

# ■ 岡山大学／岡山大学病院

タイトル	発表者	ページ数
岡山大学が描く未来 ～革新的医療技術創出拠点 岡山大学病院～	菊池 崇	2
ヒト炭酸脱水酵素I(hCAI)の経口投与による潰瘍性大腸炎に対する 新規免疫治療法の開発	日浅 陽一	16

岡山大学拠点SEEDS

革新的医療技術創出拠点

# 岡山大学が描く未来

革新的医療技術創出拠点

岡山大学病院



OKAYAMA  
UNIVERSITY

## 理 念

高度な医療をやさしく提供し、  
優れた医療人を育て、  
社会・地域の持続的な健康増進に貢献します



## 基本方針

- ・先進的開発を行い、国際的に最高水準の医療環境を提供します
- ・全ての職員が高い倫理観を持って行動し、患者さんの尊厳を大切にします
- ・医療人として豊かな人間性をはぐくみ、科学的な思考能力を養います

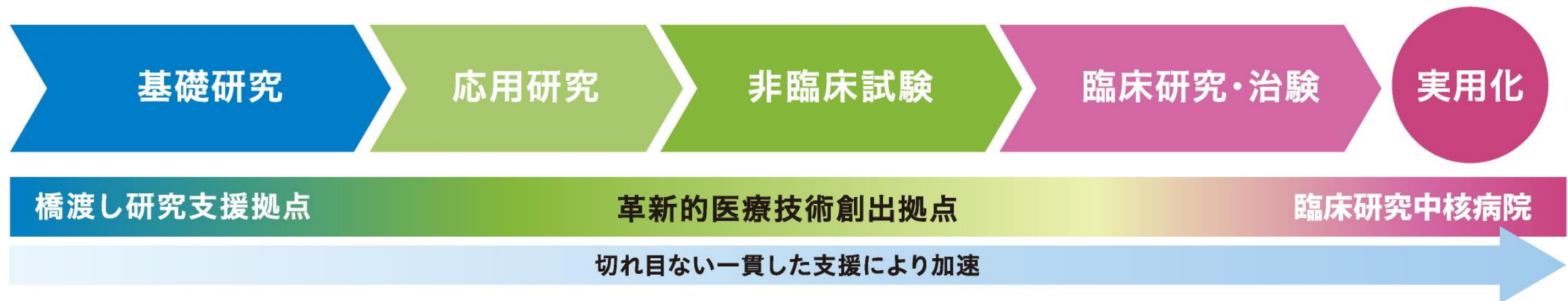
# 岡山大学拠点に関するこれまでの歩み

- 2011 ・おokayamaメディカルイノベーションセンター(OMIC)を設立
- 2013 ・研究大学強化促進事業に採択
- 2014 ・橋渡し研究加速ネットワークプログラムに採択  
・国産医療機器創出促進基盤整備等事業に採択
- 2015 ・岡山大学病院バイオバンクを設立
- 2017 ・医療法上の臨床研究中核病院に承認  
・橋渡し研究戦略的推進プログラムに採択  
・CMA-Okayama(岡山医療連携推進協議会)を設置
- 2018 ・がんゲノム医療中核拠点病院に選定  
・中国・四国TR連絡会を設置
- 2021 ・医療系オープンイノベーション・プログラム「BIZEN」が本格稼働  
・橋渡し研究支援機関に認定

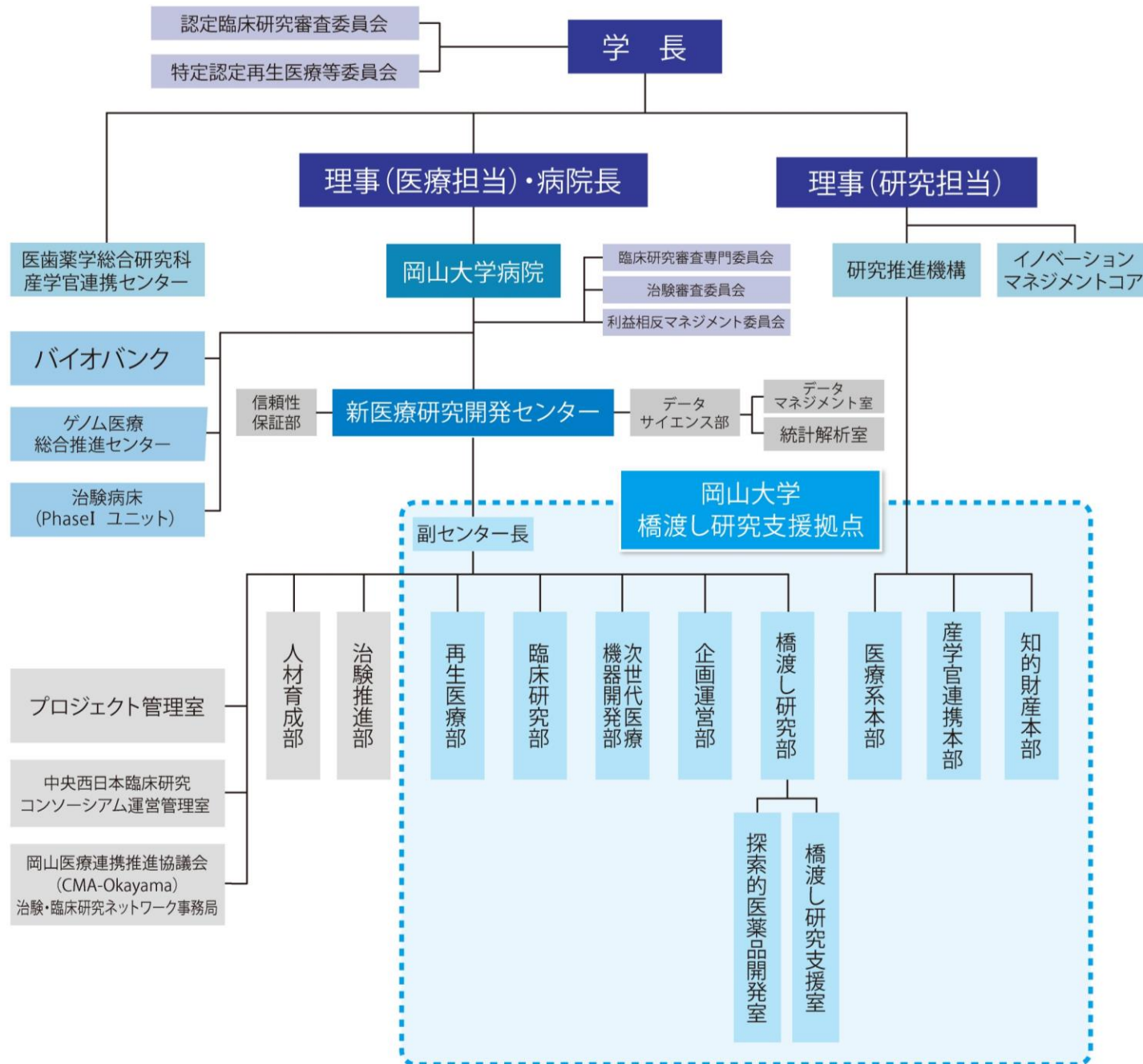
# 研究成果を社会に届ける革新的医療技術創出拠点

橋渡し・臨床研究基盤を強化・充実化し、シーズ開発及び実用化を推進することを目的に、文部科学省の「橋渡し研究プログラム」と厚生労働省の「医療技術実用化総合促進事業」の両事業の一体的支援により質の高い臨床研究・治験を実施する体制の整備に取り組んでいます。

岡山大学が中国・四国地域 **唯一の拠点** として支援



# 岡山大学橋渡し研究支援拠点の体制

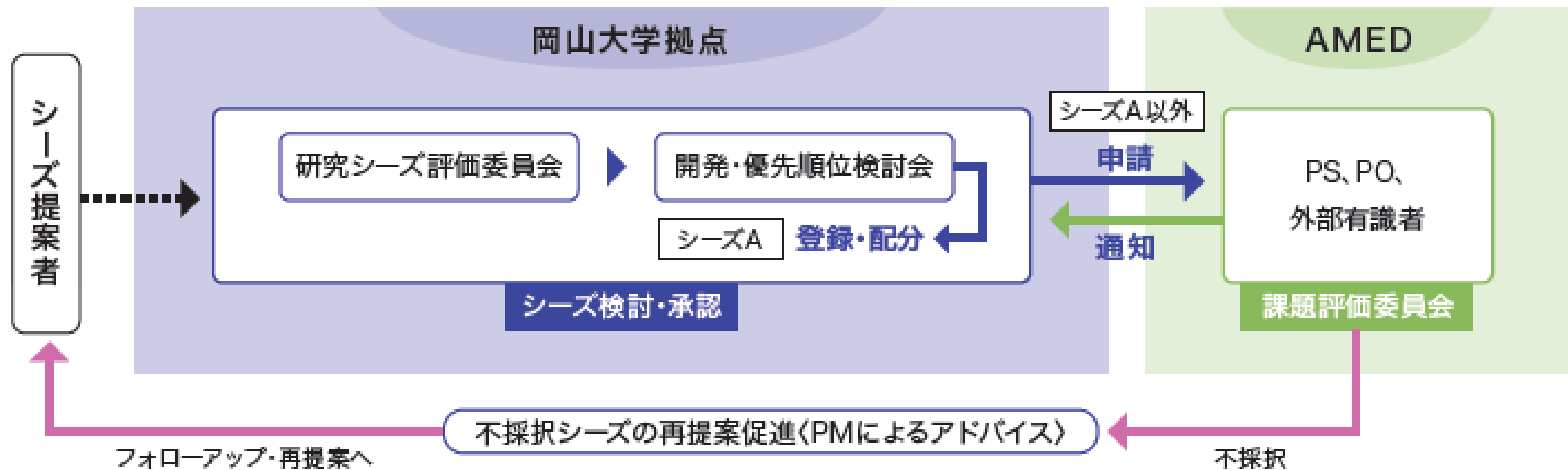


岡山大学では、開発シーズをいち早く現場に届けるため、大学全体で一貫通貫の支援体制を構築しています。

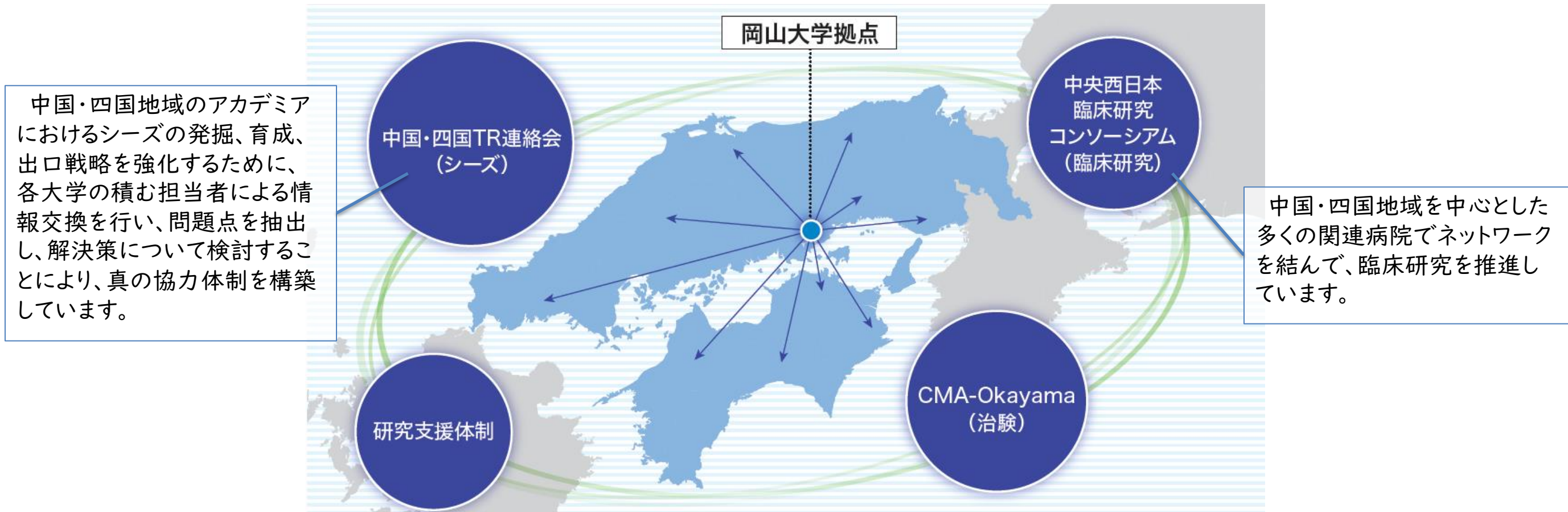
橋渡し研究支援拠点は、「岡山大学病院」と全学の研究支援部門である「研究推進機構」の部門を機能統合する形で形成しています。

# シーズ提案から研究費支援決定までの流れ<橋渡し研究>

新しいアイデアから社会的意義のある新たな価値を創造し、社会的に大きな変化をもたらすイノベーションの実現はアカデミアの重要な使命です。研究者同士の連携構築、領域を超えた交流、研究の高度化などを支援・推進しながら、実用化へとつなげています。



中国・四国のアカデミアや病院などとのネットワークを構築し、シーズ発掘から産業創出実用化までシームレスに推進しています。





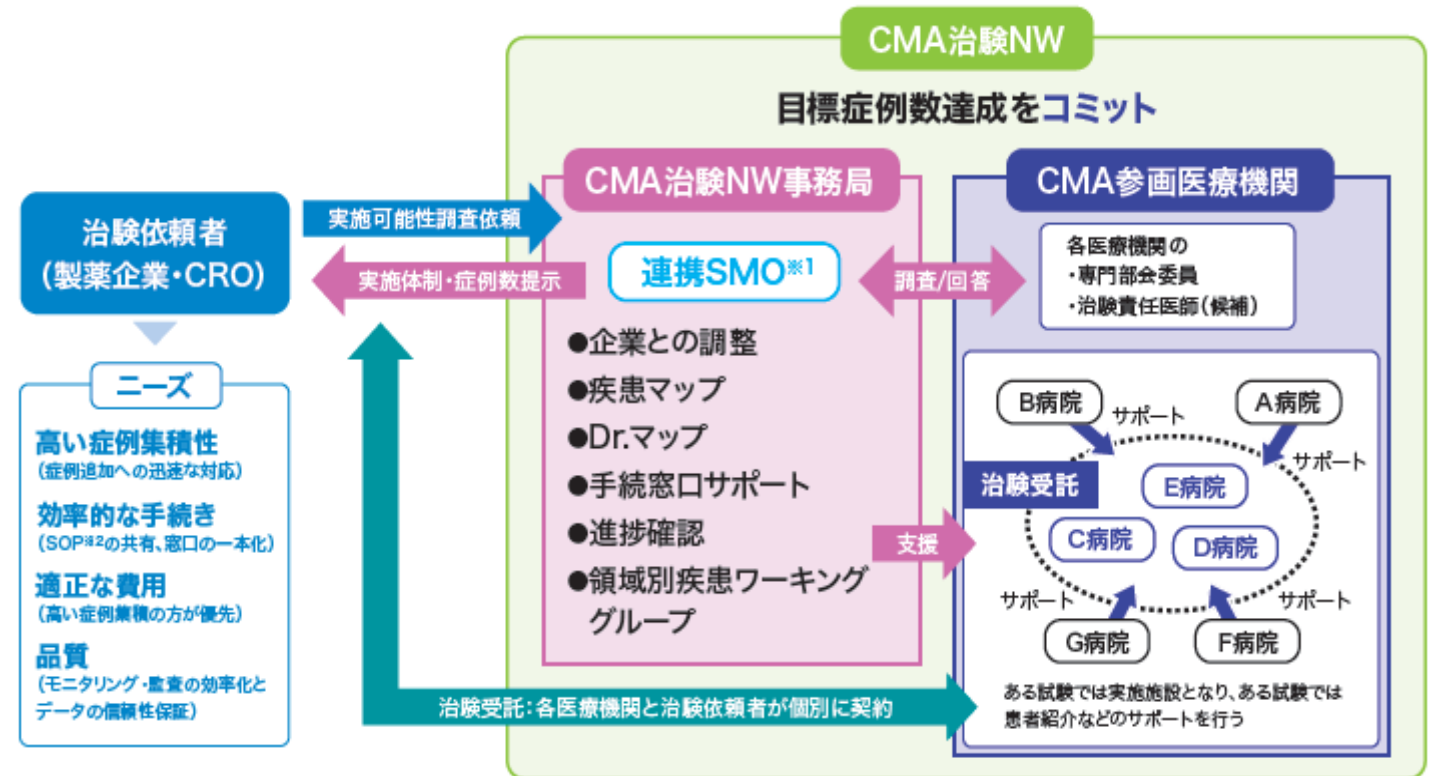


- 中国・四国地方の基幹病院などのネットワークを活用、産業創出実用化までシームレスに推進
  - **基幹病院58施設**（中国・四国地方と兵庫県西部）でコンソーシアムを結成、約2万2千床の「**メガホスピタル（巨大病院）**」体制を構築。
  - スケールメリットを生かし、新たな治療法、薬剤の研究・開発に取り組む。
- 有望なシーズ探索から企業連携・薬事承認申請を実現
  - 中央西日本臨床研究コンソーシアムのネットワーク構築により有望なシーズを汲み上げ、研究者と共に出口を見据えた闘発戦略を行ないます。
  - **マルチPI型ネットワーク**の採用や、**ARO機能の積極的な活用**により、開発早期からの製薬企業、医療機器メーカーなどの**ビジネスマッチング**をおこない、市場展開のための**ライセンスアウト**を積極的に促進していきます。
- 国際水準の臨床研究メガホスピタル化を目指して
  - 倫理審査体制強化のため、中央IRBとしての臨床研究審査委員会、治験審査委員会を設置。
  - **外部審査委員**の積極的な登用、審査委員のe-ラーニング必修化など効率的かつ質の高い倫理査体制の構築。
  - 発展性・拡張性の高い**クラウド型EDC（症例収集システム）**の導入や岡山県**広域医療ネットワークシステム**を利用した疾患別データ収集技術の拡大など、ICH-GCPに準拠したデータベース管理と効率化。
  - 薬事申請に向けて、**PMDA審査経験者**や**FDA研修修了者**による教育プログラム整備、e-ラーニングやを通じ、臨床研究を担う人材の積極的な育成。

# CMA-Okayama(岡山医療連携推進協議会)

岡山市、姫路市の7病院により構築されるネットワークです。

7病院の連携により、一体となったバーチャルなメガホスピタルとしての力を活かし、治験・臨床研究の活性化を図るとともに、岡山を中心とした瀬戸内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します。



※1 SMO=治験施設支援機関(Site Management Organization) ※2 SOP=標準業務手順書(Standard Operating Procedures)

PET、蛍光発光イメージングなどの生体イメージング技術をコアとして、創薬及び医療機器開発の支援をしており、非臨床薬効試験・体内動態試験などで活用いただけます。非臨床試験実施形態として、共同研究または成果占有による利用が可能であり、大学、企業、その他研究機関からの利用者を受け入れる体制を構築しています。



PET 実験エリア

PET 核種製造、薬剤合成、撮像、および投与動物の飼育など、一連のPETイメージング実験に必要な機器・設備を整備しています。



自然生命科学研究支援センター  
光・放射線情報解析部門 (地下1階)

サイクロロン室

■サイクロロン

水素原子を磁場の中で加速しターゲットに照射することで、PET核種を製造します。



サイクロロン  
(HM-12S, 住友重機工業社製)

OMICで製造可能な核種

核種名	半減期	主な薬剤
<sup>11</sup> C	20.4分	[ <sup>11</sup> C]メチオニン
<sup>13</sup> N	10.0分	[ <sup>13</sup> N]アンモニア
<sup>15</sup> O	2.0分	[ <sup>15</sup> O]酸素
<sup>18</sup> F	110分	[ <sup>18</sup> F]FDG
<sup>64</sup> Cu	12.7時間	<sup>64</sup> Cu-ATSM
<sup>89</sup> Zr	78.4時間	<sup>89</sup> Zr 標識抗体

ホットラボ室

■PET核種自動標識・精製装置

製造したPET核種の標識反応・精製を、遮蔽されたホットセル内で遠隔操作により行う装置群です。



ホットセル内部

ホットセル・クリーンベンチ内  
グレードA (クラス100)

ホットラボ室  
グレードB (クラス10,000)

ホットラボ前室  
グレードC (クラス100,000)

■GMPエリアおよびGMP基準

OMICにおいて製造されるPET薬剤が将来的に臨床治験等に用いられることを視野に入れ、PET薬剤の品質を担保するために、GMP体制の導入を進めています。GMPエリアとして、以下の区域に各基準を設定しています。

PETカメラ室



中動物用PET/CTシステム  
(Eminence STARGATE, 島津製作所社製)

■中動物用PET/CTシステム

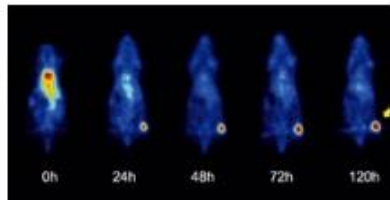
中動物用PET/CTとして、臨床用PET/CTを導入しています。ウサギやサルなどの中動物の撮像に使用することができます。

■小動物用PET

マウス・ラットなど小動物のPET撮像ができます。



小動物用PET装置  
(Clairvivo PET, 島津製作所社製)



動物一時飼育エリア

■動物一時飼育設備・乾燥処理装置

実験に用いるマウス・ラットなどの小動物から霊長類まで対応可能な一時飼育設備を整備しているほか、実験後の動物を乾燥処理する装置も設置しています。



その他の機器・システム



飛行時間型質量分析イメージング装置  
(左: CHIP-1000, 島津製作所社製)  
(右: AXIMA® Performance, 島津製作所社製)

組織切片上の任意の生体分子や代謝物の二次元質量分布を画像化できます。



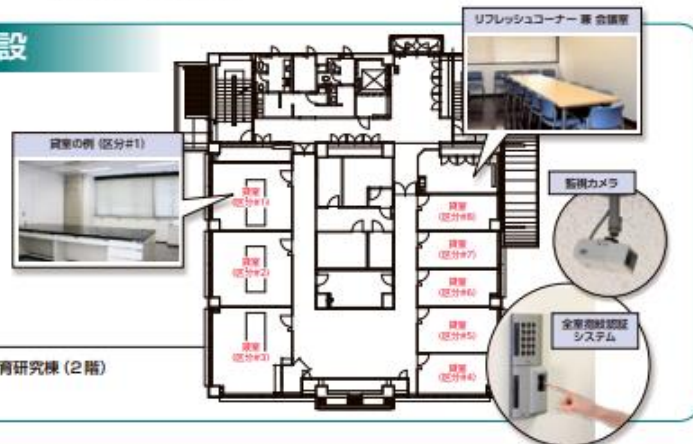
化学発光や蛍光強度を画像化します。小動物の非侵襲的イメージングが可能です。

発光・蛍光 in vivo イメージングシステム  
(VIS® Spectrum, Xenogen社製)

ほか、学内に小動物用SPECT/CTやMRI装置を設置しています。

インキュベーション施設

OMIC研究拠点では、分子イメージング研究を実施する企業等に向けてインキュベーション施設を提供しています。出入り口にはセキュリティロックと監視カメラを設置しています。



●ご利用の流れ

利用相談 産学官連携センターまでお気軽にお問い合わせください。

課題提案 ホームページより課題提案書をダウンロードしてご提出ください。随時受け付けています。

採択 隔月で開催する課題採択・評価委員会で審査します。

利用予約 利用承認後に、実験方法および日程について打合せを行い、利用申請書をご提出頂きます。

実験 機器操作から実験後のデータ解析まで、専任のスタッフが実験をサポートします。

●ご利用いただくにあたって、成果専有利用が可能な場合があります。

●支援体制

事前の利用相談・研究計画の立案から、実験後のデータ解析まで、専任スタッフがサポートします。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
産学官連携センター

施設共用技術指導研究員

- 利用相談
- 研究内容の相談
- 機器操作
- 動物実験支援
- データ測定

事務スタッフ

- 利用申請手続きなど

2021年12月、岡山大学鹿田キャンパスにてスタートした医療系オープンイノベーション・プログラム「BIZEN(Business Innovation Zone for Entrepreneurship)」は、岡山大学病院を中心とした医療系の産学共創活動からイノベーションを連続的に生み出すエコシステムを整備し、大学の価値を社会へ還元する取り組みです。



産学官が各々のメリットを持ち、  
それ故に継続的に医療イノベーションを  
創出し続けます。

- 医療課題の解決推進
- 地域経済活性化



**産**

企業  
起業家  
(学生含む)

- OJTによるコア人材育成
- 安価なインフラの活用
- 学術と現場検証に裏打ちされた  
確実な事業化

**官**

官庁  
銀行/ファンド

**BIZEN**  
プログラム

**学**

岡山大学  
連携医療機関

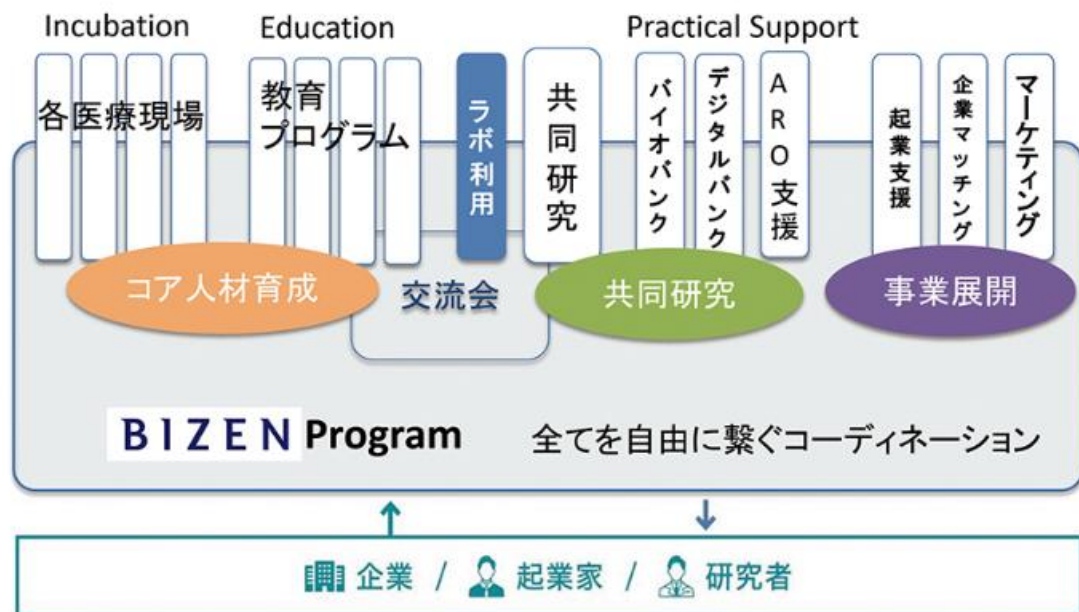
- 医療現場ニーズの実現
- 埋もれたシーズの活性化  
(研究・モノ・人)



医療Innovationの実現

# BIZENプログラム：サービスの実際

## Concierge Service



様々なステージにてスタッフが支援します。  
全支援プログラムに関して、計画立案・実行・分析まで、専門性を持ったスタッフが並走いたします。

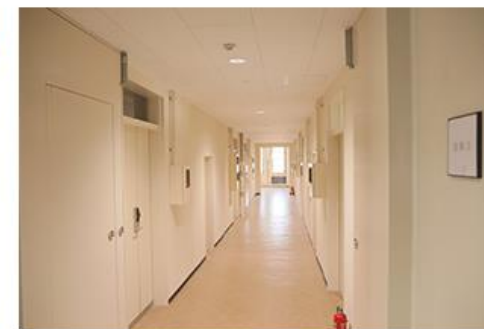
企業の開発者と医療従事者とが自由に意見交換できます。



## BIIZENラボの内外観



鹿田会館



BIZENラボ内 通路



BIZENラボ内 会議室



BIZEN会員用交流スペース



Office



Wet Labo

医療従事者の助言のもと試作品を作成しPDCAを回せます。



# 岡山大学拠点の薬事承認申請・承認

2019/12 承認  
クーデック  
エイミーPCA

2020/9 承認  
ティシューコンディ  
ショナーCPC

2021/5 承認  
コスモフィックス

2023/5 承認  
ソフトプロテクター  
CPC  
新規口腔粘膜保護剤

2023/7 承認  
エンライズ

2023/11 承認  
アドセトリス



2020

2021

2023

2023

2023

2024

患者管理無痛法用輸液ポンプ  
汎用輸液ポンプ



義歯床用短期弾性裏装材



カスタムメイド生体活性  
チタン人工骨



(患者適合型品の例)



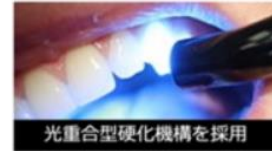
2023/5 薬事承認申請

Depth-EGC

早期胃がんの内視鏡下  
切除を補助するクラスIII  
プログラム医療機器



商品名：ソフトプロテクターCPC  
(承認/認証番号：30500BZX00107000)



光重合型硬化機構を採用



2023/7 薬事承認申請

リミティ

難治性リンパ浮腫の  
治療用医療機器



再発又は難治性のCD30陽性  
皮膚T細胞リンパ腫 の効能効果  
及び用法用量に関する製造販  
売承認事項一部変更承認

# ヒト炭酸脱水酵素 I (hCA I) の経口投与による潰瘍性大腸炎に対する新規免疫治療法の開発

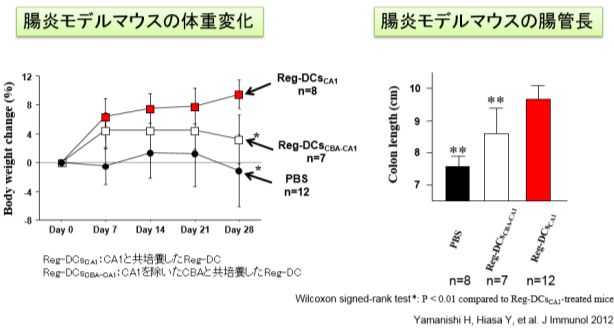
【研究開発代表者】 愛媛大学 大学院医学系研究科 教授 日浅 陽一

## 1. 研究・技術概要

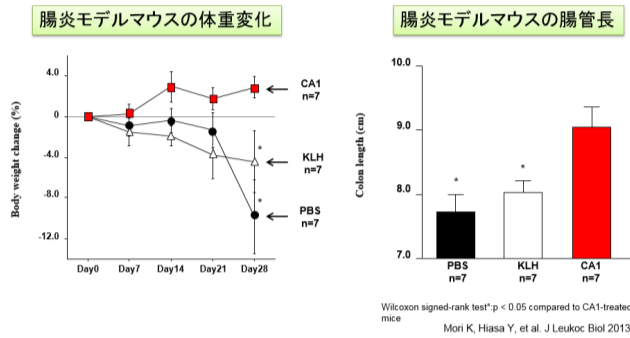
炎症性腸疾患の患者数は、年々増加している。既存の治療法は免疫を抑制する作用機序のみであり、副作用の少ない新規治療薬の開発が期待されている。

我々のグループは、炎症性腸疾患の原因となる盲腸細菌抗原 (CBA) において、炭酸脱水酵素 I (CA I) が主要蛋白質であることを同定した。また、炎症性腸疾患モデルマウス、潰瘍性大腸炎患者の大腸組織ではCA Iの発現が低下していることから、CA Iは潰瘍性大腸炎の標的抗原となりうると考え、これまで研究を行ってきた。

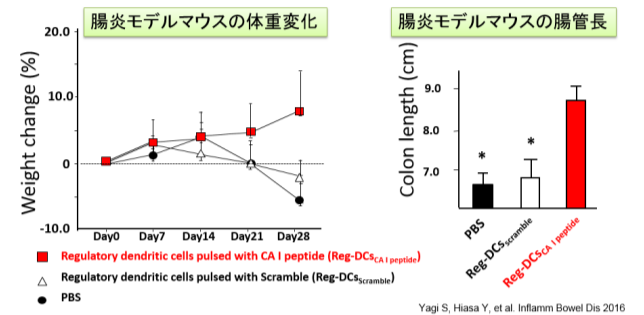
### ① CA Iと共培養したReg-DCによる細胞療法



### ② CA I蛋白の経口投与による腸炎抑制



### ③ CA Iペプチドと共培養したReg-DCによる細胞療法



CA Iと共培養した制御性樹状細胞 (Reg-DC) は腸炎を改善

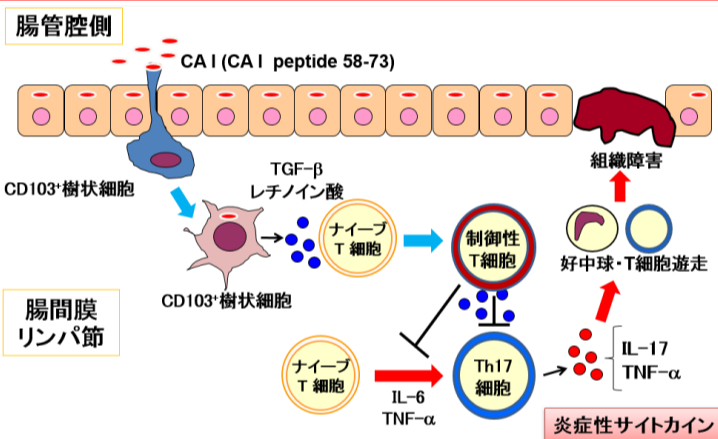
CA I蛋白の経口投与でも腸炎抑制効果あり

CA IのT細胞エピトープペプチドを同定し、同ペプチドと共培養した制御性樹状細胞が腸炎を抑制

### これまで得られた成績

- CA I抗原と共培養した免疫寛容誘導性樹状細胞がUCマウスモデルの腸炎を抑制することから、CA Iが治療標的抗原であることを証明した。
- 腸炎モデルマウスにCA I抗原を経口投与すると、制御性T細胞の活性化や炎症性サイトカイン低下により経口免疫寛容が誘導され腸炎が改善することを証明した。
- マウスCA Iペプチド抗原配列を同定し、同ペプチドと共培養した免疫寛容誘導性樹状細胞は腸炎マウスモデルの炎症を抑制することを証明した。

## 腸炎発症メカニズムとCA I (CA I peptide)の作用

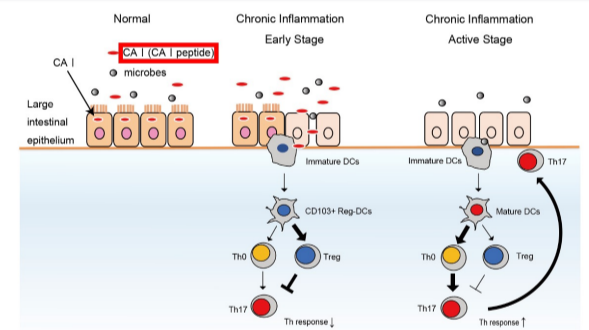


### Summary

CA I (CA I peptide) を獲得したCD103<sup>+</sup>樹状細胞は腸間膜リンパ節に遊走し、TGF-β1、IL-10を産生することで制御性T細胞への分化を促進し、Th17細胞など活性化T細胞への分化を抑制する。さらにはCA Iのアミノ酸配列におけるエピトープ領域を同定し、CA I peptideをパルスした制御性樹状細胞を用いた細胞療法が腸炎抑制に有用であることを我々は同定した。現在、ヒト化蛋白 (hCA I or hCA I peptide) を用いた基礎実験を行っている。

CA Iが腸管で枯渇することで、制御性樹状細胞の分化が抑制され、腸管の恒常性が失われる可能性がある。腸炎時不足したCA Iを経口的に補充するは、破綻した免疫の恒常性を再建することにつながる。

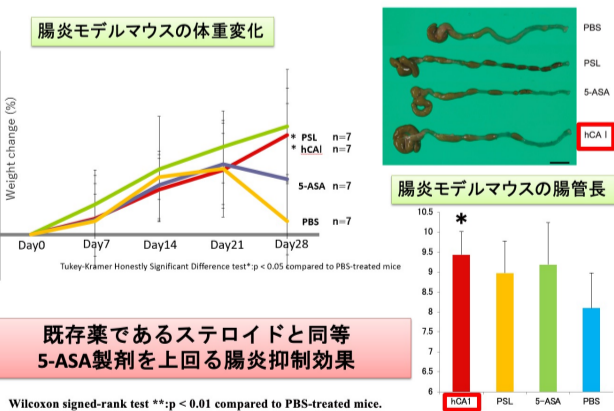
## 潰瘍性大腸炎患者で想定されるCA Iの作用



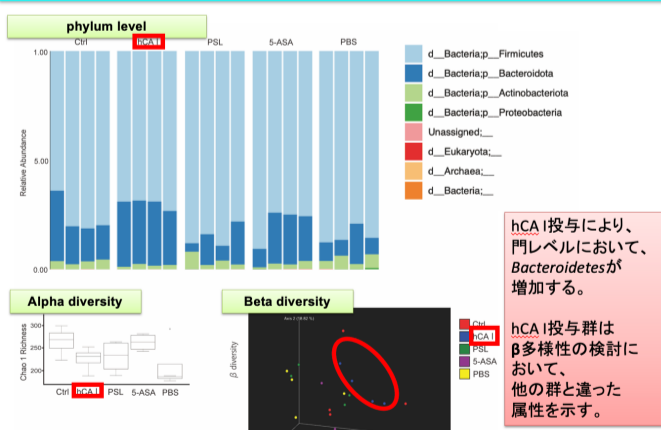
CA Iが腸管で枯渇することで、制御性樹状細胞の反応が低下し腸管の恒常性が失われる  
→経口的にCA Iを補い、制御性免疫を維持する

## 2. 新たに同定した内容と、想定される応用分野・展望

### ヒトCA I (hCA I) と既存薬との比較検討試験



### hCA I経口投与による腸内細菌叢の変化



### 既存薬・治療方法との比較した長所、差別化点

#### 既存の炎症性腸疾患の治療

#### 抗原非特異的な免疫抑制療法

ステロイド、免疫調整薬、免疫抑制剤、抗体療法

感染症、薬物依存などの副作用、繰り返し治療、自己抗体の発現などによる治療効果の減弱が問題となる。専門医による治療、厳重な管理が必要である。

#### CA I (peptide)を用いた治療

#### 抗原特異的な免疫抑制療法

#### 経口免疫寛容療法

簡便性: 治療標的抗原の内服のみで治療効果、寛解維持が得られる  
安全性: CA Iは健康人大腸内の主要蛋白質であることから、安全性に問題ないと考えられる。抗原特異的治療で副作用が少なく、依存性も考えにくく治療管理も容易である。  
有効性: 5-ASAよりも強い効果、ステロイドと同等

### 新たに得られた成績

hCA Iによる経口免疫寛容療法が、腸炎モデルマウスにおいて有効であり、既存薬との比較実験において、5-ASA製剤を上回り、ステロイドと同等の腸炎抑制効果を示すこと、CA Iが腸内細菌叢との関連性を持つことを同定した。

### 今後の展望 (企業様との共同研究を希望しています)

hCA I全蛋白の製剤化においてはコスト面で問題がある。マウスCA Iの治療標的エピトープ領域を参考にして、ヒトCA Iのエピトープ領域を新たに同定し、最終的には腸溶剤を介してhCA I peptideを潰瘍性大腸炎患者に投与する新規免疫治療法の確立を目指す。

特許申請の状況	The industrial property	Inventor	Claimant	property number	The date, month and year of the application
Carbonic anhydrase I serving as novel antigen to be used for treatment of autoimmune diseases		Murakami H. et al.	Ehime University	PCT/JP2010/006018	October 7, 2010
Peptide fragment for treatment of the autoimmune disease		Hiasa Y. et al.	Ehime University	PCT/JP2016/071224	July 20, 2016

研究シーズ: 愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学

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。



〒791-0295 愛媛県東温市志津川  
E-mail: hiasa@m.ehime-u.ac.jp

Tel: 089-960-5308 Fax: 089-960-5310  
URL: https://www.m.ehime-u.ac.jp/school/int.med3/

拠点: 岡山大学病院 新医療研究開発センター

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

Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505  
URL: http://shin-iryu.hospital.okayama-u.ac.jp/