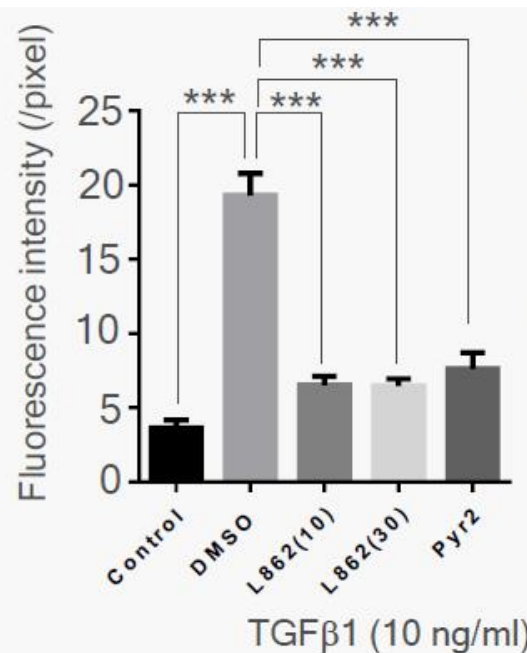
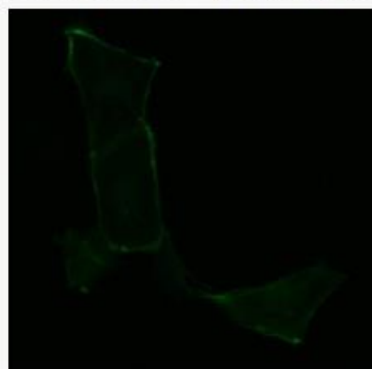


✓ 大阪大学薬学研究科 永田龍ら (未発表)

L862は線維化抑制作用をもつ (in vitro)

図3

Vehicle (PBS)
Control: TGF- β 1 添加なし

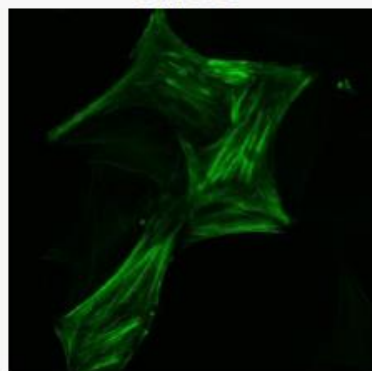


- 細胞をTGF- β 1処理し、線維化を誘導。L-862の線維化阻害作用を測定。
- 線維化は、 α -SMA (平滑筋のアクチン) を蛍光染色して観察

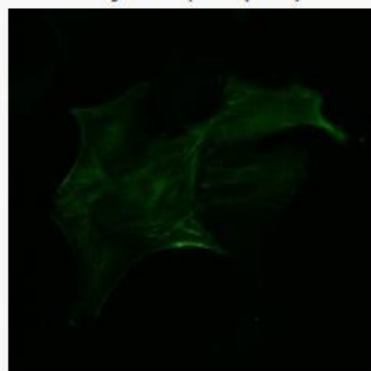
*** P<0.001
n=30 cells each

マウス皮膚線維芽細胞

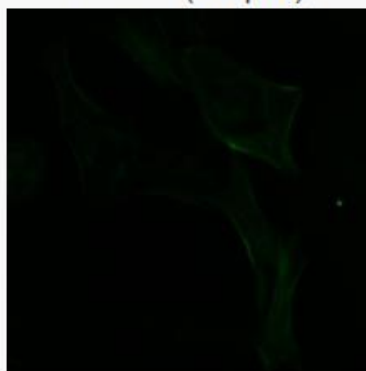
DMSO



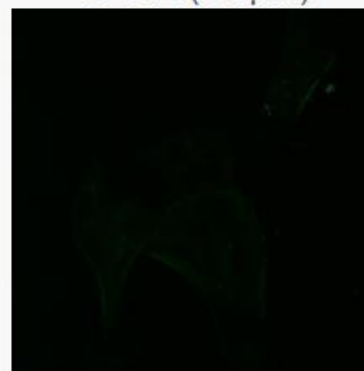
Pyr-2 (10 μ M)



L-862 (10 μ M)



L-862 (30 μ M)



α -SMA

- ✓ 大阪大学 永田龍
- ✓ 九州大学 西田基宏ら
(未発表)

本研究の目的：種々の疾患モデルマウスや培養細胞を用いた L862の有効性検討とメカニズム解明

placebo



L862



placebo



L862



通常食

疾患モデル

L862は経口薬



PAN腎症モデル

- 蛋白尿
- 組織学的検討
- メカニズム解明
 - ✓ CDI機構
 - ✓ Ca動態

シスプラチン腎症モデル

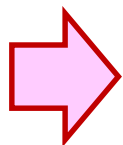
- 組織学的検討
 - ✓ CKDへの移行
- メカニズム解明
 - ✓ DNA損傷
 - ✓ オートファジー改善

病態解明研究

- TRPC3/6とオートファジー（脂質代謝・脂肪滴）に着目した病態・機序解明

糖尿病関連腎臓病モデル

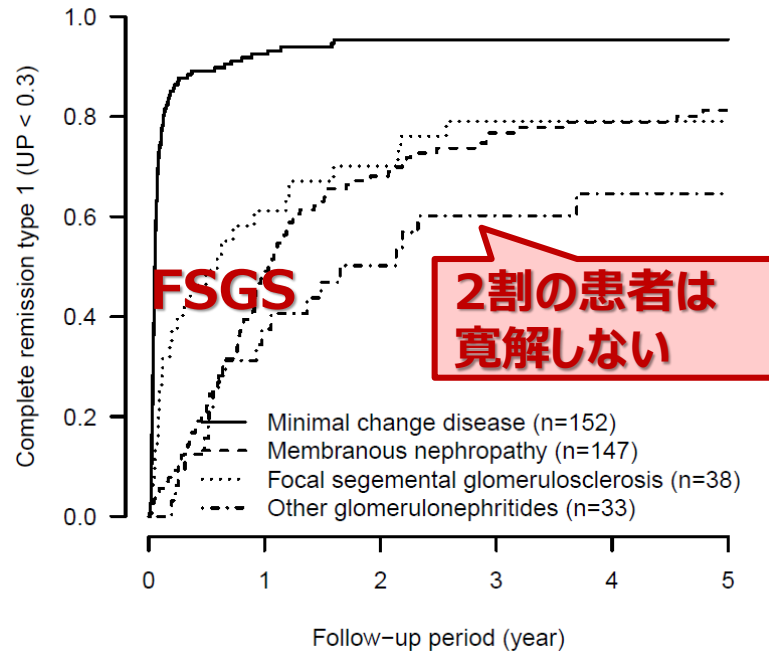
- 蛋白尿
- 組織学的検討
- メカニズム解明
 - ✓ 尿細管間質線維化
 - ✓ オートファジー改善



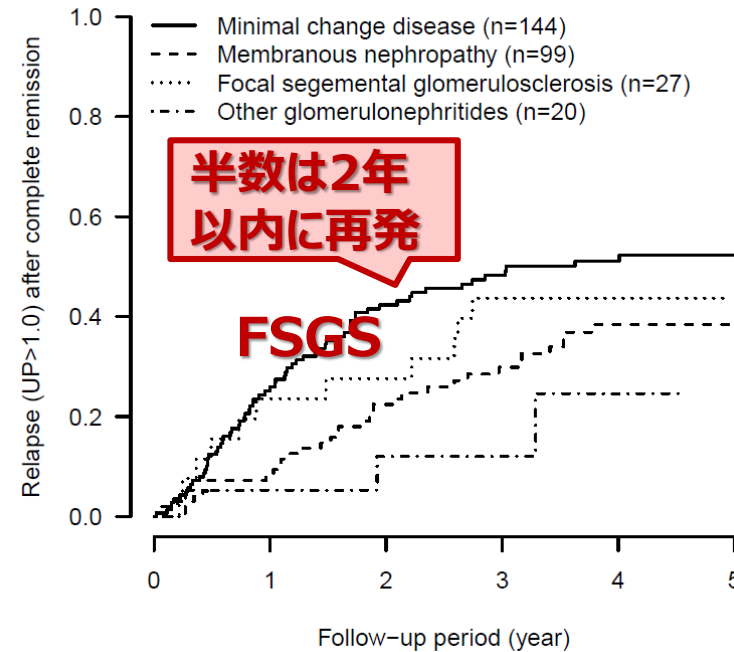
薬理試験、薬物動態試験、毒性試験は施行済み
first in human試験への課題はみられていない
TRPC3/6阻害剤L862のヒトへの臨床応用を目指す

ポドサイトTRPC3/6を標的とした新規治療薬開発

ネフローゼ症候群の寛解



ネフローゼ症候群の寛解後再発



ヒト腎疾患（特にFSGS）におけるポドサイトTRPC6の病的意義が古くから報告されている

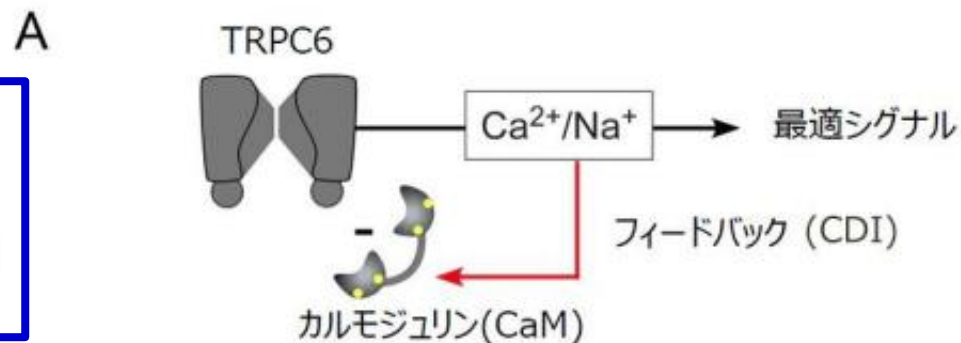
Science. 2005
Nat Genet. 2005

- ➡
- ・半数の患者はステロイド治療の長期依存型
 - ・ステロイドを含む既存治療が無効の症例も多数存在する

➡ **病態に基づいた新規治療薬が求められる**

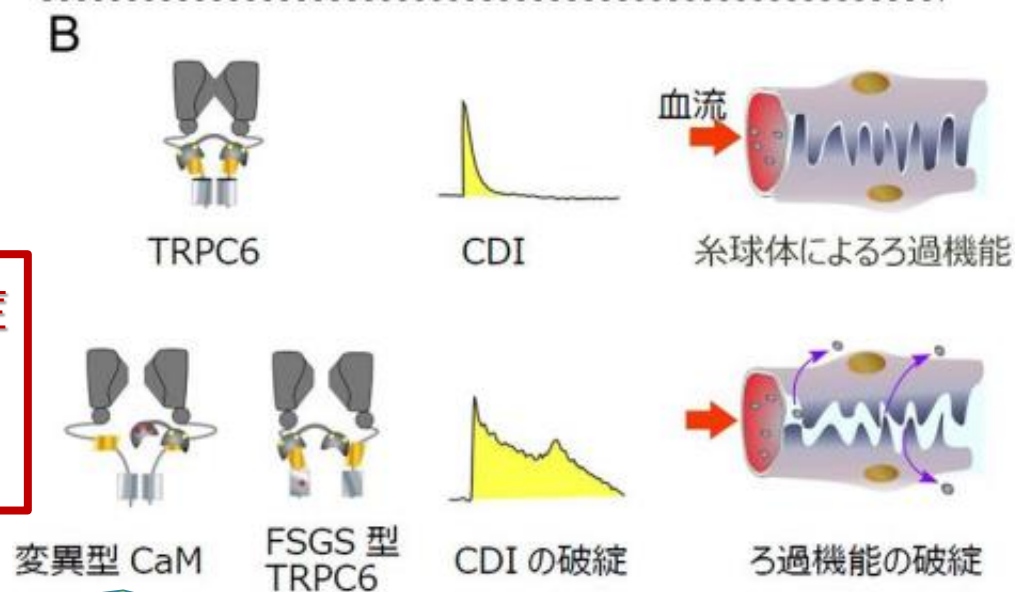
TRPC6の負のフィードバック制御(CDI)の破綻がFSGSの要因となる

Ca²⁺-依存的な不活性化
(Ca²⁺-dependent
inactivation : CDI) の概念図



CDIの破綻により、FSGSが発症する

TRPC6
活性亢進

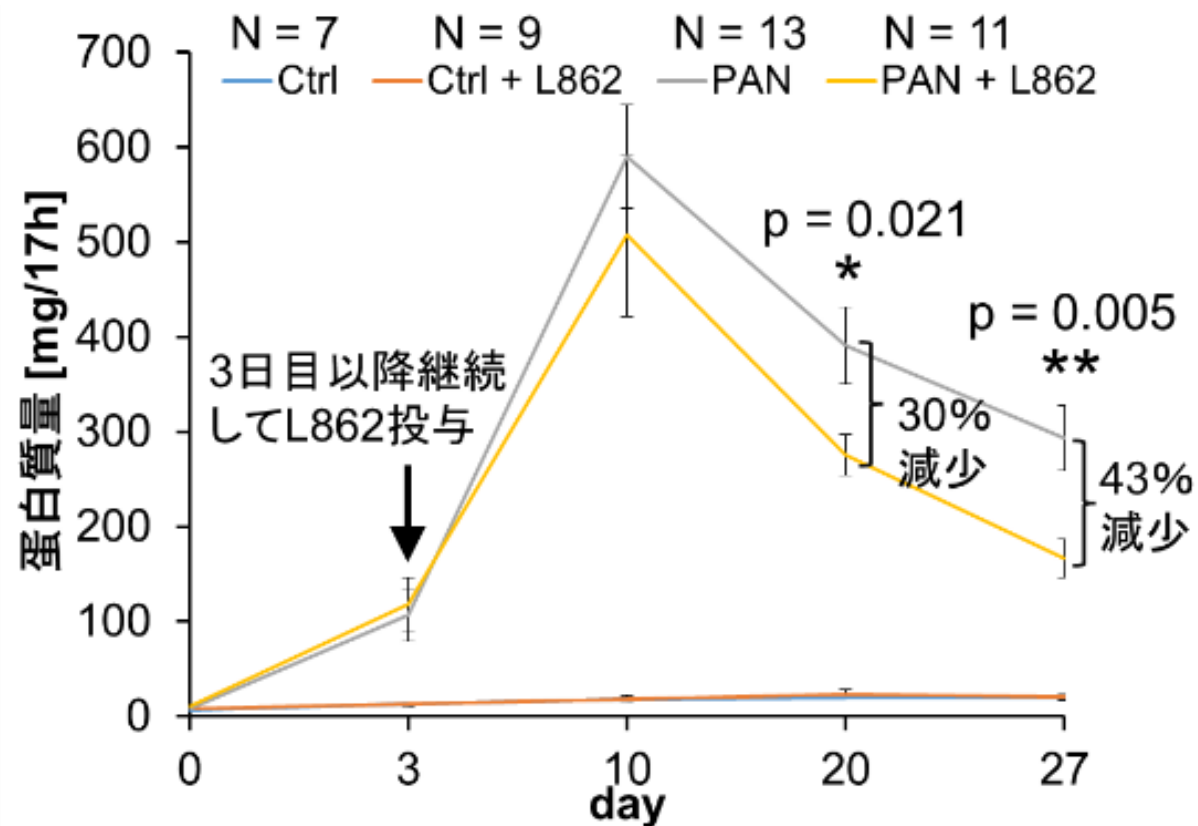


Mori, Sakaguchi et al.
JASN 2019 30(9):1587-1603

TRPC6のみを阻害した場合にはTRPC3が代償的に働き、阻害効果が減弱する可能性がある。TRPC6とTRPC3のdualの阻害がより効果的と考えられる。

MCNS/FSGSモデル(PAN腎症)に対するL862の効果

尿蛋白排泄量の推移



L862 (10mg/kg) は尿中タンパク排泄を有意に抑制した。

✓ 産業医大 森誠之・坂口怜子ら（未発表）

シスプラチン腎症（AKI, AKI to CKD）に対するL862の効果

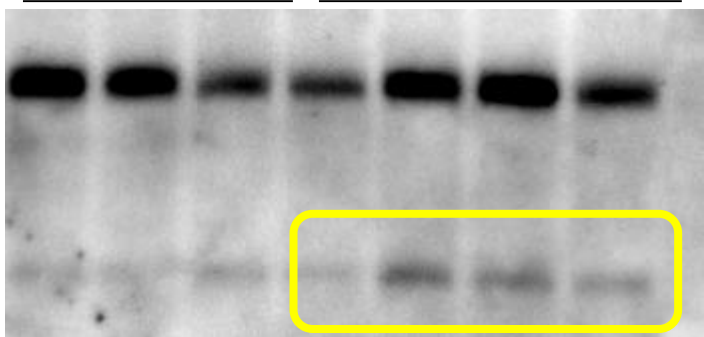
AKI

Cisplatin

Cisplatin
L-862

①

immature
Cathepsin D



Mature
Cathepsin D



リソソーム機
能改善

②

オートファジー
機能改善



L862

✓ 山本・余西・猪阪
(未発表)

③



線維化抑制

AKI to CKD

AKI

PAS染色

p53染色

p62染色

②

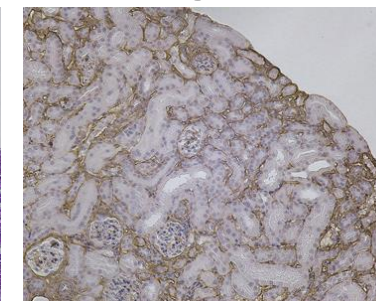
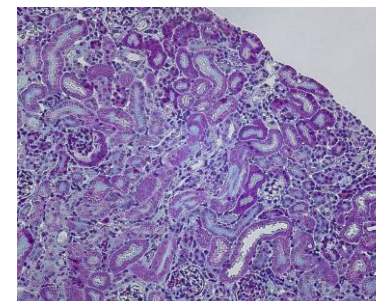
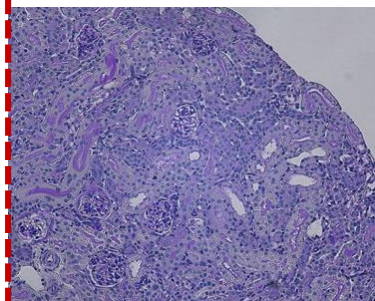
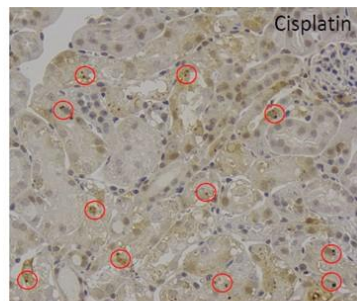
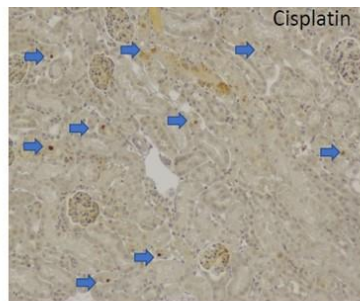
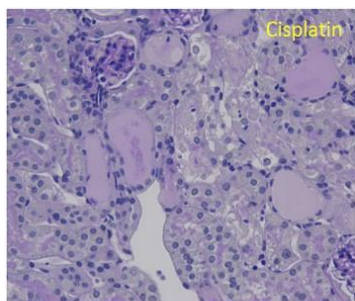
③

PAS染色

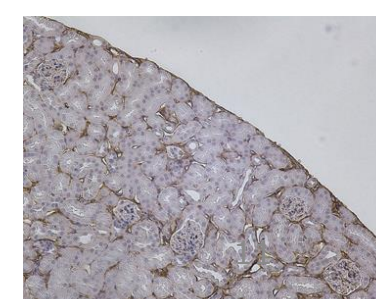
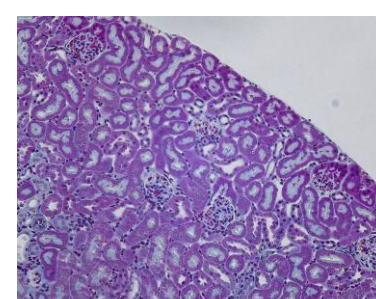
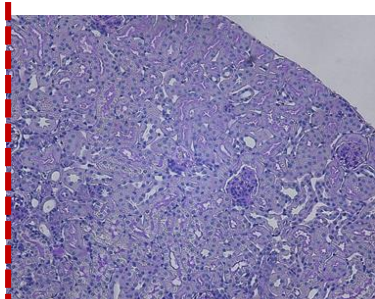
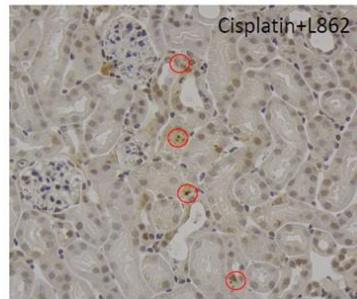
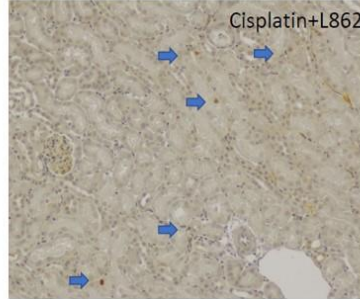
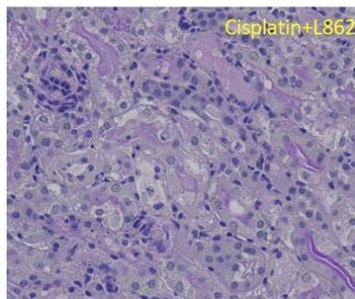
MT染色

Collagen I

Cis

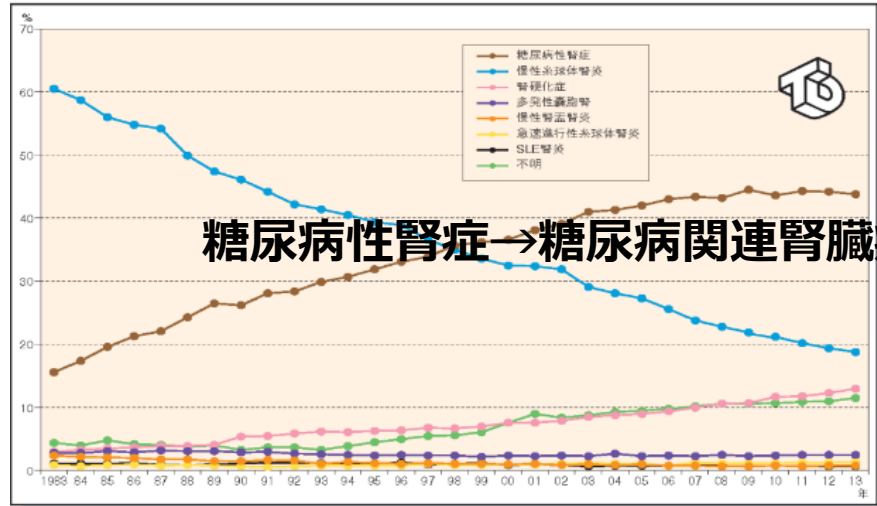


Cis+
L862



DKDに対するL862有効性の検証

新規透析患者割合推移

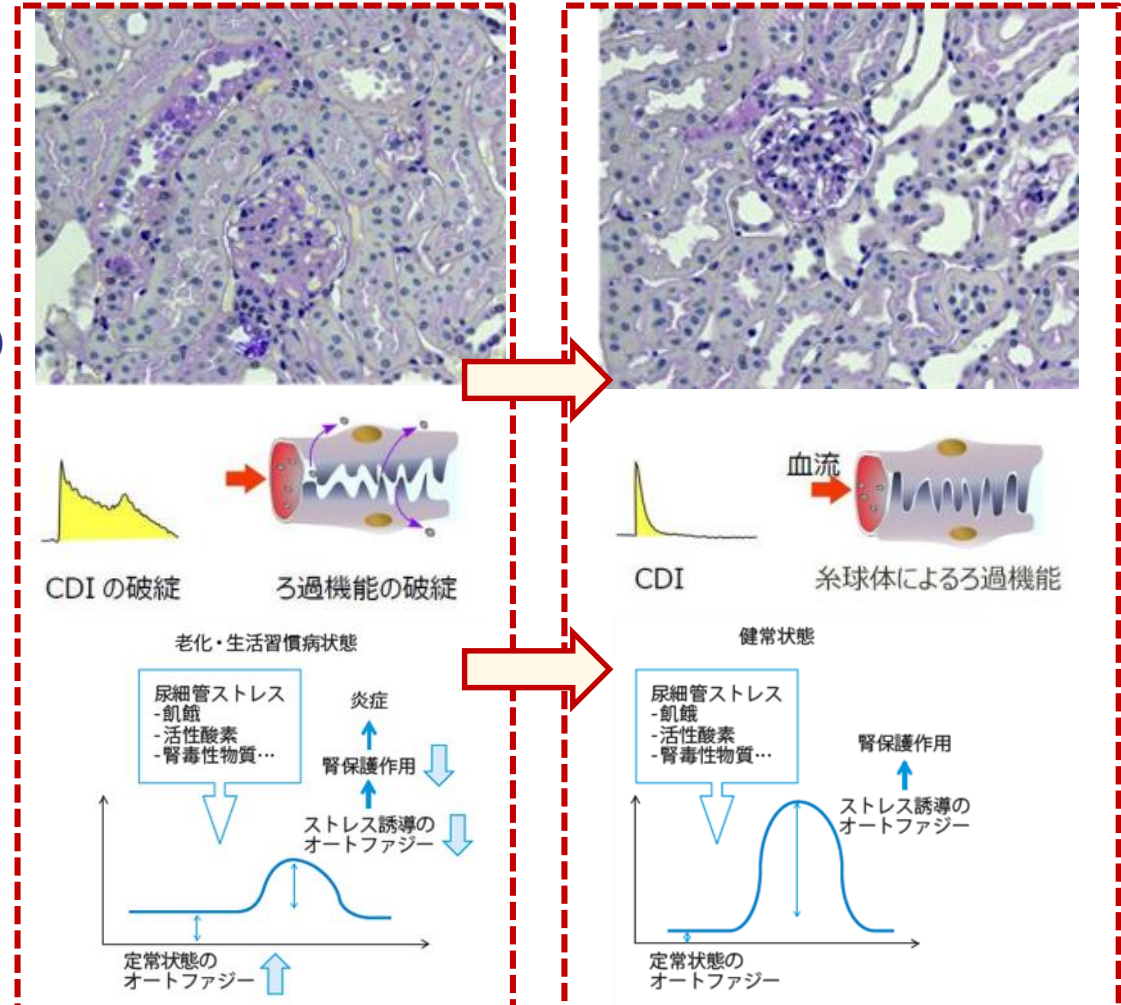


- DNからDKDの概念へ
(糸球体病変だけでなく尿細管間質病変も重要)
- RAS阻害, SGLT2阻害薬の主要な機序は、糸球体過剰濾過是正であり、根本的治療ではない。
- RAS阻害, SGLT2阻害薬でも腎機能低下を抑制できない難治/進行例に対して、ポドサイトや傷害尿細管の修復が根本的治療につながる可能性がある。

- ✓ 尿蛋白・糸球体病変
 - ✓ 尿細管障害
- L862** → ポドサイト・傷害尿細管・炎症の改善

db/db

山本毅士
中村隼
猪阪善隆
(未発表)



L862による腎疾患対策研究：実施体制

大阪大学大学院医学系研究科

山本毅士、中村隼、河合秀亮、猪阪善隆

大阪大学大学院薬学研究科

永田 龍

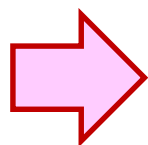
産業医科大学

森 誠之、坂口怜子、岡田 亮

大阪大学腎臓内科
オートファジーグループのメンバーも
サポート



山本



尿蛋白抑制と尿細管オートファジー改善を介した腎保護
実現に道筋をつけ、ヒト臨床適応を目指す