

平成 2 8 年度 医療研究開発推進事業費補助金
成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 橋渡し研究加速ネットワークプログラム
(英語) Translational Research Network Program

補助事業課題名： (日本語) 「オール北海道先進医学・医療拠点形成」
(英語) All Hokkaido Translational Research Project for Advanced Medicine

補助事業担当者 (日本語) 附属産学・地域連携センター
所属 役職 氏名： 副センター長 石埜 正穂
(英語) Collaboration Center for Community and Industry
Deputy Director/ Masaho Ishino

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 該当なし
分担課題名： (英語) N/A

補助事業分担者 (日本語) 該当なし
所属 役職 氏名： (英語) N/A

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 補助事業代表者による報告の場合

本学では、研究シーズの発掘・探索及びシーズ育成（知財支援、開発計画の立案支援、ライセンスアウト支援等）のためプロジェクトマネジャー他の要員を配置し、また他の 2 大学との連携により橋渡し研究を推進した。平成 2 8 年度は、1 1 件のシーズについて育成業務を実施した。

シーズ A については、1 件は平成 2 8 年度中に特許出願済みで、1 件は平成 2 9 年秋頃に特許出願を予定している。また、研究費支援のあるシーズ B、シーズ C においては、以下の成果を上げた。

B51. 「認知症・慢性期脳梗塞・慢性期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検討」

我々は1990年代より、脳梗塞、脊髄損傷などの神経疾患動物モデルに対して、骨髄間葉系幹細胞(mesenchymal stem cells: MSC)の経静脈的投与が、治療効果をもたらすという報告をしてきた。これまでの成果から、MSCの治療メカニズムは、神経保護、血液脳(脊髄)関門の安定化、神経再生、血管新生等が協奏的に作用すると推測されている。また、治療効果は、急性期のみならず慢性期においても発揮される。

現在、札幌医大では、これまでの基礎・臨床研究における良好な結果を踏まえ、本プログラムの長年の支援により、自家培養MSCを治験薬(STRO1)とする医師主導治験を実施しており、良好な結果が得られつつある(対象:亜急性期脳梗塞・亜急性期脊髄損傷)。特に、亜急性期の脊髄損傷においては、極めて高い有効性を示唆する結果が得られたことを受け、平成28年に、厚生労働省より、先駆け審査指定制度の指定品目に、再生医療等製品としては始めて指定され、平成29年度中に承認申請の予定である。

我々は、平成28年度において認知症・慢性期脳損傷・慢性期脊髄損傷に対する非臨床POCを取得した。さらに、PMDAとのRS戦略相談(事前面談および対面助言)を行い、治験プロトコルを策定した。

C1. 「脳梗塞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検討」

我々は1990年代初頭より、脳梗塞動物モデルに対して各種幹細胞をドナーとした移植実験を繰り返し行ってきた。その中でも1990年代後半から、骨髄由来の骨髄間葉系幹細胞(mesenchymal stem cells: MSC)を有用なドナー細胞として注目し、経静脈的に投与することで脳梗塞に対して著明な治療効果が認められるという基礎研究結果を多数報告してきた。

これらの基礎研究結果に基づき、平成19年、脳梗塞患者に対して、自己血清を使用して培養した自己MSCの経静脈的投与の臨床研究を行い、その治療効果と安全性を検証してきた。

現在、自己培養骨髄間葉系幹細胞(開発名:STRO1)を治験薬として医師主導治験を実施し、再生医療等製品として実用化することを試みている。本治験薬の品質および安全性については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)と相談しながら非臨床試験(GLP, non-GLP)を実施し、また、CPC(細胞プロセッシング施設)のGMP実地調査を受ける等で検証してきた。平成25年2月に治験届を提出し、医師主導治験(第III相、二重盲検無作為化試験、検証的試験)を開始し、平成28年度も継続中である。

治験の詳細は、本学公式ホームページ上の専用ホームページに掲載済である。

<http://web.sapmed.ac.jp/saisei/>

C43. 「脊髄損傷患者に対する自家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」

我々は1990年代初頭より、脊髄損傷を含む神経疾患動物モデルに対して、骨髄間葉系幹細胞(mesenchymal stem cells: MSC)の経静脈的投与によって治療効果が認められるという報告をしてきた。現在、札幌医科大学では、これまでの良好な結果を受けて、脊髄損傷を適応とする再生医療等製品として実用化するために、自己培養MSCを治験薬として医師主導治験を実施した。治験の詳細は<http://web.sapmed.ac.jp/saisei/>を参照のこと。

本治験において、本治験薬の高い有用性を示唆する結果が得られたことを受け、平成28年に、厚生労働省より、先駆け審査指定制度の指定品目に、再生医療等製品としては初めて指定された。平成28年度において治験は終了し、平成29年度に製造販売承認を申請することとなった。

In order for excavating and nurturing technology seeds from the university, we have deployed some project management staffs to provide support and consultation regarding intellectual property, licensing-out and pharmaceutical affairs. The implementation of translational research has been performed in collaboration with Hokkaido University and Asahikawa Medical University.

In 2016, we supported development of eleven technology seeds. For Seeds A, we filed one patent application in FY 2016. We are planning to file another patent application in the autumn of 2017. For Seeds B and C, the following results have been achieved.

B51. 「Intravenous infusion of autologous mesenchymal stem cells from bone marrow for dementia, chronic stroke and chronic spinal cord injury patients」

Systemic administration of mesenchymal stem cells (MSCs: STR01) from adult bone marrow results in therapeutic benefits in neurological diseases including dementia, stroke and spinal cord injury (SCI). The potential mechanisms collected from our studies to provide beneficial effect of MSCs are from neuroprotective effects from trophic factors, restoration of blood brain (spinal cord) barriers, induction of axonal sprouting, neovascularization, and remyelination and so on. Therapeutic effects of our product (MSCs: STR01) can be provided in acute as well as chronic phase.

We have completed our nonclinical Proof-of-Concept (POC) studies for dementia, chronic stroke, chronic brain trauma and chronic SCI supported by the Translational Research Network Program (B51). The clinical protocols for dementia, chronic stroke, chronic brain trauma and chronic SCI have already been established to consult with PMDA.

We are planning to expand the therapeutic targets of STR01 to other diseases and want to develop this “made in Japan” technology to be “a world first” drug.

C1. 「Intravenous infusion of autologous mesenchymal stem cells from bone marrow for stroke patients」

Mesenchymal stem cells (MSCs: STR01) are capable of self-renewal and multipotent differentiation along distinct lineage pathways, including the neural lineage. MSCs have shown multiple therapeutic effects at various sites and times both within and outside the target lesion, as the MSCs respond to a gradually developing pathological microenvironment. Thus, intravenous administration of autologous MSCs cultured in auto-serum might be the best candidate in regenerative therapy for CNS diseases including stroke.

Our clinical trial for cerebral stroke with autologous MSCs (STR01) is ongoing at Sapporo Medical University since 2013 supported by the Translational Research Network Program (C01).

Inclusion criteria are: (1) cerebral infarction onset within 40 days, 2) supratentorial cerebral infarction (except lacunar infarction; 1990 NINDS-III scale) diagnosed via MRI, computed tomography (CT), magnetic resonance angiography, 3DCT angiography or digital subtraction angiography, electrocardiography, radiography, etc., (3) grade 4 or 5 on the modified Rankin scale, 4) patient age of 20–80 years, and (5) written informed consent provided by subjects and legal representatives (legal representative alone if the subject does not have ability to write).

Official Homepage: <http://web.sapmed.ac.jp/saisei>

C43. 「Intravenous infusion of autologous mesenchymal stem cells from bone marrow for spinal cord injury patients」

Mesenchymal stem cells (MSCs: STR01) are capable of self-renewal and multipotent differentiation along distinct lineage pathways, including the neural lineage. MSCs have shown multiple therapeutic effects at various sites and times both within and outside the target lesion, as the MSCs respond to a gradually developing pathological microenvironment. Thus, intravenous administration of autologous MSCs cultured in auto-serum might be the best candidate in regenerative therapy for CNS diseases including spinal cord injury (SCI).

Our clinical trial for SCI was launched at Sapporo Medical University since late 2013 and we have completed the trial supported by the Translational Research Network Program (C43).

Inclusion criteria were: (1) SCI onset within 14 days, (2) cervical spinal cord as the main site

of injury, (3) partial damage (not a complete separation) of the spinal cord diagnosed via imaging, (4) classified under A-C of the (American Spinal Injury Association) ASIA impairment scale, (5) patient age of 20–70 years, and (6) written informed consent provided by subjects and legal representatives (legal representative alone if the subject does not have ability to write).

Autologous MSCs (STR01) for spinal cord injury was designated on February, 2016 as a 'Sakigake' breakthrough therapy in Japan, which has prompted priority review and expedited drug approval. We will submit our application package in 2017.

Official Homepage: <http://web.sapmed.ac.jp/saisei>

- ・ 補助事業分担者による報告の場合

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌2件、国際誌4件）

1. Nakamura H, Sasaki Y, Sasaki M*, Kataoka-Sasaki Y, Oka S, Nakazaki M, Namioka T, Namioka A, Onodera R, Suzuki J, Nagahama H, Mikami T, Wanibuchi M, Kocsis JD, Honmou O. Elevated brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in plasma but not serum reflect in vivo functional viability of infused mesenchymal stem cells after middle cerebral artery occlusion in rat. *J Neurosurg Sci.* 2017, in press (* corresponding author)
2. Morita T, Sasaki M*, Kataoka-Sasaki Y, Nakazaki M, Nagahama H, Oka S, Oshigiri T, Takebayashi T, Yamashita T., Kocsis JD, Honmou O. Neuroscience. 2016, Intravenous infusion of mesenchymal stem cells promotes functional recovery in a model of chronic spinal cord injury. *Neuroscience.* 2016 ;335:221-31. (* corresponding author)
3. Nakazaki M, Kataoka-Sasaki Y, Sasaki M*, Oka S, Namioka T, Namioka A, Onodera R, Suzuki J, Sasaki Y, Nagahama H, Mikami T, Wanibuchi M, Kocsis JD, Honmou O. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells inhibits intracranial hemorrhage after rt-PA therapy for transient middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosurg.* 2017:1-10. (* corresponding author)
4. Sasaki Y, Sasaki M*, Kataoka-Sasaki Y, Nakazaki M, Nagahama H, Suzuki J, Tateyama D, Oka S, Namioka T, Namioka A, Onodera R, Mikami T, Wanibuchi M, Kakizawa M, Ishiai S, Kocsis JD, Honmou O., Synergic Effects of Rehabilitation and Intravenous Infusion of Mesenchymal Stem Cells After Stroke in Rats. *Phys Ther.* 2016, 96:1791-1798. (* corresponding author)
5. 森田智慶、竹林庸雄、佐々木祐典、岡真一、本望修、山下敏彦 「自家培養骨髄間葉系幹細胞移植による脊髄損傷治療 –医師主導治験 phase 2-」、『整形外科』、2016、67 巻、8 号、888-891
6. 森田智慶、本望修、山下敏彦 「脊髄損傷に対する骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による移植療法」、『Clinical Neuroscience』、2016、34 巻、10 号、1113-1115

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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、口頭、山下敏彦、日本骨髄間葉系幹細胞治療学会設立記念「再生医療シンポジウム」(札幌) .2016.12.23、国内
2. 脳梗塞に対する骨髄間葉系幹細胞治療－医師主導治験による実用化と認知症への展開－、口頭、本望修、第 35 回日本認知症学会学術集会 (東京) .2016.12.3
3. Intravenous Transplantation of Autologous Mesenchymal Stem Cells Derived Bone Marrow into Stroke and Spinal Cord Injury Patients. 口頭、Honmou O.、日米先端医療技術事業化会議(サンフランシスコ). 2016.11.22
4. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Spinal Cord Injury、口頭、Yamashita T.、UCSF Orthopaedic Trauma Institute(サンフランシスコ).2016.11.23
5. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Stroke、口頭、Sasaki M.、UCSF Orthopaedic Trauma Institute(サンフランシスコ).2016.11.23
6. 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-医師主導治験 (Phase 2)、口頭、森田智慶、竹林庸雄、山下敏彦、第 50 回本脊髄障害医学会 (東京) .2015.11.19～20
7. 脳梗塞・脊髄損傷に対する再生医療 -医師主導治験による実用化-、口頭、本望修、第 59 回日本脳循環代謝学会学術集会(徳島). 2016.11.11
8. Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells derived from bone marrow: therapeutic outlook for stroke and spinal cord injury.、口頭、Honmou O.、第 40 回国際外科学会世界総会(京都) .2016.10.25
9. 脳梗塞・脊髄損傷に対する再生医療－医師主導治験による実用化－、口頭、本望修、第 96 回北海道医学大会総会 (札幌) .2016.10.1
10. 細胞治療の「いま」: 自己骨髄間葉系幹細胞の静脈投与による脳梗塞と脊髄損傷の再生医療-医師主導治験による実用化-、口頭、本望修、日本脳神経外科学会第 75 回学術総会 (福岡) .2016.9.29
11. 脳梗塞・脊髄損傷に対する再生医療－医師主導治験による実用化－. 口頭、佐々木祐典、日本生態心理学会第 6 回大会 (札幌) 2016.9.4
12. 脊髄損傷に対する再生医療－医師主導治験による実用化－、口頭、佐々木祐典、第 33 回日本リハビリテーション医学会北海道地方会 (教育講演) 2016.4.23
13. SRM-JSGCT Joint Symposium (SymposiumVI) Cell Therapy : 「脳梗塞に対する骨髄間葉系幹細胞移植－医師主導治験による実用化」 “Intravenous transplantation of autologous mesenchymal stem cells derived from bone marrow into stroke patient”. 口頭、本望修、第 22 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会 (東京) .2016.7.30
14. 『再生医療における理学療法への期待 脳梗塞と脊髄損傷の再生医療』. 口頭、本望修、第 51 回日本理学療法学会学術大会(札幌). 2016.5.28
15. 再生医療の最前線～神経再生医療の現状と未来～. 口頭、本望修、日本麻酔科学会第 63 回学術集会 (福岡) .2016.5.27

16. 脳神経疾患に対する細胞治療の実際. 口頭、本望修. 第 36 回日本脳神経外科コンgres総会（大阪）.2016.5.21

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 脳梗塞と脊髄損傷の再生医療、本望修、第 12 回メディバイオ事業研究会、宇部、2016.4.11、国内
2. 日本から新薬・新治療を世界へ（パネルディスカッション）、本望修、AMED フォーラム、東京、2016.3.19、国内
3. 北海道発の再生医療 - 脳梗塞と脊髄損傷の後遺症改善を目指して -（講演）、佐々木祐典、北海道中小企業家同友会道北あさひかわ支部空知中央西地区会医療講演会（2 月例会）、2016.2.16、国内
4. 北海道発の再生医療（30 周年記念講演）、佐々木祐典、ビジネス EXPO「第 30 回 北海道 技術・ビジネス交流会」2016.11.11、国内
5. 北海道発の再生医療 - 脳梗塞と脊髄損傷の後遺症改善を目指して -（講演）、佐々木祐典、北海道バイオ工業会第 10 回定時社員総会、2016.6.8、国内
6. 北海道発の再生医療 - 脳梗塞と脊髄損傷の後遺症改善を目指して -、佐々木祐典、札幌日本大学高等学校（平成 28 年度 SSH 科学講演会）、2016.5.24、国内

(4) 特許出願

該当なし