

基礎研究から臨床応用へ
橋渡し研究を推進するTRIから最新情報を発信



TRI News Letter

Translational Research Informatics Center

No.1

2016.1

特集

難治性疾患征圧に向けて 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の 臨床研究の動向

Contents

アカデミア発信で医療を変える
一次の10年でできることー

先端医療振興財団理事長 本庶 佑

TRIセンター長 福島 雅典

TRI副センター長 川本 篤彦

特集／What is ALS

グローバル事業報告

支援プロジェクト

公益財団法人 先端医療振興財団

臨床研究情報センター

Translational Research Informatics Center



アカデミア発信で医療を変える — 一次の10年でできること —



写真左より 副センター長 川本 篤彦／理事長 本庶 佑／センター長 福島 雅典

福島 「尊敬する本庶先生が理事長に就任くださって、感謝と同時に大変嬉しく思っております。TRI（臨床研究情報センター）が新しいサイエンスの拠点として日本のみならず世界に貢献できるのではないかと考えてワクワクしております。とりわけ今我々は革命期に生きておりまして、何よりも私自身の専門で半生やってきた、がんについてお話したいと思います。本庶先生のニボルマブ〈製品名：オプジーボ点滴静注20mg 小野薬品工業／米Bristol-Myers Squibb(BMS社)〉は、当初ASCO（米国臨床腫瘍学会）で発表されたPhaseIのデータを見て仰天しました。その時点でもう、これは確実に薬事承認されると。また最初のメラ

ノーマの論文を見た時も仰天しまして、これはもうほとんど革命であり、それで私は本庶先生に「先生は抗がん剤という言葉を葬り去りましたね。」と言ったわけです。まさに今世界中に革命が吹き荒れているわけです。先日もAMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）の事業の一つである「革新的医療技術創出拠点プロジェクト プロジェクト連携シンポジウム（がん）」で、本庶先生にご講演いただきましたが、クリニカルシーケンシングをして免疫のプロファイルをして、がんと宿主の関係をきちっとdescribeするところまできたと。現象論から実体論さらに本質論にほぼきているかなと感じました。私は、これがサイエンスの大きな勝利であると同時に、人類史に記載されるような21世紀の医療で最も大きな成果の一つではないかと思っております。」

本庶 「ありがとうございます。今日はTRIの色々な活動報告を聞いて、色々な分野で非常に新しい芽が出てきていて、一部は薬事承認までいっているというお話で、大変心強いと思っております。これから更に大きな展開があると思いますし、理事長就任時にも述べましたが、神戸から世界に発信していかなければならないということですが、TRIは世界の拠点とも繋がるような発信をさせていただいているので、大変楽しみにしています。これらの成果をもう少し広く宣伝した方が良いんじゃないかな。意外と知られていない所があると思うので。実際日本の色々な医療に携わっている人達とTRIと一緒に実績を作り、ここまで新しい未来が開けているんだという事を、もっともっと国民の皆様にご存知いただくという事は非常に大切な事だと思います。例えば川本先生の治験も直に承認される可能性は出てきているわけですね。」



川本 「はい。2003年に、当時は厚労省のガイドラインもありませんでしたが、福島先生からご指導を受けながら、CD34陽性細胞を用いた下肢血管再生治療の臨床試験を開始しました。その後、文科省の橋渡し研究推進プログラムからご支援をいただき、再生医療領域における本邦初の医師主導治験も実施しました。現在は、新しい医薬品医療機器等法のもとで再生医療等製品としての治験開始を目指して、最終の準備段階に入っています。これまでの臨床試験で、この再生治療の安全性が高く、かつ下肢大切断を高頻度に回避できることが示されておりますので、今後の治験に大いに期待しています。」



本庶 「そのようなことを患者さんや現場の医師が認識することは、非常に重要だと思います。」

福島 「ありがとうございます。我々はまず成果をしっかりと出すということ、そしてその成果を出すための盤石な基盤をしっかりと作るということで、今まで一心不乱にやってきましたけれども、我々が今まで支援してきた各拠点の先生方も非常に頑張って頂いており、成果は着実に結び付いております。これで海外との連携のしくみもかなりできてきました。NCI（米国国立がん研究所）とも、PDQ®（Physician Data Query®）ウェブサイトの翻訳配信事業で信用を勝ち得てますし、CDISC（Clinical Data Interchange Standards Consortium）も日本での導入を我々が率先して進めております。PMDA（医薬品医療機器総合機構）の近藤達也理事長とCDISCの社長Rebecca Kush先生の仲立ちを務めまして、これによりPMDAも決断され、FDA（アメリカ食品医薬局）との両輪でこれを推進していくという事となったわけです。CDISCは国際的な臨床試験、臨床研究のデータの標準化ですので、今後世界はCDISC標準で統合されるようになると思います。このCDISC標準の推進を日本が率先して推進してきたということが、非常にCDISC側からも評価されております。ぜひこの標準化で、更に全ての疾患を網羅できるようにと、日本の学会を挙げて推進するような仕組みを作ろうとしています。」



本庶 「仕組み作りの完成というのがいろんな方面で未来を拓くと思いますから、薬事承認されるということが非常に重要だと思うんですね。具体的な事例があると、次がすぐ見えてくるというような、発想の転換が起こると思うから。」

福島 「川本先生のCD34治験は確実に承認されるものですし、金丸 眞一先生（公益財団法人田附興風会 医学研究所 北野病院）のbFGF+ゼラチンスポンジも組織工学として決定的な試験です。治験が終わって来年承認申請に入るという段階にきており、米国でも臨床試験を行うという段取りで話を進めております。さらに欧州や韓国でも試験を進める方向で、グローバルに展開していくこととなります。」



本庶 「もう一つ次を言うとね、やはり日本の医療の問題として、アカデミアの力はかなりあるんだけれども、受け手の企業がちょっと力不足な所もあるので、これをどうするか。これは我々の努力では限界があるのかなと思います。もう一つはね、基本的には、患者さんにいかに早く医療を届けるかという観点で考えるべきだと思います。そういう点でグローバルな展開というのは、日本だけに頼らずに、多くの選択肢からベストな企業を選んで、迅速に新しい医療を患者さんに届けるという観点で、進めていくべきだと思うんですね。」

福島 「私共も全く同感で、今回AMEDの末松誠理事長が2015年9月に開催されましたARO協議会第3回学術集会で、オープンイノベーションとしてアカデミアの研究成果はグローバルに展開するということを明言されました。それまで私は、拠点の先生方に、とにかく国産で進めて行くべきだということを言い続けてきましたが、これで公式に日本の方針としては、グローバルな展開を進めていくということになります。」

本庶 「では次の10年が始まりますけれども、ぜひ世界をリードするということでもよろしくご指導をお願いします。」





難治性疾患征圧に向けて 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の臨床研究の動向

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 概説

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)は、運動ニューロン病の1つで高度の全身の筋の萎縮と麻痺を特徴とする進行性の疾患です。運動ニューロンは脳からの命令を筋肉に伝える働きをする神経系で、脳にある上位運動ニューロンからのメッセージは、脊髄にある下位運動ニューロンに伝達され、そこから特定の筋肉に伝達されます。ALS では、これら上位と下位の運動ニューロンが緩やかに変性し死滅することにより、筋の萎縮と筋力低下が起こり、最終的には、すべての随意筋が障害されます。その結果、手足、体幹を動かす能力を失い、進行すると呼吸筋、嚥下や発語を司る喉の筋肉を含む全身の筋肉が麻痺してしまいます。(対照的に、目を動かす筋肉や膀胱や腸の機能は、長く機能が保持されます)。

遺伝子変異に基づく病型

ALS 患者のほとんどが孤発性ですが、約 5～10 % が遺伝性であり、原因としては現在 10 個以上の遺伝子変異が特定されてきています。欧米では C9orf72 遺伝子の欠陥に起因するものが最多ですが、我が国では SOD-1 (銅・亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ 1) をコードする遺伝子の変異に起因するものが最多です。

疫学(発症率及び死亡率)

発症率は人口 10 万人当たり 1.1～2.5 人で、50 歳代から発症率が高くなり、60～70 歳代で最も発症率が高く、80 歳代では減少します。男性は女性に比して約 1.2～1.3 倍発症率が高くなっています。確立した発病リスクは不明です。

人工呼吸器を使用しない場合は、ALS 患者のほとんどは発症から3～5年で呼吸不全で死亡しますが、約 10 % の患者では 10 年以上生存します。さまざまな予後因子が報告されていますが、年齢が特に強力な予後因子として知られています。また発症時の徴候 / 症候により大きく二つに大別され、構音障害、嚥下障害または呼吸困難から始まる延髄発症型(球麻痺型)と、腕や脚で筋力低下や萎縮で始まる四肢発症型(脊髄型)があり、延髄発症型は四肢発症型よりも予後が悪いとされています。

診断

ALS を確定診断する検査はなく、特徴的な臨床症状が出現していることと、他の疾患を除外することによって診断します。下部運動ニューロン障害の診断には針筋電図が有用です。

治療法

ALS に対する根本的な治療法がありません。本邦では機能障害の進行抑制のための薬が 2 つ承認されています。1 つは、興奮性神経伝達物質のグルタミン酸の放出を減少させることによって運動ニューロン損傷を保護するリルゾール(1999 年)であり、主に嚥下困難を有する ALS 患者の臨床試験で、リルゾールは数ヶ月によって生存を延長し、呼吸補助を必要とするまでの時間を延長させることが示されました。2 つ目はエダラボン(2015 年)で、ALS 機能障害度が進んでいない症例で呼吸機能の減弱や機能障害の進行を抑える効果が示されました。

その他様々な対症療法がありますが、疲労、筋肉けいれん、過剰な唾液と痰、痛み、うつ状態、睡眠障害、便秘等を除去するために、薬剤投与・治療が行われてきています。また、理学療法や運動補助機器の使用は、ALS 患者の自立性と安全性を高めることができ、ウォーキング、水泳、静止自転車などの低インパクト有酸素運動は、筋肉を強化し、心臓血管の健康を改善し、疲労とうつ状態に効果的で、ストレッチ運動は筋肉の痛みを伴う痙縮と短縮(拘縮)を防ぐとされています。

3rd World Centenarian Initiative

ALS病治療戦略国際シンポジウム

—より良いQOLと予後を目指した新規治療法の開発—

以上のように、ALS は発症からの進行が早く、原因不明で確定診断のマーカーとなる検査が確立されておらず、有効な治療が確立されていません。ALS に関するサイエンスの進展が望まれています。

このような状況の中、TRI では、創設 10 周年事業として開催してきた World Centenarian Initiative の3回目として、より良い QOL と予後を目指した ALS の新規治療法の開発に焦点を当てた「ALS 病治療戦略国際シンポジウム」を企画しました。海外から招聘した研究者と我が国の研究者で基礎研究と臨床研究の内容・成果を共有し、国際的な協力及び関係構築を行うことで、ALS に関するサイエンスの発展に寄与することが本シンポジウムの狙いです。

2016年2月19日(金)

大阪千里ライフサイエンスセンター

開催日時 ▶2016年2月19日(金) 13:00～18:30

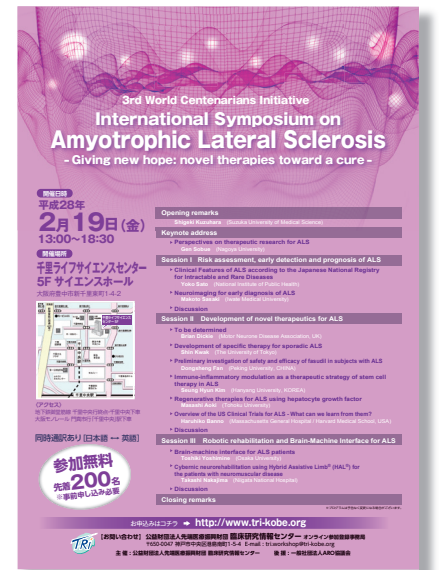
開催会場 ▶大阪千里ライフサイエンスセンター5F サイエンスホール
大阪府豊中市新千里東町1-4-2

参加無料 ▶先着200名 ※事前申し込み必要

[日本語 ↔ 英語] 同時通訳あり

講演内容 ▶1. ALSのリスク評価、早期発見および予後
2. ALSの新規治療薬の開発
3. ALSのロボットリハビリテーションと
ブレインマシンインターフェース

詳細・参加申込み ▶<http://www.tri-kobe.org>



ALS 病治療戦略国際シンポジウム開催にあたり

「ALS 病治療戦略国際シンポジウム」は、センテナリアン(centenarian)企画としては一見異質に見えます。ALS は神経細胞が急速に変性脱落する難治性疾患であり、治療法が未だ確立されておらず、健康長寿を目指すセンテナリアン企画としては、むしろ矛盾するようにも見えます。しかしながら、ALS や脊髄損傷の疾患において今後、新しい治療法が確立し、克服できる疾患に変えて、運動、呼吸、嚥下や発語を蘇らせることができるようになれば、現在、寝たきりや車椅子の生活を余儀なくされている方々へも明るい希望を与え明確な未来を示す事ができる筈です。これらの難治性疾患を克服するという強い意志こそが、難治性疾患や老年疾患を克服する新しいイノベーションを形作ってゆくものと確信いたしております。

本シンポジウムにおいて、5 年後、10 年後の近い未来にこれらの疾病を制圧できる可能性を示す光が見えてくることを期待しております。

日本と海外からのグローバルに研究者が集い、その叢智を集めることによって、共に一歩を踏み出したことをフロアーの皆様と実感できるシンポジウムとなることを期待しております。どうぞ奮ってご参加のほどお願いいたします。

3rd World Centenarian Initiative ALS 病治療戦略国際シンポジウム 代表世話人
鈴鹿医療科学大学 医療科学研究科長
葛原 茂樹



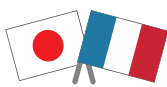
グローバル展開について

TRIは2012年に厚生労働省の日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業に選定されて以来、国際的な共同臨床研究を日本が主導して積極的に推進するため、アジア等を対象とした国際共同臨床研究に係る実施体制を整備してきました。現在は中国、韓国、台湾、シンガポール、ベトナム、ロシア、フランス、ドイツ、イタリア、英国、米国との連携を深めています。

その中でも今回は、フランスのバイオメディカル関連特許の日本への紹介、ベトナムにおける脊髄損傷治療開発という、2つのプロジェクトをご紹介します。

EUROPE

フランス



Inserm Transfert との提携 日本のアカデミアとフランスのアカデミアの橋渡し

日本のアカデミアとフランスのアカデミアを、特許を中心に繋げることを目的に、TRIはフランス国立保健医学研究所(Inserm)の子会社であるInserm Transfert SA(以下 Inserm Transfert)と提携しています。第一弾として、2014年3月27日に、Inserm Transfertが管理するフランスのバイオメディカル関連特許を日本に紹介することを目的とした国際提携契約を締結しました(詳細は、次のサイトをご覧ください。 <https://patent.tri-kobe.org/>)。

次のステップとして、日本のアカデミアの特許を Inserm Transfert を介してグローバル企業に紹介することを計画しています。加えて、日本またはフランスで準備している臨床試験をお互いに紹介し合い、ヨーロッパの臨床研究支援組織であるECRINのインフラを利用し、グローバル臨床試験として実施することも計画しています。さらには、Inserm Transfertは、欧州における国際的研究プロジェクトの補助金申請支援及び補助金獲得後のプロジェクトマネジメント、大規模コホート研究の戦略的支援活動等、日本のアカデミアにはない機能も有していることから、Inserm Transfertの活動をより深く理解するために、2015年11月4日から12月3日までTRIの西村勉がInserm Transfertで研修を受けました。



写真左より ECRIN 所長 Jacques Demotes 氏と Inserm Transfert 副社長 Augustin Godard 氏

今後、研修や提携内容、ECRIN 所長 Jacques Demotes 氏や Inserm Transfert 副社長 Augustin Godard 氏からのメッセージをお伝えしていきたいと思いますのでご期待ください。

TRIのウェブページにて、Inserm Transfert の特許を紹介しています。各特許に関する資料請求やお問い合わせも承ります。詳しくはウェブページをご覧ください。 <https://patent.tri-kobe.org/>

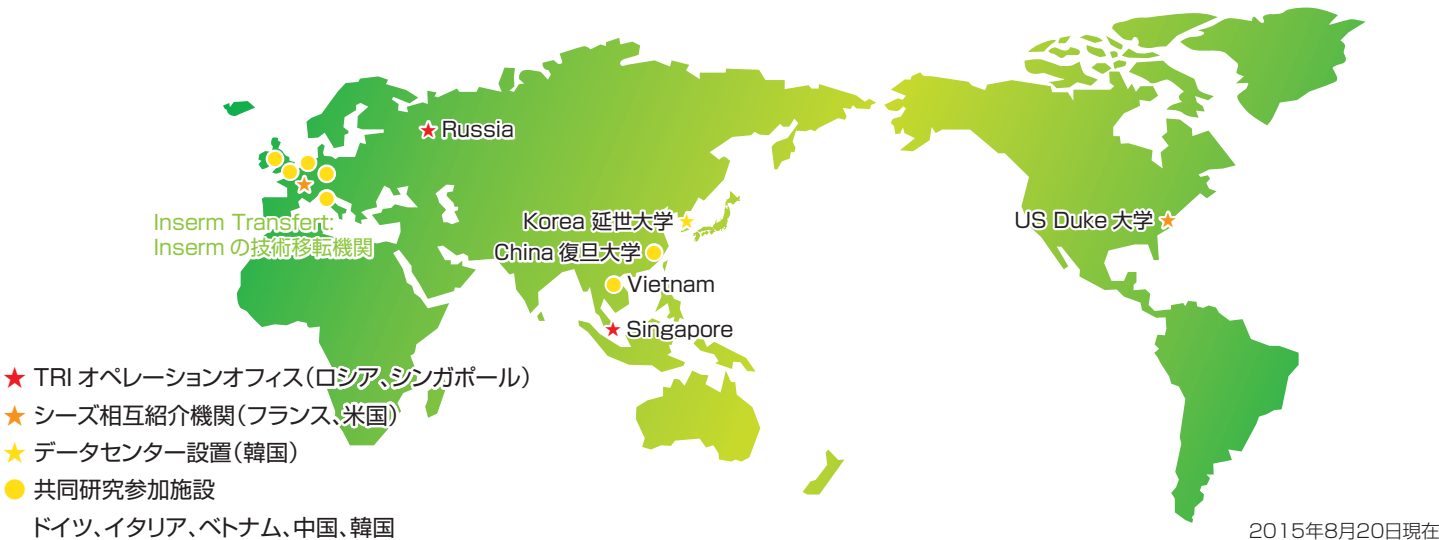


Inserm Transfert での研修にて
写真左より 副社長 Augustin Godard 氏 / TRI 西村 勉 / マネジャー Cécile Crozatier 氏



★Inserm Transfert SA <http://www.inserm-transfert.fr/>

★ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) <http://www.ecriin.org/>



ASIA

ベトナム



脊髄損傷の治療に関するダナン病院との共同研究契約締結 脊髄損傷の患者さんの早期治療を目指して



ダナン病院での調印式
写真前列左より 北野病院 病院長 藤井 信吾 先生 / ダナン病院 院長 Tran Ngoc Thanh 先生 / TRI 尾前 薫
写真後列左 北野病院 形成外科部長 鈴木 義久 先生
※本契約締結は現地メディアでも多数紹介されました。

北野病院は、形成外科部長の鈴木義久先生が中心となり長年取り組んでこられた神経再生における自家骨髄単核球の髄腔内投与による脊髄損傷治療をダナン病院に技術移転し、医療の指導や細胞分離機器の整備等を行います。一方TRIは、プロジェクトマネジメント支援やデータセンター業務、基盤整備を行います。臨床試験が確実、安全に行われるよう、北野病院は必要となる医療機器をダナン病院に寄付し、北野病院の検査技師2名とTRIの尾前薫が研究の要となる単核球分離操作の実習指導を行いました。ダナン病院は、医療体制を整備し、ベトナム保健省に臨床試験実施の申請を既に行い、今後ベトナム保健省の許可を得てベトナムで自家骨髄単核球を用いた脊髄損傷治療の臨床試験を開始する予定です。



実習での記念撮影

プロジェクトが、ベトナムにおける脊髄損傷の新しい治療法や薬の開発の出発点となるよう、日越共同研究を進めていきます。

北野病院 病院長 藤井 信吾 先生からのメッセージ

この度は、北野病院の臨床試験で良好な結果を得ています脊髄損傷の治療をダナン病院で行っていただけることになり、北野病院、財団法人先端医療振興財団とダナン病院の共同臨床試験の調印式にベトナムに行き参りました。この臨床試験は、当院の形成外科部長の鈴木義久先生が長年取り組んできた神経再生における自家骨髄単核球の脊椎内投与による治療法であります。この臨床試験が成功するためには骨髄の単核球の分離操作が大変重要ですが、この分離操作がダナン病院で確実に行われて、この臨床試験がベトナムで安全に行われ良い成果が得られますことを心から期待しています。



植樹式 発展を祈って

脊髄損傷についてのシンポジウム

TRIでは設立10周年を記念し「脊髄損傷に対する革新的治療法開発の現状と展望」を2014年1月に開催しました。TRIのウェブページに、鈴木先生をはじめ、先生方の発表抄録を掲載しています。

<http://www.tri-kobe.org/events/entry/wci/detail.html/>

TRIウェブサイトでは様々なイベント情報をお知らせしています。ぜひご覧ください。

