

A stylized graphic of a human figure in a dark blue color, composed of a circle for the head and several curved, leaf-like shapes for the torso and limbs. The figure is positioned on the right side of the page, partially overlapping the text.

Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe

公益財団法人 神戸医療産業都市推進機構
年次報告書

Annual Report
2020



公益財団法人
神戸医療産業都市推進機構

神戸医療産業都市推進機構(旧 先端医療振興財団)は、神戸医療産業都市を推進するための中核的支援機関として2000年3月に神戸市・兵庫県の出捐で設立されました。

当機構は、産学官医の連携・融合を促進する総合調整機能を担うとともに、先端医療の実現に資する研究開発および臨床応用の支援、次世代の医療システムの構築を通じて、革新的医療技術の創出と医療関連産業の集積形成に寄与することで、神戸経済の活性化や市民の福祉の向上、さらに国際社会へ貢献することを基本的なミッションとしています。

※FBRIのロゴは、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構の登録商標です。

神戸医療産業都市

神戸医療産業都市は、阪神・淡路大震災で大きな被害を受けた神戸の経済を立て直し、未来のいのちを守る場所となることを目指して1998年に取り組みを始めました。

CONTENTS

年次報告書

Annual Report 2020

	理事長挨拶	02
FBRI	機構について	03
	概要	04
	事業内容	05
	沿革	06
	組織図	08
	職員数	09
	役員	10
	財務諸表	11
	実績・報告	13
IBRI	先端医療研究センター	15
	免疫機構研究部	16
	老化機構研究部	18
	神経変性疾患研究部	26
	脳循環代謝研究部	28
	血液・腫瘍研究部	32
TRI	医療イノベーション推進センター	37
	再生医療製品開発室	57
RDC	細胞療法研究開発センター	61
CCD	クラスター推進センター	67

理事長挨拶



公益財団法人神戸医療産業都市推進機構
理事長

本 庶 佑

Tasuku Honjo
President
Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構(旧 財団法人先端医療振興財団)は、神戸医療産業都市を推進するための中核拠点として2000年3月に発足し、本年で21年目を迎えました。

この間、トランスレーショナル・リサーチ(橋渡し研究)を核として、神戸臨床研究情報センターをはじめ、さまざまな研究開発基盤を順次整備し、我が国を代表するバイオメディカルクラスターの成長に寄与してきました。現在では、高度専門医療機関や370を超える企業・団体が集積するなど、ポートアイランドにおける当機構を取り巻く環境は大きく変化しております。

また、世界全体を見渡してみると、技術革新が進む一方で、先進国の人口減少という人類がこれまでに遭遇して来なかった課題に直面しており、少子高齢化社会の課題解決に医学・医療が担う役割が極めて重要であることは論を待ちません。

これらの状況の中で、2021年4月1日、当機構が主体となり整備した「神戸医療産業都市推進機構20周年記念次世代医療開発センター」が開設いたしました。同センターには既存の機構内研究部を一定集約し、新研究部を設置、さらに神戸医療産業都市に進出する企業等が利用できる共用機器室や動物実験飼育施設を整備しています。研究環境の充実を図り、機構研究者と企業との共同研究開発を加速させ、ひいては神戸医療産業都市のさらなる発展に結びつけることを目指しております。

また、機構内の4センターは、当機構の第4期経営計画に則り、神戸医療産業都市の発展に資するそれぞれの取り組みを進めております。先端医療研究センターでは、免疫、老化、再生医療、血液・腫瘍を中心とした健康長寿社会を目指す新たな医療シーズの創出を、医療イノベーション推進センターでは、疾病征圧・健康寿命延伸を目指した新たな医療シーズの早期実用化支援を、細胞療法研究開発センターでは、次世代細胞培養システムの開発等を通じた細胞治療の実用化に資する世界基準の細胞製造技術開発を推進し、クラスター推進センターでは、集積する企業・団体間のイノベーション創出や事業化支援を継続して行っております。

新型コロナウイルスによって、世界が未曾有の危機にさらされているなか、今後もこれまで以上に革新的医療技術の早期実現やイノベーション創出に向けた異分野・異業種の連携・融合を図る取り組みを進めるとともに、神戸医療産業都市において多くの人や情報、さまざまな知恵が集まる産学官医の橋渡しとなる知の拠点を構築し、健康長寿社会の実現に向けた課題解決策を神戸から世界へ発信していく役割を担ってまいりたいと考えております。今後とも皆様方の一層のご支援、ご協力をお願い申し上げます。

2021年9月

Foundation for
Biomedical
Research and
Innovation at Kobe

機構について

概要

名 称	公益財団法人神戸医療産業都市推進機構
住 所	〒650-0047 神戸市中央区港島南町6丁目3番地の7 クリエイティブラボ神戸5階
理 事 長	本庶 佑
設 立	平成12年3月17日
基 本 財 産	12億3,528万円(2020年度末)

出捐団体

神戸市	株式会社島津製作所
兵庫県	シーメンスヘルスケア株式会社
公益財団法人兵庫県健康財団	日本製鉄株式会社
公益財団法人ひょうご科学技術協会	住友重機械工業株式会社
神戸商工会議所	株式会社ダイエー
アステラス製薬株式会社	武田薬品工業株式会社
大阪ガス株式会社	東京海上日動火災保険株式会社
オリックス株式会社	あいおいニッセイ同和損害保険株式会社
オリンパス株式会社	双日株式会社
川崎重工業株式会社	日本イーライリリー株式会社
関西電力株式会社	株式会社日立製作所
IQVIA サービスーズ ジャパン株式会社	パナソニック株式会社
株式会社神戸製鋼所	株式会社三井住友銀行
第一三共株式会社	三井物産株式会社
GEヘルスケア・ジャパン株式会社	三菱重工業株式会社
JFEスチール株式会社	三菱商事株式会社
塩野義製薬株式会社	三菱電機株式会社
シスメックス株式会社	株式会社みなと銀行

事業内容 (2020年度)

IBRI 先端医療研究センター Institute of Biomedical Research and Innovation

健康長寿社会に向けた新しい医療シーズの創出を目指しています。

健康長寿社会を実現するため、
 ・人間の免疫力をコントロールする技術に関する研究開発及びその技術を応用した炎症性疾患の早期診断システム開発
 ・老化メカニズムの解明研究及び老化・加齢性疾患の新たな治療法開発に必要な情報の集積
 ・アルツハイマー病などの神経変性疾患に対する診断・創薬研究
 ・脳血管の再生・活性化による脳梗塞などに対する再生医療開発及び脳血管性認知症の予防・治療法開発
 ・造血管腫瘍などの悪性腫瘍のメカニズム解明研究及び腫瘍根治療法を目指す開発研究
 などを通じて新しい医療技術の創出に向けた研究活動に取り組んでいます。

なお、研究センターとしての機能を充実し、研究活動をさらに促進させることを目的とし、クリエイティブラボ神戸内に開設した新研究施設「次世代医療開発センター」に3つの研究部を集約するとともに、新たな研究部を開設しました。あわせて、内外の研究者等が利用可能な動物実験飼育施設及び共用機器室を整備しました。

▶ P.15

TRI 医療イノベーション推進センター Translational Research Center for Medical Innovation

新たな医療シーズの早期実用化支援により疾病征圧・健康寿命延伸を目指しています。

難治性疾患を含むあらゆる疾患を克服するため、当機構や大学、医療機関、企業が開発をすすめる有望な医療シーズの実用化支援を行っています。研究・開発に関する相談、治験や臨床研究の計画立案、データの収集・分析を行うとともに、大学・研究機関や病院、医療関連企業を橋渡ししながら新たな医療技術を世に出していく取り組みをしています。また、医療・臨床研究情報の発信や一般の方に対してのがん、アルツハイマー、希少・難病疾患等の最新の診断・治療情報などを知っていただくための情報をウェブサイトで提供しています。

▶ P.37

RDC 細胞療法研究開発センター Research & Development Center for Cell Therapy

細胞治療をより安全、確実に身近な医療にするために、日々取り組んでいます。

細胞の品質や品質試験の方法の規格化のため、培養方法や評価方法に関する研究開発を行っています。また、安全性を確保しつつ細胞製剤を安定生産できるシステムの開発に取り組んでいます。

▶ P.61

CCD クラスター推進センター Center for Cluster Development and Coordination

神戸医療産業都市の構成団体の融合・連携を促進し、イノベーションを創出することを目指しています。

医療機器、創薬など各分野の専門家が様々な企業や大学・研究機関、医療機関などの融合・連携を促進し、集積による相乗効果を生み出します。また、地元中小企業・神戸医療産業都市進出企業によるシーズの事業化に対する様々な支援やさらなる国際展開の推進、研究・操業環境の充実に取り組んでいます。

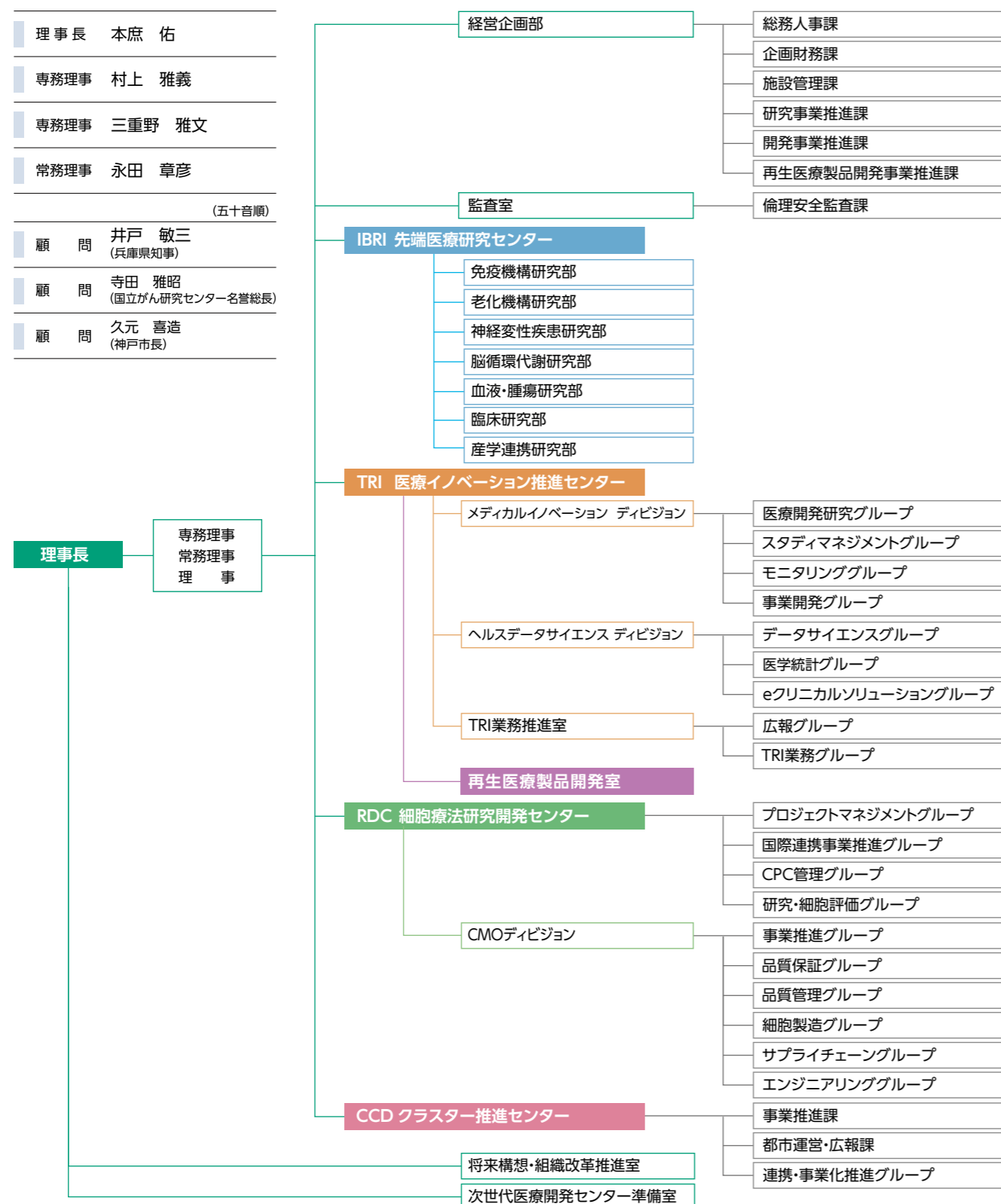
▶ P.67

沿革

2000年(平成12年)	3月	財団法人先端医療振興財団設立(初代理事長: 笹山幸俊) 新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)「医学・工学連携型研究事業」開始	
	7月	先端医療センター着工	
	9月	科学技術庁 地域結集型共同研究事業「再生医療にかかる総合的技術基盤開発」に選定	
	10月	先端医療センター診療所を中央市民病院 6階に開設、治験事業開始	
2001年(平成13年)	3月	治験コーディネータ研修開始	
	4月	先端医療センター医療機器棟開設	
	9月	生命倫理審議会設置	
	12月	矢田一郎が理事長に就任	
2002年(平成14年)	1月	先端医療センター PET 診断サービス事業開始	
	4月	放射線治療事業開始 文部科学省 知的クラスター創成事業「再生医療等先端医療分野を中心としたトランスレーショナルリサーチ」選定	
	8月	文部科学省「21世紀型革新的先端ライフサイエンス技術開発プロジェクト(RR2002)」受託	
	9月	経済産業省(NEDO)「細胞組織工学利用医療支援システム」の研究開発事業受託	
	11月	神戸市医師会共同治験セミナー開始	
2003年(平成15年)	1月	医学・工学連携講座開講	
	3月	先端医療センター全面開業 がん情報サイト配信開始	
	4月	文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」に参画	
	6月	文部科学省「がんトランスレーショナルリサーチ事業」受託	
	7月	神戸臨床研究情報センター(TRI: Translational Research Informatics Center、当時)が本格稼働	
	11月	再生医療の臨床研究開始(下肢血管再生)	
	11月	井村裕夫が理事長に就任	
2004年(平成16年)	1月	井村裕夫が理事長に就任	
	2005年(平成17年)	4月	クラスター推進センターを設置 第1期経営計画 策定
		8月	「医療機器サポートプラザ」の運営開始
2006年(平成18年)	7月	先端医療センター「固形がんに対する強度変調放射線治療」が先進医療に認定	
2007年(平成19年)	6月	文部科学省 知的クラスター創成事業(第2期)「関西広域バイオメディカルクラスター」に選定	
	7月	文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」の研究支援拠点およびサポート機関に選定	
2008年(平成20年)	1月	先端医療振興財団が京都大学、三菱重工業株式会社と共同で開発した 高精度放射線治療装置が薬事法に基づく製造販売承認を取得	
	6月	第7回産学官連携推進会議において高精度放射線治療装置「線形加速器システム MHI-TM2000」が 経済産業大臣賞を受賞	
	10月	先端医療開発特区(スーパー特区)に先端医療振興財団の研究者を代表とする提案2件が採択 (①統合化迅速研究(ICR)の推進による再生医療の実現、②消化器内視鏡先端医療開発プロジェクト)	
2009年(平成21年)	6月	文部科学省・経済産業省「産学官連携拠点「グローバル産学官連携拠点」」に選定(大阪府等との連携拠点) 脳血管内治療ブラッシュアップセミナー(国内ライブ中継)開催	
2010年(平成22年)	4月	第2期経営計画 策定	
	6月	神戸ハイブリッドビジネスセンター着工	
	9月	脳血管内治療国際ライブ中継開催(Live Interventional Neuroradiology Conference, Houston, USA)	
2011年(平成23年)	4月	神戸ハイブリッドビジネスセンター供用開始	
	10月	先端医療センター病院耳鼻科「鼓膜再生療法の臨床試験」開始	

2012年(平成24年)	12月	放射線治療装置によるがんの動体追尾の開始
	2月	中国医薬城(CMC: China Medical City)とMOU締結
	4月	公益財団法人へ移行 先端医療センター病院「脳梗塞細胞治療の臨床研究」開始
	6月	国際医療開発センター(IMDA)事業 譲受 厚生労働省「日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業」採択
2013年(平成25年)	4月	第3期経営計画 策定
	8月	「滲出型加齢黄斑変性に対する自家iPS細胞由来網膜色素上皮(RPE)シート移植に関する臨床研究」の研究開始
2014年(平成26年)	6月	細胞療法研究開発センター設置
	9月	「滲出型加齢黄斑変性に対する自家iPS細胞由来網膜色素上皮(RPE)シート移植に関する臨床研究」で 第一症例目の移植手術実施 神戸アイセンターの病院部門にかかる病床規制の特例を含む「関西圏国家戦略特別区域会議」が 内閣総理大臣により認定
	2015年(平成27年)	4月
2016年(平成28年)	3月	神戸医療産業都市における認知症にやさしいまちづくり推進のための連携と協力に関する協定の締結 (神戸市・先端医療振興財団・日本イーライリリー株式会社)
	4月	「自己免疫疾患と癌の創薬に関する共同研究」開始(創薬イノベーションプログラム 第一号)
	10月	「新たな網膜疾患治療薬開発のための共同研究」開始(創薬イノベーションプログラム 第二号) 米国サンディエゴとの連携に関する覚書の締結
2017年(平成29年)	1月	「免疫多様性とがん治療」国際シンポジウムおよび市民公開講座の開催
	2月	再生医療製品開発室 設置
	10月	先端医療センター病院 閉院
2018年(平成30年)	4月	法人名称を「公益財団法人神戸医療産業都市推進機構」に変更 第4期経営計画 策定
	5月	神戸市民病院機構との臨床医学研究の推進に関する連携協定の締結 神戸医療産業都市推進機構発足記念講演会・祝賀会の開催
	10月	米国カリフォルニア大学サンディエゴ校とのMOU締結 神戸医療産業都市 20周年記念 神戸国際創薬シンポジウムの開催 神戸医療産業都市の情報紹介誌「KBIC Press」創刊
	2019年(平成31年)	3月
(令和元年)	5月	バイエル薬品株式会社との共同プロモーションイベント 「The Rise of Life Science Ecosystem in Japan ~ KOBE - Bayer Partnership ~」の開催
	9月	理事長・本庶佑のノーベル賞受賞と機構設立 20周年を契機とした「次世代医療開発センター」の整備決定
	11月	2019日米医療機器イノベーションフォーラム神戸の開催
2020年(令和2年)	1月	長崎大学、神戸医療産業都市推進機構による包括連携に関する協定締結
	8月	認知症治療薬開発に関してドイツ・フラウンホーファー研究機構との国際共同研究協定締結
	10月	アジア初となる CAR-T 細胞療法「キムリア®」 市販製品製造開始
2021年(令和3年)	11月	「本庶記念神戸基金」創設
	4月	機構の本部機能がクリエイティブラボ神戸に移転 次世代医療開発センター開設

組織図



2021年3月31日 現在

職員数(常勤)

所属	職名	研究職	専門職、他	事務職		人材派遣	合計
				課長級以上	係長級以下		
経営企画部・監査室				(2) 10	(2) 26	8	(4) 44
総務人事課				(1) 3	(1) 7	1	(2) 11
企画財務課				(1) 4	(1) 6	3	(2) 13
施設管理課				1	2	2	5
研究事業推進課				1	5	1	7
開発事業推進課				1	4	1	6
再生医療製品開発事業推進課							
倫理安全監査課					2		2
先端医療研究センター		44				1	45
免疫機構研究部		7					7
老化機構研究部		22					22
神経変性疾患研究部		4					4
脳循環代謝研究部		5					5
血液・腫瘍研究部		4					4
臨床研究部		2				1	3
産学連携研究部							
医療イノベーション推進センター			92			6	98
信頼性保証チーム							
特務担当プロモーター			2				2
医療開発研究グループ			18			1	19
スタディマネジメントグループ			11				11
モニタリンググループ			6				6
事業開発グループ			10				10
データサイエンスグループ			11				11
医学統計グループ			10				10
eクリニカルソリューショングループ			8				8
研修・文書管理チーム			1				1
広報グループ			2				2
TRI業務グループ			5				5
再生医療製品開発室			8			5	13
細胞療法研究開発センター		80				67	147
プロジェクトマネジメントグループ		4					4
国際連携事業推進グループ		1					1
CPC管理グループ		4				1	5
研究・細胞評価グループ		10				2	12
CMOディビジョン		1					1
事業推進グループ		8				3	11
品質保証グループ		12				4	16
品質管理グループ		11				18	29
細胞製造グループ		16				31	47
サプライチェーングループ		5				4	9
エンジニアリンググループ		8				4	12
クラスター推進センター			21	(2) 2	(3) 15	7	(5) 45
事業推進課			(1) 1	(2) 8		3	(3) 12
都市運営・広報課			(1) 1	(1) 7		4	(2) 12
連携・事業化推進グループ							
合計		44	193	(4) 12	(5) 41	89	(9) 379

*兼務を除く。*役員を除く。*()内は市派遣職員で内数を示す。*市OB職員1名を含む。

2021年3月31日 現在

役員

評議員

氏名	備考	選定理由
芦田 信	JCRファーマ株式会社代表取締役会長兼社長	地元企業の代表
家次 恒	神戸商工会議所会頭 シスメックス株式会社代表取締役会長兼社長	地元商工団体の代表
今西 正男	神戸市副市長	行政機関の有識者
小川 久雄	国立循環器病研究センター理事長	神戸医療産業都市関係機関の代表
置塩 隆	神戸市医師会会長	地元医師会の代表
金田 安史	大阪大学理事・副学長	神戸医療産業都市関係機関の代表
小安 重夫	理化学研究所理事	神戸医療産業都市関係機関の代表
杉村 和朗	神戸大学理事・副学長	神戸医療産業都市関係機関の代表
谷口 真澄	神戸市企画調整局長	行政機関の有識者
橋本 信夫	神戸市民病院機構理事長	地元医療機関の代表
湊 長博	京都大学総長	神戸医療産業都市関係機関の代表

役員等

役職名	氏名	備考	選定理由
理事長	本庶 佑	京都大学高等研究院副院長／特別教授	当機構事業に精通している者
専務理事	村上 雅義	専務理事	当機構事業に精通している者
専務理事	三重野雅文	専務理事	設立者(市)から派遣
常務理事	永田 章彦	経営企画部長	設立者(市)から派遣
理事	浅野 薫	シスメックス株式会社取締役専務執行役員	地元企業の代表
理事	川真田 伸	細胞療法研究開発センター長	当機構事業に精通している者
理事	木原 康樹	神戸市立医療センター中央市民病院長	神戸医療産業都市関係機関の代表
理事	鍋島 陽一	先端医療研究センター長	当機構事業に精通している者
理事	西尾 秀樹	神戸市医療・新産業本部長	行政機関の有識者
理事	西田 栄介	理化学研究所生命機能科学研究センター長	神戸医療産業都市関係機関の代表
理事	藤澤 正人	神戸大学大学院医学研究科長・医学部長	神戸医療産業都市関係機関の代表
理事	松岡 聡	理化学研究所計算科学研究センター長	神戸医療産業都市関係機関の代表
理事	藪本 訓弘	兵庫県健康福祉部長兼病院事業副管理者	行政機関の有識者
監事	河上 哲也	株式会社三井住友銀行公共・金融法人部(神戸)部長	会計制度に知見を有する者
監事	松山 康二	公認会計士	会計制度に知見を有する者
名誉理事長	井村 裕夫	神戸医療産業都市推進協議会会長	
顧問	井戸 敏三	兵庫県知事	
顧問	寺田 雅昭	国立がん研究センター名誉総長	
顧問	久元 喜造	神戸市長	

2021年3月31日 現在

財務諸表

正味財産増減計算書

科目	当年度	前年度	増減
I 一般正味財産増減の部			
1. 経常増減の部			
(1) 経常収益			
基本財産運用収益	1,147,922	1,147,920	2
事業収益	3,243,332,718	3,225,237,263	18,095,455
受取補助金等	1,728,265,802	2,021,225,676	△292,959,874
受取負担金	71,643,839	42,347,876	29,295,963
受取寄付金	791,314,585	700,153,883	91,160,702
雑収益	96,722,818	139,598,187	△42,875,369
経常収益計	5,932,427,684	6,129,710,805	△197,283,121
(2) 経常費用			
事業費	5,913,493,929	5,983,282,163	△69,788,234
管理費	403,356,072	297,160,267	106,195,805
経常費用計	6,316,850,001	6,280,442,430	36,407,571
評価損益等調整前当期経常増減額	△384,422,317	△150,731,625	△233,690,692
評価損益等計	—	—	—
当期経常増減額	△384,422,317	△150,731,625	△233,690,692
2. 経常外増減の部			
(1) 経常外収益			
経常外収益計	753,327,296	185,858,946	567,468,350
(2) 経常外費用			
経常外費用計	23,984,115	1,961,695	22,022,420
当期経常外増減額	729,343,181	183,897,251	545,445,930
当期一般正味財産増減額	344,920,864	33,165,626	311,755,238
一般正味財産期首残高	△1,936,589,629	△1,969,755,255	33,165,626
一般正味財産期末残高	△1,591,668,765	△1,936,589,629	344,920,864
II 指定正味財産増減の部			
受取補助金等	1,566,731,851	518,512,826	1,048,219,025
受取寄付金	32,331,506	118,899,468	△86,567,962
固定資産受贈益	—	8,484,520	△8,484,520
基本財産運用益	1,147,922	1,147,920	2
雑収益	—	34,461,539	△34,461,539
特定資産運用益	411,126	—	411,126
基本財産評価損	1,992,500	615,500	1,377,000
一般正味財産への振替額	△1,148,945,669	△460,455,385	△688,490,284
当期指定正味財産増減額	449,684,236	220,435,388	229,248,848
指定正味財産期首残高	5,041,715,801	4,821,280,413	220,435,388
指定正味財産期末残高	5,491,400,037	5,041,715,801	449,684,236
III 正味財産期末残高			
	3,899,731,272	3,105,126,172	794,605,100

(単位:円)

(2020年4月1日～2021年3月31日まで)

貸借対照表

科目	当年度	前年度	増減
I 資産の部			
1. 流動資産			
現金預金	545,353,419	433,069,518	112,283,901
未収入金	947,785,560	972,577,742	△24,792,182
前払金	406,254	2,360,678	△1,954,424
原材料	476,899,637	—	476,899,637
貯蔵品	169,599,521	1,250,435	168,349,086
立替金	17,954	22,989	△5,035
前払費用	40,700,220	29,704,768	10,995,452
貸倒引当金	△10,300,000	△10,300,000	—
流動資産合計	2,170,462,565	1,428,686,130	741,776,435
2. 固定資産			
(1) 基本財産			
定期預金	9,208,500	9,208,500	—
投資有価証券	1,226,074,200	1,228,066,700	△1,992,500
基本財産合計	1,235,282,700	1,237,275,200	△1,992,500
(2) 特定資産			
施設整備積立預金	378,152,450	356,592,450	21,560,000
研究開発支援基金	421,770,487	421,933,454	△162,967
受取寄付金	287,850,625	381,702,849	△93,852,224
受取補助金等	745,400,274	963,323,782	△217,923,508
土地	910,479,275	910,479,275	—
建物	2,100,234,721	1,151,295,132	948,939,589
建設仮勘定	—	176,764,500	△176,764,500
建物減価償却累計額	△319,439,298	△287,228,317	△32,210,981
什器備品	1,371,353,898	1,922,725,088	△551,371,190
什器備品減価償却累計額	△848,717,717	△1,414,750,012	566,032,295
特定資産合計	5,047,084,715	4,582,838,201	464,246,514
(3) その他固定資産			
建物	442,650,450	391,532,183	51,118,267
建物減価償却累計額	△72,714,410	△64,407,038	△8,307,372
建物附属設備	634,839,383	370,706,397	264,132,986
建物附属設備減価償却累計額	△259,954,428	△217,652,851	△42,301,577
構築物	100,115,253	95,715,253	4,400,000
構築物減価償却累計額	△29,379,974	△25,847,651	△3,532,323
什器備品	1,631,362,095	888,588,393	742,773,702
什器備品減価償却累計額	△1,327,956,136	△828,885,979	△499,070,157
リース資産	224,996,814	131,233,584	93,763,230
リース資産減価償却累計額	△82,248,076	△54,379,417	△27,868,659
電話加入権	1,254,540	1,254,540	—
著作物等	9,240,000	—	9,240,000
施設利用権	117,457	140,690	△23,233
敷金	20,326,560	20,230,560	96,000
長期前払費用	4,115,260	3,555,104	560,156
その他固定資産合計	1,296,764,788	711,783,768	584,981,020
固定資産合計	7,579,132,203	6,531,897,169	1,047,235,034
資産合計	9,749,594,768	7,960,583,299	1,789,011,469
II 負債の部			
1. 流動負債			
短期借入金	3,420,000,000	3,540,000,000	△120,000,000
未払金	1,438,210,950	1,086,351,813	351,859,137
未払費用	32,447,505	28,413,991	4,033,514
前受金	648,488,822	3,386,680	645,102,142
預り金	67,345,527	61,967,712	5,377,815
賞与引当金	41,538,439	31,883,134	9,655,305
短期リース債務	46,156,859	24,415,331	21,741,528
流動負債合計	5,694,188,102	4,776,418,661	917,769,441
2. 固定負債			
預り保証金	26,221,400	25,617,800	603,600
長期リース債務	129,453,994	53,420,666	76,033,328
固定負債合計	155,675,394	79,038,466	76,636,928
負債合計	5,849,863,496	4,855,457,127	994,406,369
III 正味財産の部			
1. 指定正味財産			
指定正味財産合計	5,491,400,037	5,041,715,801	449,684,236
2. 一般正味財産			
一般正味財産	△1,591,668,765	△1,936,589,629	344,920,864
正味財産合計	3,899,731,272	3,105,126,172	794,605,100
負債及び正味財産合計	9,749,594,768	7,960,583,299	1,789,011,469

(単位:円)

(2021年3月31日現在)

実績・報告

■ 経営企画会議の開催

開催回数	12回	審議決定件数	49件
------	-----	--------	-----

■ 全職員を対象とした研修の実施

新規入職者研修	毎月実働5日目実施
実務・階層別研修	12月実施
コンプライアンス研修	12月実施
メンタルヘルス研修 e-ラーニング	1月～2月実施
スキルアップ研修 e-ラーニング	1月～2月実施
管理職研修	2月実施
女性キャリアデザイン研修	3月実施
人権研修 メール配信	毎月
神戸市主催研修	通年
メンター研修	通年
コンプライアンスに係る教育研修 e-ラーニング	6月～3月実施
コンプライアンスに係る教育研修 動物実験に関する研修会	2月開催
情報セキュリティ研修 メールマガジン配信	毎月

■ 臨床研究等の倫理性・安全性の確保のための各種審査委員会の開催

研究倫理審査委員会	7回	研究推進委員会	7回
遺伝子組換え実験安全委員会	1回	TRI研究・事業推進委員会	8回
動物実験審査委員会	2回		

■ 内部監査の実施

公的研究費に関する会計監査 (第1回)
専決契約の発注に関する業務監査 (第2回)

■ 主な公的プロジェクト

老化メカニズムの解明・制御プロジェクト (AMED)
次世代がん医療創生研究事業 (AMED)
再生医療実用化研究事業 (AMED)

■ 指定管理者としての神戸臨床研究情報センターの管理運営

研修室・会議室利用状況

種別	2020年度実績		
	1日1回でも利用した室数	利用可能日数	利用率
第1研修室 (定員 200人)	24	337	7.1%
第2研修室 (定員 45人)	66	337	19.6%
第3研修室 (定員 30人)	49	337	14.5%
第1会議室 (定員 12人)	53	337	15.7%
第2会議室 (定員 18人)	131	337	38.9%
合計	323	1,685	19.2%

レンタルラボ入居状況

種別	2021年3月31日現在	
	入居室数	総室数
ドライラボ・ウェットラボ	20	20
研究用居室	8	8
合計	28	28

■ 神戸ハイブリッドビジネスセンターの管理運営

レンタルラボ入居状況

種別	2021年3月31日現在	
	入居室数	総室数
ウェットラボ	37	37



**INSTITUTE OF
BIOMEDICAL RESEARCH AND
INNOVATION**

Director
Yo-ichi Nabeshima

先端医療研究センター
センター長 鍋島 陽一

MEMBER

部長

太田 明夫

主任研究員

但馬 正樹

研究員

生田 直子

鈴木 健介 (Meiji Seika Pharma社より出向)

徳丸 陽介 (Meiji Seika Pharma社より出向)

大蔵 伊織 (Meiji Seika Pharma社より出向)

技術員

岡田 美和

米崎 久美子

上田 友佳子

研究生

Ashoori, Matin Dokht

王 冠宁

研究の内容・成果

アレルギー疾患、自己免疫疾患のような炎症性疾患は、過度に活性化している免疫機能を抑制的に調節することによって改善されるはずである。当研究部では、このような考え方で治療を実現するために、病気の原因となっている免疫反応を人為的に抑制するアプローチの探索を行っている。数ある可能性の中で、生体内に備わっている免疫調節メカニズムの一つであるPD-1を標的として免疫抑制活性を誘導する方法は、PD-1の免疫システム内における重要度の高さから判断するに有力な候補である。PD-1の活性化を誘導して免疫抑制作用を発揮する抗体の取得、その抗体の免疫系に対する作用の特色を把握すること、そして炎症性疾患に対する有用性を示すこと、が当面の目標である。

また、診断においても、炎症性疾患の兆候を早い段階で把握することができれば治療、予防的措置を講ずるにおいて大きなメリットがある。当研究部では、炎症性の変化を早期に検知するのに役立つマーカーの探索を行っている。このようなマーカーが確立されれば、自然発症的な自己免疫疾患のみならず、免疫チェックポイント阻害によるがん治療後に誘発される炎症性の有害反応を防止、低減する場合にも有用であると期待できる。炎症性疾患の危険性につながる素因を事前に把握できれば、治療方針の決定において重要な情報となるであろう。

1. 免疫抑制性の抗PD-1アゴニスト抗体

生体内に備わっている免疫制御機構には様々なものが存在しており、これらをブロックすることによって免疫増強を促し、がん治療に結びつける試みが数多く行われてきた。PD-1は免疫抑制的なメカニズムの一つであるが、抗体を用いたPD-1のブロックは免疫反応の顕著な増強を示し、すでがん治療において広く使用されている。自己免疫疾患などは免疫反応が過剰に亢進した結果であるので、これを宥めるためにはPD-1を積極的に刺激する必要がある。がん治療に用いられている抗PD-1抗体はPD-1の活性を遮断するブロッキング抗体であるが、我々が目的としているのは、それとは逆にPD-1結合時に抑制的な細胞内シグナルを誘導できるアゴニスト抗体である。抗PD-1モノクローナル抗体のスクリーニングの結果、免疫抑制活性を誘導できる抗体が多数得られた。このような抗体のマウス炎症モデルにおける抗炎症作用を検討した結果から、我々の取得したPD-1アゴニスト抗体は生体内において強力な抗炎症作用を発揮するポテンシャルを有していることが示唆されている。今回はアレルギー性炎症に対する作用を見出したので、その点について報告する。

ナイーブCD4⁺ T細胞は活性化時のサイトカイン環境に応じて、いくつかの異なる特性を持ったエフェクター細胞に機能分化することが知られている(図1)。その中でTh2細胞はIL-4, IL-5, IL-13といったサイトカイン産生を通じてIgEの産生や好酸球の活性化を促進する。こういった特徴的な方向に免疫反応を偏向させる作用が過剰に亢進する

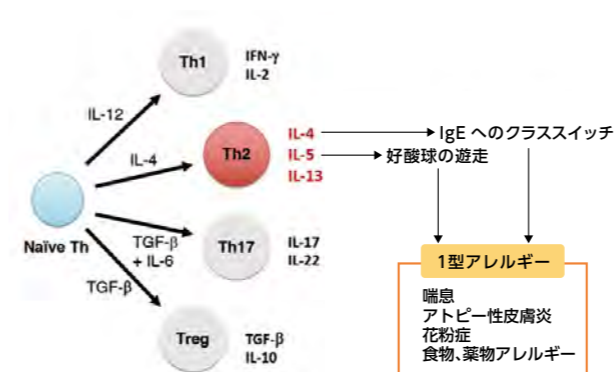


図1 Th2細胞によるアレルギー疾患の誘導

ことによって、喘息やアトピー性皮膚炎のようなアレルギー疾患が発症すると考えられている。そこで、抗PD-1アゴニスト抗体の免疫抑制作用がアレルギー反応に対してどのように作用するかを検討したところ、抗PD-1アゴニスト抗体はTh2細胞優位な免疫応答を抑制することができ、実際にアレルギー疾患に対する効果を有することがマウスを用いた実験から判明した。

2. Immune-related adverse events (irAE; 免疫関連有害事象) の実験動物モデル

PD-1/PD-L1をブロックして抗腫瘍免疫を活性化させる治療を受けたがん患者において、免疫反応の過剰亢進が原因と思われる炎症性の副作用が時折観察される。このようなirAEと呼ばれる有害反応の発症メカニズムを把握するために、irAEが最も頻りに観察される部位である皮膚に着目し、PD-1のブロックによる皮膚炎の増悪を検討した。マウスにおける接触性皮膚炎の誘導はPD-1/PD-L1のブロックによって有意に増強され、炎症を起こした皮膚組織中には大量のCD8⁺ T細胞の浸潤が観察された。皮膚炎が誘導されなくなるほどに刺激物質を減量した場合でも(図2A-C)、抗PD-L1抗体を投与することによってCD8⁺ T細胞を主体とする皮膚炎が明確に出現した(図2D, E)。この状況は、特に炎症の兆候がなかった部位にPD-1ブロックを契機に炎

症が発現するirAEの状況を再現していると言える。さらに、同程度の皮膚の腫れを伴う炎症であっても、高用量の刺激物質のみで誘導した皮膚炎と低用量の刺激物質+PD-L1ブロックで誘導した場合では炎症像が異なっており、後者において高度のCD8⁺ T細胞浸潤が観察された。このような炎症部位でのCD8⁺ エフェクターT細胞の浸潤はirAEを起こしたヒトでも特徴的であり、今回確立された条件は、irAEを再現した実験モデルとして活用できると考えられる。がん治療での免疫チェックポイント阻害の利用が拡大するとともにirAEのマネジメントの重要性が増大している現状であり、irAEに対する有効な対処法を研究するためにこのような実験モデルは有用となる。今後は抗PD-1アゴニスト抗体のような免疫抑制物質によるirAEの抑制と、その抗腫瘍免疫反応への影響に関する検討を考えている。

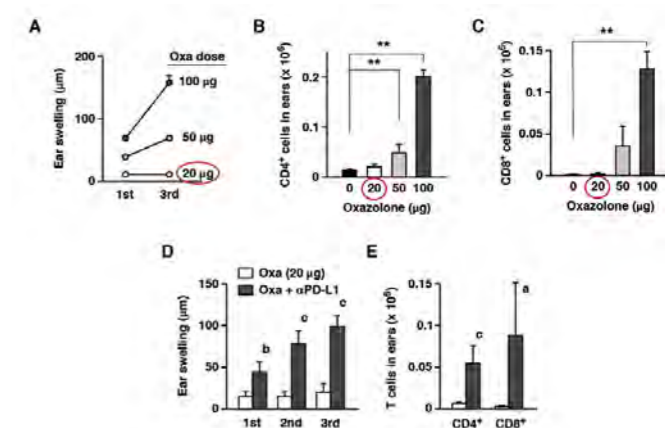


図2 低用量oxazoloneに対する抗PD-L1抗体投与によるirAE皮膚炎モデル

(A-C) マウス皮膚での炎症誘導は、塗布したoxazoloneの量に依存する。oxazoloneの量を20μgまで減量すると皮膚の腫れ(A)、CD4⁺ (B)、CD8⁺ (C) T細胞の皮膚組織への浸潤が観察されなくなる。(D) このような低用量のoxazoloneを用いた場合でも、抗PD-L1抗体を投与することによって皮膚炎が明確に誘導された。(E) その際の皮膚組織はCD8⁺ T細胞を主体とする炎症像を示していた。

研究業績リスト(2020年度)

■ 論文等

内容
Ashoori, M.D., Suzuki, K., Tokumaru, Y., Ikuta, N., Tajima, M., Honjo, T., and Ohta, A. Inactivation of the PD-1-dependent immunoregulation in mice exacerbates contact hypersensitivity resembling immune-related adverse events. <i>Front Immunol</i> 11: 618711, 2021.

老化機構研究部

Department of Gerontology, Laboratory of Molecular Life Science

MEMBER

先端医療研究センター長、老化機構研究部 部長

鍋島 陽一*

特任部長

今井 眞一郎*

上席研究員

川内 健史

稲田 明理*

若菜 茂晴

伊藤 尚基*

研究員

安倍 千秋

小林 加奈子*

鍋島 曜子*

伊東 潤二*

伊藤 志帆*

赤川 礼美

Youssef Cissé

Sean Jonson

西口 優吾

技術員

廣井 智子*

丸山 由美*

小池 悠華

伊藤 千代美*

高津 藍*

伊藤 裕美*

事務員

新谷 佐智子*

浅野 智子

*AMED CICLE事業兼任

研究の内容・成果

老化は加齢に伴う疾患の共通、かつ最大のリスク因子であり、癌や心臓病、認知症、脳血管障害などの死に至る病と深く関連している。よって老化のメカニズムを解明し、老化を制御する方法を開発することは加齢関連疾患克服の根本的な課題と言える。

当研究部では、 α -Klotho 変異マウスを用いた加齢関連疾患の解析、加齢疾患に関連する代謝の恒常性維持機構の研究、 β -Klotho の解析による脂質代謝の制御機構の研究、サーチュイン、NAD/NMN の機能解析を中心とする老化の分子機構の研究、細胞生物学的手法を駆使した神経細胞の成熟機構の研究を行っている。また、これらの成果を社会実装する研究、並びにこれらの老化研究の基盤となる分子・細胞生物学に関連する研究を進めている。さらにAMED老化プロジェクト、AMED CICLE事業の推進を担っている。以下にその研究成果について記載する。

1. α -klotho ノックアウト(KO)マウスの脂質代謝の変容についての研究

これまで α -klothoは電解質代謝制御を司ることを明らかにしてきた。しかし α -klotho 変異マウスで観察される多彩な老化疾患類似症状は電解質の変容だけでは説明できず、脂質代謝・糖代謝、エネルギー代謝の変容が関与することを明らかにした。次いで、老化モデルマウスである α -klotho KOマウスと野生型老齢マウス(C57BL/6)の解析によりその分子メカニズムの解明を試み、原因分子として加齢と共に血中濃度が増加し、かつ α -klotho KOマウスで血中濃度が増加しているシグナル分子を同定した。

同定したシグナル分子の血中濃度と血中トリグリセリド(TG)値に負の相関傾向がある事、同分子をC57BL/6マウスに投与すると α -klotho KOマウスや老齢マウスで観察される血中TG値の低下や、 α -klotho KOマウスの肝臓で起こる脂質代謝の変容が再現されること、経時的な脂肪細胞径の縮小が認められることを見出した。次いで、① 脂肪分解、② 脂質の取り込み、③ 脂肪合成、④ 脂肪酸の分解、⑤ 脂肪の褐色化の5項目を評価し、脂肪萎縮の分子機構を解析した。その結果、脂質の脂肪組織への取り込みに関する分子の発現低下や脂肪における脂肪分解経路(ATGL: adipose triglyceride lipase)の亢進を確認した。なお、脂肪合成や脂肪酸分解に関与する分子の遺伝子発現には変化がなかった。

これらの結果から、同定した分子は脂質の取り込み能を低下させる事により脂肪の蓄積を抑制し、脂肪滴の分解を亢進することにより脂肪萎縮をもたらすことを解明した(図1)。さらに、ATGL活性化のメカニズムを明らかにするために上流因子の解析を行ったところ、これまで報告されているATGL活性化シグナルとは異なる経路での活性化が示唆された。現在、同定された分子がどのように脂肪組織に作用しATGLを活性化させるのかを明らかにするために同分子の受容体を欠損させたマウスを用いた解析を行っている。

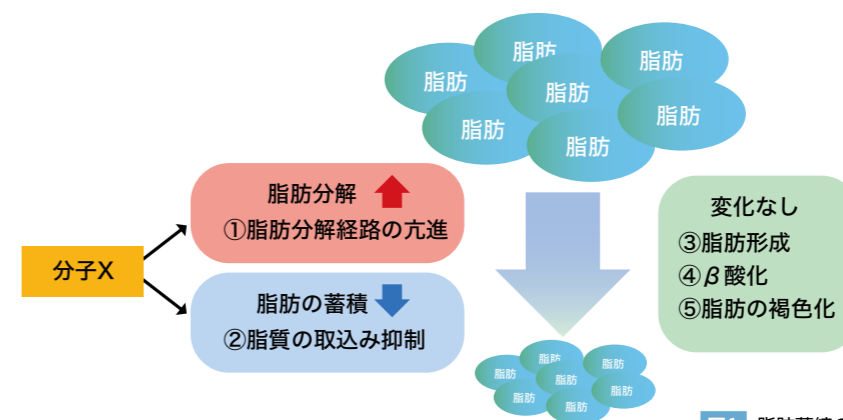


図1 脂肪萎縮の分子機構の概要

2. α -Klotho KO マウスにおける糖代謝異常に関する研究

近年、ビタミンDと糖代謝について注目されている。ヒトの糖代謝異常と血中の活性型ビタミンD(1,25(OH)₂D)濃度の関係が複数のコホート研究によって検討され、加齢に伴って低下したビタミンD濃度と糖尿病の発症リスクが有意に相関することが示されてきた。これらの事実は、老化や糖尿病の発症・進展に1,25(OH)₂Dが重要な役割を果たしている可能性を示しているが、その役割については未だ不明な点が多い。本研究では、1,25(OH)₂Dシグナルが糖代謝に及ぼす影響について、老化モデルマウス(α -Klotho KOマウス)や遺伝子改変マウスを用いて解析し、その分子機構の解明を目指した。 α -Klotho KOマウスでは、1,25(OH)₂Dが亢進しており、多彩な老化関連症状を示す。これまでの解析により、血糖値は成長に伴って低下し、慢性的に非常に低いレベルで維持されていることがわかった。また、血糖値の制御に関わるホルモンはどれも高濃度を示し、糖代謝異常を示した。インクレチンは血糖値の制御に関わるホルモンの一つで、摂食時の栄養素(糖質や脂質)の刺激によって腸管内分泌細胞から分泌される液性因子である。インスリンの追加分泌を促して、食後の血糖値の上昇を抑制するため、臨床応用され、糖尿病治療薬として用いられている。GLP-1補充療法やGLP-1受容体(GLP-1R)アゴニスト、DPP-4阻害薬を利用した糖尿病治療法などは比較的新しい療法のひとつであり、注目されている。しかし、生体内におけるインクレチンの発現調節機構については未だ不明であった。

そこで、小腸において1,25(OH)₂Dシグナルが遮断されたモデル(細胞特異的欠損マウス)を作製した。腸管内分泌細胞に特異的な抗体を用いてFACSにて細胞を単離回収して、遺伝子発現を検討したところ、欠損マウスではインクレチンの発現が減少していることが証明された。さらに、経口ブドウ糖負荷試験では、耐糖能異常を示した。一方、 α -Klotho KOマウスでは、インクレチンが過剰生産されていることが判明した。以上の結果から、1,25(OH)₂Dシグナルが小腸細胞を

介して糖代謝に関与していることが示唆された。現在、骨格筋細胞において1,25(OH)₂Dシグナルが遮断されたモデルも解析を行っており、複数の組織におけるこれまで知られてこなかった1,25(OH)₂Dシグナルの糖代謝における重要性が明らかになりつつある(図2)。

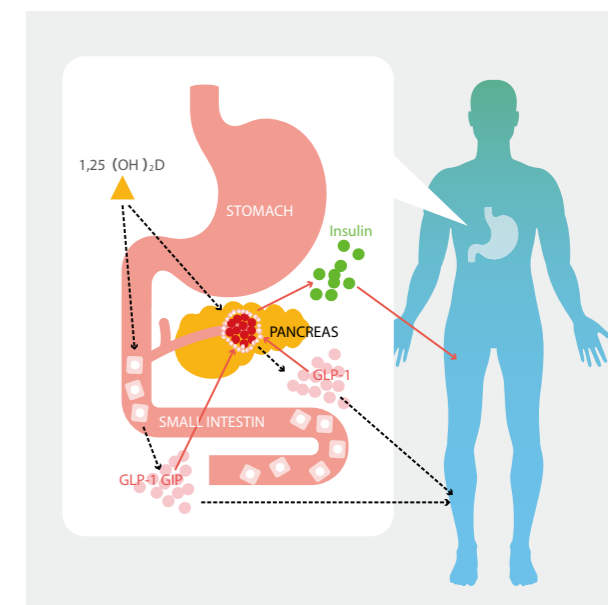


図2

3. 糖尿病モデルマウスを用いた膵臓β細胞の増殖を制御する因子

世界の糖尿病人口は爆発的に増え続けており、深刻な問題となっている。2型糖尿病では、膵臓のβ細胞が徐々に減少して進行していくことは知られているが、減少する原因は未だ不明な点が多い。本研究では、性ステロイドホルモンに着目し、β細胞の増殖を制御する因子の同定とそのメカニズムの解明を目指した。

これまでの解析により、高血糖の糖尿病モデルマウス(ICER (inducible cAMP early repressor)-Tgマウス)において、性ステロイドホルモンを亢進させるとβ細胞量が急激に増加し、血糖値が正常化することを見出した。次に、遺伝子発現プロファイルを分析し、この現象に大きく関わる新規遺伝子の探索を行なったところ、治療群でのみ現象依存的に発現量が大きく変動した遺伝子を見出した。実際にこの遺伝子の発現タイミングや発現の変動を定量PCR法により詳細に検討したところ、血糖値の変化やβ細胞量の変動と一致することから、β細胞を増殖誘導する因子と推測された。本年度は、この遺伝子の欠損マウスを作製し解析を行ったところ、通常環境では膵島に影響を及ぼさないことが判明した。また、この遺伝子の発現と協調して働く遺伝子を同定しており、これらの遺伝子を詳細に検討することにより、新しいβ細胞量の制御機構の解明を目指している。

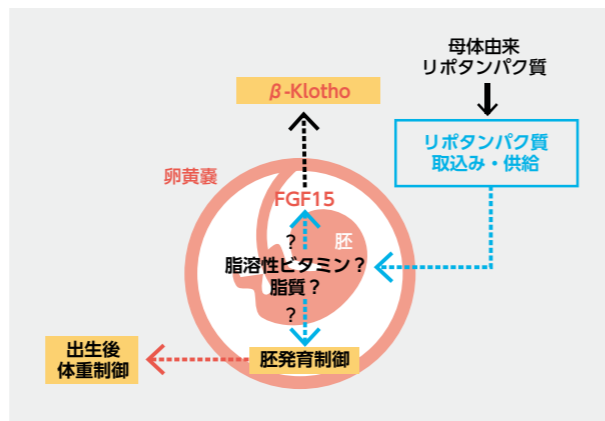


図3

来リポタンパク質を標識し、胚に供給されるか検証したところ、卵黄嚢と胚の両方から安定同位体が検出され、かつβ-kl-/-マウス胚ではその量が少ないことが分かった。卵黄嚢と胚における母体由来リポタンパク質の動態を明らかにするため、安定同位体標識された代謝物のトレースを試みたが、十分な検出感度を得ることができなかった。現在、別の評価系を構築中である。

β-KlothoはFGF15と協調して肝臓での脂質・胆汁酸合成を負に制御する。FGF15も胎生期から発現するが、これまでβ-Klothoとの関係性については報告がなかった。Fgf15欠損(Fgf15-/-)マウス卵黄嚢の遺伝子発現プロファイルを検討したところ、β-kl-/-マウスと一致した。以上の結果から、胎生期において、β-KlothoとFGF15はリポタンパク質の制御に必要であることが示された。さらに、胎生9.5日目においてFgf15-/-マウス胚も同胞野生型マウス胚よりも小さいことから、卵黄嚢を介したリポタンパク質供給の異常が胚の発育抑制を惹起することが示唆された。

β-Klotho/FGF15によるリポタンパク質制御の詳細と、胚および出生後の発育への影響について、さらに検討していく(図3)。

5. DMHIにおけるSIRT1/NKX2-1-double positive neuronsの臓器・個体老化制御における重要性

DMHIにおけるSIRT1/NKX2-1-double positive neuron群のサブグループの一つ、PRDM13-positive neuronsに関しては、AMED老化プロジェクト、老化機構・制御研究拠点(原拠点長)の佐藤(国立長寿医療研究センター)との共同研究の結果をまとめた論文を投稿中である(2021年9月現在)。

一方、別のサブグループであるPPP1R17-positive neuronsに関しては、交感神経系を介して、白色脂肪組織に影響を与えていることが明らかになった。またDMHIにおけるPPP1R17の機能とその調節について、重要な手がかりが得られた。現在、PPP1R17特異的Creマウ

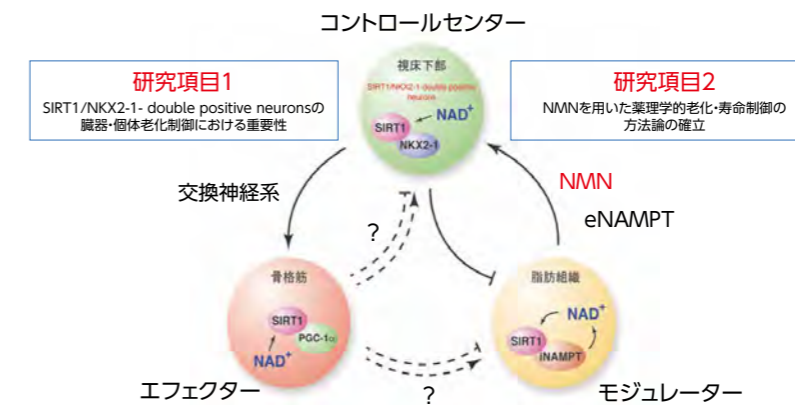


図4

スを用いたDREADDsのシステムで、この特定神経細胞群を活性化させた場合の老化形質を解析中である。さらに老齢個体の視床下部では、ミクログリアの突起の退縮、分岐の減少が認められ、サーベイランス機能の低下が疑われた。現在、老化過程での視床下部ミクログリアの遺伝子発現変化をRNA-seq法により解析中である(図4)。

6. NAD+合成中間体NMNの視床下部神経細胞群を介した抗老化作用のメカニズムの解明と、NMNを用いた薬理的な老化・寿命制御の方法論の確立

NMN投与後30分で、脳内の特定領域にc-fos陽性となる神経細胞群が存在することが明らかとなった。そのうちの一群は、single neuron recordingの結果から、特に睡眠時に活動が活発になる、全く新しい神経細胞群であることがわかった。この結果に一致して、NMNは睡眠に大きな影響を与えることも明らかになった。興味深いことに、老齢個体へのNMNの投与により、この新しい神経細胞群の電気生理学的なパラメーターが若齢の状態に近いところまで改善される。一方、視床下部各領域におけるNAD+量を測定する技術を樹立し、視床下部各領域におけるNAD+レベルが老化過程で減少すること、NMN投与により若齢個体のNAD+レベルまで回復させられることを明らかにした。

7. 加齢に伴う骨格筋機能の低下メカニズムの研究

2019年よりスタートしたAMEDのCICLEプロジェクトでは、骨格筋機能の低下(サルコペニア)の予防・治療法の確立を目指した研究を進めている。特に我々は、視床下部の機能低下がフレイル・サルコペニアを

引き起こす要因であるという仮説の元、視床下部におけるNAD+関連シグナルの活性化を基本概念とした抗老化法の開発を目指している。

2020年度はNMN transporterであるSlc12a8を外側視床下部(LH)においてノックダウンさせ、骨格筋機能に与える影響を解析した。その結果、Slc12a8ノックダウン個体では、全身性代謝の変化に加え、特に骨格筋において様々な機能低下を示すことがわかった。引き続き、ノックダウン個体の解析、および加齢マウスを用いた過剰発現個体を解析することで、視床下部の機能低下とフレイル・サルコペニアとの関連性を明らかにする(図5)。

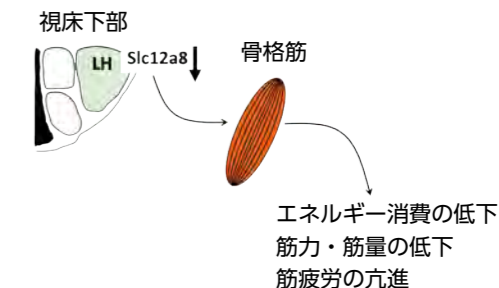


図5

8. NMNが心臓再生をサポートするメカニズムの研究

マウス(哺乳類)の心臓再生能力は生後1週間で失われる。一方、ゼブラフィッシュの心臓再生能力は成体でも維持される。ゼブラフィッシュは、心臓再生能を活かし、心臓再生を促進する物質を開発するモデル生物として用いられている。2019年度の研究で、NMN(0.5mM)がゼブラフィッシュ心臓再生を促進する傾向がみられたことからそのメカニズムの解明を目的とした。

1. NMN投与による細胞再生の亢進

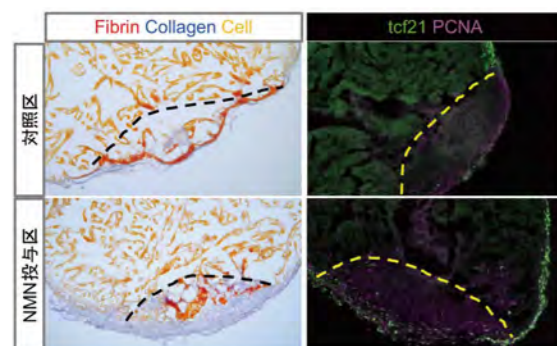
8ヶ月齢~14ヶ月齢のゼブラフィッシュ成魚の心室の下端0.3mm程をハサミで切除した。切除後7日で、凍結切片を作製し、組織染色を行なった(図、左)。NMN投与で、フィブリン(赤)の領域が減少し、コラーゲン層(青)と細胞(黄)の再生が亢進していた(図6)。

2. NMNによる再生部位での心外膜細胞増殖の活性化

NMN投与で増殖が活発になる細胞種を特定するために、心筋細胞、血管内皮細胞、心外膜細胞のマーカーと増殖マーカー(PCNA)の共染色を行なった。その結果、NMN投与で、心外膜細胞のマーカー(tcf21)陽性かつPCNA陽性の細胞が、再生部位で増えていることを見つけた(図6)。

3. 意義と方向性

ゼブラフィッシュ心臓再生では、コラーゲン産生細胞が傷害部位を覆う段階がある(哺乳類では見られない、もしくは不十分)。NMNはそれを促進していることが示唆された。すなわち、NMN投与が、ヒト成体の心臓傷害を改善する可能性が考えられる。



(左) ゼブラフィッシュ心臓の切片の組織染色像である。NMN投与区で、細胞を含むコラーゲン層が傷口を覆った像が観察された。(右) NMN投与区で、心外膜細胞(tcf21陽性)の増殖の亢進が観察された。破線は、切除断面を示す。

図6 NMN投与による心臓再生促進

心外膜細胞の増殖は、ゼブラフィッシュの心臓再生で、傷害部位を心外膜で覆うだけでなく、様々な細胞に分化し、組織化に貢献している。本研究で、NMN投与で起こる現象を調べることで、心外膜増殖の亢進が心臓治療に有効であるのかが明らかになる。
ゼブラフィッシュ心臓再生では、初期(傷害後3日前後)からNAD量が低下する。その低下の意味が不明である。本研究の知見より、NAD低下のタイミングと心外膜細胞の増殖のタイミングで、どちらが先かを明らかにすることで、NAD量が低下する意味を洞察する。
NMN投与の長期的な効果を調べ、マウス心臓傷害モデルに移行する。

9. 神経成熟機構の細胞生物学的研究

多細胞生物の発生過程において、受精卵は活発に細胞分裂を起こし胎仔個体が形作られる。一方、成体になると多くの細胞は細胞周期から離脱し、細胞の分裂活性は低くなる。特に神経細胞と心筋細胞は、分化後に増殖停止状態になることが知られている。これまでに我々は、細胞周期から離脱した神経細胞において、細胞周期制御因子のp27(kip1)は核だけではなく細胞質にも局在し、アクチン細胞骨格の制御など、細胞周期制御とは全く異なる機能を獲得することを報告している¹⁾。本年度の研究において、重合した細胞骨格のみを可視化する技術を用いてp27(kip1)が微小管と相互作用することを見出した。また、p27(kip1)は代表的な膜コンパートメントには強く局在しないことを明らかにしていたが、本年度の研究により我々はp27(kip1)が特殊なタイプのエンドソームと相互作用する可能性を示唆するデータを得た。現在、細胞レベルの解析に加えて、分子的な相互作用についても解析を行っている。このように、一部の細胞周期制御因子は増殖停止細胞でも新たな機能を持つことが示唆されたことから、さらに我々は増殖停止細胞においても発現が続く細胞周期制御因子を広くスクリーニングした。その結果、特定のサブタイプのサイクリンのみが神経産生期を終えた脳でも発現し続けるなど、興味深い結果が得られた(投稿準備中:2021年9月現在)(図7)。

上記の結果から、細胞周期制御因子がエンドソームと関連する可能性が示唆されたが、我々はエンドサイトーシス経路の生理機能についても並行して研究を行っている。これまでに我々は、老化関連因子の1つとして知られているCaveolin-1を含むエンドサイトーシス経路の制御因子が、大脳皮質形成における神経細胞の移動と成熟に関与することを明らかにしてきた²⁾。Caveolin-1はクラスリン非依存性エンドサイトーシスに関わることが知られているが、細胞内におけるエンドサイトーシスのほぼ全てがクラスリン依存性であるという報告があり、クラスリン非依存性エンドサイトーシスはartifactではないかという指摘もあった。我々は、Caveolin-1依存性・クラスリン非依存性のエンドサイトーシスは、神経成熟の特定の段階で必要とされ、生理的にも重要な役割を持つことを明らかにした。そこで現在、Caveolin-1の上流制

1) *Nature Cell Biol* 2006, *Development* 2014, *Front Cell Dev Biol* 2019
2) *Neuron* 2010, *iScience* 2018

御因子の探索を行っており、すでに候補分子を得ている。この解析を通して、クラスリン依存性エンドサイトーシスとクラスリン非依存性エンドサイトーシスが個体レベルでどのように異なる制御を受け、機能的に使い分けられているのかを明らかにしたいと考えている。

10. AMED老化研究プロジェクトの統括と推進、研究・技術支援についての取り組み

老化機構研究部はAMED老化研究プロジェクトの研究推進・支援拠点(拠点長:鍋島陽一)を担っており、本拠点では老化研究の困難性を組織的、体系的な取り組みにより克服し、我が国の老化研究の速やかな発展をもたらすことを目標としており、2つの課題、すなわち、[課題I] 老化プロジェクトの統括、連携促進、老化研究の拡充、成果の発信、[課題II] 老化研究推進の為に解析技術の支援に取り組んだ。

老化研究におけるマウス飼料の滅菌方法の違いによる表現型解析

老化研究のためには加齢動物(マウス)の解析は不可欠である。加齢動物は長期に飼育することから、飼育環境、餌などに影響される。今回、解析支援の一貫として配布しているマウスの表現系に与える餌の影響を解析し、重要な結果が得られたので、公表し、研究者の注意喚起を促した。

実験動物を飼育する場合、通常飼料はブリーダーなどで市販されている一定規格の栄養成分が配合されている飼料を使用している。すなわち、飼料はタンパク質、炭水化物、脂肪、ビタミン、無機質の必要量が配合されており、実験動物はその摂取により健康が維持され、その生理機能を十分果たすことが保証されている。また、実験動物施設では微生物統御の観点から飼料は滅菌して導入することが求められている。飼料の滅菌方法としては、オートクレーブ滅菌や放射線滅菌が用いられるが、飼料の品質維持、動物の栄養要求との適合性、物性、安

全性が求められている。一方、健康長寿が叫ばれる中、実験動物を用いた老化研究が推進され、供試するマウスも長期に飼育するため安定性が求められる。すなわち、加齢に伴って環境の影響を長期に受け老化研究に供試するマウスも長期に飼育するため飼料などの安定性が求められる。本研究ではマウス飼料の滅菌方法の差が長期に飼育するマウスの各表現型に大きな影響が認められたので報告する。

[材料と方法] マウスはC57BL/6JclおよびC57BL/6NJcl系統を使用した。餌は生育・育成の標準餌として用いられているCE-2(日本クリア社製)を用いた。滅菌方法はオートクレーブ滅菌121℃ 20分間、放射線滅菌は30kGy放射にしたものを用いた。マウスは離乳後それぞれの餌を与え、3点の飼育期間(28週、56週、76週齢)における表現型解析を行った。解析は理化学研究所BRC日本マウスクリニックで行っている血清生化学21項目、剖検26項目(<https://mouseclinic.brc.riken.jp>)などを行った。

[結果] C57BL/6JclおよびC57BL/6NJclをそれぞれの方法による滅菌済み飼料放射線滅菌済飼料で飼育したマウスはオートクレーブ滅菌済み飼料で飼育したマウスよりも体重が高く、血清生化学でも21項目中15項目で両者に有意差が認められた。剖検では放射線滅菌済飼料を用いたマウスでは肝臓に退色は認められ、肥大が見られた。この差はC57BL/6JclよりもC57BL/6NJclの方が顕著であった。これらの要因を明らかにすべく両滅菌方法による餌の詳細な成分分析、および経時的な摂餌量を測定したが、大きな差は認められなかった。

[結論] 実験動物における飼料は重要であり、その滅菌方法の選択は長期に飼育する老化研究において表現型解析に大きく影響する。マウスの飼料の滅菌方法の違いが加齢マウスの各表現型に大きく影響するので利用者は十分考慮すべきと考える。

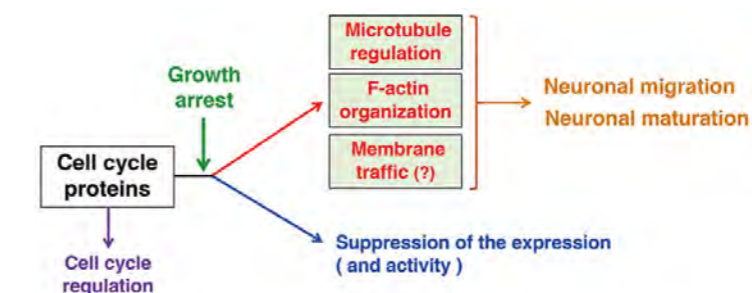


図7 「細胞周期非依存的な」細胞周期制御因子の役割

研究業績リスト(2020年度)

■論文等

受賞
今井 眞一郎 岡本国際賞受賞
伊藤 尚基 日本筋学会 Young Investigator's Award 最優秀賞受賞

No.	内容
1	Nabeshima Y, Abe C, Kawauchi T, Hiroi T, Uto Y, Nabeshima YI. Simple method for large-scale production of macrophage activating factor GcMAF. <i>Sci Rep.</i> 2020 Nov 5;10(1):19122.
2	Paul Cavanah, Junji Itou, Yudi Rusman, Naoyuki Tahara, Jessica M Williams, Christine E Salomon, Yasuhiko Kawakami A nontoxic fungal natural product modulates fin regeneration in zebrafish larvae upstream of FGF-WNT developmental signaling <i>Developmental Dynamics</i> 250 (2): 160-174, 2021 雑誌のカバーイメージに選ばれた。
3	Whitson, J. A., Bitto, A., Zhang, H., Sweetwyne, M. T., Coig, R., Bhayana, S., Shankland, E. G., Wang, L., Bammler, T. K., Mills, K. F., Imai, S., Conley, K. E., Marcinek, D. J., Rabinovitch, P. S. 2020. SS-31 and NMN: Two paths to improve metabolism and function in aged hearts. <i>Aging Cell.</i> 19: e13213. doi: 10.1111/ace1.13213.
4	Mihoko Yoshino, Jun Yoshino, Brandon D. Kayser, Gary Patti, Michael P. Franczyk, Kathryn F. Mills, Miriam Sindelar, Terri Pietka, Bruce W. Patterson, Shin-Ichiro Imai, and Samuel Klein. 2021. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. <i>Science.</i> doi: 10.1126/science.abe9985.
5	Shogo Tsuji, Cynthia S Brace, Ruiqing Yao, Yoshitaka Tanie, Nicholas Rensing, Seiya Mizuno, Kazuhiro Nakamura, Satoru Takahashi, Michael Wong, Shin-ichiro Imai, Akiko Satoh. 2021. Prdm13-expressing neurons in the dorsomedial hypothalamus regulate sleep-wake patterns during aging in mice. <i>Nature Aging.</i> Submitted.
6	Naoki Ito, Yuko Miyagoe-Suzuki, Shin'ichi Takeda, Akira Kudo. Periostin Is Required for the Maintenance of Muscle Fibers during Muscle Regeneration. <i>International Journal of Molecular Sciences.</i> 22(7). 3627. 2021.
7	Risa Okada, Shin-ichiro Fujita, Riku Suzuki, Takuto Hayashi, Hirona Tsubouchi, Chihiro Kato, Shunya Sadaki, Maho Kanai, Sayaka Fuseya, Yuri Inoue, Hyojung Jeon, Michito Hamada, Akihiro Kuno, Akiko Ishii, Akira Tamaoka, Jun Tanihata, Naoki Ito, Dai Shiba, Masaki Shirakawa, Masafumi Muratani, Takashi Kudo & Satoru Takahashi. Transcriptome analysis of gravitational effects on mouse skeletal muscles under microgravity and artificial 1 g onboard environment. <i>Scientific reports.</i> 11(1). Article number: 9168. 2021.
8	川内 健史 「遺伝子導入した脳組織の多彩な利用法」 <i>実験医学</i> (2021) Vol.39 (6) 933-936.

■学会発表等

Organizer

No.	内容
1	Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "MECHANISMS OF AGING" September 22-25, 2020 Organizers: Shin-ichiro Imai, Scott Pletcher, Meng Wang
2	The Inaugural International Symposium on Aging Research (ISAR) - Achieving Productive Aging - Organizer: Yo-ichi Nabeshima, Sin-ichiro Imai, Rhuji Hiramatsu, & Hiroaki Kitano Institute for Research on Productive Aging (IRPA)

Oral presentations

No.	内容
1	Shin-ichiro Imai. "Achieving Productive Aging: The Systemic Regulatory Mechanism of Mammalian Aging and Longevity and Anti-Aging Intervention". November 22, 2020
2	Tsuji, S., Brace, C.S., Yao, R., Rensing, N., Nakamura, K., Wong, M., Imai, S., Satoh, A. PRDM-13-POSITIVE NEURONS REGULATE AGE-ASSOCIATED PATHOPHY-SIOLOGY AND LONGEVITY THROUGH SLEEP HOMEOSTASIS IN MAMMALS Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "MECHANISMS OF AGING" September 22-25, 2020 3) Tokizane, K., Brace, C.S., Imai, S. THE ROLE OF A SPECIFIC NEURONAL SUBPOPULATION IN THE DORSOMEDIAL HYPOTHALAMUS ON METABOLISM AND AGING. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "MECHANISMS OF AGING" September 22-25, 2020
3	Ito, N., Takatsu, A., Hiromi, I., Imai S. SIRT1 AND SLC12A8 IN THE LATERAL HYPOTHALAMUS REGULATE SKELETAL MUSCLE FUNCTIONS Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "MECHANISMS OF AGING". September 22-25, 2020
4	伊藤 尚基, 高津 藍, 伊藤 裕美, 今井 眞一郎 「外側視床下部におけるSirt1およびSlc12a8が骨格筋機能を制御している」 第7回日本サルコペニア・フレイル学会(2020年12月1日・東京・Web開催)
5	伊藤 尚基, 高津 藍, 伊藤 裕美, 今井 眞一郎 「骨格筋は外側視床下部におけるSirt1およびSlc12a8によって制御されている」 第6回日本筋学会, YIA受賞候補者講演(2020年12月18日・名古屋・Web開催)
6	川内 健史 「神経成熟におけるクラスリン非依存性エンドサイトーシスの生理機能」 第三回 三協会・武田神経科学シンポジウム <基礎神経科学と臨床医学の融合を目指して>(2021年2月7日・Web開催)

No.	内容
7	川内 健史 「神経成熟過程におけるエンドサイトーシス経路を介した細胞接着の「場」の制御」 ワークショップ, 第43回日本分子生物学会大会(2020年12月2-4日・Web開催)
8	川内 健史 「エンドサイトーシス経路における生体膜ダイナミクスの制御機構と神経成熟におけるその生理機能」 シンポジウム, 第93回日本生化学会大会(2020年9月14-16日・Web開催)
9	川内 健史 「多彩な細胞現象の協調作用による神経細胞の移動と成熟の制御」 シンポジウム, 第63回日本神経学会大会(2020年9月10-12日・Web開催)
10	稲田 明理 「 β 細胞の新生・増殖誘導とその制御因子」 糖尿病合併症学術講演会(2020年9月・熊本)
11	伊東 潤二 「Tumor promoting effect of macrophages in a mouse early breast cancer model」 第79回日本癌学会学術総会(招待講演)(2020年10月1日)
12	赤川 礼美 「第79回日本癌学会学術総会」

Poster presentations

No.	内容
1	Cissé, Y., Koike, Y., Ito, C., Imai, S. NMN INDUCES EXCITATORY AND INHIBITORY EFFECTS ON NEURONAL FIRING IN URETHANE ANESTHETIZED MICE. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "MECHANISMS OF AGING". September 22-25, 2020
2	Johnson, S., Imai, S. THE IMPORTANCE OF LOCAL NAD+ CHANGES FOR AGE-ASSOCIATED FUNCTIONAL DECLINE IN THE HYPOTHALAMUS. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "MECHANISMS OF AGING". September 22-25, 2020
3	Lei, H.C., Parker, K., McCall, J., Imai, S. THE EFFECTS OF AGING AND SOCIAL ISOLATION ON MOTIVATIONAL BEHAVIORS IN MICE. Lei, H.C., Parker, K., McCall, J., Imai, S. Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "MECHANISMS OF AGING". September 22-25, 2020
4	Nishiguchi, Y., Johnson, S., Cissé, Y., Imai, S. THE ANALYSIS OF MICROGLIAL CHANGES IN THE AGED MOUSE HYPOTHALAMUS Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "MECHANISMS OF AGING". September 22-25, 2020

■産業財産権(特許等の出願・取得状況)

登録
発明の名称:活性型GcMAFの製造方法 登録番号:日本6718561(登録日:2020年6月16日)

■研究費の獲得状況

No.	内容
1	鍋島 陽一(拠点長) AMED 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト(2017年10月~2022年3月) 「老化研究プロジェクトの統括と推進,ならびに動物実験を中心とする研究・技術支援」
2	川内 健史(研究開発分担者) AMED 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト(2017年10月~2022年3月) 研究開発拠点(個体・臓器老化研究拠点)(拠点長:片桐 秀樹教授) [α -クロトニ変異マウスをモデルとした多彩な臓器老化症状の発症要因の解明と制御方法開発への展開]
3	今井眞一郎(研究開発分担者) AMED 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト(2017年10月~2022年3月) 研究開発拠点(個体・臓器老化研究拠点)(拠点長:片桐秀樹教授) [視床下部特定神経細胞群による臓器連関および老化・寿命制御機構の解明と、その薬理学的制御]
4	鍋島 陽一(研究開発分担者)、今井 眞一郎(研究開発分担者) AMED-CICLEプロジェクト(2019年4月~2029年3月) 「フレイルの予防薬・治療薬の研究開発」
5	伊藤 尚基(代表) 科学研究費助成事業 科研費 研究活動スタート支援(2019年~2020年度) 「負荷依存的なCa2+シグナルが骨格筋肥大・サルコペニアに与える影響」
6	伊藤 尚基(代表) 科学研究費助成事業 科研費 若手研究(2020年~2022年度) 「運動依存的なマイオカインの分泌に骨格筋Ca2+シグナルが与える影響」
7	伊藤 尚基(代表) 公益財団法人 武田科学振興財団 ライフサイエンス研究助成(2020年~2022年度) 「加齢マウス特異的に認められる"異常な筋線維"の解析を元にしたサルコペニアに対する治療法・予防法・診断マーカーの開発」
8	稲田 明理(代表) 群馬大学 内分泌・代謝学共同研究拠点(2020年~2022年度) 「膵島の形態の維持機構の解明」

神経変性疾患研究部

Department of
Brain and
Neurodegenerative
Disease Research

MEMBER

部長

星 美奈子

研究員

笹原 智也

久保 厚子 (9月末まで)

技術員

堀口 亮

玉井 祐子

客員技術員

里村 香織

米田 和正 (11月より)

和田 智加

相宗 亮子

研究の内容・成果

脳を理解してアルツハイマー病を治す

我々は、重症度に相関してアルツハイマー病 (AD) 患者脳に蓄積し、神経細胞死の原因となるアミロスフェロイド (ASPD) を発見し、ASPD 神経細胞死の分子機構を解明してきた¹⁾。我々が見出した、「ナトリウムポンプNAK α 3の活性阻害による神経細胞死機構」は、神経変性疾患に共通である可能性もある (下図)。上記発見を基に、アクションプランに従い中分子治療薬、コンパニオン診断薬の研究開発を進め、さらに、疾患超早期をターゲットとした遺伝子治療、NAK α 3活性化薬の開発研究に新たに着手し、以下の成果を得た。

1) *JACS*2015; *PNAS*2015; *iScience*2019

1. 中分子AD治療薬開発

三段階スクリーニングで得たオリジナル化合物から20個を治療薬候補として選定し、ヒトと齧歯類での肝ミクロソーム安定性試験を実施し、4化合物に絞り込んだ。ラットを用いた初期薬物動態・血液脳関門透過性試験を行い、予定通り年度内にPOM試験用候補化合物を少なくとも1つ以上選定した。

2. アルツハイマー病における脳障害と免疫系のクロストーク解明

ヒトAD病態を良く反映しているモデルマウスにおいて、ASPD蓄積量と相関し神経細胞脱落が増加することを見出した。このモデルマウスを用いることで、ASPD蓄積量を指標にADの発症経過を合理的に段階分けし、発症の分子機構に迫れるのではないかと期待している。今年度は、免疫系とのクロストークに注目し解析した結果、ミクログリア・活性化アストロサイトの関与を示唆する結果を得た。

3. 神経細胞内におけるASPD形成機構の解明と遺伝子治療への展開

ASPDが形成され分泌された後ではなく、ASPDが形成され始める段階で除去するという疾患超早期の治療法開発を目指す。そのため、まずASPDが神経細胞の分泌経路のどこで形成されるかを解明する。生きた細胞内でASPD形成をモニターする蛍光ナノセンサーとして、今年度、ASPD毒性を中和するヒト抗体に由来する低分子抗体に蛍光分子を付加したものを構築し、神経芽細胞腫内での発現を確認した。定量的解析に用いる細胞2種の構築も完了した。

4. 神経特異的なナトリウムポンプの活性調節の分子機構の解明

NAK α 3に選択的な活性化剤、阻害剤の取得を目指す。スクリーニングの精度と安定性の向上に今年度成功し、予定通り9600化合物の三段階スクリーニングを完了した。阻害剤については、NAK α 3により効果があるもの、NAK α 1により効果があるもの、全てに効果があるものが得られた。

5. ASPD抗体を用いたアルツハイマー病体外診断システム開発の試み

ASPD選択的高感度サンドイッチCLEIAシステムを開発し、ヒト正常検体 (血漿・脳脊髄液) 向けに測定条件を最適化した後、予定通りADと正常対照合計で40例 (スウェーデン・ヨーテボリ大学により提供) の測定を実施した。AD血漿中にはある割合でASPDが検出されたが、脳脊髄液では全ての検体で検出感度以下であった。

6. ASPDの新たな機能1: 脳と血管のクロストーク解明

ASPDはNAK α 3を介し脳微小血管の内皮依存的血管弛緩応答を抑制する。即ち、ASPDは脳実質と血管でNAK α 3を介しAD発症に関わることを見出した (論文受理: 2021年9月現在)。血管内皮細胞と周皮細胞、初代培養神経細胞を共培養した新たな神経血管モデル実験系を構築し、血管細胞の機能障害により神経細胞のADマーカーの一つが活性化することを発見した。血管細胞から遊離し、神経細胞の障害を起こすメディエーター候補を年度内に特定した。

研究業績リスト (2020年度)

■ 論文等

No.	内容
1	Xiao, Y., Matsuda, I., Inoue, M., Sasahara, T., Hoshi, M., and Ishii, Y., NMR-based site-resolved profiling of β -amyloid misfolding reveals structural transitions from pathologically relevant spherical oligomer to fibril. <i>J. Biol. Chem.</i> (2020) 295, 458-467. doi: 10.1074/jbc.RA119.008522 (IF=5.157, CI=8)
2	Murata, K., Kinoshita, T., Ishikawa, T., Kuroda, K., Hoshi, M., and Fukazawa, Y., Region- and neuronal- subtype-specific expression of Na, K-ATPase alpha and beta subunit isoforms in the mouse brain. <i>J. Comp. Neurol.</i> (2020) 528, 2654-2678. doi:10.1002/cne.24924 (IF=3.215, CI=10)
3	Iwaya, N., Goda, N., Matsuzaki, M., Narita, A., Shigemitsu, Y., Tenno, T., Abe, Y., Hoshi, M., and Hiroaki, H., Principal Component Analysis of Data from NMR Titration Experiment of Uniformly 15N Labelled Amyloid beta (1-42) Peptide with Osmolytes and Phenolic Compounds. <i>Arch. Biochem. Biophys.</i> (2020) 690, 108446. doi:10.1016/j.abb.2020.108446 (IF=3.391, CI=0)
4	Hoshi, M., Multi-angle development of therapeutic methods for Alzheimer's disease., <i>Br. J. Pharmacol. (Cover)</i> (2021) 178(4), 770-783. doi: 10.1111/bph.15174. (IF=8.739, CI=3)

■ 学会発表等

No.	内容
1	星 美奈子 「アルツハイマー病とナトリウムポンプ〜タンパク質間相互作用を標的とする低分子医薬品の開発」 第29回日本有病者歯科医療学会総会・学術大会 (2020年7月18-19日・神戸) (招待講演)
2	笹原 智也, 星 美奈子 「脳微小血管の内皮細胞障害が大脳皮質神経細胞に及ぼす影響を評価するための新規 in vitro 評価系の確立 (Establishment of a new tri-culture system for elucidating crosstalk mechanisms between central nervous system and brain microvascular endothelial system in Alzheimer's disease brains)」 第94回日本薬理学会年会 (2021年03月8-10日・札幌)

■ 研究費の獲得状況

No.	内容
1	星 美奈子 (代表) 科学研究費基盤研究 (B) (2020~2022年度) 「異常凝集体に対する体外診断法によるアルツハイマー病の早期診断と病態解明」
2	星 美奈子 (代表) 新潟大学脳研究所共同研究費補助金 「アルツハイマー病におけるアミロスフェロイド形成と神経細胞障害の時空間的解析」
3	笹原 智也 (代表) 科学研究費若手 (2020~2021年度) 「脳アミロイド血管症における血管機能障害によるアルツハイマー病増悪の作用機序の解明」

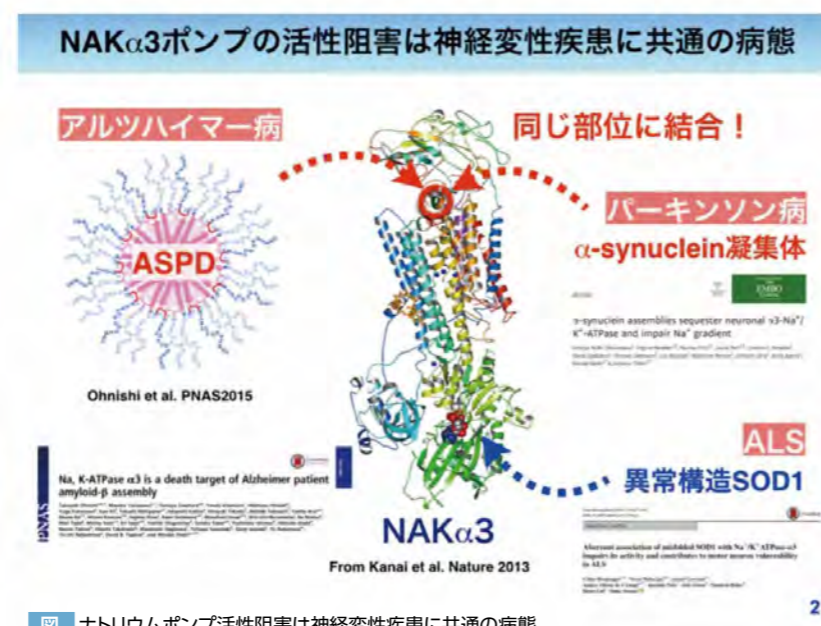


図 ナトリウムポンプ活性阻害は神経変性疾患に共通の病態

MEMBER

部長

田口 明彦

研究員

田浦 映恵

小川 優子

斉野 織恵

沖中 由佳

竹内 由紀子

客員研究員

松山 知弘

相馬 俊裕

辻 雅弘

山原 研一

前田 光代

安野 史彦

土江 伸誉

Johannes Boltze

上村 昌寛

佐藤 康史

研究の内容・成果

要介護者／要支援者の合計は650万人を超えているだけでなく、介護費用総額も毎年数千億円単位で増加し、既に年間総額で1兆円を超えている。脳血管障害と認知症を合わせると寝たきり原因の約半分を占めているが、これらの脳疾患に対する有効な治療方法が未だに見つかっておらず、新しい治療方法が切望されている。

難治性疾患に対して、幹細胞を使った再生医療の臨床試験が国内外の施設で数多く実施され、一定以上の治療効果も示されてきた。しかし、その本質的な再生促進メカニズムは不明であったため、幹細胞治療の適応疾患や普及は限定的である。当研究室では、幹細胞を使った再生医療の飛躍的な発展には、本質的な作用メカニズムの解明が必須であると考え、再生医療で汎用されている造血幹細胞および間葉系幹細胞の再生促進メカニズム解明の研究を行ってきた。その結果、2020年には造血幹細胞の再生促進メカニズム¹⁾(図1)、2021年には間葉系幹細胞の再生促進メカニズム²⁾(図2)を、世界に先駆けて発見報告をした。

- 1) Kikuchi-Taura et al. *Stroke*. 2020
- 2) Kikuchi-Taura et al. *Stem Cells* 2021

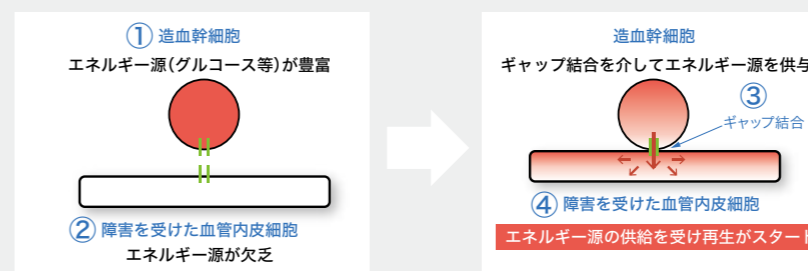
1. 幹細胞の再生促進メカニズムの解明

1) 造血幹細胞の再生促進メカニズム

造血幹細胞を使った再生医療は、今までの医療では治療困難な四肢虚血、心筋梗塞、脳梗塞、新生児脳性麻痺などの疾患を対象に行われてきた。我々の研究グループでも、難治性四肢虚血患者に対する自己骨髄単核球細胞移植の臨床試験、重症脳梗塞患者に対する自己骨髄単核球細胞移植の臨床試験を行い、その治療効果を示してきた。しかし、これらの造血幹細胞移植の治療メカニズムに関して、造血幹細胞の血管内皮細胞への分化やサイトカインのパラクライン効果などが提唱されてきたが、否定的な研究成果も数多く報告されており、その本質的な治療メカニズムは不明であった。

まず我々は、血管内皮細胞と造血幹細胞と一緒に培養することで、血管内皮細胞にどのような変化が起こるのかという事に関して検討を行なった。その結果、血管内皮細胞と造血幹細胞が接する状態で培養した場合のみ、血管内皮細胞の活性化が見られ、細胞同士が直接、接することで、何らかの影響を与えていることが判明した。そこで次に、骨髄組織における造血幹細胞と血管内皮細胞の直接的な接着に重要であるギャップ結合に着目した。細胞と細胞は、各々の細胞が細胞膜で区切られているため、細胞の中身(細胞質)が直接的に移動することは一般的に起こらないが、ギャップ結合は細胞質と細胞質を直接つなぐ細いトンネルのような働きを有しており、細胞間がギャップ結合で繋がると、分子量1500以下の低分子であれば濃度勾配に従って移動することが知られている。そこで造血幹細胞に低分子の蛍光物質を封入し、脳梗塞モデルマウスに投与したところ、造血幹細胞に封入した蛍光

図1 造血幹細胞の再生促進メカニズム



①造血幹細胞は細胞質内にグルコースなどのエネルギー源を豊富に含有しているが、②障害を受けた血管内皮細胞では、エネルギー源が欠乏している。③造血幹細胞と障害を受けた血管内皮細胞がギャップ結合を介して細胞質同士が連結すると、造血幹細胞からギャップ結合を介してエネルギー源が供給され、④障害を受けた血管内皮細胞での再生がスタートする。

図2 間葉系幹細胞の再生促進メカニズム



①間葉系幹細胞は細胞質内にグルコースなどのエネルギー源が少なく、②過剰に活性化した血管内皮細胞・白血球では、エネルギー源が過剰に存在している。③間葉系幹細胞と過剰に活性化した血管内皮細胞・白血球がギャップ結合を介して細胞質同士が連結すると、血管内皮細胞・白血球からギャップ結合を介してエネルギー源が流出し、④過剰に活性化した血管内皮細胞・白血球の機能が正常化する。

物質が脳梗塞巣の障害された血管内皮細胞にギャップ結合を介して移行していることが判明した。さらに、造血幹細胞から血管内皮細胞へギャップ結合を介して移行する分子の一つがグルコースであり、グルコースの供給がトリガーとなり、血管内皮細胞では低酸素誘導因子(HIF1-α)の活性化が起こり、その後の血管再生起点となっていることを明らかにした(図1)。

この成果は、幹細胞が障害された細胞に分化あるいはサイトカインなどで「命令」を与えて再生をスタートさせているのではなく、造血幹細胞が障害された細胞で欠乏している「エネルギー源」を直接供与することが再生をスタートさせる鍵であることを示しており、幹細胞を使った再生医療において全く新しい治療メカニズムが存在することを明らかにした。

2) 間葉系幹細胞の再生促進メカニズム

間葉系幹細胞を使った再生医療も、様々な疾患の患者を対象に行われてきたが、造血幹細胞と同様に、その本質的な作用メカニズムは不明であった。

そこで我々は、間葉系幹細胞の作用機序も、造血幹細胞と同様に投与幹細胞が障害された細胞で欠乏しているエネルギー源をギャップ結合を介して直接供与していると想定し、研究を開始した。その結

果、我々の想定とは全く逆に、投与した間葉系幹細胞が、血管内皮細胞からグルコースなどのエネルギー源をギャップ結合を介して直接吸収し、血管内皮細胞の過剰な活性化を抑制していることを明らかにした(図2)。さらに、投与した間葉系幹細胞が末梢血中の白血球細胞(リンパ球/単球)とも、ギャップ結合を介した直接的に作用することを報告した。間葉系幹細胞を使った幹細胞治療は新型コロナウイルス感染症による致死性肺障害にも有効であることが知られており、その作用メカニズムの解明が望まれていたが、その作用メカニズムが、重篤な肺障害を起こしているリンパ球/単球に対するギャップ結合を介した直接的な作用である可能性が高いことを明らかにした。

3) 幹細胞の再生促進メカニズムを応用した創薬開発

造血幹細胞の作用メカニズムの解明に続き、間葉系幹細胞のメカニズムも解明されたことにより、作用メカニズムに基づく、より効果的な次世代の幹細胞治療開発が加速されると考えている。我々の研究により、幹細胞による障害細胞への直接的な低分子化合物供給の重要性が明らかになり、投与幹細胞の品質管理や細胞機能の向上、さらにメカニズムの解明により、幹細胞が不要な再生医療の可能性も開かれた。

2. 慢性期脳梗塞患者に対する自己造血幹細胞を使った再生医療開発

脳梗塞が完成し慢性期に移行すると損傷した神経系が完全に失われることから、機能回復は不可能と考えられてきた。そのため、脳梗塞治療開発の多くは急性期または亜急性期をターゲットにしており、慢性期脳梗塞に対する標準治療法は存在しない。しかし、脳梗塞は重度の後遺症と生活の質が大幅に低下することが特徴で、生存者の半数以上が介護者に依存している。そのため医療経済面および社会的側面からも、慢性期脳梗塞患者に対する新たな治療法の開発が切望されてきた。

そこで我々は、慢性期脳梗塞モデルマウスに対して、造血幹細胞であるヒトCD34陽性細胞を総頸動脈内または静脈内投与し、その治療効果の検証を行なった。その結果、①慢性期脳梗塞モデルマウスに

するCD34陽性細胞の動脈内あるいは静脈内投与が運動機能障害を有意に改善すること、②治療効果は静脈内投与と比べ動脈内投与の方が有意に高いこと、③CD34陽性細胞の動脈内投与においても特記すべき有害事象が観察されないことを示した。さらに、④慢性期脳梗塞モデルマウスに対する造血幹細胞治療では、運動療法と組み合わせることにより、神経機能回復がより促進されることを示した³⁾。

これらの結果を基に、医療イノベーション推進センターおよび神戸市立医療センター中央市民病院と連携し、自己末梢血CD34陽性細胞の内頸動脈投与の臨床試験に関してPMDA対面助言の後、治験届けの提出を行った。治験届けは2020年度にすでに受理され、2021年度より神戸市立医療センター中央市民病院で臨床試験をスタートする予定である。

3) Ogawa et al. *Front. Med.* 2020

研究業績リスト(2020年度)

■ 論文等

No.	内容
1	Kikuchi-Taura A, Okinaka Y, Takeuchi Y, Ogawa Y, Maeda M, Kataoka Y, Yasui T, Kimura T, Gul S, Claussen C, Boltze J, Taguchi A. Bone marrow mononuclear cells activate angiogenesis via gap junction mediated cell-cell interaction. <i>Stroke</i> . 2020.51(4):1279-1289. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028072.
2	Takeuchi Y, Okinaka Y, Ogawa Y, Kikuchi-Taura A, Kataoka Y, Gul S, Claussen C, Boltze J, Taguchi A. Intravenous Bone Marrow Mononuclear Cells Transplantation in Aged Mice Increases Transcription of Glucose Transporter 1 and Na ⁺ /K ⁺ -ATPase at Hippocampus Followed by Restored Neurological Functions. <i>Front Aging Neurosci.</i> June 11, 2020. doi: 10.3389/fnagi.2020.00170.
3	Boltze J, Didwischus N, Li S, Jolkkonen J, Taguchi A. Increased migratory and Homing abilities of neural and mesenchymal stem cell populations by transient cell modifications: Preclinical progress and clinical relevance. <i>EBioMedicine.</i> 2020 Sep 24;60:103022. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103022.
4	Ogawa Y, Okinaka Y, Takeuchi Y, Saino O, Kikuchi-Taura A, Taguchi A. Intravenous Bone Marrow Mononuclear Cells Transplantation Improves the Effect of Training in Chronic Stroke Mice. <i>Front. Med.</i> , November 26, 2020. doi: 10.3389/fmed.2020.535902.
5	Boltze J, Taguchi A, et al. New Mechanistic Insights, Novel Treatment Paradigms, and Clinical Progress in Cerebrovascular Diseases. <i>Front Aging Neurosci.</i> 2021 Jan 28;13:623751. doi: 10.3389/fnagi.2021.623751.
6	Kikuchi-Taura A, Okinaka Y, Saino O, Takeuchi Y, Ogawa Y, Kimura T, Gul S, Claussen C, Boltze J, Taguchi A. Gap junction-mediated cell-cell interaction between transplanted mesenchymal stem cells and vascular endothelium in stroke. <i>Stem Cells.</i> 2021 Mar 11. doi: 10.1002/stem.3360. Online ahead of print.

■ 学会発表等

No.	内容
1	田口 明彦 「造血幹細胞による脳梗塞治療」口頭・招待講演 21世紀 先端医療コンソーシアム 再生医療部会第5回会議(2020年5月22日・東京)
2	田口 明彦 「作用メカニズムに基づく脳梗塞再生医療開発」口頭・シンポジウム 第63回日本脳循環代謝学会(2020年11月13日・横浜)
3	沖中 由佳 「造血幹細胞を使った再生医療の効果阻害因子の同定」口頭・シンポジウム 第63回日本脳循環代謝学会(2020年11月13日・横浜)
4	田浦 映恵 「骨髄単核球細胞移植による血管再生メカニズムの解明」口頭・一般演題 第63回日本脳循環代謝学会(2020年11月14日・横浜)
5	田口 明彦 「作用メカニズムに基づく脳梗塞再生医療開発」口頭・招待講演 Neurovascular Unit 研究会(2021年1月30日・東京)

■ 研究費の獲得状況

No.	内容
1	田口 明彦(代表) AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム技術開発個別課題(2020年~2023年) 「脳梗塞に対する造血幹細胞を使った細胞治療の作用機序に基づく最適化」
2	田口 明彦(代表) 文部科学省・橋渡し研究戦略的推進プログラム補助事業(シーズA)(2020年) 「頸帯血由来脳梗塞治療細胞製剤の開発」
3	田口 明彦(分担) AMED 再生医療実用化研究事業 (2018年度~2021年度) 「低酸素性虚血性脳症に対する自己頸帯血幹細胞治療に関する研究」

その他	
企業からの共同研究開発費:4件	

■ 産業財産権(特許等の出願・取得状況)

出願	
発明の名称:血管内皮細胞活性化物質のスクリーニング方法 出願番号:PCT/JP2020/030921(出願日:2020年8月4日)	

発明の名称:身体機能回復促進剤 出願番号:PCT/JP2020/044082(出願日:2020年11月26日)	
--	--

発明の名称:認知症又は脳機能の判定のための方法 出願番号:PCT/JP2021/008722(出願日:2021年3月5日)	
--	--

発明の名称:スクリーニング方法 出願番号:PCT/JP2021/008723(出願日:2021年3月5日)	
--	--

登録	
発明の名称:虚血性疾患の治療及び/又は予防のための医薬、細胞の血管新生促進活性向上方法、又は、医薬の製造方法 登録番号:日本6860474(登録日:2021年3月30日)	

発明の名称:羊膜間葉系細胞組成物の製造方法及び凍結保存方法、並びに治療剤 登録番号:日本6754459(登録日:2020年8月25日 分割出願)、中国105765060B(登録日:2020年4月28日)、欧州3037523(登録日:2020年8月12日)	
--	--

MEMBER

上席研究員(グループリーダー)

井上 大地

客員部長

北村 俊雄

日本学術振興会特別研究員SPD

林 康貴

主任研究員

山崎 博未

技術員

福本 未記

石原 菜月

大学院生

田中 淳

小林 漸

肖 慕然

研究生

張 一帆

臧 維嘉

研究の内容・成果

当研究部では、白血病や骨髄異形成症候群(MDS)などの血液がんの発症や進展に重要な未知のメカニズムを解き明かし、それに基づいた治療を提唱することを目的としている。それらは腫瘍細胞自体の内的な因子と周囲環境を介した外的な因子に分けられる。前者として、スプライシングなど転写後制御の異常による発がん機構の解析、難治性急性骨髄性白血病の病態解析と治療応用、後者としては骨髄微小環境を介した発がん・造血調節機構について研究を行っている。主にヒト疾患を反映したマウスモデルを作成し、ヒト由来のデータ、細胞株によるスクリーニングを用いている。以下に主な成果について概説する。

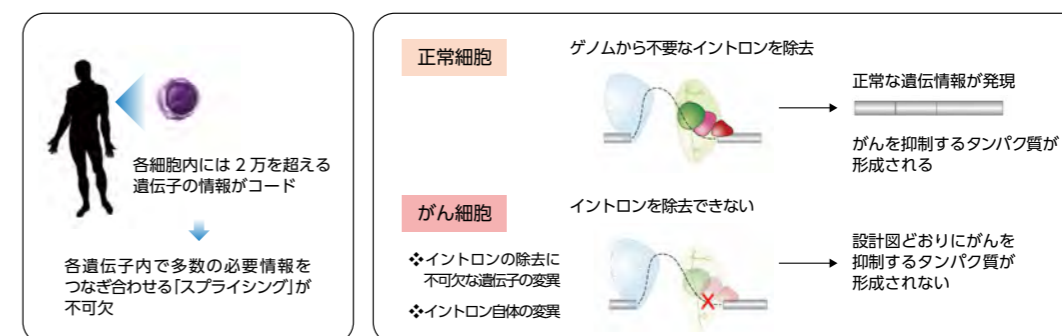
1. 転写後制御異常による発がん機構の解析

DNA配列の中でコーディング領域の塩基配列の異常が発がんに関与することは言うまでもないが、近年RNAプロセッシングと発がんとの関連が注目されている。これにはスプライシング、RNA修飾、RNA編集、Nonsense-mediated mRNA decay(NMD)などが含まれる。転写の過程で、pre-mRNAからスプライシングと呼ばれる機構でイントロンが除かれ両側に5'cap, poly-A tailが付与されmRNAとなる。このスプライシングの過程に必須であるタンパク群に血液悪性腫瘍の患者において変異が高頻度に認められることが報告された。中でもSF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2変異は合計すると骨髄異形成症候群(MDS)の50%程度に認められ、それぞれ異なる機構で数百個の下流標的において異常なスプライシングを引き起こす。我々は、SF3B1変異の下流標的としてbromodomain containing 9(BRD9)に着目して、スプライシング異常のメカニズムや発がん機構、スプライシングを標的とした治療応用についての研究がNature誌に掲載されるなど成果をあげてきた¹⁾。BRD9はプロモドメインを有し近年創薬標的としても非常に注目をされている分子であるものの、その生物学的な役割は十分に解明されているとは言えない。そこで、組織特異的かつ時間依存的に同遺伝子をノックアウトするマウスモデルを世界に先駆けて作成し、BRD9による造血幹細胞への作用を詳細に検討している。特に、DNAダメージやミトコンドリア機能、クロマチン構造などにおいてMDSの病態を解く鍵となる現象が捉えられており、SF3B1変異に端を発したBRD9のスプライシング異常が果たす役割を解明しつつある。

1) Inoue et al. *Nature* 2019

2. マイナーイントロンの異常による発がん機構の解明

ヒトゲノムに含まれるイントロンのうち、わずか700個程度はマイナーイントロンと呼ばれ通常とは異なる機序でスプライシングを受ける。数は少ないものの、進化的に不可欠な遺伝子に多く、種間で高度に保存されている。ZRSR2はマイナーイントロンのスプライシングに必須の分子であり、MDSの5%程度で機能喪失型の変異が認められる。そこで、Zrsr2ノックアウトマウスを世界に先駆けて作成し、ZRSR2



本研究でごく少数の特殊な「マイナーイントロン」のスプライシング異常によるがん発症機構を解明した

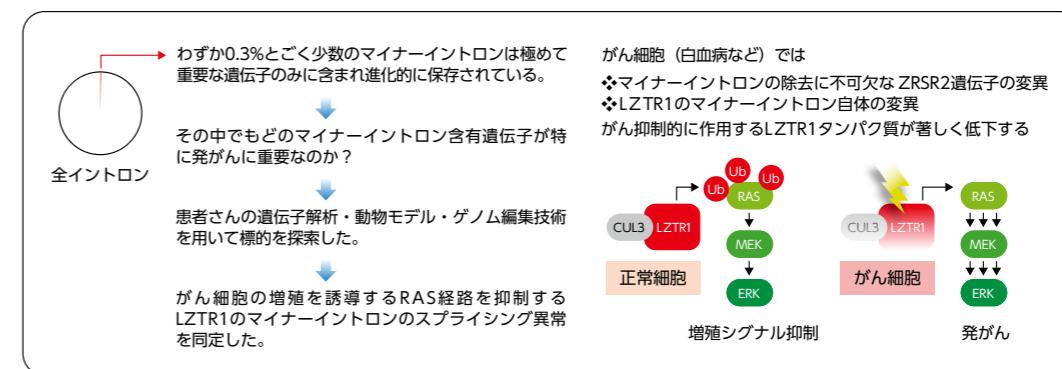


図1 本研究の概要

変異MDSサンプルも含めた解析から、どのマイナーイントロンが腫瘍化に不可欠であるかを明らかにした。具体的には上述のCRISPR enrichment screeningを行い、得られた結果の妥当性を生体モデルで評価した。これにより、近年RASを抑制することでがん抑制遺伝子として機能することが報告されたLZTR1遺伝子に含まれるマイナーイントロンはZRSR2変異を有する時のみ除去されずに転写産物内に残存し、早期終止コドンに介したNMDの機序で分解されることを明らかにした。さらに興味深いことに、この遺伝子内のマイナーイントロンの保存配列に変異を有する白血病症例や先天性異常を同定しZRSR2変異を有する場合と同様のスプライシング異常をきたすことを明らかにした²⁾(図1)。加えて、このようなLZTR1のスプライシング異常は血液がんにとどまらず、20種類を超える固形腫瘍でも顕著に認められることから、同部位のマイナーイントロンの制御が発がんに関与していることを明らかにした。これまではエクソン上の遺伝情報がコードされている領域ばかりが注目されてきたが、イントロン配列の変異がどのように発がんに寄与するかを示した研究であり、今後の非コード領域変異の研究において解析手法をさらに発展させていく予定である。

3. 骨髄微小環境を介した造血調節機構

MDSなどの腫瘍性造血幹細胞がどのように残存する造血幹細胞の機能を抑制するのかがこれまでに十分に解明されていなかった。MDS患者では骨の菲薄化が顕著であり、骨粗鬆症とMDSの相関も報告されている。そこで、我々は骨芽細胞に分化可能な間葉系幹細胞に注目し、MDSマウスモデルとヒトMDS検体を用いて、MDS造血幹細胞・間葉系幹細胞・正常造血幹細胞の新たなクロストークを明らかにした。具体的には、MDS造血幹細胞由来の細胞外小胞が骨髄ニッチとして機能する間葉系幹細胞に取り込まれ骨細胞分化が抑制される。しかし、間葉系幹細胞から骨細胞への分化は正常造血のサポートに不可欠であるため、この分化障害は正常造血幹細胞の機能低下を招く³⁾。このことは、MDS細胞を標的とする従来の治療に加えて、細胞外小胞を介するMDS造血幹細胞・間葉系幹細胞・正常造血幹細胞のクロストークを標的とする治療の可能性を示唆しており、新たな治療戦略を構築中である。本研究では、骨髄という多細胞系の中で各々の細胞が果たす役割を単一細胞レベルで検出する新規テクノロジーを取り入れ解析を進めている。このような技術的革新はあらゆるがん研究に応用可能であることから、さらなる改良に取り組んでいる。

2) Inoue et al. *Nature Genetics* 2021

3) Hayashi et al. 論文投稿中:2021年9月現在 (in revision)

研究業績リスト(2020年度)

論文等

No.	内容
1	Inoue D, Polaski JT, Taylor J, Castel P, Chen S, Kobayashi S, Hogg SJ, Hayashi Y, Fukumoto M, Yamazaki H, Tanaka A, Fukui C, Chew GL, McCormick F, Bradley RK, Abdel-Wahab O. Minor intron retention drives clonal hematopoietic disorders and diverse cancer predisposition. <i>Nat Genetics</i> . 2021 Apr 12. doi: 10.1038/s41588-021-00828-9.
2	Takeda R, Asada S, Park SJ, Yokoyama A, Becker HJ, Kanai A, Visconte V, Hershberger CE, Hayashi Y, Yonezawa T, Tamura M, Fukushima T, Tanaka Y, Fukuyama T, Matsumoto A, Yamasaki S, Nakai K, Yamazaki S, Inaba T, Shibata T, Inoue D, Honda H, Goyama S, Maciejewski JP, Kitamura T. HHEX promotes myeloid transformation in cooperation with mutant ASXL1. <i>Blood</i> . 2020. doi: 10.1182/blood.2019004613.
3	Tanaka A, Kobayashi S, Xiao M, Inoue D. Understanding and therapeutic targeting of aberrant mRNA splicing mechanisms in oncogenesis. <i>臨床血液</i> . 2020;61(6):643-650. doi: 10.11406/rinketsu.61.643.
4	Fujino T, Goyama S, Sugiura Y, Inoue D, Asada S, Yamasaki S, Matsumoto A, Yamaguchi K, Isobe Y, Tsuchiya A, Shikata S, Sato N, Morinaga H, Fukuyama T, Tanaka Y, Fukushima T, Takeda R, Yamamoto K, Honda H, Nishimura EK, Furukawa Y, Shibata T, Abdel-Wahab O, Suematsu M, Kitamura T. Mutant ASXL1 induces age-related expansion of phenotypic hematopoietic stem cells through activation of Akt/mTOR pathway. <i>Nat Commun</i> . 2021 Mar 23;12(1):1826. doi: 10.1038/s41467-021-22053-y.

学会発表等

No.	内容
1	井上 大地 「ZRSR2 Mutation Induced Minor Intron Retention Drives MDS and Diverse Cancer Predisposition Via Aberrant Splicing of LZTR1」 The 62nd ASH Annual Meeting and Exposition(米国血液学会)(2020年12月8日・WEB開催・口演)
2	林 康貴 「Impaired Osteoblastic Differentiation of MSCs Suppresses Normal Hematopoiesis in MDS」 The 62nd ASH Annual Meeting and Exposition(米国血液学会)(2020年12月9日・WEB開催・ポスター)
3	井上 大地 「スプライシング異常を介した新規がん機構」 第92回日本遺伝学会ワークショップ(2020年9月17日・誌上開催)
4	井上 大地 「Clarifying the Role of Minor Introns in Cancer Predisposition」 4th CCIL Seminar(2020年10月29日・京都大学がん免疫総合研究センター・WEB開催)
5	井上 大地 「マイナーイントロンを介した発癌機構」 福岡カンファレンス2020(2020年11月7日・WEB開催)
6	井上 大地 「イントロンから発癌を読み解く」 東京血液懇話会(2020年11月18日・WEB開催)
7	井上 大地 「RNAの視点からみた造血器腫瘍」 第11回神奈川IMDS研究会(2020年11月27日・WEB開催)
8	井上 大地 「スプライシング異常から紐解く造血器腫瘍」 第3回先端医学研究センター「マルチオミックスによる遺伝子発現制御の先端的医学共同研究拠点」セミナー(2020年12月15日、・WEB開催)

研究費の獲得状況

No.	内容
1	井上 大地 AMED次世代がん医療創生研究事業(若手)(2019~2020年度) 「マイナーイントロンのスプライシング異常による発癌機構と治療応用に関する研究」
2	井上 大地 AMED生体組織の適応・修復機構の時空間的理解に基づく生命現象の探求と医療技術シーズの創出(PRIME)(2020年度~2023年度) 「造血幹細胞を中心とした多細胞間の適応・修復ネットワークの解明と制御」
3	井上 大地 科研費(基盤研究B)(2020年度~2023年度) 「新規SWI/SNF複合体の機能喪失に基づくMDS発症機構の解明と治療応用」
4	井上 大地 科研費(挑戦的萌芽研究)(2020年度~2021年度) 「細胞外小胞を介した造血機能低下ネットワークの解明と治療応用」
5	井上 大地 科研費(基盤研究A・分担)(2020年度~2024年度) 「骨髄異形成症候群(MDS)の病態解明と治療戦略」
6	井上 大地 Leukemia Lymphoma Society, Career Development Program(2017~2020年度) 「Understanding the Effects of Leukemia-Associated Mutations in Spliceosomal Proteins on Chromatin State」
7	井上 大地 MDS foundation, Young Investigator Grant(2019~2020年度) 「Understanding and Targeting ZRSR2-mutated MDS/AML」

No.	内容
8	井上 大地 「Understanding and Targeting ZRSR2-mutated myeloid malignancies」 Leukemia Research Foundation(2019~2020年度)
9	井上 大地 「小児骨髄異形成症候群の発症機構の解明と治療応用」 ゴールドリボンネットワーク研究助成(2019~2020年度)
10	井上 大地 「スプライシング遺伝子変異を伴う悪性腫瘍に対する特異的治療法の開発」 小林がん学術振興会(2019~2020年度)
11	井上 大地 「スプライシング異常が惹起する発癌機構の解明」 公益財団法人武田科学振興財団医学系研究助成(2019~2020年度)
12	井上 大地 「スプライシング異常によるNeoantigenを標的とした治療応用」 プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社研究助成(2019~2020年度)
13	井上 大地 「BRD9の転写後制御に基づくMDS発症機構の解明と治療応用」 日本血液学会研究助成事業(2020年度)
14	井上 大地 「造血器腫瘍における新規SWI/SNF複合体の機能解析と治療応用」 持田記念医学薬学振興財団研究助成(2019~2020年度)
15	井上 大地 「SETBP1変異を有する難治性白血病の病態解析と治療応用」 SGHがん研究助成(2019~2020年度)
16	井上 大地 「難治性白血病の病態解析と治療応用」 上原記念生命科学財団(2019~2020年度)
17	井上 大地 「新規SWI/SNF複合体によるクロマチン3次元構造の制御とMDS発症機構の解明」 日本白血病研究基金研究助成事業・秋村孝特別研究賞(2019年度~2020年度)
18	井上 大地 「高齢者における造血・骨の機能回復に向けた新規治療法の探索」 大和証券ヘルス財団研究助成(2019~2020年度)
19	井上 大地 「スプライシング異常と発癌機構の解明」 金原財団基礎医学研究助成(2019~2020年度)
20	井上 大地 「スプライシングによるクロマチン3次元構造の制御機構の解明」 アステラス病態代謝研究会研究助成(2019~2020年度)
21	井上 大地 「クロマチン立体3次元構造が制御する悪性化プログラムの解明」 公益財団法人住友財団研究助成(2019~2020年度)
22	井上 大地 「LZTR1イントロン変異による急性白血病発症機構の解明」 安田記念医学財団研究助成(2019~2020年度)
23	井上 大地 「イントロン変異による急性白血病発症機構の解明」 公益財団法人かなえ医療振興財団(2019~2020年度)
24	井上 大地 「イントロン変異による急性白血病発症機構の解明」 公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団(2019~2020年度)
25	井上 大地 「難治性白血病に対する統合的解析技術を用いた治療応用」 公益財団法人 テルモ生命科学振興財団(2019~2020年度)
26	井上 大地 「スプライシング異常による発癌機構の解明」 MSD生命科学財団(2019~2020年度)
27	井上 大地 「プロモドメインファミリー分子の転写後制御による造血器腫瘍の発症メカニズムの解明」 2020年度(化血研)研究助成(2020~2022年度)
28	井上 大地 「血液悪性腫瘍をフェロトシスから解き明かす」 2020年度東京生化学研究会TBRF・助成事業(研究奨励金-II)(2020~2021年度)
29	井上 大地 「プロモドメインファミリー分子のスプライシング異常を介した発癌機構の解明と治療応用」 令和2年度(第50回)高松宮妃癌研究基金(2020~2021年度)
その他	
企業との共同研究(2019~2020年度) 「血液腫瘍における新規治療法の開発」	



**TRANSLATIONAL
RESEARCH CENTER
FOR MEDICAL
INNOVATION**

Director
Atsuhiko Kawamoto

医療イノベーション推進センター
センター長 川本 篤彦

概要

事業内容

医療イノベーション推進センター (TRI) は、アカデミアにおける初めてのデータセンター、解析センターとして、2003年に文部科学省と神戸市によって設立された。

全国の医師、研究者、アカデミアや企業が実施する治験・臨床試験・臨床研究の企画、規制当局への対応、事務局運営から、解析、報告、論文の執筆までをワンストップで支援するほか、実地診療のデータから予後やリスク因子を分析する大規模コホート研究の運営、さらにグローバル展開なども包括的に支援している。

TRIの目指すゴールは難治性疾患における治療成績の向上と予後の改善である。そのため、前述の支援をすると共に、研究と診療に必要な最新情報の発信も行っている。医薬品の開発、医療技術の革新は国際的に激しい競争下であり、臨床研究の効率化とコストダウン、スピードがますます求められる状況にある。TRIは国際的にもリーダーシップをとれるような技術革新を進め、医療開発の一層の発展を通じて、国民の健康に貢献する。

活動方針

Goal

- がん、心臓病、脳卒中、アルツハイマー病等の難治性疾患の治療成績の向上と予後の改善

Mission

- 標準治療の革新
- 新しい診断・治療・予防法の開発の促進

Approach

- 第I、II、III相臨床試験の計画と効率的運営
- コホート研究の計画と効率的運営

研究支援方針

TRIは全国に開かれた公的機関として、臨床研究の支援を随時受け付けている。研究の支援では、個々のプロジェクトを効率的に進めるだけでなく、3つの支援方針に基づいてサポートすることで、我が国全体の研究水準の向上を図る。

- いかなる技術革新につながり得るか
- いかなる基盤整備に資するか
- いかに新しい科学創成に貢献できるか

活動領域

TRIは各分野の専門家が長年にわたり培ったノウハウと経験を活用し、3つの活動領域における業務をトータルに行うことで、様々な角度から、難治性疾患の治療成績の向上と予後の改善への最短距離を探し出し効率的なアプローチを図る。

- 1 国内外の新たなシーズの開発支援
- 2 臨床試験と大規模コホート研究の推進・管理・運営
- 3 医療・臨床研究情報の発信

TRIの活動と実績

1 国内外の新たなシーズの開発支援

基礎研究から臨床研究へ

TRIでは、設立当初より一貫して医療アカデミア研究者を支援している。特にトランスレーショナルリサーチ (TR: Translational Research) については、2007年の文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム (第1期)、橋渡し研究加速ネットワークプログラム (第2期) で事業の推進とサポートを担う機関として、そして日本医療研究開発機構 (AMED) 設立後の2017年橋渡し研究戦略的推進プログラム (第3期) では、成果活用支援事業でこれまでに得られた研究成果の更なる展開促進を提案するなど、とりわけ実用化を目指した医療研究開発、そしてその基盤整備を支援してきた。

昨今、医工連携や持続的イノベーション創出の基盤構築、その基盤を支える基礎研究の振興が再認識される中で、TRIでも新たな取り組みとして、2018年よりJSTから事業を請負い、JST支援によって創出された研究成果・技術の成果展開支援を開始した。

JST支援で創出された研究成果や技術の中には、それだけで医薬品や医療機器になるものもあれば、その技術を活用することで医療研究開発上の課題解決が期待される測定や分析などの革新的な技術が多

研究相談サービス

「研究相談」は、医療分野の研究開発に携わる国内外のアカデミアや企業の全ての研究者とTRIとの大切なコミュニケーションの場である。これまで、再生医療を含むあらゆる医薬品、医療機器などの開発に関してその初期段階から臨床試験、市販後調査、論文作成に至るまで、広範な相談内容に応えてきた。今後もTRIの専門性を活かし、研究者の要望に対してより寄り添った形で応えていく。

研究相談サービスでは、研究者の抱える課題に対し、最適な提案を心掛けている。研究相談後もTRIの支援を希望される研究者とは、契約を締結して継続して支援を行っている。

2020年度は、相談開催方法、相談申込方法の2つの点について対応、改善した。相談開催は、2019年度は基本的に対面で開催していたが、新型コロナウイルス感染症の影響もあり2020年度はほぼウェブでの開催となった。当初は不慣れな点もあり相談者に不便をかけた点もあったと思うが、現在はウェブ開催にも慣れスムーズに開催できる状態である。相談申込方法は、これまでメールにて受け付けていたが、より簡便に申込みできるようにTRIウェブサイトからの申込みもできるように整備した。

研究相談窓口は、厚生労働省の医療技術実用化総合研究事業の中で2009年に設置した。その時点から2021年3月31日までに実施した研究相談は累計812件となった。2020年度の研究相談の総受け入れ

く創出されている。一方で、JSTの研究者にとっては、医療研究開発は未知の領域であることが多く、薬機法下での研究開発や医療アカデミア研究者との連携といった点で、その展開は容易ではないといった潜在的な課題があった。

医療研究開発の視点から改めてこのJST研究成果・技術の強みを抽出し、医療分野への応用の可能性を検討するとともに、最適な共同研究者の紹介や橋渡し拠点大学やAMED公募申請などを通じて成果展開を支援していく。本事業でのこれらの取り組みには、TRIが橋渡し研究プログラムや研究相談で積み重ねてきた研究者支援の経験が活かされている。

2020年までの3年間で、複数の共同研究が検討され、AMED事業の採択も実現するなど、TRIの支援によってJST研究成果が医療応用に向かって進んでいる。個別シーズの展開支援に限らず、異分野融合によるイノベーション創出基盤構築を目指し、JSTの基礎研究をAMEDの医療研究開発トラックに乗せるための新たな“橋渡し”支援として本事業を推進していく。

数は71件であり、アカデミアが61件、企業が10件であった (表1)。研究相談から9件がコンサルティングや支援の契約へ移行し支援を行っている (表2)。

2020年度の疾患領域で相談件数が多かった上位3つは、免疫・内分泌・代謝が21%、精神・神経18%、がん13%であった (図1)。精神・神経、免疫・内分泌・代謝は近年常に相談件数が多い疾患領域である (表3)。研究分類は、昨年と同様に基礎研究の相談が41%と最も多く、次に治療に関連する相談が31%であった (図2)。相談分類を見ると、開発方針が26%で最も多く (図3)、2020年度は今後の開発の方向性を検討する相談が多かった。基礎研究での相談が多いことから、これから研究開発が進展し、開発トラックに乗り社会実装へとつながることを期待したい。そこにTRIが少しでも協力することができれば非常にありがたいと考えている。

研究者の悩んでいること、疑問に思っていること、支援して欲しいことなど、研究者と一緒に解決して新たな医療の実現を目指しTRIは活動している。アカデミアでも企業でも所属する機関で手が届かないところに関して一度相談いただき、様々な分野の専門家が在籍するTRIならではのサービスを検討してもらいたい。今後も新たな医療の実現への貢献に尽力していく。

TRIの活動と実績

表1 研究相談実施数

	2020年度		2009年度からの総件数
	件数	合計件数	
アカデミア	61	71	812
企業	10		

表2 契約移行率

契約移行率	2016	2017	2018	2019	2020
受入れ数	124	147	101	66	71
移行数	34	22	38	18	9*
割合	27%	15%	38%	27%	13%

*コンサル 6件、研究支援 3件

表3 年度別上位3領域

	2016	2017	2018	2019	2020
1	精神・神経	精神・神経	精神・神経	精神・神経	免疫・内分泌・代謝
2	呼吸器・循環器	呼吸器・循環器	がん	呼吸器・循環器	精神・神経
3	血液・筋・骨格・皮膚	免疫・内分泌・代謝	免疫・内分泌・代謝	免疫・内分泌・代謝	がん

図1 疾患領域

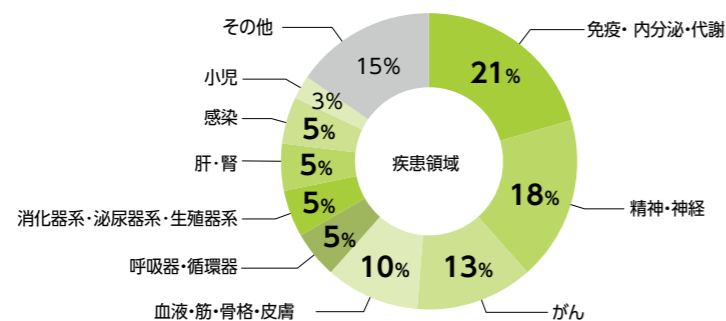


図2 研究分類

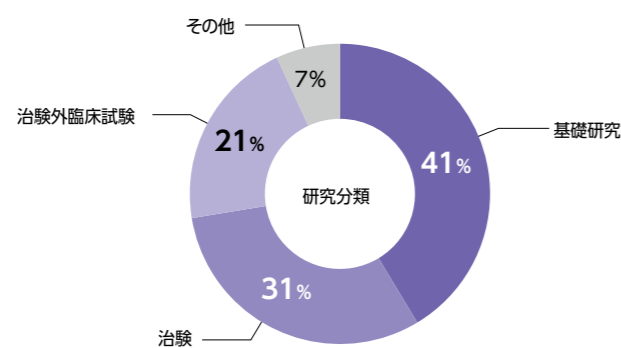
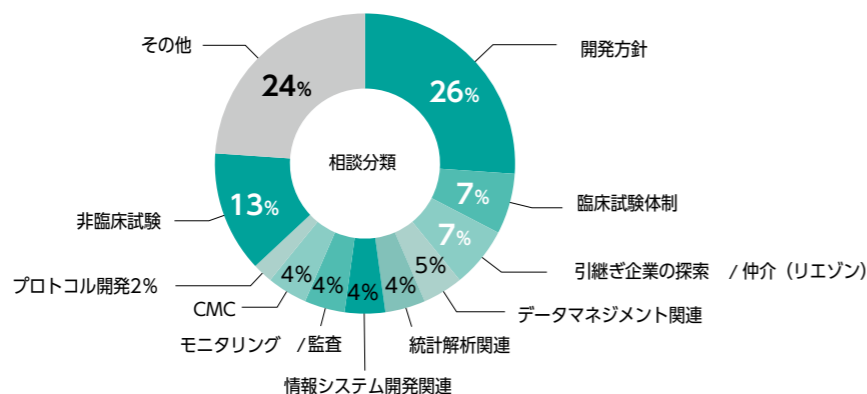


図3 相談分類



2 臨床試験と大規模コホート研究の推進・管理・運営

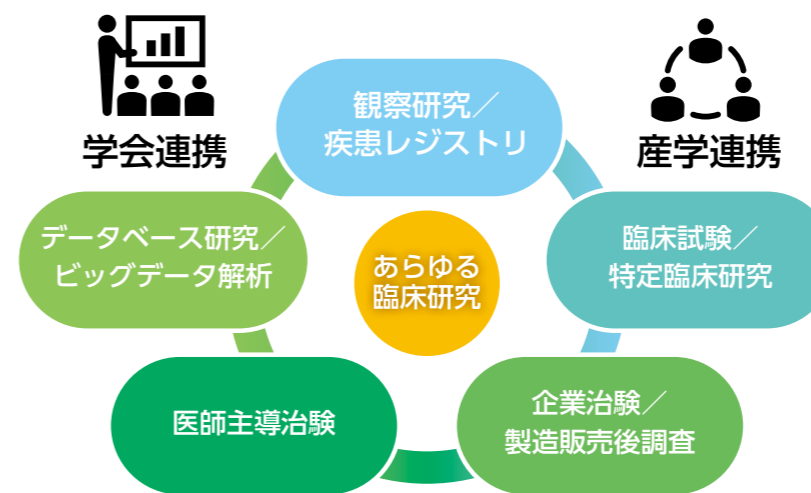
研究支援サービスの概要

TRIは、全国の研究者、アカデミア、企業に開かれたデータセンターとして、あらゆるフェーズ(第I相臨床試験から大規模コホートまで)、エビデンス(予防、診断、治療、健康プログラム)、シーズ(医薬品、医療機器、再生医療等製品)、疾患(がん、心臓病、脳卒中、認知症、難病等)の臨床研究を支援している。2020年度に新たに支援を開始した研究は、治験が1件、特定臨床研究が4件、その他の臨床研究が16件で、80件以上の支援を継続して行っている。

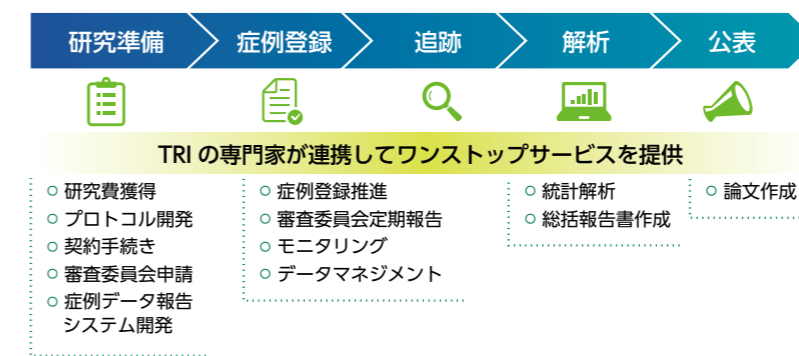
臨床研究の円滑な実施には、医師、コメディカル、データマネジャー、生物統計家、メディカルライターなどの様々な専門職と、実施医療機関の事務部門、資金提供企業などの関係者との円滑なコミュニケーションが不可欠である。TRIでは、臨床研究の実施に必要なすべての機能を有するとともに、全ての臨床研究に原則としてプロジェクトマネジャーを配置することで、研究者に対してワンストップサービスが提供可能な体制を構築している。

また、稀少疾患や大規模な臨床研究を実施する際には、学会・研究会との連携も重要である。TRIでは設立以来、国内外の研究者・研究機関とのネットワークの構築に注力しており、これまでに、がん、脳神経外科、循環器などの疾患領域で共同研究を実施してきた。一例として、2020年度には、脂質異常症治療薬である「プロブコール」について、冠動脈疾患既往患者における二次予防効果および抗動脈硬化作用を評価した解析成果を報告した。本研究は、日本、韓国、台湾で実施され、それぞれの国が解析結果を論文で公表している¹⁾²⁾が、TRIで、新たに3国のデータベースを統合した解析を実施し、エビデンスの発信に貢献した³⁾。

以上の通り、TRIでは、あらゆる臨床研究に対して、開始から終了までの一貫した支援体制を構築するとともに、データの二次利用研究などにも積極的に取り組んでおり、様々な研究者のニーズに合わせたサービスを柔軟に提供できるよう取り組んでいる。

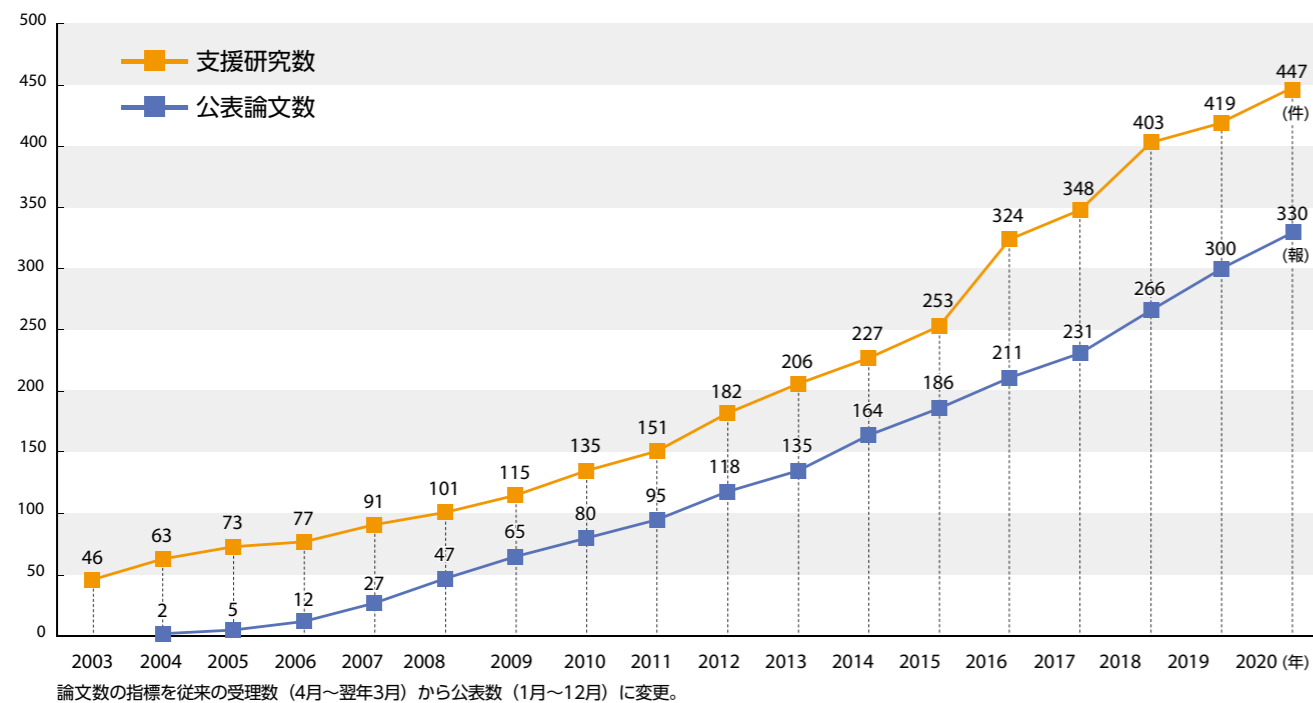


- 1) Yamashita S, Arai H, Bujo H, Masuda D, Ohama T, Ishibashi T, Yanagi K, Doi Y, Nakagawa S, Yamashiro K, Tanabe K, Kita T, Matsuzaki M, Saito Y, Fukushima M, Matsuzawa Y; PROSPECTIVE Study Group. Probuco Trial for Secondary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients with Coronary Heart Disease (PROSPECTIVE). *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(2):103-123
- 2) Kang HJ, Kim MH, Sung J, Kim SH, Kim CH, Park JE, Ge J, Oh BH; IMPACT on IMT investigators. Effect of Probuco and/or Cilostazol on Carotid Intima Media Thickness in Patients with Coronary Heart Disease: A Randomized, Multicenter, Multinational Study. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(2):124-136.
- 3) Arai H, Bujo H, Masuda D, Ishibashi T, Nakagawa S, Tanabe K, Kagimura T, Kang HJ, Kim MH, Sung J, Kim SH, Kim CH, Park JE, Ge J, Oh BH, Kita T, Saito Y, Fukushima M, Matsuzawa Y, Yamashita S. Integrated analysis of two probuocol trials for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular events: PROSPECTIVE and IMPACT. *J Atheroscler Thromb.* (Accepted, 2021)

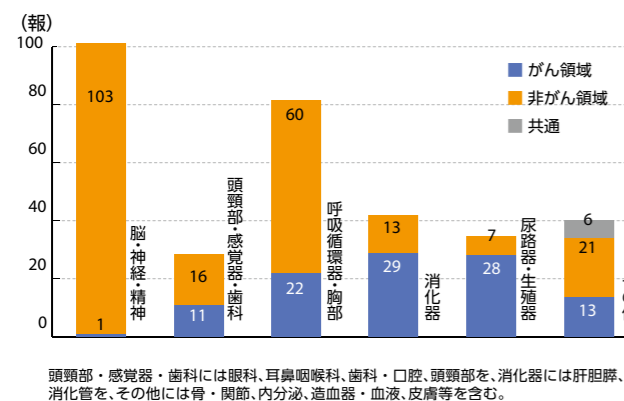


TRIの活動と実績

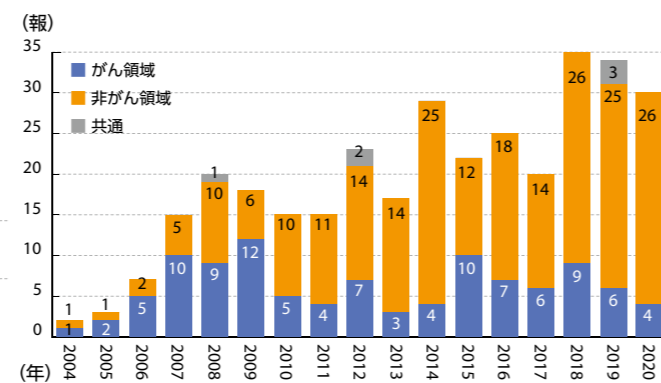
■ 累積支援研究数および公表論文数



■ 領域別・分野別公表論文数



■ 年別公表論文数



支援研究Pick Up

1 最先端医療の支援 – CD34陽性細胞治療 –

慢性重症下肢虚血、難治性骨折、慢性期脳梗塞の治療開発

血管内皮前駆細胞(EPC)は、虚血・創傷などの病態下で骨髄から末梢血中へ動員され、血行を介して病変部に生着した後、新規血管発生に貢献する。EPCは、骨髄単核球または顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)動員末梢血単核球からCD34陽性細胞として分離可能である。以上の知見を基に、自家骨髄由来CD34陽性細胞を用いた血管再生治療の臨床試験が狭心症、急性心筋梗塞、拡張型心筋症、脳梗塞、慢性重症下肢虚血などを対象に国際的に展開されている。

TRIでは、これまで慢性重症下肢虚血、難治性骨折および慢性期脳梗塞に対する本細胞を用いた治療開発・支援を進めてきた。

1. 慢性重症下肢虚血(CLI)を対象とした下肢血管再生治療

(対象) 下肢末梢動脈疾患(閉塞性動脈硬化症、パージャー病)により安静時疼痛・下肢の潰瘍・壊死を呈し、かつ従来の血行再建術による治療が困難な患者。当該患者に対する有効な治療法がないため下肢切断リスクが高い。

(治療開発・支援)

● 2003年～2008年

臨床研究:「慢性重症下肢虚血患者に対する自家末梢血血管内皮前駆細胞(CD34陽性細胞)移植による血管再生治療に関する第I/IIa相試験」

神戸医療産業都市推進機構において2003年より17例のCLI患者を対象にCD34陽性細胞移植による血管再生治療を行った。治療後1年で88%の患者がCLIから離脱し、また潰瘍・壊死の治癒、虚血性疼痛の改善、下肢血行状態の経時的な改善も認められた。細胞移植との関連を否定できない重篤な有害事象は認められなかった¹⁾。CD34陽性細胞移植4年後までの長期観察でも、80%以上のCLI離脱率の維持、血行状態の持続的な改善が観察された²⁾。

● 2008年～2012年

医師主導治験:「慢性重症下肢虚血患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による下肢血管再生治療」

2. 難治性骨折(偽関節)を対象とした骨血管再生治療

(対象) 難治性骨折(偽関節)(脛骨骨幹部骨折または大腿骨骨折)患者。長期間にわたり骨折の治癒が認められず、偽関節を形成し歩行が大きく制限されるため、当該患者は日常生活において著しい支障を受ける。

(治療開発・支援)

● 2009年～2012年

臨床研究:「難治性骨折(偽関節)患者を対象とした自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する第I・II相試験」

神戸医療産業都市推進機構と神戸大学整形外科との共同研究。ヒト幹細胞を用いた臨床研究として先端医療センター病院および神戸大学にて全7症例の難治性骨折患者に同再生治療を実施し、平均16週という早期において骨癒合が得られた⁴⁾。

本治療法の標準治療化を目指し、神戸医療産業都市推進機構において2008年より治療に必須な医療機器(CD34陽性細胞磁気分離装置)の薬事承認を得るため、11例のCLI患者を対象に医師主導治験を実施した。結果は、第I/IIa相試験での良好な安全性・有効性がほぼ再現された³⁾。

● 2017年～

企業治験:「閉塞性動脈硬化症(ASO)による重症下肢虚血(CLI)を有する患者を対象としてCLBS12の有効性および安全性を評価する前向き、非盲検、対照、無作為化、多施設共同試験並びにパージャー病(BD)によるCLIを有する患者を対象としてCLBS12の安全性および有効性を評価する単群サブ試験」

本治療法の開発を米国ベンチャー企業が引き継ぎ、2017年11月から再生医療等製品(CD34陽性細胞)として、治験製品の製造および品質管理業務、プロジェクトマネジメント業務、モニタリング業務、データセンター業務を含めた開発業務の全てをTRIが受託し、多施設共同(神戸市立医療センター中央市民病院ほか、全国12施設)の企業治験を実施中である。本治験製品は、厚生労働省による「先駆け審査指定品目」である。

● 2016年～

医師主導治験:「難治性骨折(偽関節)患者を対象としたMB-001とIK-02を用いた自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生療法に関する医師主導治験」

TRIと神戸大学共同で医師主導治験を立案。脛骨(15例)および大腿骨(10例)難治性骨折患者を対象に多施設共同医師主導治験(神戸大学、神戸市立医療センター中央市民病院他、5施設)を実施した。2020年12月に最終症例の観察期間が終了。本治験機器は、厚生労働省による「先駆け審査指定品目」である。

TRIの活動と実績

3. 慢性期脳梗塞患者に対する脳・神経再生治療

(対象)慢性期脳梗塞患者。慢性期脳梗塞患者に対する確立された治療はなく、一旦、脳梗塞が完成すれば、神経症状の改善は困難であり、後遺症が永続することが多く、介護の視点からみても、患者本人、家族のみならず、社会的・経済的な負荷も甚大である。

(治療開発・支援)

● 非臨床試験:

神戸医療産業都市推進機構で実施された慢性期脳梗塞モデルマウスに対するCD34陽性細胞の投与による非臨床試験では、CD34陽性細胞は、脳梗塞モデルマウスの運動機能障害を有意に改善し、その治療効果は静脈内投与と比べて動脈内投与の方が高いことが示された。

- 1) Kawamoto A, Katayama M, Handa N, Kinoshita M, Takano H, Horii M, Sadamoto K, Yokoyama A, Yamanaka T, Onodera R, Kuroda A, Baba R, Kaneko Y, Tsukie T, Kurimoto Y, Okada Y, Kihara Y, Morioka S, Fukushima M, Asahara T. Intramuscular transplantation of G-CSF-mobilized CD34(+) cells in patients with critical limb ischemia: a phase I/IIa, multicenter, single-blinded, dose-escalation clinical trial. **Stem Cells**. 2009;27(11):2857-64.
- 2) Kinoshita M, Fujita Y, Katayama M, Baba R, Shibakawa M, Yoshikawa K, Katakami N, Furukawa Y, Tsukie T, Nagano T, Kurimoto Y, Yamasaki K, Handa N, Okada Y, Kuronaka K, Nagata Y, Matsubara Y, Fukushima M, Asahara T, Kawamoto A. Long-term clinical outcome after intramuscular transplantation of granulocyte colony stimulating factor mobilized CD34 positive cells in patients with critical limb ischemia. **Atherosclerosis**. 2012;224(2):440-5.
- 3) Fujita Y, Kinoshita M, Furukawa Y, Nagano T, Hashimoto H, Hiram Y, Kurimoto Y, Arakawa K, Yamazaki K, Okada Y, Katakami N, Uno E, Matsubara Y, Fukushima M, Nada A, Losordo DW, Asahara T, Okita Y, Kawamoto A. Phase II clinical trial of CD34+ cell therapy to explore endpoint selection and timing in patients with critical limb ischemia. **Circ J**. 2014;78(2):490-501.
- 4) Kuroda R, Matsumoto T, Niikura T, Kawakami Y, Fukui T, Lee SY, Mifune Y, Kawamata S, Fukushima M, Asahara T, Kawamoto A, Kurosaka M. Local transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34+ cells for patients with femoral and tibial nonunion: pilot clinical trial. **Stem Cells Transl Med**. 2014;3(1):128-34.

● 2021年～

医師主導治験:「慢性期脳梗塞患者に対するMB-001 (CD34陽性細胞分離機器)を用いた自家末梢血CD34陽性細胞の内頸動脈内投与に関する医師主導治験」

神戸市立医療センター中央市民病院で実施。TRIは、治験調整医師、治験調整事務局、データセンター、統計解析業務、モニタリング業務および細胞製造業務を支援する。2020年11月に治験計画届提出を終え、2021年6月第1例目登録予定。

2 保険収載を目指す製品の研究を支援 – 医療機器の開発支援 –

医薬品・医療機器の開発においては、薬事承認を得ることのみならず、保険収載されて適切な診療報酬点数がつけられることも重要である。保険収載を要望するにはいくつかのルートが存在し、その一つに学会からの要望がある。すなわち、該当する治療法について関連学会からの要望に基づき、内科系学会社会保険連合(内保連)等が中央社会保険医療協議会(中医協)に提案し、最終的に厚生労働大臣が認める場合である。このためには、査読論文などによる質の高いエビデンスが不可欠である。TRIでは、保険収載を目的とした研究支援についても積極的に取り組んでいる。

1. 高流量鼻カニューラ酸素療法(HFNC: High flow nasal cannula)

慢性呼吸不全に対する在宅長期HFNCは、解剖学的死腔の洗い出し、相対湿度100%の加湿、呼吸時陽圧換気、低侵襲のインターフェイス、高流量システムによる安定したFIO₂供給などにより、COPD、気管支拡張症、拘束性換気障害などで有効性が期待される。しかしながら、国内では在宅HFNCは保険未収載のため、保険診療での使用ができない。このような背景のもと、神戸市立医療センター中央市民病院の富井啓介先生らが中心となり、2つの医師主導臨床試験(クロスオーバー試験[2015～2017年]、ランダム化比較試験[2017～2020年])が計画され、TRIが支援を行ってきた。

<クロスオーバー試験の結果概要¹⁾>

本試験は、安定期に高二酸化炭素血症を伴う在宅酸素療法を必要とする慢性閉塞性肺疾患(COPD)症例32例を対象として、夜間にHFNCを行い、健康関連QOLを指標に、クロスオーバー法を用い

てHFNCの有効性と安全性を検討した。その結果、HFNC使用時のSGRQ-Cのトータルスコアは、未使用時と比較して、平均7.8低下した(p<0.0001)。また、PaCO₂、pH、PtcCO₂も有意に改善し、HFNCによる6週間の治療が、COPD患者の健康関連の生活の質を改善し、高炭酸ガス血症を軽減することを示した。本試験の結果をまとめた論文¹⁾の引用回数は48回である(2021年5月現在)。

<ランダム化比較試験の現況>

クロスオーバー試験に引き続き計画された2群間並行ランダム化比較試験についても一定の成果が得られており、論文投稿準備を行っている。

2. 機能的電気刺激装置(FES: Functional Electrical Stimulation)

FESは、中枢神経障害による下垂足・尖足患者の腓骨神経を電気刺激して、歩行遊脚時に足を背屈させ歩行を改善し、また、廃用性萎縮の防止・抑制、局所血流量の増加、筋再教育、関節可動域の維持または増加を目的とする医療機器である。国内では、『脳卒中治療ガイドライン』に慢性期脳卒中の下垂足を呈する患者に対し、FESは歩行能力を向上させる(グレードB)と記載されているものの、2015年の時点では保険

未収載のため、保険診療で使用できない状況であった。このような背景のもと、TRIでは、2015年～2018年にPLEASURE試験とRALLY試験の2つの医師主導臨床研究を支援してきた²⁾³⁾。FESについては、2020年4月1日より、運動量増加機器として承認され、保険適用となっている。

- 1) Nagata K, Kikuchi T, Horie T, Shiraki A, Kitajima T, Kadowaki T, Tokioka F, Chohnabayashi N, Watanabe A, Sato S, Tomii K. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. **Ann Am Thorac Soc**. 2018;15(4):432-9.
- 2) Hachisuka K, Ochi M, Kikuchi T, Saeki S. Clinical effectiveness of peroneal nerve functional electrical stimulation in chronic stroke patients with hemiplegia (PLEASURE): A multicentre, prospective, randomised controlled trial. **Clin Rehabil**. 2021;35(3):367-77.
- 3) Matsumoto S, Shimodozono M, Noma T. Rationale and design of the therapeutic effects of peroneal nerve functional electrical stimulation for Lower extremity in patients with convalescent post-stroke hemiplegia (RALLY) study: study protocol for a randomized controlled study. **BMJ Open**. 2019;9(11):e026214.

3 学会と協力し国際共同研究を支援 – 大腸癌 –

大腸癌は、罹患率、死亡数ともに多く、人口動態統計による全国がん死亡データでは、2019年の大腸がんによる死亡数は51,420人と報告されている。大腸癌に対しては、手術治療がもっとも有効な治療法となるが、治癒切除例においても約17%で再発するとの報告がある。そのため、術後補助化学療法や再発・転移例に対する様々な臨床研究が実施されており、TRIでも、これまでに複数の大腸癌に関する研究の支援を行っている(表1)。2020年度には、TRIが解析を行った3つの論文が発表された¹⁾²⁾³⁾。そのうち2報は、東京医科歯科大学 杉原健一先生ら

による医師主導研究「StageⅡ大腸癌に対する術後補助化学療法に関する研究 第Ⅲ相臨床試験 (SACURA trial)」の病理組織を用いた付随研究で、ステージ2大腸癌の新しい予後因子を発見したことが公表された²⁾³⁾。なお、SACURA trialからは、今回の2報を含めこれまで5報の論文が公表されている。

また、2020年度には、TRIが2017年度橋渡し研究戦略的指針プログラムの成果活用支援事業として立ち上げから支援し、大腸癌研究会が中心となって実施している国際共同研究T-REXについてプロトコル

表1 支援する大腸癌に関する研究

	試験名	臨床登録番号
1	StageⅡ大腸癌に関する術後補助化学療法に関する研究(SACURA)	NCT00392899
2	StageⅡ大腸癌における分子生物・病理学的マーカーによる再発 high-risk 群とフッ化ピリミジン感受性群の選択に関する研究(SACURA 付随)	NCT00898846
3	StageⅢ結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としてのUFT/Leucovorin療法とTS-1療法の第Ⅲ相比較臨床試験および遺伝子発現に基づく効果予測因子の探索的研究(ACTS-CC)	NCT00660894
4	治癒切除結腸癌(StageⅢ)を対象としたフッ化ピリミジン系薬剤を用いた術後補助化学療法の個別化治療に関するコホート研究(B-CAST)	NCT00918827
5	大腸癌肝転移(H2, H3)に対するmFOLFOX6+BV(bevacizumab)療法後の肝切除の有効性と安全性の検討—第Ⅱ相臨床試験—	UMIN000002101
6	K-RAS変異型の切除不能進行・再発大腸癌に対する3次治療としてのTS-1+bevacizumab併用療法第Ⅱ相試験(SAVIOR)	NCT00974389
7	切除不能進行・再発大腸癌に対する一次治療としてのFOLFOXまたはFOLFIRI+panitumumab併用療法の有効性・安全性に関する検討(第Ⅱ相試験)(PAFF-J)	UMIN000004991
8	KRAS野生型切除可能大腸癌肝転移に対する術後補助化学療法mFOLFOX6と周術期化学療法mFOLFOX6+セツキシマブの第Ⅲ相ランダム化比較試験(EXPERT)	UMIN000007787
9	結腸癌における至適切腸管長と中枢方向の郭清度に関する国際的前方視的観察コホート研究(T-REX)	NCT02938481
10	化学療法未治療の切除不能な進行・再発大腸癌に対するFOLFOXIRI+ペバシズマブ療法の第Ⅱ相臨床試験(Be TRI)	NCT02497157

TRIの活動と実績

論文が公表された⁴⁾。TRIは学会と協力し、国際共同研究を支援している。本研究は、日本、韓国、台湾、ドイツ、ロシア、リトアニアが参加する大腸癌手術症例のレジストリ研究であり、3,696例の登録が完了し追跡調査を行っている。TRIでは、現在ベースラインデータの解析を実施

中である。
TRIでは、引き続き、国内外の研究者と連携し、大腸癌の予後改善に向けて取り組む予定である。

- 1) Shinozaki K, Yamada T, Nasu J, Matsumoto T, Yuasa Y, Shiraiishi T, Nagano H, Moriyama I, Fujiwara T, Miguchi M, Yoshida R, Nozaka K, Tanioka H, Nagasaka T, Kurisu Y, Kobayashi M, Tsuchihashi K, Inukai M, Kikuchi T, Nishina T. A phase II study of FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial chemotherapy for patients with untreated metastatic colorectal cancer: TRICC1414 (BeTRI). *Int J Clin Oncol*. 2021 Feb;26(2):399-408.
- 2) Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, Ishikawa T, Uetake H, Murotani K, Matsui S, Teramukai S, Sugai T, Ajioka Y, Maruo H, Kotaka M, Tsujie M, Munemoto Y, Yamaguchi T, Kuroda H, Fukunaga M, Tomita N, Sugihara K. Prognostic value of desmoplastic reaction characterisation in stage II colon cancer: prospective validation in a Phase 3 study (SACURA Trial). *Br J Cancer*. 2021;124(6):1088-97.
- 3) Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, Ishikawa T, Uetake H, Matsui S, Teramukai S, Murotani K, Ajioka Y, Shimazaki H, Maeda A, Takuma K, Yoshida T, Kambara T, Matsuda K, Takagane A, Tomita N, Sugihara K; SACURA Study Group. Optimal Criteria for G3 (Poorly Differentiated) Stage II Colon Cancer: Prospective Validation in a Randomized Controlled Study (SACURA Trial). *Am J Surg Pathol*. 2020;44(12):1685-98.
- 4) Shiozawa M, Ueno H, Shiomi A, Kim NK, Kim JC, Tsarkov P, Gr?tzmann R, Dulskas A, Liang JT, Samalavi?ius N, West N, Sugihara K. Study protocol for an International Prospective Observational Cohort Study for Optimal Bowel Resection Extent and Central Radicality for Colon Cancer (T-REX study). *Jpn J Clin Oncol*. 2021;51(1):145-55.

4 データの国際標準形式への変換を通じ、国際共同研究を支援 – 卵巣がん –

卵巣がんは初期症状が少ないために、初回診断の時点で進行がんであることが多い。人口動態統計による全国がん死亡データによると、2019年の卵巣がんによる死亡数は4,733人と報告されており、過去10年間はほぼ横ばいの状態が続いている。我が国では、2018年、2020年に、PARP阻害剤が卵巣がんに対する治療薬として薬事承認を受けて、現在も活発な研究が行われている。

TRIでは、2016年に特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍研究機構 (JGOG: Japanese Gynecologic Oncology Group)と基本契約を締結し、JGOGが公的資金、民間資金を得て実施する治験および臨床研究の支援を行っている(表2)。これらの試験では、TRIは研究データセンターとして、プロトコル作成支援、研究事務局、中央モニタリング、データマネジメント、統計解析などの幅広い支援を行っている。また、新たにJGOG卵巣がん委員会と共に個別研究のデータを統合する疾患レジストリの構築にも取り組んでいる。本レジストリでは、企業が実施する市販後調査とJGOGの臨床研究の双方向のデータの活用や、バイオバンクとも連携し、将来の研究基盤を構築することを目標としている。

また、2017年度からは、JGOGとの連携の下、カナダを本部とする婦人科がん領域の国際臨床研究グループであるGCIG (The Gynecological Cancer InterGroup)に、統計解析専門家およびグローバル試験調整業務担当者がTRIより参画し、年2回行われる国際会議に出席するなど、国際連携の支援に取り組んでいる。その国際共同事業の成果の一つとして、GCIGが全世界の婦人科領域の研究機関に呼び掛けで作成した、卵巣がんを対象としたランダム化臨床試験のデータベースの構築が挙げられる。このデータベースには、日本からはJGOGの実施したJGOG3016試験¹⁾、JGOG3017試験²⁾が登録されている。データの登録にあたっては、TRIが研究データセンターより元データを入力し国際標準フォーマットにデータを変換したうえでGCIGに提供している。この卵巣がんのデータベースを用いたGCIGメタアナリシス委員会による最初のメタアナリシス論文が2020年に**JAMA Network Open**に公開³⁾されたので紹介する。このGCIGメタアナリシス委員会にはTRIの統計家が、JGOGの研究者とともに参加している。

表2 TRIが支援しているJGOGが実施する研究

	試験名	臨床登録番号
1	プラチナ抵抗性再発・進行卵巣癌に対する抗PD-1抗体を用いた免疫療法に関する第II相試験	UMIN000005714
2	BRCA1/2 遺伝子バリエーションとがん発症・臨床病理学的特徴および発症リスク因子を明らかにするための卵巣がん未発症を対象としたバイオバンク・コホート研究	NCT03296826
3	卵巣癌における相同組換え修復異常の頻度とその臨床的意義を明らかにする前向き観察研究	NCT03159572
4	ステージング手術が行われた上皮性卵巣癌I期における補助化学療法の必要性に関するランダム化第III相比較試験	NCT04063527
5	統合型ゲノム解析によるトランスレーショナルリサーチを用いた、高異型度卵巣癌患者を対象としたオラパリブ維持療法に関する多施設共同第II相臨床試験	JapicCTI-184036
6	プラチナ感受性初回再発卵巣癌に対するオラパリブ維持療法の安全性と有効性を検討するヒストリカルコホート研究	UMIN000041422

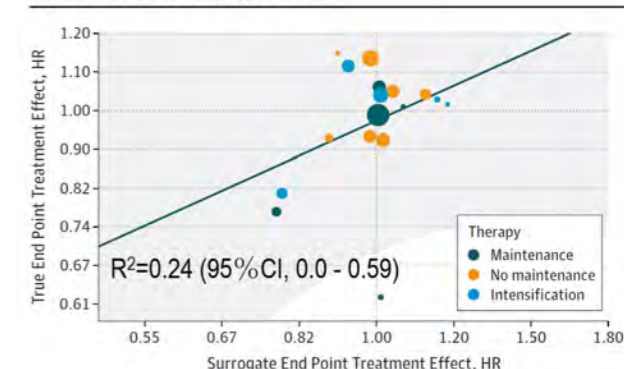
メタアナリシス論文の概要

2001年以降に発表された卵巣がんを対象としたランダム化比較試験では、匿名化された個別患者データを用いて、無増悪生存期間(PFS)が全生存期間(OS)の代替エンドポイントとして機能しうるかどうかを検討した。対象は全世界で実施された17のランダム化臨床試験に登録された11,029人の卵巣がん患者である。その結果、個別患者ごとのPFSとOSの相関係数はケンドールの順位相関係数で0.724(95%CI, 0.717~0.732)と高い相関を示したが、試験毎のPFSとOSの治療群間のハザード比の決定係数R²は0.24(95%CI, 0.0~0.59)と低く相関は認められなかった。

そのため進行性卵巣がんの1次治療におけるOSの代替エンドポイントとしてPFSが妥当である指標であることを示すことはできず、卵巣がんにおいてPFSがプライマリエンドポイントとして選択された場合、OSをセカンダリエンドポイントとして観察する必要があることを示唆した。

さらに、TRIは卵巣がんのみならず、子宮頸がんスクリーニング時検診研究(CITRUS)も実施しており⁴⁾、JGOGと広範囲な協力関係を構築している。

Association Between the Hazard Ratio (HR) for the Surrogate End Point Progression-Free Survival (PFS) and for the True End Point Overall Survival (OS) by Type of Trial



- 1) Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, Aoki D, Jobo K, Kodama S, Terauchi F, Sugiyama T, Ochiai K; for the Japanese Gynecologic Oncology Group. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):1020-6.
- 2) Sugiyama T, Okamoto A, Enomoto T, Hamano T, Aotani E, Terao Y, Suzuki N, Mikami M, Yaegashi N, Kato K, Yoshikawa H, Yokoyama Y, Tanabe H, Nishino K, Nomura H, Kim JW, Kim BG, Pignata S, Alexandre J, Green J, Isonishi S, Terauchi F, Fujiwara K, Aoki D. Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Paclitaxel Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy for Ovarian Clear Cell Carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2881-7.
- 3) Paoletti X, Lewsley LA, Daniele G, Cook A, Yanaihara N, Tinker A, Kristensen G, Ottevanger PB, Aravantinos G, Miller A, Boere IA, Fruscio R, Reyners AKL, Pujade-Lauraine E, Harkin A, Pignata S, Kagimura T, Welch S, Paul J, Karamouza E, Glasspool RM; Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Meta-analysis Committee. Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1918939.
- 4) Morisada T, Teramoto K, Takano H, Sakamoto I, Nishio H, Iwata T, Hashi A, Katoh R, Okamoto A, Sasaki H, Nakatani E, Teramukai S, Aoki D. CITRUS, cervical cancer screening trial by randomization of HPV testing intervention for upcoming screening: Design, methods and baseline data of 18,471 women. *Cancer Epidemiol*. 2017;50(Pt A):60-7.

TRIの活動と実績

5 大規模臨床研究における症例登録の強力な推進 – Landmark試験 –

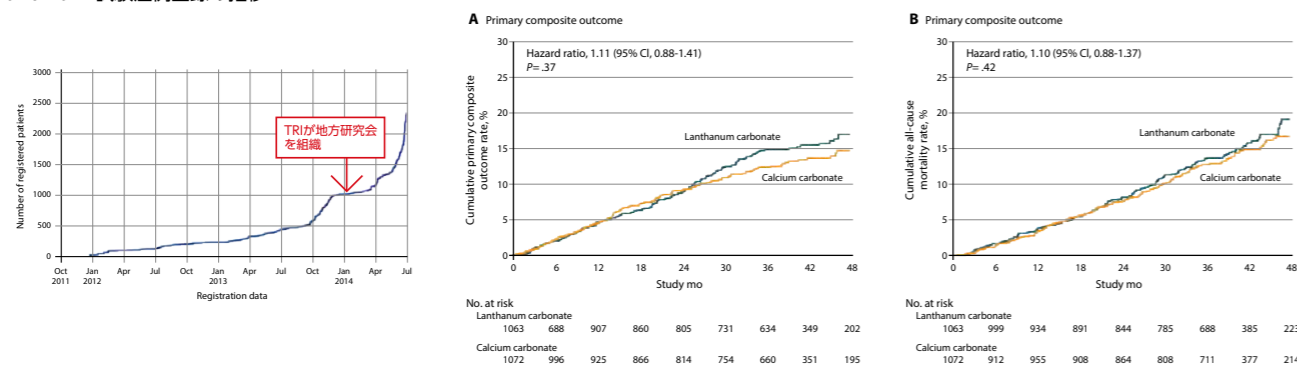
透析患者では高リン血症が起り、それは心血管イベントと死亡の重要な予後因子である。そのため、透析患者では血中のリン濃度を低下させるために通常リン吸着剤として炭酸カルシウムの1.5g/日の投与が行われている。一方炭酸カルシウムは高カルシウム血症を引き起こし心血管の石灰化を引き起こすためKDIGOガイドラインでは、カルシウムベースのリン吸着剤投与量を制限することを推奨している。一方で、非カルシウム系のリン吸着剤の心血管イベントの抑制効果を示す明確なエビデンスは存在していない。そのような中、国内透析患者を対象に炭酸カルシウムと非カルシウム系のリン吸着剤の炭酸ランタンの心血管イベントの抑制効果を比較するランダム化比較試験がLandmark試験として計画され2011年末から登録が開始された¹⁾。しかし、透析患者を登録する研究ということもあり、登録終了予定の半年前の2014年1月の段階では登録数は1,000例程度にとどまった。その後、資金提供会社のバイエル薬品社からの要請もあり統計的に検出力の確保できる2,500例を目指して、TRIは地域毎に研究会を組織し、主任研究者である昭和大学 秋澤忠男先生と共に研究の意義を説明して

回り症例の登録を強力に推進、その結果2014年7月には全国273施設から2,347例の登録を達成した。

その後3年間追跡が行われ、血液透析を受けている慢性腎臓病(CKD)の患者において、炭酸カルシウムと比較した炭酸ランタンによる高リン血症の治療は心血管イベントの発生に差を見出せないことが明らかとなった。このLandmark試験の結果は、2021年にJAMAに公表されている²⁾。なお、研究終了後も学術的研究資金を獲得し、2,000例に及ぶ透析患者の長期予後の観察データの解析を研究者とともに現在も継続している。

また、TRIでは腎臓病領域の臨床研究として、保存期慢性腎臓病患者を対象とした観察研究のBRIGHTEN試験³⁾⁴⁾ (1,989例)、ランダム化臨床試験のPREDICT試験⁵⁾⁶⁾ (498例)を実施した。BRIGHTEN試験は主論文の公表に向けて作業を続けており、さらに慢性腎臓病患者のデータベースとして、研究に参加した研究者より研究テーマを募集して様々なサブ論文解析を計画・実施している(2021年9月現在)。

Landmark 試験症例登録の推移



- Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, Kaneda H, Kagimura T, Akizawa T; LANDMARK Study Group. Design and baseline characteristics of the LANDMARK study. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(3):531-7.
- Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, Kagimura T, Fukushima M, Akizawa T; LANDMARK Investigators and Committees. Effect of treating hyperphosphatemia with lanthanum carbonate vs calcium carbonate on cardiovascular events in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: the LANDMARK randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(19):1946-54.
- Hayashi T, Kato H, Tanabe K, Nangaku M, Hirakata H, Wada T, Sato H, Yamazaki Y, Masaki T, Kagimura T, Yamamoto H, Hase H, Kamouchi M, Imai E, Mizuno K, Iwasaki M, Akizawa T, Tsubakihara Y, Maruyama S, Narita I. Initial responsiveness to darbepoetin alfa and its contributing factors in non-dialysis chronic kidney disease patients in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25(2):110-9.
- Kato H, Nangaku H, Wada T, Hayashi T, Sato H, Yamazaki Y, Masaki T, Kagimura T, Yamamoto H, Hase H, Kamouchi M, Imai E, Mizuno K, Iwasaki M, Akizawa T, Tsubakihara Y, Maruyama S, Narita I. Rationale and design of observational clinical Research In chronic kidney disease patients with renal anemia: renal prognosis in patients with Hyporesponsive anemia To Erythropoiesis stimulating agents, darbepoetin alfa (BRIGHTEN Trial). *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(1):78-84.
- Hayashi T, Maruyama S, Nangaku M, Narita I, Hirakata H, Tanabe K, Morita S, Tsubakihara Y, Imai E, Akizawa T; PREDICT Investigators. Darbepoetin Alfa in Patients with Advanced CKD without Diabetes: Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):608-15.
- Imai E, Maruyama S, Nangaku M, Hirakata H, Hayashi T, Narita I, Kono H, Nakatani E, Morita S, Tsubakihara Y, Akizawa T. Rationale and study design of a randomized controlled trial to assess the effects of maintaining hemoglobin levels using darbepoetin alfa on prevention of development of end-stage kidney disease in non-diabetic CKD patients (PREDICT Trial). *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(1):71-6.

3 医療・臨床研究情報の発信

TRIは、医師や研究者がトランスレーショナルリサーチ(TR)や、様々な臨床研究を実施するために必要と考えられる情報の整備を一貫して進めてきた。設立当初は、主に医療の専門家を対象とした情報発信に取り組んできたが、支援してきた研究の成果をより広く社会へ還元させたいという願いより医療現場の関係者や患者さんとその家族、また一般の方々に至るまで、徐々にその範囲を広げ、公益法人として有益な情報を提供するという使命を果たすべく活動している。

TRIウェブサイト

TRIウェブサイト
<https://www.tri-kobe.org/>



TRIウェブサイトの訪問者は、医師や研究者など医療関係者が多数を占める。そのため、TRIの目指すゴール、TRIの研究支援の内容を分かりやすく配置するとともに、臨床研究を主導する医師や研究者からの問い合わせ窓口でもある研究相談は、TOPページからアクセスしやすいように工夫している。また、ビジュアルを大きくすることで、ウェブサイトの訪問者にその時々最新のニュースが視覚的に伝わるように工夫している。

また、医療情報を配信するサイトへのナビゲーションも兼ねており、本ウェブサイトでは「がん情報サイト」をはじめとする世界の医療情報にいち早くアクセスできるように配置している。



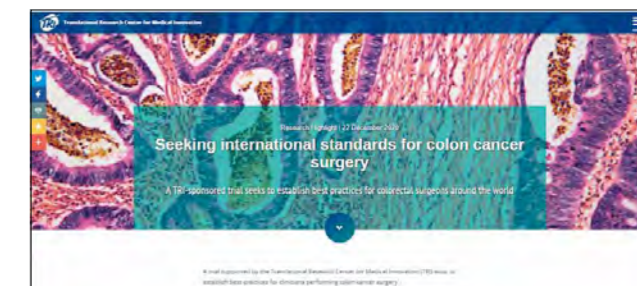
TRI Advances (TRI英語版ウェブサイト)

TRI Advances
<https://advances.tri-kobe.org/en>



“TRI Advances”はTRIがSpringer Nature社の協力を得て2017年度から公開しており、海外のARO(Academic Research Organization)との医療開発における連携促進に向けた情報発信媒体の一つで、主なコンテンツは以下の通りである。

2020年度は“Research Highlights”に6件の研究結果(右ページ)を新規に公開した。



コンテンツ	発信情報の概要
Research Highlights	TRIが支援したアカデミア発の最先端の研究成果論文を分野外の医療関係者や科学者に分かりやすい形で紹介
Features	現在進行中の研究やシンポジウム等、TRIの活動を紹介
Infographics	イラストを多用し直感で研究内容を把握できる
The Principles of Regenerative Medicine	実用化されつつある再生医療を紹介

TRIの活動と実績

Research Highlights

■ 2020年12月22日公開 (東京医科歯科大学・杉原健一先生/防衛医科大学校・上野秀樹先生)

Seeking international standards for colon cancer surgery

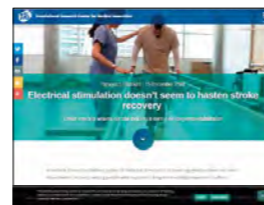
結腸がん手術の国際基準を求めて
A TRI-sponsored trial seeks to establish best practices for colorectal surgeons around the world
TRIが支援する臨床試験が世界の大腸がん外科医のためのベストプラクティスを確立しようとしている



■ 2020年12月15日公開 (産業医科大学名誉教授・蜂須賀研二先生)

Electrical stimulation doesn't seem to hasten stroke recovery

電気刺激は脳卒中の回復を早めるわけではなさそう
Device may help wearers, but trial indicates it doesn't aid long-term rehabilitation
デバイスは着用者の役に立つかもしれないが、それによって長期的なりハビリの助けにはならないことが臨床試験によって示されている



■ 2020年11月13日公開 (中山寺いまいクリニック院長・今井圓裕先生 (藤田医科大学客員教授))

Reassessing targets for managing kidney disease

腎疾患管理のターゲット(標的)の見直し
Trial suggests doctors in Japan may be overtreating anemia in patients with non-diabetic kidney failure
日本の医師による非糖尿病性腎不全患者の貧血に対する過剰治療の可能性が臨床試験によって示唆されている



■ 2020年9月18日公開 (浜松光医学財団 浜松PET診断センター院長・西澤貞彦先生)

Taking a whole-body approach to cancer screening

全身型のがん検診
Whole-body screens that include positron-emission tomography can identify cancers that may otherwise go undetected
PET(陽電子放出(型)断層撮影)を含む全身画像スクリーニングでは、それ以外では検出されない可能性があるがんを特定することができる



■ 2020年8月19日公開 (りんくう総合医療センター理事長・山下静也先生 (前 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学、循環器脂質・動脈硬化グループ))

New life for old heart drug

かつての心臓の薬に新しい生命が
Clinicians may have abandoned a lipid-lowering drug too soon, suggests a new study, which finds evidence for its disfavor lacking
その脂質低下薬を放棄したのは早すぎる判断だったのではないかと新たな研究が示した



■ 2020年7月6日公開 (川崎医科大学認知症学教室教授・和田健二先生/神戸医療産業都市推進機構医療イノベーション推進センター・菊池隆先生)

The ABCs of dementia

ABC認知症スケール®
A scale could evaluate degrees of dementia, and plot the condition's development more accurately
認知症の程度を評価し、症状の進行をより正確に計ることができるスケール
「ABC認知症スケール」と「ABC Dementia Scale」は、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構の登録商標です(登録商標第6016827号、登録商標第6016826号)。



がん情報サイト PDQ®日本語版

がん情報サイト PDQ®日本語版 (公開日:2005年2月1日)
https://cancerinfo.tri-kobe.org/



2020 TOPICS
ウェブサイトの全面リニューアル!

- コンテンツを整理
最新のエビデンス情報であるPDQ®日本語版を核に信頼できるがん情報を見やすく配信。
- 視認性および利便性を向上
直観的に目的の情報に辿り着けるイラストを使った部位別検索をトップページに配置。
- サポーター各位との連携を強化
がんのエキスパートによるオンラインセミナー(対象:患者さん、1回/月)の共同開催を開始。また支援団体の活動をサイト上で紹介。

サイト概要

TRIは2005年より、米国国立がん研究所(National Cancer Institute: NCI)の世界最大・最新のがんに関する包括的なデータベース「PDQ®」より「Cancer Information Summaries(がん情報要約)」と「Dictionary of Cancer Terms(がん用語辞書)」を日本語に翻訳し、配信。「がん情報要約」には医療専門家向け情報と患者さん向け情報があり、前者の内容更新に応じて後者も更新される。医療専門家向け情報からはエビデンス情報であるPubMedの論文情報へ、また患者さん向け情報からはイラスト付きでわかりやすい「がん用語辞書」へのリンクが含まれる。

配信中のコンテンツ

- がん情報要約(医療専門家向け:198、患者様向け:206、計:404要約)
領域:治療(成人・小児)、支持療法と緩和ケア、予防、スクリーニング(検診)、遺伝学的情報、
統合・代替・補完療法
- がん用語辞書(8,952語)



NCCNガイドライン日本語版

NCCNガイドライン日本語版 (公開日:2010年1月29日)
http://www2.tri-kobe.org/nccn/



2020 TOPICS

- *新規追加*
- 「支持療法」ページ
- 造血管成長因子ガイドライン
- 免疫療法の毒性管理ガイドライン
- *更新*
- 下記ページのガイドラインを更新した。
泌尿器がん、肺がん、膵臓がん、原発不明がん、乳がん、造血管腫瘍

サイト概要

NCCNガイドライン(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: NCCN Guidelines)は、全米の主要ながんセンターの提携組織であるNCCN(National Comprehensive Cancer Network)によって作成された、世界的に利用されているがん診療ガイドライン。TRIは2010年からNCCNガイドライン日本語版をウェブサイトで配信している。

NCCNガイドラインを日本語に翻訳し、その訳文の監訳・監修を日本のがん診療ガイドライン策定学会・研究会に依頼、また同学会・研究会に本ガイドラインを利用するに当たって注意すべき事項(NCCNガイドラインと本邦の診療ガイドラインとの内容の差異およびその理由など)をまとめたコメントを執筆いただいている。本ウェブサイトからは、各ガイドラインの日本語翻訳版とその原文(英語版)、および学会・研究会からのコメントを閲覧いただける。

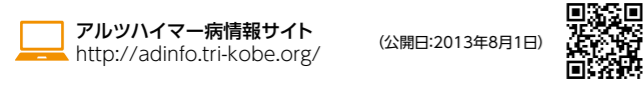
2020年現在、10の学会・研究会のご協力のもと、44ガイドラインを翻訳・配信している。

「NCCN」は、ナショナル コンプリヘンシブ キャンサー ネットワーク インコーポレイテッドの登録商標です。(登録商標第5161462号)



TRIの活動と実績

アルツハイマー病情報サイト



2020 TOPICS
「ABC認知症スケール[®]」の開発情報を追加、および申込み受け付けを開始。

「ABC認知症スケール[®]」は、アルツハイマー型認知症診療時に専門医のみならず、非専門医及び医師以外の医療従事者でも10分程度の短時間で簡単に評価できるスケールであり、日常動作(ADL)、行動心理機能(BPSD)、認知機能(Cognitive function)の3つのドメインから総合的に症状を測定する。

サイト概要

米国国立加齢研究所アルツハイマー病啓発・情報センター (Alzheimer's and related Dementias Education and Referral (ADEAR) Center) が配信する、アルツハイマー病に関する最新かつ包括的な情報を日本語で配信するウェブサイト。ADEARセンターは、米国国立衛生研究所(National Institute of Health: NIH)の傘下組織である米国国立加齢研究所(National Institute on Aging: NIA)の一機関として、1990年に設立された。ADEARセンターのウェブサイトでは、NIAの専門家がアルツハイマー病研究の成果を吟味し、アルツハイマー病の医療に大きく貢献すると判断した最新の情報を厳選して配信している。

TRIはNIAの許可を得てこれらの情報を日本語に翻訳し、ウェブ配信している。今後もNIAと連携し、有益な情報を順次公開していくとともに、TRIが展開しているアルツハイマー病に関する研究などの情報も掲載していきたい。



Orphanet Japan Website



2017年10月にOrphanet(国際的希少疾患情報収集コンソーシアム)に加盟し、これまで日本のContact Pointとして疾患情報の翻訳・公開や希少疾患関連情報(専門病院など)の登録を行ってきたが、2020年度は活動範囲を広げ、希少疾患におけるELSI(Ethical, Legal and Social Issues)研究への参画も開始した。AMED難治性疾患実用化研究事業に採択された山本研究班(国立国際医療研究センター)と連携を図り、ELSI研究成果の情報発信を担当することとなった。

また、これまでと同じく疾患情報の翻訳・公開に取り掛かり、過去に翻訳した疾患のうちOrphanetが新たに情報更新した疾患23件の反映を行った。希少疾患専門機関情報についても、国内1施設の診断パネルの登録を進め、国際公開を間近に控えるまでに至った。さらに、参加加盟国が一堂に会するAnnual Meetingにも参加し、Orphanet Japanの活動報告を行った。

2021年度も山本研究班との連携を継続し、ELSI研究成果のOrphanet Japan Websiteへの掲載などについて具体的に協議し、情報発信の準備を進める。また、疾患情報の翻訳や希少疾患関連情報の登録も継続し、国内外における希少疾患情報の充実を図る。さらに、関連機関への情報提供などを通じて国内における存在価値を高め、寄附募集活動なども実施しながらOrphanet Japanの継続的運営を模索していく。



広報活動・シンポジウム

我が国のアカデミアや研究機関をサポートする信頼できるパートナーとして、より明確にTRIの活動内容を伝えるために、また、最新の医療情報を発信することで医療の発展に貢献するために、ウェブサイト、シンポジウム、出版・印刷物、プレスリリースやブース展示といった様々な媒体を通じた広報活動を行った。

1. 広報資料制作

組織の概要を紹介したパンフレットをはじめ、TRIの研究支援内容やその成果、また研究の支援ツールを紹介するための広報物を制作しており、今年度は各種広報資料の更新を手がけた。また、TRI News Letter 第8号を発行し、同号では新体制となったTRIの目指す姿を伝えるために「これからのTRI」を特集するとともに、支援プロジェクトの成果などを掲載した。



TRI News Letter

2. 医療関連学会など併設展示会ブース出展

TRIの活動紹介と、臨床研究の支援受け付けを目的に、7つの医療関連学会の併設展示会においてブース出展を行った。

2020年度は新型コロナウイルスの影響を大きく受け、一部の出展は延期や中止を余儀なくされた。一方でオンライン開催なども定着してきており、TRIでも通常の出展に加えバーチャル出展を行った。これらをきっかけに研究相談や臨床研究の申込みがあった。国内外のアカデミアや企業のすべての研究者にとって最適なソリューション・サポートを提供するべく、これからも積極的な広報活動を行っていききたい。



3. セミナー・シンポジウムの開催

コロナ禍における新しい試みとして、がん情報サイト「オンコロ」主催、TRI共催の形で、がん医療のエキスパートを招き最新のがんに関する医療情報の講義とディスカッションを組み合わせたONCOLO Meets Cancer Experts (OMCE)を開催した。OMCEはYouTubeのライブ配信を利用し、視聴者からの質疑にもリアルタイムに対応するイベントであり、毎月1回、年間12回のシリーズを予定している。2020年度は白血病、前立腺がん、悪性リンパ腫をテーマとした。

■がん医療セミナー ONCOLO Meets Cancer Experts(OMCE) 2021
特設サイトURL:https://oncolo.jp/event/omce2021
実施形態:YouTubeライブ配信
日時:毎月第4金曜日20:00-21:00 ライブ配信

プログラム

日程	テーマ	講師(敬称略)	講師所属
1月29日(金)	白血病	照井 康仁	埼玉医科大学
2月26日(金)	前立腺がん	赤倉 功一郎	JCHO東京新宿メディカルセンター
3月26日(金)	悪性リンパ腫	伊豆津 宏二	国立がん研究センター中央病院
4月23日(金)	膵がん	奥坂 拓志	国立がん研究センター中央病院
5月28日(金)	乳がん	大野 真司	がん研有明病院
6月25日(金)	肺がん	中川 和彦	近畿大学
7月23日(金)	膀胱がん	菊地 栄次	聖マリアンナ医科大学病院
8月27日(金)	子宮体がん	勝俣 範之	日本医科大学武蔵小杉病院
9月24日(金)	大腸がん	山口 研成	がん研有明病院
10月22日(金)	食道がん	小島 隆嗣	国立がん研究センター東病院
11月26日(金)	胃がん	設楽 暁平	国立がん研究センター東病院
12月24日(金)	肝細胞がん	奥坂 拓志	国立がん研究センター中央病院

研究業績リスト

■ 英文/がん領域

No.	領域		Project Code	内容
	部位/診療科	疾患/キーワード		
1	消化管	消化管間質腫瘍 (GIST)	TRIGIST1201	Nishida T, Sakai Y, Takagi M, Ozaka M, Kitagawa Y, Kurokawa Y, Masuzawa T, Naito Y, Kagimura T, Hirota S; members of the STAR ReGISTry Study Group. Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world. Gastric Cancer . 2020;23(1):118-25.
2	消化管	大腸癌	BRI CC 05-01	Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, Ishikawa T, Uetake H, Matsui S, Teramukai S, Murotani K, Ajioka Y, Shimazaki H, Maeda A, Takuma K, Yoshida T, Kambara T, Matsuda K, Takagane A, Tomita N, Sugihara K, On Behalf of the SACURA Study Group. Optimal Criteria for G3 (Poorly Differentiated) Stage II Colon Cancer: Prospective Validation in a Randomized Controlled Study (SACURA Trial). Am J Surg Pathol . 2020;44(12):1685-98.
3	泌尿・生殖器	卵巣癌	—	Paoletti X, Lewsley LA, Daniele G, Cook A, Yanaiharu N, Tinker A, Kristensen G, Ottevanger PB, Aravantinos G, Miller A, Boere IA, Fruscio R, Reyners AKL, Pujade-Lauraine E, Harkin A, Pignata S, Kagimura T, Welch S, Paul J, Karamouza E, Glasspool RM; Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Meta-analysis Committee. Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open . 2020;3(1):e1918939.
4	免疫・アレルギー	免疫療法	TRINCS1825	Matsumoto M, Takeda Y, Seya T. Targeting Toll-like receptor 3 in dendritic cells for cancer immunotherapy. Expert Opin Biol Ther . 2020;20(8):937-46.
5	その他	スクリーニング	STAT 03-03	Nishizawa S, Kojima S, Okada H, Shinke T, Torizuka T, Teramukai S, Fukushima M. Ten-year prospective evaluation of whole-body cancer screening with multiple modalities including [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in a healthy population. Ann Nucl Med . 2020;34(5):358-68.

■ 英文/非がん領域

No.	領域		Project Code	内容
	部位/診療科	疾患/キーワード		
6	眼科	難治性眼表面疾患	TRIOPH0812 TRIOPH1007 TRIOPH1806	Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Ueta M, Imai K, Fukuoka H, Komai S, Ishida G, Kitazawa K, Yokoi N, Koizumi N, Kimura Y, Go M, Fukushima M, Kinoshita S. Oral Mucosal Epithelial Transplantation and Limbal-Rigid Contact Lens: A Therapeutic Modality for the Treatment of Severe Ocular Surface Disorders. Cornea . 2020;39 Suppl 1:S19-S27.
7	歯科	下歯槽神経損傷	—	Kubota S, Imai T, Nakazawa M, Uzawa N. Risk stratification against inferior alveolar nerve injury after lower third molar extraction by scoring on cone-beam computed tomography image. Odontology . 2020 Jan;108(1):124-132.
8	循環器	冠動脈疾患	TRICVD1311	Otake H, Kubo T, Shinke T, Hibi K, Tanaka S, Ishida M, Kataoka T, Takaya T, Iwasaki M, Sonoda S, Itoji T, Akasaka T. Optical frequency domain imaging vs. Intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention in patients with Acute Coronary Syndrome: Study protocol for a randomized controlled trial. J Cardiol . 2020;76(3):317-21.
9	内分泌・代謝	2型糖尿病	TRI1908	Tanaka A, Shimabukuro M, Okada Y, Sugimoto K, Kurozumi A, Torimoto K, Hirai H, Node K; PROCEED trial investigators. Rationale and design of an investigator-initiated, multicenter, prospective open-label, randomized trial to evaluate the effect of ipragliflozin on endothelial dysfunction in type 2 diabetes and chronic kidney disease: the PROCEED trial. Cardiovasc Diabetol . 2020;19(1):85.
10	脳・神経・精神	CADASIL	TRIBRAIN1660	Shindo A, Tabei KI, Taniguchi A, Nozaki H, Onodera O, Ueda A et al. A Nationwide Survey and Multicenter Registry-Based Database of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy in Japan. Frontiers in Aging Neuroscience . 2020;12:216.
11	脳・神経・精神	アルツハイマー病	TRIAD1412	Kenji Wada-Isoe, Takashi Kikuchi, Yumi Umeda-Kameyama, Takahiro Mori, Masahiro Akishita, and Yu Nakamura; on behalf of the ABC Dementia Scale Research Group. ABC Dementia Scale Classifies Alzheimer's Disease Patients into Subgroups Characterized by Activities of Daily Living, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, and Cognitive Function. J Alzheimer's Dis . 2020;73(1):383-92.
12	脳・神経・精神	アルツハイマー病	—	Zhou B, Tanabe K, Kojima S, Teramukai S, Fukushima M, The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Protective Factors Modulate the Risk of Beta Amyloid in Alzheimer's Disease. Behav Neurol . 2020;2020:7029642.
13	脳・神経・精神	アルツハイマー病	—	Zhou B, Fukushima M. Clinical Utility of the Pathogenesis-Related Proteins in Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci . 2020;21(22).

■ 英文/非がん領域

No.	領域		Project Code	内容
	部位/診療科	疾患/キーワード		
14	脳・神経・精神	アルツハイマー病	TRIAD1412	Wada-Isoe K, Kikuchi T, Umeda-Kameyama Y, Mori T, Akishita M, Nakamura Y. Validation of the Neuropsychiatric Inventory Based on Item Response Theory. J Alzheimers Dis Rep . 2020;4(1):151-9.
15	脳・神経・精神	自殺企図	—	Nishimura T, Tsai I-Ju, Yamauchi H, Nakatani E, Fukushima M, Hsu CY. Association of Geomagnetic Disturbances and Suicide Attempts in Taiwan, 1997-2013: A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health . 2020;17(4).
16	脳・神経・精神	椎間板損傷、非臨床	TRIORTHO1525	Takeoka Y, Yurube T, Morimoto K, Kunii S, Kanda Y, Tsujimoto R, Kawakami Y, Fukase N, Takemori T, Omae K, Kakiuchi Y, Miyazaki S, Kakutani K, Takada T, Nishida K, Fukushima M, Kuroda R. Reduced nucleotomy-induced intervertebral disc disruption through spontaneous spheroid formation by the Low Adhesive Scaffold Collagen (LASCol). Biomaterials . 2020;235:119781.
17	脳・神経・精神	脳血管疾患	TRIBRAIN1209	Sato M, Matsumaru Y, Sakai N; JR-NET study group affiliations. Analysis of Puncture Site-related Complications in Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET)3. Neurol Med Chir (Tokyo) . 2020;60(5):271-5.
18	脳・神経・精神	脳血管疾患	TRIBRAIN1209	Satow T, Ikeda G, Takahashi JC, Iihara K, Sakai N; Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) investigators. Coil Embolization for Unruptured Intracranial Aneurysms at the Dawn of Stent Era: Results of the Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) 3. Neurol Med Chir (Tokyo) . 2020;60(2):55-65.
19	脳・神経・精神	脳血管疾患	TRIBRAIN1209	Izumi T, Nishibori M, Imamura H, Iihara K, Sakai N; JR-NET investigators. Endovascular Therapy for Intracranial Artery Stenosis: Results from the Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET)3. Neurol Med Chir (Tokyo) . 2020;60(5):256-63.
20	脳・神経・精神	脳血管疾患	TRIBRAIN1209	Imamura H, Sakai N, Satow T, Iihara K; JR-NET3 Study Group. Factors related to adverse events during endovascular coil embolization for ruptured cerebral aneurysms. J Neurointerv Surg . 2020;12(6):605-9.
21	脳・神経・精神	脳血管疾患	TRIBRAIN1209	Yamao Y, Ishii A, Satow T, Iihara K, Sakai N; Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy investigators. The Current Status of Endovascular Treatment for Extracranial Steno-occlusive Diseases in Japan: Analysis Using the Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy 3 (JR-NET3). Neurol Med Chir (Tokyo) . 2020;60(1):1-9.
22	脳・神経・精神	脳血管疾患	TRIBRAIN1209	Hayakawa M, Matsumaru Y, Yamagami H, Satow T, Iihara K, Sakai N; JR-NET investigators. Trends in Endovascular Reperfusion Therapy for Acute Stroke after Introduction of Mechanical Thrombectomy Devices: Japanese Registry of NeuroEndovascular Therapy (JR-NET)3. Neurol Med Chir (Tokyo) . 2020;60(4):191-201.
23	脳・神経・精神	脳卒中	J-STARS	Nezu T, Hosomi N, Kitagawa K, Nagai Y, Nakagawa Y, Aoki S, Kagimura T, Maruyama H, Origasa H, Minematsu K, Uchiyama S, Matsumoto M; J-STARS collaborators. Effect of Statin on Stroke Recurrence Prevention at Different Infarction Locations: A Post Hoc Analysis of The J-STARS Study. J Atheroscler Thromb . 2020;27(6):524-33.
24	脳・神経・精神	脳卒中	J-STARS	Hosomi N, Kitagawa K, Nagai Y, Nakagawa Y, Aoki S, Nezu T, Kagimura T, Maruyama H, Origasa H, Minematsu K, Uchiyama S, Matsumoto M, for J-STARS collaborators. Different influences of statin treatment in preventing at-risk stroke subtypes. A post hoc analysis of J-STARS. J Atheroscler Thromb . 2020;27(5):449-60.
25	脳・神経・精神	脳卒中、非臨床	TRIBRAIN1803	Hatakeyama M, Ninomiya I, Otsu Y, et al. Cell Therapies under Clinical Trials and Polarized Cell Therapies in Pre-Clinical Studies to Treat Ischemic Stroke and Neurological Diseases: A Literature Review. Int J Mol Sci . 2020;21(17).
26	泌尿・生殖器	慢性腎疾患、透析	TRIGU1115	Hayashi T, Maruyama S, Nangaku M, Narita I, Hirakata H, Tanabe K, Morita S, Tsubakihara Y, Imai E, Akizawa T; PREDICT Investigators. Darbepoetin Alfa in Patients with Advanced CKD without Diabetes: Randomized, Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol . 2020;15(5):608-15.
27	免疫・アレルギー	小麦アレルギー	TRIASTHMA1108	Hamada Y, Chinuki Y, Fukutomi Y, Nakatani E, Yagami A, Matsunaga K, Oda Y, Fukunaga A, Adachi A, Hiragun M, Hide M, Morita E. Long-term dynamics of omega-5 gliadin-specific IgE levels in patients with adult-onset wheat allergy. J Allergy Clin Immunol Pract . 2020;8(3):1149-51 e3.
28	免疫・アレルギー	特発性多中心性キャスルマン病	—	Koga T, Takemori S, Hagimori N, Morimoto S, Sumiyoshi R, Shimizu T, Hosogaya N, Fukushima C, Yamamoto H, Kawakami A. An open-label continuation trial of sirolimus for tocilizumab-refractory idiopathic multicentric Castleman disease: Study protocol for an investigator-initiated, multicenter, open-label trial (SPIRIT compliant). Medicine (Baltimore) . 2020;99(50):e23291.

研究業績リスト

■英文/非がん領域

No.	領域		Project Code	内容
	部位/診療科	疾患/キーワード		
29	その他	入院中の転倒	—	Tago M, Katsuki NE, Oda Y, Nakatani E, Sugioka T, Yamashita S-i. New predictive models for falls among inpatients using public ADL scale in Japan: A retrospective observational study of 7,858 patients in acute care setting. PLoS One. 2020;15(7):e0236130.
30	その他	光依存性磁気受容、非臨床	—	Nishimura T. The Parietal Eye of Lizards (<i>Pogona vitticeps</i>) Needs Light at a Wavelength Lower than 580 nm to Activate Light-Dependent Magnetoreception. Animals (Basel). 2020;10(3).

■和文

No.	内容
1	河野 健一, 山口 頂, 杉本 麻由香, 湯浅 圭介, 藤村 麻衣, 貴博名 亮太, 宇野 恵美子. ARO における ICH-GCP 準拠データマネジメント体制の構築 -ECRIN データセンター認証プログラムの活用- 臨床薬理. 2020;51(2):101-116.
2	河野 健一, 尾前 薫, 山口 頂, 川本 篤彦, 福島 雅典. アカデミア発医療イノベーション創出の歩みと具体例としての再生医療実用化 薬理と治療. 2020;48 (suppl-1):S25-S29.
3	湯浅 圭介, 杉本 麻由香, 川本 篤彦. IRUD Beyond (Beyond borders) 国際連携 医学のあゆみ. 2020;Volume273, Issue7:583-588.
4	鍵村 達夫 「自発報告データベース活用の可能性と留意点」の企画に当たって 薬剤疫学. 2020;25(2),55-55
5	竹綱 正典 読者から [Infliximab による「注入に伴う反応」と併用薬との関連性：個別症例安全性報告データベースを用いたケースコントロール研究] 薬剤疫学. 2020;25(1),39-40

■産業財産権(特許等の出願・取得状況)

出願
発明の名称:タキシフォリンを含有する肝線維化抑制剤及び褐色脂肪細胞活性化剤 出願番号:PCT/JP2020/025740(出願日:2020年6月24日)
発明の名称:身体機能回復促進剤 出願番号:PCT/JP2020/044082(出願日:2020年11月26日)
発明の名称:異常タンパク質蓄積性神経変性疾患の治療剤 出願番号:PCT/JP2020/045235(出願日:2020年12月4日)
発明の名称:C3腎症を予防又は治療するための医薬、医薬組成物及び補体C3b分解促進剤 出願番号:PCT/JP2020/045294(出願日:2020年12月4日)
登録
発明の名称:認知症の予防及び又は治療のための薬剤 登録番号:韓国10-2181657(登録日:2020年11月23日)
発明の名称:新規プリオノイド病用治療薬 登録番号:日本6799296(登録日:2020年11月25日)、韓国10-2236038(登録日:2021年3月30日)
発明の名称:医療情報管理システム、医療情報管理方法およびプログラム 登録番号:日本6833878(登録日:2021年2月5日)

DIVISION FOR REGENERATIVE MEDICAL PRODUCT DEVELOPMENT

Director
Masahiro Go

再生医療製品開発室
室長 郷 正博

MEMBER

室長

郷 正博

CMCマネージャー

朝田 晃一

技術員

塩田 典子

玉田 杏菜

池田 博

甘崎 沙織 (派遣)

前田 元喜 (派遣)

三浦 玲奈 (派遣)

小林 由季 (派遣)

紀戸 彩加 (派遣)

光定 雄介 (民間)

田中 修二 (民間)

藤本文 (民間)

事業内容および実績

再生医療製品開発室は、主として、軟骨再生医療製品(IK-01)と角膜再生医療製品(TR9)の開発を、橋渡し推進プロジェクトなどの国事業と企業との共同開発により、主体的に推進してきた。現在、製造販売予定企業と共同開発を進めている。軟骨再生製品は神戸大学医学部附属病院と共同で医師主導治験実施済みであり、現在、検証的企業治験を実施中である。角結膜再生製品は京都府立医科大学(以下、京都府立医大附属病院)と共同で先進医療Bを実施後、2018年から検証的医師主導治験を実施した。

1. 軟骨損傷に対する再生医療製品である「自己軟骨細胞加工製品(IK-01)」の開発と治験実施

現在実施中の企業治験においては、医師主導治験でIK-01治験製品を製造した先端医療センター4Fの細胞製造施設(以下、CPC)において、再生医療製品開発室が治験製品を製造している。治験開始前には、製造・品質・衛生管理体制と各種文書の整備を行うとともに、概要書および治験製品等の輸送・管理関連書類を作成し、治験届提出に協力した。治験は、主試験と副試験から成り、主試験は標準的治療との比較試験である。現在までに14例、本年度は5例のIK-01製造・移植を実施した(主試験は9例実施)。主試験は残り2例であるが、新型コロナの影響もあり、被験者リクルートが遅延している。また、本年度は、製造販売予定企業を中心として、変形性膝関節症(OA)に対する適応拡大を目的とした探索的治験実施に関してPMDAとの協議を行い、合意に達した。そのため、OAに対する探索的治験実施に向けたスケジュールを調整中である。

2. 難治性角結膜疾患に対する再生医療製品である「羊膜を基質として用いる口腔粘膜上皮シートTR9」のGCTP体制整備と申請資料作成

角膜再生医療製品(TR9)については、医師主導治験における予定されていた全7例の製造・移植を実施・終了した。移植治療と経過観察は全て終了し、治験終了届もPMDAに受理された。また、製造販売業者による希少疾病用再生医療等製品への申請が承認された(2020年6月)。

医師主導治験においては、先進医療Bで特定細胞加工物TR9を製造した先端医療センター5FのCPCにおいて、再生医療製品開発室が治験製品製造を実施した。製造販売承認後の製造販売企業からの受託製造実施に向けて、昨年度、施設のハードおよびソフトに関するGCTP(再生医療GMP)対応に関するギャップ分析を医薬品GMPコンサルティング会社に委託して実施した結果、多くの課題が抽出された。本年度は、ソフトとハードの両面に関して、それらの課題に対する対応を進めた。ソフトであるGCTP文書については、管理基準書等の上位文書のほぼ全てを大幅に改訂するとともに、新規上位文書も追加作成した。特に品質リスクマネジメントの導入と品質保証業務の強

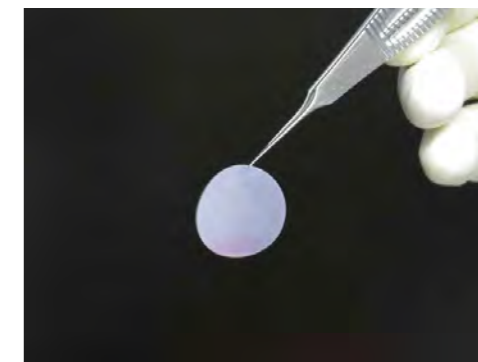
化を進めた。それらに伴い、全ての下位作業手順書についても改訂を行った。また、混同防止等の目的のため、QRコード*等による製造番号照合手順を導入し、さらに二次&三次輸送容器とそのシーリング方法についても変更した。ハードである製造施設(CPC)に関しても、新規更衣室の追加、各部屋の運用変更、環境モニタリング方法の変更等、多数の改修・運用改善を実施した。また、製造動画撮影や気流可視化の導入等も進めた。その結果、新規体制における製造実施が可能となった。新型コロナの影響でTR9の試験製造であるコールドラン(CR)の実施が不可となっていたが、現在再開することができ、プロセスバリデーションを進めている。



TR9シート製造終了時の写真

また、製造販売業者による製造販売承認申請のため、各種工程の最終化を進めると共に、試験検査(マイコプラズマ否定試験、羊膜感染症検査等)の分析法バリデーション等を実施した。また、並行して、非臨床有効性、非臨床安全性、体内動態、安定性、原材料・製造・品質等の申請資料作成を行った。資料は本文のみで350ページを超える量となり、全ての資料とデータに関して信頼性保証のための品質保証業務を進めた。

その結果として、本年度3月に開発室として本製品に関する製造業許可申請を行い、製造販売業者が本製品の製造販売承認申請を行うことができた。



シートの拡大写真

■論文発表等

Oral Mucosal Epithelial Transplantation and Limbal-Rigid Contact Lens: A Therapeutic Modality for the Treatment of Severe Ocular Surface Disorders
Sotozono C. et al. *Cornea* 39(11) S19-S27 (2020)

■臨床研究

・[口腔粘膜上皮シートの製造バリデーションと品質特性データの取得](2016~2021年)
(京都府立医大との共同研究)

■TR9申請等

・製造業許可申請 2021年03月22日(月)
製造施設:公益財団法人神戸医療産業都市推進機構再生医療製品開発室
・製造販売承認申請 2021年03月31日(水)(製造販売業者による申請)

■事業費の獲得状況

「自己軟骨細胞加工製品(IK-01)に関する共同開発契約」(2015~2021年)
「羊膜を基質として用いる口腔粘膜上皮シートに関する共同開発契約」(2016~2021年)

事業内容および業績

羊膜基質の研究開発

羊膜基質に関しては、口腔粘膜上皮シートの製造販売承認申請、および羊膜基質単独の医療機器としての臨床開発を考慮し、ガンマ線照射による滅菌方法、定量PCR法による感染症検査方法、細胞基質としての性能試験方法を確立してきた。昨年までに羊膜基質の創傷治癒等に関する性能の探索的試験として、ラットの腹腔内癒着防止モデルを用いた試験を非臨床CROにて実施した。試験は、評価項目として癒着防止効果を設定し、現在の標準的癒着防止フィルム(セプラフィルム:科研製薬)との比較試験として行った。その結果、セプラフィルムと比較して、同等以上の癒着防止効果を確認することができた。また、移植時のフィブリン糊使用有無の効果についても評価した。

臨床開発のための基礎データが取得できたため、本年度からは、医療機器としての非臨床安全性試験の充足性を考慮・検討した。羊膜基質は、体内埋込み機器(組織/骨に接触)として中期的または長期的接触機器に該当する。2020年1月6日付で「医療機器の製造販売承認申請等に必要なる生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について」(薬生機審発0106第1号)が発出され、医療機器に必要な非臨

床安全性試験の内容が改訂されたことを踏まえ、本年度は、感作性試験、刺激性/皮内反応試験、急性毒性試験、細胞毒性試験を実施した。非臨床CROと研究計画を策定し、中央市民病院から入手した研究用羊膜を使用して被験物質の調製を行った。試験は全て無事に実施・終了し、毒性等を認めることは無く、羊膜基質の安全性を確認することができた。今後も継続して非臨床安全性試験を実施する。

■ 臨床研究

・「癒着防止および創傷治癒等を目的とした羊膜基質の研究開発」(2019~2021年、神戸市立医療センター中央市民病院との共同研究)

**RESEARCH &
DEVELOPMENT CENTER FOR
CELL THERAPY**

Director
Shin Kawamata

細胞療法研究開発センター
センター長 川真田 伸

センターの活動理念

活動理念

細胞製剤を用いた医療開発・実用化に向けて、再生医療等製品の安全性試験、薬事開発、受託製造などの活動を行う。当機構の他のセンターと連携しながら、細胞治療技術の提供・支援で医療福祉の拡充と医療産業の育成に貢献することを目指す。

活動内容

- 1) 治験薬および再生医療等製品の受託製造 (CMO)
- 2) 細胞製造施設 (以下、CPC) の維持管理業務
- 3) 臨床試験実施に向けた研究基盤整備事業の受託
- 4) 細胞培養・加工に関する共同研究・委託研究
- 5) 細胞治療の薬事、CPCに関するコンサルテーション
- 6) 治験用細胞加工物などの受託検査
- 7) 細胞の安全性や品質の規格に関する研究 (自主研究)



神戸アイセンター内 CPC



操作室内の広い空間と明るい照明



CPC内作業衣の開発



機能性液晶フィルム採用操作室壁ガラス (オフ)



機能性液晶フィルム採用操作室壁ガラス (オン)

事業内容および研究内容と実績

1 再生医療等製品の治験薬の受託製造 (CMO)

ノバルティスファーマ株式会社 (以下、ノバルティス社) のキメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T細胞) である「CTL019」(国際一般名: tisagenlecleucel、海外における製品名:「Kymriah®」) の治験薬の製造・出荷を2018年から継続的に実施している。さらに、製品品質の担保をより確実なものにするための仕組みや、より良い作業環境を実現するための設計などを取り入れた施設を神戸アイセンター内に整備し運用に向けて準備を進めてきた。スイス ノバルティス社による厳しい監査と、PMDA (医薬品医療機器総合機構) によるGCTP (再生医療製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令) 適合性調査を経て2020年10月29日付で製造販売承認事項一部変更が承認され、市販製品の製造・供給が可能となった。同年11月より出荷を開始している。

2 細胞製造施設の維持管理業務

- 先端医療センター (IBRI) 4階および神戸医療イノベーションセンター (KCMI) CPCエリアの共用部分の管理業務を神戸都市振興サービス株式会社 (KUPS) から受注
- 神戸医療産業都市に進出企業に対するCPC保守サービスの構築と実施の業務を、KUPSと共同で実施 (業務の一部を受託)

3 臨床試験実施に向けた研究基盤整備事業の受託

1. 細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージの在り方の研究 (代表者)

日本医療研究開発機構 (AMED) の委託研究事業。2016~2018年度「多能性幹細胞の安全性ガイドライン案策定」に関する委託事業を引継ぎ形で、国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)、京都大学iPS細胞研究財団 (CiRAF) と共同で実施している。安全性試験の標準化と規格化によって細胞治療の実用化を加速させることを目的としており、東京医科歯科大学、慶應義塾大学、京都大学、理化学研究所生命機能科学研究センター (BDR) の協力のもと、遺伝子異常と腫瘍能獲得に関する研究、遺伝子の不安定性を軽減する培養法の提案と遺伝子不安定性を評価する手法の開発、細胞の分化能と腫瘍形成能を評価する検査法の開発を進めている (論文投稿準備中: 2021年9月現在)。最終的には、これらをパッケージ化したものを国際展開していく。

2. 視機能再生のための複合組織形成技術開発および臨床応用推進拠点 (分担者)

理化学研究所BDRと共同で、CiRAF提供のiPS細胞を出発材料にした網膜色素細胞Retina Pigment Epithelium (RPE) の造腫瘍性試験

および安全性試験を実施し、臨床試験の実施に向けた前臨床試験報告書を作成するAMEDの委託研究事業。

3. 臨床研究用細胞の安全性評価 (再委託)

慶應義塾大学がAMEDの委託事業で実施している「脊髄再生治療に付随するリハビリテーション治療の構築に関する研究」の一部を分担 (再委託) した。亜急性期脊髄損傷治療の臨床試験に用いられるiPS細胞由来神経前駆細胞を免疫不全マウスに移植し、安全性 (造腫瘍性) 試験を実施した。

4 細胞培養・加工に関する共同研究・委託研究 細胞の自動培養システムの共同開発

培養中の重要な品質パラメーターの数値をin processで監視することで、品質が担保できるQuality by Design (QbD) による品質保証システムの開発に取り組んでいる。このような仕組みを実装した次世代自動細胞培養システムの開発を企業共同で継続しており、2020年10月に商用モデルの実機を神戸臨床研究情報センター内に設置した。神戸での検証後、UK Stem Cell Bank (英国) でiPS細胞のバンク事業での実証が計画されている。Cell Gene Therapy Catapult,

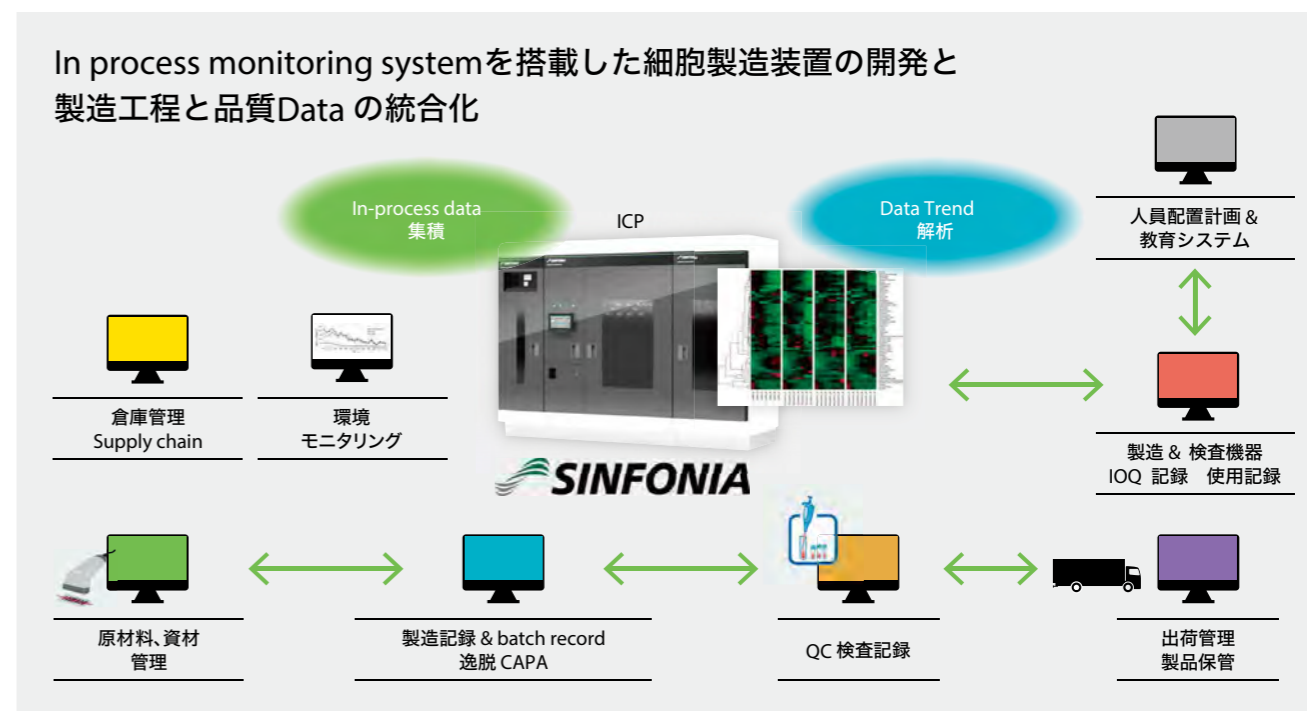
Scotland National Blood Transfusion Services (英国) など安全な細胞の量産化を目指す機関とも連携し、細胞製剤の品質規格と品質管理/保証システムの国際規格化を目的とした活動を継続している。

5 細胞治療の薬事、CPCに関するコンサルテーション

- CPCの施設設計、構造設備、施設管理・運営に関するコンサルテーション (医療機関1件)
- 全国のアカデミアCPC13施設を構成員とするARO協議会CPC専門家会議の議長施設として、アカデミアCPCの課題についてコンサルテーション

6 治験用細胞加工物などの受託検査

- 無菌検査、マイコプラズマ、エンドトキシン、ウイルス検査業務 (企業1件、アカデミア1件)



7 細胞の安全性や品質の規格に関する研究(自主研究)

テーマ:多能性幹細胞の規格と分化の研究

1. 多能性幹細胞の分化を調節する因子の研究

iPS細胞やES細胞は多能性幹細胞と呼ばれ、未分化の状態を維持しながら無限に増殖する能力と、色々な細胞や組織に分化する能力を併せ持っている。しかし、一部の細胞では培養・継代の過程で正常な分化能を持たない(=分化抵抗性を示す)細胞が混入することがある。このような細胞を特定の細胞や組織に分化誘導した場合、奇形腫と呼ばれる腫瘍を形成するため移植治療に用いることができない。したがって、安全な細胞治療の実現には多能性幹細胞の分化能を事前に評価する仕組みが必要となる。しかし、これまで分化能を確認するためには細胞

に分化を誘導し一定期間培養・観察する必要があり、未分化状態のままでの事前評価はできなかった。

そこで、未分化状態の多能性幹細胞で分化能の有/無で分子の発現の差異を比較・検討したところ、Chromodomain Helicase DNA binding domain 7(CHD7)の発現量がある値以上であれば細胞は分化能を保持し、それ以下であれば分化能を失うことが分かった。CHD7は胎児の臓器形成に必要な分子として知られており(図1)、多能性幹細胞でも分化開始のスイッチのような役割を果たしていると考えられた(図2)。つまり、CHD7の発現量を測定することで細胞の分化能を未分化の状態でも評価できることが示された¹⁾。

さらに、様々な培養条件で検証した結果、CHD7の発現量は培地の組成によっても変化することが判明しており、分化能をもつ細胞を維持するためには、細胞そのものだけでなく、培地を含む培養条件の規格が重要であることが分かった。今後、この成果を新規の培地や培

養条件の開発に結びつけていく予定であり、安全な細胞治療の実現に貢献すると考えている。

2. 多能性幹細胞の分化/未分化状態における代謝産物の解析とマーカー分子の探索

多能性幹細胞は未分化状態から一度分化を開始すると元の未分化状態には戻れない。したがって、ES細胞やiPS細胞の未分化状態を維持することは、細胞製造の工程において重要な管理項目である。未分化状態を担保するためには、培養中の細胞の分化/未分化のステータスをリアルタイムで常に把握する必要がある。しかしながら、これまでの評価は培養中の細胞を抜き取り、遺伝子の発現を網羅的に調べるoff line検査のみであり、リアルタイムでの評価はできなかった。さらに、こうした検査の多くが破壊的な試験によるため、生産コストの押上要因にもなり生産性の面でも課題であった。そこで、培地中の代謝

物の解析で細胞の分化/未分化のステータスを判定できれば、非破壊的にリアルタイムで細胞の品質管理ができると考えた。

未分化および分化を開始した状態で培養液中の代謝物をLC-MS/MSで解析し、両者の差異を比較・検討した。その結果、未分化状態ではTryptophanの代謝物であるKynurenineの蓄積が見られた。一方で、分化が始まる(通常は外胚葉分化から始まる)とKynurenine異化回路の最終代謝物である2-Amino adipic acidの蓄積が確認された。つまり、これらをバイオマーカーとしてモニターすることで、培養中のES細胞やiPS細胞の分化状態を把握できることが分かった²⁾(図3)。

現在、この成果を応用した細胞品質のリアルタイムモニタリング/管理システムとこれを搭載する自動培養装置の開発を企業と共同で進めており、細胞治療の安全性の向上と産業化の促進に寄与できると考えている。

1) *Scientific Reports* 8(1):241 (2018)
2) *Science Signaling* 12(587): eaaw3306 (2019)

Helicase機能を有するCHD7の異常は発達異常を示すCHARGE症候群の原因となる。
CHD7の発現低下はES細胞やiPS細胞の分化抵抗性を示す原因になる。



図1

CHD7の発現量が閾値以下なら細胞は分化しない

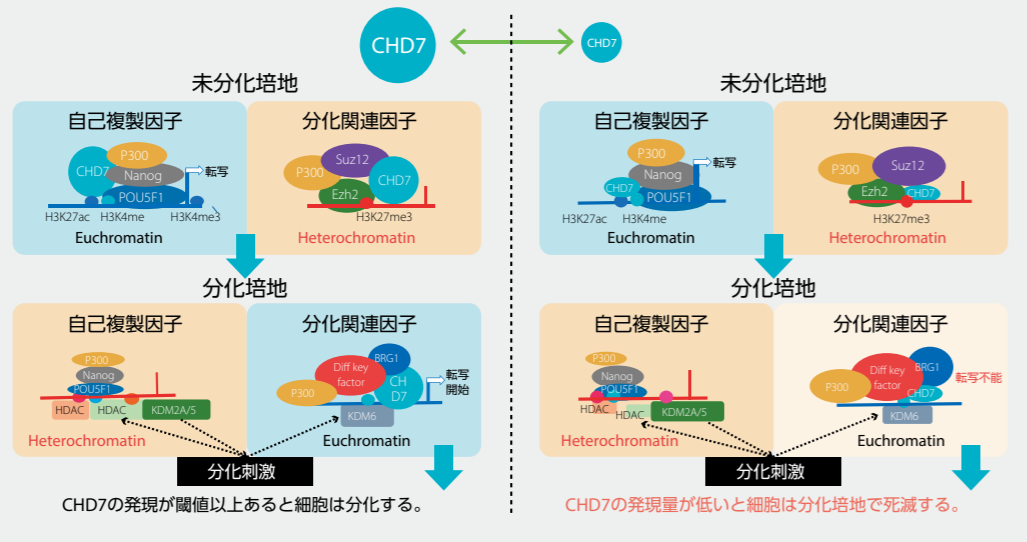


図2

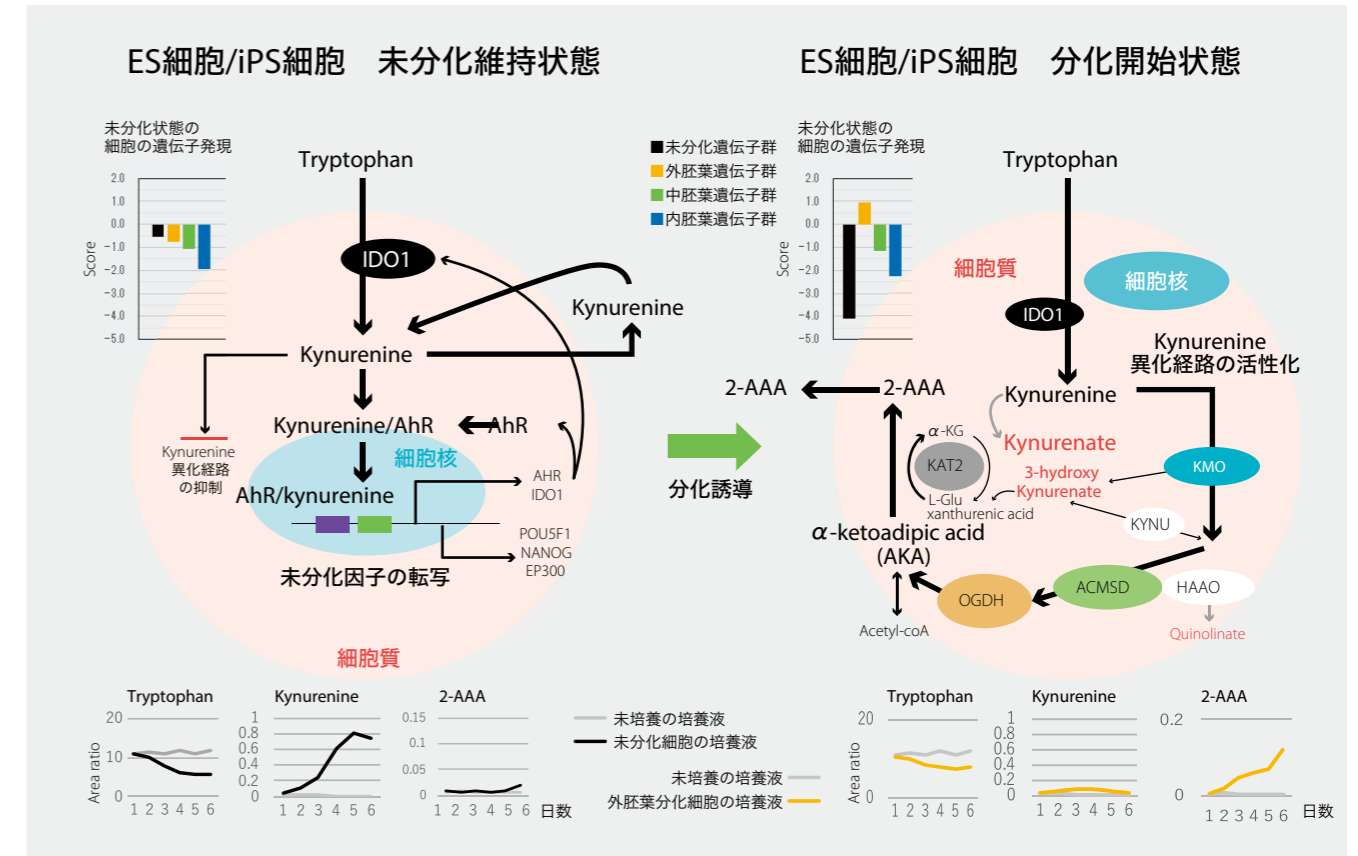


図3

業績研究リスト

論文等

No.	論文誌事項
1	川真田 伸 「わが国における細胞委託製造基盤の構築 —CAR-T製造の技術移転から学ぶこと」 実験医学 Vol.38-No.17; pp. 214-220 (増刊)2020, 羊土社

学会発表等

No.	学会発表事項
1	Shin Kawamata, "Determination of critical quality attributes of mesenchymal stem cell by defining critical process parameters and efficacy of the product", ISCT 2020 Paris Virtual Meeting (May 28th, 2020, Poster, virtual session)
2	Shin Kawamata, "Enabling Automation and Pharma 4.0 in Cell Therapy", ISPE Virtual Conference (Jun 1st, 2020, Oral presentation, virtual session)
3	Shin Kawamata, "The current topics of CAR-T therapy", 2020 International Conference on Translational Medicine and Advanced Therapeutic (July 16th, 2020, Oral presentation, virtual session)
4	Shin Kawamata, "Cell Therapy in Japan", For Better Life: 2021 China-Japan Workshop on Cell & Gene Therapy (February 25th, 2021, Oral presentation, virtual session)
5	川真田 伸 「細胞製造で求められるIoTとQbDとは何か Requirements for IoT and QbD in Cell Manufacturing Industry」 第20回日本再生医療学会総会(2021年3月12日・口頭発表・バーチャルセッション)
6	Shin Kawamata, "Reprogramming hiPSC and differentiation: Challenges in getting stable lines and good differentiating candidates for cell therapies explained", ISCT Webinar (March 26th, 2021, Oral presentation, virtual session)

産業財産権(特許等の出願・取得状況)

出願
発明の名称:細胞の分化状態の評価方法 出願番号:PCT/JP2019/28556(出願日:2019年7月19日)、台湾109121789(出願日:2020年6月29日)
登録
発明の名称:多能性幹細胞の分化能の予測方法及びそのための試薬 登録番号:日本6736772(登録日:2020年7月17日)
発明の名称:細胞の選別方法 登録番号:韓国10-2164270(登録日:2020年10月12日)

研究費の獲得状況

No.	競争的資金
1	AMED 再生医療実用化研究事業(代表)(2019~2021年度) 「細胞加工物の腫瘍形成能を評価する非臨床パッケージの在り方の研究」
2	AMED 再生医療の実現拠点ネットワークプログラム(分担)(2013~2022年度) 「視機能再生のための複合組織形成技術開発および臨床応用推進」
3	AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 QbDに基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業(分担)(2020~2024年度) 「ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成」

CENTER FOR CLUSTER DEVELOPMENT AND COORDINATION

Managing Director
Tadaaki Hanatani

クラスター推進センター

統括監 花谷 忠昭

事業内容および実績

クラスタ推進センターは、地元中小企業や進出企業に対する様々な事業化支援を通じて、神戸医療産業都市におけるクラスタ形成を加速することを目的として、2005年度に設置された。

2018年4月には、「都市運営・広報課」を新設するとともに、一貫した支援体制の構築や産学官医連携、国際展開などに取り組むため、専門的な知見を有する専任コーディネーターを増員するなど組織体制を強化した。

事業の柱として、**1**産学官医連携の促進によるオープンイノベーションの推進、**2**国際展開の推進、**3**地元中小企業・神戸医療産業都市進出企業に対する事業化支援、**4**研究・操業環境の充実の4つを柱に位置付け、以下の取り組みを進めた。

1 産学官医連携の促進によるオープンイノベーションの推進

1. 創薬イノベーションプログラム

神戸医療産業都市に集積する研究機関や基盤施設などの研究開発機能を結集・連携させたプログラムを国内外の製薬会社などへ提案するとともに、共同研究契約の進捗管理を行った。

2. 神戸再生医療勉強会

神戸医療産業都市に進出している再生医療関連企業が参加し、再生医療の事業化に向けた最新情報の収集や情報交換、産業化に向けた課題などを中心に議論する「神戸再生医療勉強会」を運営した。2020年度は、本会を3回開催したほか、再生医療の産業化に向けた取り組みなどを発信する「再生医療産業化フォーラム2021 in 日本橋」を政府による緊急事態宣言の発出を受け、東京・神戸会場での開催は中止し、完全オンラインにより開催した。

■ 再生医療産業化フォーラム2021 in 日本橋

【日 時】 2021年1月20日(水) 13:00~17:10
 【場 所】 オンライン(Zoom Webinar)
 【参加人数】 531名



プログラム	
講演①	「iPS細胞を用いたパーキンソン病治療」 京都大学 iPS細胞研究所 臨床応用研究部門 教授 高橋 淳 氏
講演②	「ES細胞を用いた再生医療」 国立成育医療研究センター研究所 副所長 梅澤 明弘 氏
海外講演(ビデオ講演)	「Regenerative Medicine Research in the United States」 [進行]IQVIAサービシーズ ジャパン株式会社 チーフ・メディカル・オフィサー 品川 丈太郎 氏 [講演者] Catriona Jamieson 氏 Deputy Director, UC San Diego Moores Cancer Center Professor of Medicine and Chief, Division of Regenerative Medicine Koman Family Presidential Endowed Chair in Cancer Research
講演③	「ロート製薬が目指す再生医療への挑戦」 ロート製薬株式会社 代表取締役会長 山田 邦雄 氏
講演④	「再生医療等製品の審査の現状」 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部 審査役 丸山 良亮 氏
パネルディスカッション	「実用化に向け見えてきた課題」 [ファシリテーター]株式会社宮田総研 代表取締役/株式会社ヘルスケアイノベーション 代表取締役 宮田 満 氏

3. クラスタ内の企業・研究者の交流促進

クラスタ内の企業や研究者の交流の場となる「オープンイノベーションカフェ」を3回(のべ参加人数235名)開催した。

第18回オープンイノベーションカフェ	2020年9月10日(木) 12:00~13:30	場所:オンライン(Zoomミーティング) 参加人数: 63名
第19回オープンイノベーションカフェ	2020年12月10日(木) 12:30~14:30	場所:クリエイティブラボ神戸、オンライン(Zoomミーティング) 参加人数: 86名(会場57名、オンライン29名)
第20回オープンイノベーションカフェ	2021年3月4日(木) 12:30~14:30	場所:クリエイティブラボ神戸、オンライン(Zoomミーティング) 参加人数: 86名(会場43名、オンライン43名)

2 国際展開の推進

1. 海外クラスタとの連携

神戸医療産業都市の国際展開および共同研究事業の促進や新規事業・販路拡大の機会の創出などを目的として、米国・サンディエゴ、ドイツ北部地域、英国・ロンドンなど海外クラスタとの連携を進めた。2020年度は新型コロナウイルスの影響により実際に海外に出向いての活動は見送らざるを得なかったが、海外クラスタとのweb面談を定期的に行い、連携の継続・強化を図った。

また、これまで連携を深めてきたドイツ北部地域の医療産業クラスタ「Life Science Nord」の協力を得て、先端医療研究センター(脳循環代謝研究部)およびドイツ・フラウンホーファー研究機構(IME)との認知症治療薬開発を目的とした共同研究契約に至った。

さらには、ドイツ南部の医療クラスタ「Medical Valley」より、EU政府による欧州域外への進出支援プログラムを活用した市場調査などの業務を受託するなど、EU企業の日本進出を支援した。

2. 進出企業などへの国際展開支援

2020年度からの新たな企画として「KBICグローバルウェビナー」を2回オンライン開催し、海外演者による海外市場に関する最新情報の提供を図った。

また、英語版Webサイト作成に関する相談会を開催し、参加企業などに対して英語版Webサイトを活用した実践的な販路開拓に向けた計画立案などについて支援を行った。

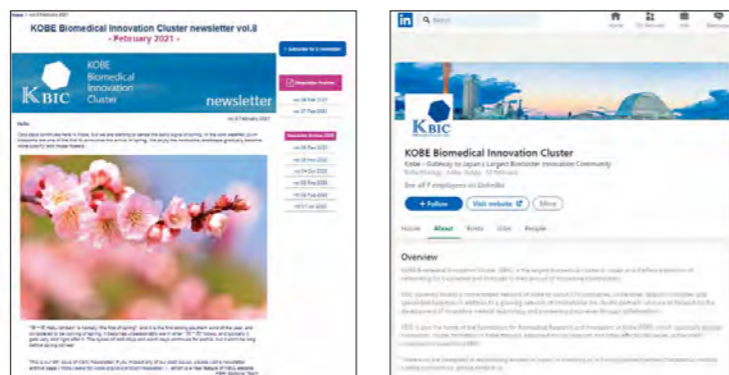
さらには、米国・サンディエゴの支援機関BIOCOMが主催するオンラインマッチングイベント「Global Life Science Partnering Conference」へ参加したほか、「Medical Fair Asia 2020 Digital Edition (Web展示会)」へオンライン出展した。



Medical Fair Asia 2020 Digital Edition (Web展示会)

3. 国際的プレゼンス向上に向けた情報発信の強化

海外のクラスターや研究機関・大学との連携を促進し、グローバルなビジネス展開・新規事業の機会拡大を図るため、海外向けウェブサイトやニュースレター、LinkedIn® (世界最大級のビジネス特化型SNS)などの媒体を活用し、情報発信に努めた。



○「KBC NEWSLETTER」の配信(定期号8報) ○LinkedIn®(12月開設、Topページ掲載)

3 地元中小企業・神戸医療産業都市進出企業に対する事業化支援

1 医療機器分野における支援

地元中小企業や進出企業などを対象に、「医療機器等事業化促進プラットフォーム」の運営を通じて、薬事申請など医療機器開発に関する相談、補助金の紹介・申請、マーケティング調査などの支援を行った。252件の具体的な開発案件に対して継続的な支援を行ったほか、外部アドバイザーの活用を図り、50件の相談に対応した。

また、医療機器などの事業化を促進するため、「医療機器など事業化促進ビジネスセミナー」を6回開催した。

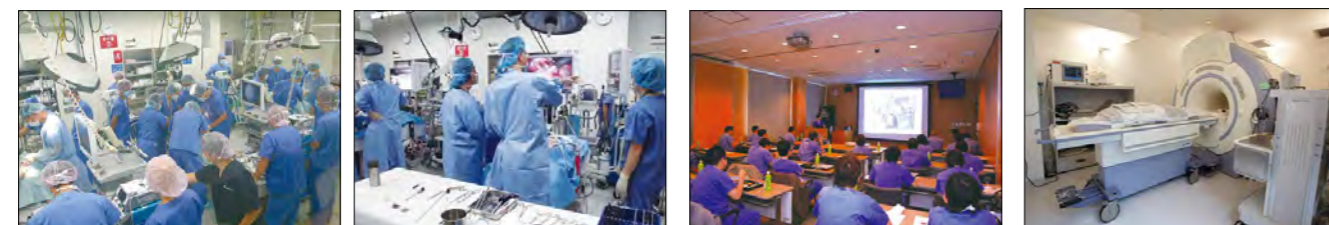
さらに、神戸発の医療機器創出を促進するため、神戸医療産業都市進出企業に対するクローズドなセッションとして「医療現場革新プログラム」を年間5回実施した。このプロジェクトの一環として、地方独立行政法人神戸市民病院機構の協力をえて、3年連続3回目となる「医療現場ニーズ発表会」も実施した。

神戸医療機器開発センター(MEDDEC)の運営

高度な医療技術の普及に必要なトレーニング環境を備えた神戸医療機器開発センター(MEDDEC)において、高度な専門技術を有する医療従事者の育成と、大学や企業の医療機器開発支援に取り組んだ。

相談類型	件数	計
薬事戦略	44件	302件
開発戦略	47件	
臨床評価	17件	
販路開拓	14件	
業許可体制	4件	
ニーズ探索	12件	
医療ニーズ	22件	
ニーズマッチング	19件	
研究シーズ	28件	
その他	95件	

利用数	件数
学会・トレーニングの利用件数	3件
企業、大学などの利用件数	266件
MRI室利用数	0件
研修室利用数	40件



トレーニング風景

研修室

MRI室

MRIは老朽化により2020年3月に運用休止しており、貸与元である国(文科省)への返納申請のうえ、廃棄することとした。当機構運営事業についても、2021年度より神戸市へ事業移管することとした。なお、神戸市からの委託により株式会社アイビーテックが事業運営する。

hinotori®サージカルロボットシステム開発支援

進出企業の株式会社メディカロイド(川崎重工業株式会社とシスメックス株式会社の共同出資設立会社)が開発した国産初の手術支援ロボットシステム「hinotori®サージカルロボットシステム」が2020年8月7日に製造販売承認を取得した。

同社の本件開発に際しては、会社設立前から開発の進捗に応じて、薬事戦略に関する相談対応や市場調査、技術調査に関する協力のほか、同社の開発に必要な技術、部品を保有する企業の探索、紹介(マッチング)などの様々な支援を行った。



クラスター推進センター

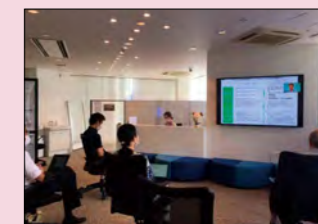
■ 第29回 医療機器ビジネスセミナー

「ポストCOVID-19における医療イノベーション」

【日 時】 2020年7月9日(木) 14:00 ~ 16:00

【場 所】 オンライン(Zoom Webinar)

【参加人数】 92名



プログラム

講演①	「イノベーションが進むアフリカ医療とCOVID-19の影響」 AAIC(Asia Africa Investment & Consulting) 取締役 半田 滋 氏
講演②	「新型コロナウイルス感染症時代のヘルスケア」 神戸市立西神戸医療センター 総合内科 部長代行 宮川 一也 氏

■ 第30回 医療機器ビジネスセミナー

「第1回KBCグローバルウェビナー」

革新的な医療機器創出に向けた米国とのコラボレーションの魅力を探る

【日 時】 2020年10月28日(水) 15:00 ~ 16:40

【場 所】 オンライン(Zoom Webinar)

【参加人数】 157名



プログラム

講演	「米国における医療機器イノベーション動向」 MedTech STRATEGIST共同編集長 David Cassak 氏
対談	「日米コラボレーション」 スタンフォード大学循環器科 主任研究員 池野 文昭 氏 MedTech STRATEGIST 共同編集長 David Cassak 氏

■ 第31回 医療機器ビジネスセミナー

「ポーアイでレギュラトリーサイエンス ～臨床研究法とその後～」

【日 時】 2020年11月6日(金) 15:00～17:00
 【場 所】 オンライン(Zoom Webinar)
 【参加人数】 87名



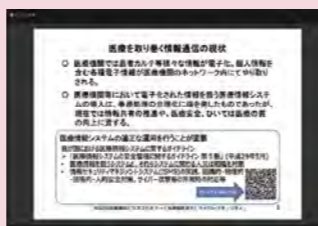
プログラム

講演①	「臨床研究法- 医療機関における対応 -」 神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター データサイエンス部門 村上 冴 氏
講演②	「COVID-19の実臨床の状況と、その影響下での治験・臨床研究等」 神戸市立医療センター中央市民病院 副院長兼呼吸器内科部長 富井 啓介 氏

■ 第32回 医療機器ビジネスセミナー

「医療機器安全とサイバーセキュリティ」

【日 時】 2021年1月19日(火) 13:30～16:30
 【場 所】 オンライン(Zoom Webinar)
 【参加人数】 103名



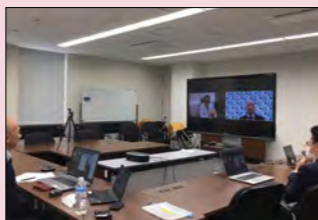
プログラム

講演①	「医療機器サイバーセキュリティに関する現状と動向」 厚生労働省 医療機器審査管理課 革新的製品審査調整官 武内 彬正 氏
講演②	「医療安全とサイバーセキュリティ」 順天堂大学医学部附属 順天堂医院 臨床工学技士室 仲條 麻美 氏
講演③	「病院のサイバーセキュリティ対策について」 倉敷中央病院 情報システム部 部長 藤川 敏行 氏

■ 第33回 医療機器ビジネスセミナー

「医療機器開発セミナー」

【日 時】 2021年2月3日(水) 14:00～16:00
 【場 所】 オンライン(Zoom Webinar)
 【参加人数】 126名



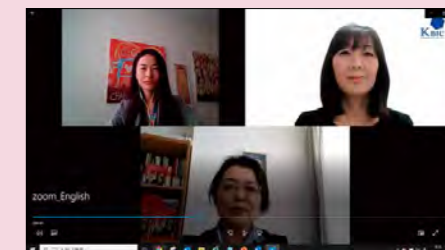
プログラム

講演①	「医師が主導する医療機器開発:企業の方へのメッセージ」 大阪大学大学院医学系研究科 次世代内視鏡治療学 特任教授 中島 清一 氏
講演②	「異業種からの新規参入者が進めた医療機器の開発事例」 山科精器株式会社 取締役 保坂 誠 氏
講演③	「医療機器開発におけるMEDDECの活用について」 (公財)神戸医療産業都市推進機構 クラスター推進センター シニア・コーディネーター 仲西 孝弘 氏

■ 第34回 医療機器ビジネスセミナー

「第2回KBICグローバルウェビナー」
 デンマーク・ドイツのデジタルヘルスケアに学び革新的な
 医療機器創出に向けたヒントを探る

【日 時】 2021年3月15日(金) 15:30～17:30
 【場 所】 オンライン(Zoom Webinar)
 【参加人数】 109名



プログラム

講演①	「世界電子政府ランキングNo.1の国デンマークでおきるヘルスイノベーション」 デンマーク大使館 インベストメントマネージャー(技術連携マッチング担当)村上 有美 氏 (ライフサイエンス担当)飯田 留美 氏
講演②	「インテリジェントヘルスケアシステムへのAI活用、欧州での事業機会と挑戦」 Dr.-Ing. Tim Suthau, Head management KI-SIGS, UniTransferKlinik Luebeck GmbH Prof. Dr. Martin Leucker, Director institute for Software Engineering and Programming Language, University of Luebeck, CEO UniTransferKlinik Luebeck GmbH

■ 第1回医療現場革新プログラム

【日 時】 2020年9月3日(木) 13:30～17:30
 【場 所】 オンライン(Zoom Webinar) ※配信会場:先端医療センター3階 大会議室
 【参加人数】 50名
 【プログラム】 ワークショップ「臨床現場ニーズから医療機器を創る!!」
 【講 師】 神戸大学 未来医工学研究開発センター 特命准教授 保多 隆裕 氏



■ 第2回医療現場革新プログラム

【日 時】 2020年10月21日(水) 13:30～17:00
 【場 所】 神戸臨床研究情報センター (TRI) 第2・3研修室
 【参加人数】 21名
 【プログラム】 外部委託 セミナー・ファイヤーサイドチャット
 【講 師】 経済産業省 商務・サービスG ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室係長 吉田 哲也 氏
 神戸大学医学部附属病院 臨床工学部 技士長 加藤 博史 氏
 ルミノフ株式会社 代表取締役 吉田 孝次 氏
 一般社団法人産学連携推進センター 代表理事 井上 拓也 氏(モデレーター)



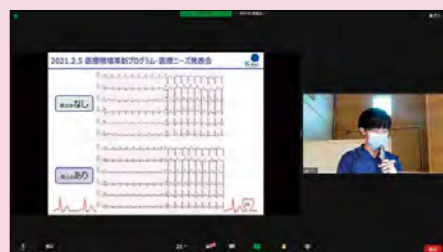
■ 第3回医療現場革新プログラム

【日 時】 2020年12月15日(火) 13:30~18:00
 【場 所】 神戸臨床研究情報センター (TRI) 第2・3研修室
 【参加人数】 20名(うちオンサイト12名)
 【プログラム】 外部委託 グループディスカッション



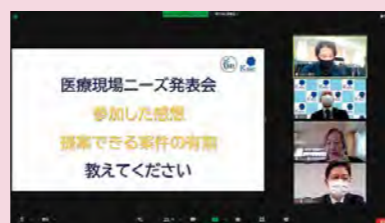
■ 第4回医療現場革新プログラム

【日 時】 2021年2月5日(金) 17:00~19:00
 【場 所】 オンライン (Zoom Webinar)
 【参加人数】 62名
 【プログラム】 医療現場ニーズ発表会 市民病院機構傘下4病院から9名の医療従事者、10件のニーズ発表
 【協 力】 地方独立行政法人神戸市民病院機構



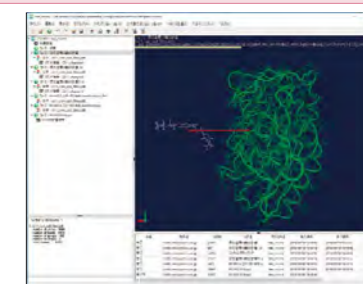
■ 第5回医療現場革新プログラム

【日 時】 2021年2月17日(水) 14:00~16:00
 【場 所】 オンライン (Zoom Webinar) ※配信会場:先端医療センター3階 大会議室
 【参加人数】 30名
 【プログラム】 講演・フリーディスカッション
 【講 師】 地方独立行政法人神戸市民病院機構 法人営業部 中山 渉 氏
 合同会社コンピエーレ 代表 麻坂 美智子 氏



2 創薬・再生医療分野における支援

近年の新薬の開発においては、コスト低減や開発期間の短縮を図るため、スーパーコンピュータを活用した「インシリコ創薬」の重要性が高まっていることから、2015年度より、GUI(グラフィック・ユーザー・インターフェース)環境下で実行可能な創薬アプリケーションソフト「K⁴」の開発を行った。
 2020年度をもって事業終了し、事業移管に向けた課題整理を行った。



創薬アプリケーション「K⁴」のインターフェース

3 ヘルスケア分野における支援

1. ヘルスケアサービス開発支援事業

休養・栄養・運動など市民生活に近いヘルスケア分野における製品・サービスの研究開発シーズの事業化に向けて、企業と研究者のマッチングや開発・改良に関するアドバイスなどの各種サポートを行った。

また、製品・サービスの開発に際して広く市民の参画を促すため、アンケートやモニター調査に参加いただく「ヘルスケア市民サポーター」の運営を行ったほか、ニュースレター「KOBE健康情報局」の発信や「ヘルスケア健康セミナー」の開催を通じて市民の健康意識の向上を図るとともに、産学民協同による事業化支援を展開した。

1) 市民への発信と市民への還元

「ヘルスケア市民サポーター」の運営	ニュースレター「KOBE健康情報局」の発行
登録者数(3月31日現在) 2,308名	発行 主な内容
	16号 新型コロナウイルス感染防止について
	17号 新型コロナウイルス感染症に対するWHO神戸センターの取り組みについて
	18号 「第8回ヘルスケア健康セミナー」動画配信のご案内
	19号 健康と美容に良い「おやつ」って何?



ニュースレター

■ 啓発イベント「第8回ヘルスケア健康セミナー」

「笑いの効果が明らかに!」
 ~ヘルスケアサービス開発支援事業 第3回成果報告~

【日 時】 2020年10月12日(月)、10月19日(月)、10月26日(月)
 【場 所】 オンライン(動画配信)



健康セミナー
 動画配信

プログラム	
講演①	「笑いヨガで生活の質を改善!!-ストレス軽減による心身の健康効果の実証-」前編 関西国際大学 現代社会学部 教授 櫻井 一成 氏
講演②	「笑いヨガで生活の質を改善!!-ストレス軽減による心身の健康効果の実証-」後編 関西国際大学 現代社会学部 教授 櫻井 一成 氏
講演③	「笑いヨガの実践型レクチャー」 株式会社笑い総研 大久保 信克 氏

2) 事業化支援

相談・支援案件	事業化案件
相談案件 25件	株式会社サンファミリー×兵庫県立大学
マッチング件数 6件	「スクワットスパッツの筋刺激効果の測定調査」
支援案件採択件数 2件	モニター調査を2020年9月24日～30日に実施。11名の市民サポーターの協力を得て、スクワットスパッツの着用時と通常のスパッツ着用時の太もも(大腿)の表面筋電を計測した。製品開発中である。

2. 神戸リサーチコンプレックス協議会の事業化支援

2015年～2019年に採択された科学技術振興機構(JST)のプログラム「健康“生き活き”羅針盤リサーチコンプレックス推進プログラム」の後継事業として、2020年4月1日に神戸市を中心に設立された「神戸リサーチコンプレックス協議会」に参画し、協議会の幹事会員として会員企業・研究機関の事業化を支援した。

1) 健康関数・市民PHR勉強会 [場 所] オンライン (Zoom ミーティング)

■ 第1回勉強会	[日 時] 2020年11月19日(水) 10:00～11:30 [参加者] 25名
テーマ	プレジジョンヘルスケア概論～健康関数の定義と健康度ポジショニングマップについて～ 理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー 渡辺 恭良 氏
■ 第2回勉強会	[日 時] 2020年12月15日(火) 13:30～15:00 [参加者] 15名
テーマ	プレジジョンヘルスケア概論～今後の研究開発事業展開～ 理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー 渡辺 恭良 氏
■ 第3回勉強会	[日 時] 2021年1月21日(木) 10:00～11:30 [参加者] 21名
テーマ	神戸市民PHR戦略～市民の健康に貢献するPHRの今と展開について～ 神戸市健康局健康企画課 健康創造担当課長・行政医師 三木 竜介 氏
■ 第4回勉強会	[日 時] 2021年2月15日(月) 13:30～15:30 [参加者] 43名
テーマ①	神戸市スマートシティの目指す姿 ～データ連携基盤の在り方～ 神戸市 企画調整局 担当部長(つなぐラボ担当) 藤岡 健 氏
テーマ②	ライフコース・ヘルスケアデータ連携基盤の展開 兵庫県立大学応用情報科学研究科 教授 竹村 匡正 氏

2) 事業化支援

面談・マッチング支援
面談数 71件
マッチング件数 28件

3. 神戸トライアル「日常的な健康度を指標とした都市コホート研究」の支援

神戸市内の一般健常者を対象とした都市コホート研究「神戸トライアル」を、市民1,134名を対象として2010～2011年度にベースライン調査を実施し、2012年度から追跡調査を実施してきた。第5回追跡調査(2020年1月～2021年3月予定)を実施予定だったが、新型コロナウイルス感染防止の観点により2020年度は、全11回中2回の追跡調査の実施にとどまり、10年間の追跡調査は終了する。今後は、追跡調査の計測データ解析による学会発表や論文発表などを行っていく予定である。

4 分野横断

1. 事業化支援ワンストップサービス

進出企業や研究機関などの様々な支援ニーズに一元的に対応するとともに、事業化支援と情報発信のワンストップサービス「KBICリエゾンオフィス」を運営した。

2020年度は新型コロナウイルスの感染拡大を契機として「KBICリエゾンオフィス」の在り方を見直し、対面からデジタルへの移行を進めるとともに、提供している「事業化支援ワンストップサービス」、「交流促進」、「情報発信」の各機能について、発展的に再構築した。

具体的には、進出企業などからの医療機関との治験・臨床研究や共同研究・共同開発に関する相談窓口である病院連携相談窓口を事業化支援ワンストップサービス総合窓口へ統合し、利用者の利便性向上を図った。

また、「クリエイティブラボ神戸」(CLIK)、および、神戸阪急ビルに開設される「アンカー神戸」(知的交流拠点)を新たな交流拠点と位置付け、2021年度以降に神戸医療産業都市進出企業・団体間および広域的な連携を促進する交流の機会を定期的に提供するとともに、様々な異業種とのコラボレーションを促進することでイノベーションの創出を図ることとした。

さらには、神戸キメックセンタービル10階展望ロビーに情報発信機能を集約し、既存展示をリニューアルするなど神戸医療産業都市の広報機能を強化した。

なお、上記の見直しにより、「KBICリエゾンオフィス」は12月25日(金)に閉館した。

・進出・地元企業などからの相談件数:87件

2. PMDA戦略相談連携センター

「PMDA戦略相談連携センター」では、毎月第3水曜日にPMDA関西支部職員が来訪し、革新的医薬品・医療機器の実用化に向けて開発初期から必要な試験・治験に関する指導・助言などを行う「RS総合相談」を行った。

また、利用者がRS戦略相談・総合相談を円滑に利用できるよう「相談支援アドバイス」を実施しており、2020年度は99件の利用があった。さらに、PMDA戦略相談連携センターの機能・役割を広く周知するため「PMDA戦略相談連携センター セミナー」を開催した。

■ 第9回PMDA戦略相談連携センター セミナー

「医療機器安全とサイバーセキュリティ」

[日 時] 2020年11月13日(金) 15:00～17:00

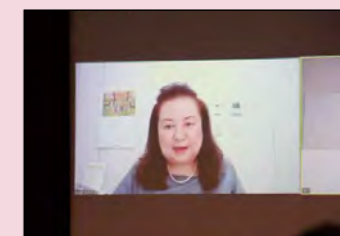
[場 所] 神戸臨床研究情報センター(TRI)2階 第1研修室、オンライン(Zoom Webinar)

[参加人数] 119名(会場19名、オンライン100名)

プログラム	
講演①	「審査報告書、読めば見える審査ポイント」 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第一部 部長 石井 健介 氏
講演②	「医療機器の認証制度と動向～認証申請・品質保証を中心として～」 一般財団法人日本品質保証機構 認証部 医療機器認証課 医療機器グローバル認証リーダー 谷崎 みゆき 氏
講演③	「PMDAの最近の話題、PMDA関西支部の活動」 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 関西支部 支部長 尾崎 福栄 氏



セミナー開催風景



3. スタートアップ育成・支援事業

ライフサイエンス分野を対象としたスタートアップの集積の促進とスタートアップエコシステムの構築に向けた取り組みを進めた。

■ 「神戸ライフサイエンスギャップファンド補助金」の交付

神戸市内に拠点を有するライフサイエンス分野のスタートアップ企業および起業を予定している研究者などに対し、技術シーズの実用性の検証や事業化に向けた研究開発などに要する経費を補助することにより、スタートアップ企業などの着実な成長を支援するため、令和2年度より新たに「神戸ライフサイエンスギャップファンド補助金」制度を設定し、公募を実施した。

申請受付期間:2020年4月1日(水)～5月11日(月) 交付決定:4件

■ 「神戸医療産業都市スタートアップサポーター会議」の開催

スタートアップの発掘・育成に向けた施策を展開するにあたり、高い知見、経験を有する有識者を招聘し、「神戸医療産業都市スタートアップサポーター会議」を2回開催した。

● 第1回神戸医療産業都市スタートアップサポーター会議

[日 時] 2020年10月23日(金) 15:30～17:00
 [場 所] クリエイティブラボ神戸(2階) イノベーションパーク+オンライン(Zoom ミーティング)
 [出席者] スタートアップサポーター 9名

● 第2回神戸医療産業都市スタートアップサポーター会議

[日 時] 2021年3月16日(金) 13:30～15:00
 [場 所] 神戸臨床研究情報センター(TRI)2階 第2、3研修室+オンライン(Zoom ミーティング)
 [出席者] スタートアップサポーター 9名

■ 「第3回メドテックグランプリKOBEL」の開催

スタートアップの発掘・育成、およびスタートアップエコシステムの構築に向けて、株式会社リバネスと連携を図り、「第3回メドテックグランプリKOBEL」を開催した。

[日 時] 2020年10月10日(土) 13:00～19:10(SCLツアー 19:10～20:00)
 [場 所] 神戸大学先端融合研究環統合研究拠点コンベンションホール
 [参加者] 96名
 [プログラム] ファイナリスト12チームによるプレゼンテーション(エントリー数106チーム)



最優秀賞



神戸医療産業都市賞

■ LIFE SCIENCE STARTUP経営人材育成講座

ライフサイエンス分野における研究開発シーズの事業化を担う経営人材を発掘・育成するため、知財戦略や資本政策、実シーズを用いた補助金申請書作成指導など、起業に際しての様々な課題解決を図るための実践的なカリキュラムを提供した。

[日 時] 2020年10月7日(水)～2021年3月10日(水) 18:30～20:30 全11回
 [場 所] ①クリエイティブラボ神戸(CLIC)2階 イノベーションパーク ②オンライン(Zoom ミーティング)
 [参加者] 9名

■ 神戸グローバル創薬開発ワークショップ

バイエル薬品株式会社との共催により、創薬系スタートアップ企業の経営者や起業を検討している研究者などを対象に、グローバル製薬企業における治療薬開発のプロセスを学ぶワークショップを開催した。

[日 時] 2021年1月29日(金) 10:00～17:30
 [場 所] オンライン(Zoom ミーティング)
 [参加者] 20名

■ KANSAI Life Science Accelerator Program 2020

ライフサイエンス分野のスタートアップを対象とした、アメリカ・カリフォルニア州の投資家・シリアルアントレプレナーによるメンタリングプログラム。スタートアップ・起業家・経営者を育成・支援し、関西のベンチャーエコシステムに資することを目的として実施した。

[日 時] 2020年7月～8月 エントリー～選考結果通知
 2020年8月～12月 専属アドバイザーによるアドバイスセッション など
 2021年3月10日(水) デモデイ
 [場 所] オンライン(Hopin)
 [参加者] 104名(US 45名)

■ 第2回京都大学ライフサイエンスショーケース@San Diego 2021 - with FBRI and JETRO -

日本のアカデミア発スタートアップ企業が研究開発中の医療シーズや技術のプレゼンを行い投資家・投資企業・製薬企業とのマッチングを促す目的として実施した。

[日 時] 2021年3月3日(水) 6:00～10:00
 [場 所] オンライン(Remo Conference)
 [参加者] 216名

4. インキュベーション施設における支援

起業家育成を目的として、インキュベーション施設「神戸医療機器開発センター (MEDDEC)」 「神戸健康産業開発センター (HI-DEC)」 にインキュベーション・マネージャーを配置し、入居企業のサポートやベンチャー企業などの事業化支援を行った。

両施設では、企業間交流の促進と新規事業機会の創出を図るため、「MEDDEC・HI-DEC交流会」「HI-DEC café」を開催予定であったが、新型コロナウイルス感染状況を鑑み実施を見送った。一方、インキュベーション施設の活動内容や入居企業の開発製品などについて広く情報発信を図るため、広報誌「KOBE BI Me-Hi JOURNAL」を発行した。



KOBE BI Me-Hi JOURNAL Vol.25 (2021年3月発行)

5. その他

・メールマガジン「しまもよう」の配信

進出企業を対象に、神戸医療産業都市の関連情報をはじめ、セミナーや補助金の公募など進出企業にとって有用な情報、個々の進出企業の取り組みなどについて紹介するメールマガジンを37回発信した。

4 研究・操業環境の充実と戦略的な情報発信

世界的クラスターにふさわしい研究・創業環境を構築するため、神戸医療産業都市を構成する様々なステークホルダーのニーズを踏まえた都市環境整備を進めるとともに、国内外における神戸医療産業都市の認知度の向上に向けて、積極的な情報発信の取り組みを進めた。

1 都市運営委員会・部会の開催

神戸医療産業都市の主要な企業・団体の代表者による委員会と、付属する広報・都市環境・産学連携の3部会において、意見・要望の集約や共通課題の解決に向けた検討・取り組みを実施した。

■ 都市運営委員会

目的 神戸医療産業都市におけるイノベーションの創出促進をはかるため、神戸医療産業都市進出企業・団体間の連携・融合を推進するとともに、都市環境の向上を目指すこと

第1回 [日 時] 2020年11月26日(木) 16:00~17:00
 [出席者] 神戸医療産業都市の進出企業・団体の代表者 24名
 [議題] ● 神戸医療産業都市運営委員会および部会の役割について
 ● 2021年度部会編成事務局提案について

第2回 [日 時] 2021年3月12日(金) 16:00~17:30
 [出席者] 神戸医療産業都市の進出企業・団体の代表者 23名
 [議題] ● 広報・都市環境・産学連携の3部会における3年間の活動総括の報告
 ● 2021年度部会編成事務局提案について(採決)
 ● 2021年度都市運営委員会および部会運営方針およびスケジュール



2018年度に設立した都市運営委員会が3年を経過し、3部会における課題検討・取り組みが一定の成果を挙げたことから、更なる都市環境の改善などを進めるため、活動テーマを「環境・交流」と「人材」とした2部会に再編を行った。

■ 広報部会

目的 神戸医療産業都市の効果的な情報発信による国内外での認知度向上および市民の理解促進、並びに神戸医療産業都市進出企業・団体間の情報交流によるイノベーション創出促進を図ること

第1回 [日 時] 2020年12月11日(金) 14:00~15:00
 [出席者] 広報部会員 10名
 [議題] ● 11/26都市運営委員会検討事項「委員会および部会の役割について」
 ● 2021年度部会編成 都市運営委員会事務局提案について
 ● 都市運営委員会での報告について

■ 都市環境部会

目的 神戸医療産業都市の研究・創業環境の向上によるイノベーション創出 および人材集積の促進を図ること

第1回 [日 時] 2020年12月16日(水) 13:30~15:30
 [出席者] 都市環境部会員 10名
 [議題] ● 11/26都市運営委員会検討事項「委員会および部会の役割について」
 ● 2021年度部会編成 都市運営委員会事務局提案について
 ● 部会として検討してきた短期的課題取り組み状況について
 ● 都市運営委員会での報告について

■ 産学連携部会

目的 神戸医療産業都市進出企業・団体間の連携・融合強化によるイノベーション創出促進を図ること

第1回 [日 時] 2020年12月14日(月) 13:30~15:00
 [出席者] 産学連携部会員 14名
 [議題] ● 11/26都市運営委員会検討事項「委員会および部会の役割について」
 ● 2021年度部会編成 都市運営委員会事務局提案について
 ● 都市運営委員会での報告について

2 支援制度

神戸医療産業都市に集積した企業や研究機関・大学、医療機関などの連携・融合を一層強化し、新たなイノベーションの創出を促進する事業に加え、2020年度より、社会情勢などを鑑み、社会貢献性が極めて高い対策(新型コロナウイルス感染症)に係る新たな技術や製品・サービスの創出に繋がると認められる研究・事業も対象事業とした「神戸医療産業都市研究開発助成金」「神戸医療産業都市クラスター活動助成金」の公募を実施した。

申請受付期間

2020年4月6日(月)~5月12日(火)

交付決定

- 神戸医療産業都市研究開発助成金 11件
- 神戸医療産業都市クラスター活動助成金 2件

3 メディカルクラスター連携推進委員会の運営

中央市民病院やその周辺に集積する高度専門医療機関（メディカルクラスター）が相互および企業・団体との連携によるイノベーション創出や国際交流の推進を目的として活動した。

■ メディカルクラスター連携推進委員会の開催

- 【日 時】 2020年10月20日(火) 14:00~15:05
- 【出席者】 委員 12名(代理出席1名含む)
- 【議 題】 各部会活動報告(臨床研究部会・国際医療交流部会)、システム連携部会の新たな取り組み、BRIH-Kの活動内容と今後の展開について
 - 医療機関との連携相談実績:22件
 - 海外患者受入実績:9件



■ メディカルクラスターの広報活動

- 2020年4月に花時計ギャラリーにおいて治験紹介ポスターを掲示
- フリーペーパー1紙にメディカルクラスターに関する記事を掲載(10万部)
- 専門誌2誌に相談窓口の広告を掲載(計12万部)



花時計ギャラリー



フリーペーパー



専門誌広告

■ IT技術を活用した新たな形態の治験実施への取り組みと学会発表

- 医療機関、製薬企業、行政などが参加し、デジタルデバイスやオンライン診療を活用した Decentralized Clinical Trial (分散化臨床試験) について研究
- 医薬品、医療機器、再生医療製品をはじめとする医療用製品の研究開発に関する学会である、Drug Information Association (DIA) において成果を発表



4 人材エコシステム構築事業

当事業は「働く場」としての神戸医療産業都市の魅力、既卒を含めた若年層を対象にお伝えすることを目的としている。求職者がiPS細胞や手術支援ロボットをはじめとした先端的研究を行っている企業で活躍する研究者・技術者から直接話を聞ける企画に加え、注目度の高い再生医療などの分野の今後の展望や、クラスターならではのコラボレーションなど、企業だけでなく地域単位で働くイメージを体感することができる他地域にはない事業構築を目指す。

- 進出企業・団体に対する求人ニーズ調査
- 求職者向けのウェブサイト運用

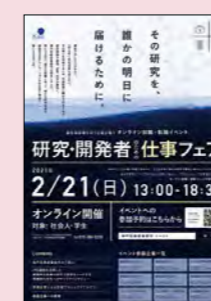


■ 人材流入の促進に繋がるイベントの企画・運営

- 【名 称】 【オンライン就職・転職イベント】研究・開発者のための仕事フェア
- 【日 時】 2021年2月21日(日) 13:00~18:30
- 【出席者】 社会人 約70名
全国の大学のライフサイエンス系学部生・大学院生など 約10名
- 【議 題】 ● 神戸医療産業都市の紹介
● iPS細胞を活用した網膜再生医療の研究で世界をリードする高橋政代先生へのキャリアインタビュー
● 参画企業による先端プロジェクトプレゼン



ポスター



ポスター



企業プロジェクトプレゼン

■ 人材確保対策セミナー

- 【名 称】 【ジョブフェス】神戸医療産業都市で働く人との交流会
- 【日 時】 2020年11月17日(火)・2021年1月15日(金) 15:00~17:00
- 【出席者】 23企業・団体
- 【議 題】 ● コロナ禍におけるオンライン型選考のノウハウを共有
● 多くの企業が直面する人材サービス会社とのお付き合いのノウハウを共有



5 神戸医療産業都市の戦略的広報事業

神戸医療産業都市および、当機構の活動をより多くの人に知ってもらうため、ウェブサイトやメールマガジン、Facebook、パンフレットなどの媒体を活用し、市民、企業、研究者、海外など、それぞれの対象に応じた的確な情報発信に努めた。

主な実施事業

1. 神戸医療産業都市情報誌KBIC Press (2018年10月創刊)

神戸医療産業都市で活躍する方々のインタビューや、進出企業・団体の取り組み、イベント案内など、神戸医療産業都市に関する情報を掲載する市民向け情報誌。年4回の定期刊行。(発行部数:22,500部(各号7,500部))市内医療機関などに配架。
 ※2020年度は新型コロナウイルス感染症の影響で3巻刊行



2. 神戸医療産業都市の市民向けPR冊子を制作

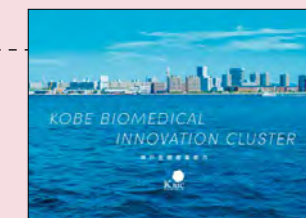
神戸の大学生の協力のもと、市民に神戸医療産業都市を紹介するための冊子を新たに制作。
 神戸市長へ本冊子の贈呈式を実施し、制作報告を行った。



2021年3月16日(火)
 神戸市役所にて実施

3. 神戸医療産業都市のビジネス向けプレゼンテーションスライド

「神戸医療産業都市Business Introduction」を制作。
 神戸医療産業都市への進出メリット、受けられる様々なサポート内容などについて紹介。



4. 神戸医療産業都市メールマガジンの配信(定期号:12報)および神戸医療産業都市フェイスブックの発信(116報)

神戸医療産業都市進出企業・団体、神戸医療産業都市の関係者、関心のある市民などを対象に最新の情報を発信。

5. 神戸医療産業都市一般公開 on the WEB

幅広い年齢層に向けて、神戸医療産業都市内の研究機関や大学などの関係施設を一斉に公開する市民向けイベントを開催。2020年度は、新型コロナウイルス感染症の影響により初の完全オンラインで実施。

[日 時] 2020年10月31日(土) 10:00~
<https://fbri-kobe.org/kbic/ippankoukai/2020/>

[コンテンツ閲覧数] 延べ約12,500名
 (参加者数)

[参加団体] 神戸市、神戸医療産業都市推進機構、計算科学振興財団、高度情報科学技術研究機構、甲南大学フロンティアサイエンス学部、神戸大学、兵庫県立大学神戸情報科学キャンパス、理化学研究所



6. 夏休み企画 神戸医療産業都市オンライン授業動画を制作

神戸医療産業都市についての様々な疑問をサイエンス・コミュニケーターが解説する無料オンライン授業を実施。

- 動画公開期間:2020年7月27日~8月20日
- 視聴回数総数:501回(感想受理:38件)



7. 神戸医療産業都市のPRスペースをリニューアル

市民や国内外からの視察などに対し効果的な情報発信を行うため、神戸キメックセンタービル10階展望ロビーにあるPRスペースのリニューアルを行った。神戸医療産業都市の基礎的な知識やイベント情報などを提供する場として活用する。



8. プレスリリース(34件)

(主なリリース内容)

2020年6月11日	神戸医療産業都市 新型コロナウイルス感染症対策に関する共同研究を全面支援
2020年7月28日	初開催!神戸医療産業都市ってどんなところ?親子で学べる夏休み無料オンライン授業を実施します!
2020年8月24日	認知症治療薬開発に関する共同研究契約の締結について -ドイツ・フラウンホーファー研究機構との国際共同研究がスタート-
2020年8月31日	初のオンライン開催 「神戸医療産業都市一般公開 on the WEB」年に一度きり。今年はお家で、家族でお楽しみください!
2020年9月30日	「第3回メドテックグランプリKOBÉ」デモデイを令和2年10月10日に開催!
2020年10月7日	第8回ヘルスケア健康セミナー「笑いの効果が明らかに!」(オンライン開催) ヘルスケアサービス開発支援事業 第三回成果報告
2020年10月8日	財団設立20周年と本庶佑理事長のノーベル生理学・医学賞受賞を契機とした新施設の名称が正式決定 「次世代医療開発センター」2021年竣工、「本庶記念基金」を創設
2020年10月12日	令和2年度 第1回メディカルクラスター連携推進委員会の開催
2020年11月19日	令和2年度 第1回神戸医療産業都市運営委員会の開催
2020年12月2日	「第2回神戸グローバル創薬開発ワークショップ」(オンライン)の開催について
2021年2月3日	-オンライン就職・転職イベント 先端医療を担うテーマやプロジェクトから選べる- 研究・開発者のための仕事フェア開催!
2021年3月5日	令和2年度 第2回神戸医療産業都市運営委員会の開催
2021年3月12日	田口明彦・脳循環代謝研究部長ら日独英・国際研究グループの研究結果が、米科学誌電子版「Stem Cells」に掲載されました
2021年3月15日	-大学生と神戸医療産業都市が共同制作!市民向けPR冊子「神戸 最先端医療 BOOK」- 神戸市長への贈呈式を開催します

5 新型コロナウイルス感染症対応

1. 中央市民病院と開発企業による共同研究の支援

診断検査法2件、治療抗体作成1件について共同研究契約締結を支援し締結に至った。共同研究の結果、1件については製品化に至り、販売・提供されている。また、変異株検出法1件について、共同研究契約締結に向けた支援を実施した。

2. 自動PCR検査ロボットシステムなどの開発支援

自動PCR検査ロボットシステムなどの開発・社会実装に向けて神戸市や開発企業と連携・協力を行った。

3. 助成制度の対象拡大(神戸医療産業都市研究開発助成金)

研究開発助成金制度の対象を拡大し、新型コロナウイルス感染症の治療などに役立つ新たな共同研究や事業に助成を実施した。交付決定となった共同研究・共同事業枠7件のうち2件、若手研究者支援枠4件のうち1件が新型コロナウイルス感染症対策事業である。



公益財団法人 神戸医療産業都市推進機構

〒650-0047 神戸市中央区港島南町6丁目3番地の7
クリエイティブラボ神戸 5階
TEL 078-306-1700 FAX 078-306-1708



ウェブサイト
<https://www.fbri-kobe.org/>