

令和元年度事業報告書

(平成31年4月1日から令和2年3月31日まで)

(1) 共通事項

ア 第4期経営計画の着実な推進

神戸医療産業都市は検討開始から20年が経過し、様々な環境変化に対応するため、平成30年4月に従来の推進母体である先端医療振興財団から神戸医療産業都市推進機構へと発展改組し、名実ともに神戸医療産業都市を牽引してくため、新たな事業展開や必要となる体制強化に着手してきた。

さらに、平成30年10月には、当機構の本庶理事長が2018年ノーベル生理学・医学賞を受賞され、当機構や神戸医療産業都市の取組みについて国内外からの注目が高まるとともに、多くの市民からの期待も高まっている。

第4期経営計画の2年目となる平成31年度は、経営計画に掲げる研究や事業を着実に推進させ、産官学医の連携・融合を促進する総合調整機能を発揮し、先端医療の実現に資する研究開発及び臨床応用の支援、次世代の医療システムの構築を通じて、革新的医療技術やイノベーション創出を具現化させ、目に見える成果につなげるとともに、神戸医療産業都市の更なる集積形成に取り組んだ。

イ 本庶理事長のノーベル賞受賞を契機とした神戸医療産業都市の更なる発展

これまで本庶理事長が長きに渡って癌免疫の基礎研究から医薬品として実用化されるまでに取り組んできた知識と経験を活かし神戸医療産業都市を更に発展させていくため、当機構の研究機能を強化する「次世代医療開発センター（仮称）」の整備検討や神戸市民病院機構と連携による橋渡し研究機能の強化により、健康長寿社会に向けた神戸発の医療シーズの実用化を更に加速させ、革新的な医療技術の早期社会実装を目指すとともに、神戸医療産業都市の更なる認知度向上に取り組んだ。

(1) 公1会計

① 先端医療研究センター

ア 免疫医療研究の推進

免疫システムの活性化・制御メカニズムの解明及びその制御技術の開発を進め、自己免疫疾患や癌に対する新規医薬品開発を目指す共同研究として、抗 human PD-1 アゴニスト抗体の最適化、抗 PD-1 アゴニスト抗体の各種炎症性疾患に対する治療効果の評価等を引き続き実施した。また、炎症性疾患などの早期診断システムの開発等を目指す共同研究として、炎症性疾患の発症リスクと関連するマーカーの探索を進めた。

イ 老化研究の推進

老化メカニズムや老化・加齢関連疾患の発症機序の解明及び治療法開発に資する基盤情報の集積及び制御機能の解析及び関連する技術開発として、クロトー変異マウスにおける糖代謝の変容及び膵β細胞の増殖誘導に関する解析、クロトー変異マウス、加齢マウスにおける脂質代謝の変容に関する解析、分泌型クロトーの新規機能の解明、授乳時のNMNの供給システムとその異常のライフコース全体への影響の解析、老化の制御センターとしての視床下部の機能解明、NMN、NAD+濃度、血中 eNAMPT 濃度と老化遅延、寿命との相関解析等を進めた。

ASPD による神経細胞死メカニズムに基づくアルツハイマー病を中心とした神経変性疾患

に対す診断・創薬研究として、ASPD 抗体を用いたアルツハイマー病対外診断システムの開発、ASPD によるナトリウムポンプの生理的・病的解明、老化に伴うタンパク質の異常凝集メカニズムの解明等を進める一方、ASPD の新たな機能（脳と血管のクロストーク解明、神経細胞の同調機能の調節）の解明に取り組んだ。

ウ 再生医療研究の推進及び新たな研究領域への取り組み

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や脳血管性認知症の予防法・新規治療法開発等の取り組みとして、他家臍帯血細胞による脳梗塞治療開発。造血幹細胞の血管再生メカニズムを応用した認知症治療薬の探索、自己幹細胞分離医療機器の開発を進めるとともに自家 CD34 陽性細胞による慢性期脳梗塞治療開発に着手した。

また、新たな研究領域への取り組みとして、造血器腫瘍をはじめとした悪性腫瘍の発症機序の解明及びこれらの腫瘍の根治療法の開発を目指す研究を開始し、BRD9 の造血における役割の解明、マイナーイントロンのスプライシング異常による発癌機構と治療応用等に取り組んだ。特に、SF3B1 遺伝子変異による BRD9 遺伝子のスプライシング異常が惹起するメラノーマ発症機構の解明と治療応用研究はトップジャーナル（NATURE）にアクセプトされた。

② 研究基盤の維持管理

ア 神戸臨床研究情報センター（TRI）の管理運営

神戸市より公の施設の指定管理者として指定を受け、神戸臨床研究情報センターの管理運営を行った。また、自主事業として橋渡し研究支援に係る検体保管サービス事業を実施した。

イ 神戸ハイブリッドビジネスセンター（KHBC）の管理運営

医療関連企業の集積に向けたレンタルラボや企業・研究機関等の交流スペース、操業・研究環境の向上に資する多目的スペースなどの機能を組み合わせた施設の管理運営を行った。

(2) 公2会計（クラスター推進センター）

ア 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

大学・研究機関や企業の研究開発シーズを収集・共有し、産学官医連携による新たなイノベーションを創出するとともに、医療機関におけるニーズの探索・発掘を行い、シーズの実用化・事業化及び医療技術の向上に寄与した。

イ 国際展開の推進

海外クラスターとの連携を強化し、神戸クラスター進出企業の海外展開を促進するとともに、海外の企業・研究機関との共同研究・開発案件を発掘するなど、国際的な産学連携の推進に取り組んだ。

ウ 地元中小企業・神戸クラスター進出企業に対する事業化支援

医療機器、創薬・再生医療、ヘルスケアの各分野において、シーズ探索から販路開拓まで一貫した支援体制を構築するとともに、幅広い支援ニーズに一元的に対応するワンストップサービスを提供した。また、ベンチャービジネスの支援・育成を図った。

エ 研究・操業環境の充実と戦略的な情報発信

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、世界的クラスターにふさわしい研究・操業環境づくりに取り組むとともに、神戸医療産業都市の国内外の認知度を向上させるため、積極的な情報発信を図った。

(3) 公3会計

① 細胞療法研究開発センター

ア 細胞製造業務を複数の企業等から受託するためのパイプラインの確立

CAR-T細胞医療の治験用製品製造受託のための体制構築及び治験製造を継続的に実施するとともに、細胞製造に関する情報網及び営業活動の強化を図るため、有能な人材の確保と人員の教育強化を行った。また、CPC（細胞製造施設）運営の効率化、PICS（医薬品査察協定・医薬品査察協同スキーム）/GMP（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準）への対応などの差別化を推し進め、細胞製造業務受託のパイプラインが切れ目なく充足する基盤の形成に取り組んだ。

イ 細胞製造企業への施設保全業務の拡充

CPCに関してこれまで培ってきた知見を活用し、神戸医療産業都市におけるCPC管理業務及びCPC保全業務全般を受託できる体制を形成に取り組んだ。また、再生医療開発を目指す企業等に対するCPCに関連したコンサルテーションについて積極的な展開を図った。

ウ 国・企業からの前臨床試験の受託事業の確保

細胞製剤の安全性試験の我が国のキーオピニオンリーダー(KOL)として、細胞の品質保証、安全性に関する前臨床試験を国・企業から受託した。

エ 細胞製造、CPCにかかる開発・事業化等支援の仕組みづくり

細胞製造、CPC運営に関する知見を神戸医療産業都市に進出する企業等に情報提供し、開発や事業化の支援を行った。さらに、これらの企業等との間で共同研究や受託研究を進めることでより一層の加速化を図った。細胞製造受託やCPCワンストップ（体制構築・保守管理等）機能を神戸医療産業都市の看板として定着するべく関係機関と連携し、細胞療法にかかる神戸ブランドの形成に取り組んだ。

オ 細胞規格、細胞分化マーカー探索、細胞製剤の安全性試験にかかる研究

当センターが実施している細胞製品の臨床前安全性試験や品質保証パラメーター設定・規格化業務を長期に底支えするため、細胞のジェネティック、エピジェネティック、メタボリック研究をカバーする横断的でユニークな基礎研究を実施した。この研究の推進を通じて論文発表や関連学会での発表を行い、さらにはWHO（世界保健機構）・ICH（医薬品規制調和国際会議）等が進める細胞治療の国際ガイドライン策定作業を支援するなど、国外の学会・組織体との連携を強め、機構の発言力を強化し、サステイナブルな業務受注、事業継続を図った。

② 再生医療製品開発室

ア 再生医療等製品の製造・品質管理の実施及び実施支援

検証的治験における治験製品の製造・品質管理の実施及び実施支援を推進した。また、製造販売承認申請のための支援業務を実施した。

イ 新規再生医療等製品の基礎研究と開発

開発中の再生医療等製品に関する知見と実績を基に、新規再生医療等製品実用化を目指した研究開発を実施した。

(4) 公4会計（医療イノベーション推進センター）

ア アカデミア開発シーズの実用化支援及び新たな開発シーズの創出

再生医療実用化事例として、平成30年度における神経再生：「脊髄損傷に対する自己骨髄由来間葉系幹細胞（ステミラック注）」（2016年先駆け審査指定）の製造販売承認に続き、令和元年度には当機構固有シーズである鼓膜再生：「bFGF/ゼラチンスポンジによる鼓膜穿孔治療薬（リティンパ®）」が9月に製造販売承認、11月に薬価収載された。

角膜再生：「角膜輪部幹細胞疲弊症に対する培養口腔粘膜上皮細胞シート移植」は、10月に医師主導治験を終了し承認申請準備中であり、当機構固有シーズの骨再生：「難治性骨折に対するアテロコラーゲンを足場としたCD34陽性細胞移植」（2018年先駆け審査指定）の医師主導治験は、11月に症例登録を完了した。この他、軟骨再生：「限局性軟骨損傷に対する自家培養軟骨細胞移植」、ならびに血管再生：「重症下肢虚血に対するCD34陽性細胞移植」（2018年先駆け審査指定）のライセンス先による企業治験をTRI支援下で実施中である。

新たな開発シーズの創出に向けて、今年度は66件（2009年度から通算741件）の研究相談を通じて開発方針等の助言を行い、コンサルティング契約を10件締結した。また、JSTが支援する基礎研究段階にあるシーズの技術調査事業を受託し、計47件の技術調査を通じて開発方針の提案や研究助成公募情報の提供、共同研究の提案等を行った。

グローバル展開として、今年度は特に中国、韓国との連携を拡充した。中国四川大学との連携により成都で「2019中日先進医療と新薬研究サミット及び成果実業化大会」（参加者約1,300名）を開催し、両国の研究者、中国企業等と交流を深めた。韓国では、政府機関である韓国医薬品研究協会が主催するイベント「Interbiz」におけるリエゾン展開を行い、日韓相互にシーズを紹介するための契約を1件締結した。また、ベトナムでは、ダナン病院で実施する臨床試験で新たに11例（合計26例）を登録し、結果次第で、ベトナムの標準治療となる可能性がある。

知財活用業務として、機構が保有する特許1件について企業と実施許諾契約を締結し、イニシャルペイメントを得た。現在もTRIが開発を推進している2件のシーズの導出交渉を進めている。特許は、新規で4件共同出願した。

イ 臨床試験・研究の推進・管理・運営

トランスレーショナルリサーチ（TR）やアウトカムリサーチの推進と信頼性確保のための支援事業として、治験、臨床試験・研究におけるプロトコル開発、システム開発、プロジェクトマネジメント、モニタリング、データマネジメント、統計解析及び論文作成等を行った。

具体的には、今年度に支援を開始した研究プロジェクト件数は16件（TRI開設以来通算419件）、うち医師主導治験3件（通算42件）、研究者主導臨床試験・研究9件（通算332件）に達した。TRI/機構が特許を所有するEDCシステム「eClinical Base」を利用した研究支援件数は16件（通算123件）、最終解析報告書は7件（通算114件）、公表論文数は32件（通算297件）に達した。

論文文化を達成した特筆すべき成果として、876例の冠動脈疾患患者を対象にした

「PROSPECTIVE 試験」では、プロブコルによる HDL コレステロール低下が心血管イベントの増加に繋がらず、従来の概念を大きく変える結果が得られた。2,309 例の慢性期維持透析患者を対象にした「Landmark 試験」では、高価な新薬と局方品の両投与群間で心血管イベント発症に有意な差がないことを証明した。軽度認知障害 (MCI) 患者 400 例を登録した「上海 MCI コホート研究」では、フォローアップ 1 年目の解析結果から、MCI 患者のうち約 10% が 1 年間でアルツハイマー型認知症 (AD) に移行することが確認され、MCI から AD への移行に関連するリスク因子として、性別、全脳容積、右海馬容積が示された。

医療技術の実用化の分野における重要なトピックスとしては、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者 130 例を対象とした医師主導治験「JETALS」と MCI 患者 159 例を対象とした医師主導治験「COMCID」があげられる。いずれの二重盲検比較試験においても、予定期間内に患者登録が終了し、開鍵に向けて問題症例の抽出、症例検討会の準備、解析の準備を進めている。また、TRI の支援により承認を取得した医療機器 HAL、チタンブリッジは、上市後も適切な医療技術の普及のために市販後調査の支援を継続しており、HAL においては第 4 回定期安全性報告を、チタンブリッジでは、第 1 回定期安全性報告を審査当局に提出した。

また、TR とリバース TR のサイクルを加速する基盤である疾患レジストリを構築する臨床試験の運営を支援した。代表的な成果として、日本の前立腺癌に対する小線源治療全患者の 40%にあたる症例を登録したアウトカム研究「J-POPS」の解析結果を報告し、Stage II 大腸がんの術後補助療法に着目した世界唯一の RCT「SACURA」の付随研究においては新たな予後因子を発見し報告した。さらに日本と海外の術式・治療成績の差異に着目し、日本が中心となってアジア 2 か国、欧州 4 か国が参加した大腸癌手術症例の国際共同レジストリ研究「T-Rex」は 3,696 例の登録を完遂した。長期予後に関するフォローアップを継続中である。

一方、今年度、TRI が ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network : 欧州臨床試験基盤ネットワーク) のデータセンター認証を取得したことにより、韓国ソウル大学からの要望に応じて現地に赴き、監査受け入れ準備の支援を行った。台湾、シンガポールも関心を示しており、アジアにおける認証基準と認証体制の確立を目指していく。

ウ 医療・臨床研究情報の発信

2003 年より配信を開始した米国 NCI が配信する世界最大・最新のがん情報 (PDQ) 「がん情報サイト」、2010 年より公開を開始した米国 NCCN が配信するがんの診療ガイドライン「NCCN ガイドライン日本語版」のサイトで、最新情報を届けるために随時、翻訳、配信を継続した。

国内で唯一 Springer Nature 社と連携し、2018 年より開設した TRI のオフィシャル英語版サイト“TRI Advances”で最先端臨床研究成果 14 件を紹介した。また、TRI がこれまで支援してきた上述の再生医療 5 件に心筋再生 1 件を加え、「再生医療原論 -The Principles of Regenerative Medicine-」(日・英併記)として出版した。

2020 年 3 月には新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 特設ページを新規に開設し、中国、台湾の診療ガイドラインを翻訳し公開した。

難病・希少疾患情報を収集・管理している国際的機関 Orphanet へ継続加盟し、Orphanet が保有する希少疾患情報を新たに 5 疾患 (通算 116 疾患) 翻訳し、「Orphanet Japan」から配信した。また国内の専門施設や研究、遺伝子パネルなど 300 件を超える関連情報を Orphanet に英語で登録した。

これらの活動を通じて機構や医療イノベーション推進センターの認知度と信頼性、発信力の向上を図り、神戸市民、国民の健康長寿へ寄与することにつなげていく。

(5) 収1会計(薬剤製造)

- ア 治験用PET薬剤製造受託
中央市民病院との共同事業である治験用PET薬剤製造を継続して行い、臨床研究の推進を支援した。
- イ 細胞製剤製造受託
製薬企業からの受託により細胞製剤の製造事業を行うべく準備を進めた。

(1) 収2会計(賃貸)

- ア 国際医療開発センター(IMDA)の管理運営
産学連携のもと、神戸クラスターにおける医療機器等の研究開発と事業化支援を行う。施設の管理運営を行った。
- イ 先端医療センター(IBRI)研究棟の管理運営
先端医療センター研究棟の2階・3階・5階の管理運営を行う。