



FBRI

FOUNDATION FOR BIOMEDICAL RESEARCH AND
INNOVATION AT KOBE

ANNUAL REPORT
2021

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構
年次報告書



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福祉の向上、さらには国際社会への貢献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 2021

	理事長挨拶	2
FBRI	機構について	3
	概要	4
	事業内容	5
	沿革	6
	組織図	8
	職員数	9
	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	19
	神経変性疾患研究部	25
	脳循環代謝研究部	28
	血液・腫瘍研究部	32
	感染症制御研究部	36
	動物実験飼育施設	39
TRI	医療イノベーション推進センター	41
	再生医療製品開発室	63
RDC	細胞療法研究開発センター	67
CCD	クラスター推進センター	73

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22年となりました。

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まいりました。

2021年4月には「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」を開設し、7月に神戸医療産業都市の進出企業等に利用いただける共用機器室や動物実験飼育施設の運用を開始しており、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取り組みを進めております。

現在、神戸医療産業都市を推進するポートアイランドには、高度専門医療機関を含め380近い企業・団体が集積しており、中核的支援機関として当機構に求められる役割も重要になっております。

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、少子超高齢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。

このような中、当機構内の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、免疫医療、神経変性疾患、脳血管再生、血液・腫瘍、感染症制御の研究を中心に健康長寿社会を目指す新たな医療シーズを創出し、医療イノベーション推進センターでは、新規性の高い医薬品、再生医療等製品、医療機器等の承認を目指してトランスレーショナルリサーチを進め早期の実用化を促進し、細胞療法研究開発センターでは、再生医療の世界標準化を目指して細胞療法にかかる医療シーズの開発支援や次世代細胞培養システムの構築等を推進し、クラスター推進センターでは、神戸医療産業都市を構成する企業・団体等との連携・融合を促進するとともに、一貫した支援体制の構築と神戸医療産業都市の国際展開等の推進に取り組んでおります。

新型コロナウイルス感染症の出現により世界の風景は一変し、医療の発展に寄せられる期待は増大しております。withコロナ時代、さらにはポスト・コロナ時代を見据えながら、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。

FBRI

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	12億3,273万円(2021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サービシ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 (2021年度)

IBRI

先端医療研究センター

Institute of Biomedical Research and Innovation

Page 15

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、
- 免疫システムの活性化・制御メカニズムを応用した抗体医薬品の研究開発および炎症性疾患に関する診断技術の開発
 - 老化メカニズムの解明研究および老化・加齢性疾患の新たな治療法開発に必要な情報の集積
 - アルツハイマー病を中心とした神経変性疾患に対する診断法や新たな治療法の研究開発
 - 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および脳血管性認知症の診断法や治療法の研究開発
 - 造血器腫瘍などの悪性腫瘍のメカニズム解明研究および腫瘍根治療法を目指す研究開発
 - 肝炎ウイルスなどの感染症病態の発生メカニズムの研究および感染症の診断・治療・予防法の研究開発

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。

クリエイティブラボ神戸内に新たな研究施設として開設した「次世代医療開発センター」に4つの研究部を集約するとともに機構内外の研究者などが利用可能な動物実験飼育施設および共用機器室の運用を開始しました。

TRI

医療イノベーション推進センター

Translational Research Center for Medical Innovation

Page 41

医療研究・医療開発への支援を通じて、最先端医療の実用化を目指しています。

新たな医療技術を患者さんのもとへ届ける取り組みとして、大学などの研究機関、医療機関、企業の研究シーズの非臨床開発、知財戦略に関する助言、治験・臨床試験・臨床研究の立ち上げ・運営、規制当局への対応から、データ解析、論文執筆まで、ワンストップサービスを提供しています。また、国際的希少疾患情報収集コンソーシアム(Orphanet)に日本を代表する機関として加盟し、希少疾患情報の翻訳・公開や関連情報の登録を行い、国内外における情報の充実を図る活動もしています。

RDC

細胞療法研究開発センター

Research & Development Center for Cell Therapy

Page 67

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。

遺伝子・細胞治療の社会実装を通じた神戸の医療産業の活性化を目指し製造(治験および商用)および品質検査の受託業務を積極的に行っています。受託業務を通じて見えた遺伝子・細胞製剤の製造における課題を克服するための製造管理システムの開発に取り組んでいます。基礎研究分野では、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。

CCD

クラスター推進センター

Center for Cluster Development and Coordination

Page 73

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

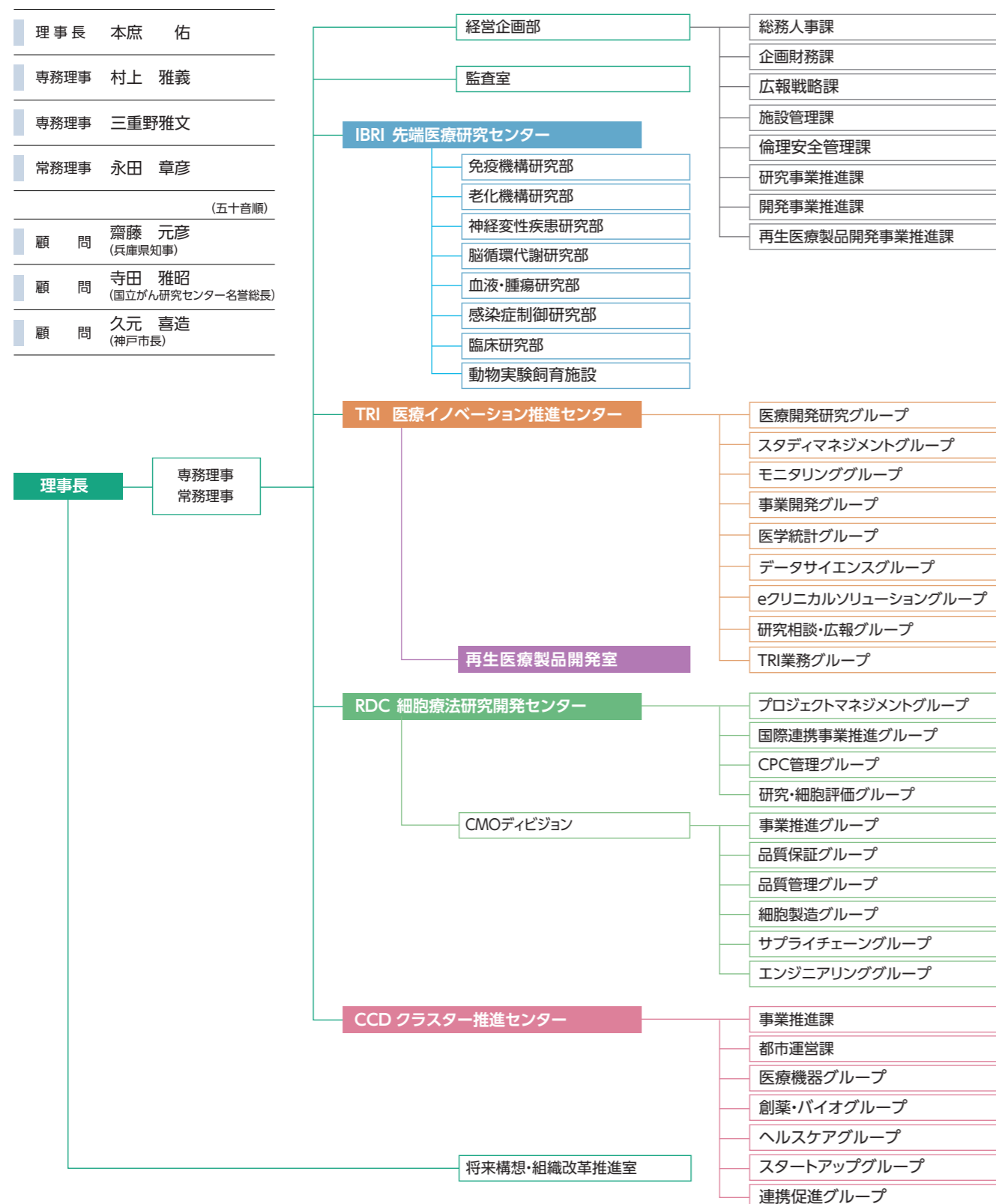
医療機器、創薬・バイオ、ヘルスケア、スタートアップの4分野の専門家が、様々な企業や大学・研究機関、医療機関などの連携・融合を促進し、集積による更なる相乗効果を生み出すべく活動を行っています。また、地元中小企業・神戸医療産業都市進出企業によるシーズの事業化に対する様々な支援や、国際展開の推進、研究・操業環境の充実に取り組んでいます。

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) 国立研究開発法人新エネルギー・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
2001年(平成13年)	10月	先端医療センター診療所を地方独立行政法人神戸市民病院機構中央市民病院 6階に開設、治験事業開始
	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
2002年(平成14年)	9月	生命倫理審議会設置
	12月	矢田一郎が理事長に就任
	1月	先端医療センター PET 診断サービス事業開始
2003年(平成15年)	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
2004年(平成16年)	11月	神戸市医師会共同治験セミナー開始
	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
2005年(平成17年)	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
2006年(平成18年)	11月	再生医療の臨床研究開始(下肢血管再生)
	1月	井村裕夫が理事長に就任
	4月	クラスター推進センターを設置
2007年(平成19年)	8月	第1期経営計画 策定
	7月	「医療機器サポートプラザ」の運営開始
	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
2008年(平成20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
	1月	先端医療振興財団が国立大学法人京都大学、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
2009年(平成21年)	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)
	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
2013年(平成25年)	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
	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	ICR・臨床開発戦略室を設置
	7月	本庶佑が理事長に就任 アルツハイマー病で起こる神経細胞死の新たなターゲット分子の発見
	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)
2016年(平成28年)	4月	「自己免疫疾患と癌の創薬研究に関する共同研究」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
	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
2017年(平成29年)	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
	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
2018年(平成30年)	4月	第4期経営計画 策定
	5月	地方独立行政法人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
	10月	公益財団法人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
2019年(平成31年)	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
	3月	バイエル薬品株式会社・神戸市とのベンチャー企業の育成・支援に関する協定の締結
	(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
2020年(令和2年)	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
	1月	国立大学法人長崎大学、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
2021年(令和3年)	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
	11月	「本庶記念神戸基金」創設
2022年(令和4年)	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
	3月	新規細胞受託製造設備の稼働開始 MAGIA(欧州4か国の医療クラスター)とのMOU締結

組織図



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			1	(2) 10	(3) 30	8	(5) 49
総務人事課				(1) 2	(1) 7	1	(2) 10
企画財務課				(1) 3	(1) 6	3	(2) 12
広報戦略課		1			(1) 3	1	(1) 5
施設管理課				1	3	1	5
倫理安全管理課				2	2		4
研究事業推進課				1	5	2	8
開発事業推進課				1	4		5
先端医療研究センター		28	13			4	45
免疫機構研究部		7	2				9
老化機構研究部		10	6				16
神経変性疾患研究部		2	1				3
脳循環代謝研究部		3	1			1	5
血液・腫瘍研究部		1	3				4
感染症制御研究部		1					1
臨床研究部		2				2	4
動物実験飼育施設		2				1	3
医療イノベーション推進センター			84			8	92
品質マネジメントチーム			1				1
特務担当プロモーター			1				1
医療開発研究グループ			10				10
スタディマネジメントグループ			9				9
モニタリンググループ			6				6
事業開発グループ			4				4
医学統計グループ			10				10
データサイエンスグループ			13				13
eクリニカルソリューショングループ			8				8
研究相談・広報グループ			6				6
TRI業務グループ			8				8
再生医療製品開発室			8			8	16
細胞療法研究開発センター		93				78	171
プロジェクトマネジメントグループ		15				1	16
CPC管理グループ		5				2	7
研究・細胞評価グループ		10				4	14
事業推進グループ		6				2	8
品質保証グループ		14				5	19
品質管理グループ		12				18	30
細胞製造グループ		19				39	58
サプライチェーングループ		6				4	10
エンジニアリンググループ		6				3	9
クラスタ推進センター			(1) 17	(2) 2	(3) 11	4	(6) 34
事業推進課				(1) 1	(2) 7	2	(3) 10
都市運営課			2	(1) 1	(1) 4	2	(2) 9
医療機器グループ			(1) 5				(1) 5
創薬・バイオグループ			6				6
ヘルスケアグループ			2				2
スタートアップグループ			2				2
合計		28	(1) 208	(4) 12	(6) 41	102	(11) 391

*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。

2022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CEO	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
大津 欣也	国立研究開発法人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	一般財団法人神戸市医師会会長	地元医師会の代表
片山 安孝	兵庫県副知事	行政機関の有識者
金田 安史	国立大学法人大阪大学理事・副学長	神戸医療産業都市関係機関の代表
小安 重夫	国立研究開発法人理化学研究所理事	神戸医療産業都市関係機関の代表
辻 英之	神戸市企画調整局長	行政機関の有識者
橋本 信夫	地方独立行政法人神戸市民病院機構理事長	地元医療機関の代表
藤澤 正人	国立大学法人神戸大学長	神戸医療産業都市関係機関の代表
湊 長博	国立大学法人京都大学総長	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	国立大学法人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	川本 篤彦	医療イノベーション推進センター長	当機構事業に精通している者
理事	木原 康樹	地方独立行政法人神戸市民病院機構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	国立研究開発法人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	松岡 聡	国立研究開発法人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	南 康博	国立大学法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	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	日本学士院長 国立大学法人京都大学名誉教授	
顧問	齋藤 元彦	兵庫県知事	
顧問	寺田 雅昭	国立研究開発法人国立がん研究センター名誉総長	
顧問	久元 喜造	神戸市長	

2022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	1,147,184	1,147,922	△738
事業収益	4,724,456,302	3,243,332,718	1,481,123,584
受取補助金等	1,917,734,535	1,728,265,802	189,468,733
受取負担金	71,134,427	71,643,839	△509,412
受取寄付金	756,389,906	791,314,585	△34,924,679
雑収益	180,754,265	96,722,818	84,031,447
経常収益計	7,651,616,619	5,932,427,684	1,719,188,935
(2) 経常費用			
事業費	6,959,086,343	5,913,493,929	1,045,592,414
管理費	350,506,784	403,356,072	△52,849,288
経常費用計	7,309,593,127	6,316,850,001	992,743,126
当期経常増減額	342,023,492	△384,422,317	726,445,809
2. 経常外増減の部			
(1) 経常外収益			
経常外収益計	91,315,741	753,327,296	△662,011,555
(2) 経常外費用			
経常外費用計	6,438,723	23,984,115	△17,545,392
当期経常外増減額	84,877,018	729,343,181	△644,466,163
当期一般正味財産増減額	426,900,510	344,920,864	81,979,646
一般正味財産期首残高	△1,591,668,765	△1,936,589,629	344,920,864
一般正味財産期末残高	△1,164,768,255	△1,591,668,765	426,900,510
II 指定正味財産増減の部			
受取補助金等	1,225,265,764	1,566,731,851	△341,466,087
受取寄付金	51,400,000	32,331,506	19,068,494
固定資産受贈益	16,005,407	-	16,005,407
基本財産運用益	1,147,184	1,147,922	△738
雑収益	18,310,914	-	18,310,914
特定資産運用益	-	411,126	△411,126
基本財産評価損	△2,549,200	△1,992,500	△556,700
一般正味財産への振替額	△1,102,840,162	△1,148,945,669	46,105,507
当期指定正味財産増減額	206,739,907	449,684,236	△242,944,329
指定正味財産期首残高	5,491,400,037	5,041,715,801	449,684,236
指定正味財産期末残高	5,698,139,944	5,491,400,037	206,739,907
III 正味財産期末残高	4,533,371,689	3,899,731,272	633,640,417

(単位:円)
(2021年4月1日～2022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	72,801,474	545,353,419	△472,551,945
未収入金	1,471,384,654	947,785,560	523,599,094
前払金	502,750	406,254	96,496
原材料	301,629,425	476,899,637	△175,270,212
仕掛品	76,779,063	-	76,779,063
貯蔵品	153,040,736	169,599,521	△16,558,785
立替金	25,564	17,954	7,610
前払費用	56,764,622	40,700,220	16,064,402
貸倒引当金	△10,300,000	△10,300,000	-
流動資産合計	2,122,628,288	2,170,462,565	△47,834,277
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	1,223,525,000	1,226,074,200	△2,549,200
基本財産合計	1,232,733,500	1,235,282,700	△2,549,200
(2) 特定資産			
施設整備積立預金	399,712,450	378,152,450	21,560,000
研究開発支援基金	421,770,487	421,770,487	-
受取寄付金	301,485,392	287,850,625	13,634,767
受取補助金等	1,094,044,351	745,400,274	348,644,077
土地	910,479,275	910,479,275	-
建物	2,109,054,191	2,100,234,721	8,819,470
建物減価償却累計額	△406,660,514	△319,439,298	△87,221,216
什器備品	1,415,243,457	1,371,353,898	43,889,559
什器備品減価償却累計額	△958,742,562	△848,717,717	△110,024,845
特定資産合計	5,286,386,527	5,047,084,715	239,301,812
(3) その他固定資産			
建物	728,484,669	442,650,450	285,834,219
建物減価償却累計額	△83,245,203	△72,714,410	△10,530,793
建物附属設備	1,470,518,543	634,839,383	835,679,160
建物附属設備減価償却累計額	△311,335,466	△259,954,428	△51,381,038
構築物	100,115,253	100,115,253	-
構築物減価償却累計額	△32,985,631	△29,379,974	△3,605,657
什器備品	1,621,329,833	1,631,362,095	△10,032,262
什器備品減価償却累計額	△1,411,064,821	△1,327,956,136	△83,108,685
リース資産	272,889,543	224,996,814	47,892,729
リース資産減価償却累計額	△110,715,615	△82,248,076	△28,467,539
電話加入権	1,254,540	1,254,540	-
著作物等	10,069,125	9,240,000	829,125
施設利用権	94,224	117,457	△23,233
敷金	17,657,376	20,326,560	△2,669,184
長期前払費用	2,800,446	4,115,260	△1,314,814
その他固定資産合計	2,275,866,816	1,296,764,788	979,102,028
固定資産合計	8,794,986,843	7,579,132,203	1,215,854,640
資産合計	10,917,615,131	9,749,594,768	1,168,020,363
II 負債の部			
1. 流動負債			
短期借入金	3,300,000,000	3,420,000,000	△120,000,000
未払金	1,320,599,246	1,438,210,950	△117,611,704
未払費用	33,482,920	32,447,505	1,035,415
前受金	358,312,866	648,488,822	△290,175,956
預り金	86,384,657	67,345,527	19,039,130
賞与引当金	43,418,945	41,538,439	1,880,506
短期リース債務	59,999,436	46,156,859	13,842,577
1年以内返済予定長期借入金	105,000,000	-	105,000,000
流動負債合計	5,307,198,070	5,694,188,102	△386,990,032
2. 固定負債			
預り保証金	74,025,392	26,221,400	47,803,992
長期借入金	875,000,000	-	875,000,000
長期リース債務	128,019,980	129,453,994	△1,434,014
固定負債合計	1,077,045,372	155,675,394	921,369,978
負債合計	6,384,243,442	5,849,863,496	534,379,946
III 正味財産の部			
1. 指定正味財産			
指定正味財産合計	5,698,139,944	5,491,400,037	206,739,907
2. 一般正味財産			
一般正味財産合計	△1,164,768,255	△1,591,668,765	426,900,510
正味財産合計	4,533,371,689	3,899,731,272	633,640,417
負債および正味財産合計	10,917,615,131	9,749,594,768	1,168,020,363

(単位:円)

(2022年3月31日現在)

実績・報告

■ 経営企画会議の開催

開催回数	11回	審議決定件数	43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
階層別研修	6月実施
実務研修	7月実施
メンタルヘルス研修	9月実施
人材育成研修	10月実施
コンプライアンス研修	1月実施
スキルアップ研修	12月～2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	3月開催
情報セキュリティ研修 メールマガジン配信	毎月
情報セキュリティ研修 e-ラーニング	9月～10月実施

■ 戦略的広報の実施

神戸医療産業都市一般公開の開催(オンライン)	延べ25,060人が参加
神戸医療産業都市情報誌[KBIC Press]の発行	年間4号、計30,000部を発行・配架
夏休み企画 神戸医療産業都市オンライン授業動画の制作、配信	延べ916人が視聴し、40人から感想を受理
神戸医療産業都市PR動画の更新	スーパーコンピュータ「富岳」や新型コロナウイルス感染症への取組など最新の情報を取り込み、リニューアル
神戸医療産業都市ポータルサイトの構成を見直し、改修	事業者に情報が届く形へとトップページを改修の上、新たに市民向けページを制作
市民向けの新たな神戸医療産業都市紹介動画の制作、配信	計10本を制作し、延べ843人が視聴
SNSを活用した、誘致や協業につながる戦略的広告施策の実施	実施効果として672件の資料請求があり、うち3件は面談実施
展示会、イベントへの出展	3会場に出展
出前講座の実施	計11校・団体に実施
視察受入れ時に神戸医療産業都市の概要を紹介	22件に対応
プレスリリース(有料含む)の発信	48件発信(うち、15件は有料配信)
神戸医療産業都市メールマガジンの配信	毎月発信
神戸医療産業都市Facebookにおける情報発信	89件発信
その他主な制作物	<ul style="list-style-type: none"> ・ 中学校理科副読本に掲載されている神戸医療産業都市に関する情報と構成を見直し、リニューアル ・ 年次報告書の制作 ・ ノベルティの制作

■ 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	6回	IBRI研究推進委員会	6回
動物実験委員会	2回	TRI研究・事業推進委員会	7回

■ 内部監査の実施

公的研究費に関する会計監査

■ 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)

橋渡し研究プログラム (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	1日1回でも利用した室数	2021年度実績		レンタルラボ入居状況		
		利用可能日数	利用率	2022年3月31日現在		
第1 研修室 (定員 200人)	65	326	19.9%	種別	入居室数	総室数
第2 研修室 (定員 45人)	82	330	24.8%	ドライラボ・ウェットラボ	18	20
第3 研修室 (定員 30人)	92	330	27.9%	研究用居室	8	8
第1 会議室 (定員 12人)	115	330	34.8%	合計	26	28
第2 会議室 (定員 18人)	154	330	46.7%			
合計	508	1,646	30.9%			

■ 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	2022年3月31日現在	
	入居室数	総室数
ウェットラボ	37	37



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

研究員

生田 直子

仲島 由佳

三重 慧一郎

鈴木 健介 (Meiji Seika ファルマ株式会社より出向)

徳丸 陽介 (Meiji Seika ファルマ株式会社より出向)

大蔵 伊織 (Meiji Seika ファルマ株式会社より出向)

技術員

岡田 美和

米崎 久美子

上田 友佳子

研究生

王 冠宁

研究の内容・成果

アレルギー疾患や自己免疫疾患のような炎症性疾患は免疫反応の過剰な活性化に起因しており、免疫機能を抑制する薬剤がこれらの疾患の治療に用いられている。しかしながら、既存の抗炎症薬では治療できない疾患が依然存在し、より効果的な治療法が望まれている。新しい治療法として、免疫機能の活性化に関連するサイトカインの中和抗体やサイトカインからの細胞内シグナルを遮断する阻害剤などが作り出されてきたが、これらとは別に抗原認識に伴う免疫細胞の活性化シグナルを抑制するという戦略もある。免疫系にはその機能を抑制的に制御するメカニズムが元々含まれており、これらを人為的に発動させることができれば免疫細胞の活性化を止めることができる。免疫機構研究部では、炎症性疾患の新規治療法を実現するために、内在性の免疫調節メカニズムの一つであるPD-1を刺激して免疫抑制活性を誘導する抗体の開発を行っている。これまでに免疫抑制性の抗ヒトPD-1アゴニスト抗体を多数見出し、アゴニスト抗体に共通する特徴を明らかにした。また、抗PD-1アゴニスト抗体が実際にT細胞の活性を抑制することができ、疾患モデルにおいて抗炎症作用を示すことを確認した。

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方針の決定において重要な情報となり、治療および予防的措置を講ずるにおいて大きなメリットがある。我々は、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、自然発症性の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、低減するためにも有用であることが期待できる。

1. 抗PD-1アゴニスト抗体による免疫抑制

PD-1は主に活性化T細胞の膜表面上に発現するタンパク分子であり、そのリガンド分子との相互作用が起こると、免疫細胞活性化シグナルを打ち消すような作用を誘導して免疫抑制作用を示す。PD-1を欠損したマウスでは炎症性疾患が自然発症することが知られているように、PD-1は免疫系の過剰な活性化を抑制する生理的な調節メカニズムとして重要な役割を有している。その免疫調節における重要性ゆえに、疾患の治療標的としてPD-1は注目を浴びてきた。実際にPD-1とそのリガンドとの相互作用を人為的にブロックすると免疫反応は増強され、このコンセプトはがん治療に応用されて今や広く使用される治療法となっている。

がんの治療には免疫反応の促進が有用であったが、自己免疫疾患などの炎症性疾患の治療において必要なのは過剰な免疫反応の抑制である。したがって、必要になるのはPD-1を刺激するアゴニスト抗体である。我々はPD-1アゴニスト抗体のスクリーニング系を確立し、抗ヒトPD-1抗体パネルの評価を行った。その結果、免疫抑制活性の強さが様々なものを取り混ぜて30種以上のアゴニスト抗体クローンを選別した。これらの抗体の免疫抑制活性はヒトT細胞に対しても発揮さ

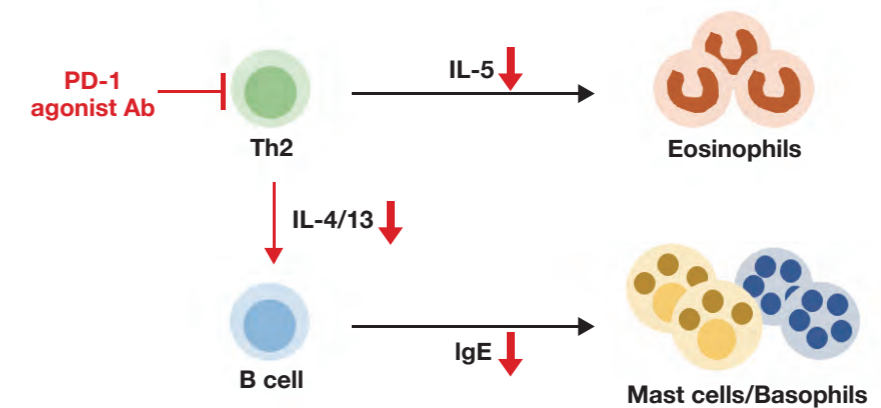


図1 PD-1アゴニスト抗体によるアレルギー疾患の抑制

アレルギー疾患において、Th2細胞からのサイトカインが好酸球の活性化、IgEへのクラススイッチを通じた肥満細胞や好塩基球の活性化を誘導する。PD-1アゴニスト抗体によるPD-1刺激は、T細胞を抑制してこの一連の流れを止め、各種症状を改善することができる。

れ、活性化T細胞からのIFN- γ 産生を強く抑制することが確認された。これらPD-1アゴニスト抗体の生体内での抗炎症作用を、ヒトPD-1ノックインマウスを用いて検討した。ダニ抗原に対するアレルギー性喘息を誘導したマウスにおいて、炎症細胞の肺内への浸潤が顕著となるが、抗ヒトPD-1アゴニスト抗体を投与することによって炎症性浸潤の大部分を占める好酸球、T細胞は有意に減少した。また、T細胞中のIL-4、IL-5、IL-13といったサイトカインを産生するものの割合も減少していた。IL-5は好酸球の活性化を、IL-4とIL-13は抗体のクラススイッチを通じてIgEの産生をそれぞれ促進するサイトカインである。これらを産生する細胞の減少は、好酸球浸潤や血中IgE濃度の減少とよく一致しており、抗PD-1アゴニスト抗体がTh2細胞依存的な免疫反応を抑制することによってアレルギー性炎症を抑制したことを示している(図1)。以上の結果は抗PD-1アゴニスト抗体が実際に生体内で抗炎症作用を発現し、炎症性疾患の治療において有望であることを示唆している。なお、この発見に基づいて特許出願を行っている。

2. サイトカインによるPD-1発現制御

PD-1を介した免疫制御において、その抑制作用の強さはPD-1の発現レベル依存的に変動する。すなわち、PD-1発現が低い免疫細胞は、PD-L1の発現レベルが高い環境においても免疫抑制作用の影響を強く受けずに機能を維持すると考えられる。そこで、免疫反応の活性化

が起こっている場を想定し、各種サイトカインがT細胞のPD-1発現レベルに与える影響を検討した。T細胞は活性化に伴ってPD-1を発現するようになるが、IL-12やTGF- β の存在下ではPD-1の発現レベルがさらに増加した。これに対して、IL-2、IL-4のようなサイトカインはPD-1発現に対して抑制的であることが観察された。このことはIL-2がT細胞免疫に対して促進的であることと考え合わせると興味深い。通常、活性化T細胞はPD-L1発現細胞と共培養すると、PD-1からの抑制シグナルを受けて細胞障害活性やサイトカイン産生が低下する。しかし、IL-2存在下で誘導された活性化T細胞はPD-L1発現細胞に対する感受性が弱く、これらの標的細胞に対しても十分な細胞障害活性やサイトカイン産生能を発揮する。IL-2がどのようにしてPD-1発現を減少させているか、そのメカニズムを調べる中で、IL-2がPD-1遺伝子の転写段階で抑制的に作用していることが見出された。これまでにPD-1遺伝子はNFATの結合によって転写が促進されることが知られていたが、我々はPD-1プロモーター領域に複数存在するNFAT結合部位のうちの一つ(以後CR-compと呼ぶ)がSTATの結合モチーフと重複した形になっていることに気がついた。IL-2のレセプターへの結合はSTAT5の活性化を導くが、STAT5はCR-compへの結合を巡ってNFATと競合することが確かめられた。実際に、活性化T細胞のクロマチン免疫沈降から、IL-2処理に伴ってCR-compへのNFAT結合が減少してSTAT5に入れ替わっ

免疫機構研究部

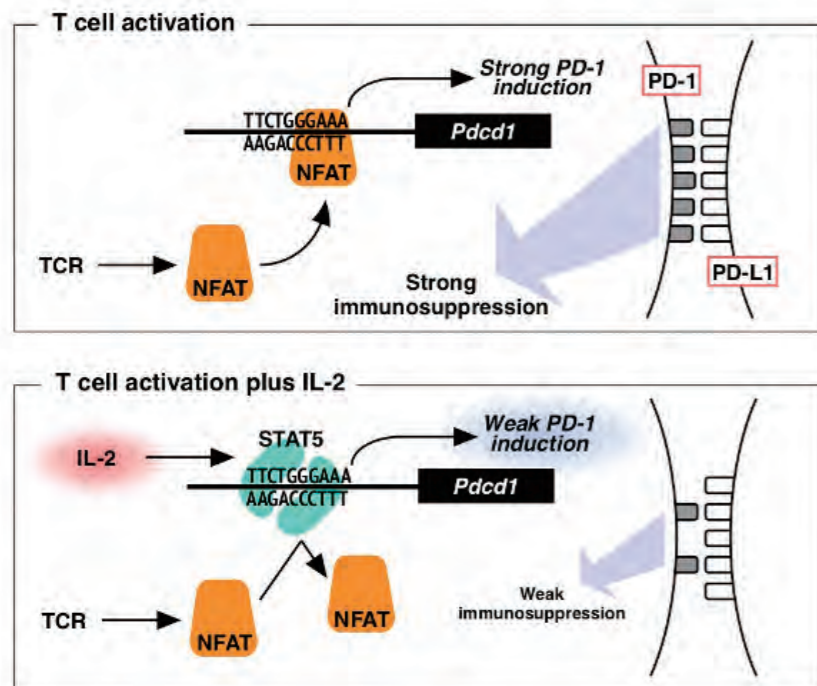


図2 IL-2によるPD-1遺伝子発現の抑制メカニズム

T細胞の活性化に伴ってNFATを介したPD-1の誘導が起こり、PD-L1発現細胞と出会った場合にはPD-1を介した免疫抑制が発動する。しかし、IL-2存在下の活性化T細胞ではSTAT5がPD-1プロモーターのNFAT結合部位に競合的に結合してPD-1の誘導を妨げる。その結果、PD-1の誘導は減少し、PD-L1発現細胞による免疫抑制作用も限定的なものとなる。

ていることが示された(図2)。このCR-compの配列は種を超えてよく保存されており、PD-1の発現制御において普遍性を有するメカニズムであるかもしれない。このようなPD-1の発現制御機構が存在することは、炎症性疾患やがん免疫において局所的なサイトカイン産生がT

細胞の免疫活性に影響を及ぼす可能性を示しており、その意義についてさらなる理解が進むことが期待される。

研究業績リスト(2021年度)

■論文等

内容
Wang G, Tajima M, Honjo T, Ohta A. STAT5 interferes with PD-1 transcriptional activation and affects CD8 + T cell sensitivity to PD-1-dependent immunoregulation. Int Immunol 33:563-572 (2021).

■産業財産権

内容
発明の名称:Th2介在性疾患を治療または予防するためのPD-1アゴニスト含有医薬組成物 出願番号:PCT/JP2021/19676(出願日:2021年5月24日)

■研究費の獲得状況

No.	内容
1	太田明夫(研究開発分担者):AMED新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「COVID-19感染症の臨床情報データベースを活用した病態変容に伴う全オミックスと免疫応答解明に基づく重症化阻止法の開発」(2021年度)
2	Meiji Seika ファルマ株式会社共同研究費(2021年度~2023年度)
3	シスメックス株式会社共同研究費(2021年度~2023年度)

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*

伊藤 尚基*

研究員

安倍 千秋

小林 加奈子*

鍋島 曜子*

伊藤 志帆*

Youssef Cissé

Sean Jonson

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*

相宗 亮子

*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。

老化機構研究部は、(a)老化・寿命研究の枠組みから老化関連疾患の病因を解明すること、(b)老化・寿命の基本メカニズムの解明を基盤として抗老化方法論を開発・社会実装することを目標として研究を進めた。また、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(以下、AMEDという。)老化プロジェクト、AMED CICLE事業の推進を担っており、その研究推進を目指した。2022年3月に研究室を閉じたことから、研究のとりまとめを進めた。以下に研究成果を記載する。

1. α -klotho ノックアウト(KO)マウスの代謝の変容についての研究(図1、2)

■ビタミンD濃度が糖質、脂質、エネルギー代謝を制御する機構を解明し、その生理的意義を解明した(図1)。

(a) 1,25(OH)₂D₃が脂肪分解(Lipolysis)、肝臓における脂質取り込み亢進、ケトン体の合成亢進、心臓、筋肉、脳へのエネルギー分配の制御に関わっていることが解明された。

(b) α -klotho変異マウス、1,25(OH)₂D₃投与で観察される変異症状とProlonged fastingとの関連が示唆されており、この発見を基盤とする老化遅延法の開発へと研究を展開している。

■ビタミンD濃度と血糖値、糖尿病リスクが負に相関することから、その分子機構を解明した(図2)。

(a) α -klotho変異マウスではL,K細胞におけるGLP-1,GIPの発現が亢進しており、その機構としてGLP-1, GIP遺伝子のプロモーター領域にVDRが結合することを確認、GLP-1発現細胞(L細胞)特異的VDR KOマウス、GIP発現細胞(K細胞)特異的VDR KOマウスでは、GLP-1, GIPの産生減少が確認され、耐糖能異常(OGTT)を示し、膵島の α 細胞が減少していることも判明した。

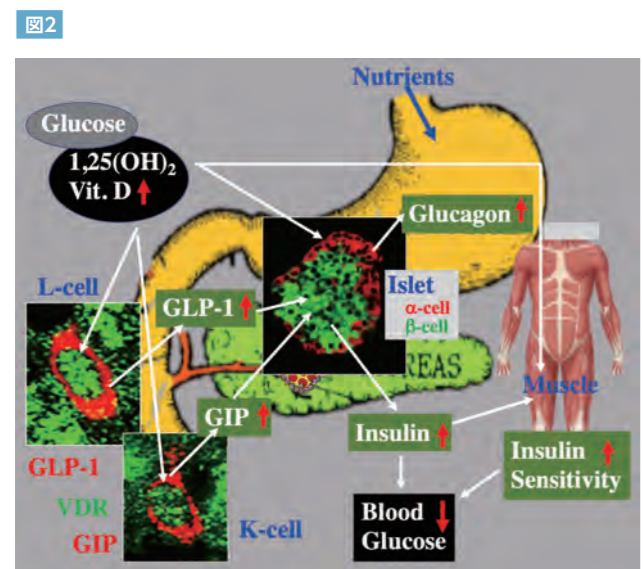
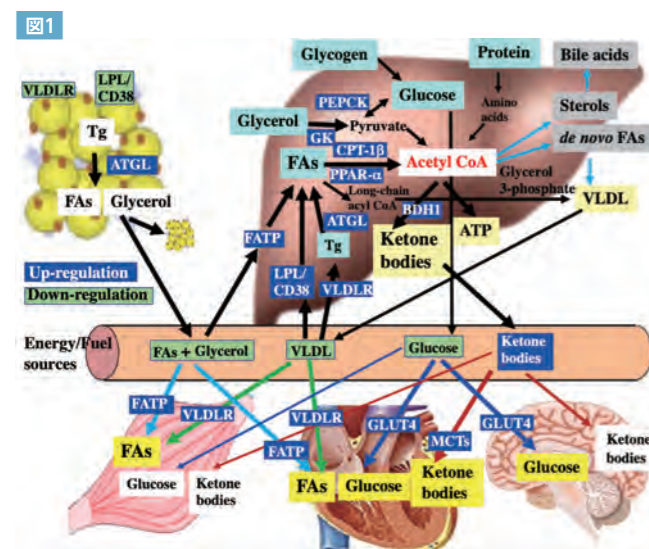
(b) 健康人12名において耐糖能試験を行い、GLP-1, GIP、グルカゴン、インスリン量を測定し、血中1,25(OH)₂D濃度との相関を検討、1,25(OH)₂D濃度とGLP-1分泌量の相関を確認した。

(c) β 細胞の増殖を制御する誘導因子を突き止め、その発現が血糖値の変化や β 細胞量の変動と一致して制御されることを見出した。また、この遺伝子の発現と協調して β 細胞増殖を抑制的に働く遺伝子候補を同定した。現在、上記2個の遺伝子欠損マウスの解析を通して β 細胞量の制御機構について解析中である。

■ α -klotho ノックアウト(KO)マウスを用いた研究成果のまとめ(図1、図2)

(a) ビタミンDが電解質、糖、脂質、エネルギー代謝の統合的な制御因子であることを示し、その分子機構解明が大きく進み、老化遅延法開発の手がかりが得られた。

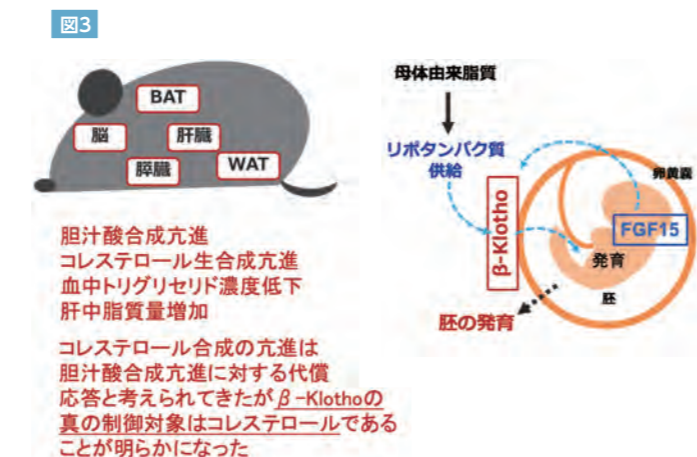
(b) ビタミンDは、骨粗しょう症、高血糖(糖尿病)、肥満、高脂血症などの代表的な老化疾患の発症、病態の進行、改善に関わる重要な因子であることを示唆した。



2. β -klotho ノックアウト(KO) マウスの代謝の変容についての研究(図3)

■ β -Klothoは肝臓、膵臓、脂肪、脳、卵黄嚢に発現する。 β -klotho KO マウスは肝臓の β -Klotho欠損に起因して脂質代謝異常を呈する。一方、胎生9.5日のKOマウス胚の頭腎長は有意に短く、胎生期では、 β -Klothoが卵黄嚢に発現することに着目し、解析を行い、以下の結果を得た。

- (a) KOマウス胚ではコレステロール合成とLDL取り込みが亢進しており、KO胚はコレステロール不足状態にある。胚は卵黄嚢を介して母体由来脂質の供給を受けるが、 β -Klotho欠損により卵黄嚢を介した母体由来リポタンパク質の供給が障害され、KOマウス胚は野生型よりも脂質量が低いことを見出した。
- (b) 同様の表現型はFGF15KOにおいても観察され、卵黄嚢と胚の間をつなぐシグナル分子がFGF15であり、 β -KlothoとFGF15による脂質代謝制御が胚の発育に重要であることが明らかになった。
- (c) 妊婦のタンパク質不足によって低体重児が生まれやすいことが知られているが、本研究から脂質不足も胚の発育を阻害することが示された。このことから、胎児発育不全の予防において妊娠中期までの脂質コントロールが有効である可能性が考えられる。
- (d) Adult、胚の解析から、 β -Klothoは胎生期から出生後までの全ライフコースに渡る脂質代謝の制御因子であることが示された。また、 β -Klothoは胆汁酸代謝の制御因子であり、コレステロール合成の亢進は胆汁酸合成亢進に対する代償応答と考えられてきたが、今回の解析で β -Klothoの直接の制御対象はコレステロールであることが示唆された。



3. Sirt1の発見を契機とした老化・寿命制御メカニズムの研究

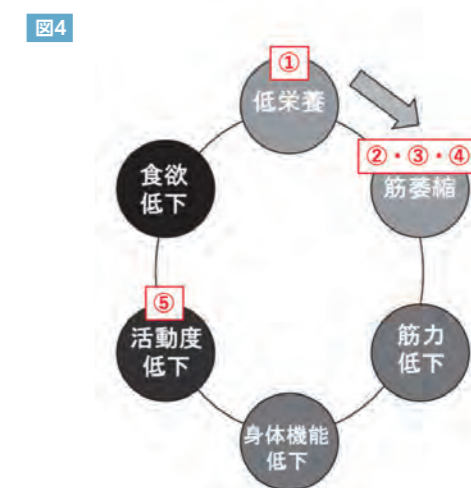
- (a) 視床下部背内側部(DMH)におけるSIRT1/NKX2-1二重陽性神経細胞群のサブグループの一つ、PRDM13陽性神経細胞が加齢に伴う睡眠のホメオスタシス維持、食餌制限による睡眠のホメオスタシス改善効果を担っていることが明らかとなった。
- (b) 視床下部の乳頭上核近傍にNMN投与後にc-fos陽性となる神経細胞群が存在しており、single neuron recordingにより特に睡眠時に活動が活発になる全く新しい神経細胞群との関連について検討中である。
- (c) 視床下部各領域におけるNAD+レベルが老化過程で減少するがNMN投与により回復した。

4. 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

- (a) 我々は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、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、[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。
- (b) 老化研究ではマウスを長期に飼育することから、飼育環境、餌等の影響を大きく受ける。飼料の滅菌方法はブリーダーと研究機関では異なっており、この違いがマウスの表現型に大きく影響し、例えば血清生化学では21項目中15項目で両者に有意差が認められ、剖検では大学など、研究機関で使っている飼料を用いたマウスでは肝臓の肥大、脂肪肝、肥満が観察されることを確認した。

5. CiCLEプロジェクト;フレイルモデルの開発とその活用に関する研究(図4、図5)

- (a) α -klotho KOマウスを解析し (i) 身体的フレイルの基盤となる低栄養、(ii) 筋量の減少、(iii) 筋タンパク質分解系の亢進(フレイルモデルの特徴)を確認した(図4)。



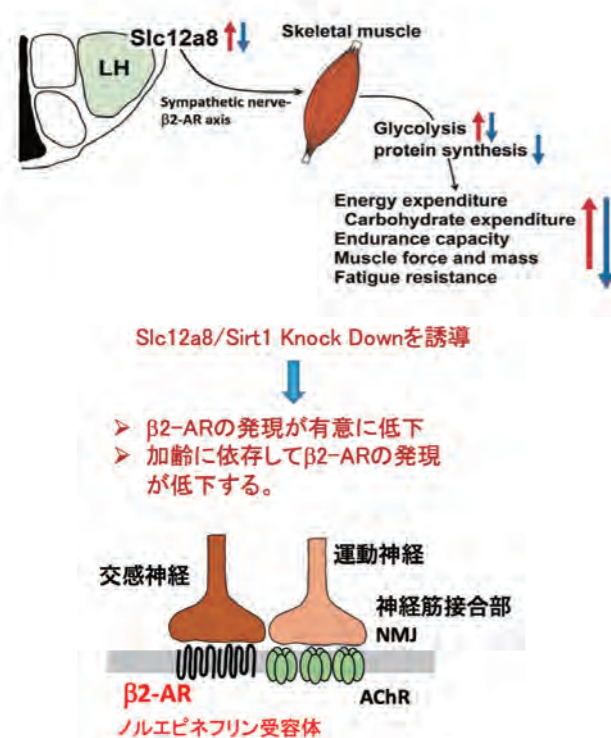
α -klotho KOマウスのサルコペニア/フレイルモデルとしての可能性の検討

- α -klotho KOマウス
- ① 慢性的な栄養、エネルギー代謝の変容
 - ・低血糖
 - ・低トリグリセリド血症
- ② 筋肉量(腓腹筋、大腿四頭筋)の減少
- ③ 筋分解関連分子の発現亢進
 - ・ユビキチン・プロテアソーム系: Atrogin-1, MuRF-1
 - ・カテプシン系: カテプシンL
- ④ 筋分解由来と思われるアミノ酸の増加
- ⑤ 行動量の低下(先行研究)

α -klotho KOマウスはフレイルモデルとして利用可能であると考えられる。

(b)外側視床下部(LH)にSlc12a8を発現している神経細胞群があることを明らかにした。LHにおけるSlc12a8のノックダウンは、交感神経系-筋神経接合部を介して、筋量・筋力の減少、走行距離の減少、筋疲労の亢進、エネルギー消費量・炭水化物消費量の低下をもたらすことが明らかとなった。また、LHにおけるSlc12a8の発現が加齢と共に減少することから、老齢マウスのLHでSlc12a8を強制発現したところ、筋量・筋力の改善、走行距離の改善、エネルギー消費量・炭水化物消費量が改善し、加齢によるサルコペニア・フレイル様症状の改善が認められた(図5)。

図5



6. 老化機構研究部の閉鎖、AMED 老化プロジェクト、CiCLEフレイルプロジェクトについて

- (a) 2022年3月に研究室を閉鎖することから、研究の取りまとめを加速させた。
- (b) AMED 老化プロジェクトは最終年度を迎え、最終報告をとりまとめた。研究評価委員会では極めて高く評価され、2022年度からの新たな老化研究プロジェクトの開始に貢献した。また、次期プロジェクトの研究を支援するためにNBRPの一環として加齢マウスの配布システムを構築した。
- (c) CiCLEフレイルプロジェクトが2022年3月末で中止されることとなったことから、研究成果の取りまとめを進めた。

研究業績リスト(2021年度)

論文等

No.	内容
1	Inada A., Inada O., Yasunami Y., Maruyama Y., Arakawa K., Nabeshima Y., Fukatsu A. Amelioration of murine diabetic nephropathy with a SGLT2 inhibitor is associated with suppressing abnormal expression of hypoxia-inducible factors. <i>Ameri. J. Pathol.</i> in press
2	215) Zhao M., Murakami S., Matsumaru D., Kawauchi T., Nabeshima Y., Motohashi H. Pathway Activation Attenuates Aging-Related Renal Phenotypes due to P-Klotho Deficiency. <i>The Journal of Biochemistry</i> in press
3	Akagawa R, Nabeshima YI, Kawauchi T. "Alternative functions of cell cycle-related and DNA repair proteins in post-mitotic neurons" (2021) <i>Front. Cell Dev Biol.</i>
4	Esumi S, Nasu M, Kawauchi T, Miike K, Morooka K, Yanagawa Y, Seki T, Sakimura K, Fukuda T, Tamamaki. "Characterization and stage-dependent lineage analysis of intermediate progenitors of cortical GABAergic interneurons" <i>Front. Neurosci.</i> Vol.15, 607908.2021
5	Paul Cavanah, Junji Itou, Yudi Rusman, Naoyuki Tahara, Jessica M Williams, Christine E Solomon, 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
6	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.abe.9985.
7	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.
8	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.
9	安倍千秋 老年医学59(7)2021年7月号 ビタミンDと加齢性疾患の関連について
10	鍋島陽一 Geriatric Medicine (老年医学) 2021年7月号 序文—老化、加齢疾患研究を俯瞰し、健康長寿社会実現の夢を開く—
11	川内健史 実験医学(2021)Vol.39 (6) 933-936. "遺伝子導入した脳組織の多彩な利用法"
12	鍋島陽一 個体老化、加齢皮膚医学レビュー 細胞老化研究の最近の進歩

学会発表等

No.	内容
1	Takeshi Kawauchi "Intracellular trafficking pathways and cerebral cortical development" Instituto Ferreyra Seminar, Argentina. November 25, 2021.
2	伊藤尚基、高津藍、伊藤裕美、小池悠華、今井眞一郎 外側視床下部におけるSlc12a8が骨格筋機能を制御し、フレイル・サルコペニアの一因となっている 第44回日本分子生物学会年会、ワークショップ「骨格筋維持機構の新知見-健康長寿の実現を目指して-」 横浜 2021年12月
3	伊藤尚基、高津藍、伊藤裕美、小池悠華、今井眞一郎 外側視床下部におけるSlc12a8に着目したフレイル・サルコペニアの治療開発 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発」班 東京(Zoom) 2021年11月
4	Naoki Ito, Ai Takatsu, Hiromi Ito, Shin-ichiro Imai. Slc12a8 in the lateral hypothalamus regulates skeletal muscle functions. FASEB The NAD+ Metabolism and Signaling Conference. Virtual conference. June. 2021.

老化機構研究部

■研究費の獲得状況

No.	内容
1	鍋島陽一(代表(拠点長)) AMED 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト「推進・支援拠点」 2017年10月~2022年3月
2	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「個体・臓器老化研究拠点」 分担研究開発課題名「視床下部特定神経細胞群による臓器連関及び老化・寿命制御機構の解明と、その薬理的制御」 2017年10月~2022年3月
3	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「個体・臓器老化研究拠点」 分担研究開発課題名「 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」 2017年10月~2022年3月
4	鍋島陽一(研究開発分担者) AMED CICLEプロジェクト「フレイルの予防薬・治療薬の研究開発」
5	安倍千秋(代表) 科学研究費助成事業 科研費 2021年度 基盤研究(C)
6	伊藤尚基(代表) 科学研究費助成事業 科研費 2021年度 若手研究

No.	その他
1	伊藤尚基 助成金 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

神経変性疾患研究部

Department of
Brain and
Neurodegenerative
Disease
Research

MEMBER

部長

星 美奈子

主任研究員

笹原 智也 (10月より)

技術員

堀口 亮

玉井 祐子 (10月末まで)

客員技術員

米田 和正

和田 智加

研究の内容・成果

脳を理解してアルツハイマー病を治す

神経変性疾患研究部は、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毒性物質であるアミロシフェロイド(ASPD)を発見し、さらに、ASPDは α 3型ナトリウムポンプNa, K-ATPase (NAK α 3)に結合し、そのポンプ活性を阻害することで神経細胞死を誘導することを解明した¹⁾。現在、この発見に基づく独自の治療法並びに診断法の開発を進めている(図1)。我々が見出した、「ナトリウムポンプの活性阻害による神経細胞死機構」は、ADのみならずパーキンソン病など神経変性疾患に共通である可能性も出てきた²⁾。今年度は、以下の成果を得た。

- 1) *JACS*2015; *PNAS*2015; *iScience* 2019
- 2) *Br.J.Pharmacol.* (cover) 2021

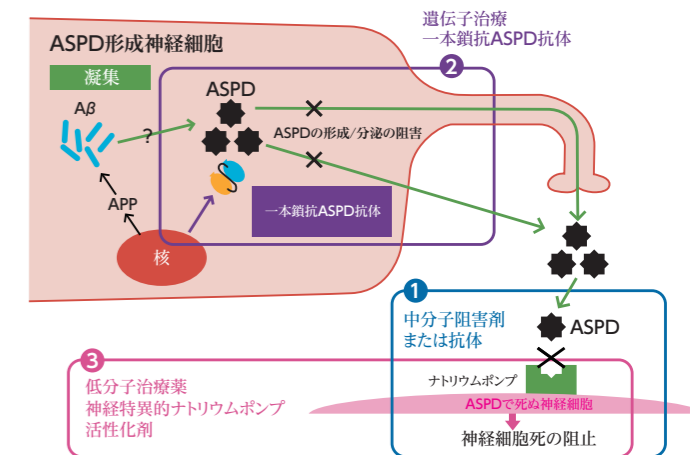


図1 神経変性疾患研究部で進めるオリジナルな治療法開発の概念図

1. 中分子AD治療薬開発

ASPD毒性を阻害する中分子阻害剤の開発を進めた。得られたリード候補化合物より、ヒトと齧歯類での肝ミクロソーム安定性試験やラットでの初期薬物動態・血液脳関門透過性試験、ASPD蓄積マウスの解析結果を元に、リード化合物を得た。

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、ASPD蓄積と神経細胞脱落が定量的に相関するモデルマウスを得た。このモデルマウスの脳標本を用いた定量的神経病理学的解析方法を構築し、2ヶ月齢から10ヶ月齢までのマウス個体を解析した結果、確かにASPD蓄積量と神経細胞脱落が時空間的に相関することを見出した。この結果に基づき中分子阻害剤の有効性試験評価に最適の脳部位・候補化合物の投与開始時期・投与期間

を決定した。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。

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。ASPD形成をモニターするため、ASPD毒性を中和するヒト化抗体に由来する低分子抗体に蛍光分子を付加したASPD蛍光ナノセンサーのプラスミドベクターを構築し、神経芽腫細胞内で形成されたASPDとASPD蛍光ナノセンサーが共局在することを確認した。また、ASPD除去を目的としたキメラ抗原受容体化したASPD低分子抗体のプラスミドベクターも構築し、神経芽腫細胞内での発現を確認した。

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。スクリーニングの課題であった再現性の安定化を達成した。昨年度のスクリーニングで得られた化合物を構造分類することでNAK阻害作用を持つ5種類の基本構造を解明した。化合物とNAK α 3の結合モデルをインシリコ解析した結果を元に構造展開し、再現良くNAK α 3のみを選択的に阻害する化合物の取得に成功した。

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

開発したASPD選択的高感度サンドイッチCLEIAシステムも用いて、AD患者検体（血漿・脳脊髄液）を測定した。2020年度測定したヨーテボリ大学（スウェーデン）の40検体に加え、本年度は計180検体（国立大学法人東北大学（以下、東北大学という。）より17検体、国立大学法人大分大学より163検体）を新たに測定した。解析の結果、AD患者血漿中にある割合でASPDが検出されることを見出した。

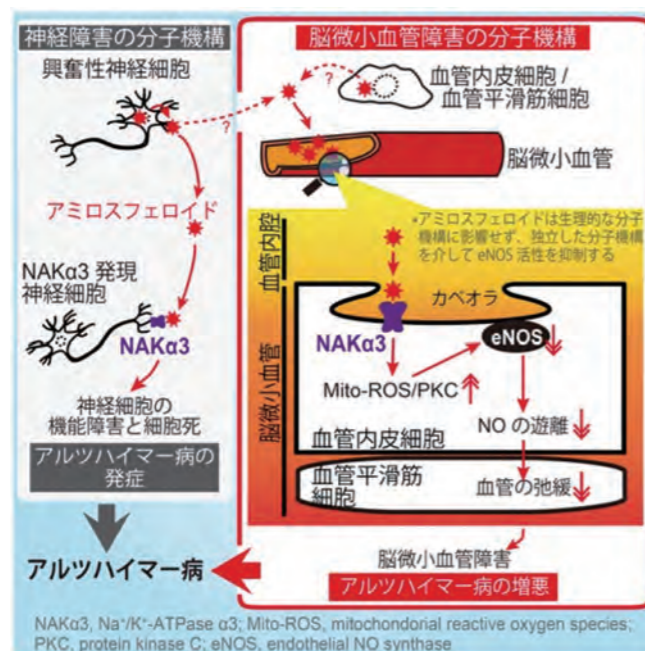
6. ASPDの新たな機能1: 脳と血管のクロストーク解明

ASPDが脳実質と脳血管で共にNAK α 3を介しAD発症に関わることを見出した（図2³⁾。血管内皮細胞の活性酸素種（ROS）産生アゴニストの新規スクリーニング法を確立した⁴⁾。構築した血管内皮細胞と周皮細胞、大脳皮質初代培養の神経血管共培養モデル実験系を用いて、血管内皮細胞と周皮細胞のそれぞれの機能障害により神経細胞の異なるADマーカーが増悪することを発見し、血管内皮細胞由来メディエーター候補の特定に成功した。

3) Sasahara et al. *iScience* 2021

4) Sasahara et al. *Star Protoc* 2022

図2 ASPDはNAK α 3を介して脳の神経と血管に両面に作用し、AD発症を引き起こす。



研究業績リスト(2021年度)

論文等

No.	内容
1	Sasahara, T., and Hoshi, M. High-throughput screening for agonists of ROS production in live human vascular endothelial cells. <i>STAR Protoc.</i> (2022) 3(1):101053. doi: 10.1016/j.xpro.2021.101053.
2	Sasahara, T., Satomura, K., Tada, M., Kakita, A., and Hoshi, M. Alzheimer's A β assembly binds sodium pump and blocks endothelial NOS activity via ROS-PKC pathway in brain vascular endothelial cells. <i>iScience</i> (2021) 24(9):102936. doi: 10.1016/j.isci.2021.102936.

学会発表等

No.	内容
1	星美奈子 星美奈子 アルツハイマー病アミロイド β 凝集体“アミロスフェロイド”による血管内皮細胞障害はアンジオテンシンIIの遊離を介して神経細胞のBACE発現量を増加する (The damage of vascular cells by Alzheimer's amyloid- β assemblies, amyloospheroids, increases the expression of BACE protein through endothelial cells-derived angiotensin II release) 第95回日本薬理学会年会 (2022年3月7日~9日・福岡)

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 [アルツハイマー病脳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	星美奈子(代表) 武田科学振興財団 2021年度特定研究助成 [アミロイド β 凝集体細胞内スワイプ療法の開発]
4	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]

Department of Regenerative Medicine Research

MEMBER

部長

田口 明彦

研究員

小川 優子
斉野 織恵

技術員

赤松 理恵
沖中 由佳
高畠 将

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11兆円を超えている。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いない。そのため、新しい治療方法が切望されている。

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いるが、その本質的な再生促進メカニズムは不明なことが多い。また、細胞の品質保持や規格化が困難なことから、現状では幹細胞治療の適応疾患や普及は非常に限定的である。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、脳循環代謝研究部では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に関する研究を行ってきた。

今年度は、幹細胞による脳血管・神経再生の活性化作用を応用し、(1)他家移植可能な臍帯血細胞製剤の開発、(2)造血幹細胞分離機器の開発、(3)慢性期脳梗塞患者に対する再生医療開発、(4)幹細胞の再生促進メカニズムを応用した創薬開発、(5)認知症の治療・予防のため開発研究を行い、要介護者の主要原因である脳梗塞患者・認知症患者の神経機能回復促進および要介護者の激減を目指した研究開発を行っている。

1. 他家移植可能な造血幹細胞製剤の開発

我々は-造血幹細胞を用いた脳梗塞治療に関する研究を行ってきた。造血幹細胞を他家移植する際の最大の懸念点は、移植片対宿主病(GVHD)が高い頻度で発生することである。そのため、これまで実施して来た臨床試験は、いずれも自己の造血幹細胞治療を用いたものである。成人が使用できる自己造血幹細胞の細胞ソースとしては、骨髄由来の造血幹細胞またはG-CSF・動員末梢血CD34陽性細胞が挙げられる。しかし、いずれの細胞も採取に困難が伴うケースが多く、品質も担保されていないことから、一定の品質を保持した他家移植可能な細胞製剤の開発が求められている。そこで我々は、他家移植可能な造血幹細胞製剤の開発に着手した。

1) 臍帯血由来、脳梗塞治療用の造血幹細胞製剤

我々は、他家移植可能な細胞ソースとして、臍帯血を用いた。血液製剤を他家移植する際、放射線照射を行うようになって以降、GVHDは報告されていない。そのため、臍帯血に一般的な輸血製剤と同等の15Gyの放射線照射を行った。その結果得られた細胞は、in vitro試験における血管再生促進能に影響を及ぼさず、細胞の生存率にも影響を与えなかった。また、脳梗塞モデルマウスに投与した後の治療効果も、放射線未照射の細胞の投与効果と差が見られなかった。更に、本細胞はリンパ球活性化刺激に無反応で、造血コロニー形成能を示さないことから、有害免疫反応を惹起しない安全性の高い細胞であることが

分かった。すなわち、GVHDを惹起させない、他家移植可能な造血幹細胞製剤の開発に成功した。

2) 臍帯血の規格化

臍帯血はロット毎に採取量や含有細胞数が異なり、治療効果にも差が生じている。そこで、造血幹細胞の治療メカニズムに基づき、臍帯血幹細胞の規格化を行った。造血幹細胞の血管再生メカニズムから、造血幹細胞の治療効果には①病巣部位への接着、②ギャップ結合を介した連結(コネクシン43)、③エネルギー源の供給が重要な働きを示している。そこでin vitroアッセイ法(PCT/ JP2020/030921)を用いた検証結果から、①～③の因子が総合的に低い臍帯血は、血管再生促進能が低いことが明らかになり、これらの知見を脳梗塞治療に利用する臍帯血の規格化に応用できることを示した。

2. 造血幹細胞分離機器の開発

本研究では、脳梗塞患者に対する自己造血幹細胞分離機器を使った経済的な再生医療の普及を目的としている。今年度は共同研究先の企業と共同で、効率的な幹細胞分離性能を有する非臨床評価機器を完成させ、AMED研究費を獲得した。本研究では、各種医療機器の規格に適合する臨床試験機・ディスプレイ分離キットを作製し、速やかに臨床試験で有用性を証明することにより一般医療として普及を図る。

1) 試作機の作製

臨床評価機と閉鎖系回路等ディスプレイ分離キットの仕様決定のため、第2次の試作機を新たに作成し、分離機器および分離プロトコルの効率およびロバストネス(頑強性)の向上を行っている。円筒型遠心分離機による連続的な比重遠心分離を行うため、細胞注入速度と遠心機の回転数・回転時間、および細胞液量と比重遠心液量の比率により、分離効率が大きく異なることが判明している。そこで、それらの情報を基に非臨床評価機と閉鎖系回路等ディスプレイ分離キットの仕様を策定した。現在は、分離細胞の有効性および阻害物混入に関する規格化指標および評価方法の設定を行っている。

3. 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

を投与したところ、造血幹細胞治療は運動療法と組み合わせることにより、慢性期脳梗塞においても神経機能回復させることを明らかにした¹⁾。また、①投与後の脳の代謝変化が障害側だけではなく、反対側においても顕著に生じていること、②左右で治療効果の影響を受ける時期が異なることを明らかにした²⁾。

上記の非臨床POCを元に地方独立行政法人神戸市民病院機構神戸市立医療センター中央市民病院(以下、神戸市立医療センター中央市民病院という。)および医療イノベーション推進センターと連携し、自己末梢血CD34陽性細胞の内頸動脈投与による医師主導試験を2021年7月1日より、神戸市立医療センター中央市民病院で開始した。

1) *Front Med* 2022
2) *JSCVD* 2021

4. 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。

1) 幹細胞治療を代替するリボソーム製剤の開発

我々はこれまでに、造血幹細胞の代替医療としてリボソーム製剤に着目した研究を行ってきた。しかし、一般的なりボソーム製剤は直径が約0.1μmと非常に小さく、リボソームに封入できるエネルギー源が微量であった。また、障害された血管内皮細胞に対しエネルギー源を供給する際に重要な働きを示すギャップ結合を発現させていなかったことから、治療効果には限界があり改善が必要だった。

我々は造血幹細胞による血管再生に必要な要素は、①造血幹細胞の病巣部位への接着、②ギャップ結合を介した連結、③造血幹細胞から血管内皮細胞へ、グルコースやアミノ酸などの低分子エネルギー源の供給、④血管内皮細胞のエネルギー代謝の活性化に伴う血管再生の促進であることを明らかにしている。そこで本研究では、造血幹細胞を模したリボソーム製剤の開発を目指している。今年度は国立大学法人群馬大学と共同でAMEDを獲得した。

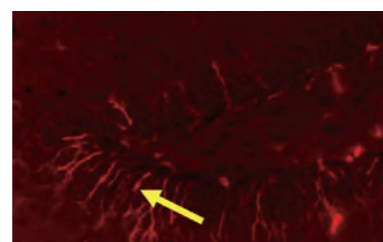
2) 細胞製剤からの離脱を可能にする低分子化合物の探索

研究開発目標は、再生医療での幹細胞治療の作用機序を代替する低分子化合物の発見・製剤化である。今年度の成果としては、フランフォーファと共同で行ってきたハイスルーブットスクリーニングが完了した。

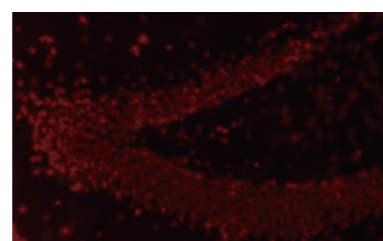
5. 認知症の治療・予防のための開発研究

造血幹細胞の血管再生メカニズムは、障害された脳血管内皮細胞へのエネルギー供給である。この知見を同じく血管内皮細胞のエネルギーレベルが低下している認知症に応用できないかと考えた。高齢マウスに造血幹細胞を移植した結果、加齢に伴い生じるマウスの行動障害が改善傾向を示すことが明らかになっている。今年度はその治療メカニズムを検証するため、認知症で最も問題となる新規記憶(短期記憶)を司る海馬の新生ニューロンに着目した。その結果、新規記憶を司る海馬の新生ニューロンは、マウスにおいても加齢に伴い激減していること、幹細胞治療により新規記憶能力が再生しているマウスでは、新生ニューロンが増加していることを発見した(図³⁾)。この発見は、加齢に伴う認知機能低下に対する合理的な治療ターゲットが海馬の神経再生であること、さらに、それが幹細胞で治療可能であることを示しており、今後の大きな発展が期待されている。

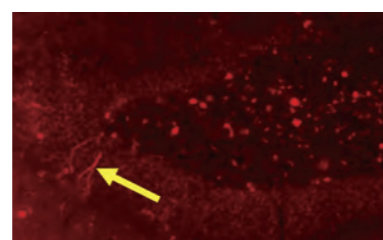
3) *Front Aging* 2022



若齢マウス



高齢マウス



高齢マウス+幹細胞治療

図

海馬における新生ニューロン

若齢マウスでは、多くの新生ニューロンが観察される(新生ニューロンの一つを矢印で示す)。一方、新規記憶が障害されている高齢マウスでは、新生ニューロンはほとんど観察されないが、幹細胞治療を行うことにより新規記憶が改善するとともに、新生ニューロンが再び観察されるようになる。

研究業績リスト(2021年度)

■論文等

No.	内容
1	Ogawa Y, Okinaka Y, Kikuchi-Taura A, Saino O, Tani-Yokoyama A, Masuda S, Komatsu-Horii M, Ikemoto Y, Kawamoto A, Fukushima M, Taguchi A. Pre-clinical proof of concept: Intra-carotid injection of autologous CD34 positive cells for chronic ischemic stroke, <i>Front Med</i> , 2022. Mar 11;9:681316. doi: 10.3389/fmed.2022.681316.
2	Takeuchi Y, Saino O, Okinaka Y, Ogawa Y, Akamatsu R, Kikuchi-Taura A, Kataoka Y, Maeda M, Gul S, Claussen C, Boltze J, Taguchi A. Increased RNA transcription of energy source transporters in circulating white blood cells of aged mice. <i>Front Aging</i> 2022. Feb 3;14:759159. doi: 10.3389/fnagi.2022.759159.
3	Okamoto T, Park EJ, Kawamoto E, Usuda H, Wada K, Taguchi A, Shimaoka M. Endothelial connexin-integrin crosstalk in vascular inflammation. <i>Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis</i> . 2021;1867(9):166168.
4	Ogawa Y, Saino O, Okinaka Y, Takeuchi Y, Saino O, Kikuchi-Taura A, Taguchi A. Bone Marrow Mononuclear Cells Transplantation and Training increased transplantation of energy source transporters in chronic stroke, <i>JSCVD</i> , 2021. Jun 17;30(8):105932. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105932.
5	小川優子、田口明彦 『脳梗塞再生医療の進歩』、医学のあゆみ、280(10)、1099-1103 (2022).
6	田口明彦、小川優子 『幹細胞治療における脳血管内皮細胞』、最新臨床脳卒中(第2版)、80、639-643(2022).

■学会発表等

No.	内容
1	斉野織恵 「間葉系幹細胞移植によるギャップ結合を介した細胞相互作用」口頭・一般演題 第21回日本再生医療学会総会(2022年3月18日・オンライン開催)
2	小川優子 「臍帯血由来、脳梗塞治療用幹細胞製剤の開発」ショートプレゼンテーション 第21回日本再生医療学会総会(2022年3月17日・オンライン開催)
3	斉野織恵 「慢性期脳梗塞モデルマウスに対する造血幹細胞の治療効果」口頭・一般演題 第64回脳循環代謝学会(2021年11月13日・岐阜)
4	小川優子 「再生医療用、他家造血幹細胞製剤の開発」口頭・一般演題 第64回脳循環代謝学会(2021年11月13日・岐阜)
5	田口明彦 「脳梗塞患者に対する再生医療開発」シンポジウム 第39回日本神経治療学会(2021年10月29日・三重県)
6	田口明彦 「造血幹細胞および間葉系幹細胞による再生医療の作用メカニズムの解明」シンポジウム 第8回日本細胞外小胞学会(2021年10月18日・オンライン開催)
7	田口明彦 「Stem cell therapy for stroke」ホットトピックス 第62回日本神経学会(2021年5月22日・国立京都国際会館)

■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年度~2022年度) 「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(分担) AMED創薬基盤推進研究事業(2021年度~2023年度) 「脳梗塞に対する幹細胞治療を代替する機能性リボノーム製剤の研究開発」
3	田口明彦(代表) AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム・preB/シーズB(2021年度~2023年度) 「治療機序に基づき最適化した効率的な脳梗塞治療用幹細胞分離機器の研究開発」
4	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(シーズA)(2020年度~2021年度) 「臍帯血由来脳梗塞治療細胞製剤の開発」
5	小川優子(代表) 科学研究費補助金・挑戦的萌芽研究(2021年度~2023年度) 「末梢血白血球細胞を使った血管再生医療の実現」
6	斉野織恵(代表) 科学研究費補助金・基盤研究C(2021年度~2023年度) 「慢性期脳梗塞に対する細胞治療の効果」

No.	その他
1	脳血管再生医療技術を応用した認知症診断に関する探索的な臨床的研究(2021年度)
2	ヒト血漿成分を用いた虚血性疾患に対する再生誘導医薬品の探索研究(2021年度)

Department of Hematology-Oncology

MEMBER

上席研究員(9月まで)、部長(10月より)

井上 大地

客員部長(9月まで)

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

小池 優依

大学院生

田中 淳

青山 有美

肖 慕然

張 一帆

研究生

臧 維嘉

研究の内容・成果

血液・腫瘍研究部では、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遺伝子発現や遺伝子変異などによる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)に着眼して、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。さらに、BRD9はCTCFというクロマチン3次元構造に不可欠な分子を制御することで、空間的な遺伝子発現制御に寄与しており、このメカニズムを背景として、造血幹細胞の運命制御における極めて重要な分子であることを明らかにしている。この成果は大学院生を筆頭著者として論文投稿に向けて準備をすすめている²⁾。また、BRD9の免疫プログラム制御やDNA損傷修復における役割についても新発見に基づいてプロジェクトを開始した。

1) Inoue et al. *Nature* 2019

2) Xiao et al. 論文投稿準備中

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(PTC)を介した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³⁾。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する極めて重要な役割を担っていることを明らかにした。これまではエキ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、これらのイントロン配列の変異がどのように発がんに関与するかを示した研究であり、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る。また、マイナーイントロンがなぜ進化の過程で必要とされてきたのかを知るために、ゲノムからマイナーイントロンを除去した世界初のモデルの作成に成功し解析を行なっている。

3) Inoue et al. *Nature Genetics* 2021

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の機能低下を招く⁴⁾。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

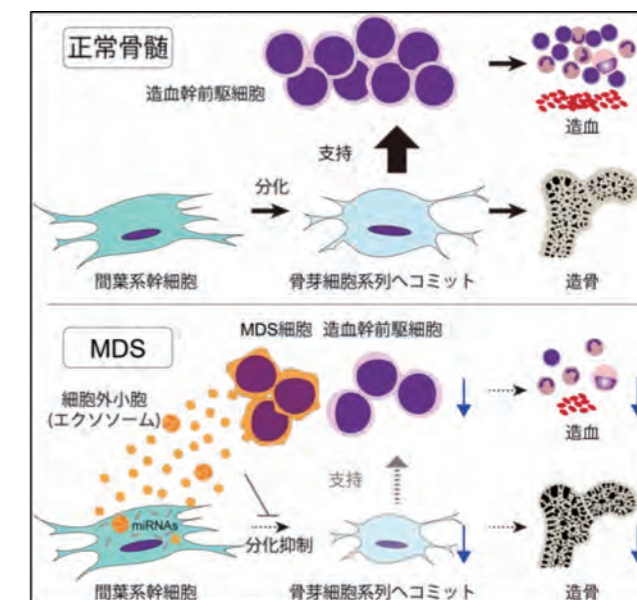
である。本研究では、骨髄という多細胞系の中で各々の細胞が果たす役割を単一細胞レベルで検出する新規テクノロジーを取り入れ、解析を進めている。間葉系幹細胞以外にも、血管構造や血管内皮細胞が骨髄環境の支配に重要であることが明らかとなってきた。このような技術的革新はあらゆるがん研究に応用可能であることから、さらなる改良に取り組んでいる。

4) Hayashi et al. *Cell Rep* Accepted

4. 予後不良白血病における分子基盤の解明

染色体逆位inv(3)を有する白血病は癌遺伝子EVI1の高発現を伴い、極めて予後不良であることが知られている。大規模な急性骨髄性白血病患者検体の解析から、スプライシング関連遺伝子のSF3B1遺伝子変異が最も高頻度に共局在していることを明らかにした。inv(3)ではエンハンサーハイジャッキングと呼ばれる現象により癌遺伝子のEVI1が過剰発現することで治療抵抗性が誘導されることが知られている。興味深いことに、SF3B1遺伝子変異により転写因子であるEVI1そのもののスプライシング異常を惹起し、DNA結合能に変化が生じて、ゲノム上での局在の変化をきたし新たな腫瘍化プログラムを導く現象を捉えることができた。現在大学院生の田中を筆頭著者として論文投稿中である⁵⁾。

5) Tanaka et al. *Blood* 論文再投稿中



正常造血細胞は骨芽細胞系列にコミットした間葉系幹細胞によるサポートを受けている。しかし、MDS細胞は細胞外小胞(エクソソーム)を介して、間葉系幹細胞の骨芽細胞系列への分化を抑制し、正常造血への支持力が低下している。それにより本来は弱々しいはずのMDS細胞が骨髄内でドミナントになり、病期が進展していく。その副産物として、MDSでは造血が低下し、骨粗しょう症のリスクが高まる。

研究業績リスト(2021年度)

■論文等

No.	内容
1	Liu J, Kasai S, Tataru Y, Yamazaki H, Mimura J, Mizuno S, Sugiyama F, Takahashi S, Sato T, Ozaki T, Tanji K, Wakabayashi K, Maeda H, Mizukami H, Shinkai Y, Kumagai Y, Tomita H, Itoh K. Inducible Systemic Gcn1 Deletion in Mice Leads to Transient Body Weight Loss upon Tamoxifen Treatment Associated with Decrease of Fat and Liver Glycogen Storage. <i>Int J Mol Sci</i> . 2022 Mar;23(6):3201.
2	Trivedi G, Inoue D, Zhang L. Targeting low-risk myelodysplastic syndrome with novel therapeutic strategies. <i>Trends Mol Med</i> . 2021 Oct;27(10):990-999.
3	Rahmani NE, Ramachandra N, Sahu S, Gitego N, Lopez A, Pradhan K, Bhagat TD, Gordon-Mitchell S, Pena BR, Kazemi M, Rao K, Giricz O, Maqbool SB, Olea R, Zhao Y, Zhang J, Dolatshad H, Tittrea V, Tatwavedi D, Singh S, Lee J, Sun T, Steidl U, Shastri A, Inoue D, Abdel-Wahab O, Pellagatti A, Gavathiotis E, Boulwood J, Verma A. ASXL1 mutations are associated with distinct epigenomic alterations that lead to sensitivity to venetoclax and azacytidine. <i>Blood Cancer J</i> . 2021 Sep 21;11(9):157. doi: 10.1038/s41408-021-00541-0.
4	Rahmani NE, Ramachandra N, Sahu S, Gitego N, Lopez A, Pradhan K, Bhagat TD, Gordon-Mitchell S, Pena BR, Kazemi M, Rao K, Giricz O, Maqbool SB, Olea R, Zhao Y, Zhang J, Dolatshad H, Tittrea V, Tatwavedi D, Singh S, Lee J, Sun T, Steidl U, Shastri A, Inoue D, Abdel-Wahab O, Pellagatti A, Gavathiotis E, Boulwood J, Verma A. ASXL1 mutations are associated with distinct epigenomic alterations that lead to sensitivity to venetoclax and azacytidine. <i>Blood Cancer J</i> . 2021 Sep 21;11(9):157.
5	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 May;53(5):707-718.
6	張一帆, 肖慕然, 臧維嘉, 井上大地 造血器腫瘍におけるマイナーイントロンリテンションの意義. 血液内科, 科学評論社, 83(5):681-686, 2021.

■学会発表等

No.	内容
1	井上大地 スプライシング異常によるMDS発症機構 Advanced Hematology Seminar 2021 WEB開催(2021年6月5日)
2	井上大地 Minor intron retention drives clonal hematopoietic disorders and diverse cancer predisposition. 麒麟塾 WEB開催(2021年6月19日)
3	井上大地 「マイナーイントロン」が制御する発症機構 5 Professor's Selection WEB開催(2021年7月12日)
4	井上大地 How damaged hematopoietic cells survive and expand in the bone marrow 国立大学法人京都大学(2022年1月24日)
5	井上大地 骨髄悪性腫瘍における内的外的制御機構のとらえ 熊本大学・神戸大学・横浜市立大学合同シンポジウム(2022年2月16日)
6	井上大地 LZTR1 minor intron retention caused by ZRSR2 mutations drives clonal hematopoietic advantage. 第83回日本血液学会学術集会 WEB開催(2021年9月24日)
7	井上大地 Chromatin structure dysregulated by aberrant splicing of BRD9. 第80回日本癌学会学術総会 ハイブリッド開催(2021年10月1日, 横浜)
8	井上大地 第94回日本生化学会大会「造血細胞、エクソソーム、多階層オミクス解析からみる全身性疾患生物学」オーガナイザーThe Blood-Bone Association in Normal and Malignant Hematopoiesis 同招待講演 WEB開催(2021年11月4日, 横浜)
9	林康貴, 井上大地 Impaired Osteoblastic Differentiation of MSCs Suppresses Normal Hematopoiesis in MDS. 第44回日本分子生物学会年会 ハイブリッド開催(2021年12月3日, 横浜)
10	林康貴, 井上大地 造血細胞により改変される骨髄微小環境. AMED 適応・修復 2021年度 適応・修復領域 若手主体の会 ハイブリッド開催(2021年8月27日, 札幌)
11	田中淳, 井上大地 Aberrant RNA splicing contributes to the pathogenesis of MECOM-related AML and congenital disease 第83回日本血液学会学術集会 WEB開催(2021年9月24日, 仙台)

■受賞等

No.	内容
1	井上大地 麒麟児賞 麒麟塾
2	井上大地 2021年度MSD生命科学財団医学奨励賞最優秀賞 MSD生命科学財団
3	井上大地 Astella award for the outstanding presentation selected by peer review 2021
4	井上大地 井上リサーチアワード 井上科学振興財団
5	井上大地 アステラス病態代謝研究会優秀発表賞 アステラス病態代謝研究会
6	井上大地 UJA Outstanding Paper Award, United Japanese Reserchers Around the World

■研究費の獲得状況

No.	内容
1	井上大地(代表) 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)(2020~2023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]
2	井上大地(代表) 科研費(基盤研究B)(2020~2023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]
3	井上大地(代表) 科研費(挑戦的萌芽研究)(2020~2021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]
4	井上大地(研究開発分担者) 科研費(基盤研究A)(2020~2024年度) [骨髄異形成症候群(MDS)の病態解明と治療戦略]
5	井上大地(代表) AMED 革新的がん医療実用化研究事業(2021~2023年度) [BRD9スプライシング異常との合成致死性を利用した新規治療戦略の開発]
6	井上大地 公益財団法人千里ライフサイエンス振興財団2019年度岸本基金研究助成(2020~2021年度) [SF3B1変異による造血器腫瘍発症機構の解明]
7	井上大地 公益財団法人内藤記念科学振興財団次世代育成支援研究助成金(2020~2022年度) [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]
8	井上大地 公益財団法人アステラス病態代謝研究会2019年度研究助成(2020~2021年度) [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]
9	井上大地 [第51回(2020年度)三菱財団自然科学研究助成(若手助成)](2021~2022年度) [癌における転写後調節を介した遺伝情報の質的・量的制御の統合的理解と治療応用]
10	井上大地 [MSD生命科学財団 2019年度研究助成(がん領域・若手研究者)](2019~2021年度) [スプライシング異常による発症機構の解明]
11	井上大地 2019年度公益財団法人先進医薬研究振興財団研究助成(2019~2021年度) [造血幹細胞の機能回復を目的としたエキソソーム創薬]
12	井上大地 2020年度日本血液学会研究助成(2020~2021年度) [BRD9の転写後制御に基づくMDS発症機構の解明と治療応用]
13	井上大地 2020年度化血研研究助成(2021~2023年度) [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]
14	井上大地 2020年度東京生化学研究会TBRF・助成事業(研究奨励金-II)(2021~2022年度) [血液悪性腫瘍をフェロトーシスから解き明かす]
15	井上大地 2020年度(第50回)高松宮妃癌研究基金学術賞(2021~2022年度) [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症機構の解明と治療応用]
16	井上大地 がん研究振興財団2020年度(第53回)がん研究助成金A課題(2021~2022年度) [フェロトーシスの視点から見た造血器腫瘍の新規治療戦略]
17	井上大地 母子健康協会2021年度小児医学研究助成(2021~2022年度) [SETBP1遺伝子変異に伴う小児造血器腫瘍とSchinzel-Giedion syndrome発症機構の解明]
18	井上大地 公益信託加藤記念難病研究助成基金(2021~2023年度) [合成致死性を利用した骨髄異形成症候群の病態解明と治療応用]
19	井上大地 2021年度日本血液学会研究助成(2021~2022年度) [マイナーイントロンを介した新規RAS/パスイェ活性化機構の解明]
20	井上大地 2021年度MSD生命科学財団医学奨励賞最優秀賞(がん領域)(2021~2023年度) [スプライシング異常による発症機構の解明]
21	山崎博未 科学研究費助成事業 基盤研究(C)(2021~2024年度) [レドックス制御に基づいた急性骨髄性白血病の治療応用]
22	山崎博未 科学研究費助成事業 特別研究員奨励費(2021~2024年度) [オートファジー・アミノ酸代謝に基づいた難治性白血病の病態解明と治療応用]
23	山崎博未 第30回2020年度 公益信託日本白血病研究基金 一般研究賞(2020~2021年度) [アミノ酸代謝を標的とした急性骨髄性白血病の治療法開発]
24	山崎博未 2020年度安田記念医学財団 若手癌研究助成(2020~2021年度) [急性骨髄性白血病におけるアミノ酸代謝経路の役割]
25	林康貴 科学研究費助成事業 特別研究員奨励費(2020~2023年度) [造血器腫瘍における細胞外小胞の動態解析と治療応用]
26	林康貴 科学研究費助成事業 若手研究(2021~2024年度) [間葉系幹細胞の分化異常が引き起こす造血不全の病態解析]
27	林康貴 2021年度日本新薬公募研究助成(2021年度) [間葉系幹細胞の亜集団変化が引き起こす造血不全の病態解析]

感染症制御研究部

Department of Infectious Disease Research

MEMBER

客員部長

村松 正道

主任研究員

塩田 智之

研究の内容・成果

ウイルス性肝炎は、急性肝炎や慢性肝炎を起こし、また日本人が肝臓がんに至る原因のほとんどを説明できる疾患である。中でもB型肝炎ウイルス感染症は、日本人の約1%、世界的には30人に1人がこのウイルスに感染しており、公衆衛生上の大問題である。しかし、ウイルス性肝炎においては、治療薬開発は不十分で、B型肝炎は根治薬が待たれている状況、A型肝炎に至ってはヒトで使用できるものがない状況である。また、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞がんの病態やその進行のメカニズムの理解はまだ不十分で治療薬や予防薬の開発には至っていない。そこで感染症制御研究部では研究の対象としてB型肝炎およびA型肝炎をあげ、これらのウイルス複製機序や病態発生メカニズムの解明を目指し、その情報をもとに治療薬の基盤開発を行う。

我々は、2021年度途中からラボを開設し、当該年度は主に研究室のソフト・ハード両面における体制構築が主な活動内容となった。まずはハード面だが、椅子も含めてほとんど何も無い状態から、試験管やピペット、各種機器、研究試薬、冷凍冷蔵庫などラボデザインも含めて準備を進めた。まだまだ足りないものは多数あり、またベンチしかない状態の場所もあるが、簡単な実験を開始できる程度まで整備を進めた。人員としては2021年12月に主任研究員の塩田博士が着任した。先端医療研究センターには、感染症研究の実績がなかったため、感染症研究を始めるにあたって必要なルール策定とそれを管理する微生物委員会の立ち上げが必要であった。各方面による尽力の結果、感染症研究の管理体制の構築が進んだ。また新規プロジェクトを開始するにあたり遺伝子組換え実験、動物実験、感染症実験などの申請や共同研究締結など、順次作業が進んだ。この場を借りて関係各位に感謝申し上げます。

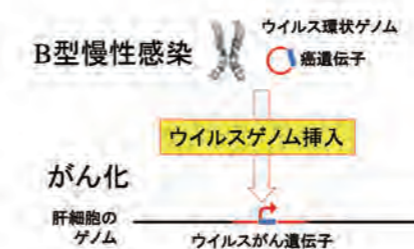
1. B型肝炎ウイルスの病態発生機構の解明と新規治療薬開発のための基盤研究

(1) B型肝炎で最も問題となる病態は、肝繊維化による肝不全や肝細胞がんである。いずれの病態もB型肝炎ウイルスの慢性肝炎が年余に渡って続くことで発生することがわかっており、慢性肝炎からこれらの病態が発生することを防ぐ予防法の開発が求められている。我々は、この病態発生の根幹の一つであるゲノム挿入現象(図1)の発生維持メカニズムを中心に研究を展開する。またそこで得た基盤情報について新規診断法や治療法の基盤開発を行う。ウイルスゲノム挿入現象は、B型肝炎ウイルスのウイルス発がんのみならず、子宮頸がんの原因であるパピローマウイルスの発がんでも観察される共通メカニズムである。ウイルスゲノム挿入現象の解明は、他のウイルス発がんの理解にも大きく貢献すると期待できる。

(2) B型肝炎ウイルスの抗ウイルス剤は、ウイルスのゲノムをRNAからDNAに変換する逆転写酵素を標的とした薬が実用化されており、この薬を内服しているうちはウイルス複製を止めることができる。

しかしながら、逆転写酵素阻害剤を内服しても、肝炎指標はなかなかゼロにはならず、またウイルスは残存し潜伏状態となる。他の感染症の治療薬開発と同様、作用標的の異なる別の抗ウイルス剤の登場が待たれている。培養細胞にB型肝炎ウイルスを感染させる実験系で多くの治療薬候補が提案されているが、小動物モデルでの薬効証明が困難なケースが多い。B型肝炎ウイルスの抗ウイルス薬開発では、動物モデルが一つの技術的ボトルネックとなっている。B型肝炎ウイルスがヒトにしか感染しない特性に根ざすところが大きい。我々は、より創薬開発を効率化するため効率の良い小動物モデルを作り、これまで同定した抗ウイルス薬候補をその動物モデルで実用性の可能性を検討していく。

図1

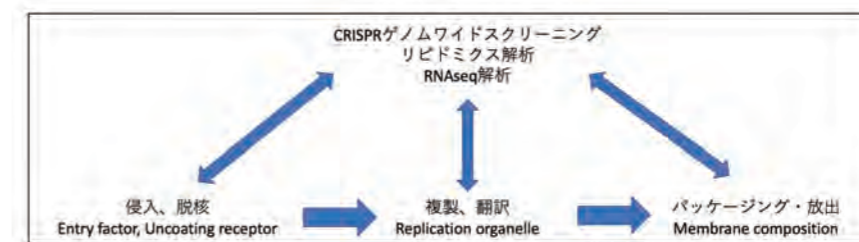


B型肝炎では、がん化の過程でウイルスDNAが肝細胞のゲノムに取り込まれてしまう。取り込まれたウイルスDNAは、挿入された箇所のゲノム情報や遺伝子発現を変えてしまい、またウイルスDNA上には、発癌遺伝子やエンハンサーがあるため、挿入が起こると細胞のホメオスタシスは攪乱され、またウイルス発癌遺伝子が恒常的に発現される。

2. A型肝炎ウイルスの複製機構の解明

A型肝炎ウイルスは、B型肝炎ウイルスと違い慢性化することはないと考えられているが、WHOの2016年統計では7,000人が、このウイルスの劇症肝炎で死亡している。有効なワクチンが既に存在するが、急性期に使用できる特異的な抗ウイルス薬はない。有効な治療薬の開発には、ウイルスの詳細な生活環の把握が必須である。A型肝炎ウイルスの存在形態や生活環に関しては、近年、共同研究先であるノースカロライナ大学チャペルヒル校(米国)レモン研究室で多くの知見が得られてきた。中でも、ノンエンベロープウイルスと考えられていたA型肝炎ウイルスが細胞内での複製過程でエキソソームに包まれた形で見出されたクアジエンベロープウイルスの発見は、エンベロープ内に複数のノンエンベロープウイルスまたは複製複合体を含むものとして新たな生体内存在様式を呈示した点で画期的なものであった。また、ゲノム編集技術とゲノムワイドスクリーニングによって、新たな細胞内受容体とともに多くの宿主因子を同定している。中でも、極長鎖脂肪酸合成を始めとした脂質合成に関連する宿主因子の解析を行ったところ、複製を大きく抑制し、子孫ウイルスの感染性には影響を与えなかった。このことは、極長鎖脂肪酸が複製複合体の形成に深く関与していることを示唆している。また、ウイルス感染が脂肪酸合成関連遺伝子の発現を上昇させ、極長鎖脂肪酸合成を高めることも明らかとなった。これらの知見から、今後A型肝炎ウイルスの複製場を誘導するウイルス側の因子まで含めた総合的な複製機構を解明し、A型肝炎ウイルス特異的な治療薬開発に繋げたい。また、他のウイルスとの比較検討から肝炎ウイルス全般に適用可能な治療薬の作用点を明らかにしたい(図2)。これらの知見は、論文発表準備中である。

図2



CRISPRゲノムワイドスクリーニング、リビドミクス・RNAseq解析によって同定された多数の宿主因子のHAV生活環における役割と相互作用の解明により、特異的または汎用な治療薬の作用点を見出す。

感染症制御研究部

研究業績リスト(2021年度)

■学会発表等

No.	内容
1	村松正道 (invited speaker) 「ウイルス複製機構の解明と感染症診断・治療法の開発について」 関西産学官連携セミナー 2022年3月16日WEB会議
2	村松正道 (invited speaker) 「ウイルス感染で発現誘導される宿主変異原酵素APOBECと病態相関」 日本環境変異原ゲノム学会 第50回記念大会シンポジウム2「感染症に立ち向かう環境変異ゲノム研究」 2021年11月2日 ヨコスカ・ベイサイド・ポケット

動物実験飼育施設

Department of
Animal
Experimentation

MEMBER

施設長

若菜 茂晴

管理者

田熊 究一

飼育技術者

水橋 俊之

山内 篤哉

大北 陽一

松森 千夏

事務員

宮本 佳織

研究の内容・成果

動物実験飼育施設は当機構における初めての動物関連施設としてクリエイティブラボ神戸 (CLIK) 1Fの次世代医療開発センター内に2021年4月に竣工し、施設内の浄化滅菌作業後、7月1日から正式運用を開始した。

1. 施設の概要

当施設は面積1200㎡を擁し、動物施設にとって必要なクリーンな空気環境を維持するため、空調設備は中性能&HEPAフィルターを通じたクリーンな空気を常時供給可能とするアクアクリーン空調システムを採用した。施設区域は、オープンラックを主としたAゾーンと個別換気ケージラック (IVC) を主要としたBゾーンの2つのゾーニングに分け、コンタミネーションのないよう直接の往来を禁止している。Aゾーンにはオープンラックケージ用の飼育室5、生殖工学室1、実験室3、Bゾーンは個別換気ケージラック用飼育室3(そのうち1つはABSL2対応)、実験室3、さらにケージ・給水瓶および無塵衣などの洗浄のため、ロータリーケージ洗浄機、ガス洗濯機、それを滅菌するオートクレーブ、施設内へ導入する機器などの消毒滅菌のためのオゾン装置を備えた洗浄滅菌室からなる。

2. 動物実験飼育施設の運用

当施設は施設内の清浄化などの作業後、各種試験稼働の後7月1日から正式運用を開始した。当施設の利用動物種はマウス及びラットの実験動物であり、導入にはSPFレベルが保証されたブリーダーから、それ以外の施設からは生殖工学的手法によって清浄化された個体化のみ導入した。収容匹数は約10,000匹であるが、施設の運用を維持しつつ、利用区域を広げている。2022年3月現在、先端医療研究センター研究部2部、CLIK内企業3社が当施設を利用しており順次拡大を予定している。またBゾーン1飼育室は、ABSL2対応の陰圧空調で整備されており、今後予想される各種微生物使用の動物実験に対応可能となっている。

3. 生殖工学技術による支援

当施設内で研究者が使用する遺伝子改変マウス系統を外部機関からSPFレベルに整備された当施設へ導入する際、体外受精や胚移植などの生殖工学的手法を用いて産仔を作出し、微生物学的に清浄化する必要がある。2021年4月より当施設の運営が開始され、マウス系統の導入依頼は、先端医療研究センターの血液・腫瘍研究部および免疫機構研究部の移設にともなう依頼が遺伝子改変マウス38系統あった。その内訳は、体外受精を実施し得られた受精卵を移植して導入したものが11系統、外部機関で凍結された胚を融解移植して導入したものが27系統であった。それら胚移植については合計165匹の仮親に3,665個の胚を移植し1,216匹の仔を得た。産仔への発生率は33.2%で仮親1匹あたり平均7.4匹と安定した生産を実現し、すべ

動物実験飼育施設

ての系統を問題なく導入、依頼者への引き渡しを行った。出産については基本的に自然分娩としているが、予定日の午後になっても出産の兆候が見られない分娩遅延の仮親については帝王切開を実施し、得られた仔を里親へつけるなど産仔が死亡するリスクに対策を講じた。実際には、仮親全体の4割にあたる69匹について帝王切開を行い、347匹の仔をレスキューすることができた。また、すべての仮親および里親については、仔が離乳した後に公益財団法人実験動物中央研究所ICLASモニタリングセンターに微生物モニタリング検査を依頼しており、現在すべての個体で陰性が確認され、導入された系統の清浄化が証明されている。以上、動物実験飼育施設内の清浄化を保持するため運営開始から安定した生殖工学サービスの提供体制を確立することができた。



神戸医療産業都市推進機構 動物実験飼育施設



当施設は2021年4月に竣工し、各種準備を経て、2021年7月1日より正式運用を始めた。先端医療研究センターの各研究部の動物実験支援のみならず、神戸医療産業都市の各センターおよびCLIK内に入居する各ベンチャー企業の動物実験利用施設として神戸医療産業都市のライフサイエンス推進に貢献する総合的な動物実験飼育施設として運営していきたいと考えている。

研究業績リスト(2021年度)

■論文等

No.	内容
1	Deletion of Jdp2 enhances Slc7a11 expression in Atoh-1 positive cerebellum granule cell progenitors in vivo. Ku CC, Wuputra K, Kato K, Pan JB, Li CP, Tsai MH, Noguchi M, Nakamura Y, Liu CJ, Chan TF, Hou MF, Wakana S, Wu YC, Lin CS, Wu DC, Yokoyama KK. <i>Stem Cell Res Ther.</i> 2021 Jun 29;12(1):369. doi: 10.1186/s13287-021-02424-4.
2	Impact of endogenous melatonin on rhythmic behaviors, reproduction, and survival revealed in melatonin-proficient C57BL/6J congenic mice. Zhang C, Clough SJ, Adamah-Biassi EB, Sveinsson MH, Hutchinson AJ, Miura I, Furuse T, Wakana S, Matsumoto YK, Okanoya K, Hudson RL, Kato T, Dubocovich ML, Kasahara T. <i>J Pineal Res.</i> 2021 Sep;71(2):e12748. doi: 10.1111/jpi.12748. Epub 2021 Jun 24.
3	A novel ENU-induced Cpx mutation causes microcytic hypochromic anemia in mice. Miyasaka Y, Okuda K, Miura I, Motegi H, Wakana S, Ohno T. <i>Exp Anim.</i> (Received: 2022 Mar)※ Accepted: 2022 Apr 12
4	Characterization of single nucleotide polymorphisms for a forward genetics approach using genetic crosses in C57BL/6 and BALB/c substrains of mice. Miura I, Kikkawa Y, Yasuda SP, Shinogi A, Usuda D, Kumar V, Takahashi JS, Tamura M, Masuya H, Wakana S. <i>Exp Anim.</i> (Accepted: 2021 Nov 27)

■学会発表等

No.	内容
1	若菜茂晴 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、第68回日本実験動物学会総会シンポジウム2:実験動物を支える飼料の役割とは 2021年5月19日・東京、(WEB 開催)
2	(招待公演) 若菜茂晴 「マウス表現型解析情報を正しく伝える -For a precise mouse phenotypic information-」 第39回九州実験動物研究会総会 2021年11月6日・熊本 (WEB開催)
3	(招待公演) 若菜茂晴 「マウス表現型解析情報を正しく伝える -For a precise mouse phenotypic information-」 第18回熊本大学生命資源研究・支援センターシンポジウム 2022年3月8日・熊本 (WEB開催)

TRI
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

活動概要

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。

医師、研究者、アカデミアや企業が進める医療開発における非臨床試験の計画、知財戦略の助言、治験・臨床試験・臨床研究の準備、規制当局への対応、事務局運営から、解析・学会報告・論文執筆までの支援をワンストップサービスとして提供するほか、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、さらにグローバル連携なども包括的に支援している。

TRIは医学研究、医療開発の支援を通じて最先端医療の実用化を目指している。そのため、前述の支援と共に、研究と診療に必要な最新情報の発信も行っている。医薬品等の開発、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、医療の一層の発展を通じて、国民の健康福祉に貢献する。

活動方針

Goal

- がん、心臓病、脳卒中、アルツハイマー病等の様々な疾患の診断・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

支援姿勢

TRIは開かれた公的機関として、臨床研究の支援要請を随時受け付けている。あらゆるプロジェクトに対して、スピード・コスト・クオリティを重視し最大価値を提供するだけでなく、3つの支援姿勢で研究者支援に臨み、医療の発展を図る。

- 研究者・企業と伴走して、あらゆる医療開発を支援する
- 医療開発のステージアップに応じて、様々な職種の特任専門家集団がワンストップサービスを提供する
- 学会と連携した疾患レジストリの構築、市販後調査を含めたリアルワールドデータの活用など新たな領域にも積極的にチャレンジする

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つの領域を包括的に活動することで、様々な角度から様々な疾患に対する診断・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。

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

TRIの活動と実績

1 研究相談・非臨床開発支援

1. 基礎研究から臨床研究へ

TRIは、設立当初より一貫して医療研究開発に携わる研究者に対し、必要な様々な支援を行っている。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年に開始された文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムからAMED設立後の2017年の成果活用支援事業まで、我が国のTRの基盤構築を支援するとともに、医療研究者が研究開発した最先端医療に係る研究成果の活用と実用化に向けた支援を行ってきた。更に2018年より、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) の支援により創出された研究成果・技術 (成果・技術) のライフサイエンス分野、特に医療分野への展開支援に係る事業 (本事業) をJSTから請負い、支援を行っている。

成果・技術は、理学、工学、薬学分野などの研究者より生み出されており、基礎研究段階から実用化段階まで多岐にわたる。これらの成果・技術の中には医療開発を加速させることや、新たな疾患要因の発見につながることを期待できる基盤技術が多く存在する。成果・技術を医療開発へ展開するにあたり、基礎研究の研究者と医療研究者が連携することが必須であり、それを実現することで医療開発が新たなステージへステップアップすると考えている。

本事業の中で、数多くのJST研究者と医療研究者との共同研究など

2. 研究相談サービス

「研究相談」は、TRIが医療研究開発に携わる国内外のアカデミアや企業の関係者と最初のコミュニケーションをとる大切な場である。これまで、再生医療等製品を含むあらゆる医薬品、医療機器などの開発に関して、その初期段階から治験を含む臨床試験や臨床研究、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。また、非臨床開発のマネジメント、知財戦略、臨床開発のコンサルテーション、企業への導出支援なども行っており、臨床開発経験が豊富な医師や専門家が研究者の支援を行っている。

研究相談では、アカデミアや企業の研究者が抱える課題に対して、研究者に寄り添いながら最適と考えられる提案を行うことを心掛けている。研究相談後も、TRIの支援を希望する企業や研究者とは契約を締結し、継続して支援を行っている。

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2022年3月31日までに実施した研究相談は累計851件となった。2021年度の研究相談の総受け入れ

が検討され、AMED事業に採択されたシーズも出てくるなど、成果・技術が医療研究開発のフェーズに進んでいる。また、個別の成果・技術の展開支援のみならず、成果・技術を医療研究開発トラックに乗せるための異分野融合型イノベーション創出基盤構築を目指し、AMED、JST、Academic Research Organization (ARO) との機関連携を提案する新たな“橋渡し”支援として本事業を推進している。2021年度も、JST研究者の支援の在り方について検討を重ね、個別シーズの展開支援、AMED成果報告会やARO協議会学術集会での医療研究者へ向けた成果・技術の紹介、JSTとAMEDとの機関連携に向けた協議など、様々な取り組みを行った。

TRIは、成果・技術の医療分野への展開支援を継続的に行うため、他の橋渡し研究支援機関や医療開発の経験豊富な専門家と連携する体制を整え、2022年度もJST研究者支援を行うとともに、異分野融合型イノベーションの持続的創出基盤の構築を目指す。また、AMED医療機器等研究成果展開事業コーチング研修および企業マッチング業務の一部を担当し、医療機器等の開発・実用化を促進するための薬事開発支援を行う予定である。

数は39件であったが、2020年度と同様、ほぼウェブでの相談開催となった。遠隔地との相談の簡便さから新型コロナウイルス感染症の流行状況に関わらず1年間この開催形態を継続し、ウェブ相談のスムーズな運営を定着できた。特筆すべきことは、ウェブ相談のメリットを活かし、英国の患者団体やタイの政府研究機関などの海外からの研究相談も受け付け、実施したことである。なお、多くの案件はTRIウェブサイトから申し込まれている。

2021年度の研究相談の申し込み機関は、アカデミアが32件、ベンチャーを含む企業が7件であった (表1)。研究相談から11件がコンサルティングや研究支援の契約へ移行し継続支援を行っており、移行率は28%と2019年度程度の移行率にまで戻ってきている (表2)。

2021年度に相談件数が多かった疾患領域の上位3つは、精神・神経が19%、感染が16%、循環器・呼吸器および消化器系・泌尿器系・生殖器等系がそれぞれ13%であった (図1)。精神・神経は近年常に相談件数が多い疾患領域であり、感染は新型コロナウイルス感染症の影響も

TRIの活動と実績

あったと考えられるが、2021年に急激に増加した領域である(表3)。研究分類では、治験に関連する相談が40%、次に治験外臨床試験に関連する相談が20%と多く、昨年度に最も多かった基礎研究の相談は15%であった(図2)。相談分類を見ると、2021年度は開発方針が23%で最も多く(図3)、今後の開発の方向性に関する相談が多い状態が続いた。治験に関する相談と、治験外臨床試験、特に特定臨床研究に関する

相談も増えてきており、TRIで有している治験や特定臨床研究のノウハウを相談者に還元する取り組みを継続して行っていく。

TRIでは、相談者の所属機関では手が届かない領域に対しても、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展開し、今後も新たな医療の実現に貢献していきたいと考えている。

表1 研究相談実施数

	2021年度		2009年度からの総件数
	件	合計件数	
アカデミア	32	39	851
企業	7		

表2 契約移行率

契約移行率	2017	2018	2019	2020	2021
受入れ数	147	101	66	71	39
移行数	22	38	18	9	11*
割合	15%	38%	27%	13%	28%

*コンサル9件、研究支援2件

表3 年度別上位3領域

	2017	2018	2019	2020	2021
1	精神・神経	精神・神経	精神・神経	免疫・内分泌・代謝	精神・神経
2	呼吸器・循環器	がん	呼吸器・循環器	精神・神経	感染
3	免疫・内分泌・代謝	免疫・内分泌・代謝	免疫・内分泌・代謝	がん	呼吸器・循環器／消化器系・泌尿器系・生殖器系

図1 疾患領域

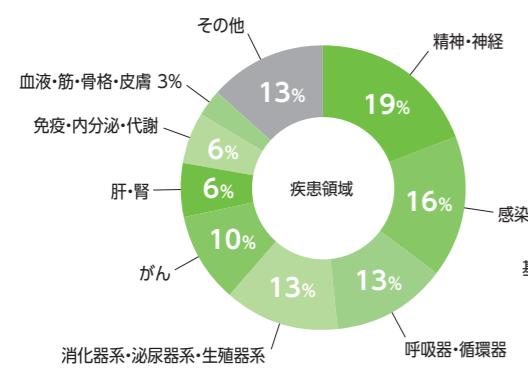


図2 研究分類

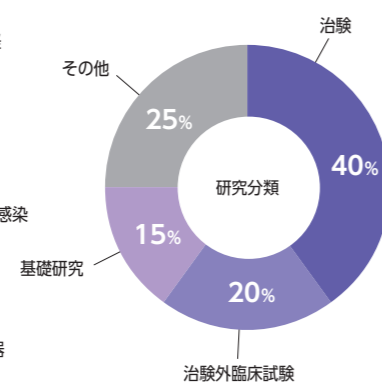
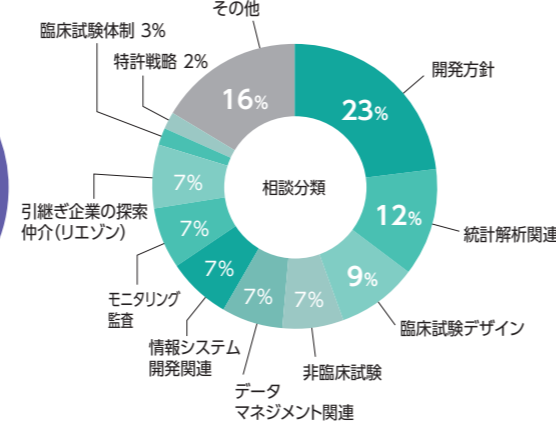


図3 相談分類



3. 非臨床開発マネジメント事例紹介

タキシフォリンを用いた非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 治療薬の開発

■ 開発の経緯

2018年11月28日に独立行政法人国立病院機構京都医療センター(以下、京都医療センターという。)臨床研究センター内分泌代謝高血圧研究部の浅原哲子部長がTRIを来訪され、研究相談を実施したことが共同研究の契機となった。浅原部長の高脂肪食誘導性肥満モデルマウスに対するタキシフォリン治療の実験データの開示を受け、NASHを対象に開発すること(「本プロジェクト」)が発案され、まず、特許出願することとした(2019年6月25日特許基礎出願)。現在、非臨床試験およ

び治験(第I相試験)の準備を整えているところである。この間、2019年6月日本国内の医薬品製造受託機関(CMO)を訪問して治験薬GMP調査を行うとともに、2019年8月にはロシアを訪問して原薬GMP調査を行い、いずれも各基準に則った製造が可能であることを確認した。独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)との相談は、2019年11月にRS戦略相談対面助言を終了した。

■ 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)

近年、日本においても肥満の増加に伴い、非アルコール性脂肪肝(NAFLD)の有病者が、健診の約3割、2,500万人と急増しており、その約25%が非アルコール性脂肪肝炎(NASH)に、またその約25%が

肝硬変に、更にその25%が10年で肝がんを発症すると推定されている。NASHは肝硬変・肝癌の最大のリスクであり、その予防・治療対策が喫緊の課題である。

■ タキシフォリン

タキシフォリンはフラボノイドの一種で、酷寒のシベリアに群生するダフリアカラマツから抽出される低分子化合物である。ロシアでは脳血管循環障害、虚血性心疾患、末梢血管障害、2型糖尿病および合併症などを適応として使用され、欧州では健康サプリメントとして広く使われている。また、浅原部長らはタキシフォリンによる認知機能改善効果

を見出している。本プロジェクトで使用するタキシフォリンは、PMDAとの対面助言で合意された、不純物限度値を設け、高度に精製されたタキシフォリン(「PharmTax」)としている。

■ 研究成果

高脂肪食誘導性肥満モデルマウスに対してタキシフォリンを12週間投与し、体重、肝重量・機能、脂肪合成・線維化遺伝子および病理学的観察を行いNASHの発症を検討した。

その結果、タキシフォリンは、耐糖能・インスリン抵抗性/脂質代謝に対する改善作用、褐色脂肪細胞による熱産生促進作用、肥満関連物質

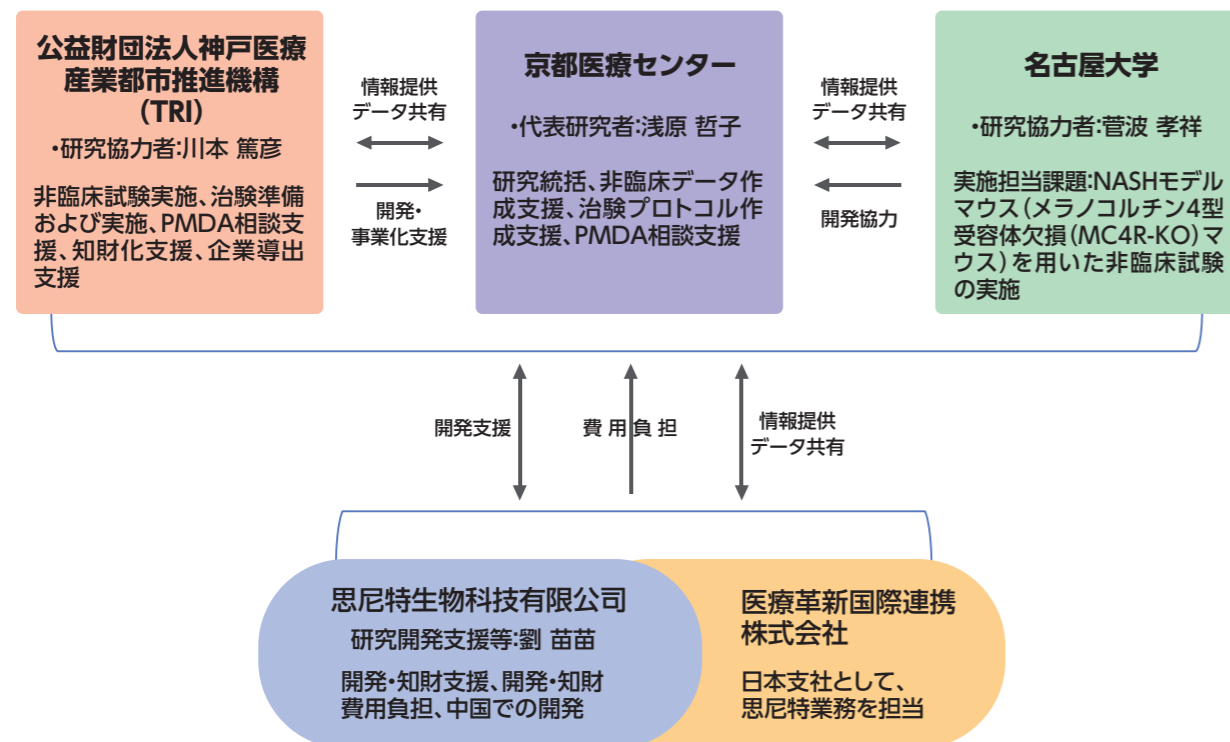
の血中レプチンの顕著な低下作用などによって、抗肥満・代謝調節作用を示した。NASHの指標としては、脂肪酸合成系を抑制し、肝臓への脂肪蓄積を抑制し、肝機能を改善するとともに、顕著な抗線維化作用を示した。これらの作用は、予防的にも治療的にも認められた。

TRIの活動と実績

PharmTaxの研究開発概要

テーマ	PharmTaxによるNASHの治療
Originator	浅原哲子(京都医療センター臨床研究センター 内分泌代謝高血圧研究部 部長)
開発目標	日本で第I相試験を実施し、日本及びグローバルで薬事承認を取得
特許	2020年6月24日に国際出願し、日本、米国、欧州、中国、カナダに国内移行した。日本出願は審査が完了し、3月10日付けで特許査定が通知された。米国、欧州、中国出願は審査中、カナダ出願は出願済みである。
製造	未定(第I相試験:日本国内CMO)、原薬:ロシア
特長	NASHの病態の3大特徴であるインスリン抵抗性、脂肪肝蓄積、肝線維化をともに改善する(NASHに対する望ましい治療薬の一つ)
進捗状況	2019年PMDA対面助言済 残された非臨床試験及び治験薬製造を行い、2022年度内に第I相試験開始予定
備考	共同開発企業:思尼特生物科技有限公司

研究体制



2 臨床開発支援

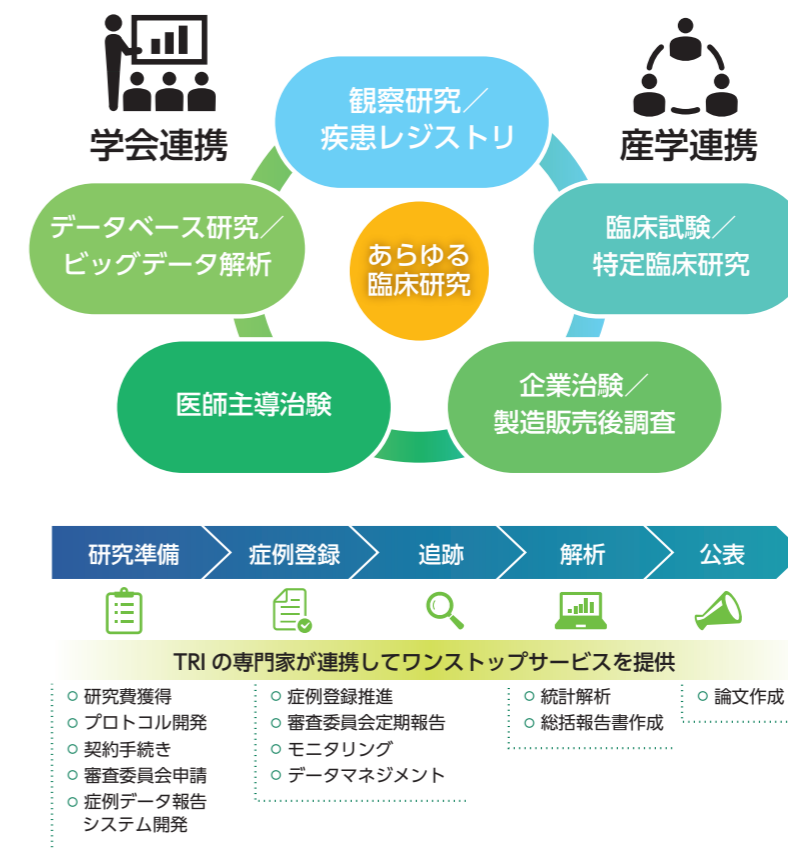
1. 研究支援サービスの概要

TRIでは、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、希少難病)の臨床研究を支援している。臨床研究の実施に必要なデータマネジャー、生物・医学統計、メディカルライターなどの専門職とプロジェクトマネジャーが連携し、研究者の要望に応じた支援をワンストップで提供可能な体制を構築している。

また、希少疾患を対象にした臨床試験や、逆に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となる。TRIでは設立以来、国内外の研究者・研究機関とネットワークを構築し、共同研究を実施してきた。2021年度には、希少がんである消化管間質腫瘍(GIST)について、国内128施設から得られた541例の登録データの解析を行い、研究者とともに論文公表の準備を進めている。

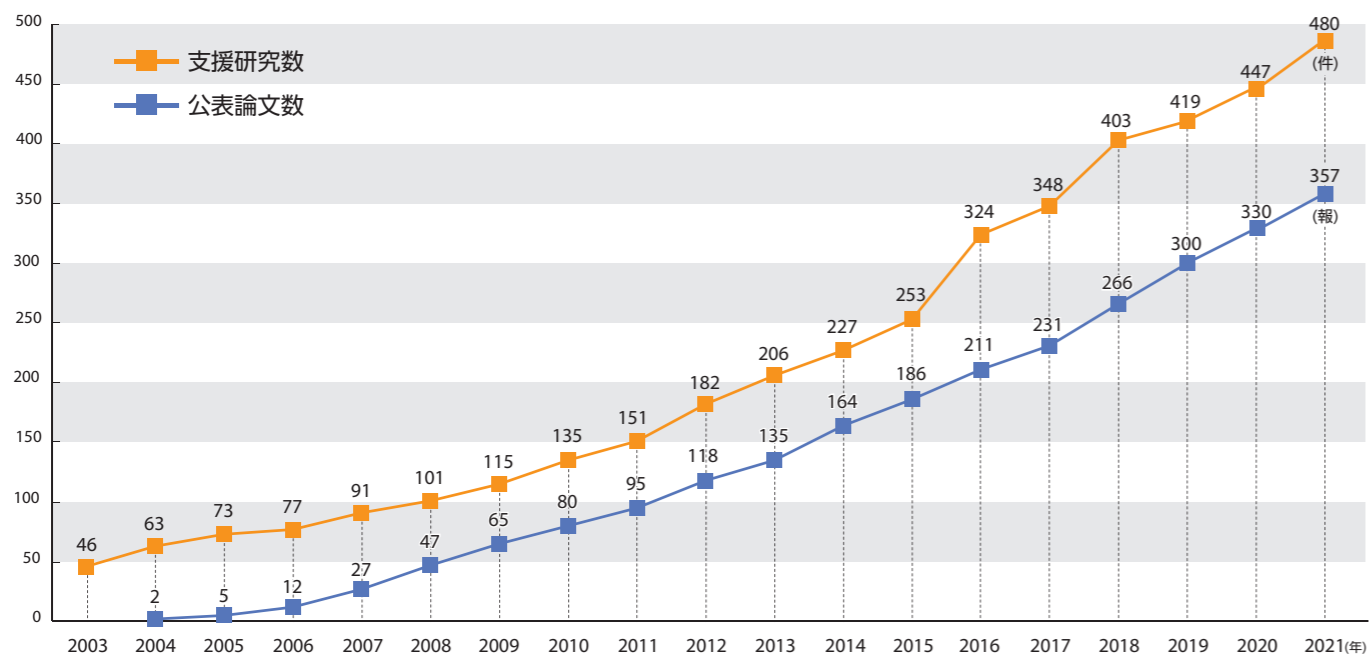
このようにTRIでは、あらゆる臨床研究に対して、開始から終了までの一貫した支援体制を構築するとともに、データの二次利用研究などにも積極的に取り組んでおり、様々な研究者のニーズに合わせたサービスを柔軟に提供できるよう取り組んでいる。



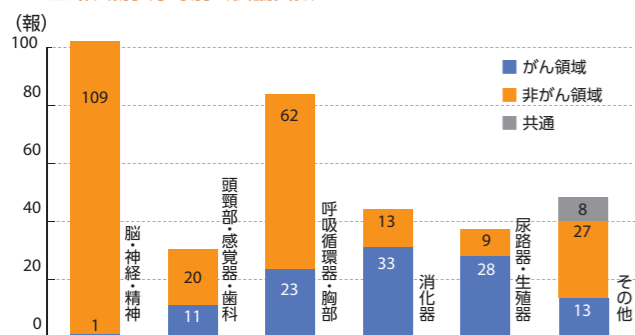
TRIの活動と実績

2. 支援研究数と公表論文数実績

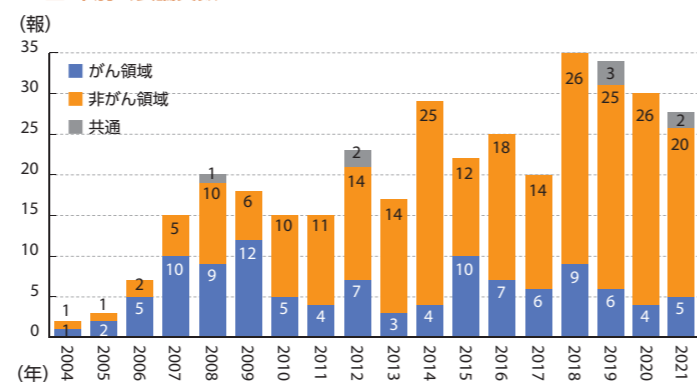
■ 累積支援研究および公表論文数



■ 領域別・分野別公表論文数



■ 年別公表論文数



3. 研究支援サービスを支える体制整備

TRIは、あらゆるフェーズ、エビデンス、シーズ、疾患に対する臨床研究を、試験開始前から終了後まで一貫して支援するため、治験・臨床試験・臨床研究の経験豊富なプロジェクトマネージャーと各専門職が連携する支援体制を整備している。また、すべての研究者に開かれたデータセンターとして、研究者などの多様なニーズに対応するべく、独自のEDCシステムであるeClinical Baseの開発や、ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network)によるデータセンター認証プログラムの認証取得を行い、ICH-GCPIに準拠したデータマネジメント体制を構築している。

2021年度は、前年度に引き続き、医薬品・医療機器・再生医療等製品などの新規医療製品や新規医療技術の開発を目指した医師主導治験・企業治験の支援、市販後製品の有効性・安全性などのエビデンス取得を目的とした特定臨床研究や観察研究の支援に取り組んだ。

治験の支援においては、海外アカデミア発のシーズ開発の支援を行い、そこで新たな経験を蓄積し、その成果について学会発表を行う¹⁾など、AROとして発信力の強化に取り組んだ。また、蓄積した経験を基に更なる体制整備を進めているところである。

4. 臨床開発支援事例紹介

4-1. ヒト羊膜基質使用ヒト(自己)口腔粘膜由来上皮細胞シート「サクラシー®」の開発

■ 背景

本製品の研究開発は、公立大学法人京都府立医科大学(以下、京都府立医科大学という。)の眼科学教室を中心に進められてきた。本治療は、角膜上皮幹細胞の消失により障害された眼表面に対して、粘膜上皮細胞を供給することにより再建しようとする新しいコンセプトに基づいている。角膜上皮幹細胞疲労症^{*}にともなう眼表面の角膜および結膜の癒着を解除し、瘢痕組織を除去した後、露出した眼表面に本製品を移植することで口腔粘膜上皮細胞が生着・上皮化し、眼表面の異常を修復する。

本製品は、患者自身の口腔粘膜上皮細胞を羊膜上で培養して作製する「培養自己口腔粘膜上皮細胞シート」である。本シートを患部に移植

■ TRIの支援

TRIは、2002年より京都府立医科大学で行われた後ろ向き調査研究¹⁻⁴⁾から、先進医療B⁴⁾、医師主導治験に至るまで、通算で101例分のデータを管理・解析し、規制当局対応の支援を行うなど、本製品の開発をサポートしてきた。また、当機構の再生医療開発室が本製品の製造を担当している。

- 1) Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M and Kinoshita S. Visual improvement after cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Ophthalmology*. 2013;120:193-200.
- 2) Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Kaneda H, Fukushima M and Kinoshita S. Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:e447-53.
- 3) Komai S, Inatomi T, Nakamura T, Ueta M, Horiguchi G, Teramukai S, Kimura Y, Kagimura T, Fukushima M, Kinoshita S and Sotozono C. Long-term outcome of cultivated oral mucosal epithelial transplantation for fornix reconstruction in chronic cicatrizing diseases. *Br J Ophthalmol*. 2021.
- 4) 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 and 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.

治験以外の臨床研究においては、学会・研究会および製薬企業と連携し、将来の薬事承認申請や再審査などでのデータ活用を念頭に入れた新たな疾患レジストリの構築や、企業が実施する製造販売後調査と連携した医師主導臨床研究の立ち上げに取り組んだ。また、大規模な臨床研究の効率的な実施のため、研究事務局機能の強化・システム開発²⁾に取り組んでいる。

TRIでは、引き続き、グローバル開発や、リアルワールドデータ活用などで多様化する臨床研究の手法に対応し、研究者のニーズに寄り添ったサービスを提供できるよう取り組んでいく。

- 1) 関哲郎、宮田まゆみ、萩森奈央子、赤井奈都、藤田靖之、西村秀雄、陶亨羽、劉苗苗、川本篤彦「海外アカデミア発の新型コロナワクチンの治験を本邦で開始するまでにAROが経験した課題およびその意義について」日本臨床試験学会 第13回学術集会総会(2022年2月4-5日、ハイブリッド開催・口演・優秀演題・特別賞)
- 2) 原田智佳子、塩屋勝大、佐々木玄磨、中川智史、湯浅圭介、河岸美奈、奥田章雄、佐野夕子、西正統、中川聡史、川本篤彦「新倫理指針における一括申請、施設契約の効率化の提案」日本臨床試験学会第13回学術集会総会(2022年2月4-5日、ハイブリッド開催・ポスター)

することで異常な角結膜を再建し、目の表面を正常に近い状態に導くことが期待できる。羊膜は、妊婦の子宮内にある胎盤の一部で、胎児を包み羊水を保持している薄い膜であり、拒絶反応が起こりにくく炎症を抑制する性質があることが知られており、再生医療分野での新しい素材として応用が期待されている。また、口腔粘膜を用いることで、両目の幹細胞が傷ついた患者も治療の対象になる。

^{*}膜上皮幹細胞疲労症:黒目を覆っている角膜上皮の幹細胞が障害を受けたために、新たな角膜上皮が供給されず、角膜が結膜組織で覆われることにより視力が著しく低下する疾患である。本製品は、特に従来型の角膜移植の適応外であり、治療方法のない重症の難治性眼表面疾患(スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡、重症熱・化学外傷等)の患者への新たな治療選択として期待されている。

■ 達成した成果

2022年1月、再生医療ベンチャー企業であるひろさきI株式会社は、角膜上皮幹細胞疲労症における眼表面の癒着軽減を目的とした再生医療等製品として製造販売承認を取得するに至った。

^{*}「サクラシー」はひろさきI株式会社の登録商標です。

TRIの活動と実績

4-2 難治性骨折(偽関節)を対象とした「骨・血管再生療法」の開発

■ 背景

骨折は、多くの場合、整復手術と強固な固定を行うことで骨癒合が得られて治癒する。しかし、骨折全体の5-10%は、治療後に長期間を経過しても骨癒合が得られず、難治性骨折に陥る。難治性骨折に対して、不足している固定性を改善する手術や、それに加えて骨欠損の補填、あるいは自家骨移植が行われている。しかし、これらの手術によっても

全例で骨癒合が得られるわけではなく、骨癒合までに長期間を要することもあることから、QOLが著しく低下するだけでなく、社会的損失も甚大なものとなる。そのため、難治性骨折を治癒に導き、さらに骨癒合までの期間を短縮できる新しい骨折治癒促進治療の開発が期待されている。

■ TRIの支援

TRIでは、国立大学法人神戸大学(以下、神戸大学という。)医学部整形外科と共同研究を行い、難治性骨折(偽関節)患者に対する新規再生医療技術として、自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生治療の開発を進めた。

2009年より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医学部附属病院において、全7例の難治性骨折患者に同再生治療を実施したところ、平均16週後という早期において骨癒合が得られた¹⁾。

上記の臨床研究に引き続き、TRIと神戸大学は、共同で医師主導治療を計画立案し、2016年より神戸大学医学部附属病院、先端医療センター病院(後に神戸市立医療センター中央市民病院が継承)を中心とした7機関で多施設共同治験を行った。

なお、本再生治療は、厚生労働省による先駆け審査指定品目に指定され、革新的医療として大きな期待を集めている。

■ 達成した成果

2016年より薬事承認申請を目標とした医師主導治験を25例の難治性骨折患者を対象に実施した。全症例で骨癒合が得られ、安全性において問題となる事象はなかった。主要評価項目の脛骨骨幹部難治性骨折への治療介入後骨癒合までの期間は、CD34陽性細胞移植群の方が既存治療群よりも有意に短くなった²⁾。臨床で実用可能な骨癒合促進治療が少ない現状、この新しい再生医療の実用化への期待は大きい。

- 1) 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: 128-134.
- 2) 医師主導治験(治験実施計画書番号:TRIORTHO1419)総括報告書

4-3 海外アカデミア発の新型コロナワクチン開発

■ 背景

2020年初頭に発生した新型コロナウイルス感染症は未だ収束に至っていない。TRIは、発生直後から「新型コロナウイルス感染症特設ページ」を開設するなど、未知の感染症に対する情報発信を積極的に行ってきた。また、以前より学術的な交流があった四川大学(中国)と同

大学発のベンチャー企業が開発した新型コロナワクチンの日本での臨床開発を支援し、我が国での薬事承認を目指した国内治験(第I/II相試験)を開始した。

■ TRIの支援

中国アカデミア発の新型コロナワクチンの日本での臨床開発の過程で、日中間での①言語の壁、②薬事規制要求水準の違い、③医薬品開発基準の違い、④異なる商習慣、への対応などの困難を極める課題に直面したが、TRIの強みである科学的、医学的支援、および多角的な視点と、日本語が堪能な現地の開発支援企業(思尼特生物科技有限公司)との連携を通じ、中国開発者側と情報共有や意見交換を行うことで開発を円滑に進めた。

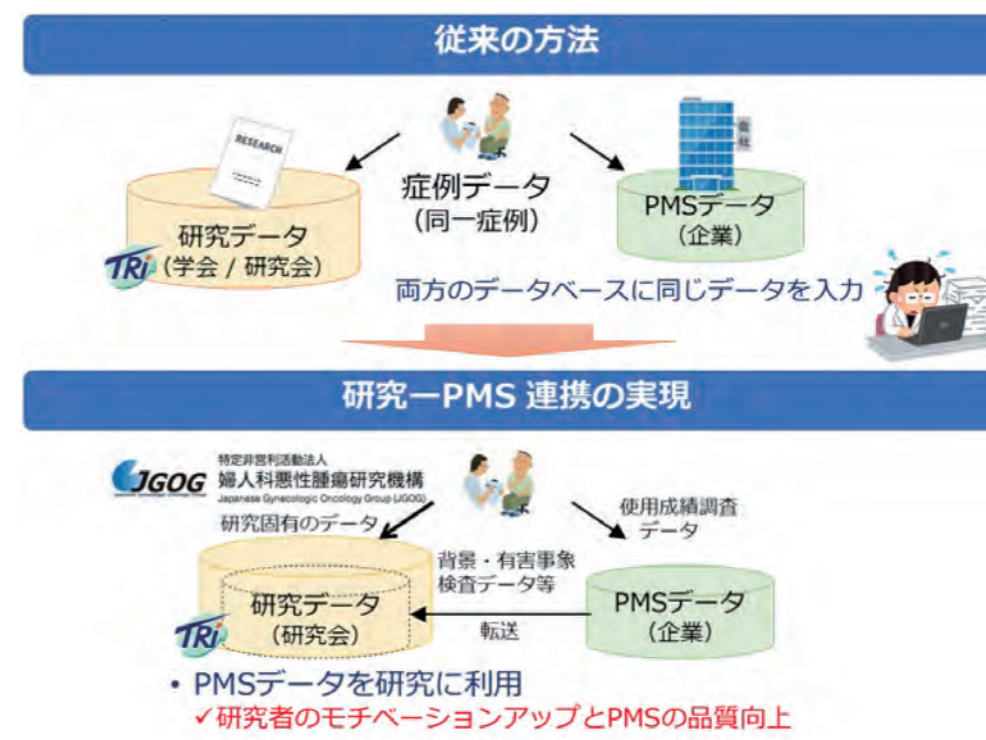
■ 達成した成果

本ワクチン開発中に発生した様々な課題を克服し、ワクチン未接種の被験者を対象とした国内治験(第I/II相試験)を2021年8月に開始し、2022年1月に承認申請に必要な被験者数を確保するに至った。今後は、予定通りに治験を終了させ、本ワクチンの実用化へ向けた臨床データを構築する予定である。

4-4 医師主導臨床研究と製造販売後調査(PMS)のデータ連携

近年のリアルワールドデータ活用の流れの中、TRIでは、学会・研究会、製薬企業などと連携し、医師主導臨床研究と、PMSのデータ連携に取り組んでいる。製薬企業、医療機器メーカーには、薬機法に基づき、新医薬品および新医療機器の製造販売承認取得後にPMSの実施が義務付けられている。一方、新医薬品等を受け入れる臨床医には、新医薬品の実臨床での特性を確認する臨床研究、観察研究実施のモチベーションがあるが、薬機法下で再審査目的のために実施されるPMSと医師の観察研究はその目的が異なるために、求める観察期間や検査項目などに差異が存在し、企業と臨床医の両者が満足するPMSの実現は難しい。場合によっては、企業の実施するPMSと研究者が実施する観察研究の2つの研究が同時に実施され、同じデータをPMSと観察研究の2つのデータベースに入力することもあった。

TRIでは、特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍研究機構(以下、婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)という。)と協力して製薬企業と交渉し、製薬企業が実施するPMSから研究者が実施する観察研究に、データを随時転送するシステムを確立した。これにより、研究者はPMSに一度入力した患者背景情報、治療情報、検査データ、有害事象などのデータを、観察研究のデータベースに再度入力する必要がなくなり、入力作業の省力化が得られている。また製薬企業にとっても、PMSに参加する医師のモチベーションが上がることで、症例登録の円滑化や、PMSデータの正確性の向上、研究者への問合せの減少、問合せへの回答期間の短縮が期待される。

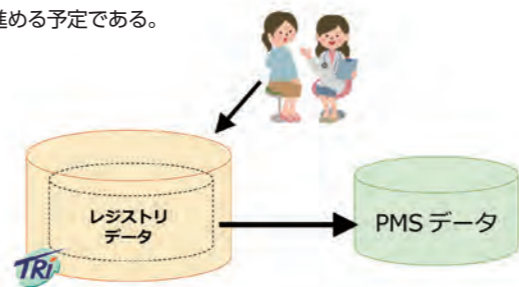


※TRIのロゴは、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構の登録商標です。

TRIの活動と実績

もう一つの事例として、希少疾患のPMSに、学会が主導して作成した疾患レジストリを活用する取り組みがある。このスキームでは、研究者にとって疾患レジストリデータベースの構築・維持に必要な資金を製薬企業などから獲得する可能性が広がるとともに、製薬企業にとって新医薬品などの上市後速やかに、希少疾患の患者をPMSに組み込むことができるメリットが期待される。TRIでは、本年度、日本小児腎臓病学会と協働して新たに開始したアルポート症候群の疾患レジストリの構築にあたって、アルポート症候群を適応症とする新医薬品を開発している企業の要望により、研究者と共に疾患レジストリのPMSへの活用の

検討を進め、PMDA相談などを実施した。2022年度も引き続き、疾患レジストリデータのリアルワールドデータの利活用に向けた体制整備を進める予定である。



※TRI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。

4-5 神戸市の日本初ヘルスケアデータ連携システムの活用

神戸市では、科学的根拠に基づく保健事業の推進による市民サービスの向上を目指し、医療・介護のレセプトデータや健診データなどを連結・匿名化した「ヘルスケアデータ連携システム」を新たに整備し、2020年11月より運用を開始している。本システムは、国民健康保険、後期高齢者医療・生活保護医療の受給者におけるレセプトデータ、健診データ、介護レセプトデータ、介護認定調査票、予防接種データなど、市民約60万人分の公的データが、個人単位で連結された状態で格納

されている(図1)。このヘルスケア連携データは、研究目的であれば、学術機関に限定して無償で利用可能である(図2)。TRIでは、将来的な神戸市との連携を視野に「ヘルスケアデータ連携システム」を活用した臨床研究を開始している。

今後も神戸市のビッグデータを用いて公益性の高い研究を実施し、結果から得られる新しい知見を保健事業に反映させることを目指して、研究を進めてゆく予定である。

図1
ヘルスケアデータ連携システム概要

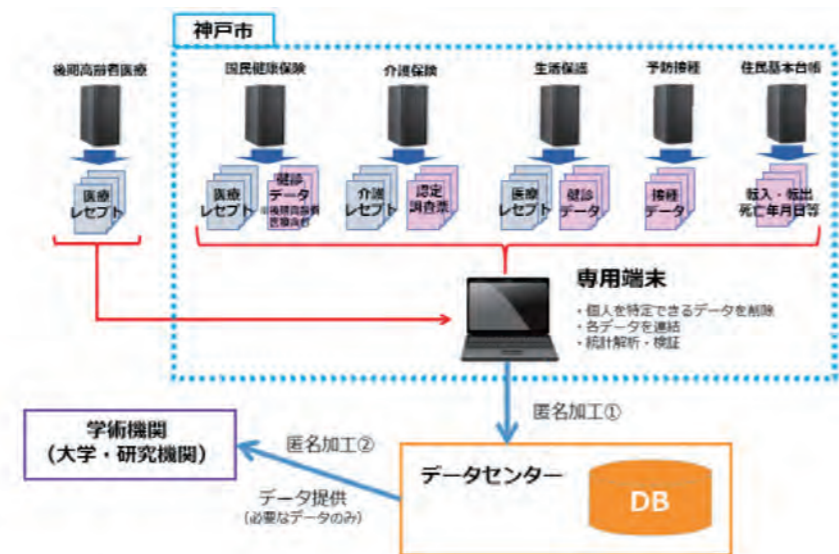
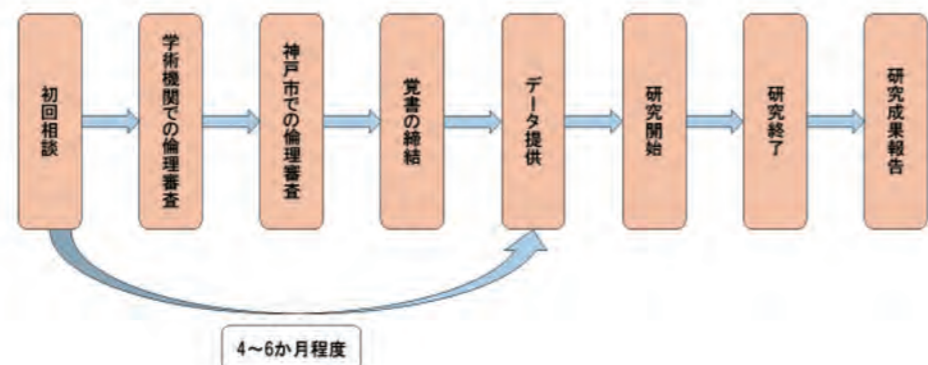


図2
ヘルスケアデータ連携システム利用手順



4-6 高用量E0302(メコバラミン)の筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する第Ⅲ相試験 —医師主導治験—

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位および下位運動ニューロンの障害により進行性に骨格筋力が低下して種々の症状を呈し、呼吸機能を含む自発的な運動機能を完全に喪失するまで進展する原因不明の難治性神経変性疾患である。通常、呼吸障害または重度の嚥下障害により、発症後3~6年以内に死に至る疾患であり、治療法は未だ確立されていない。これまで多くの薬剤がALS患者を対象に臨床試験で評価されてきたが、リルズールとエダラボンを除き、いずれも承認には至っておらず、より生存期間を延長する、または臨床症状を改善する薬剤の開発が期待されている。

メコバラミンは活性型のビタミンB12であり、日本では末梢性神経障害および巨赤芽球性貧血の治療剤として1回0.5mgの適応用量で用いられている。一方、高用量のメコバラミンは、神経変性に対して保護作用を示す可能性がin vitroおよびin vivoで示唆されていた。高用量のメコバラミンはALSの治療に有用となる可能性があり、第I相試験で安全性および薬物動態の結果が良好であったことから、日本人ALS患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験(E0302-J081-761)がエーザイ株式会社により実施された。本試験の結果では、有効性の主要評価項目(観察期終了時から治療期16週目までのALSFRS-R合計点数の変化量)において、メコバラミン25mg群および50mg群ではプラセボ群を上回る傾向は認められたものの、優越性を示すことができなかった。そのため、エーザイ株式会社で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験成績の部分集団解析結果に基づいて、観察期間開始時において発症後1年以内であり、かつ観察期間(12週間)中にALSFRS-R合計点数が1-2点低下したALS患者を対象に、割付日から治療期16週目までのALSFRS-Rの合計点数の変

化量を主要評価項目として、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験が医師主導治験として実施された。TRIは、この医師主導治験にデータマネージャー、統計解析責任者などのデータセンターとして参加した。

130名の本邦ALS患者が登録され、プラセボ群(65例)とメコバラミン群(65例)にランダムに割り付けられた。主要評価項目の16週目のALSFRS-R合計点数は、プラセボ群で4.6±0.6(最小二乗平均±SE)、メコバラミン群で2.7±0.6の低下を認め、群間に有意差が認められ(p=0.012)、メコバラミン投与は、ALSFRS-R合計点数の減少をプラセボに比べて統計的に有意に抑制した(図1)。

この結果を受け、エーザイ株式会社は、メコバラミンの適応症拡大に向けて申請準備を進めている。なお、本試験は16週の二重盲検期以後、希望するすべての患者にメコバラミンの投与を行う52週間の長期投与試験を継続研究として継続中であり、TRIは引き続きデータセンター業務を実施している。

Oki R, Izumi Y, Fujita K, Miyamoto R, Nodera H, Sato Y, Sakaguchi S, Nokihara H, Kanai K, Tsunemi T, Hattori N, Hatanaka Y, Sonoo M, Atsuta N, Sobue G, Shimizu T, Shibuya K, Ikeda K, Kano O, Nishinaka K, Kojima Y, Oda M, Komai K, Kikuchi H, Kohara N, Urushitani M, Nakayama Y, Ito H, Nagai M, Nishiyama K, Kuzume D, Shimohama S, Shimohata T, Abe K, Ishihara T, Onodera O, Iose S, Araki N, Morita M, Noda K, Toda T, Maruyama H, Furuya H, Teramukai S, Kagimura T, Noma K, Yanagawa H, Kuwabara S, Kaji R, Japan Early-Stage Trial of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin for ALS (JETALS) Collaborators. Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* (Accepted: 2022)

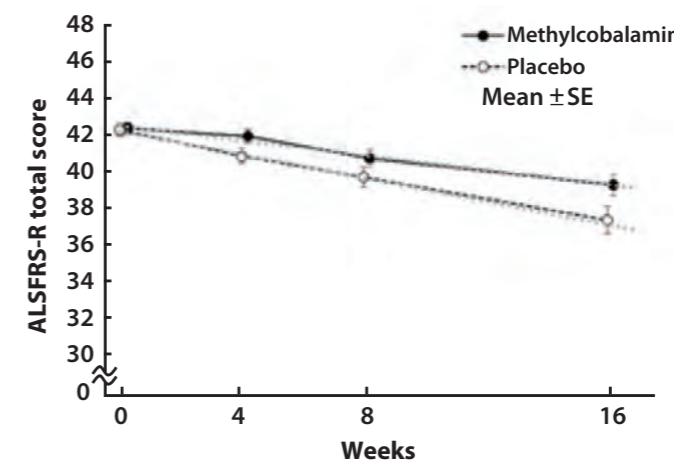


図1 治療開始16週までのALSFRS-R 合計点数の推移と推定された減少直線

TRIの活動と実績

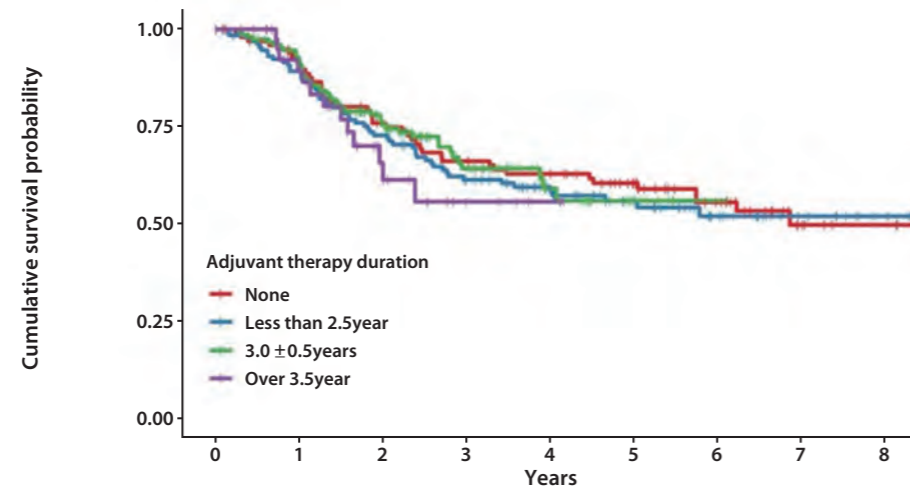
4-7 ハイリスク消化管間質腫瘍(GIST)に対する完全切除後の治療に関する研究

消化管間質腫瘍(GIST : Gastrointestinal Stromal Tumor)は、胃や腸の消化管壁の粘膜下にある未熟な間葉系細胞に由来する肉腫の一種で、人口10万人当り、1-2人が発症する、稀な腫瘍である。治療法としては、切除可能な場合は、手術が第一選択となり、その後長期に渡るイマチニブの治療が求められるが、適切な術後イマチニブ期間については明確なエビデンスはなかった。本研究では、初発GISTに対して治癒切除を行った患者のうち、modified-Fletcher分類(Joensuu)に基づいてHigh riskと判定された患者を登録し、術後アジュバント治療の実態と予後を調査し、イマチニブの適切な治療期間を探索した観察研究である。TRIは本研究において、主任研究者の西田俊朗先生(国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院)と協力し、プロトコルの立案から試験終了まで、研究事務局、データマネジメント、統計解析責任者などのデータセンターとして参加した。

本研究は、2012年12月より3年間の登録で国内128施設から541例のハイリスクGIST患者が登録され、その後5年間の観察が行われた。術後アジュバント治療期間3年群と3年以上の長期治療群において

術後3年以上の無再発生存期間(RFS:Recurrence-free survival)を比較したところ、調整HR 0.56(95%信頼区間 0.39~0.78, p<0.001)となり、術後3年以上の長期のイマチニブの再発予防に対する有効性が示された。さらに、術後イマチニブ治療期間別の術後イマチニブ治療中止後のRFS期間を比較すると、術後アジュバント治療期間によらず、アジュバント治療中止後の再発率は変わらないことが示された(図1)。

Nishida T, Sato S, Ozaka M, Nakahara Y, Komatsu Y, Kondo M, Cho H, Hirota S, Kagimura T, Kurokawa Y, Kitagawa Y. STAR ReGISTry Investigators. Long-term Adjuvant Therapy for High-risk Gastrointestinal Stromal Tumors in the Real World. *Gastric Cancer*. (Received: 2022)
※ Accepted: 2022 May 17



	None	100	86	70	61	57	44	29	12	8
Less than 2.5year	134	115	93	71	53	35	21	10	4	4
3.0 ± 0.5years	153	132	86	45	19	8	1	0	0	0
Over 3.5year	45	32	14	5	2	0	0	0	0	0

図1 術後イマチニブ治療中止後の治療期間別 無再発生存期間(RFS:Recurrence-free survival)

3 データ標準に関する取り組み

世界最大の医療ビッグデータ分析コミュニティOHDSI (オデッセイ) との連携

健康・医療データの研究開発における利活用を推進するためにはデータの標準化が重要であり、その概念や標準データモデルを日本に普及し、国際協調することが不可欠である。TRIでは、標準化された共通データモデルの普及に貢献する活動の一環として、世界最大の医療ビッグデータ分析コミュニティ OHDSI (Observational Health Data Sciences and Informatics) を紹介する「ヘルスケアデータ標準ポータル」(<https://www2.tri-kobe.org/healthcare-data-standards-portal/>) を公開した。OHDSIとは、ヘルスケアデータの大規模な分析を通じてその価値を引き出すためのオープンサイエンス

のコラボレーションプログラムであり、コミュニティが共同でより良い健康上の判断や医療を促進するエビデンスを生成し、健康・医療の改善につなげることを使命としている。本サイトでは、OHDSI Japan代表の平松達雄先生のご協力のもと、患者レジストリを含む観察研究における世界最大の国際ネットワークであるOHDSIとその共通データモデルであるOMOP CDM (Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model)、そしてOMOP CDMを利用したグローバルネットワーク研究を紹介する動画を公開している。



TRIの活動と実績

4 グローバル連携

1. Orphanet Japan活動報告

TRIは、2017年9月にアジアで初めてOrphanet (国際的希少疾患情報収集コンソーシアム)に加盟し、Orphanet Japanを設立した。希少疾患情報(原文は英語)の翻訳・公開や希少疾患関連情報(専門病院など)の登録を行っている。

希少疾患情報の翻訳においては、Orphanet Japanの設立以来、AMEDの研究開発プログラム未診断疾患イニシアチブ(IRUD)研究班と連携し、主としてIRUDの各疾患領域のチーフ・委員の先生方に監訳を依頼している。2021年には、新規に11件の疾患情報を翻訳・公開した。また、過去に翻訳した疾患のうち、4疾患について情報を更新し公開した。さらに、日本で新たに発見された1疾患について、日本の研究者グループと連携し、Orphanet疾患情報への登録を提案中である。これらの活動について、Orphanet参加加盟国(41カ国)が一堂に会するAnnual Meeting(10月)およびIRUD研究班会議(11月)で成果報告

を行った。

上記の活動以外にも、2020年度に続き、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)と連携し、希少疾患におけるELSI(Ethical, Legal and Social Issues)研究成果の情報発信の準備を進めている。また、Rare Disease Day in Japan 2022(2月)を後援し、希少・難治性疾患患者・家族と一般社会を繋ぐ活動に貢献した。さらに、製薬企業などを対象に、Orphanet Japanの活動について広報活動を行い、賛同を得た2社から協賛金を獲得した。

今後も、疾患情報の翻訳や希少疾患関連情報の登録を継続し、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も通じて、国内における存在価値を高めていく。



Orphanet Japan ウェブサイトイメージ

2. その他のグローバル研究支援

TRIでは、国内のみならず海外の研究者が実施する医療開発や国内外の研究者が連携して実施する医療開発に関しても研究相談などを受け付け、研究支援を行っている。2021年度の支援例として次の3件について新規支援を開始した。今後も、国内外の研究者などによるグローバルな医療開発に関わる支援を積極的に推進していく。

イギリス イギリスの難病患者団体が主催する国際レジストリ構築の支援、日本からの研究参加の推進

韓国 婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)が主催する医師主導臨床研究への韓国の医療機関の参加手続きの支援

ブータン 国内研究者による「ブータンにおける胃がん予防プロジェクト」の臨床試験プロトコル作成支援

5 神戸市立医療センター中央市民病院および機構内連携

■ 神戸市立医療センター中央市民病院における研究用データベースシステムの構築

神戸市立医療センター中央市民病院の診療で発生する多様なデータを研究に活用するため、電子カルテデータを基本として、他の診療データも統合した研究用データベースシステムを構築した。モデルケースとして2つの診療科における研究用データベースの構築を行っ

たが、この作業を通じて、データベース構築手順も確立したため、他の診療科へ拡大することも可能であり、今後も神戸市立医療センター中央市民病院の研究実施基盤整備を支援していきたい。

■ 機構センター間の連携

先端医療研究センター脳循環代謝研究部の田口明彦部長が実施した脳梗塞モデルマウスを用いた研究成果を基に、神戸市立医療センター中央市民病院において「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」が開始された(治験責任医師:坂井信幸筆頭副院長)。TRIは非臨床試験から医師主導治験の準備、実施において全面的に支援を行っている。

その他にも、先端医療研究センター免疫機構研究部の太田明夫部長が進めている免疫制御分子の研究における臨床試験に関する支援、神経変性疾患研究部の星美奈子部長が研究を進めているアルツハイマー病の治療や診断方法に関する開発支援を行っている。

当機構における最先端の医療研究開発成果の実用化に向けて、今後も支援を継続する予定である。

研究業績リスト(2021年度)

■論文等

No.	領域		Project Code	内容
	部位/診療科	疾患/症状		
1	消化管	大腸癌	TRICC1410	Shiozawa M, Ueno H, Shiomi A, Kim NK, Kim JC, Tsarkov P, Grützmann R, Dulskas A, Liang JT, Samalavičius 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). <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2021 Jan 1;51(1):145-155.
2	消化管	大腸癌	BRI CC 05-01	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). <i>Br J Cancer.</i> 2021 Mar;124(6):1088-1097
3	消化管	大腸癌	TRICC1414	Shinozaki K, Yamada T, Nasu J, Matsumoto T, Yuasa Y, Shiraishi 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 FOLFIRI plus bevacizumab as initial chemotherapy for patients with untreated metastatic colorectal cancer: TRICC1414 (BeTRI). <i>Int J Clin Oncol.</i> 2021 Feb;26(2):399-408.
4	肝胆臓	膵癌	TRI2102	Saito K, Sato Y, Nakatani E, Kaneda H, Yamamoto S, Miyachi Y, Itoh H. Statin exposure and pancreatic cancer incidence: A Japanese regional population-based cohort study, the Shizuoka Study. <i>Cancer Prev Res (Phila).</i> 2021 Sep;14(9):863-872.
5	呼吸器	非小細胞肺癌	TRI1846 (RELAY-Brain)	Kaneda H, Sawa K, Daga H, Okada A, Nakatani Y, Atagi S, Okishio K, Tani Y, Matsumoto Y, Ogawa K, Nakahama K, Izumi M, Mitsuka S, Kawaguchi T. Phase 1b study of ramucirumab in combination with erlotinib or osimertinib for untreated EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with asymptomatic brain metastases. <i>Invest New Drugs.</i> 2021 Dec;39(6):1598-1603
6	その他	COVID 19	自主研究	Zhou B, Kojima S, Kawamoto A, Fukushima M. COVID-19 pathogenesis, prognostic factors and treatment strategy: urgent recommendations. <i>J Med Virol.</i> 2021 May;93(5):2694-2704
7	循環器	脂質異常症、 虚血性心疾患	TRICVD0809	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). <i>J Atheroscler Thromb.</i> 2021 Feb 1;28(2):103-123.
8	泌尿・生殖器	腎性貧血を伴う腎疾患	TRIGU1318	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. <i>Clin Exp Nephrol.</i> 2021 Feb;25(2):110-119
9	その他	家族性地中海熱	—	Hagimori N, Koga T, Takemori S, Hosogaya N, Fukushima C, Yamamoto H, Kawakami A, the FMF Project Team. Successful Strategies to Recruit Patients with Familial Mediterranean Fever for a Multicenter Clinical Trial. <i>Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.</i> 2021; 52. 1: 3-7
10	脳・神経・精神	—	—	Tago M, Katsuki NE, Yaita S, Nakatani E, Yamashita S, Oda Y, Yamashita SI. High inter-rater reliability of Japanese bedriddenness ranks and cognitive function scores: a hospital-based prospective observational study. <i>BMC Geriatr.</i> 2021 Mar 9;21(1):168.
11	脳・神経・精神	脳卒中、リハビリ	TRIORTHO1523	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. <i>Clin Rehabil.</i> 2021 Mar;35(3):367-377.

No.	領域		Project Code	内容
	部位/診療科	疾患/症状		
12	耳鼻咽喉	鼓膜損傷、鼓膜再生	TRIENT1328	Kanemaru SI, Kanai R, Omori K, Yamamoto N, Okano T, Kishimoto I, Ogawa K, Kanzaki S, Fujioka M, Oishi N, Naito Y, Kakehata S, Nakamura H, Yamada S, Omae K, Kawamoto A, Fukushima M. Multicenter phase III trial of regenerative treatment for chronic tympanic membrane perforation. <i>Auris Nasus Larynx.</i> 2021 Dec;48(6):1054-1060
13	脳・神経・精神	慢性不眠症	TRIPSYCHI1407	Narisawa H, Inoue Y, Kobayashi M, Okajima I, Kikuchi T, Kagimura T, Matsui K, Inada K, Mishima K. Development and validation of the Benzodiazepine Hypnotics Withdrawal Symptom Scale (BHWSS) based on item response theory. <i>Psychiatry Res.</i> 2021 Jun;300:113900.
14	泌尿・生殖器	慢性腎疾患、透析	TRIGU1111	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 . <i>JAMA.</i> 2021 May 18;325(19):1946-1954
15	循環器	脂質異常症、 冠動脈疾患	TRICVD0809	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 Probuco Trials for the Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Events: PROSPECTIVE and IMPACT. <i>J Atheroscler Thromb.</i> 2021 Apr 18. doi: 10.5551/jat.62821. Online ahead of print.
16	眼科	角膜疾患、結膜疾患、 Stevens-Johnson症候群、SJS、中毒性表皮壊死融解症、TEN	—	Komai S, Inatomi T, Nakamura T, Ueta M, Horiguchi G, Teramukai S, Kimura Y, Kagimura T, Fukushima M, Kinoshita S, Sotozono C. Long-term outcome of cultivated oral mucosal epithelial transplantation for fornix reconstruction in chronic cicatrizing diseases. <i>Br J Ophthalmol.</i> 2021 May 18;bjophthalmol-2020-318547
17	その他	COVID 19	自主研究	Bouayed J, Hefeng FQ, Desai MS, Zhou B, Rashi T, Soulimani R, Bohn T. Anti-pandemic lessons and altruistic behavior from major world religions at the time of COVID-19. <i>Brain Behav Immun.</i> 2021 Jul;95:4-6
18	その他	—	—	Hagimori M, Karimine Y, Mizuyama N, Hara F, Fujino T, Saji H, Mukai T. Selective Cadmium Fluorescence Probe Based on Bis-heterocyclic Molecule and its Imaging in Cells. <i>J Fluoresc.</i> 2021, 31:1161-1167
19	脳・神経・精神	神戸プロジェクト、 認知症	TRIAD1639 TRIAD1640 TRIAD1641 TRIAD1642	Nagai Y, Kojima S, Kowa H, Yamamoto Y, Kajita H, Osaki T, Kakei Y, Kothari KU, Kayano R. Kobe project for the exploration of newer strategies to reduce the social burden of dementia: a study protocol of cohort and intervention studies. <i>BMJ Open.</i> 2021 Jun 18;11(6):e050948
20	その他	脊髄虚血/再灌流障害	—	Nakai H, Fujita Y, Masuda S, Komatsu M, Tani A, Okita Y, Okada K and Kawamoto A. Intravenous injection of adult human bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates spinal cord ischemia/reperfusion injury in a murine aortic arch crossclamping model. <i>JTCVS Open.</i> 2021 Sep;7:23-40
21	その他	難治性創傷治療	—	Matsuda T, Ohura N, Mineta K, Ho M, Kaku I, Ishii K, Inoue M, Ichioka S, Tanaka R, Kawamoto A, Terashi H, Kishi K, Kobayashi Y; Guidance Development Committee for Clinical Trial Protocols for Chronic Wound Treatment Medical Devices. Hard-to-heal wound treatment medical devices: clinical trial protocol in Japan. <i>J Wound Care.</i> 2021 Aug 2;30(8):666-676
22	その他	—	—	Sato Y, Iwai R, Fukushima M, Nakayama Y. Involvement of somatic stem cells in encapsulation of foreign-body reaction in canine subcutaneous Biotube tissue formation. <i>J Biosci Bioeng.</i> 2021 Nov;132(5):524-530.
23	脳・神経・精神	アルツハイマー病	—	Pannee J, Shaw LM, Korecka M, Waligorska T, Teunissen CE, Stoops E, Vanderstichele HMJ, Mauroo K, Verberk IMW, Keshavan A, Pesini P, Sarasa L, Pascual-Lucas M, Fandos N, Allué JA, Portelius E, Andreasson U, Yoda R, Nakamura A, Kaneko N, Yang SY, Liu HC, Palme S, Bittner T, Mawuenyega KG, Ovod V, Bollinger J, Bateman RJ, Li Y, Dage JL, Stomrud E, Hansson O, Schott JM, Blennow K, Zetterberg H. The global Alzheimer's Association round robin study on plasma amyloid β methods <i>Alzheimers Dement (Amst).</i> 2021 Oct 14;13(1):e12242

No.	領域		Project Code	内容
	部位/診療科	疾患/症状		
24	耳鼻咽喉	痙攣性発声障害	—	Sanuki T, Nishimura T, Aburada T, Fukushima M. Titanium bridge modification for type 2 thyroplasty to improve device mechanical & safety performance. <i>Auris Nasus Larynx</i> . (Accepted: 2021)
25	その他	—	—	Hagimori M, Mizuyama N, Nishimura Y, Hara F, Tanaka K, Tominaga Y. Stereoselective one-pot synthesis of multi-substituted (2Z,4E)-2,4-dienamides from ketene dithioacetal and their solid-state fluorescence. <i>Res Chem Intermed</i> . 2021; 47:4525-4536
26	眼科	角膜疾患、結膜疾患、Stevens-Johnson症候群、SJS、中毒性表皮壊死融解症、TEN	—	Kinoshita F, Yokota I, Mieno H, Ueta M, Bush J, Kinoshita S, Sueki H, Asada H, Morita E, Fukushima M, Sotozono C, Teramukai S, Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction. Multi-state model for predicting ocular progression in acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. <i>PLoS One</i> . 2021 Dec 23;16(12):e0260730
27	脳・神経・精神	水頭症	—	Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, Kawamura K, Akiba C, Kazui H, Mori E, Ishikawa M, SINPHONI-2 Investigators. Tap-test can predict cognitive improvement in patients with iNPH-Results from the multicenter prospective studies SINPHONI-1 &-2. <i>Front Neurol</i> . 2021 Nov 2;12:769216
28	竹森幸子, 福島千鶴, 金丸由美子, 中尾留美子, 萩森奈央子, 細萱直希, 山本弘史. 臨床研究における効率的なモニタリング実施のための, セントラルモニタリング定期報告書の活用 <i>長崎医学会雑誌</i> . 2021;95(4): 261-266			
29	金丸眞一. 鼓膜再生療法の保険適用への道(テーマ:リテンパ) <i>Otol Jpn</i> . 2021; 31(4):435-445			

2021年度 学会発表リスト

No.	発表内容
1	福井友章, 大江啓介, 安田義, 渡部欣忍, 田島吾郎, 土井田稔, 山本哲司, 川本篤彦, 黒田良祐 「自家CD34陽性細胞移植による難治性骨折治療-医師主導治験の報告-」 第21回日本再生医療学会総会(2022年3月17-19日、Web開催)
2	関哲郎, 宮田まゆみ, 萩森奈央子, 赤井奈都, 藤田靖之, 西村秀雄, 陶亭羽, 劉苗苗, 川本篤彦 「海外アカデミア発の新型コロナワクチンの治験を本邦で開始するまでにAROが経験した課題およびその意義について」 日本臨床試験学会 第13回学術集会総会、優秀演題・特別賞(2022年2月4-5日、ハイブリッド開催)
3	原田智佳子, 塩屋勝大, 佐々木玄磨, 中川智史, 湯浅圭介, 河野美奈, 奥田章雄, 佐野夕子, 西正統, 中川聡史, 川本篤彦 「新倫理指針における一括申請、施設契約の効率化の提案」 日本臨床試験学会第13回学術集会総会(2022年2月4-5日、ハイブリッド開催)
4	西正統, 松本英里子, 佐野夕子, 原田智佳子, 中川聡史, 川本篤彦 「臨床研究法・新指針下における共通のICFの使用実態～スタディマネジャーの視点から～」 日本臨床試験学会第13回学術集会総会(2022年2月4-5日、ハイブリッド開催)
5	中川聡史, 古和久朋, 寛康正, 鍵村達夫, 永井洋士 「軽度認知障害に対する非薬物療法の有効性の検討におけるベイズ流アプローチの適用可能性」 日本臨床試験学会第13回学術集会総会(2022年2月4-5日、ハイブリッド開催)
6	河野健一, 貴傳名亮太, 細川邦子, 小川良太, 吉村一榮, 宇野恵美子, 中川智史, 東出智嗣, 岡田悠, 鍵村達夫, 川本篤彦 「アカデミアのクリニカルデータマネジャー(CDM)に求められるデータサイエンススキル」 日本臨床試験学会第13回学術集会総会(2022年2月4-5日、ハイブリッド開催)
7	川本篤彦, 湯浅圭介, 木村泰子, 藤村麻衣, 松本英里子 「国際連携 Orphanet Japan」 2021年度 IRUD班会議プログラム(2021年12月16日、WEB開催)
8	河野健一 「認定CRC制度の現状と課題-新たな取り組みへの期待」 シンポジウム、第42回日本臨床薬理学会学術総会(2021年12月9-11日、WEB開催)
9	川本篤彦 「CD34陽性細胞移植による血管再生治療」 パネルディスカッション、第62回日本脈管学会総会(2021年10月14-16日、ハイブリッド開催)
10	萩森奈央子, 笠原悟, 狭間恭子, 藤田靖之, 赤井奈都, 棚橋有香, 義平祥菜, 熊谷佐知子, 坂井信幸, 川本篤彦 「医師主導医療機器治験における臨床試験チームによる盲検性確保のマニュアル作成」 第21回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2021in横浜(2021年10月2日、WEB開催)
11	狭間恭子, 萩森奈央子, 笠原悟, 藤田靖之, 川本篤彦 「医師主導治験における外部検査機関検査データの信頼性担保について」 ARO協議会第8回学術集会(2021年9月10-11日、WEB開催)

産業財産権(特許等の出願・取得状況)

No.	登録
1	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:日本6872201(登録日:2021年4月21日)
2	発明の名称:認知症介護負担度判定装置、認知症介護負担度判定方法、認知症介護負担度判定プログラム、認知症治療効果判定装置、認知症治療効果判定方法、及び認知症治療効果判定プログラム 登録番号:韓国10-2294255(登録日:2021年8月20日)
3	発明の名称:新規プリオノイド病用治療薬 登録番号:欧州3560505(登録日2021年10月13日)
4	発明の名称:椎間板変性の治療剤および椎間板細胞培養材 登録番号:日本6984829(登録日:2021年11月29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)

野平 隼人 (派遣)

小林 悠香 (派遣)

光定 雄介 (民間)

田中 修二 (民間)

小林 未歩 (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、国立大学法人弘前大学医学部附属病院を中心に検証的企業治験を実施し、ほぼ終了した。角結膜再生製品は京都府立医科大学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・終了した。その後、製造販売業者により本品の製造販売承認申請が行われた。

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の細胞培養加工施設(CPC)において、我々が治験製品を製造している。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17例、2021年度は1例のIK-01製造を実施し(主試験は12例実施)、主試験(標準治療との比較試験)は全23例組み入れを完了した。また、製造販売予定企業が変形性膝関節症(OA)に対する探索的治験についてPMDA審査部と合意に達し、実施を予定している。さらに、本品製造販売承認申請のための品質データ取得を進め、申請資料作成を開始した。

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」の製造販売承認申請対応とGCTP調査対応

角膜再生医療製品(TR9)については、医師主導治験における全7例の製造・移植、および治療と経過観察を実施・終了した。また、希少疾病用再生医療等製品に指定された(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、我々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、施設のハードおよびソフトに関するGCTP(再生医療GMP)対応を進めた。また、製造販売業者による本品製造販売承認申請資料として、製品に関する製造・品質、安定性、非臨床安全性、非臨床有効性の資料を作成した。その結果、製造販売業者により、製造販売承認申請が行われた(2021年3月31日)。

我々は本品受託製造のため、2020年度末に製造業申請を行った(2021年3月22日)。製造業申請に関しては、PMDA品質管理部による実地調査が実施され(7月2日)、特に問題無く終了した。その結果、近畿厚生局から製造業許可書を入手した(8月23日付)。

承認申請資料に関しては、製品関連資料を我々が作成したため、申請資料としての信頼性適合性調査がPMDA品質管理部により実

施された。適合性書面調査は、根拠資料(製造・品質データの記録書・報告書など)に関して実施され(8月6日)、特に問題無く終了した(10月21日付適合)。

申請資料の内容に関しては、主要な照会事項を4月27日に入手し、回答提出後に初回面談が5月21日に実施された。その後、申請資料に対するPMDA審査部からの多数の追加照会事項に対して、回答作成などの対応を行った。また、照会事項対応過程において、京都府立医科大学との共同研究である本品製造コールドラン(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)の実施を含めて、プロセスバリデーションおよび試験検査(マイコプラズマ否定試験、抗生物質効力確認試験など)の分析法バリデーションなどを実施し、新規データを追加することで申請資料と承認申請書改訂を行った。

製造所のGCTP(再生医療GMP)調査に関しては、事前提出資料(製造・品質データの記録書・報告書など)に加えて、多数の手順書などを提出した後、10月13~15日に実地調査(PMDA品質管理部2名、審査部1名)が実施された。多数の軽度指摘事項に加えて中程度の指摘事項があり、PMDA品質管理部とのウェブ会議と並行して、資料(改善計画書&報告書など)を提出し、さらに提出資料に対する照会事項への回答提出などを行った。審査終了までに対応

必要な主要な中程度指摘事項として、無菌操作プロセスシミュレーション試験の内容が不十分であったことから、改善した内容で複数回実施した。また、環境モニタリング調査の内容が不十分であったことから、環境調査目的のモニタリング調査を複数回実施した。その結果、要求基準に対応することができたため、GCTP調査は適合となった。その結果、12月6日に厚労省再生医療等製品部会において本品承認が承された。その後、本品製造販売承認申請が正式に承認された(2022年1月20日)。なお、GCTP調査時の指摘事項に対する対応(改善)については今後も継続する。



TR9(販売名サクラシー®)の移植概念図(製造販売業者の承認記者発表資料より)

研究業績リスト(2021年度)

■論文等

内容
A phase I/IIa clinical trial of third-generation autologous chondrocyte implantation (IK-01) for focal cartilage injury of the knee. Matsushita T et al. Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol. 2022; 28: 6-12. (Accepted,2022)

■臨床研究

内容
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(2016~2022年) 京都府立医科大学との共同研究

■TR9製造販売承認申請関連

内容
再生医療等製品製造業許可 2021年8月23日 製造所: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
再生医療等製品適合性書面調査 適合 2021年10月21日
再生医療等製品製造所GCTP調査 適合 2021年12月17日
再生医療等製品適合性調査(製造販売業者) 適合 2021年12月21日
製造販売承認申請(製造販売業者) 承認取得 2022年1月20日

■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(2015~2022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(2016~2022年)

事業内容および業績

3. 研究内容および業績

1. 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。有効性評価としては、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、癒着防止効果を確認した。

臨床開発のための基礎データが取得できたため、2020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、2020年度は、感作性試験、急性毒性試験などを実施し、2021年度は遺伝毒性試験(染色体異常試験と復帰突然変異試験)を実施した。非臨床CROと研究計画を策定し、神戸市立医療センター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。

■臨床研究

内容

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
(2019～2022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および内容

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) 再生医療等製品の治験薬の受託製造 (CMO)
- 2) 細胞製造施設 (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)

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®」) の製造を2019年より受託しており、2020年11月からは神戸アイセンターCPCで市販製品を製造・出荷し、継続的に市場に供給している。



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)

また、遺伝子・細胞製剤の製造および品質検査の受託の拡充を図るため、新たな細胞製造施設を神戸医療イノベーションセンター (KCMi) の5階に整備した。2022年3月1日より稼働を開始し、複数社のパイプラインの準備を進めている。これまで、PIC/S GMPに準拠したCMO事業を展開してきたノウハウを活かし、治験薬の商用化を受託製造という形でサポートする体制を強化した。さらに、当該施設は、次世代型細胞製造システムの実証ラボも備えており、遺伝子・細胞製造業の産業化に向けた開発も加速させる。



神戸医療イノベーションセンター (KCMi)

2 細胞製造施設 (CPC) の維持管理業務

- 先端医療センター (IBRI) 4階およびKCMiのCPCエリア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)

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ぐ形で、国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)、公益財団法人京都大学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、国立大学法人東京医科歯科大学、学校法人慶應義塾大学 (以下、慶應義塾大学という。)、京都大学、国立研究開発法人理化学研究所 (以下、理化学研究所という。) 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、論文として取りまとめた。

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細胞を出発材料とした網膜色素細胞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)

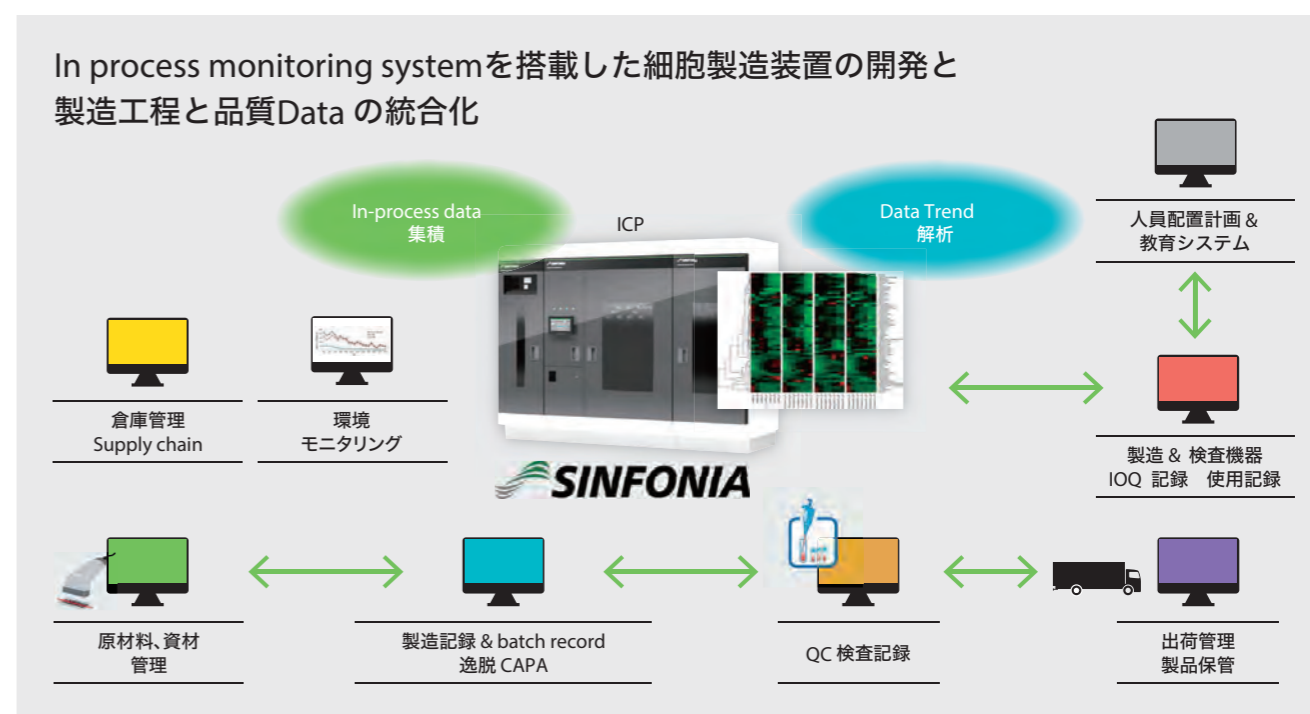
慶應義塾大学がAMEDの委託事業で実施している「脊髄再生治療に付随するリハビリテーション治療の構築に関する研究」の一部を分担 (再委託) した。亜急性期脊髄損傷治療の臨床試験に用いられるiPS細胞由来神経前駆細胞を免疫不全マウスに移植し、安全性 (造腫瘍性) 試験を実施した。

4 細胞培養・加工に関する共同研究・委託研究

2013年から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企業と共同で取り組んでいる。2021年9月には、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を開発し、販売が開始された。2022年度には、実機をUK Stem Cell Bank (英国) へ設置し、iPS細胞のバンク事業における実証・評価を予定している。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 (企業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専門家会議に参画、アカデミアCPCの課題についてコンサルテーション



センターの活動理念および内容

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化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。

1) *Scientific Reports* 8(1):241 (2018)

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

押し上げ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。

2) *Science Signaling* 12(587): eaaw3306 (2019)

図1

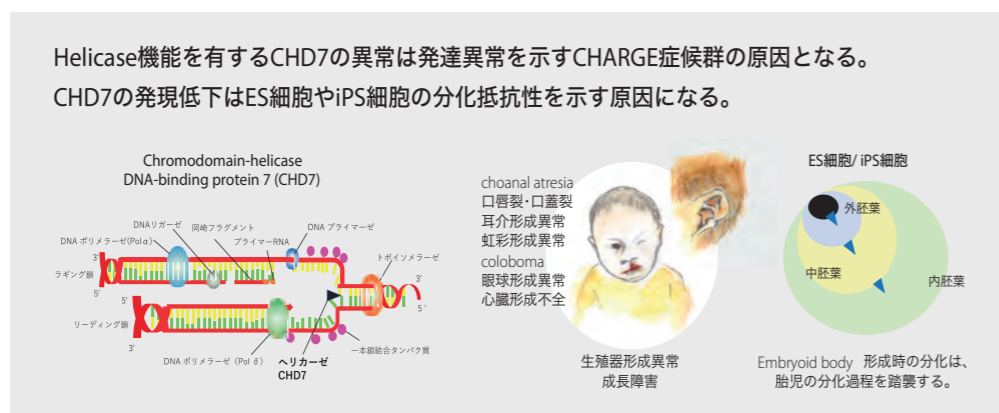


図2

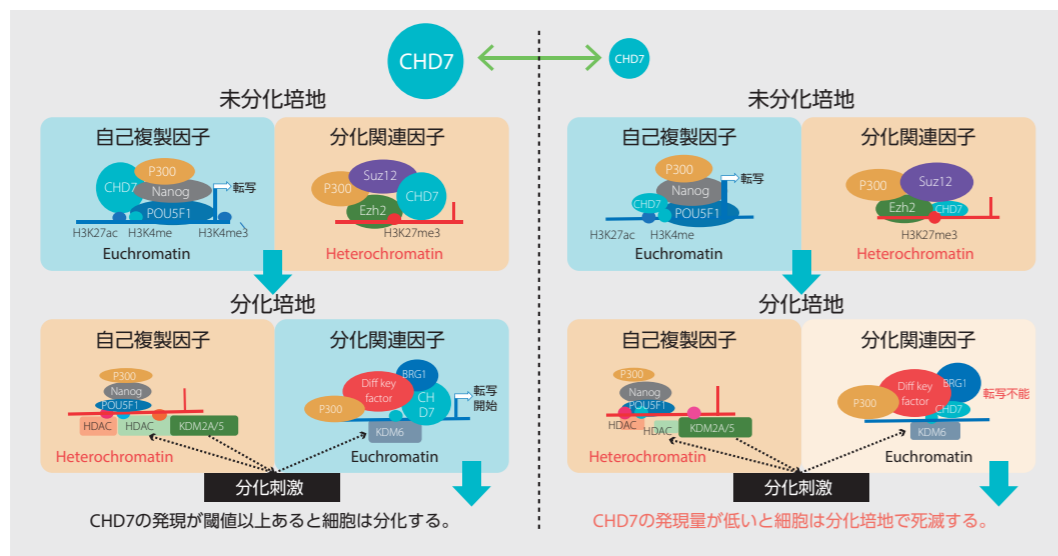
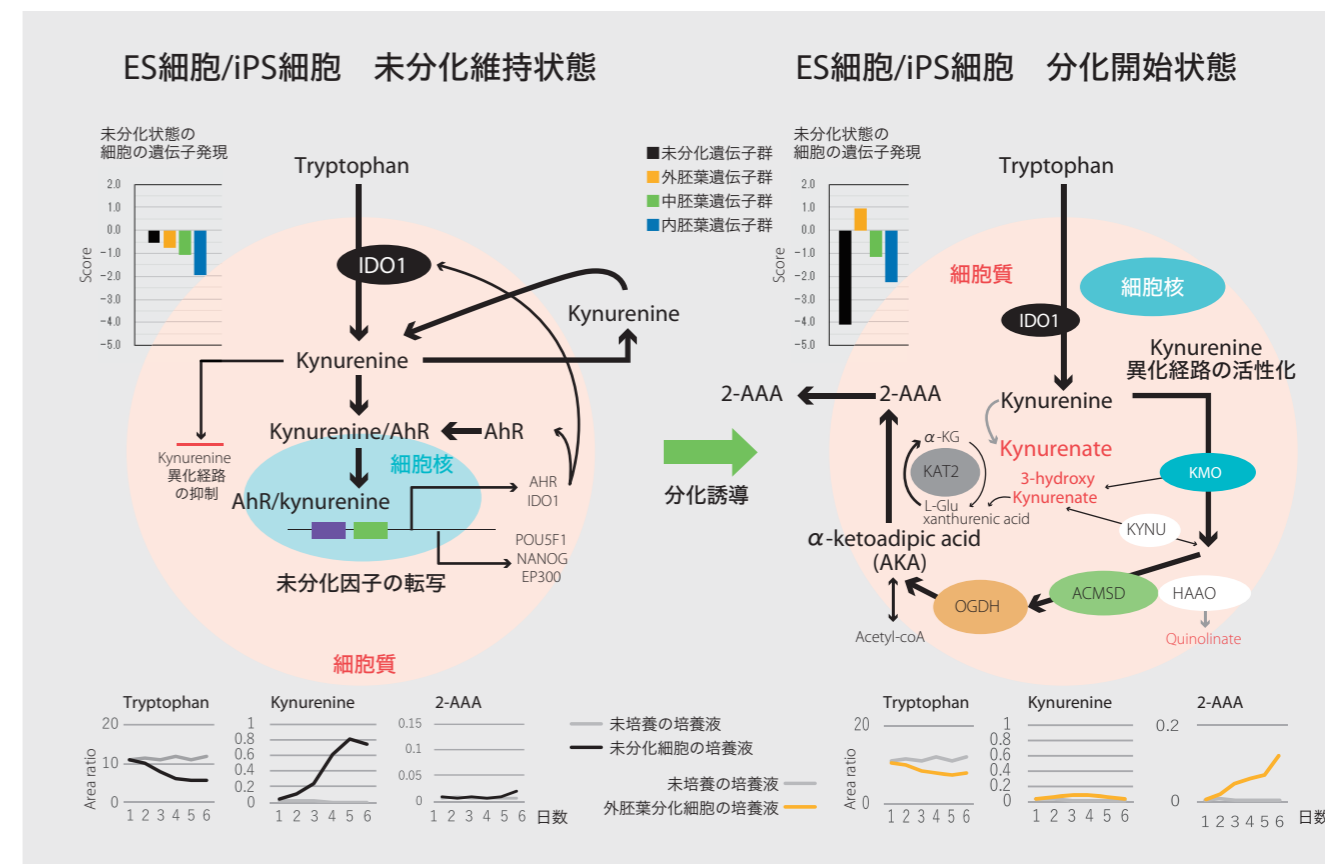


図3



研究業績リスト(2021年度)

■論文等

No.	内容
1	Yuji Yamashita, Tamio Sato, Kaori Noishiki, Kinji Kobayashi, Asako Uchiyama, Hiroyuki Izumi, Takashi Tamura, Masayuki Shikamura, Yu Oinishi, Miho Saito, Shin Kawamata. Data on long-term survival of the NOD/Shi-scid IL-2Rγnull (NOG) mouse in two facilities. <i>J Toxicol Sci.</i> 46:453-469(2021)
2	Keiko Sugai, Miho Sumida, Tomoko Shofuda, Ryo Yamaguchi, Takashi Tamura, Tsuneo Kohzaki, Takayuki Abe, Reo Shibata, Yasuhiro Kamata, Shuhei Ito, Toshiaki Okubo, Osahiko Tsuji, Satoshi Nori, Narihito Nagoshi, Shinya Yamanaka, Shin Kawamata, Yonehiro Kanemura, Masaya Nakamura, Hideyuki Okano. First-in-human clinical trial of transplantation of iPSC-derived NS/PCs in subacute complete spinal cord injury: Study protocol. <i>Regenerative Therapy.</i> 18:321-333(2021)
3	川真田伸 再生医療等安全性確保法の下で運営される特定細胞加工物製造施設の施設要件について <i>日本輸血細胞治療学会誌</i> 67:567-572(2021)

■学会発表等

No.	内容
1	Shin Kawamata, Automated in process monitoring that contributes to quality control of stem cell manufacturing, KSSCR 2021 Annual Meeting(2021年8月12~14日, WEB)
2	Shin Kawamata, Quality Control of iPSC as a Starting Material for Cell Therapy, Global Bio Conference(2021年9月13~15日, WEB)
3	Shin Kawamata, CQA of iPSC and MSC for cell therapy -proposal for the medical industry in Taiwan-, International Summit on Gene Nanotherapy and Regenerative Medicine(2021年12月11日, Taiwan, WEB)
4	川真田伸, 安全性確保法の下で運営される特定細胞加工物製造施設の施設要件について、第69回日本輸血・細胞治療学会学術総会(2021年6月4~6日 東京・WEB開催)
5	川真田伸, 細胞加工製品の品質および製造工程の管理における課題と将来の展望、第21回日本再生医療学会総会(2022年3月17~19日, WEB開催)、教育講演
6	川真田伸, QbDに学ぶ細胞培養プロセスの制御と管理、第21回日本再生医療学会総会(2022年3月17~19日, WEB開催)、シンポジウム
7	川真田伸, 培養上清解析による多能性幹細胞の分化状態の評価、第21回日本再生医療学会総会(2022年3月17~19日, WEB開催)、シンポジウム

■研究費の獲得状況

No.	内容
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拠」
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」



CCCD
CENTER FOR
CLUSTER
DEVELOPMENT AND
COORDINATION

Acting 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、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。

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つを事業の柱に位置付け、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. HBI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し、当機構との共同研究体制により、創薬の開発に必要な研究者、設備、臨床開発などの研究環境を一元的に提供している。

次世代医療開発センター（HBI）の開設にあわせて2021年度より名称を「創薬イノベーションプログラム」から「HBIイノベーションプログラム」に変更し、プログラムを次の2プログラムへ再構築して進捗管理を行った。

- ① 新規自己免疫疾患治療薬としてのPD-1 アゴニスト抗体の研究・開発
- ② 自己免疫疾患の新規診断法の研究・開発

その結果、①では、対象疾患の選定と治験準備に至り、②ではヒト患者サンプルの収集体制構築に至った。


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」を運営している。

2021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2022 in 日本橋」を政府による蔓延防止等重点措置を踏まえて、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2022 in 日本橋

[日 時] 2022年1月27日(木) 13:00~18:00
 [場 所] オンライン (Zoom Webinar)
 [参加人数] 885名



セミナー開催風景(画面)

プログラム	
基調講演	「幹細胞研究とその臨床応用/産業化への道筋」 スタンフォード大学(米国) 医学部 教授 中内 啓光 氏 (オンライン参加) 東京大学医科学研究所 特任教授
話題提供①	技術基盤の構築「遺伝子・細胞治療の現状と課題」 東京大学医科学研究所 遺伝子・細胞治療センター センター長・教授 岡田 尚巳 氏
話題提供②	製品開発の現場から「タカラバイオの遺伝子細胞治療製品開発に関して」 タカラバイオ株式会社 取締役専務執行役員 COO 峰野 純一 氏
話題提供③	製造の現場から「神戸医療産業都市の未来像～遺伝子細胞治療製品の製造を中心に～」 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 細胞療法研究開発センター センター長 川真田 伸

話題提供④ 海外事例紹介 (ビデオ講演)	[Platform approaches to increase the efficiency of gene therapy for rare diseases] [講演者] Philip J. Brooks, Ph.D. 氏 Deputy Director, Office of Rare Diseases Research National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) National Institutes of Health (NIH) [進行] IQVIAジャングループ チーフ・メディカル・オフィサー 品川 丈太郎 氏
話題提供⑤	行政の取組紹介「AMEDが支援する再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発と今後の展開」 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 再生・細胞医療・遺伝子治療事業部 部長 渡辺 泰司 氏
パネルディスカッション	「再生医療の第二世代 ～多様化するモダリティの突破口～」 [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

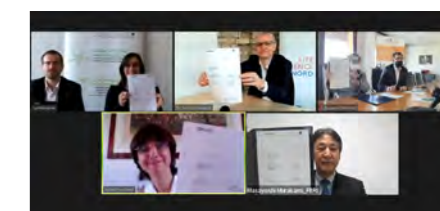
2 国際展開の推進

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ている。

2021年度は2020年度に引き続きドイツ南部の医療クラスタである「Medical Valley」や、ドイツ他EU企業を対象とした海外展開支援組織である「GEA」より、対日事業支援業務を有償受託するなど、海外クラスタと連携した国際展開相互支援事業に取り組んだ。

2022年3月には、欧州4か国(イタリア、ベルギー、ドイツ、フランス)の医療クラスタ連合(MAGIA)と、医療機器分野におけるメンバー企業の国際競争力強化を目的とした連携活動に関するMOUを締結した。



MOUオンライン調印式(2022年3月22日実施)

2. 進出企業等への国際展開支援

昨年度に引き続き「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を提供したほか、英語版Webサイト作成に関する相談会を開催し、参加企業に対して英語版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。

また、コロナ禍によりMedical Fair Thailandが開催中止となったことを受け、「タイ企業とのオンライン商談会」を企画実施し、進出企業などへマッチング機会を創出した。

さらには、細胞療法研究開発センターと協働して、アジア進出への足掛かりとするべく、台湾Century Biotech Development Corporationなどの支援機関との関係構築に努めた。



タイ企業とのオンライン商談会

3. 国際的プレゼンス向上に向けた情報発信の強化

海外の医療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（1回/月）、LinkedIn®（世界最大級のビジネス特化型SNS）などの媒体を活用し、定期的に情報発信を行った。



○「KBIC NEWSLETTER」の配信



○LinkedIn®

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」として、業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。

53件の具体的な開発案件に対して継続的な支援を行い、内3件を上市へ導いた。また、コーディネーターが176件の相談に対応し、より専門性の高い20件の相談に対しては外部アドバイザーを活用して対応した。

また、医療機器などの事業化を促進するため、「医療機器ビジネスセミナー」を2回開催した。

さらに、神戸発の医療機器創出を促進する「医療現場革新プログラム」として、神戸大学と連携してワークショップを3回実施した。また、このプログラムの一環として、地方独立行政法人神戸市民病院機構の協力をえて、「医療現場ニーズ発表会」も継続実施した。新たに、ニーズ発表会で提案されたニーズに対する企業による解決策提案に対する支援として医療現場革新プログラム試作検証支援制度を新設し、2件を採択した。

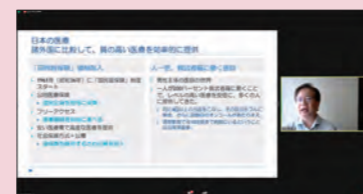
■ 第36回 医療機器ビジネスセミナー

「AI・プログラムを活用した医療機器と保険収載」

【日 時】 2021年7月26日(月) 14:00 ~ 16:20

【場 所】 オンライン (Zoom Webinar, oVice)

【参 加 者】 141名 (懇親会35名)



セミナー風景

プログラム

講演① 「人工知能AIを用いた医療機器における保険収載の考え方」
内保連・外保連合同AI診療検討委員会 委員長 **井田 正博** 氏

講演② 「医療機器プログラム・医療機器開発～薬事認可～保険適応～グローバル展開と協業モデル」
株式会社アルム 代表取締役社長/CEO **坂野 哲平** 氏

■ 第37回 医療機器ビジネスセミナー

「AIの利活用が期待できる医療機器開発領域」

【日 時】 2021年11月25日(木) 14:00~16:30

【場 所】 クリエイティブラボ神戸(CLIK)2階イノベーションパーク
オンライン (Zoom Webinar)

【参 加 者】 168名



セミナー風景

プログラム

講演① 「保健医療分野AI開発加速コンソーシアム ～AIの開発・利活用が期待できる領域～」
厚生労働省 大臣官房厚生科学課 研究企画官 **高江 慎一** 氏

講演② 「COVID-19対応における情報共有の重要性」
学校法人聖マリアンナ医科大学 准教授 **森澤 健一郎** 氏

■ 医療現場革新プログラム

ワークショップ

第1回 【日 時】 2021年10月28日(木) 13:30-16:30

【場 所】 クリエイティブラボ神戸(CLIK)2階イノベーションパーク

【講 師】 神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター **保多 隆裕** 氏

【内 容】 「医療従事者と医療機器を共創する」

【参加人数】 27名

第2回 【日 時】 2021年11月17日(水) 13:30-17:00

【場 所】 クリエイティブラボ神戸(CLIK)2階イノベーションパーク

【講 師】 神戸大学 未来医工学研究開発センター 株式会社ライフトゥディ CEO **原 陽介** 氏

【内 容】 「ドクターからニーズを聞き出すコツ」

【参加人数】 23名

第3回 【日 時】 2021年12月21日(火) 14:00-17:00

【場 所】 クリエイティブラボ神戸(CLIK)2階イノベーションパーク

【外部講師】 神戸大学医学部附属病院 臨床工学部 副部長(技士長) **加藤 博史** 氏

【内 容】 ワークショップセッション「病院のビジネスモデルを知る」

【参加人数】 31名



医療現場革新プログラム ワークショップ開催風景

■ 医療現場革新プログラム

試作検証支援制度

[概要] 医療現場ニーズ発表会で提案されたニーズを解決する目的で企業が提案する試作品の製造及び検証に係る経費を補助。

[補助金額] 最大150万円/件

[対象] 医療現場革新プログラム参加企業

[採択案件] 2件

①ニーズ提供者:神戸市立医療センター西市民病院 麻酔科部長 榎 泰二郎 氏
 支援企業 :株式会社アーク
 案件名 :手術中の四肢、体幹の位置をリアルタイムでモニターできる装置

②ニーズ提供者:神戸市立西神戸医療センター 糖尿内科医 辻 和雄 氏
 支援企業 :株式会社水田製作所
 案件名 :インスリンのペン型注射器におけるインスリン投与量を視力障害者に伝達する器具



ニーズ発表会の様子

2 ヘルスケア分野における支援

1. 神戸ヘルス・ラボ(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

登録者数(3月31日現在) **2,341名**

ニュースレター「KOBE健康情報局」の発行

発行 主な内容
 20号 神戸市で実施されている認知症施策について
 21号 認知症の治療と予防にかかる現状について
 22号 腸内環境から目指す健康社会の実現について



ニュースレター

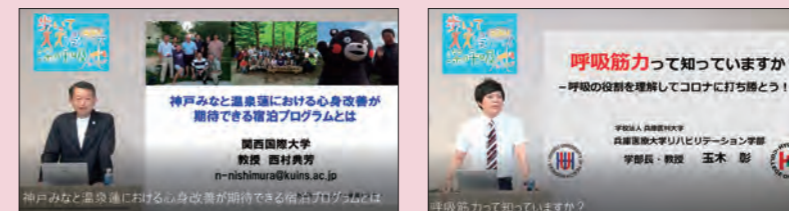
■ 啓発イベント「第9回ヘルスケア健康セミナー」

「コロナに負けない健康増進 ～歩いて浸かって深呼吸!免疫力UP～」
 ～神戸ヘルス・ラボ 第4回成果報告～

[日時] 2021年10月30日(土) 10:00～(神戸医療産業都市一般公開に合わせて配信)

[場所] オンライン(動画配信)

プログラム	
講演①	「神戸みなと温泉蓮における心身改善の効果が期待できる宿泊プログラムとは」 学校法人濱名山手学院関西国際大学 現代社会学部観光学科 教授 西村 典芳 氏
講演②	「ウォーキングの指導効果を持続させるには」 学校法人濱名山手学院関西国際大学 現代社会学部観光学科 教授 西村 典芳 氏
講演③	「呼吸筋力って知っていますか? -呼吸の役割を理解してコロナに打ち勝とう!-」 学校法人兵庫医療大学 リハビリテーション学部長 玉木 彰 氏



健康セミナー動画配信

2) 事業化支援

相談・支援案件	
相談案件	15件
マッチング件数	3件
支援案件採択件数	3件

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年に採択された国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)のプログラム「健康“生き生き”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。

事業化支援

面談・マッチング支援	
面談数	124件
マッチング件数	15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」のベースライン調査を、市民1,134名を対象として2010～2011年度に実施した。2012年度から実施してきた追跡調査についても2020年度で終了し、2021年度はモニターへの研究結果報告(HPやニュースレター送付)など、個人情報管理等で関与を継続した。

3 分野横断

1. ワンストップサポート事業

神戸医療産業都市進出企業や研究者からの研究開発シーズの事業化などに向けた様々な相談に専任コーディネーターが一元的に対応する「ワンストップサポート事業」を運営。

産学官医の連携促進を目的に、神戸市などによる支援や入居施設などの情報提供、メディカルクラスターの医療機関と進出企業などの連携支援、オープンイノベーションカフェなどのイベントによる連携の機会創出などを、ワンストップサービスで実施。

また、「クリエイティブラボ神戸(CLIK)」および「アンカー神戸」を新たな交流拠点と位置付け、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ため、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として「オープンイノベーションカフェ」を4回開催した。

●進出・地元企業などからの相談件数:102件(医療機関との連携相談窓口件数18件含む)

第21回オープンイノベーションカフェ

[日 時] 2021年5月28日(金) 15:00～17:00
 [場 所] オンライン(Zoom Webinar)
 [参加人数] 149名

プログラム	
基調講演	「内視鏡下低侵襲心臓手術を支える発明品たち」 学校法人近畿大学 医学部 心臓血管外科教室 准教授 岡本 一真 氏
進出企業紹介	
1分企業紹介	

第22回オープンイノベーションカフェ

[日 時] 2021年11月11日(木) 12:30～15:30
 [場 所] クリエイティブラボ神戸(CLIK)2階イノベーションパーク、オンライン(Zoom Webinar)
 [参加人数] 152名(会場96名、オンライン56名)

プログラム	
スタートアップ進出企業紹介	
進出企業紹介	
1分企業紹介及び医療イノベーション推進センター紹介	

第23回オープンイノベーションカフェ

[日 時] 2022年1月20日(木) 15:00～17:00
 [場 所] オンライン(Zoom Webinar)
 [参加人数] 117名

プログラム	
基調講演	「コロナ禍で深まる開発企業と神戸市立医療センターとの連携」 神戸市立医療センター中央市民病院 病院長 木原 康樹 氏
進出企業紹介	
1分企業紹介	

第24回オープンイノベーションカフェ

神戸医療産業都市クラスター交流会(神戸市主催。新型コロナウイルス感染拡大の影響で中止)との同日開催による「第1回 神戸医療産業都市Day」のプログラムとして開催。

[日 時] 2022年3月10日(木) 14:00～17:00
 [場 所] クリエイティブラボ神戸(CLIK)2階イノベーションパーク、オンライン(Zoom Webinar)
 [参加人数] 168名(会場65名、オンライン103名)

プログラム	
CPC内覧会 細胞療法研究開発センター	
基調講演①	「神戸医療産業都市の持続的発展について」 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 細胞療法研究開発センター センター長 川真田 伸
基調講演②	「大学での研究開発からベンチャー創出へ」 神戸大学大学院 科学技術イノベーション研究科 科学技術イノベーション専攻 教授 近藤 昭彦 氏
進出企業紹介	
1分企業紹介	



イベント開催風景

2. PMDA戦略相談連携センター

神戸医療産業都市にはPMDAの拠点として「PMDA戦略相談連携センター」が設置されており、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総合相談等を受けることができる。また、当センターの専任コーディネーターがPMDAや薬事に関する各種相談に対応する「薬事・PMDA相談支援」を実施している。

2021年度はRS総合相談が3件、RS戦略相談事前面談が2件実施され、専任コーディネーターも相談に同席し継続的なフォローを行った。また、薬事・PMDA相談支援を86件実施した。

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「第10回PMDA戦略相談連携センター セミナー」を開催した。

■ 第10回PMDA戦略相談連携センター セミナー

[日 時] 2021年12月17日(金)14:00~16:30
 [場 所] クリエイティブラボ神戸(CLIK)2階イノベーションパーク、オンライン(Zoom Webinar)
 [参加人数] 174名(会場24名、オンライン150名)

プログラム

講演①	「AI・プログラム医療機器における薬機法と審査のポイント」 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 プログラム医療機器審査室 審査専門員 加藤 健太郎 氏
講演②	「AI・プログラム医療機器開発におけるリスクマネジメント(開発支援の視点から)」 東北大学病院臨床研究推進センター 開発推進部門 東京分室 間々田 圭祐 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、2020年度に引き続き「神戸ライフサイエンスギャップファンド補助金」の公募を実施した。

交付決定:4件	
交付事業者	事業名
ハートラボ株式会社	RSTIによる肺炎重症化検知システムの構築
株式会社プロジェニサイトジャパン	COVID-19治療のドラッグデリバリーシステムの改良
マイキャン・テクノロジーズ株式会社	重症化診断のための疑似ウイルス開発提供事業
株式会社レストアビジョン	遺伝子治療薬の品質規格設計・開発

■ 「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」を開催した。

[日 時] 2021年11月15日(月)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 Webinar)
 [出席者] サポーター9名+オブザーバー5名

議 題	
相談事項	①事業会社のエコシステムへの参画 ②コミュニティ活性化策について
関西におけるエコシステム形成	2021年度上半期の活動報告及び下半期の活動予定 他

■ メドテックグランプリKOBÉ 2021

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、「メドテックグランプリKOBÉ 2021」を開催した。

デモデイ

[日 時] 2021年10月9日(土)13:00~19:00
 [場 所] 神戸大学先端融合研究環境総合研究拠点コンベンションホール、オンライン(Zoom Webinar)
 [参加者] 86名、別途オンライン視聴申込84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:75チーム)



最優秀賞:RNart



神戸医療産業都市賞:Bio IT

■ ライフサイエンス・スタートアップ経営人材育成カリキュラム

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等、起業に際して役立つ実践的なカリキュラムを提供した。

[日 時] 2021年10月6日(水)~2022年3月9日(水) 全11回
 [場 所] クリエイティブラボ神戸(CLIK)2階イノベーションパーク、オンライン(Zoom Webinar)
 [受講生] 21名

■ CEOラウンドテーブルディスカッション

スタートアップが直面する課題や解決策に関して、スタートアップと事業会社・行政とがディスカッションし、垣根を超えた繋がりを創出することを目的に、「CEOラウンドテーブルディスカッション」を2回開催した。
 また、第2回は「KOBE STARTUP WEEK」の一環として実施した。

第1回 [日 時] 2021年5月14日(金) 14:00~17:00
 [場 所] オンライン(Zoom Webinar)
 [参 加 者] スタートアップのCEO 16名

第2回 [日 時] 2022年3月11日(金) 14:00~18:00
 [場 所] クリエイティブラボ神戸(CLIK)2階イノベーションパーク
 [参 加 者] スタートアップのCEOおよびCXO 22名

■ チームビルディングオープンセミナー／ワークショップ

チームとしてブレない判断基準を考える機会を提供し、神戸から強いスタートアップを生む一助とするため、株式会社東京大学TLO代表取締役社長の山本貴史氏が実践しているチームビルディング研修および研修に先立ちオープンセミナーを開催した。

オープンセミナー

[日 時] 2021年5月29日(土) 11:00~12:00
 [場 所] オンライン(Zoom Webinar)
 [登 壇 者] 株式会社東京大学TLO 代表取締役社長 山本 貴史 氏
 [参 加 者] 28名

ワークショップ

[日 時] 2021年5月29日(土) 13:00~17:30、30日(日) 10:00~16:50
 [場 所] オンライン(Zoom Webinar)
 [参 加 者] 5社(ライフサイエンス系スタートアップ、支援団体)

■ KANSAI Life Science Accelerator Program (KLSAP) 2021

ライフサイエンス分野のスタートアップを対象とした、California Life Sciences (米国サンフランシスコのアクセラレーター)によるオンラインアクセラレータープログラム。海外展開を目指すスタートアップ・起業家・経営者を育成・支援し、神戸を含む関西のスタートアップエコシステム構築に資することを目的として実施した。

[日 時] 2021年6月~8月 エントリー~選考結果通知
 2021年9月~11月 専属アドバイザーによるアドバイザーセッションなど
 2021年12月1日(水) デモデイ
 [場 所] オンライン(Hopin)
 [採択企業] 4社(うち神戸支援のスタートアップ1社)
 [参 加 者] デモデイ参加 79名

■ 第3回京都大学ライフサイエンスショーケース@San Diego 2022

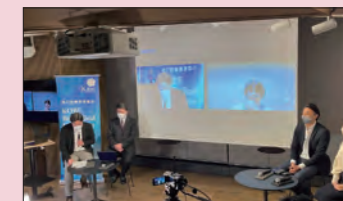
日本のアカデミア発スタートアップ企業と海外の投資家・投資企業・製薬企業マッチングを目的に、スタートアップ企業が研究開発中の医療シーズや技術のプレゼンを実施した。

[日 時] 2022年3月2日(水) 7:00~10:00
 [場 所] オンライン(Zoom Webinar)
 [参 加 者] ピッチ 16社、当日参加 294名

■ KIKKAKE - 知る/繋がる/始める“きっかけ”- KOBE LIFE SCIENCE STARTUP NIGHT

「KOBE STARTUP WEEK」の一環として、神戸の魅力を知り、神戸のコミュニティと繋がり、神戸で活動を始める“きっかけ”を提供することを目的として、ライフサイエンス分野の最前線で活躍するスタートアップ、大手企業エグゼクティブ、産学連携の第一人者、政策キーパーソンなどによるパネルディスカッションを中心としたイベントを実施した。

[日 時] 2022年3月15日(火) 17:00~21:00
 [場 所] CIC Tokyo(東京)、オンライン(Zoom Webinar)
 [参 加 者] 現地 31名、オンライン 約150名



イベント開催風景

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。

5. 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

神戸医療産業都市内外の大学・研究機関などが保有する有用な研究シーズ情報、最新技術などを紹介し、神戸医療産業都市におけるマッチング、オープンイノベーションを促進することを目的とした「シーズ発表会」を2回開催した。

■ 第2回産学官医連携オープンイノベーション推進プログラム シーズ発表会

[日 時] 2021年7月29日(木) 14:00~16:15
 [場 所] オンライン(Zoom Webinar)
 [出 席 者] 52名

■ 第3回産学官医連携オープンイノベーション推進プログラム シーズ発表会

[日 時] 2021年12月2日(木) 14:00~16:10
 [場 所] オンライン(Zoom Webinar)
 [参 加 者] 31名

4 研究・操業環境の充実

世界的なバイオメディカルクラスターにふさわしい研究・操業環境づくりを目指し、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、人材確保・育成や利便施設に関する共通課題などの実現に向けた取り組みを進めた。

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、2021年度より環境・交流を検討議論する「都市環境・交流部会」と人材確保・育成を検討議論する「人材戦略部会」の2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図るため、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。

第1回

- [日 時] 2021年11月9日(火) 14:00~15:30
 [出席者] 神戸医療産業都市の進出企業・団体の代表者27名
 [議題] ●都市運営委員会委員長および副委員長について
 ●部会設置および部会員選定について
 ●部会部会長および副部会長について
 ●委員会・部会スケジュールについて

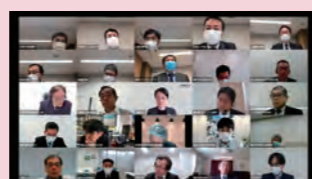


委員会開催風景



第2回

- [日 時] 2022年3月3日(木) 13:30~15:00
 [出席者] 神戸医療産業都市の進出企業・団体の代表者 26名
 [議題] ●2022年度 部会活動方針(採決)
 ●2022年度 都市運営委員会委員長について



委員会開催風景



■ 都市環境・交流部会

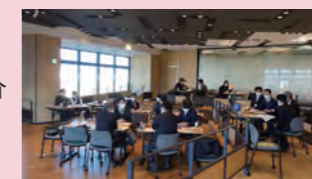
目的：神戸医療産業都市の研究成果創出に必須となる研究環境課題を解決し、更なる産学官医連携実現を図り、イノベーション創出を目指す。

- [日 時] 2021年12月15日(水) 10:00~12:00
 [出席者] 都市環境・交流部会員14名
 [議題] ●都市環境・交流部会 部会長および副部会長、部会員 ご紹介
 ●利便施設について
 ●交通対策について
 ●効果的な発信ツールについて

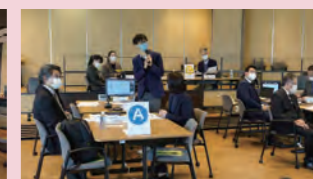
■ 人材戦略部会

目的：神戸医療産業都市の研究成果創出に必須となる雇用・育成課題を解決し、更なる産学官医連携実現を図り、イノベーション創出を目指す。

- [日 時] 2021年12月20日(月) 13:30~15:30
 [出席者] 人材戦略部会員11名
 [議題] ●人材戦略部会 部会長および副部会長、部会員 ご紹介
 ●3年先を見据えたブランド戦略について
 ●育成制度の充実 次世代育成について
 ●育成制度の充実 働く人の育成について
 ●働く場としての発信について



部会開催風景



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年度に引き続き社会情勢等を鑑み、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」の公募を実施した。

申請受付期間

2021年4月5日(月)~5月12日(水)

交付決定

● 8件

3 メディカルクラスター連携推進委員会の運営

神戸市立医療センター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)相互および企業・団体との連携によるイノベーションの創出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

神戸医療産業都市における高度専門医療機関等の連携を図るため、メディカルクラスター連携推進委員会を開催した。

- [日 時] 2022年3月14日(月) 13:00~14:00
 [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 Webinar)
 [出席者] 委員12名(代理出席1名含む)
 [議題] ●各医療機関の最近の動向および提案・相談
 ●各部会の関連事業報告



委員会開催風景



■ 治験・臨床研究実務者交流会の開催

メディカルクラスターのCRCを中心とした治験実務者の交流、情報共有の場を構築するため、「治験・臨床研究実務者交流会」を開催した。

- [日 時] 2021年6月4日(金) 17:30～19:30
- [場 所] オンライン(Zoom Webinar)
- [出 席 者] 27名
- [議 題] 治験における品質マネジメントシステム(QMS)について

■ 新しい治験のあり方勉強会の開催

デジタル治験を活用した新しい治験のあり方の理解を深め、メディカルクラスターで実装するための課題などを検討するため、「新しい治験のあり方勉強会」を2回開催した。

第1回

- [日 時] 2021年7月1日(木) 9:00～10:30
- [場 所] オンライン(Zoom Webinar)
- [出 席 者] 20名

第2回

- [日 時] 2021年11月4日(木) 10:00～11:30
- [場 所] 神戸臨床研究情報センター(TRI) 2階 第2研修室、オンライン(Zoom Webinar)
- [出 席 者] 47名

4 人材エコシステム構築事業

神戸医療産業都市を世界的なバイオメディカルクラスターとして発展させるため、神戸医療産業都市外からの人材流入の促進と神戸医療産業都市内での人材育成および交流促進を通じて、「働く場」としての魅力、既卒を含めた若年層を対象に伝えるため、「人材エコシステム構築事業」を実施した。

■ 求職者向けのウェブサイトの運用・更新

求職者向けウェブサイト「神戸医療産業都市推進機構 Recruiting Site」の運用および更新を行った。



■ 人材確保に繋がるイベント等の実施

研究・開発者のための仕事フェア

進出企業・団体が求める人材との出会い、キャリア選択に悩まれる求職者にとっての良き「仕事」との出会いを目指し、進出企業・団体合同のオンライン就職・転職イベントを開催した。

- [日 時] 2021年11月27日(土) 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
- [内 容]
 - 神戸医療産業都市の紹介
 - 井上大地氏(神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 血液・腫瘍研究部長)のキャリアインタビュー
 - 研究者に聞く! 神戸医療産業都市が生み出す「共創」の魅力
 - 参画企業による先端プロジェクトプレゼン



人材確保対策セミナー

これまでの支援実績事例も交えながら、自社の魅力発見の機会と自社に適した募集ノウハウの共有を目的に、採用活動のために必要な使えるノウハウを学ぶ機会として「人材確保対策セミナー」を開催した。

- [日 時] 2021年10月21日(木) 15:00～17:00
- [出 席 者] 10企業・団体
- [内 容] 「応募の進め方」セミナー

新型コロナウイルス感染症対応

1. 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3件のうち3件、若手研究者支援枠5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。

2. 神戸医療産業都市 職域接種

複数の神戸医療産業都市進出企業・団体からの要望を受け、ワクチン接種に係る地域の負担を軽減し、接種のスピードをさらに加速させることを目的に、神戸医療産業都市という地域単位とした職域接種を実施した。

- 実施主体**
- ①神戸医療産業都市推進機構
 - ②ポートアイランド第2期企業自治協議会
 - ③神戸商工会議所

【対象者】 神戸医療産業都市の進出企業・団体および上記②③の会員企業・団体に所属し、ポートアイランドで勤務している方

【接種人数】 1回目 128団体 2,217名
2回目 128団体 2,212名

【接種日】 1回目 9月1日(水)、3日(金)、7日(火)
2回目 9月29日(水)、10月1日(金)、5日(火)

【ワクチン】 武田/モデルナ社製ワクチン

【会場】 神戸臨床研究情報センター(TRI)





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/>