

平成 28 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) TR 実践のための戦略的高機能拠点整備
(英語) Strategic Promotion of Core Center Development for TR practice

補助事業担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学 医学系研究科心臓血管外科学 教授 澤 芳樹
所属 役職 氏名： (英語) Yoshiki Sawa, Professor,
Department of Cardiovascular Surgery, Graduate school of Medicine

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)
分担課題名： (英語)

補助事業分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

大阪大学拠点では、平成 24 年 8 月に旧未来医療センターと臨床試験部を統合した新体制の未来医療センターをスタートし、独立したデータセンターと合わせて病院の研究部門として「未来医療開発部」を設置した。これにより教員、職員の人員配置の効率化、医師主導治験、健康人を対象とする Phase1 試験などの支援体制が構築できた。モニター、薬事担当者などの人材育成も進めた。さらに健康人対象の第 1 相治験施設、治験薬 GMP による院内製剤設備、治験薬 GMP でポジロン標識ができる施設の整備を完了し、健康人を対象とした FIH 試験や、企業発注の PET マイクロドーズ試験を実施した。さらに、細胞培養調製施設（CPC）の GCTP 対応、間葉系幹細胞バンクの設置を進めている。

学外の橋渡し研究シーズを支援するため、日本橋渡し研究アライアンス（ACTJapan）ネットワークの設置、大学間協定の締結（14 機関）、シーズ募集を進めた。また治験のための大阪共同治験ネットワークにおいて、当院は、中央（共同）IRB 調整事務局としての役割を担い、本ネットワークの体制整備に関し継続的な協力をしている。当院の関連病院において臨床研究ネットワークの構築にも着手した。被験者リクルート体制構築事業では、悪性黒色腫、ALS、卵巣癌、遺伝性パーキンソン病、多発性硬化症、視神経脊髄炎の疾患レジストリを構築して症例登録を促進している。

支援実施に対する課金システムは、大学の規定として平成 24 年に制定され、拠点の収入につながっている。医師主導治験などの増加に対応するため、PM 体制を強化した。また、全ての臨床研究の質の担保のため、倫理委員会体制の全面再編、臨床研究のモニタリングシステムの構築、被験者保護室と監査室の設置を行い、監査や自主点検を開始した。産学連携・クロスイノベーションイニシアティブを設置し、産学連携、マッチング活動の強化を行った。

未来医療開発相談やアンケート調査、A シーズ募集を通じて新規シーズの発掘を行い、シーズ支援会議によるシーズの科学的評価、創薬面での評価・助言、知財戦略会議を通じて知財および開発戦略に関する評価・助言が行っている。これらの体制の下、平成 24～28 年度に橋渡し研究加速ネットワークプログラムで支援中の開発シーズに関して医師主導治験を合計 20 件実施した（厚労省事業での支援期間中に達成したものを含む）。新たにライセンスアウトされた試験薬/機器も 11 件、先進医療として承認された試験薬/機器も 4 件ある。また支援シーズの内、3 品目（C22 カスタムメイド骨切ガイド、C22 カスタムメイドプレート、TR1 ハートシート）が薬事承認、保険収載を取得するに至った。

上記のように、橋渡し研究の推進に必要な組織体制・設備・人材の整備を実施し、再生医療から低分子、医療機器まで、非臨床から早期・探索的臨床試験を含め、全般に開発を支援できる拠点を構築した。医師主導治験の実施は目標を大きく上回った。課金システムの整備など自立化の基盤は完了した。

At Osaka University (OU), in August 2012, we launched the “Medical Center for Translational and Clinical Research” with a new system integrating the former Medical Center for Translational Research and the Clinical Trial Division and established a "Department of Medical Innovation" as a research department of OU hospital together with the Data Coordinating Center. In consequence, this new system enabled efficient staff allocation, and the implementation of support system for investigator-initiated trials (IITs) and Phase 1 trials for healthy subjects. We also promoted human resource development such as CRAs and experts of pharmaceutical affairs. In addition, we completed developing GMP-compliant facility for in-hospital manufacturing of investigational drugs and GMP-compliant positron labeling facility. Using such facilities, several trials for healthy subjects

including FIH trials and PET-microdose trials were carried out. Furthermore, we are promoting cell processing facility (CPF)'s compliance with GCTP as well as establishment of a mesenchymal stem cell bank.

To support the research seeds outside OU, we established the Alliance for Clinical Translation of Japan (ACT japan), concluded university MoUs (14 organizations) and proceeded with seeds recruitment. In the “Osaka Clinical Research Collaborative Network (OCRCN)” for clinical trials, OU hospital plays a role as a central (joint) IRB administration. We also started the construction of a network of affiliated hospitals for clinical research (CR). For subject recruitment promotion, disease registries for malignant melanoma, ovarian cancer, hereditary Parkinson's disease, etc. were constructed and operated.

The billing system for research support services was enacted in 2012 as a provision of OU, leading to the revenue of the TR center. We strengthened the PM system to cope with the increase in IITs. To ensure the quality of all CR, we entirely restructured the ethics committee system, constructed a monitoring system for CR, established a subject protection office and audit office, and started auditing and self-inspection. We also established Industry-Academia Cooperative Cross-Innovation Initiative, aiming to strengthen collaboration and matching activities.

Through consultation on future medical development, questionnaire survey or recruitment of category “A” seeds, new seeds to be developed were discovered. Scientific evaluation / advice on drug discovery and advice on IP strategy were made by seed support committee and intellectual property strategy meeting, respectively. Under these systems, we carried out IITs totaling 20 on the development seeds supported by the TR network Program (including those supported also by MHLW program) in FY2004 - FY2008. We eventually achieved 11 license agreement, 4 advanced medical technologies, and 3 manufacturing / marketing approvals together with insurance coverage.

As mentioned above, we built up a core center for promoting translational research by implementing facilities and human resources and provided supports for the development of innovative medical technology from small compounds, medical devices, to regenerative medicine products. Implementation of IITs greatly exceeded the target. The infrastructure for self-reliance, such as a charging system for supportive tasks, has been developed.

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 3 件、国際誌 9 件）

1. Bikash Sahoo, Kenta Maruyama, et al. “Mechanistic and structural basis of bioengineered bovine Cathelicidin-5 with optimized therapeutic activity” *Scientific Reports*, Vol7, 44781, 2017
2. *Kenta Maruyama, et al. “Bone-protective Functions of Netrin 1 Protein” *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 291, pp23854-23868, 2016 This paper was selected as cover picture.
3. Mikael M Martino, Kenta Maruyama et al. “Inhibition of IL-1R1/MyD88 signaling promotes mesenchymal stem cell-driven tissue regeneration” *Nature Communications*, Vol7, 11051, 2016
4. Yukiko Kuroda, Kenta Maruyama et al. “Osteoprotegerin Regulates Pancreatic b-cell Homeostasis upon Microbial Invasion” *PLoS One*, Vol11(1), e0146544, 2016
5. Matsumoto S., Fujii S., Kikuchi A. Arl4c is a key regulator of tubulogenesis and tumorigenesis as a target gene of Wnt- β -catenin and growth factor-Ras signalling. *J Biochem.* 2017, 161(1), 27-35.
6. Fujii S., Shinjo K., Matsumoto S., Harada T., Nojima S., Sato S., Usami Y., Toyosawa S., Morii Y., Kondo Y., and Kikuchi A. Epigenetic upregulation of ARL4C, due to DNA hypomethylation in the 3'-untranslated region, promotes tumorigenesis of lung squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016, 7, 81571–81587.
7. Kimura H., Fumoto K., Shojima K, Nojima S, Osugi Y, Tomihara H, Eguchi H, Shintani Y, Endo E, Inoue M, Doki Y, Okumura M, Morii E, and Kikuchi A. CKAP4 is involved in tumor progression as a Dickkopf1 receptor. *The Journal of Clinical Investigation.* 2016, 126, 2689-705.
8. Suzuki K, Tanaka H, Ebara M, Uto K, Matsuoka H, Nishimoto S, Okada K, Murase T, Yoshikawa H. Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model. *Acta Biomaterialia.* 53 (2017), 250-9.
9. Kurinami H, Shimamura M, Nakagami H, Shimizu H, Koriyama H, Kawano T, Wakayama K, Mochizuki H, Rakugi H, Morishita R. A Novel Therapeutic Peptide as a Partial Agonist of RANKL in Ischemic Stroke. *Sci Rep.* 2016, 29, 6, 38062.
10. 渡邊貴恵、品質サブ WG の「研究者主導臨床研究におけるモニタリング支援」成果報告、薬理と治療、44、(s2)、s118-21、2016年11月1日
11. 渡邊貴恵、臨床研究中核病院としての大阪大学医学部附属病院の取り組み、ファルマシア、53、(2)、122-124、2017年2月1日
12. 山本洋一、山本奈緒美、梅染絃美、川合祥子、田邊倫子、加藤奈津弥、渡邊貴恵、医療機関としての指針対応、薬理と治療、44、(6)、797-800、2016年6月20日

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. New treatment、ポスター、Shimamura M, Nakagami H, Wakayama K, Kawano T, Mochizuki H, Morishita R. International Stroke Conference 2017, 2017.2.23, 国外
2. Development of a novel anti-inflammatory and anti-osteoclastic peptide based on rankl for treatment of ischemic stroke、ポスター、Kurinami H, Shimamura M, Nakagami H, Shimizu H, Koriyama H, Kawano T, Mochizuki H, Morishita R. Society for Neuroscience 2016, 2016.11.16, 国外
3. Development of a novel therapy targeting RANKL/RANK signal in post-ischemic inflammation in stroke、口頭、島村宗尚、第5回 IRG Meeting、2017.1.7、国内
4. RANKL 由来部分ペプチドによる新規脳梗塞治療法の開発、ポスター、島村宗尚、第7回日本脳血管・認知症学会学術大会 (VAS-COG Japan 2016) , 2016.8.6、国内
5. Long-term Expression of Periostin in Ischemic Brain in Mice、ポスター、島村宗尚、第17回日本抗加齢医学会総会、2016.6.12、国内
6. A novel partial anosit-like RANKL peptide inhibiting TLR-induced inflammation in ischemic brain、口演、島村宗尚、第57回日本神経学会総会、2016.6.20、国内
7. “Novel prophylactic targets of osteoporosis and pain : from Neuro-osteological point of view” 、口頭、丸山健太、千里ライフサイエンス振興財団 第6回 産と学をつなぐ SENRI の会 (千里ライフサイエンスセンター、大阪)、2016年、国内
8. “New players in Osteo-innate-immune system and their unexpected roles; novel molecules for novel therapies”、口頭、Kenta Maruyama、モナコ大学スペシャルセミナー (モナコ大学オーストラリア再生医学研究所 ARMI、オーストラリア) 、2017年、国外
9. “骨神経免疫トライアングル理論を基盤とした真菌感染随伴疼痛の発生機構ならびにその生物学的意義に関する一考察” 、口頭、丸山健太、高山靖規、富永真琴、審良静男、Mikaël M. Martino、余川隆、痛み研究会 2016 (自然科学研究機構 岡崎カンファレンスセンター、名古屋)、2017年、国内
10. “Dectin-1-stimulated Sensocrine Nociceptor Pathways Inhibit Fungal Osteo-inflammation” 、ポスター、丸山健太、第19回 武田科学振興財団生命科学シンポジウム (武田薬品研修所、大阪) 、2017年、国内
11. The development of IL-17A vaccine、口頭、郡山弘、第22回日本遺伝子細胞治療学会学術集会、2016.7.30、国内
12. 関節炎に対する IL-17 ワクチンによる新規治療法の開発、口演、郡山弘、日本脊椎関節炎学会第26回学術集会、2016.9.24、国内
13. 骨髄間葉系細胞を用いた関節軟骨再生、口頭、目良恒、橋本祐介、稲垣有佐、石川正和、亀井直輔、朝田滋貴、柏薫里、吉矢晋一、脇谷滋之、越智光夫. 第16回日本再生医療学会総会 仙台、2017/3/9, 国内.
14. 増殖因子シグナルによる上皮形態形成の分子機構とその破綻による腫瘍形成、口頭、菊池章、松本真司、藤井慎介、第68回日本細胞生物学会大会、京都テルサ、2016/6/16、国内
15. Epithelial morphogenesis regulated by Wnt signaling and implication in tumorigenesis due to its abnormality、口頭、A. Kikuchi、The 3rd Diabetes Research Innovation Symposium 2016. 2016/7/10, 千葉県木更津市, 国内 5

16. Epithelial morphogenesis regulated by Wnt signaling and implications in tumorigenesis due to its abnormality, 口頭, Kikuchi, A. Wnt Meeting 2016, 2016/9/16, Brno, Czech Republic, 国外
17. 低分子量 G タンパク質 Ar14c による上皮の形づくりと発がんの制御, 口頭, 松本 真司, 藤井慎介, 原田 武志, 菊池 章, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/26, 国内
18. ヒト膵癌における Ar14c の発現および機能解析, 口頭, 庄嶋健作, 藤井慎介, 松本真司, 江口英利, 土岐祐一郎, 菊池章, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, パシフィコ横浜, 国内
19. 肺腺癌および肺扁平上皮癌における Ar14c の発現および機能解析, 口頭, 藤井慎介, 松本真司, 菊池章, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/7, パシフィコ横浜, 国内
20. CKAP4 functions as a novel receptor for Dickkopf1 and might represent a therapeutic target for cancers. (Dickkopf1 の新規受容体として機能する CKAP4 のがん治療における分子標的としての可能性), 口頭, Akira Kikuchi, 2nd KI-OU Joint Symposium(第 2 回大阪大学-カロリンスカ研究所合同シンポジウム「がん・再生」), 2016/04/27, 国内.
21. The Dickkopf1-CKAP4 axis creates a novel cancer cell proliferation pathway and might represent a therapeutic target for cancer, 口頭, Akira Kikuchi, Cancer Heterogeneity and Plasticity: Relevance to Therapeutic Resistance, 2016/07/07, 国内.
22. 新規癌治療標的である Dkk1-CKAP4 シグナル, 口頭, 木村 公一, 麓勝己, 庄嶋健作, 大杉祥仁, 菊池章, 第 75 回癌学会学術総会, 2016/10/06, 国内.
23. CKAP4 functions as a novel receptor for Dickkopf1, a Wnt signal inhibitor, and might be a molecular target for cancer therapy, 口頭, Akira Kikuchi, 16th IUBMB conference, 2016/07/19, 国外.
24. 強度のあるアテロコラーゲン半月板補填材によるブタ半月板欠損修復の検討, 口頭, 横井裕之, 武靖浩, 橘優太, 下村和範, 米谷泰一, 大堀智毅, 前達雄, 吉川秀樹, 中田研, 8THJOSKA, 2016/7/28, 国内
25. 強度のあるアテロコラーゲン半月板補填材によるブタ半月板欠損修復の検討 正常半月、補填群、非補填群、半月切除群での比較, 口頭, 横井裕之、武靖浩、前達雄、橘優太、下村和範、米谷泰一、大堀智毅、立花真理、吉川秀樹、中田 研, 第 31 回日本整形外科学会基礎, 2016/10/13, 国内
26. Novel mechanically reinforced atelocollagen substitute for meniscal defect treatment, ポスター, Hiroyuki Yokoi, Yasuhiro Take, Tasuo Mae, Yuta Tachibana, Kazunori Shimomura, Yasukazu Yonetani, Tomoki Ohori, Mari Tachibana, Hideki Yoshikawa, Ken Nakata, OARSI2017, 2016/9/26, 国外
27. 臨床研究中核病院としてのモニタリング支援活動、口頭、川合祥子、第 4 回 ARO 協議会、2016 年 8 月 30 日、国内
28. 研究者主導臨床研究における研究者によるモニタリング業務支援～臨床研究中核病院として求められるもの～、口頭、渡邊貴恵、日本臨床試験学会 第 8 回学術集会総会、2017 年 1 月 27 日、国内
29. 医師主導治験及び研究者主導臨床研究の品質マネジメントシステムの調査～ 橋渡し研究加速ネットワークプログラムネットワーク構築事業相互モニタリング WG～、ポスター、橋渡し研

- 究加速ネットワークプログラムネットワーク構築事業 相互モニタリングワーキンググループ
品質マネジメントサブワーキンググループ、萩村一人、渡邊貴恵、岡崎愛、高田宗典、野島正
寛、嶋田南、池田鈴香、川合祥子、山本奈緒美、林千尋、長谷部美代子、田井麻美、吉田浩輔、
小居秀紀、山口拓洋、日本臨床試験学会 第8回学術集会総会、2017年1月27-28日、国内
30. 再生医療等臨床研究のモニタリングに対する実施基準作成の提案、ポスター、橋渡し研究加速
ネットワークプログラムネットワーク構築事業 相互モニタリングワーキンググループ品質マ
ネジメントサブワーキンググループ、渡邊貴恵、萩村一人、岡崎 愛、高田宗典、野島正寛、嶋
田 南、池田鈴香、川合祥子、1 山本奈緒美、林 千尋、長谷部美代子、田井麻美、吉田浩輔、小
居秀紀、山口拓洋、第16回 日本再生医療学会総会、2017年3月7-9日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. “革新的局所滞留型抗炎症性骨保護ペプチド”、丸山健太、科学技術振興機構 大阪大学新技術説
明会 (JST 東京本部別館 1F、東京)、2016年、国内
2. “革新的組織滞留型抗炎症骨保護ペプチド”、丸山健太、メディカルジャパン 2017 大阪 (イン
テックス大阪、大阪)、2017年、国内
3. Regenerative medicine product development with iPS and MSC in the field of orthopedics.
Wakitani S. 2016 Japan Korea Joint Forum for development of medical devices, COEX,
Gangnam-gu, Seoul, Korea, April 14, 2016/4/14, 国外.
4. 関節鏡視下自己骨髄間葉系細胞移植による関節軟骨欠損修復、脇谷滋之、第2回未来医療
Networking Forum、大阪大学吹田キャンパス銀杏会館、2016/5/25, 国内.
5. 軟骨再生の現状と将来、脇谷滋之、第122回 Medical Venture C 定例会、2016/9/10, 国内.

(4) 特許出願