

F B R I

Foundation for Biomedical Research and Innovation



ANNUAL REPORT

2016



公益財団法人

先端医療振興財団

平成28年度年次報告書

FBRI

公益財団法人先端医療振興財団

Foundation for Biomedical Research and Innovation

公益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平成12年3月に神戸市・兵庫県の出捐で設立されました。

先端医療振興財団は、先端医療センター、臨床研究情報センター、クラスター推進センター、細胞療法研究開発センターを設け、医療技術に関わる基礎研究成果を迅速に臨床へ橋渡しするICR(Integrative Celerity Research:統合化迅速研究)の推進、先端医療の提供、メディカルイノベーションシステムの構築に取り組み、神戸医療産業都市の形成を促進するとともに、メディカルイノベーションを具現化することで、神戸市並びに関西地区の経済の活性化や市民及び国民の健康・福祉の向上、さらに世界の医療水準の向上にも貢献することを基本的なミッションとしています。

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すことと、震災でいのちの大切さを改めて知った神戸が「未来のいのち」を守る場所となることをめざして平成10年に始まりました。





CONTENTS

理事長挨拶	2
1. 概要	3
2. 沿革	4
3. 組織図	5
4. 職員数	6
5. 役員	7
6. 平成28年度財務諸表	8
7. 平成28年度実績・報告	10
先端医療センター病院	11
先端医療センター研究所	15
再生医療研究部	
脳神経機能再生研究グループ	15
血管再生研究グループ	19
映像医療研究開発部	
分子イメージング研究グループ	22
放射線治療研究グループ	28
医薬品研究開発部	
医薬品開発研究グループ(老化解析チーム)	31
医薬品開発研究グループ(アルツハイマー病研究チーム)	37
先制・予防医療研究開発部	
コホート研究チーム	41
分子病態研究部	45
クラスター推進センター	48
細胞療法研究開発センター	58
再生医療製品開発室	64
国際医療開発センター事業推進室	68
アイセンター準備室	70
主な広報活動	71

理事長挨拶

公益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平成12年3月に発足し、本年で丸17年を迎えました。

この間、トランスレーショナル・リサーチ(橋渡し研究)を核として、先端医療センター、臨床研究情報センター、クラスター推進センター、細胞療法研究開発センターといった研究開発基盤を順次整備し、ポートアイランドへの進出企業は300社を超える集積に至っており、我が国を代表するメディカルクラスターに成長しました。

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

従来の単に「病気を治す医療」から「どのようにして幸せな一生だったと実感できる安らかな終眠を得るか」というQOL向上の視点での医療が求められています。医療産業は単に新しい薬や医療機器を生み出すだけではなく、人々の日常生活に密着して日々の健康維持、また一生における自分自身の健康ライフの設計にも関わっていくことになります。人々の健康意識を高めると共に、予防医学分野の進歩の成果を人々に還元していく必要があります。

平成28年度には、高度で先進的な医療を市民に提供する場として平成15年3月から運営してきた先端医療センター病院について、国における高度臨床研究を大規模な総合病院中心で進めていく方向性等を背景として、平成29年10月末に当病院を廃止し、神戸市立医療センター中央市民病院へ統合する方針を決定しました。

今後は、「神戸医療産業都市」の中核機関である先端医療振興財団が担うべき役割・方向性を改めて再確認し、新たな推進体制のもとで、神戸の地から世界へと発信する人類の課題解決型知の拠点を目指したいと考えておりますので、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。



公益財団法人 先端医療振興財団
理事長

本庶 佑

1. 概要

名 称	公益財団法人 先端医療振興財団
住 所	〒650-0047 神戸市中央区港島南町2-2 先端医療センター内
理 事 長	本 席 佑
設 立	平成12年3月17日
基本財産	12億3,237万円(平成28年度末)

出捐団体

神戸市 兵庫県 (公財)兵庫県健康財団 (公財)ひょうご科学技術協会 神戸商工会議所
アステラス製薬(株) 大阪ガス(株) オリックス(株) オリンパス(株) 川崎重工業(株) 関西電力(株)
クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン(株) (株)神戸製鋼所 第一三共(株) GEヘルスケア・ジャパン(株)
JFEスチール(株) 塩野義製薬(株) シスメックス(株) (株)島津製作所 シーメンス・ジャパン(株) 新日本製鐵(株)
住友重機械工業(株) (株)ダイエー 武田薬品工業(株) 東京海上日動火災保険(株) ニッセイ同和損害保険(株) 双日(株)
日本イーライリリー(株) (株)日立製作所 パナソニック(株) (株)三井住友銀行 三井物産(株)
三菱重工業(株) 三菱商事(株) 三菱電機(株) (株)みなと銀行

主な事業内容

先端医療センター

医療機器等の研究開発、医薬品等の臨床研究支援、再生医療等の臨床応用の3つの分野において、基礎研究から臨床への橋渡し研究機能を担う中核施設。病院機能を備え(病床数60床)、先端医療を実施。

臨床研究情報センター

臨床研究及び医療に係る情報基盤整備の推進を通じ、難治性疾患に対する標準治療を革新するとともに、新たな診療・治療・予防法の開発を促進する。

クラスター推進センター

神戸進出医療関係企業や地元中小企業等の活動への支援のほか、神戸クラスター内の各機関・企業の間をつなぐ調整機能を強化し、集積による相乗効果の発揮を促進する。

細胞療法研究開発センター

企業等からの細胞製剤製造受託、細胞培養施設(CPC)のコンサルティングや細胞評価サービス、また、関連する共同研究や国等からの事業を行っている。細胞製造に関するQMS(クオリティマネジメントシステム)体制を確立し、再生医療の実用化に向けた治験あるいは先進医療における細胞製剤製造受託事業を展開し、開発を引継ぐ企業等への橋渡しを推進している。

再生医療製品開発室

再生医療関連シーズ(難治性角結膜疾患及び膝関節軟骨)について、企業等との共同開発のもと、先進医療や治験として実施するなどの製造販売承認に向けた取り組みを総合的かつ戦略的に進める。

2. 沿革

平成12年	3月	先端医療振興財団設立
	3月	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の実施地域に選定
平成13年	10月	先端医療センター診療所を中央市民病院6階に開設、治験事業開始
	3月	治験コーディネータ研修の開始
	4月	先端医療センター医療機器棟開設
平成14年	9月	生命倫理審議会の設置
	1月	先端医療センター PET診断サービス事業開始
	4月	放射線治療事業開始
	4月	文部科学省「知的クラスター創成事業」の実施地域に選定
	8月	文部科学省「21世紀型革新的ライフサイエンス技術開発プロジェクト(RR2002)」受託
平成15年	9月	経済産業省(NEDO)「細胞組織工学利用医療支援システム」の研究開発事業受託
	11月	神戸市医師会共同治験セミナーの開始
	1月	ME(医学・工学)連携講座開講
	3月	先端医療センター全面開業
	3月	がん情報サイト配信開始
	4月	文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」に参画
平成17年	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)が本格稼働
	11月	再生医療の臨床研究開始(下肢血管再生)
	4月	クラスター推進センターを設置
	4月	第1期経営計画を策定
	8月	「医療機器サポートプラザ」の運営開始
平成18年	7月	先端医療センターにおける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
平成19年	6月	文部科学省「知的クラスター創成事業(第1期)」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及びサポート機関に選定
平成20年	1月	京都大学、三菱重工業(株)と共同で開発した高精度放射線治療装置が薬事法に基づく製造販売承認を取得
	6月	第7回産学官連携推進会議において高精度放射線治療装置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(「統合化迅速研究(ICR)」の推進による再生医療の実現 消化器内視鏡先端医療開発プロジェクト)
平成21年	6月	文部科学省・経済産業省「産学官連携拠点(グローバル産学官連携拠点)」に選定(大阪府等との連携拠点)
	6月	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
平成22年	4月	第2期経営計画を策定
	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(LiveInterventional Neuroradiology Conference(Houston, USA)学会へ手技の画像をおくり、ライブデモンストレーションを行った。)
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
	12月	放射線治療装置によるがんの動体追尾の開始
平成24年	2月	中国医薬城(CMC)とMOU締結
	4月	公益財団法人へ移行
	4月	先端医療センター病院「脳梗塞細胞治療の臨床研究」開始
	6月	国際医療開発センター(IMDA)事業譲受
	6月	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
平成25年	4月	第3期経営計画を策定
	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
平成26年	6月	細胞療法開発事業部門から細胞療法研究開発センターへ改組
	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
	9月	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「関西圏国家戦略特区特別区域会議」が内閣総理大臣により認定
平成27年	4月	ICR・臨床開発戦略室を設置
	7月	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
平成28年	3月	神戸医療産業都市における認知症にやさしいまちづくり推進のための連携と協力に関する協定の締結(神戸市・先端医療振興財団・日本イーライリリー株式会社)
	4月	先端医療センター研究所分子病態研究部において自己免疫疾患と癌の創薬研究を開始
	10月	米國・サンディエゴとの連携に関する覚書の締結
平成29年	11月	「免疫多様性とがん治療」国際シンポジウム及び市民公開講座の開催
	2月	再生医療製品開発室を設置

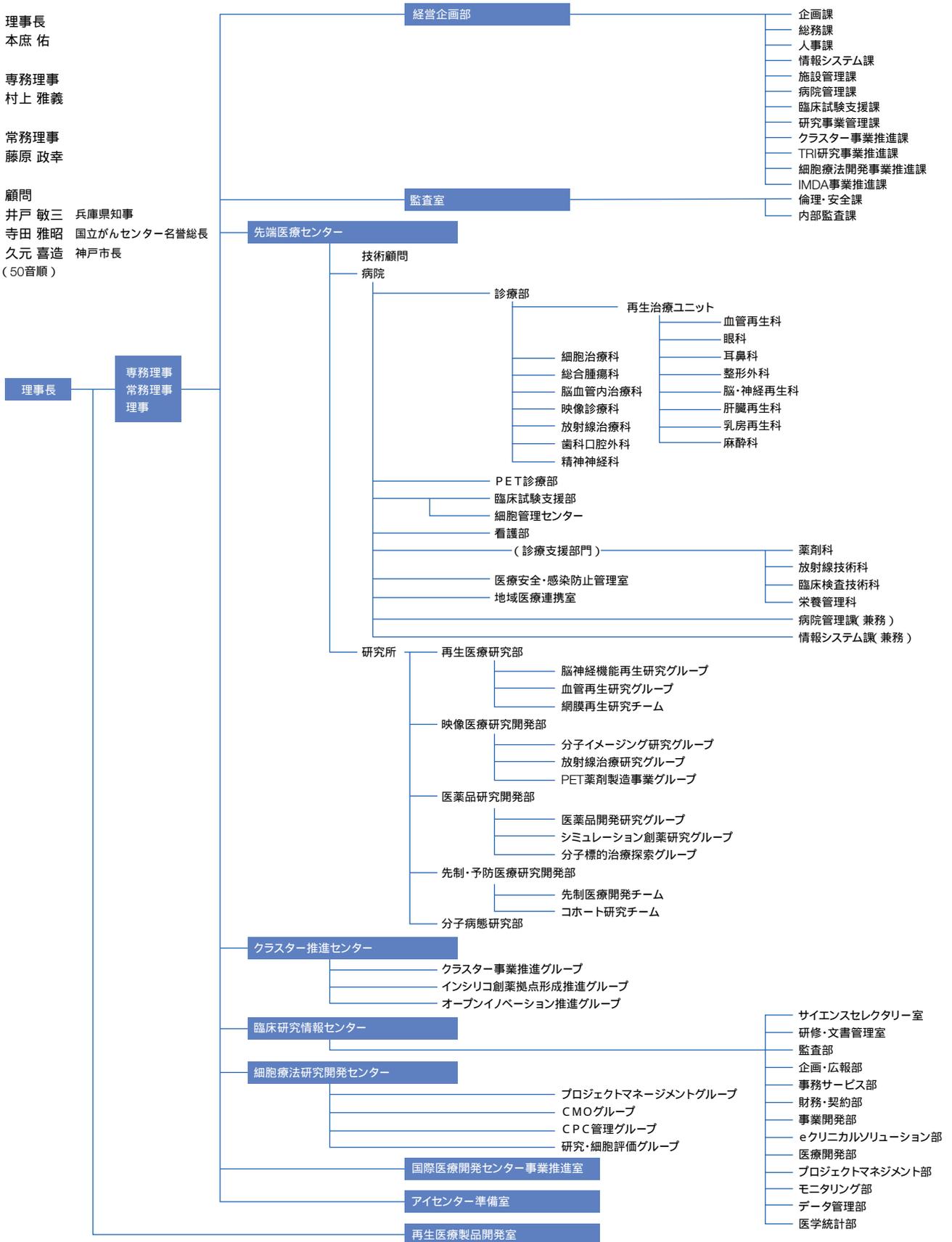
3. 組織図 (平成29年3月31日現在)

理事長
本庶 佑

専務理事
村上 雅義

常務理事
藤原 政幸

顧問
井戸 敏三 兵庫県知事
寺田 雅昭 国立がんセンター名誉総長
久元 喜造 神戸市長
(50音順)



4. 職員数(常勤)

平成 29 年 3 月 31 日現在

所属	職名		研究職	専門職、他	事務職		人材派遣	合計
	医師	看護師等			課長級以上	係長級以下		
経営企画部・監査室					(3) 11	(4) 37	7	(7) 55
企画課					(1) 1	2		(1) 3
総務課					(1) 1	(2) 9	2	(3) 12
人事課						(1) 2		(1) 2
情報システム課					1	1		2
施設管理課						3		3
病院管理課					1	3	1	5
臨床試験支援課					1	2		3
研究事業管理課					2	2	1	5
クラスター事業推進課					(1) 1	(1) 6		(2) 7
TRI 研究事業推進課						3	2	5
細胞療法開発事業推進課					1	4	1	6
倫理・安全課					1			1
内部監査課					1			1
先端医療センター病院	17	(8)107					3	(8)127
診療部	15	6						21
PET 診療部	2	10						12
臨床試験支援部		12					1	13
細胞管理センター		2						2
看護部等		(3) 54					1	(3) 55
薬剤科		(1) 6						(1) 6
放射線技術科		(3) 8						(3) 8
臨床検査技術科		(1) 6						(1) 6
栄養管理科		1						1
地域医療連携室		2						2
病院管理課							1	1
先端医療センター研究所			(1) 16	7				(1) 23
再生医療研究部			2	1				3
映像医療研究開発部			(1) 3	1				(1) 4
医薬品研究開発部			6	4				10
先制・予防医療研究開発部			1					1
分子病態研究部			4	1				5
クラスター推進センター				14				14
臨床研究情報センター				74			4	78
サイエンスセクレタリー室				1			1	2
研修・文書管理室				1				1
監査部								
企画・広報部				6				6
事務サービス部				7			1	8
財務・契約部				5				5
事業開発部				6				6
eクリニカルソリューション部				10				10
医療開発部				14				14
プロジェクトマネジメント部				6				6
モニタリング部				3				3
データ管理部				8			1	9
医学統計部				7			1	8
細胞療法研究開発センター				30			5	35
プロジェクトマネージメントグループ				3			1	4
CMO グループ				14				14
CPC 管理グループ				4			2	6
研究・細胞評価グループ				9			2	11
再生医療研究室				7			2	9
合計	17	(8)107	(1) 16	132	(3) 11	(4) 37	21	(16)341

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。

5. 役員

評議員

平成 29 年 3 月 31 日現在

氏名	備考	選定理由
家次 恒	神戸商工会議所会頭 シスメックス株式会社代表取締役会長兼社長	地元商工団体の代表
大谷 幸正	神戸市企画調整局長	行政機関の有識者
小川 久雄	国立循環器病研究センター理事長	神戸医療産業都市関係機関の代表
置塩 隆	神戸市医師会会長	地元医師会の代表
金倉 譲	大阪大学大学院医学系研究科教授	神戸医療産業都市関係機関の代表
金澤 和夫	兵庫県副知事	行政機関の有識者
菊池 晴彦	神戸市民病院機構理事長	地元医療機関の代表
杉村 和朗	神戸大学理事・副学長	神戸医療産業都市関係機関の代表
竹市 雅俊	京都大学名誉教授 理化学研究所多細胞システム形成研究センターチームリーダー	神戸医療産業都市関係機関の代表
玉田 敏郎	神戸市副市長	行政機関の有識者
玉田 はる代	神戸市婦人団体協議会会長	地元婦人団体の代表
湊 長博	京都大学理事・副学長	神戸医療産業都市関係機関の代表

役員等

平成 29 年 3 月 31 日現在

役職名	氏名	備考	選定理由
理事長	本庶 佑	静岡県立大学法人理事長 京都大学大学院医学研究科客員教授	当財団事業に精通している者
専務理事	村上 雅義	専務理事	当財団事業に精通している者
常務理事	藤原 政幸	経営企画部長	設立者(市)から派遣
理事	今西 正男	神戸市理事(医療・新産業本部長)	行政機関の有識者
理事	川真田 真	細胞療法研究開発センター長	当財団事業に精通している者
理事	坂田 隆造	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	先端医療センター長	当財団事業に精通している者
理事	濱田 博司	理化学研究所多細胞システム形成研究センター長	神戸医療産業都市関係機関の代表
理事	平尾 公彦	理化学研究所計算科学研究機構長	神戸医療産業都市関係機関の代表
理事	平田結喜緒	先端医療センター病院長	当財団事業に精通している者
理事	福島 雅典	臨床研究情報センター長	当財団事業に精通している者
理事	藤澤 正人	神戸大学医学部附属病院長	神戸医療産業都市関係機関の代表
理事	山本 光昭	兵庫県健康福祉部医監	行政機関の有識者
理事	横山 誠一	アスピオファーマ株式会社顧問	神戸医療産業都市関係企業の代表
理事	渡邊 恭良	理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター長	神戸医療産業都市関係機関の代表
監事	武市 寿一	株式会社三井住友銀行執行役員 神戸法人営業本部長	会計制度に知見を有する者
監事	松山 康二	公認会計士	会計制度に知見を有する者
名誉理事長	井村 裕夫	神戸医療産業都市推進協議会会長	
顧問	井戸 敏三	兵庫県知事	
顧問	寺田 雅昭	国立がんセンター名誉総長	
顧問	久元 喜造	神戸市長	

6. 平成28年度財務諸表

収支計算書（平成28年4月1日～平成29年3月31日まで）

（単位：円）

科 目	合計	公益目的事業会計						収益事業等会計			法人会計	内部取引 控除
		研究事業	クラスター 事業	病院事業	臨床研究情報 センター事業	細胞療法開発 事業	小計	PET治験薬 製造受託事業	賃貸事業	小計		
		(公1会計)	(公2会計)	(公3会計)	(公4会計)	(公5会計)		(収1会計)	(収2会計)			
事業活動収支の部												
1. 事業活動収入												
基本財産運用収入	420,278	-	-	-	-	-	-	-	-	-	420,278	-
事業収入	2,227,470,195	135,723,099	5,624,000	721,150	1,000,190,340	749,024,028	1,891,282,617	266,550,071	186,797,309	453,347,380	60,248,915	Δ177,408,717
医薬収入	3,315,123,852	-	-	3,316,341,876	-	-	3,316,341,876	-	-	-	-	Δ1,218,024
補助金等収入	1,388,570,376	234,757,699	439,308,570	63,136,801	232,933,231	336,273,787	1,306,410,088	-	-	-	82,160,288	-
寄付金収入	1,579,867,004	453,284,500	-	723,601,000	119,349,004	70,206,000	1,366,440,504	-	-	-	217,426,500	Δ4,000,000
雑収入	239,966,909	32,922,679	76,883,896	108,307,953	3,254,991	3,133,562	224,503,081	-	24,467,094	24,467,094	5,122,981	Δ14,126,247
その他の収入	8,060,000	-	-	-	-	500,000	500,000	7,560,000	-	7,560,000	-	-
事業活動収入計	8,759,478,614	856,687,977	521,816,466	4,212,108,780	1,355,727,566	1,159,137,377	8,105,478,166	274,110,071	211,264,403	485,374,474	365,378,962	Δ196,752,988
2. 事業活動支出												
事業費支出	7,995,479,567	657,367,315	492,011,520	4,272,355,805	1,552,012,444	879,109,578	7,852,856,662	205,820,995	133,523,398	339,344,393	-	Δ196,721,488
管理費支出	299,094,043	-	-	-	-	-	-	-	-	-	299,125,543	Δ31,500
事業活動支出計	8,294,573,610	657,367,315	492,011,520	4,272,355,805	1,552,012,444	879,109,578	7,852,856,662	205,820,995	133,523,398	339,344,393	299,125,543	Δ196,752,988
事業活動収支差額	464,905,004	199,320,662	29,804,946	Δ60,247,025	Δ196,284,878	280,027,799	252,621,504	68,289,076	77,741,005	146,030,081	66,253,419	-
投資活動収支の部												
1. 投資活動収入												
特定資産取崩収入	1,786,162,072	428,924,000	-	732,106,651	352,778,421	70,206,000	1,584,015,072	-	-	-	202,147,000	-
固定資産戻り収入	50,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50,000	-
預り保証金収入	1,123,200	1,123,200	-	-	-	-	1,123,200	-	-	-	-	-
投資活動収入計	1,787,335,272	430,047,200	-	732,106,651	352,778,421	70,206,000	1,585,138,272	-	-	-	202,197,000	-
2. 投資活動支出												
特定資産支出	2,097,249,594	599,625,517	12,733,077	820,289,196	109,110,407	347,044,397	1,888,802,594	-	6,300,000	6,300,000	202,147,000	-
固定資産支出	110,263,306	15,913,172	17,071,869	6,465,177	47,383,136	1,397,952	88,231,306	7,560,000	14,472,000	22,032,000	-	-
敷金保証金支出	1,791,450	-	-	-	-	1,791,450	1,791,450	-	-	-	-	-
預り保証金返済支出	561,600	561,600	-	-	-	-	561,600	-	-	-	-	-
投資活動支出計	2,209,865,950	616,100,289	29,804,946	826,754,373	156,493,543	350,233,799	1,979,386,950	7,560,000	20,772,000	28,332,000	202,147,000	-
投資活動収支差額	Δ422,530,678	Δ186,053,089	Δ29,804,946	Δ94,647,722	196,284,878	Δ280,027,799	Δ394,248,678	Δ7,560,000	Δ20,772,000	Δ28,332,000	50,000	-
財務活動収支の部												
1. 財務活動収入												
借入金収入	3,835,000,000	-	-	2,930,000,000	-	-	2,930,000,000	-	605,000,000	605,000,000	300,000,000	-
財務活動収入計	3,835,000,000	-	-	2,930,000,000	-	-	2,930,000,000	-	605,000,000	605,000,000	300,000,000	-
2. 財務活動支出												
借入金返済支出	3,890,000,000	-	-	2,930,000,000	-	-	2,930,000,000	-	660,000,000	660,000,000	300,000,000	-
財務活動支出計	3,890,000,000	-	-	2,930,000,000	-	-	2,930,000,000	-	660,000,000	660,000,000	300,000,000	-
財務活動収支差額	Δ55,000,000	-	-	-	-	-	-	-	Δ55,000,000	Δ55,000,000	-	-
当期収支差額	Δ12,625,674	13,267,573	-	Δ154,894,747	-	-	Δ141,627,174	60,729,076	1,969,005	62,698,081	66,303,419	-

収支予算書 (平成29年4月1日～平成30年3月31日まで)

(単位：千円)

科目	合計	公益目的事業会計	収益事業等会計	法人会計	内部取引控除
事業活動収支の部					
1. 事業活動収入					
基本財産運用収入	420	-	-	420	-
事業収入	2,351,455	1,833,040	449,239	69,176	-
医業収入	1,617,654	1,617,654	-	-	-
補助金等収入	1,145,919	1,065,519	-	80,400	-
寄付金収入	1,560,956	1,316,330	-	244,626	-
雑収入	156,644	145,319	6,318	5,007	-
事業活動収入計	6,833,048	5,977,862	455,557	399,629	-
2. 事業活動支出					
事業費支出	6,862,368	6,480,065	382,303	-	-
管理費支出	381,273	-	-	381,273	-
事業活動支出計	7,243,641	6,480,065	382,303	381,273	-
事業活動収支差額	410,593	502,203	73,254	18,356	-
投資活動収支の部					
1. 投資活動収入					
特定資産取崩収入	1,723,380	1,723,380	-	-	-
投資活動収入計	1,723,380	1,723,380	-	-	-
2. 投資活動支出					
特定資産支出	1,136,888	1,130,588	6,300	-	-
固定資産支出	118,712	118,712	-	-	-
敷金保証金支出	100	-	-	100	-
投資活動支出計	1,255,700	1,249,300	6,300	100	-
投資活動収支差額	467,680	474,080	6,300	100	-
財務活動収支の部					
1. 財務活動収入					
借入金収入	3,780,000	2,930,000	550,000	300,000	-
財務活動収入計	3,780,000	2,930,000	550,000	300,000	-
2. 財務活動支出					
借入金返済支出	3,835,000	2,930,000	605,000	300,000	-
財務活動支出計	3,835,000	2,930,000	605,000	300,000	-
財務活動収支差額	55,000	-	55,000	-	-
当期収支差額	2,087	28,123	11,954	18,256	-

7. 平成28年度実績・報告

経営企画会議の開催

開催回数13回、審議決定件数43件

財団全職員を対象とした研修の実施

全職員向けセキュリティ教育研修(9月～11月実施)
インサイダー取引規制違反の防止に関する対策研修(11月実施)

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

生命倫理審議会	1回	再生医療審査委員会	1回
治験審査委員会	12回	P E T 薬剤委員会	3回
医薬品等臨床研究審査委員会	12回	T R I 倫理委員会	5回
映像医療審査委員会	3回		

内部監査の実施

科学研究費・資産・文書類の適正管理に関する内部監査
科学研究費補助金等の適正管理に関する内部監査

主な公的プロジェクト

橋渡し研究加速ネットワークプログラム(AMED)
日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業(AMED)
再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発(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

(1) 研修室・会議室利用状況

種 別	1日1回でも利用した室数	利用可能日数	利用率
第1研修室(定員200人)	65	349	18.6%
第2研修室(定員45人)	158	349	45.2%
第3研修室(定員30人)	139	349	39.8%
会議室1(定員12人)	153	349	43.8%
会議室2(定員18人)	102	349	29.2%
合計	617	1,745	35.3%

(2) レンタルラボ入居状況

平成29年3月31日現在

種 別	入居室数	総室数
ドライラボ・ウェットラボ	20	20
研究用居室	8	8
合計	28	28

神戸ハイブリッドビジネスセンターの管理運営

(1) レンタルラボ入居状況

平成29年3月31日現在

種 別	入居室数	総室数
ウェットラボ	37	37

先端医療センター病院

1 先端医療提供の促進

1. 橋渡し研究の臨床応用への推進

次の項目にかかる再生医療の臨床応用を実施した。

- (1) GCSF 動員 CD34 陽性細胞による骨再生治療
- (2) bFGF による鼓膜再生治療

2. 先端のがん医療を目指したメディカルクラスターにおける連携

- (1) メディカルクラスター間での先端のがん診療連携
各施設の放射線治療装置の特性に応じた施設間連携、患者紹介を行い、連携体制による治療を実施した。

3. 高度・先進的医療や先制医療の推進

- (1) 細胞治療科
無菌病室における造血幹細胞移植を43例実施した。
- (2) 総合腫瘍科
固形がんプロトコル診療と治験を引き続き推進した。
また、放射線治療科と連携したケモラディエーションを実施した。
- (3) 脳血管内治療科
先端の血管内治療である脳動脈瘤コイル塞栓術を33例実施した。
- (4) 放射線治療科
Vero 4 DRT 等による高精度放射線治療を推進し、371例の新患治療を実施した。
- (5) 眼科
先進医療である多焦点眼内レンズ手術を53例実施した。
- (6) 耳鼻科
鼓膜形成手術15例、鼓室形成術を8例実施した。
- (7) 細胞管理センター
約1,000件の網羅的迅速 PCR 検査を受託した。

2 病院の効率的運営

1. 神戸市立医療センター中央市民病院との連携体制の維持と強化

- (1) 先端統合検討委員会
平成29年後半に中央市民病院へ移管されることが決定したため、中央市民病院における先端統合委員会に参加し、先端医療センター病院の診療体制等の検討と情報共有を図った。
- (2) 中央市民病院との連携体制を活用した診療促進
定期カンファレンスを継続的に開催し、造血幹細胞移植や脳血管内治療においては、初診窓口を中央市民病院に一本化することにより、病院毎の特性を活かした診療の実施と、治療内容等の統一を図り、より安全・安心な医療の提供に努めた。
- (3) 人事交流促進
組織的に人事交流を行う土台を築き、双方の技術習得や技量向上に努めることにより連携体制の強化を図った。

2. 神戸クラスター内の病院をはじめとした近隣医療施設との連携

- (1) 地域医療連携窓口を介した連携促進
専従看護師及び専従社会福祉士を配置することで退院支援加算1を獲得し、さらなる近隣医療施設、在宅医療ネットワークとの地域医療連携体制の充実を行った。

3. 臨床開発を推進するための新たな診療基盤の構築

- (1) 新規再生医療に向けた診療体制の確立
グローバルFIM対応体制の構築のため、治験専門の認知症外来を設置し、認知症専門医で形成される「KOBEもの忘れネットワーク」との連携を進めた。

4. 外来・病棟診療の充実・拡充

- (1) 手術室の効率的運用
手術室管理委員会を開き、手術室設備機器における運用の効率化を図った。
- (2) 肺がん検診開始
肺がん専門医と低線量CTによる診断を特色とする肺がん検診を開始した。
- (3) 病床利用率の向上
効率的な病床利用率の向上に努めた。
- (4) 医業収支改善への取り組み
科別収支を精緻化し、短期間で医業経営の分析に反映させた。

3 診療基盤の充実

1. 患者サービスの向上

- (1) 患者サービス委員会活動
患者満足度調査実施、KOBEアートプログラムを共催し、アメニティ向上に継続して取り組んだ。

2. 医療安全管理体制の推進

(1) 委員会・研修会を利用した医療安全の推進

医療安全・感染対策室長に専従看護師を配置し、委員会活動と講習会開催によりリスクの軽減と安心・安全な医療を提供できる環境の整備を行った。

3. 医療者間のコミュニケーションの促進

(1) 各種会議とミーティングの活用

病院管理会議、診療部ミーティング等の定期開催、電子カルテ内の院内掲示板機能やメールを活用し、情報交換・周知徹底を図った。

4. 専門性を持った医療職の育成と活用

(1) ACLS受講者の増加

治験に対応すべく医師、看護師ともにACLS受講者の増加を図った。

5. 市民への広報活動の強化

(1) セミナーの開催

ポートアイランド内4大学との連携による「第8回慢性腎臓病市民公開講座」を開催し、110名が参加した。

(2) 病院ホームページの活用

病院の特色である「がん治療」が検索しやすいよう再構成した。また、専任者による専門性を活かした情報発信に努めた。

4

医薬品等の研究開発・支援事業の推進

1. 新薬等の治験の総合的な実施・支援

(1) 高品質かつ速やかな症例組み入れ

年間の治験総数は37試験、そのうち新規に受託した件数は5試験であった。また、当初契約に対し6試験で症例追加の依頼を受けた。

2. 市民病院群における治験支援

(1) 中央市民病院での治験・臨床研究受託推進

中央市民病院において実施支援をした年間の治験総数は30試験、そのうち新規に支援した件数は10試験であった。また、当初契約に対し6試験で症例追加の依頼を受けた。

臨床研究の支援総数は8試験であった。また、治験支援業務のみならず、日本造血細胞移植学会の造血細胞移植コーディネーター認定を取得したCRCが、造血幹細胞移植の支援業務でも活躍した。

3. 国際共同治験の推進

(1) 受託した治験に占める国際共同治験の増加

新規に受託した5試験のうち、国際共同治験(グローバル治験)は3試験であった。

4. その他

(1)再生医療にかかわる治験・臨床研究支援

再生医療にかかわる治験、臨床研究総数は5試験、新規に組み入れた症例数は1例であった。

(2)データセンター業務

実施を支援した年間の臨床研究総数は28試験であった。また、WJOG(西日本がん研究機構)試験の施設外効果判定会を請け負うなど、円滑な支援を継続した。さらに、データセンター業務担当者は外部データマネジメント研修を受講、修了し、より質の高い支援を提供した。

(3)CRC認定取得の推進

CRC全員が年間2回以上「CRCと臨床試験のあり方を考える会議」、「日本臨床薬理学会」、「日本臨床試験学会」などの学会、研修会に参加した。また、「CRCと臨床試験のあり方を考える会議2016 in 大宮」では、当院CRCより業務改善事例に関し発表した。

こうした学会、研修会参加を通じ習得した知識などを持ち帰り、CRC全員で共有し、CRC全体のレベルの底上げに繋げた。

5 病院経営指標の推移

種 別	平成28年度	平成27年度	対前年比
平均在院日数 (日)	12.1	11.9	1.02
診療単価(入院) (千円)	62.6	64.4	0.97
診療単価(外来) (千円)	80.8	66.3	1.22
1日当り患者数(入院) (人)	49.0	51.7	0.95
1日当り患者数(外来) (人)	96.2	103.0	0.93
新患者数(入院) (人)	1,469	1,564	0.94
新患者数(外来) (人)	5,459	5,605	0.97
病床利用率 (%)	81.8	86.2	0.95
病床回転率(1年当り) (%)	30.2	30.8	0.98
診療収入(入院) (百万円)	1,138	1,220	0.93
診療収入(外来) (百万円)	1,873	1,662	1.13
診療収入(入院+外来) (百万円)	3,011	2,883	1.04

先端医療センター研究所

01

再生医療研究部

脳神経機能再生研究グループ

1

構成メンバー

田口 明彦	グループリーダー	再生医療研究部 部長
笠原由紀子	研究員	
沖中 佳世	技術員	

松山 知弘	客員研究員	
相馬 俊裕	客員研究員	
猪原 匡史	客員研究員	
山原 研一	客員研究員	
辻 雅弘	客員研究員	

前田 光代	客員研究員	
梅 達也	客員研究員	
佐藤 康史	客員研究員	
山口 翔	客員研究員	

2

研究の内容・成果

脳梗塞患者に対する自己骨髄単核球移植に関する治験の準備

我々は脳梗塞亜急性期における造血幹細胞の投与が、虚血脳における血管再生を誘導すること、および虚血脳における血管再生が内因性神経再生に必須であることを世界に先駆けて報告してきた。これらの知見に基づき実施した、脳梗塞患者に対する自己骨髄由来造血幹細胞の静脈内投与の臨床試験では有望な結果を得ており、現在脳梗塞患者に対す

る医療機器の治験を行うべく準備を進めている。

平成28年度は、TRIのサポートでPMDAと事前面談を実施するとともに、非臨床試験の実施や知財の申請のための公的資金(橋渡し研究A)を獲得した。PMDA事前面談の結果に基づき、当該医療機器を用いた非臨床試験を実施し、治験実施に向けての重要な課題点を明らかにした。また、最適な投与経路の検討においては、造血幹細胞マーカーであるCD133陽性細胞の含有比率が90%程度と十分高い場合には、動脈内投与が最も有効である

一方、骨髄単核球細胞(CD133陽性率約0.2%)を使用した場合は、動脈内投与により脳梗塞巣内に過剰な炎症反応が惹起され、結果として慢性期での神経機能回復が阻害されることが明らかになった。脳梗塞患者では脳血流自動調整能が障害されているため、骨髄採取に関しては血圧の低下が生じないよう十分な注意が必要であり、採取可能骨髄液の量は50ml程度が上限であると考えている。そのため動脈内投与であっても十分な細胞数のCD133陽性細胞を確保することが困難であり、治験において最適な投与細胞および投与経路は、骨髄単核球細胞の静脈内投与であることが示された。

脳梗塞患者に対する自己骨髄由来造血幹細胞の静脈内投与の臨床試験の実施に関しては、他施設での再現性の証明および追加データの収集を目的として、兵庫医科大学での実施に向けた準備を進めている。平成28年度には厚生労働省の「脳梗塞の細胞治療製品の開発に関するガイドライン」が発出されたが、当グループリーダーの田口は、臨床試験部分作成の担当者として、自己のトランスレーショナル研究の経験をもとに、合理的かつ科学的な治験が実施できるようガイドラインの作成を行ったが、本試験はそれに則ったものである。この臨床試験では、我々が過去に実施した臨床試験と同様に、細胞調整施設(Cell Processing Center: CPC)を用いて自己細胞の分離精製を行うものであり、エンドポイントとして詳細な運動機能評価法であるFugl-Meyer評価を新たに採用している。現在、大阪大学の特定認定再生医療等委員会(第二種)に申請中であり、承認され次第実

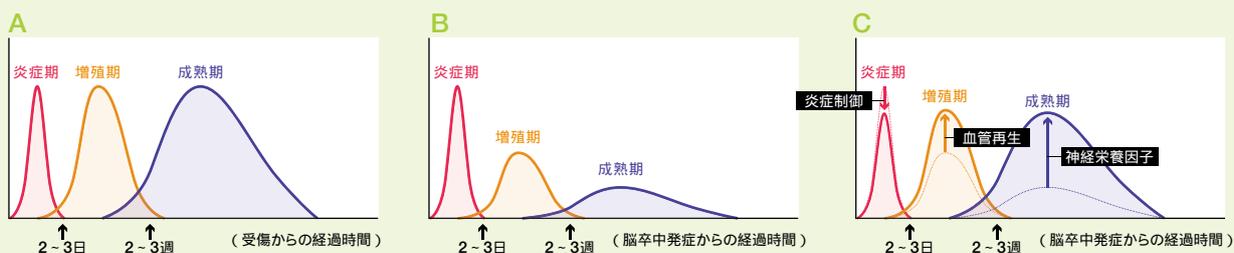
施予定である。

我々が治験実施予定である医療機器に関しては、虚血性脳性麻痺患者に対する臨床試験(AMED)にも分担研究者として参加し、少なくとも当該医療機器の安全性に関しては証明できたと考えている。脳性麻痺患者に対する造血幹細胞移植研究に関しても、次の相の臨床試験は治験で実施するよう準備を進めていたが、PMDAとの面談で要求された事項と、予想されるエントリー可能患者数、連携企業の方針等に関する合意点が見いだせていない。また先行している米国との共同臨床試験の実施に向け、米国の臨床試験責任医師とのミーティングを行ったが、医療制度の違いなどの問題があり、日米共同臨床試験の実施は現状では困難であると考えている。

脳梗塞後の再生過程の最適化による治療法開発

創傷治癒における再生過程では、障害後数日間の炎症期(inflammatory phase)、その後数週間続く増殖期(proliferative phase)、さらにその後約1年間続く成熟期(remodeling phase)が存在し(図1:A)、それぞれの時期の最適化が創傷治癒に重要であることが知られている。創傷治癒での再生過程と同様に、脳卒中後の再生過程においても、脳卒中発症直後から数日間の急性期(= 炎症期)、発症後2週間程度の亜急性期(= 増殖期)、その後続く慢性期(成熟期)が存在し(図1:B)、それらの全ての病期の最適化が、脳梗塞後の再生過程を最適化すると考え研究を

図1 創傷および脳梗塞後の再生メカニズム



創傷後の治癒再生過程(A)と同様に、脳梗塞後の治癒再生過程にも炎症期、増殖期、成熟期が存在する(B)。我々は、炎症期の制御、増殖期の活性化、成熟期での栄養因子の補充、のそれぞれをターゲットにした再生医療開発をすすめており(C)、今後はその相乗効果に関する検証を行っていく。

行っている(図1:C)。

脳梗塞後の炎症期をターゲットにした治療では、免疫制御をターゲットにした研究を行っている。免疫抑制剤による炎症反応の抑制では、治癒機転の活性化が起こらずに機能回復が阻害される一方、顆粒球コロニー刺激因子の投与による過剰な炎症反応は脳萎縮を引き起こす。そこで我々は、過剰な炎症反応を抑制する作用を有する間葉系幹細胞や炎症部位での免疫を調整する作用を有する薬剤の投与を行い、機能回復に対する影響を検証した。その結果、間葉系幹細胞であっても、再生機転活性化促進作用を有するものと有さないものがあること、および脳梗塞部位の過剰な炎症反応を局所で抑制する薬剤には神経再生促進効果があること、等を発見している。脳梗塞後の増殖期をターゲットにした薬剤開発では、一部の薬剤において、血管活性化作用の可能性が示唆されたが、造血幹細胞に比しその治療効果は劣っており、今後はその生物学的修飾等が必要であると考えている。成熟期における再生促進に関しては、我々が特許を有する神経幹細胞の局所移植の治療効果も確認されている。本研究では、それぞれの時期における

最適な治療法を検証するとともに、その組み合わせによる相乗効果あるいは相加効果による脳梗塞後の再生過程の最適化を目標に研究を行う。

■ その他:脳血管活性化による認知症予防に関する研究

我々の研究室のメインテーマは、障害された脳微小循環の活性化や再生による脳神経機能の活性化や再生促進であり、そのコンセプトを発展させて、神戸在住の高齢者を対象にした脳微小循環の活性化認知症予防に関する研究の準備を進めている。また、本研究コンセプトに基づく認知症予防法開発に関して、ドイツ・Fraunhofer Research Institution(日本の産総研に該当)の Boltze 教授と共同で、独日共同産業研究開発に関する研究費(ドイツ)を申請中(一次選考通過)であり、細胞治療で得られた脳微小循環の活性化による脳機能の改善に関する知見を認知症に应用することにより、脳を治す医療を神戸から世界へ発信するための研究を行っている。

3

研究業績リスト

■ 論文

1. Kasahara Y, Yamahara K, Soma T, Stern DM, Nakagomi T, Matsuyama T, Taguchi A. Transplantation of hematopoietic stem cells: Intra-arterial versus intravenous administration impacts stroke outcomes in a murine model. *Transl Res.* 2016;176:69-80
2. Yasuno F, Kazui H, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Takahashi M, Nakagawara J, Iida H, Kishimoto T, Nagatsuka K. Use of t1-weighted/t2-weighted magnetic resonance ratio to elucidate changes due to amyloid beta accumulation in cognitively normal subjects. *Neuroimage Clin.* 2017;13:209-214
3. Yasuno F, Kazui H, Kajimoto K, Ihara M, Morita N, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Takahashi M, Nakagawara J, Tsuji M, Iida H, Kishimoto T, Nagatsuka K. Mutual effect of cerebral amyloid beta and peripheral lymphocytes in cognitively normal older individuals. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017
4. Yasuno F, Kazui H, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Kosaka J, Kudo T, Iida H, Kishimoto T, Nagatsuka K. High amyloid-beta deposition related to depressive symptoms in older individuals with normal cognition: A pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31:920-928
5. Ohshima M, Taguchi A, Sato Y, Ogawa Y, Saito S, Yamahara K, Ihara M, Harada-Shiba M, Ikeda T, Matsuyama T, Tsuji M. Evaluations of intravenous administration of cd34+ human umbilical cord blood cells in a mouse model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Neurosci.* 2016;38:331-341

■ 総説

[邦文]

1. 田口 明彦. 脳卒中患者に対する細胞治療. 医学のあゆみ. 2017 2;Vol.260 No.7:563-567
2. 田口 明彦. 脳卒中に対する再生医療. PTジャーナル. 2017;第51巻 第5号:451-456
3. 田口 明彦. 脳卒中の再生医療. *Medicina.* 2016 2;vol.53 No.2:340-342
4. 田口 明彦. 脳卒中とバイオマーカー: 新たな展開 末梢血中造血幹細胞数. *分子脳血管病.* 2016;vol.15 no.2:17-21
5. 田口 明彦. 脳梗塞に対する自己骨髄単核球細胞治療. *Clinical Neuroscience.* 2016;Vol.34 11:1261-1262

学会発表等

シンポジウム/招待講演

1. Akihiko Taguchi Hematopoietic Stem Cells Transplantation For Stroke in Adult: Pediatric Academic Societies Annual Meeting 2017.05.01
2. 田口 明彦 脳梗塞患者に対する自己骨髄幹細胞を用いた再生医療の現状とその未来:第57回日本神経学会 2016年5月21日
3. 田口 明彦 脳卒中患者に対する再生医療の現状とその未来:第68回日本ビタミン学会 2016年6月18日
4. 田口 明彦 造血幹細胞による再生医療:第4回臍帯血による再生医療研究会 2016年7月24日
5. 田口明彦 脳梗塞患者に対する自己骨髄造血幹細胞を用いた再生医療の現状と今後の方向性:第75回日本脳神経外科学会 2016年9月29日
6. 田口 明彦 脳卒中患者に対する造血幹細胞を使った細胞治療と今後の方向性:2017年脳卒中学会総会 2017年3月17日

一般発表

1. 欧州小児科学会 2016年10月21日
CLINICAL TRIAL STUDY OF AUTOLOGOUS CORD BLOOD CELL THERAPY FOR NEWBORN WITH HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN JAPAN
Nabetani Makoto, Shintaku Haruo, Tamura Masanori, Kusuda Satoshi, Hayakawa Masahiro, Watabe Sinichi, Ichiba Hiroyuki, Hamazaki Takashi, Tsuji Masahiro, Nagamura-Inoue Tokiko, Taguchi Akihiko, Sato Yoshiaki, Oka Akira, Mori Rintaro
2. 第31回日本老年精神医学会 2016年6月23日
認知機能正常な高齢者において高いアミロイド 集積は抑うつ症状に関連する
安野 史彦、数井 裕光、森田 奈緒美、梶本 勝文、猪原 匡史、田口 明彦、山本 明秀、松岡 究、小坂 淳、工藤 喬、飯田 秀博、長束 一行、岸本 年史

4

研究費の獲得状況

競争的資金

文部科学省委託費 橋渡し研究(A) (平成28年度)

「脳梗塞患者に対する造血幹細胞を用いた細胞治療の産業化」

代表研究者:田口 明彦

文部科学省科学研究費基金 基盤研究(C) (平成28~30年度)

「創傷治癒過程を応用した新規脳梗塞治療法の開発」

代表研究者:笠原 由紀子

AMED (平成26~28年度)

「低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療に関する研究」

代表研究者:新宅 治夫

その他

企業からの共同研究開発費: 3件

個人からの奨学寄附金: 1件

02

再生医療研究部

血管再生研究グループ

1 構成メンバー

川本 篤彦	グループリーダー	臨床研究情報センター 副センター長
浅原 孝之	技術顧問	

藤田 靖之	上席研究員
小松 美希	研究技術員
谷 歩美	研究技術員

半田 宣弘	客員研究員	医薬品医療機器総合機構
中井 秀和	客員研究員	神戸大学心臓血管外科
後竹 康子	客員研究員	神戸大学心臓血管外科

2 研究の内容・成果

脊髄虚血に対する 血管再生治療の開発

研究の背景

胸部・胸腹部大動脈瘤手術時の脊髄虚血による術後対麻痺は未だ解決に至っていない最も恐れられている術後合併症の1つである。一旦発症すると、患者のQOLを大きく損ない、間接的に術後死亡につながる。これまで術後対麻痺予防に対し、Adamkiewicz動脈(大前根動脈)の同定、手術手技の改良、低体温、電気生理学的モニター、脳脊髄ドレナージが施され、一定の成果が得られたものの、未だ、5~16%の発生が報告されている。近年、ステントグラフト治療の進歩により、術後対麻痺の頻度は4~7%とOpen surgeryに比べ良好な成績であるものの、現状では、慢性大動脈解離、屈曲・蛇行の強い大動脈、壁に血栓の多い大動脈やデバイスのアクセスが困難な狭小な末梢動脈などには使用が制限される。したがって、胸部下行・胸腹部大動脈手術・ステントグラフト内挿術後対麻痺の予防・治療の新たなStrategyの開発は医学的急務である。

臨床的には脊髄虚血による術後対麻痺には大きく2つのタイプが存在することが知られている。1つは術直後から対麻痺を発症する即時型神経障害、

もう1つは、術後数時間から数週間で発生する遅発型神経障害である。後者は術後神経障害の20~40%を占めるとされている。ステントグラフト治療は開胸手術よりも遅発型神経障害が多いことが報告されている。遅発型神経障害の機序は脊髄浮腫や再灌流障害であると考えられているが詳細は明らかではない。動物モデルでは、これまでウサギ、ラットを用いた脊髄虚血モデルにおける神経障害の機序および薬剤、細胞を用いた治療効果に関する報告が多くなされてきたが、脊髄虚血を誘導した際の対麻痺の発現時間および程度さらには、脊髄組織学的検討においても、神経細胞死の機序がNecrosisあるいはApoptosisとバラつきが認められるのが現状である。一方、マウスの脊髄虚血モデルについては、マウスは解剖学的に大動脈および脊髄灌流についてヒトと類似していることから、実験モデルとして最適であると考えられ、平成12年に最初にLang-Lazdunskiらが脊髄虚血モデルマウスを報告後、それを改良したモデルが平成23年にKakinohanaら、そして平成24年にSmithらによって報告された。このマウスの脊髄虚血モデルは、大動脈弓部および左鎖骨下動脈を一時遮断することで作成する。4~5分間の血流遮断により遅発型神経障害(対麻痺)が、7分以上の血流遮断により即時型神経障害(対

図1 野生型C57BL/6の経時的運動機能

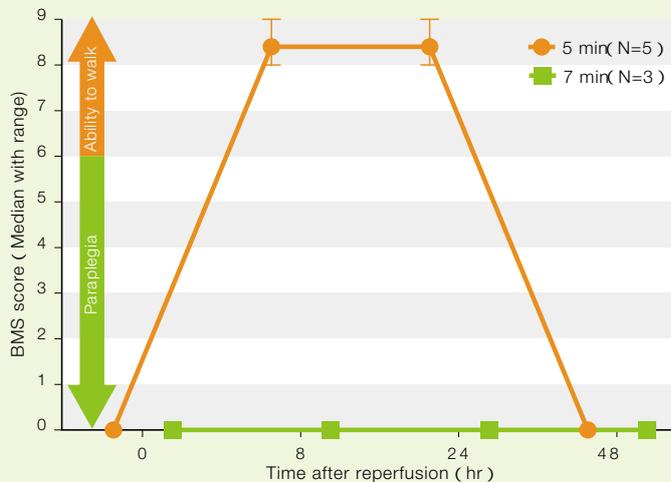
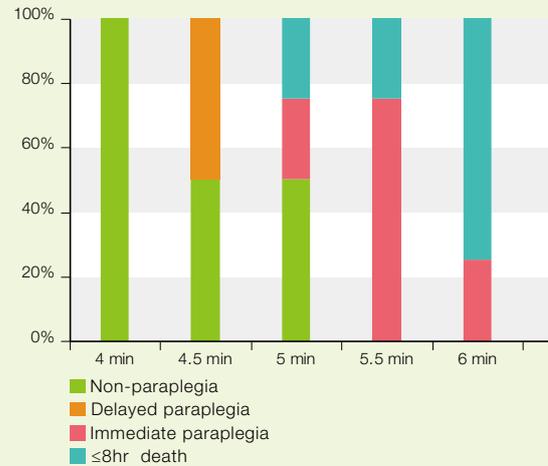


図2 野生型C57BL/6の虚血時間とアウトカム



麻痺)を高い再現率で発生する。また、遺伝的背景が均一であるため、詳細な分子生物学的機序の解明が可能となった。その結果、遅発型対麻痺モデルにおける神経細胞死のメカニズムがCaspase-3の活性を介したapoptosisであることが明らかとなった。

研究成果

そこで、我々は、平成25年よりマウスの脊髄虚血モデルを用いて、ヒト体性幹細胞移植による術後対麻痺に対する予防・治療効果を検証するため、研究を進めてきた(平成25～平成27年度基盤研究(C)、平成25年度循環医学分野(公財)先進医薬研究振興財団循環医学一般研究助成)。野生型C57BL/6マウスに脊髄虚血誘導したところ、上記の報告通り、5分間の虚血により遅発型対麻痺、7分間の虚血で即時型対麻痺の再現性が確認された(図1)。

しかし、繰り返し実験を行っていくと、遅発型神経障害の発生率が低いということと、7分間虚血では、90%以上のマウスが再灌流後8時間以内に死亡してしまうという事実が判明した。再度、直腸温36.5℃設定下に虚血時間とアウトカムを再度検証してみたところ、図2のように、4.5分虚血で遅発型対麻痺を認めるものの、発生率は50%、6分虚血では、対麻痺はすべて即時型であったものの、75%が8時間以内に死亡した。5.5分虚血では、75%が即時型対麻痺で、8時間死亡率は25%であった(未公開データ)。また、C57BL/6

マウスのみならず、免疫不全マウス(C.B-17/lcr.scid/scidマウス)においても同モデル作成が可能か否かを当研究グループの山中らが検討を行い、遅発型神経障害は認められなかったが、10.5分虚血+30秒間のischemic preconditioningを行うことで即時型神経障害が誘導できることを確認した。さらに、即時型神経障害の発生には、microgliaが関与している可能性を示唆した(Yamanaka et al., General Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1-9, 2016)。

平成28年度の進捗状況・今後の方向性

現在、上記脊髄虚血モデルを用いて、種々のヒト体性幹細胞移植による治療効果の検討を進めている。既に、ある種のヒト体性幹細胞移植を用いた実験において、細胞移植により、即時型神経障害が再現性をもって改善し、脊髄前角細胞死が抑制されることが認められたため(データ未公開)、平成29年6月に International Society for Stem Cell Research Annual Meeting 2017 Boston, USAに発表予定である(abstractは採択済み)。今後、さらに治療効果の機序と共に、投与時期および投与回数を検討した上で、成果を論文にする予定にしている。さらに、マウスのデータをもとに、大型動物(ウサギ)の脊髄虚血モデルは既に確立されている)において主として臨床応用を視野に入れた投与経路の確立、有効性および安全性を確認していく予定である。

3 業績リスト

■ 論文

1. Fujita Y, Kawamoto A. Regenerative medicine legislation in japan for fast provision of cell therapy products. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2016;99:26-29.
2. Yamanaka K, Sasaki N, Fujita Y, Kawamoto A, Hirata K-i, Okita Y. Impact of acquired and innate immunity on spinal cord ischemia and reperfusion injury. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016:1-9.
3. Nakamura T, Koga H, Iwamoto H, Tsutsumi V, Imamura Y, Naitou M, Masuda A, Ikezono Y, Abe M, Wada F, Sakaue T, Ueno T, li M, Alev C, Kawamoto A, Asahara T, Torimura T. Ex vivo expansion of circulating CD34(+) cells enhances the regenerative effect on rat liver cirrhosis. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2016 Apr 27;3:16025.
4. 藤田 靖之, 木下 慎, 川本 篤彦. A SPECIAL EDITION 成体幹細胞. 慢性重症下肢虚血に対する自家CD34陽性細胞治療. *BIO Clinica*. 2016;31(10): 1047-51.
5. li M, Kawamoto A, Masuda H, Asahara T. Vascular Regeneration Therapy: Endothelial progenitor cell therapy for ischemic diseases in *Regenerative Medicine – from Protocol to Patient*. 5. *Regenerative Therapies II (Ed3)*. Edt by Steinhoff G. Chapter 2, Page 35-57, Springer, Netherlands, 2016.

■ 学会発表等

1. 川本 篤彦 血管医療の革命 Part II: CD34 陽性細胞による血管・組織再生治療: 徳洲会グループ医療経営セミナー 2016年10月1日(千葉)
2. 馬場 理江, 那須 浩二, 川本 篤彦 拡張期成分に着目したドプラ波形分類による下肢動脈病変の評価: 第57回日本脈管学会総会 2016年10月14日(奈良)
3. 川本 篤彦 心血管再生治療の臨床展開: 第37回日本アフェレシス学会学術大会 教育講演4 2016年11月27日(横浜)
4. 川本 篤彦 CD34陽性細胞による心血管・骨・肝臓の再生医療: メディカルジャパン2017 企業化促進セミナー 2017年2月15日(大阪)
5. Kawamoto A. PAD/CLI: Extent of the Problem, Current Management, Unmet Medical Need, and Novel Approach by CD34+ Cell Therapy. PAD/CLI Research and Emerging Therapies Workshop. 2017.03.28(東京)

4 研究費の獲得状況

研究奨励金(神戸大学心臓血管外科)

03

映像医療研究開発部

分子イメージング研究グループ

本研究グループはPET(positron emission tomography)にかかわる臨床研究と技術開発を行っている。先端医療センターの病院部門と密接に連携し、また外部の研究機関、学術団体や企業と連携した共同研究に力を入れている。

1 構成メンバー

千田 道雄	グループリーダー	先端医療センター研究所 副所長
大西 章仁	研究員・非常勤医師	神戸大学
山本 泰司	精神神経科非常勤医師	神戸大学
佐々木将博	上席研究員	民間
相田 一樹	主任研究員	民間
赤松 剛	技術員	先端医療センター病院 放射線技術科 診療放射線技師
岩元 幸雄	主幹	先端医療センター病院 放射線技術科 診療放射線技師
四井 哲士	主査	先端医療センター病院 放射線技術科 診療放射線技師
西田 広之	技術員	民間出向職員
松本 圭一	客員研究員	京都医療科学大学
井狩 彌彦	客員研究員	民間
宮武 麻美	非常勤臨床心理士	
新川 博子	非常勤臨床心理士	
長崎 節子	協力者	先端医療センター病院 看護部 看護師長
林 美智子	協力者	先端医療センター病院 看護部 看護師
友永 亜希	協力者	先端医療センター病院 臨床試験支援部 治験コーディネータ
三村 真弓	協力者	先端医療センター病院 臨床試験支援部 治験コーディネータ

2 研究の内容・成果

(1) 脳のPET臨床研究

J-ADNIプロジェクト

(千田、井狩、西田、赤松、佐々木)

アルツハイマー病(AD)の早期診断や鑑別診断、治療効果の評価に用いる客観的なバイオマーカーを確立するための、多施設前向き臨床研究の国家プロジェクトで、米国のADNI(Alzheimer's disease neuroimaging initiative)の日本版。平成20年より、全国38の臨床機関にて健常者、軽度認知障害(MCI)

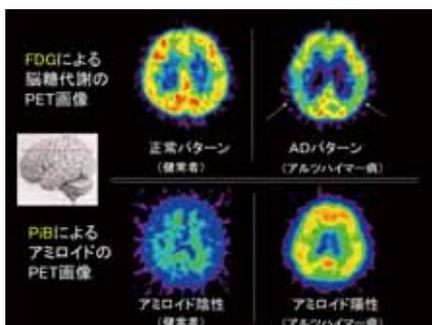
および軽度AD患者を計545名登録し、心理検査、PET(オプションで343名に対して、FDGによる糖代謝、PiBまたはBF227によるアミロイドイメージング)、MRI、髄液マーカー等で6か月~1年毎に2年または3年間追跡した。PETの総実施件数は初回と追跡を含め2,035件となった。先端医療センター分子イメージング研究グループは、38施設の1つである神戸大学病院にて登録された被験者のPETとMRIを撮像したほか、プロジェクト全体のPET QCコアとしてPETデータの品質管理を担当した。

脳のPETは機種(すなわち施設)と投与量、撮像時間、画像再構成法などの撮像条件、さらには被験者の安静状態によって画質や放射能分布が変わる。そこで、施設差を解消して脳PETを普遍的検査法として確立させるために検査法を標準化した。本プロジェクトでは24のPET施設にて計13機種のPETカメラが用いられたが、メーカーの協力を得て機種毎に詳細なマニュアルを作成して撮像講習会を行い、さらに各施設が必要な「質」のデータを収集できることを事前にファントム試験と施設訪問で確認する施設認定を行った。開始後は、全国から送られるPETデータの品質を逐一チェックし、体動や機種差等を補正した。さらに臨床情報を伏せて専門家がPET画像を読影評価する「中央読影」を実施し、3人の読影委員による独立読影に続きコンセンサス読影会にて統一見解を決めた。これらのPETデータはMRIや臨床所見など他のデータとともにデータベース化され、平成28年にバイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)から研究者に公開された。(業績リスト:学会発表 15)

AMEDプレクリニカルプロジェクト

(千田、井狩、西田、赤松、松本、佐々木、相田)

J-ADNIと同じ体制による同様の次期プロジェクト。臨床機関は約35、PET施設は約25で、プレクリニカルAD(認知機能正常でアミロイド陽性者)150名、アミロイド陰性正常高齢者150名、早期MCI 100名、後期MCI 100名を3年間追跡する。PETは被験者全員にFDGとアミロイドを行う。当センターはPET QCコアとして、院内製造PET薬剤の品質確認とPETカメラおよび撮像の品質確認を行う。そのために、PET薬剤の基準と撮像方法を標準化し、日本核医学会の「PET施設認証」の仕組みを利用して、本プロジェクトに参加するPET施設の施設認定を進めた。平成28年



から被験者登録とデータ収集が開始され、当センターでも被験者PETデータのQCチェックと中央読影を開始した。(業績リスト:学会発表 4,5,13)

家族性アルツハイマー病 コホート研究(DIAN-J)

(千田、佐々木、大西、赤松)

既知の突然変異を持つ家族性アルツハイマー病患者を親に持つ有症または無症の成人を対象に、心理検査、髄液、MRI、PET(FDG, PiB)等で追跡する多施設前向き臨床研究で、米国ワシントン大学による「DIAN」プロジェクトの一部として、大阪市立大学が中心となって実施する。PETは、全国4つの臨床機関で登録された被験者を、当センターを含む2つのPET施設で撮像する。平成28年に被験者登録が開始された。当センターでは米国の基準によるPiB製造とPET撮像の認定を受け、大阪市立大学の被験者3名のPET撮像を当センターで行った。

健康食品の

脳アミロイド沈着に対する効果

(大西、山本、松山、千田)

健康補助食品の「フェルガード」にはフェルラ酸とガーデンアンゼリカが含まれる。フェルガードを服用した軽度認知障害(MCI)およびアルツハイマー型認知症(AD)患者で認知機能低下の抑制を示したとの報告や、マウス実験でフェルラ酸によりアミロイドの沈着が減少したとの報告がある。そこで神戸大学精神神経科と共同で、MCIを対象にフェルガード服用による脳内ベータアミロイド沈着への影響をPETで検討している。神戸大学病院にて被験者を登録し、先端医療センターにてMRIとアミロイド(PiB)PET検査をベースライン、1年後、2年後に実施している。これまでに18例を組み入れ、うち8例が2年間の追跡を終了した。

非健忘型アルツハイマー病の アミロイドPET

(山本、松山、阪井、千田、大西、相田、佐々木)

神戸大学精神神経科との共同研究として、言語障害や視空間認知障害など健忘以外を主症状とするアル

ツハイマー病疑いの患者を対象に、 ^{18}F -florbetapir を用いてアミロイドPETを行い、病態生理と診断的有用性を評価する。平成28年12月に開始しこれまでに10例実施した。

認知症用の炎症プローブ

(千田、大西、山本、佐々木、相田、赤松、井狩、西田、西尾)

アルツハイマー病(AD)のプロセスにおいては、脳内でミクログリアが活性化され炎症反応が起こると言われている。その際発現するシクロオキシゲナーゼを画像化することを目的としたPET薬剤として、 ^{11}C -ケトプロフェンメチルエステル[^{11}C]KTP-Me)およびその光学活性体だけを抽出した ^{11}C -ケトプロフェンメチルエステルS体[^{11}C]S-KTP-Me)が、理化学研究所にて考案され非臨床試験が行われた。その結果に基づいて、新規PET薬剤としての薬物動態および安全性と有効性を探索するFirst-in-human臨床試験を先端医療センターで行った。その結果、脳への移行が確認され、血中代謝は速やかで代謝物は脳に入らず、安全性と被ばく線量も問題なかったが、有効性に関してはAD患者と健常者との間で脳への集積に明らかな差異が見られなかった。(業績リスト:学会発表 10)

パーキンソン病のドパミン系PETイメージング

(千田、大西、赤松、幸原、佐々木、相田)

パーキンソン病ではドパミン作動性ニューロンが変性するため、PETやSPECTにて線条体におけるドパミン作動性節前(presynaptic)機能の低下が見られる一方、節後(postsynaptic)のドパミン受容体結合能は維持されるか初期にはむしろ亢進する。ドパミン作動性節前機能のイメージングには、古くはドパミンの原料を標識した ^{18}F -FDOPAが用いられたが、近年はイメージング用の薬剤が利用しやすくて診断的にも低下がより明瞭に現れるドパミントランスポータのイメージングが主として用いられるようになった。ところが最近、ドパミン系神経細胞を線条体に移植する機能再生治療法が目玉されるに至り、移植した細胞がドパミンを産生していることを直接確認するために、 ^{18}F -FDOPAによるPETイメージングが見直され

るようになった。

そこで、当センターでは ^{18}F -FDOPAの合成方法を改良し、PETカメラも現在の高性能のものを用いて、神戸市立医療センター中央市民病院神経内科と共同で、パーキンソン病患者10名と健常者10名を対象に、 ^{18}F -FDOPAと ^{11}C -Raclopride(ドパミン受容体イメージング剤)によるPET撮像を行った。パーキンソン病患者では、線条体の特に被殻において ^{18}F -FDOPAの集積が低下し、対後頭葉比は尾状核・被殻とも健常者より低下していた。一方 ^{11}C -Racloprideの線条体集積は健常者と同等かやや亢進しており、対小脳比は被殻で特に健常者より高い傾向がみられた。これらの結果は、昔の古い合成法による ^{18}F -FDOPAを用いた古いPETカメラによる報告と比べて矛盾がなく、これらのPET薬剤を用いてドパミン系神経機能を高い精度で定量的に評価できることを確認した。(業績リスト:論文 1/学会発表 1,6,14)

(2) 腫瘍と炎症のPET臨床研究

脳腫瘍のメチオニンPET

(大西、佐々木、相田、千田)

脳腫瘍における放射線壊死と再発の鑑別や、病変の腫瘍性・非腫瘍性の鑑別のために ^{11}C -メチオニンPETを実施している。平成28年度は6件施行した。

(業績リスト:論文 6)

急性大動脈症候群における大動脈壁の炎症

(大西、赤松、加地、北井、千田)

急性大動脈解離では大動脈壁内の炎症が重要な病態的意義をもつ一方、FDGが動脈硬化のプラークにおけるマクロファージに集積すると言われている。そこで、神戸市立医療センター中央市民病院循環器内科と共同で、大動脈壁内の炎症細胞浸潤をFDG-PETによって評価している。これまでに急性大動脈解離発症3週間以内の症例を67例実施した。偽腔血栓閉塞型では偽腔壁を含む動脈壁のFDG集積が比較的目的立って見られ、偽腔開存型では偽腔壁ないしフラップに淡い集積がみられることがあった。リスク層別化への有効性を解析・検討中である。

(3) PETデータの収集と解析に関する研究 PET撮像法の標準化に関する研究

(千田、西田、赤松、井狩、松本)

PET画像はカメラの機種、収集条件、および画像再構成パラメータによって、分解能や雑音などの画質が変わり、定量性も影響を受ける。したがって、多施設PET試験では、データが施設にあまり依存しないようにカメラ毎にファントムを用いて撮像法を標準化する必要がある。当センターは、前述のJ-ADNIやAMEDプレクリニカルプロジェクトにて、PET QCコアとして各施設のPETカメラでファントム試験を行い、脳のFDGおよびアミロイドPETのための標準的撮像プロトコールとファントム基準を作成し、それが日本核医学会によって学会の基準に採用された。また、がんの全身FDG-PET検査についても、ファントムを用いて画像再構成条件の影響を検討した。これらの成果に基づき、当財団は日本核医学会からPET撮像施設認証のための監査機関に指定され、撮像認証を希望するPET施設を訪問しファントムデータを解析して、施設認証に必要な報告書を作成する業務を行っている(業績リスト:論文 2,3,4 / 学会発表 4,5,13)

アミロイドPET画像の自動定量解析

(赤松、千田)

PiBによるアミロイドPET画像の定量化には、大脳皮質各領域と小脳皮質の集積比(SUVr)が用いられるが、関心領域(ROI)を手で設定するのは煩雑であり、操作者や方法によって値が変わる。そこで、客観的かつ自動的にROIを設定できるように、PiB-PET画像だけを用いて解剖学的標準化を行い、標準ROIを用いて定量化する方法を考案し、その有効性を確認した。

(業績リスト:論文 5,7 / 学会発表 12)

(4) 新しいPET薬剤合成装置の開発

(相田、佐々木、千田)

文部科学省の地域イノベーション戦略支援プログラムとして関西地区(関西ライフイノベーション戦略プロジェクト)が指定され、その研究者集積プログラムに当財団からの申請が採択された。

わが国ではPET薬剤院内製造用の合成装置は医療機器として薬事承認の対象になるが、医療機器にふさわしい信頼性の高い合成装置の開発が遅れている。そこで、企業と提携して新しいカセット式合成装置(CFN-MPS200)を用いてPET薬剤を高い信頼性で院内製造するための制御プログラムやカセット、試薬類の研究開発を行っている。本装置を用いて、これまでに¹⁸F-フルオロチミジン(FLT)、¹¹C-Pittsburgh Compound B(PiB)、¹⁸F-フルオロドーパ(FDOPA)、¹¹C-ラクロプライド、¹⁸F-エストラジオールなどの合成法を確立し、先端医療センターPET薬剤委員会の承認を得て臨床研究に使用した。(業績リスト:学会発表 2,7)

(5) PET治験

(千田、佐々木)

欧米ではいくつもの新しいPET診断薬の治験が進み、また新しい治療薬の効果を評価するためにもバイオマーカーとしてPETが用いられている。そこで平成23年に治験薬GMPが改正されたのを受けて、先端医療センターでも設備と体制を整えてPET治験を手がけるようになった。その後PET治験のニーズの高まりに対応するため、平成23年に先端医療センター1階を改修し、独立したGMPホットラボを3室持つPET治験薬製造施設を整備した。以後、企業からPET治験薬の製造を受託し、PET診断薬の治験や未承認PET薬剤を用いる治療薬治験のために、本格的に活用している。また、PET治験薬の製造はATOX社との共同事業の形をとり、同社はこれを機会に神戸医療産業都市に進出した。(業績リスト:学会発表 9,16)

3 業績リスト

論文

- Ohnishi A, Senda M, Yamane T, Mikami T, Nishida H, Nishio T, Akamatsu G, Ikari Y, Kimoto S, Aita K, Sasaki M, Shinkawa H, Yamamoto Y, Shukuri M, Mawatari A, Doi H, Watanabe Y, Onoe H. Exploratory human PET study of the effectiveness of (11C)-ketoprofen methyl ester, a potential biomarker of neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease. *Nucl Med Biol.* 2016 Jul;43(7):438-44.
- Shimizu K, Yamamoto S, Matsumoto K, Hino M, Senda M. Image quality and variability for routine diagnostic FDG-PET scans in a Japanese community hospital: current status and possibility of improvement. *Jpn J Radiol.* 2016 Jul;34(7):529-35.
- Akamatsu G, Ikari Y, Ohnishi A, Nishida H, Aita K, Sasaki M, Yamamoto Y, Sasaki M, Senda M. Automated PET-only quantification of amyloid deposition with adaptive template and empirically pre-defined ROI. *Phys. Med. Biol.* 2016 Jul;61: 5768-5780
- Ikari Y, Akamatsu G, Nishio T, Ishii K, Ito K, Iwatsubo T, Senda M. Phantom criteria for qualification of brain FDG and amyloid PET across different cameras. *EJNMMI Phys.* 2016 Dec;3(1):23.
- Akamatsu G, Ohnishi A, Aita K, Nishida H, Ikari Y, Sasaki M, Kohara N, Senda M. A revisit to quantitative PET with ¹⁸F-FDOPA of high specific activity using a high-resolution condition in view of application to regenerative therapy. *Ann Nucl Med.* 2017 Feb;31(2):163-171.
- Yamane T, Ishii K, Sakata M, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Kato T, Ito K, Senda M, J-ADNI Study Group. Inter-rater variability of visual interpretation and comparison with quantitative evaluation of ¹¹C-PiB PET amyloid images of the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Dec 13[Epub ahead of print]
- Miki T, Shimada H, Kim JS, Yamamoto Y, Sugino M, Kowa H, Heurling K, Zanette M, Sherwin PF, Senda M. Brain uptake and safety of Flutemetamol F 18 injection in Japanese subjects with probable Alzheimer's disease, subjects with amnesic mild cognitive impairment and healthy volunteers. *Ann Nucl Med.* 2017 Feb 8[Epub ahead of print]

学会発表等

- Akamatsu G, Ohnishi A, Nishida H, Aita K, Sasaki M, Kohara N, Senda M. Quantification of ¹⁸F-FDOPA and ¹¹C-Raclopride PET as a biomarker of Parkinson's disease. 第72回日本放射線技術学会総会学術大会 2016年4月14日～17日(横浜)
- 赤松 剛、佐々木 雅之、千田 道雄 FDG-PETにおけるSUVの標準化～最新技術に対する考え方と標準化の国際的動向～: 第16回日本核医学会春季大会 2016年4月23日～24日(大阪)
- 赤松 剛 PET撮像標準プロトコールについて:第16回日本核医学会春季大会 2016年4月23日～24日(大阪)
- 赤松 剛 認知症ファントム試験の判定に対する考え方と理論的背景:第16回日本核医学会春季大会 2016年4月23日～24日(大阪)
- 赤松 剛、井狩 彌彦、大西 章仁、千田 道雄 アミロイドPETにおけるPET画像のみを用いる定量評価方法の開発:第11回日本分子イメージング学会総会・学術大会 2016年5月28日～29日(神戸)
- 大西 章仁、赤松 剛、西田 広之、相田 一樹、佐々木 将博、千田 道雄 [11C]メチオニンPETが有用であった脳腫瘍の2症例:第11回日本分子イメージング学会総会・学術集会 2016年5月28日～29日(神戸)
- Akamatsu G, Ikari Y, Ohnishi A, Nishio T, Nishida H, Yamamoto Y, Sasaki M, Senda M. Automated PET-only quantification of amyloid deposition with adaptive atlas and empirically pre-defined ROI template. 63rd Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, San Diego, 2016.6.11-15.
- Akamatsu G, Ohnishi A, Nishida H, Ikari Y, Nishio T, Aita K, Sasaki M, Kohara N, Senda M. Effect of reconstruction conditions on quantification of ¹⁸F-FDOPA and ¹¹C-Raclopride PET as a biomarker of Parkinson's disease. 63rd Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, San Diego, 2016.6.11-15.
- Aita K, Ohnishi A, Akamatsu G, Sasaki M, Senda M. Synthesis of high specific activity [¹⁸F] FDOPA using a synthesizing device with a user-configurable cassette. 63rd Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, San Diego, 2016.6.11-15.
- 赤松 剛 定量的分子イメージングの実現に向けたPETの最新技術:第17回日本放射線技術学会中国・四国支部夏季学術大会2016年7月3日(広島)
- 千田 道雄 認知症におけるアミロイドPET検査～日本核医学会によるガイドラインの概要～:Seaside Brain Conference 2016 2016年8月20日(広島)
- Senda M: Phantom Criteria and a site qualification program for standardization of brain PET imaging. EANM 16 Congress. 2016.10.19, Barcelona, Spain.
- 赤松 剛、大西 章仁、井狩 彌彦、西田 広之、相田 一樹、佐々木 将博、幸原 伸夫、千田 道雄 ¹⁸F-FDOPAおよび¹¹C-Racloprideを用いた高分解能PETにおける撮像条件と定量評価方法の確立:第56回日本核医学会学術総会 2016年11月3日～5日(名古屋)

14. 相田 一樹、木本 章吾、大瀬 祐作、趙 莞、山岡 高章、大西 章仁、赤松 剛、佐々木 將博、千田 道雄 カセット式PET薬剤自動合成装置を用いた高比放射能¹⁸F FDOPAの製造:第56回日本核医学会学術総会 2016年11月3日~5日(名古屋)
15. 近藤 直哉、天満 敬、相田 一樹、國見 昌子、下地 佐恵香、千田 道雄、飯田 秀博 慢性閉塞性肺疾患の質的イメージングを目的としたMMP活性標的新規PETプローブの開発(国立循環器病センターとの共同研究)第56回日本核医学会学術総会 2016年11月3日~5日(名古屋)
16. 山岡 高章、相田 一樹、木本 章吾、大瀬 祐作、趙 莞、佐々木 將博、千田 道雄 院内製剤用最終バイアルの気密性の担保:第56回日本核医学会学術総会 2016年11月3日~5日(名古屋)

4

研究費の獲得状況

■ 競争的資金

AMED 認知症研究開発事業

「家族性アルツハイマー病に関する縦断的観察コホート研究」

研究代表者:森 啓 大阪市立大学大学院医学研究科 脳神経科学 教授

分担研究者:千田 道雄

AMED 認知症研究開発事業

「プレクリニカル期におけるアルツハイマー病に対する客観的画像診断・評価法の確立を目指す臨床研究」

研究代表者:森 啓 大阪市立大学大学院医学研究科 脳神経科学 教授

分担研究者:千田 道雄

AMED 認知症研究開発事業

「認知症疾患修飾薬の大規模臨床研究を効率的に推進するための支援体制と被験者コホートの構築に関する研究」

研究代表者:加藤 祐一 大阪市立大学大学院医学研究科 医療管理医学講座 医薬品・食品効能評価学 教授

分担研究者:千田 道雄

文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(B)

「脳および腫瘍のPET検査におけるファントムを用いた撮像条件の標準化」

研究代表者:千田 道雄

文部科学省科学研究費基金 基盤研究(C)

「PET/CT検査による急性大動脈症候群における大動脈壁内炎症所見の解明」

研究代表者:加地 修一郎 神戸市立医療センター中央市民病院 循環器内科 医長

分担研究者:千田 道雄

文部科学省科学研究費基金 基盤研究(C)

「高度難聴小児における視覚・聴覚統合の脳機能は音声言語習得にどのように寄与するか」

研究代表者:内藤 泰 神戸市立医療センター中央市民病院 副院長

分担研究者:千田 道雄

文部科学省科学研究費基金 若手研究(B)

「アミロイドPETにおける自動定量評価法の開発」

研究代表者:赤松 剛

■ その他

住友重機械工業株式会社 共同研究

「研究用多目的合成装置を用いたPET薬剤の合成レシピの確立及び品質評価」

研究担当者:千田 道雄 佐々木 將博 相田 一樹

日本メジフィジックス株式会社 共同研究

「脳機能画像の評価法の開発」

研究担当者:赤松 剛 千田 道雄 井狩 彌彦 大西 章仁

04

映像医療研究開発部

放射線治療研究グループ

1 構成メンバー

小久保雅樹	グループリーダー	先端医療センター病院 放射線治療科 部長
今輩倍敏行	上席研究員	先端医療センター病院 放射線治療科 副部長
合田 靖司	主査	先端医療センター病院 放射線技術科 診療放射線技師
田邊 裕朗	技術員	先端医療センター病院 放射線技術科 診療放射線技師
末岡 正輝	技術員	先端医療センター病院 放射線技術科 診療放射線技師
谷内 翔	技術員	先端医療センター病院 放射線技術科 診療放射線技師
山根 祐輝	技術員	先端医療センター病院 放射線技術科 診療放射線技師
澤田 晃	研究員	京都医療科学大学 医療科学部放射線技術学科 教授
小坂 恭弘		神戸市立医療センター中央市民病院 放射線治療科 医長
小倉 健吾		神戸市立医療センター中央市民病院 放射線治療科 副医長
植木 一仁		神戸市立医療センター中央市民病院 放射線治療科 専攻医
服部 貴之		神戸市立医療センター中央市民病院 放射線治療科 専攻医
鳴神 諒		神戸市立医療センター中央市民病院 放射線治療科 専攻医
馬屋原 博	非常勤医師	神戸低侵襲がん医療センター 放射線治療科
飯塚 裕介	非常勤医師	京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学 大学院生
光吉 隆真	非常勤医師	京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学 大学院生

2 研究の内容・成果

放射線治療研究グループでは、病院業務としての放射線治療を担いながら、一方で先進的治療の開発や普及のための研究を行っている。平成28年度は、高精度4次元放射線治療装置Vero4DRTを用いた動体追尾治療の臨床効果と安全性を検証するために、京都大学を含む国内4施設でのPhase Ⅲ多施設臨床試験の症例登録を進めた。特に、平成27年度に症例登録のなかった膀胱癌についても積極的リクルートにより計3例を登録した。

3 業績リスト

■ 論文

1. Takamiya M, Nakamura M, Akimoto M, Ueki N, Yamada M, Tanabe H, Matsuo Y, Mizowaki T, Kokubo M, Hiraoka M, Itoh A. Multivariate analysis for the estimation of target localization errors in fiducial marker-based radiotherapy. *Med Phys* 2016;43:1907
2. Mukumoto N, Nakamura M, Yamada M, Takahashi K, Akimoto M, Miyabe Y, Yokota K, Kaneko S, Nakamura A, Itasaka S, Matsuo Y, Mizowaki T, Kokubo M, Hiraoka M. Development of a four-axis moving phantom for patient-specific quality assurance of surrogate signal-based dynamic tumor tracking intensity-modulated radiotherapy. *Med Phys* 2016;12:6364-74

- 3.岡田 卓也, 高山 賢二, 小久保 雅樹, 河野 有香, 松本 敬優, 住吉 崇幸, 増田 憲彦, 白石 裕介, 根来 宏光, 宇都宮 紀明, 常森 寛行, 大久保 和俊, 清川 岳彦, 諸井 誠司, 六車 光英, 川喜田 睦司. 高リスク前立腺癌に対するネオアジュバント内分療法併用外照射放射線療法の治療成績と予後関連因子の検討. 日本泌尿器科学会雑誌. 2016;107;162-169
- 4.Ueki K, Kosaka Y, Kimino G, Imagumbai T, Takayama K, Kokubo M. Treatment of malignant melanoma with nivolumab and vemurafenib combined with hypofractionated radiation therapy. Int Canc Conf J. 2016;5;214-8
- 5.Onimaru R, Onishi H, Shibata T, Hiraoka M, Ishikura S, Karasawa K, Matsuo Y, Kokubo M, Shioyama Y, Matsushita H, Ito Y, Shirato H. Phase I study of stereotactic body radiation therapy for peripheral T2N0M0 non-small cell lung cancer (JCOG0702) results for the group with PTV \geq 100cc. Radiother Oncol. 2017;122(2);281-5
- 5.Ishihara Y, Nakamura M, Miyabe Y, Mukumoto N, Matsuo Y, Sawada A, Kokubo M, Mizowaki T, Hiraoka M. Development of four-dimensional Monte Carlo dose calculation system for real time tumor-tracking irradiation with a gimbaled X-ray head. Phys Med. 2017;39;59-65
- 6.Ogura K, Kosaka Y, Imagumbai T, Ueki K, Narukami R, Hattori T, Kokubo M. Modifying planning target volume in optimization of dose distribution in dynamic conformal arc therapy for large metastatic brain tumors. Jap J Radiol. in press
- 7.小坂 博志, 小谷 晋平, 大森 麻美子, 小川 真希子, 長野 徹, 小坂 恭弘, 小久保 雅樹, 諏訪 達也, 伊藤 仁, 平岡 真寛. 放射線単独療法が有用であったメルケル細胞癌の2例. 皮膚の科学. 2016;15;17-22

学会発表等

- 1.佐藤 悠城, 植木 一仁, 藤本 大智, 伊藤 宗洋, 中川 嘉宏, 伊藤 次郎, 古郷 摩利子, 寺岡 俊輔, 加藤 了資, 永田 一真, 中川 淳, 大塚 浩二郎, 小久保 雅樹, 富井 啓介. 間質性肺炎合併肺癌に対する放射線療法の安全性についての検討:第56回日本呼吸器学会 2016年4月8日~10日(京都)
- 2.lizuka Y, Ueki N, Matsuo Y, Ishihara Y, Takayama K, Nakamura M, Mizowaki T, Kokubo M, Hiraoka M. 3D and 4D dose calculations for tumour-tracking irradiation of lung/liver tumours using gimbaled linac. 35th European Society for Radiation Oncology. 2016.4.29-5.3, Turin.
- 3.Hanazawa H, Matsuo Y, Nakamura M, Tanabe H, Takamiya M, lizuka Y, Shibuya K, Mizowaki T, Kokubo M, Hiraoka M. Correlation and directional stability of principal component of respiratory motion in the lung. 35th European Society for Radiation Oncology. 2016.4.29-5.3, Turin.
- 4.小坂 恭弘, 小久保 雅樹, 篠原 尚吾, 菊地 正弘, 末廣 篤, 原田 博之. 頭頸部原発悪性腫瘍に対する放射線治療の予後困難な中断原因:第40回日本頭頸部癌学会 2016年6月9日~10日(大宮)
- 5.原田 博之, 篠原 尚吾, 小坂 恭弘, 小久保 雅樹, 竹信 俊彦, 末廣 篤, 岸本 逸平, 林 一樹. 当科における根治照射後の放射線性骨髄炎の検討. 第40回日本頭頸部癌学会 2016年6月9日~10日(大宮)
- 6.齋藤 伴樹, 浜川 博司, 伊達 直希, 南 和宏, 坂之上 一朗, 高橋 豊, 小久保 雅樹, 小坂 恭弘. 期肺腺癌への体幹部定位放射線治療後の再燃例に対し胸壁合併右上葉切除を施行した一例:第104回日本肺癌学会関西支部会 2016年7月16日(大阪)
- 7.Yamashita M, Takahashi R, Kokubo M, Takayama K, Tanabe H, Sueoka M, Ishii M, Iwamoto Y, Okuuchi N, Tachibana H. A feasibility study of independent dose verification for Vero4DRT. 58th American Association of Medical Physics. 2016.7.30-8.4, Washington D.C/.
- 8.lizuka Y, Matsuo Y, Ueki N, Takayama K, Mitsuyoshi T, Ueki K, Tanabe H, Nakamura M, Mizowaki T, Kokubo M, Hiraoka M. Clinical result of dynamic tumor-tracking stereotactic body radiotherapy for liver tumors using a gimbal mounted linac. 58th American Society for Radiation Oncology. 2016.9.25-28, Boston.
- 9.Ueki K, Takayama K, lizuka Y, Kimino G, Imagumbai T, Suginoishi Y, Tei H, Kosaka Y, Inokuma T, Kokubo M. Correlation between dose-volumetric parameters and late liver dysfunction after dynamic tumor-tracking stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. 58th American Society for Radiation Oncology. 2016.9.25-28, Boston.
- 10.光吉 隆真, 松尾 幸憲, 高山 賢二, 植木 奈美, 飯塚 裕介, 新谷 堯, 植木 一仁, 田邊 裕朗, 中村 光宏, 溝脇 尚志, 小久保 雅樹, 平岡 真寛. 肺腫瘍に対するリアルタイムモニタリング下動体追尾SBRTの初期治療成績:第54回日本癌治療学会 2016年10月20日~22日(横浜)
- 11.飯塚 裕介, 松尾 幸憲, 高山 賢二, 植木 奈美, 光吉 隆真, 植木 一仁, 田邊 裕朗, 中村 光宏, 溝脇 尚志, 小久保 雅樹, 平岡 真寛. 肝腫瘍に対するリアルタイムモニタリング下動体追尾定位放射線治療の臨床成績:第54回日本癌治療学会 2016年10月20日~22日(横浜)
- 12.Narukami R, Kosaka Y, Kokubo M, Imagumbai T, Ogura K, Ueki K, Hattori T, Shinohara S, Harada H. Concurrent Lenvatinib and Radiation Therapy for Radioiodine Refractory Thyroid Cancer; A Case Report. 第29回日本放射線腫瘍学会 2016年11月25日~27日(京都)
- 13.Ueki K, Takayama K, lizuka Y, Kimino G, Kosaka Y, Imagumbai T, Kokubo M. Relationship between dosimetric parameters and late liver dysfunction after SBRT for HCC. 第29回日本放射線腫瘍学会 2016年11月25日~27日(京都)
- 14.Yamashita M, Ishi M, Yoshida K, Okamura Y, Kokubo M. The accuracy of TPS calculation algorithm in the inhomogeneity area: a phantom study. 第29回日本放射線腫瘍学会 2016年11月25日~27日(京都)

15. Mitsuyoshi T, Matsuo Y, Takayama K, Ueki N, Iizuka Y, Shintani T, Ueki K, Tanabe H, Nakamura M, Mizowaki T, Kokubo M, Hiraoka M. The First Report to Evaluate Clinical Outcome of Dynamic Tumor-Tracking Stereotactic Body Radiotherapy for Early Stage Lung Cancer and Oligometastatic Lung Tumors using a Gimbal-Mounted Linear Accelerator. 102nd Radiological Society of North America. 2016.11.27-12.2, Chicago.
16. Matsuo Y, Nagata Y, Wakabayashi M, Eba J, Ishikura S, Onishi H, Kokubo M, Karasawa K, Shioyama Y, Onimaru R, Hiraoka M. Impact of Inflammation and Sarcopenia on Outcomes after Stereotactic Body Radiotherapy for T1N0M0 Non-Small Cell Lung Cancer. 17th World Conference of Lung Cancer. 2016.12.4-7, Vienna.
17. Sawada A, Itoh N, Imataki Y, Shintani M, Sueoka M, Taniuchi S, Kokubo M. Fabrication of 3D-Printed Shielding Block with High Accuracy for Total Body Irradiation. International Conference on Medical Physics 2016. 2016.12.9-12, Bangkok.
18. Nakai T, Sawada A, Tanabe H, Sueoka M, Taniuchi S, Shiinoki T, Ishihara Y, Kokubo M. Investigation of Well-Balanced kV X-Ray Imaging Conditions between Skin Dose and Image Noise. International Conference on Medical Physics 2016. 2016.12.9-12, Bangkok.
19. 古郷 摩利子、藤本 大智、河内 勇人、平林 亮介、森 令法、伊藤 宗洋、中川 嘉宏、佐藤 悠城、寺岡 俊介、永田 一真、中川 淳、大塚 浩二郎、伊藤 次郎、瀬尾 龍太郎、浜川 博司、高橋 豊、小久保 雅樹、富井 啓 ECMOの一時的な使用により抗癌治療が可能となった肺癌の3例:第88回日本呼吸器学会近畿地方会。2016年12月10日(京都)
20. 藤本 大智、上原 慶一郎、坂之上 一朗、佐藤 悠城、伊藤 宗弘、寺岡 俊、永田 一真、中川 淳、大塚 浩二郎、小坂 恭弘、浜川 博司、今井 幸弘、小久保 雅樹、高橋 豊、富井 啓介 局所進行非小細胞肺癌における化学放射線治療前後でのPD-L1発現の変化:第57回日本肺癌学会 2016年12月19日~21日(福岡)
21. 服部 貴之、小坂 恭弘、大塚 浩二郎、奥田 千幸、鳴神 亮、植木 一仁、小倉 健吾、今輩倍 敏行、片上 信之、富井 啓介、小久保 雅樹 気管支癌に対し外照射と画像誘導線源治療を行った一例:第43回京都放射線腫瘍研究会 2017年2月18日(京都)
22. 伊藤 宗洋、藤本 大智、河内 勇人、永田 一真、中川 淳、大塚 浩二郎、小倉 健吾、小坂 恭弘、小久保 雅樹、富井 啓介 脳転移放射線治療後に脳浮腫を伴う症状増悪がみられラムシルマブ(RAM)とドセタキセル(DTX)併用療法を行った肺扁平上皮癌の一例:第105回日本肺癌学会関西支部会 2017年2月25日(大阪)
23. 岡村 佳明、木元 唯、吉田 一貴、山下 幹子、岡田 雄基、中井 高宏、石井 政男、奥内 昇、小久保 雅樹 呼吸同期放射線治療における4D-CTの基礎的検討:第30回高精度放射線外部照射研究部会 2017年3月18日(仙台)

4

研究費の獲得状況

■ 競争的資金

文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(A)

「生物画像情報と四次元放射線治療を統合した個別化放射線治療法の開発」

研究代表者:平岡 真寛 京都大学医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学 特命教授

分担研究者:小久保 雅樹

AMED 革新的がん医療実用化研究事業

「難治がんに対する動体追尾放射線治療の臨床評価に関する研究」

研究代表者:平岡 真寛 京都大学医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学 特命教授

分担研究者:小久保 雅樹

文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(B)

「非小細胞肺癌に対する定位放射線治療後の放射線肺臓炎発症に關する遺伝子多型の研究」

研究代表者:大西 洋 山梨大学医学部放射線科 教授

分担研究者:小久保 雅樹

05

医薬品研究開発部

医薬品開発研究グループ（老化解析チーム）

1 構成メンバー

鍋島 陽一	グループリーダー	先端医療センター長		
川内 健史	上席研究員			
稲田 明理	上席研究員			
安倍 千秋	研究員		鷲田 美和	技術員
小林加奈子	研究員		広井 智子	技術員
橋本 康史	研究員		桜井 美和	技術員
鍋島 曜子	技術員		新谷佐智子	事務員

2 研究の内容・成果

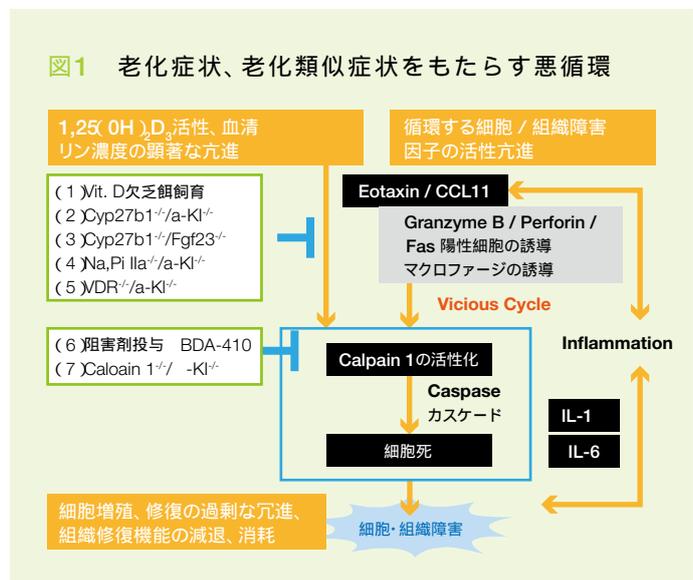
老化、加齢疾患をもたらす代謝制御の変容についての研究

多彩な老化類似症状をもたらす悪循環回路の解析

炎症阻害剤の投与、CCL11中和抗体の投与がどのような機構で組織損傷を抑えるかを解析中である。

多彩な老化症状を呈するクローター変異マウスの解析により、その発症に関わる因子として(1)炎症性サイトカイン、(2)CCL11/eotaxin(ケモカイン)の顕著な亢進、(3)CCR3陽性マクロファージの損傷組織への遊走、グランザイム・パーフォリン・FAS陽性細胞の増加、(4)臓器損傷に繋がるカルパイン1・細胞死(カスパー)シグナルの活性化が増悪回路を形成しており、顕著な組織・臓器障害、老化症状の発症に関わるとの結果を得た(図1)。このデータに基づき、CCL11の中和抗体の投与と等により老化類似症状が改善するかを解析し、改善を確認することができた。また、慢性炎症の関与を解析する為に抗炎症効果が報告されている化合物の投与により肺気腫、軟部組織の石灰化の抑制が観察された。カルパイン1の活性化が臓器、組織、細胞の破壊をもたらすことは既に解析済みであり、

図1 老化症状、老化類似症状をもたらす悪循環



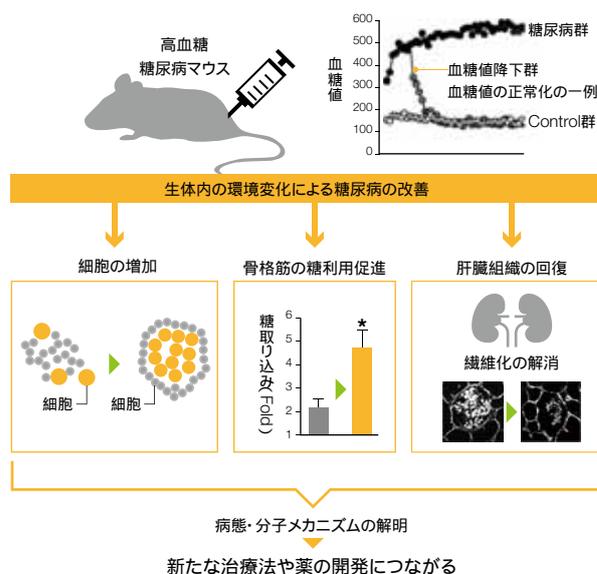
-Klotho ノックアウト (KO) マウスにおける糖代謝異常に関する研究

-Klotho ノックアウト (KO) マウスを用いて、低血糖の誘導メカニズムについて研究を行った。

-Klotho KO マウスは多様な老化疾患類似変異表現型を示すことが特徴であると報告されてきたが、我々の解析で、このマウスは週齢が進むにつれて低血糖状態を呈し、特に糖負荷後は速やかに血糖値が低下して死亡することもあり適度な血糖値を維持できないことが判明した。また、小腸のK、L細胞から食事依存性に分泌され、膵細胞からのインスリン分泌を促進して食後の血糖の上昇を抑えるインクレチンが過剰に産生・分泌されているとの知見を得た。老化モデルマウスを用いてその病態や糖代謝とインクレチン制御機構を詳細に解析することにより、血糖値低下、あるいはその回復の新規メカニズムを解明し、血糖値制御の新規ターゲットを提案、糖尿病の新たな治療戦略の開発に結び付けたいと考えている。

糖尿病モデルマウスを用いた 細胞の増殖誘導に関する研究

近年、iPS細胞やES細胞などを用いて分化研究が盛んに行われているが、高度な機能を備えた細胞をin vitroで作製することは非常に困難となっている。そこで、これに代わる医療方法を探すために、糖尿病モデルマウス(ICER-Tg糖尿病マウス)を用いて、新しい細胞を体内で分化誘導し増加させる方法の開発と増殖誘導の機構の解明に取り組んでいる。Tgマウスはヒトインスリン遺伝子の細胞内cAMP濃度上昇に応答する領域に結合して転写を抑制する因子; ICER(inducible cAMP early repressor)を過剰発現させたもので、細胞の減少により高血糖が維持されて、進行性のヒト糖尿病性腎症類似症状を示すモデルマウスである。この糖尿病モデルマウスにおいて性ステロイドホルモンの投与のように生体内の環境を変えることで細胞が増加し、骨格筋の糖取り込みが亢進して糖尿病の改善をもたらすことを証明した。また、膵臓では細胞が増加しただけではなく、膵島細胞のダイナミックなリアレンジメントと膵島形態の正常化が観察された。さらに興味深いこ



とに、腎臓系球体の線維化が解消され糖尿病性腎症の進展を抑制できることを証明した。これまで細胞を増加させることは困難で、また、糖尿病の合併症である糖尿病性腎症は進行するのみで改善されないと考えられてきたが、生体内の環境を変えることで糖尿病および合併症の発症予防と発症後の進展抑制に介入できることが明らかとなった。上記の糖尿病モデルを用いて病態や作用機序を解析することにより、糖尿病および糖尿病性腎症における性ステロイドホルモンの病態生理学的意義を解明し、新規糖尿病治療法の開発に貢献したいと考えている。

-klotho ノックアウトマウスの脂質代謝異常について

-Klothoは、肝臓、脂肪組織、膵臓および脳の一部に発現する型膜タンパク質である。成体マウスでは、肝臓に発現する -Klothoは、小腸から分泌されるFGF15と協調して胆汁酸合成経路の律速酵素であるCYP7A1の遺伝子発現を抑制することで、胆汁酸合成と脂質代謝を制御する(-Klotho/FGF15システム: 図2)。

胎生期において、 -klothoは卵黄嚢に高発現を認める。卵黄嚢は、着床後から胎盤が完成するまでの間、母体から胎仔への栄養供給を担う器官である。一方、Fgf15は胎仔で発現が高いが、胎生期における

-KlothoとFGF15の機能的連関の有無や役割は不明である。興味深いことに、-klotho欠損マウスとFgf15欠損マウスの胎仔は、いずれも発育抑制を呈する。このことから、-Klotho/FGF15システムによる標的分子の制御は、胎仔の発育に必要である可能性が示唆される(図3)。そこで、本研究では、胎生期における-Klotho/FGF15システムの標的分子を同定し、標的分子の機能を起点とすることで、胎仔の発育制御に関わる分子メカニズムを明らかにすることを旨とする。

胎生期における-Klotho/FGF15システムの標的分子の同定を行った。これまでの研究から、標的分子は-Klothoと同じ臓器に発現すると推定し、RNAシーケンス法により、-klotho欠損マウスの卵黄嚢において有意な発現変動を示す遺伝子を標的分子候補として抽出した。推定された標的分子の遺伝子発現は、-klotho欠損マウスとFgf15欠損マウスで同じ変化を示すことから、次に、Fgf15欠損マウスの卵黄嚢における標的候補の遺伝子発現を定量PCRで検討した。その結果、脂質、脂溶性シグナル分子の取り込みに関わる分子の発現の挙動が、-klotho欠損マウスとFgf15欠損マウスで一致することを見出した。特定した分子の制御下にある脂溶性制御分子の生理機能から、この分子が胎生期における-Klotho/FGF15システムの標的であると考えられ、その制御機構を解析している。

神経系疾患解析のための基盤研究

発生期の脳皮質において、脳室近辺で誕生した

神経細胞は、神経成熟を伴う多段階の移動を行い、脳表層の特定の場所に配置される。この異常は、滑脳症などの脳奇形を引き起こすことが知られており、さらに近年の研究により、神経細胞の配置の乱れは、自閉症や失読症などの高次脳機能疾患とも関連することが示唆されている。これまでに我々は、細胞のエンドサイトーシス経路の制御に関わるRab5が、神経細胞移動の特定の段階のみに必要であることを報告した(*Neuron* 2010, *Development* 2014)。エンドサイトーシスは複数の経路に分類されるが、Rab5は主にクラスリン依存性エンドサイトーシスを起点とする経路に関わることも示した(*Neuron* 2010および未発表データ)。そこで本研究では、クラスリン非依存性エンドサイトーシスの役割に着目して解析を進めている。主要なクラスリン非依存性エンドサイトーシスとして、カベオラ依存性エンドサイトーシスが挙げられるが、神経細胞にはカベオラは存在しないことが知られている。しかし、我々は、カベオラの構成因子であるCaveolin-1の発現が分化後の神経細胞で上昇すること、Caveolin-1の機能抑制により神経成熟の初期段階が異常となり、その結果として神経細胞移動が抑制されることを明らかにした。また、Caveolin-1は、糖脂質であるGD3ガングリオシドと共局在することが分かり、Caveolin-1が特定の細胞膜ドメインからのエンドサイトーシスに関与している可能性が示唆された。さらに、Caveolin-1によって細胞内に取り込まれる分子として、細胞接着分子N-カドヘリンを同定した。以上より、Caveolin-1を介したクラスリン非依存性エンドサイトーシスによるN-カドヘリンの動態制御が、神

図2 成体における
-Klotho/FGF15 システム

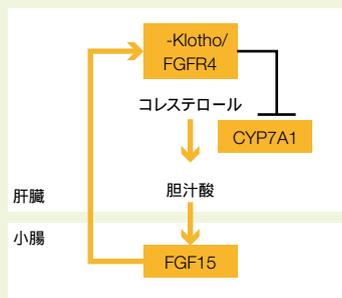
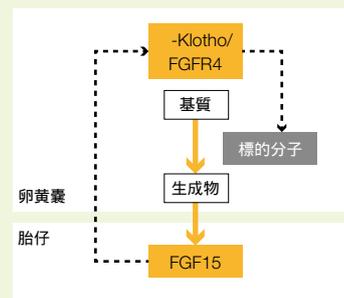
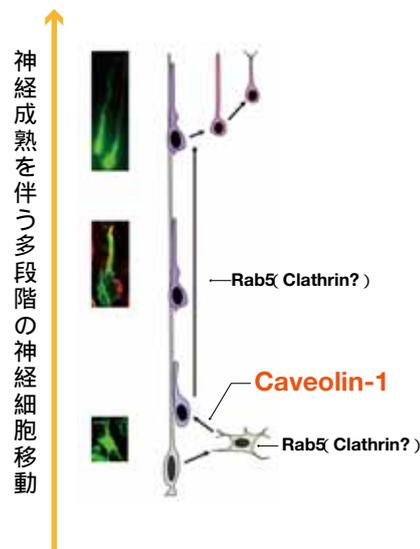


図3 胎生期における
-Klotho/FGF15 システム(仮説)



経成熟の初期段階に必要であることが示唆された。最近、他の研究グループにより、定常状態の細胞では、エンドサイトーシスの99%以上がクラスリン依存性であることが報告されているが、我々の結果より、クラスリン非依存性エンドサイトーシスは神経成熟という一過的な発生現象を制御することが示されたことから、クラスリン非依存性エンドサイトーシスは、定常状態の細胞機能維持機構とは別に、時空間的に限定された生命現象の制御に關与する可能性が示唆された。



3 業績リスト

論文

1. Nakayama Y., Masuda Y., Ohta H., Tanaka T., Washida M., Nabeshima Y., Miyake A., Itoh N., Konishi M. * Fgf21 regulates T-cell development in the neonatal and juvenile thymus. *Sci Rep.* 7(1) 330. (2017) doi: 10.1038/s41598-017-00349-8.PMID: 28336912
2. Maruyama N., Asai T., Abe C, Inada A., Miyashita K, Maeda M., Matsuo M., Nabeshima Y. Establishment of a highly sensitive sandwich ELISA for the N-terminal fragment of titin in urine. *Sci Rep.* 6, 39375; doi: 10.1038/srep39375 (2016)
3. Inada A., Fujii NL, Inada O., Higaki Y., Nabeshima Y. Effects of 17 β -estradiol and androgen on glucose metabolism in skeletal muscle. *Endocrinology* 157(12) 4691-4705 (2016)
4. Inada A., Inada O., Nagafuchi S., Katsuta H., Yasunami Y., Fujii NL., Matsubara T., Arai H., Fukatsu A. Nabeshima Y. Adjusting the 17 β -Estradiol to Androgen Ratio Ameliorates Diabetic Nephropathy *J. American Society of Nephrology* 27(10) 3035-3050 (2016)
5. Kobayashi K., Tanaka T., Okada S., Morimoto Y., Matsumura S., Inoue K., Kimura K., Yagi T., Saito Y., Fushiki T., Inoue H., Matsumoto M. Nabeshima Y. Hepatocyte β -Klotho regulates lipid homeostasis but not body weight in mice. *FASEB J.* 30: 849-862 (2016)
6. Hara Y, Fukaya M, Hayashi K, Kawauchi T, Nakajima K, Sakagami H. "ADP reboylation factor 6 regulates neuronal migration in the developing cerebral cortex through FIP2/Arfophillin-1-dependent endosomal trafficking of N-cadherin" *eNeuro* (2016) Vol.3 (4) e0148-16, 1-20. pii: ENEURO.0148-16.2016.
7. Inada O, Yokogawa Y, Tsuda K, Seino Y, Katsuta H, Inada A: Comparison of the Nature and Cost of Diabetes Treatment at Two Clinics in Japan and the United States. *Immunoendocrinology* 2016, 3:1-8 e1444

総説

[英文]

1. Kawauchi T, Nikolic M, Arai Y. "Editorial: *In vivo* cell biology of cerebral cortical development and its related neurological disorders" *Front. Cell. Neurosci.* (2016) Vol.10, 162. (Editorial paper for our research topic)

[邦文]

1. 川内 健史「発生期大脳皮質における神経細胞のユニークな長距離移動 - そのメカニズムの細胞生物学的な理解に向けて - 」*神経化学*, (2016) Vol.55 (1) 15-24.

学会発表等

シンポジウム/招待講演

1. 鍋島 陽一 Klothoの分子機能解析 蛋白質間相互作用における糖鎖の新たな機能 : 創薬薬理フォーラム第60回談話会 2016年5月20日(東京渋谷日本薬学会会長井会館)
2. 鍋島 陽一 β -Klotho in Health and Disease: 日本生化学会近畿支部集会 2016年5月20日(神戸薬科大学)
3. Nabeshima Y. β -Klotho in Health and Disease CADM 2016 International Symposium of the Center for Animal Disease Model; Metabolic Disease and Aging July 16 (2016) Tokyo Garden Palace

4. Nabeshima Y. Calpain 1 inhibitor BDA-410 ameliorates alpha-Klotho deficiency phenotypes resembling human aging syndromes FASEB Symposium on The Biology of Calpain in Health and Disease July 17-22 (2016) Big Sky, Montana
5. 鍋島 陽一 健康長寿の実現を目指した老化研究の推進:第8回抗加齢内分泌研究会 2016年9月4日(東京)
6. 鍋島 陽一 Klothoによって紡がれた生命の糸を解きほぐす:先端モデル動物支援成果発表会(先端モデル動物支援プラットフォーム) 2017年2月6日
7. 鍋島 陽一 健康長寿の実現を目指した老化研究の推進:第381回川崎医学会講演会 2017年2月21日(川崎医大)
8. 鍋島 陽一 健康長寿の実現を目指した老化研究の推進:熊本大学遺伝子実験室セミナー 2017年2月24日(熊本)
9. 鍋島 陽一 老化研究の最近の進歩:抗加齢医学会研究用講習会講演 2017年2月26日(大阪)
10. 鍋島 陽一 健康長寿の実現を目指した老化研究の推進:立教大学ブランディングセミナー 2017年3月23日(東京)
11. 鍋島 陽一 日本解剖学会シンポジウムエイジング形態と先進医療の可能性について」 2017年3月28日(長崎)
12. 川内 健史 (世話人:生化学研究室 北川裕之教授)分子細胞レベルからみた脳の作られ方:公開セミナー(兼 大学院講義):神戸薬科大学 2016年12月6日(神戸、兵庫)
13. 川内 健史 大脳皮質形成におけるカベオリンを介した細胞接着分子の動態制御:シンポジウム1S14: 膜動態を介した細胞間・細胞外環境との相互作用の制御:第89回日本生化学会大会 2016年9月25~27日(仙台国際センター/東北大学川内北キャンパス、仙台、宮城)
14. Inada A: -cell induction *in vivo* in severely diabetic male mice by changing the circulating levels and pattern of the ratios of estradiol to androgens. International Congress on Obesity & Metabolic Syndrome in conjunction with 45th Annual Scientific Meeting of KSSO Venue. 2016.9, Seoul, Korea

一般発表

1. 鹿内 弥磨、鍋島 陽一、柚崎 通介、川内 健史 クラスリン非依存性エンドサイトーシス経路による神経成熟の制御機構:第63回日本生化学会近畿支部例会:神戸薬科大学 2016年5月21日(神戸)
2. 稲田明理 糖尿病状態における性ステロイドホルモンの病態生理学的役割『臓器相関による生体制御システムとその変容の仕組み: H28年度生理学研究所研究会 2016年9月(岡崎)』

社会・国民への発信状況

1. 鍋島 陽一 NHKスペシャル:あなたもなれる“健康長寿” 徹底解明 100歳の世界 2016年10月29日
2. 鍋島 陽一 免疫多様性とがん治療国際シンポジウム開催 2017年1月26日から28日(神戸)
3. 鍋島 陽一 健康長寿社会の実現を目指して:神戸市市民公開講座2017 2017年1月28日(神戸)

4 研究費の獲得状況

競争的資金

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究

「早期老化マウスにおける幹細胞システムの老化促進と加齢疾患の発症に関する研究」

鍋島 陽一

AMED

「Duchenne型筋ジストロフィーに対するカルパイン1阻害治療法の開発」

鍋島 陽一

文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(B) (平成26~29年度)

「大脳皮質形成におけるエンドサイトーシス経路の「使い分け」の生理的意義と制御機構」

川内 健史

文部科学省科学研究費基金 基盤研究(B) (平成26~29年度)

「大脳皮質形成におけるエンドサイトーシス経路の「使い分け」の生理的常識と制御機構」

川内 健史

文部科学省科学研究費 挑戦的萌芽研究 (平成28~30年度)

「膵臓 細胞に作用する新たな増殖機構の解明」

稲田 明理

群馬大学 共同研究拠点

「膵島形態の維持機構の解明」

稲田 明理

文部科学省科学研究費 挑戦的萌芽研究（平成28～29年度）

「細胞上ホルモン様FGF-クロトー 受容体複合体の電子顕微鏡による立体構造決定」

橋本 康史

文部科学省科学研究費 若手研究(B)（平成28～30年度）

「 β -Klotho/FGF15システムの新規標的分子の同定と胎児発育への寄与の解明」

小林 加奈子

武田科学振興財団 生命科学研究助成（平成28年11月～平成31年5月）

「神経細胞の機能成熟をモデルとした脳における細胞社会の構築原理の解明」

川内 健史

■ その他

TAOヘルスライフファーマ株式会社 共同研究（平成28年度）

「初代培養神経細胞を用いた細胞死アッセイ系構築における技術支援」

鍋島 陽一

帝人ファーマ株式会社 創薬薬理研究所 共同研究（平成28年度）

「スルフィニルの医薬品としての可能性検討」

鍋島 陽一

神戸ウェルネス(稲畑産業)株式会社 受託研究（平成28年12月更新～平成29年11月）

「スルフィニルを含むサプリメントの機能性評価」

鍋島 陽一

医療法人 再生未来 受託研究（平成28～29年度）

「癌の統合的医療のための生化学的研究」

鍋島 陽一

田辺三菱製薬株式会社 共同研究（平成28年9月～30年8月）

「ICER-TgマウスにおけるSGLT2阻害薬カナグリフロジンの腎臓および膵臓組織と機能に及ぼす影響に関する研究」

稲田 明理

ノバルティスファーマ株式会社 研究助成（平成28年7月）

「膵細胞に作用する新たな増殖機構の解明による糖尿病の克服」

稲田 明理

06

医薬品研究開発部

医薬品開発研究グループ(アルツハイマー病研究チーム)

1 構成メンバー

星 美奈子 首席研究員

2 研究の内容・成果

研究の背景

アルツハイマー病は、シナプス変性を経て、成熟神経細胞が死に至り初めて発症する。アミロイド(A β)集合体(2量体・12量体)は、NMDA受容体を障害しシナプスを変性するが、神経細胞死は起こさない。従って、アルツハイマー病を発症させる成熟神経細胞死を誘導する原因分子とそのメカニズムを解明し、その上に治療法を開発することが必要とされている。

患者脳に蓄積する様々なA β 集合体の中から、初めてヒト成熟神経細胞に死をもたらすA β 集合体「アミロソフェロイド(ASP)」を単離した(JBC2009)。ASPは約30個のA β が集合し特異的な立体構造を取っている。最近、当グループの星は、ASPがこの特異的な立体構造を介して、成熟神経細胞にのみ発現し神経の静止膜電位の保持に必須であるシナプス膜タンパク質「Na $^+$ /K $^+$ -ATPase 3サブユニット(NAK 3)」に選択的に結合し、その機能を阻害することで成熟神経細胞の劇的な死を導くことを発見した。

研究の内容

本研究では、神経細胞におけるNAK 3の機能を解明し、アルツハイマー病で起こる成熟神経細胞死を分子レベルで理解することを目的とする。さらに、ASPが選択的にNAK 3に結合する構造基盤を解明し、ASPの結合阻害による細胞死の阻止を目指している。具体的には以下の3つの課題の達成により分子病態の理解に基づく治療法

開発の基盤を提供することを目指した。

課題1 溶液及び固体NMRをNAK 3結合に関わるASP表面構造を決定する。NAK 3のX線結晶構造解析より計算科学によりNAK 3構造モデルを構築し、相互作用領域を特定する。

課題2 ASPD表面に結合しNAK 3との相互作用を阻止するペプチドを探索し、今後の創薬基盤となる最適かつ最小の配列の絞り込みを行う。

課題3 ASPDとNAK 3の相互作用による細胞死シグナル経路の分子レベルでの理解、特にアルツハイマー病のもう一つの特徴であるタウの異常との関連を解明する。

研究の方法

研究課題は、新規標的分子の**課題1** 構造基盤の解明、**課題2** 構造理解に基づく神経細胞死の阻止、**課題3** 神経細胞死分子機構の解明、である。申請者の総括の下、名古屋大学廣明教授、愛媛大学・無細胞生命科学工学研究センター澤崎教授、イリノイ大学石井教授、Nanyang Technological University平尾助教の協力を仰ぎ、各研究者の実験的蓄積を生かした以下の実験によりアルツハイマー病で起こる成熟神経死メカニズムを解明し、その阻止を目指す。

課題1

特定のアミノ酸残基に安定同位体標識を入れたA β を化学合成し、ASPを調製する。固体NMR解析により各アミノ酸残基がASP内部でどのような二次構造を取るかを明らかにする。

大腸菌を用いて可溶性の高い安定同位体標識標的A β を大量に得てASPDを調製し、溶液NMR解析を行う。NAK β 3との選択的結合を可能にしているASPD表面の特異的立体構造を解明する。

pig NAK β 1(NAK β 3と96%相同)のX線結晶構造解析の結果から計算科学によりNAK β 3の分子構造モデルを構築し、上記の結果から得られたASPDの構造モデルから、相互作用部位について分子動力学シミュレーションを行い、相互作用領域を特定する。

課題2

コムギ無細胞タンパク質合成技術によりリボソーム上にNAK β 3、及び特定したASPD相互作用部位に変異を入れたNAK β 3を発現させた系を構築する。

表面プラズモン共鳴装置により上記とASPDの定量的結合解析系を構築する。ファージディスプレイ法によりASPD結合ペプチドのライブラリーを構築し、NAK β 3-ASPDの相互作用を阻害し神経細胞死を阻止するペプチドを探索し、神経細胞死を阻止する最小単位のペプチドを特定する。

課題3

ASPDによる標的分子の機能障害により細胞内カルシウム濃度が二相性に上昇し神経は死に至る(大西・星、未発表データ)。これはASPD特異的であり、A β 投与では認められないため、

阻害剤による薬理的解析により細胞内カルシウム動態異常に関わるチャンネルを特定する。

カルシウム濃度上昇によるカルパイン活性化がASPDによる成熟神経細胞死に重要であることを既に見出している。カルパインは、活性化サブユニットの切断により脳内のサイクリン依存性キナーゼ(CDK5)が活性化することが知られており、これがタウのリン酸化に繋がる可能性が考えられた。そこで成熟神経細胞において標的分子の下流のシグナル伝達機構を解明し、タウの異常へと至るシグナル伝達経路を解明し、アミロイドとタウの関係を明らかにする。

研究成果

本研究により、溶液及び固体NMRを用いることでASPDの立体構造の一部を解明することに成功した。ASPDはコアの部分の外に突起のように表面に出ている部分があり、それでターゲットと相互作用していることが明らかになった。コアの部分及び外に出ている突起の部分のいずれもこれまで報告されてき

た他のアミロイド由来の凝集体とは異なることが明確になった。

ASPD結合ペプチドについては、ファージディスプレイを用いて探索を行った結果、ターゲット分子であるNAK β 3と類似した配列が、ASPD表面に結合し、NAK β 3との結合を競合的に阻害することで神経細胞死を阻止することが解った。また、コアとなる配列も同定することに成功した。

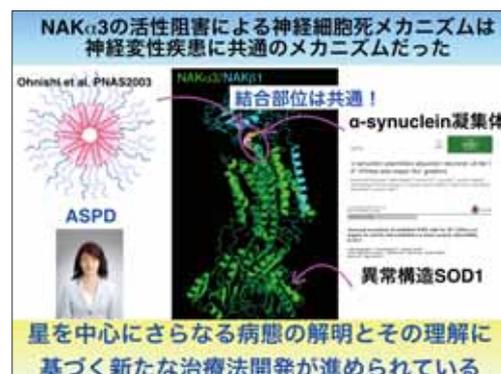
最後にタウについては、NAK β 3を抑制した下流においてタウのリン酸化が亢進していること、また、細胞内のタウの量が減少していることを見出した。上記の神経細胞死を阻止するASPD結合ペプチドはタウのリン酸化も阻止することから、確かに細胞死に繋がる経路の下流にタウがあることが解った。

上記のとおり、予定していた計画を順調に進めることができただけでなく、アルツハイマー病の新たな創薬ターゲットとしてNAK β 3を見出し、かつ、低分子医薬品の開発に繋がるシーズを見出すことに成功した。

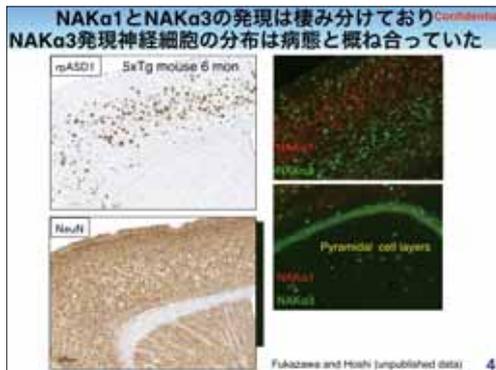
上記に加えて、線維についても、患者由来の線維をシーズとして、オリジナルな構造をミミックした線維を試験管内で再構築できる手法を確立し、それにより特定のA β 種だけで形成される、過去に報告のない新たな構造体を試験管において見出した(Xio et al. Nat. Str. Mol. Bio. 2015)。この手法を生かして解析を試みている。

今後の方向性

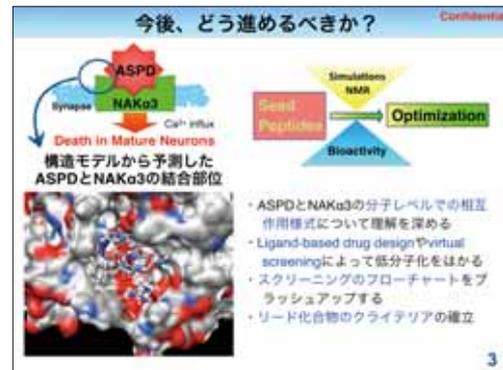
我々も驚いたことに、以下の図に示すとおり、NAK β 3の失活による神経細胞死は、アルツハイマー病だけではなく、パーキンソン病やALSでも共通に起こっていることが解り、実は神経変性疾患に共通の病態であることが明らかとなった。



さらに、興味深いことに、実はこれまで思われていたこととは異なり、下図に示したとおり神経細胞においてNAK 1の発現とNAK 3の発現は明確に棲み分けていることが解り、NAK 3自体の発現制御や加齢に伴う発現変化などを今後明らかにする必要があると考えている。



また、見出したペプチドについては、下図のとおり企業においてペプチドミメティクスの開発を進めていく予定である。我々としては、NAK 3とASPDの結合様式を解明するため、結晶構造解析ができるような実験系を現在立ち上げようとしているところである。



3 業績リスト

論文

- Shigemitsu, Y., Iwaya, N., Goda, N., Matsuzaki, M., Tenno, T., Narita, A., Hoshi, M., *Hiroaki, H. (2016 Nuclear magnetic resonance evidence for the dimer formation of beta amyloid peptide 1-42 in 1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol, *Analytical Biochemistry*. 498, 59-67

学会発表等

シンポジウム/招待講演

- 星 美奈子 Na⁺,K⁺-ATPase 3 Is a New Death Target of Alzheimer Amyloid- Assembly, アルツハイマー病シンポジウム Disease-modifying strategies for Alzheimer s disease(AD) アルツハイマー病の根治薬を目指して) :大塚製薬株式会社シンポジウム 2016年4月25日
- 星 美奈子 AD Drug Development Pursued Jointly By a Kyoto University-Derived Bioventure Company and Otsuka, Two Strategies Against A New Drug Target, 大塚製薬株式会社, AD KOL Round Table Meeting 2016年4月26日
- 星 美奈子 新たなアルツハイマー病の発生機構、バイオファイナンスギルド: 第14期: 第14回セミナー(日経BP社 Biotechnology Japan), 2016年6月10日(東京)
- 星 美奈子 ナトリウムポンプとアルツハイマー(Na⁺,K⁺-ATPase 3 Is a New Death Target of Alzheimer Amyloid- Assembly What Shall We Do Next Towards A Better Understanding of Na⁺,K⁺-ATPase 3 s Role In Health And Disease?), 分子細胞生物学研究所セミナー, 2017年2月21日(東京大学)
- 星 美奈子 球になると毒になる? アルツハイマー病の脳でなぜ神経細胞が死ぬのか? Lecture series no.140, 京都大学総合博物館, 2016年6月11日(京都)
- Komura, H., Arai, Y., Matsumura, S., Hoshi, M., Neurotoxic, high-mass amyloid beta assemblies, amylospheroids, are formed in the Golgi apparatus of neurons that express amyloid precursor proteins with familial Alzheimer mutations., Gordon Research Conference / Neurobiology of Brain Disorders, Aug 7 2016, PGA Catalunya Business and Convention Centre.
- Hoshi, M., ATP1A3 as target of beta-amyloid assembly, 5th Symposium on ATP1A3 in Disease, Aug 24 2016, UCL Institute of Neurology, London, UK.

一般発表

- Hoshi M. Na⁺,K⁺-ATPase 3 Is a New Death Target of Alzheimer Amyloid- Assembly What Shall We Do Next Towards A Better Understanding of Na⁺,K⁺-ATPase 3 s Role In Health And Disease?, Nov 30, 2016, Karolinska Institutet, Sweden.

2. 重光 桂基、岩谷 奈央子、合田 名都子、天野 剛志、松崎 瑞希、天野 剛志、成田 哲博、星 美奈子、廣明 秀一 Dimer formation of amyloid beta peptides in 1,1,1,3,3,3-, hexafluoro-2 propanol、International Conference of Magnetic Resonance in Biological Systems 2016 2016年8月21～26日(京都)
3. 笹原 智也、里村香織、星美奈子、アミロイド アセンブリー「アミロスフェロイド」はヒト由来脳微小血管内皮においてNAK 3を介したPKC活性化によりeNOS活性を低下する(Toxic amyloid- assemblies, amylospheroids, inhibit eNOS activity through NAK 3-mediated PKC activation in human brain microvascular endothelial cells):第90回日本薬理学会:年会 2017年3月15～17日(長崎)

4 研究費の獲得状況

■ 競争的資金

文部科学省科学研究費 基盤研究(B) (平成26～28年度)

「新規アルツハイマー病創薬ターゲットによる神経細胞死メカニズム解明とその阻止」

「異常凝集体の形成と伝播による神経細胞死機構の解明」

代表:星 美奈子

新潟大学脳研究所共同研究費補助金 (平成27～28年度)

「異常凝集体の形成と伝播による神経細胞死機構の解明」

代表:星 美奈子

07

先制・予防医療研究開発部

コホート研究チーム

1 構成メンバー

岡村 智教	コホート研究チーム	チームリーダー
西田 陽子	コホート研究チーム	研究員
久保佐智美	コホート研究チーム	研究員
川村久仁子	クラスター推進センター	コーディネーター
東山 綾	客員研究員	コホート研究チーム 副リーダー
久保田芳美	客員研究員	
平田 匠	客員研究員	
杉山 大典	客員研究員	
今野 弘規	客員研究員	
門田 文	客員研究員	
西村 邦宏	客員研究員	
宮本 恵宏	客員研究員	
宮松 直美	客員研究員	
西川 智文	客員研究員	
桑原 和代	客員研究員	
辰巳友佳子	客員研究員	

2 研究の内容・成果

研究事業内容

近年、単なる長寿や疾病の制圧だけでなく健康寿命の延伸や生活の質(Quality of Life, QOL)の向上が新たな課題として浮上している。QOLを保つためには、がんや循環器病など重篤な生活習慣病の発症を予防することに加えて、高血圧などこれらの危険因子の進展を予防し、視聴覚機能や運動機能、メンタルヘルスなどQOLに関わる様々な機能を維持することが重要となる。従って、循環器疾患の危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常症の発症、QOLの低下につながる視聴覚障害、関節症(腰、膝)、メンタルヘルスなどの発症が相互にどう影響しているか、また栄養、運動、休養など一般的な生活習慣がこれらの指標をどう規定しているのかを解明し、予防手段の検討につなげることが必要である。これらの病態や障害は、一般住民において有病率や有訴率が高い身近な健康問題であり、予防への関心は高いものの、QOLに関わる障害を

評価指標として都市地域住民を対象とした調査は少なく、コホート研究として前向きに検討した研究はほとんどない。

本事業では、上記の病態や障害とその関連要因を明らかにすることを目的に、神戸市民を対象としたコホート研究を行うため、平成21年のパイロット調査を経て、平成22、23年度の2年間でベースライン調査を実施し、ベースライン調査時に服薬治療中の疾患がない1,134名の新規コホート集団が設定された。本研究の募集要件の特徴は、悪性新生物・脳・心血管疾患の既往歴がないことに加えて、高血圧・糖尿病・脂質異常症の治療中でないということ、さらに自覚的に健康な集団であるということである。さらに、全ての対象者から、以後の追跡調査への協力や血液検体の保存について同意が得られ、この集団を対象に追跡調査を継続実施し、長期的な視野で上記課題に取り組んでいる。追跡調査では、ベースライン調査と同様の調査を実施して

その変化を縦断的に検討し、ベースライン調査で行えなかった追加調査も適宜実施し知見を深めている。このような手段により、上記の病態や障害とその関連要因を調査し、これらの健康障害の発症要因を明らかにすることが、本研究事業の目的である。

本研究は、端的に表すと、地域のヘルシーボランティアの生活の質の阻害要因を見るための研究であり、悪性新生物や脳・心血管疾患などの重篤なエンドポイントではなく、糖尿病やQOLの低下など直接的には生命予後とかかわりが小さいアウトカムをみる研究である。これらを把握するためには参加者に来所してもらう必要があるため、新規の追跡システムが必要とされた。参加者と定期的に連絡をとれるシステムが必須であり、本研究では参加者から連絡可能な複数の手段(電話・住民基本台帳等)について同意を得ている。また定期的にニュースレターを発刊し、研究者と対象者の関係が希薄にならないよう配慮している。

研究資金及び費用負担について

本研究における経費は、基本的に研究チームメンバーが獲得した競争的研究資金によって賄われる。現在、本研究で使用できる経費(4)研究費等の獲得状況(参照)があるが、今後さらに追加される可能性がある。研究参加者自身の費用負担は発生しない(移動時の交通費を除く)。

進捗状況及びこれまでの成果

平成22～23年度は、ベースライン調査を行い1,134名の参加者全員から追跡調査への同意を得た。参加者は2年に1回の頻度で追跡調査(検査)を受けることとなっており、ベースラインから2年目の追跡調査への参加者数は1,030名、4年目の追跡調査への来所参加者は989名であった。平成28年度は6年目前半の調

査を行い、来所参加者数は514名であった。現在6年目後半の調査となる平成29年度調査に向けて、6年目の追跡調査への参加率90%以上(離脱希望者を除く)を目標に準備を進めている。

平成28年度は、6年目の追跡調査を開始するにあたり、医薬品等臨床研究審査委員会において、本研究の研究期間延長(平成33年3月末まで)及び調査項目の追加等変更が承認された。ベースライン調査から6年目の追跡調査は平成28年9月に開始し、平成29年度まで継続する予定である。調査の実施と並行して、過去の調査のデータセットを準備して共同研究者を含め解析準備を随時進め、特に縦断的な解析にむけた準備を行っている。これまでの研究成果は、追跡調査が進行中のため主にベースライン調査のデータを用いた横断解析として学会発表や原著論文を公表してきており、参加者向けニュースレターや研究所ホームページで公表している。

また、本研究において、健常人の知見が少なく正常値の決定が難しいバイオマーカーや生理検査指標についてデータ分析結果などを提供できる可能性があり、複数の企業と討議し、現在、二社と共同研究契約締結に向けて調整中である。

今後の方向性

平成29年度以降は、6年目後半の追跡調査として来所及び郵送による調査を継続するとともに、参加者への連絡やホームページ等を通じた一般市民への広報活動を継続する。解析については、当初は横断解析が主であったが、追跡調査を継続することにより縦断解析も可能となる。また、保管検体を用いた新たな項目の測定もを行い、その結果を含めた解析についても随時データセットを準備し、解析・発表していく。企業との連携についても、引き続き調整を進める。

これまでの成果より、論文概要:(平成28年度)

1. Tatsumi Y, et al. Underweight young women without later weight gain are at high risk for osteopenia after midlife: the KOBE study. J Epidemiol. 2016; 26(11): 572-78.

[要旨]若年痩せ女性は将来の骨粗鬆症予防のターゲット集団と考えられるが、地域住民において若年期以降の体重変化と骨密度との関連は明らかにされていない。

そこで、神戸研究の中老年女性対象者において、ベースライン調査時および20歳時の痩せの有無と、調査時の骨密度との関連を検討した。その結果、20歳時・調査時ともに痩せでなかった群を基準にすると、20歳時・調査時ともに痩せであった群の低骨密度のリスクは約4倍と最も高く、調査時のみ痩せだった群でも約3倍であった。一方で、20歳時のみ痩せで調査時は痩せでなかった群は20歳時・調査時ともに痩せでなかった群と同程度のリスクであった。以上の結果から、若年期に痩せていても、それ以降に体重が改善すれば、中高年期の低骨密度を予防できる可能性が示された。

2. Hirata T, et al. Impact of flushing response on the relationship between alcohol consumption and gamma-glutamyl transpeptidase: the KOBE study. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 2016; 51:173-83.

[要旨] 不活性型ALDH2を有する者は、飲酒後に血清アセトアルデヒド濃度が上昇し、フラッシング反応を引き起こすことが知られている。そこで、神戸研究の参加者のうち、1日1g以上の飲酒量を認めた521名(男性260名、女性261名)を対象として、飲酒量と血清 γ -GTP値の関連に与えるフラッシング反応の影響について断面研究により検討した。その結果、フラッシング反応の有無とは関係なく、血清 γ -GTP値が中・高用量群(1日20g以上)で低用量群(1日20g未満)と比較し有意に高かった。また、フラッシング反応の有無別に行った解析でも、飲酒量が多いほど血清 γ -GTP値が高い傾向を認めた。以上の結果から、フラッシング反応は1日飲酒量と血清 γ -GTP値の関連に影響を与えず、飲酒量の増加に伴い血清 γ -GTP値も増加することが示唆された。したがって、日本人飲酒者において過剰飲酒を防ぐ取り組みが心血管疾患の発症を予防する上で重要であると考えられた。

3. Kuwabara K, et al. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in the general population. *J Atheroscler and Thromb*.2016; 23(4):477-90.

[要旨] 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版では、non-HDLコレステロールは高コレステロール血症者がLDLコレステロールの管理目標値を達成した後の二次目標であり、管理目標値はLDLコレステロールに+30mg/dLとされており、基本的には高TG血症を伴う脂質異常症患者を対象としている。しかしながら脂質異常症のスクリーニングをnon-HDLで行うためには、地域住民におけるLDLコレステロールとnon-HDLコレステロールの差を明らかにしておく必要がある。

そこで神戸トライアル及び鶴岡メタボロームコホート研究のデータを用いて、non-HDLコレステロールとLDLコレステロールの管理目標値の差がガイドラインにおける+30mg/dLであるかどうかについて検討した。その結果、地域住民においてnon-HDLコレステロールとLDLコレステロールの差は20mg/dL程度であることが示唆され、特にトリグリセライドの正常値群において顕著であった。一般集団におけるnon-HDLコレステロールの管理目標値は、LDLコレステロールに+30mg/dLより小さいことが示唆された。

3 業績リスト

論文

1. Kuwabara K, Harada S, Sugiyama D, Kurihara A, Kubota Y, Higashiyama A, Hirata T, Nishida Y, Kawasaki M, Takebayashi T, Okamura T. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in the general population. *J Atheroscler and Thromb*.2016; 23(4):477-90.
2. Tatsumi Y, Higashiyama A, Kubota Y, Sugiyama D, Nishida Y, Hirata T, Kadota A, Nishimura K, Imano H, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Underweight young women without later weight gain are at high risk for osteopenia after midlife: the KOBE study. *J Epidemiol*. 2016; 26(11): 572-78.
3. Hirata T, Higashiyama A, Kubota Y, Sugiyama D, Kuwabara K, Tatsumi Y, Hirata A, Nishida Y, Kadota A, Imano H, Nishikawa T, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Impact of flushing response on the relationship between alcohol consumption and gamma-glutamyl transpeptidase: the KOBE study. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 2016; 51:173-83.
4. Nagai T, Nishimura K, Honma T, Higashiyama A, Sugano Y, Nakai M, Honda S, Iwakami N, Okada A, Kawakami S, Kanaya T, Asaumi Y, Aiba T, Nishida Y, Kubota Y, Sugiyama D, Okamura T, Noguchi T, Kusano K, Ogawa H, Yasuda S, Anzai T, on behalf of the NaDEF investigators. Prognostic significance of endogenous erythropoietin in long-term outcome of patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 803-13.

学会発表等

1. 平田 匠、東山 綾、久保田 芳美、西村 邦宏、杉山 大典、桑原 和代、西田 陽子、門田 文、西川 智文、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教
女性ではインスリン抵抗性がBMIや腹囲と独立して血圧と関連する:神戸研究:第52回日本循環器病予防学会学術集会(2016年6月(埼玉))
2. 平田 匠、東山 綾、久保田 芳美、西村 邦宏、杉山 大典、桑原 和代、辰巳 友佳子、平田 あや、西田 陽子、門田 文、西川 智文、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教
HOMA-IRと高分子量アディポネクチンの関連における肥満の影響:神戸研究:第34回日本肥満症治療学会学術集会(2016年7月(東京))
3. 平田 匠、東山 綾、久保田 芳美、西村 邦宏、杉山 大典、桑原 和代、辰巳 友佳子、平田 あや、西田 陽子、門田 文、西川 智文、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教
非肥満・非メタボリックシンドロームの都市部住民における高分子量アディポネクチンとHDLコレステロール・HOMA-IRとの関連:神戸研究:第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会(2016年7月(東京))
4. 西川 智文、宮松 直美、東山 綾、西田 陽子、久保田 芳美、平田 匠、杉山 大典、桑原 和代、宮本 恵宏、岡村 智教
健常日本人における水分摂取意識と摂取飲料の違い:the KOBE study. 第27回日本疫学会学術総会(2017年1月(山梨))
5. 平田 あや、東山 綾、平田 匠、杉山 大典、桑原 和代、西田 陽子、久保 佐智美、田辺 杏由美、久保田 芳美、門田 文、西川 智文、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教
非肥満・非高血圧集団において塩分摂取量は早朝・就寝前血圧差と関連する:神戸研究:第27回日本疫学会学術総会(2017年1月(山梨))

4 研究費の獲得状況

■ 競争的資金

厚生労働科学研究（平成26～28年度）

「循環器疾患における集団間の健康格差の実態把握とその対策を目的とした大規模コホート共同研究」

代表者：岡村 智教

文部科学省科学研究費 学術研究助成基金助成金 基盤研究（C）（平成26～28年度）

「大規模コホートに基づく個別化されたリスク予測ツール、バイオマーカーの有用性の研究」

代表者：西村 邦宏

文部科学省科学研究費 学術研究助成基金助成金 若手研究（B）（平成26～28年度）

「メタボリック症候群と運動器症候群の発症・進展機構における共通基盤の解明」

代表者：平田 匠

文部科学省科学研究費 学術研究助成基金助成金 若手研究（B）（平成27～29年度）

「農村部・都市部住民における慢性腎臓病の要因の解明と新規マーカーの確立」

代表者：久保田 芳美

文部科学省科学研究費 学術研究助成基金助成金 基盤研究（C）（平成28～30年度）

「生活習慣・認知機能と血中脳由来神経栄養因子の関連 住民集団での断面・縦断的検討」

代表者：東山 綾

文部科学省科学研究費 学術研究助成基金助成金 若手研究（B）（平成28～30年度）

「都市部住民における高血圧発症要因としての腎機能と炎症マーカーの検討」

代表者：西田 陽子

文部科学省科学研究費 学術研究助成基金助成金 基盤研究（C）（平成28～30年度）

「都市と離島におけるCAVIを用いた動脈硬化性疾患に寄与する危険因子の研究」

代表者：桑原 和代

文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（B）（平成28～31年度）

「脂質異常症の質的な評価と動脈硬化性疾患の関連についての地域疫学研究」

代表者：岡村 智教

文部科学省科学研究費 学術研究助成基金助成金 基盤研究（C）（平成28～30年度）

「脳梗塞予防のための水分摂取のリスクベネフィット 至適量提言のためのコホート研究」

代表者：西川 智文

地域医療に関する研究助成金（公益社団法人 医学振興银杏会）

「都市部在住の一般住民における皮膚乾燥の要因としての掻痒と炎症マーカーの検討」

代表者：西田 陽子

生活習慣病予防等に関する研究助成金（一般財団法人日本健康増進財団）

「メタボリック症候群と投薬加療が必要な糖尿病の新規発症の関連について：一般市民集団を対象とした研究」

代表者：杉山 大典

08

分子病態研究部

1 構成メンバー

太田 明夫 部長

角元 恭子 研究員

岡田 美和 技術員

大城 裕也 Meiji Seika Pharma社より出向

鈴木 健介 Meiji Seika Pharma社より出向

2 研究の内容・成果

生体内の炎症反応は、弱すぎれば感染症に対して脆弱となるため個体の生存に必要な不可欠なものであるが、逆に強すぎた場合には組織障害を伴う各種炎症性疾患を引き起こす危険性を秘めている。このような両面性のため、生体内には炎症反応及びそれを司る免疫細胞の機能を亢進させるメカニズムと抑制するメカニズムの両方が存在する。この両者によって免疫機能がバランス良く制御されていることが炎症反応を適切なレベルに保つカギであるが、何らかの理由でこのバランスが崩れた際に炎症関連疾患が起こると考えられる。免疫バ

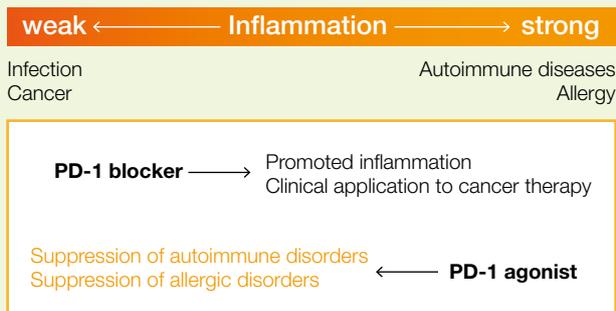
ランスの観点から炎症性疾患の治療を考えれば、免疫機能を亢進または抑制することによって、その強度を適切なレベルに是正することが目的となる。

免疫機能を抑制的に調節するメカニズムは、比較的最近になって多くのものが知られるようになった。いわゆる免疫チェックポイントとは、内因性の免疫不活化メカニズムであり、何種類もある免疫チェックポイント分子の中で代表的なものがPD-1である。PD-1の機能抑制が免疫機能の亢進をもたらすことから、PD-1を阻害する抗体ががんの治療に応用され、目覚ましい効果を見せている。それとは逆にPD-1を積極的に刺激するような方法が開発されれば、難治性の自己免疫疾患などに有効な治療となる可能性がある(図1)。抗腫瘍免疫の活性化と同様、実際にPD-1ノックアウトマウスにおいて自己免疫性の炎症性疾患が自然発症するように、PD-1が炎症レベルの調節に必要な不可欠な役割を果たしており、創薬のターゲットとして有力である。それだけではなく、PD-1には活性化前のリンパ球においては発現が見られないが、活性化を受けて発現レベルが上昇するという特徴がある。このことはPD-1を標的として行った免疫調節は現在進行中の炎症反応に対する選択性を持つことを意味しており、非特異的な免疫抑制剤に見られる生体にとって本来有益な炎症反応(感染、がんに対する抵抗性)

図1 PD-1を標的とした免疫調節

免疫抑制メカニズムであるPD-1をブロックすることによって炎症が促進され、この成果はがん治療に臨床応用されている。

反対にPD-1の作用を促進させれば、自己免疫疾患やアレルギーにおける過剰な炎症を抑えることができるものと期待される。



も一緒に抑制される副作用が相当に軽減される可能性がある。本プロジェクトはPD-1を標的とした抗炎症剤の開発を目標とするものである。

PD-1を介した免疫抑制の再構成

抗PD-1抗体が生体内で著しい抗腫瘍効果を示し、その臨床応用が進んでいるのに対し、PD-1刺激時に起こる各種免疫機能の変化について、あまり理解が進んでいるとは言えない現状は意外とも思われる。その原因の一つとして重要なことに、適切なPD-1刺激法が確立されていないことが挙げられる。In vitroでのPD-1刺激によるT細胞活性化の抑制システムとして、文献上でよく利用されているのは抗CD3抗体とrecombinant PD-L1-Fcを同時に固相化したマイクロピズやプラスチック表面によるT細胞の刺激である(図2)。しかし、この実験システムによる免疫抑制活性の発現は微妙なバランスに基づいており、利用には注意を要するものと考えられた。当研究室では実験系を改良すべく検討を重ね、より特異性の高い免疫抑制活性の再構成を実現することができた。PD-1特異的な免疫抑制活性の評価は、アゴニスト作用を持つ分子のスクリーニングに有用であるだけでなく、各種免疫機能への影響を理解し、どのような特性を持つ疾患に利用するのが有望であるかを検討するためにも重要である。

また、別なアプローチとして、PD-L1発現細胞とT細胞を共培養する方法がある。このシステムで刺激を受けたT細胞の活性化は、PD-1からのシグナルによって抑制されることが確認された。この実験系もPD-1刺激物質のスクリーニングへの応用が有望である。その場合、T細胞刺激とアゴニスト候補物質をうまく共存させ、PD-1特異性を保ったアッセイ系として熟成させることが肝要である。

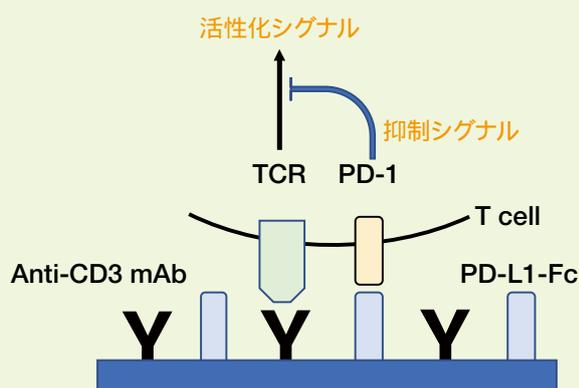
抗PD-1抗体の抗炎症薬としての可能性

細胞表面タンパクに対する抗体は、しばしばアゴニスト的に作用し、刺激を誘導するものが得られることがある。PD-1に対する抗体も、がん治療に用いられるブロック抗体とは別に、アゴニストとしての作用があるものが見つかる可能性がある。このような抗体を検索するために、PD-1依存的な免疫抑制活性を前段に記したような方法で検討を行っていく。

免疫抑制と一口で言っても、免疫機能には何種類もの細胞群が関わっており、それぞれが多様な機能を発現している。炎症性疾患も同様に多種多様であり、時に全く異なる免疫細胞が疾患に中心的な役割を果たすことが知られている。したがって、各種免疫機能に対するPD-1刺激の影響を検討することによって、PD-1を介した免疫抑制作用の特性を把握することが必要である。その特性は、各種免疫疾患においてもPD-1の果たす役割の違いとして反映されるものと考えられる。

図2 PD-1刺激によるT細胞活性化抑制実験システムの一例

T細胞レセプター(TCR)を抗CD3抗体で刺激した際の活性化シグナルが、PD-1とPD-L1の相互作用によって誘発されるシグナルによって抑制される。



■ 論文

1. Ohta, A. A Metabolic Immune Checkpoint: Adenosine in Tumor Microenvironment. *Front Immunol* 7: 109, 2016.
2. Abbott, R.K., Thayer, M., Labuda, J., Silva, M., Philbrook, P., Cain, D.W., Kojima, H., Hatfield, S., Sethumadhavan, S., Ohta, A., Reinherz, E.L., Kelsoe, G., and Sitkovsky, M. Germinal Center Hypoxia Potentiates Immunoglobulin Class Switch Recombination. *J Immunol* 197: 4014-4020, 2016.
3. Abbott, R.K., Silva, M., Labuda, J., Thayer, M., Cain, D.W., Philbrook, P., Sethumadhavan, S., Hatfield, S., Ohta, A., and Sitkovsky, M. The Gs Protein-coupled A2a Adenosine Receptor Controls T Cell Help in the Germinal Center. *J Biol Chem* 292:12111-12117, 2017.

■ 学会発表

1. Ueda, S., Imai, K., Imaida, T., Terashima, K., Shimizu, M., Ohta, A., and Masuko, T. Analysis and immunization of cells and exosomes expressing GFP-fused ADORA2A. The 75th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. (Oct 2016)
2. Ohta, A., Madasu, M., Ohta, A., and Sitkovsky, M. Hypoxia shifts T cell response toward Th2-type immunity. The International Symposium on Immune Diversity and Cancer Therapy Kobe 2017. (Jan 2017)

クラスター推進センター

クラスター推進センターは、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ー形成を加速することを目的として、平成17年度に設置された。

平成28年度は、地元中小企業・進出企業に対する事業化支援及びクラスター形成を促進する公的プロジェクト事業費の獲得及び運営について取り組みを進めた。

1 事業内容及び実績

1. 地元中小企業・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等を対象に、「医療機器等事業化促進プラットフォーム」や「医療機器サポートプラザ」等の運営を通じて、薬事申請や医療機器開発等に関する相談、補助金の紹介・申請支援、マーケティング調査支援などの支援を行った。

また、進出企業等による医療機器等の事業化を促進するため、「医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー」を3回開催し、合計226名の参加があった。

医療機器等事業化促進プラットフォーム

相談類型	件数	計
具体的事業化相談	82件	178件
その他相談	96件	

制度が開始した平成25年7月以降、具体的事業化相談は累計93案件となり、平成28年度までに、うち12件が事業化に至った。

地元企業・進出企業に対する定着化・産業化支援相談

相談類型	件数	計
マッチング相談	57件	161件
薬事	19件	
補助金	7件	
その他	78件	

医療機器サポートプラザ

相談類型	件数	計
薬事相談	31件	68件
その他相談	37件	

マーケティング調査支援

開発案件の設定と開発目標・時期のコンサルティング	32件
--------------------------	-----

第11回医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー

日時 平成28年9月9日(金) 10:30 ~ 12:30
場所 神戸国際展示場(国際フロンティア産業メッセ会場内)
参加人数 74名

プログラム

- [講演1] 「医療機器市場の定義とビジネス」
 (公財)医療機器センター医療機器産業研究所 調査研究室
 室長 主任研究員 鈴木 孝司 氏
- [講演2] 「医療機器と知財」
 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)
 知財財産部 知的財産コンサルタント 神谷 直慈 氏



第12回 医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー

日時 平成28年12月14日(金) 13:30 ~ 16:30
 (16:30 ~ 個別案件相談会)
場所 神戸臨床研究情報センター(TRI) 第1研修室
参加人数 94名

プログラム

- [挨拶] 医療機器等事業化促進プラットフォーム委員会
 委員長 松田 暉 氏
- [講演1] 「医療機器政策の最近の動向について ~ 医療機器のより迅速な実用化に向けて ~」
 厚生労働省医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課長 磯部 総一郎 氏
- [講演2] 「日本発医療機器開発の可能性」
 株式会社日本医療機器開発機構 代表取締役CEO 内田 毅彦 氏
- [講演3] 「医療機器アイデアボックスとその活用」
 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 産業連携部医療機器研究課 主幹 大内 邦彦 氏
- [PMDAによる薬事戦略相談の個別相談]



第13回 医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー

「医療機器開発セミナー ~ 脊椎整形外科治療の最前線より ~」

日時 平成29年2月21日(火) 14:00 ~ 17:00
場所 神戸医療機器開発センター(MEDDEC)
参加人数 58名

プログラム

- [講演1] 「そうだったのか 脊椎最先端技術と医工連携による医療機器開発」
 出沢 明PEDクリニック 院長 出沢 明 氏
- [講演2] 「医工連携による医療機器開発から販売までの実際」
 株式会社田中医科器械製作所 営業部販売課 課長 田中 貴之 氏
- [実演] オペ室からのライブ中継、参加者による手術手技体験



(2)再生医療・創薬分野における支援

癌・免疫疾患やアルツハイマー病、再生医療等の分野における革新的な医薬品・医療の創出を図るため、神戸医療産業都市に集積する研究機関や基盤施設等の研究開発機能を結集・連携させたオープンイノベーションプログラムを国内外の製薬会社等へ提案し、平成28年度は3件の共同研究契約を締結した。

また、再生医療分野においては、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等を中心に議論する「神戸再生医療勉強会」を運営した。平成28年度は、本会を6回、ワーキング勉強会を5回（CPC分科会：4回、輸送分科会：1回）開催した。

さらに、再生医療分野における事業化を促進するため、地域連携マネージャーが臨床医や研究者、企業を訪問してニーズとシーズを発掘し、マッチングにつなげる取り組みを継続するとともに、マッチングの機会を創出するため、再生医療関連企業や再生医療研究に取り組む研究者を招いて「再生医療の実用化に関するニーズ発表会」を2回開催した。

産学官連携に係る情報収集・調査活動

臨床医・研究者・企業のニーズ把握のための情報収集・調査活動（情報交換件数）	143件
---------------------------------------	------

「再生医療の実用化に関するニーズ発表会（年2回開催）」

第20回再生医療の実用化に関するニーズ発表会

- 日時 平成28年10月14日(金) 14:00～17:00
 - 場所 神戸臨床研究情報センター（TRI）第1研修室
 - 参加人数 88名
- プログラム



- [挨拶] 国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）
戦略的イノベーション創出推進プログラム（S-イノベ）プログラムオフィサー 岩田 博夫 氏
- [講演1] 「再生医療への道」
グンゼ株式会社 執行役員 QOL 研究所長 鈴木 昌和 氏
- [講演2] 「高圧処理で作製した脱ノド細胞化組織による血管ノド皮膚再生」
国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部 部長 山岡 哲二 氏
- [講演3] 「iPS細胞を用いた心臓再生の試み 幹細胞生物学 meets バイオマテリアル」
京都大学 iPS細胞研究所 教授 山下 潤 氏
- [講演者との個別懇談会]

第21回再生医療の実用化に関するニーズ発表会

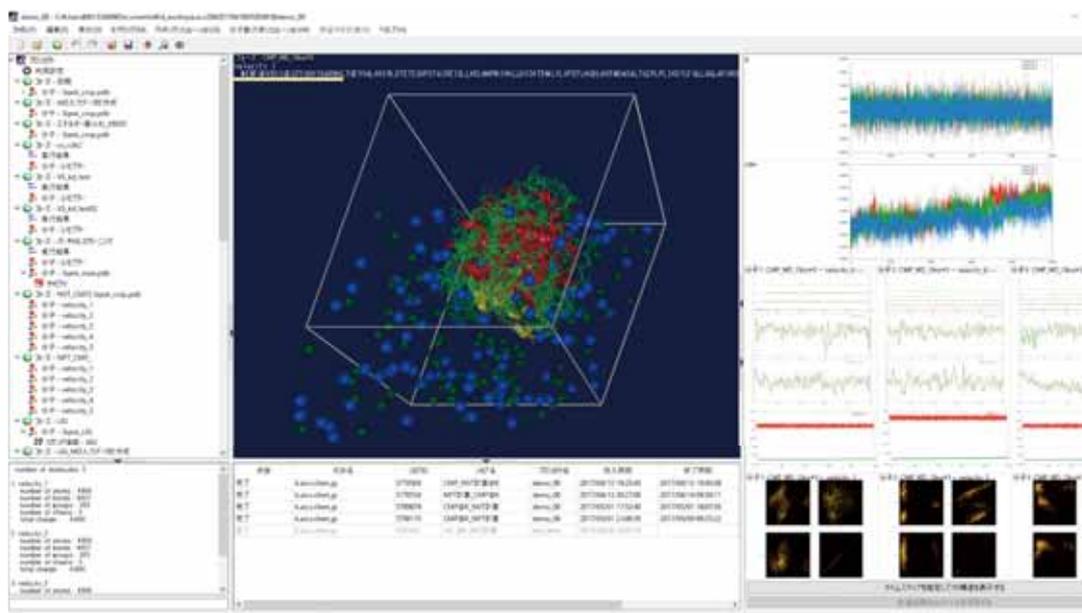
- 日時 平成29年2月24日(金) 14:00～17:00
 - 場所 神戸臨床研究情報センター（TRI）第1研修室
 - 参加人数 61名
- プログラム



- [挨拶] 国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）
戦略的イノベーション創出推進プログラム（S-イノベ）プログラムオフィサー 岩田 博夫 氏
- [講演1] 「多点平面電極を用いた活動シグナルの可視化」
パナソニック株式会社 先端研究本部 空間センシング研究部 部長 下野 健 氏
- [講演2] 「Organ-on-a-Chip技術：骨髄機能の再現に向けた取り組み」
京都大学白眉センター工学研究科 マイクロエンジニアリング専攻特定准教授 鳥澤 勇介 氏
- [講演3] 「ヒトiPS神経細胞で薬の副作用を予測する」
国立医薬品食品衛生研究所 薬理部第一室長 佐藤 薫 氏
- [講演者との個別懇談会]

さらに、近年の新薬の開発においては、コスト低減や開発期間の短縮を図るため、スーパーコンピュータを活用した「インシリコ創薬」の重要性が高まっていることから、平成27年度より、GUI(グラフィック・ユーザー・インターフェイス)環境下で実行可能な創薬アプリケーションの開発を行っている。平成28年度は、これまでの動作検証で得られた課題を踏まえた既存機能の改良を行うとともに、スパコンへの計算負荷が比較的少なく、簡易的な結合自由エネルギー予測ができる機能(MM_PB/GBSA法)や、数十万個の化合物候補から標的タンパク質と結合する化合物をスクリーニングする機能などの実装を行った。

また、KBDDコンソーシアム(“K” supercomputer-based drug discovery project by Biogrid pharma consortium)に参画する製薬企業の協力を得て動作検証を行ったうえで、有償提供の開始に向けた検討を進めた。



創薬アプリケーションのインターフェース

(3)ヘルスケア分野における支援

平成28年度より、疲労や栄養、運動など市民の生活に近い「ヘルスケア分野」における研究開発シーズの事業化を支援するとともに、市民モニターやセミナー等の開催を通じて市民の研究開発への参画を促進する「ヘルスケアサービス開発支援事業」を開始した。

また、製品・サービスの開発において、広く市民の参画を促すため、「ヘルスケア開発市民サポーター制度」を設け、アンケート調査やモニターに参加いただく「ヘルスケア開発市民サポーター」の募集を行ったほか、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」を開催し、健康に関する情報を発信することで、市民の健康意識の向上を図った。

ヘルスケア分野における支援

相談案件	26件
事業化支援案件	4件

ヘルスケア開発市民サポーター制度

ヘルスケア開発市民サポーター登録者数(平成29年3月31日現在)	868名
----------------------------------	------

第1回ヘルスケア健康セミナー (神戸医療産業都市一般公開講演会)

日時 平成28年11月5日(土) 13:00~14:25
場所 神戸臨床研究情報センター(TRI) 第1研修室
プログラム

- [講演1] 「疲労に克つヘルスケアイノベーション」
理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター長 渡辺 恭良 氏
- [講演2] 「在宅生活を支援するためのテクノロジー活用」
神戸大学大学院保健学研究科 リハビリテーション科学領域
運動機能障害学分野 准教授 長尾 徹 氏
- [講演3] 「健康は、よい睡眠から、よい睡眠は、よい寝具から」
西川リビング株式会社 睡眠環境科学研究所課長 藤田 貢 氏



第2回ヘルスケア健康セミナー 「大事なママと子どものためにカラダとココロのおはなし」

日時 平成29年2月17日(金) 13:30~15:45
場所 神戸ポートピアホテル
参加人数 128名
プログラム

- [講演1] 「こどものアレルギー発症予防のためにできること」
神戸市立医療センター中央市民病院 小児科 副院長 田中 裕也 氏
- [講演2] 「知っておきたい 子どもの歯の健康のはなし」
大阪大学歯学部附属病院 小児歯科 講師・外来医長 大川 玲奈 氏
- [講演3] 「ココロが軽くなる子育てのコツ」
社会福祉法人神戸真生塾 子ども家庭支援センター
ロータリー子どもの家センター長 久山 啓 氏



第3回ヘルスケア健康セミナー(第10回予防医学セミナー) 「神戸発 日本伝統のバイオ技術で美しく豊かに生きる ~醸造と醗酵~」

日時 平成29年3月25日(土) 13:00~15:30
場所 神戸臨床研究情報センター(TRI) 第1研修室
参加人数 205名
プログラム

- [基調講演] 「バイオものづくり お酒から医薬品まで」
大阪大学大学院 生物応用工学科 教授 大政 健史 氏
- [企業講演] 「灘の酒造り 神戸発 食と生活講座」
白鶴酒造株式会社 研究室 山内 隆實 氏
- [企業講演] 「大豆と乳酸菌のちから」
大塚製薬株式会社 ニュートラシューティカルズ事業部
女性の健康推進担当 中津 真理 氏
- [企業講演] 「神戸発 再生医療を支える大学発ベンチャーの取り組み」
株式会社chromocenter 代表取締役 松岡 隆之 氏
- [パネルディスカッション]



(4)薬事に係る相談支援

「PMDA薬事戦略相談連携センター」では、毎月第3水曜日にPMDA関西支部職員が来訪し、革新的医薬品・医療機器の実用化に向けて開発初期から必要な試験・治験に関する指導・助言などを行う「薬事戦略相談(個別面談)」を12件行った。

また、利用者が薬事戦略相談を円滑に利用できるよう、「相談支援アドバイス」を実施しており、平成28年度は34件の利用があった。さらに、PMDA薬事戦略相談連携センターの機能・役割を広く周知するため「PMDA薬事戦略相談連携センターセミナー」を開催した。

第3回PMDA薬事戦略相談連携センターセミナー

日時	平成28年7月4日(月) 13:00~15:30 (16:00~ 個別案件相談会)
場所	神戸臨床研究情報センター(TRI) 第1研修室
参加人数	74名

プログラム

- [講演1]「医療機器開発を成功させるために必要なこと」
東北大学臨床研究推進センター 特任教授 池田 浩治 氏
- [講演2]「小児用補助人工心臓システムの承認申請から保険収載までの経験」
株式会社カルディオ 事業推進部 取締役 薬剤師 澤田 眞一 氏
- [講演3]「薬事戦略相談事業とPMDA関西支部の活用について」
医薬品医療機器総合機構 関西支部 相談課長 平田 雅一 氏
- [PMDAによる薬事戦略相談の個別相談]

(5)海外クラスターとの連携

神戸医療産業都市の国際化、及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等を目的として、米国サンディエゴやドイツ北部地域など海外クラスターとの連携を進めた。また、海外で開催される展示会への出展等により、神戸医療産業都市及び先端医療振興財団の知名度の向上を図った。

平成28年度は、米国西海岸最大のバイオクラスターであるサンディエゴの支援機関「BIOCOM」と、今後の相互の協力関係を主な内容として、MOU(Memorandum of Understanding:覚書)を締結したほか、BIOCOMとの連携方策について協議を行った。

また、日本貿易振興機構(JETRO)が実施する地域間交流支援RIT事業において、ドイツ北部地域のバイオクラスター運営組織「Life Science Nord(LSN)」と平成28年度の実施事業に関するLO(Letter of Intent:意思確認書)を締結した。11月にドイツ(ハンブルク)にてビジネス商談会を開催し、日本企業8社が参加したほか、平成29年2月に、ドイツ企業4社を招聘し、神戸にてビジネス商談会を開催した。

その他、米国・サンフランシスコで開催された「Bio International Convention 2016」など海外の学会・展示会等に参加し、神戸医療産業都市の紹介や情報収集等を行った。

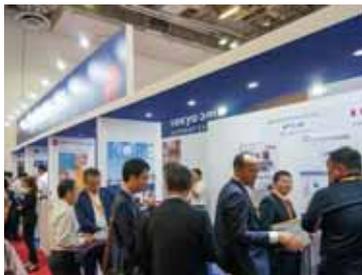
国際展示会等

名称	開催期間	会場
Bio International Convention 2016	平成28年6月6日～9日	アメリカ・サンフランシスコ
BIOCOM DEVICE FEST	平成28年8月30日	アメリカ・サンディエゴ
MEDICAL FAIR ASIA 2016	平成28年8月31日～9月2日	シンガポール
RIT 事業事前調査	平成28年10月3日～7日	ドイツ・ハンブルグ
BIO Japan 2016	平成28年10月12日～14日	パシフィコ横浜
Seoul Biomedical Conference	平成28年10月21日	韓国・ソウル
NY/NJ CEO Conference	平成28年11月2日～3日	アメリカ・ニューヨーク
MEDICA 2016	平成28年11月14日～17日	ドイツ・デュッセルドルフ
BIOCOM GLOBAL LIFE SCIENCE PARTNERING Conference	平成29年2月26日～3月4日	アメリカ・サンディエゴ
SAGES 2017米国消化器内視鏡外科学会	平成29年3月22日～25日	アメリカ・ヒューストン

Bio International Convention 2016



MEDICAL FAIR ASIA 2016



MEDICA 2016



(6) インキュベーション施設における支援

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

両施設では、企業間交流の促進と新規事業機会の創出を図るため、「メデック・ハイデック交流会」を開催したほか、インキュベーション施設の活動内容や入居企業の開発製品等について広く情報発信を図るため、広報誌「KOBE BI Me-Hi JOURNAL」を発行した。



KOBE BI Me-Hi Journal

第24回メデック・ハイデック交流会

日時 平成28年7月14日(木) 16:00~19:00

場所 神戸臨床研究情報センター(TRI) 第1研修室

参加人数 74名

プログラム

[講演] 「政府開発援助(ODA)を活用した中小企業海外展開支援と医療分野の事例紹介」
JICA関西 所長 大西 泰典 氏

第25回メデック・ハイデック交流会

(メデック・ハイデック10周年記念シンポジウム)

日時 平成29年2月3日(金) 14:30~17:30

場所 神戸国際会館 大会議室

参加人数 192名

プログラム

[講演] 「iPS細胞の実用化、将来性と産業化」
京都大学iPS細胞研究所 CiRA 特命教授 太田 章 氏

[パネルディスカッション]

神戸医療機器開発センター(MEDDEC)には、高度な医療技術の普及に必要なトレーニング環境を備えており、安全で安心な医療の提供を実現するため、企業や学会等による利用促進を図り、高度な専門技術を有する医療従事者の育成に努めている。



神戸医療機器開発センター(MEDDEC)

トレーニング実施件数

学会トレーニング	49件	脳神経血管内治療学会専門医認定試験、呼吸器外科サマースクール など
上記以外(企業主催等)	304件	大学、医療機器関連企業 など

トレーニング風景



施設利用件数

研修室利用	69件
MRI利用	61件

研修室利用風景



MRI利用風景



(7)その他事業化支援

「2016-17 神戸医療産業都市進出企業・団体リスト」の発行

ビジネス・マッチングの基礎データ及び展示会等において進出企業をPRするため、進出企業を業務内容別で分類した冊子を発行した。(日本語版2,400部、英語版1,400部)

「先端技術データブック」の改定・増刷

神戸市内のものづくり中小企業の保有技術と医療分野での実績をPRするため、神戸市機械金属工業会医療機器等開発研究会参加企業78社の事業概要と医療分野への取り組みをまとめた冊子を作成した。(1,000部)

産業支援ルームの運営

将来の神戸経済の発展を担う産業の育成・支援を図るため、バイオ関連の創業を目指す個人、創業期のバイオ関連企業、新分野開拓を目指す企業等に対して、「産業支援ルーム」を提供している。

メールマガジン「しまもよう」の配信

進出企業を対象に、神戸医療産業都市の関連情報をはじめ、セミナーや補助金の公募など進出企業にとって有用な情報、個々の進出企業の取り組み等について紹介するメールマガジンを計48回(累計221件)発信した。

企業誘致活動支援

クラスター推進センターには、ライフサイエンスなどに関する専門知識や民間企業での開発・営業経験を有するコーディネータを配置しており、専門的見地から情報提供や提案を行うなど、神戸医療産業都市への医療関連企業の誘致活動を支援した。

2. 「地域イノベーション戦略支援プログラム」の管理運営

平成24年に文部科学省による「地域イノベーション戦略支援プログラム」の採択を受け、以下の事業を実施した。

(1) 地域イノベーション戦略の中核を担う研究者の集積

「新規PET 薬剤の合成法と品質管理法の研究開発」をテーマに、PET など映像医療を用いた新規診断法の開発を進めた。

(2) 地域イノベーション戦略実現のための人材育成プログラムの開発及び実施

医師・薬剤師等を対象とした臨床研究における人材育成プログラムの開発を進め、公開セミナー(年2回)及び合宿形式のセミナーを実施した。

第7回公開セミナー

『臨床研究を実施する医師・薬剤師になってみる』

日時 平成28年7月3日(日) 10:00~17:00

場所 神戸臨床研究情報センター(TRI) 第2・3研修室

参加人数 43名

プログラム

[講演] 「臨床研究の展望」

[ワークショップ] 「研究デザインの立案」 [講義/ワークショップ] 「Pubmedを用いた文献検索」

[講義] 「生物統計入門編」~論文を読む際に必要な統計の知識~



第8回公開セミナー

『臨床研究を実施する医師・薬剤師になってみる』

日時 平成28年9月25日(日) 10:00~17:00

場所 先端医療センター 臨床棟 4階研修室

参加人数 19名

プログラム

[講演] 「観察研究・介入研究」~臨床研究実施の流れ~

[講義] 「医療現場にいる医師・薬剤師が知りたい 臨床研究を進める上でのプロジェクトマネジメント」

[ワークショップ] 「研究デザインの立案」 「論文の批判的吟味」

[講義] 「論文を読む際に必要な統計の知識」



第3回合宿

『臨床研究を実施する医師・薬剤師になってみる』

春季合宿 スタンダード/アドバンスト共通コース 』

日時 平成29年3月11日(土) 13:00~ 12日(日)12:30

場所 しあわせの村

参加人数 9名

プログラム

[講義] 「研究計画書の作成について(概論)」

[ワークショップ] 「研究計画書作成に関するPitfall」 「症例報告書作成に関するPitfall」

「サンプルサイズ設計を行おう！」

[講義] 「データマネジメントの実際」 「過去4年間の変遷」 「新しい時代」



(3) 知のネットワーク構築(先制医療分野)

研究所コホート研究チームで取り組む「日常的な健康度を指標とした都市コホート研究:神戸トライアル」との連携を図り、医療関連企業・研究機関との共同研究や啓発イベントの開催に取り組んだ。

細胞療法研究開発センター

1 構成メンバー

川真田 伸 細胞療法研究開発センター長

・プロジェクトマネジメントグループ

脇岡 孝篤	プロジェクトマネージャー
南 奈永子	担当
金子 美枝	担当
黒上 義文	担当
生田 美幸	担当(派遣)

・CMOグループ

橋本 尚子	グループリーダー(病院診療部長兼務)
笹尾 真理	チームリーダー
筒井 要	技術員
尾崎華奈子	技術員
竹元悦三子	技術員
村上 真史	技術員
黒木 利知	技術員
小金丸 泉	技術員
山崎 籍子	技術員
仲野 司	技術員(病院細胞管理センター兼務)
中田 緑	技術員
安堵城 悟	技術員
中塚 香織	技術員
八澤 智子	技術員
若林 敦也	技術員
伊藤 朋美	技術員
松島健太郎	技術員
眞鍋智恵子	技術員

・CPC管理グループ

川真田 伸	グループリーダー(兼務)
近藤 恵子	マネージャー
千葉美智子	技術員
狩森かえで	技術員
篠田 憲明	技術員
松本 英男	技術員(派遣)
石山 慶淳	技術員(派遣)

・研究・細胞評価グループ

川真田 伸	グループリーダー(兼務)
(研究チーム)	
田村 尚	技術員
山本 貴子	技術員
竹中ちえみ	技術員
日根 翼	技術員
有田 真緒	技術員(派遣)
西村 雅晴	技術員(派遣)
(細胞評価サービスチーム)	
鹿村 真之	チームリーダー
中村美有紀	技術員
戸川 好美	技術員

2 センターの活動理念

1) 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、委託製造などの活動を行う。財団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旨とする。

2) 活動内容

- 1) 再生医療等製品の受託製造(CMO) (企業)
- 2) 細胞製造施設の維持管理業務 (企業)
- 3) 非臨床造腫瘍性試験の受託 (国プロ・企業)
- 4) 細胞培養加工に関する共同研究・委託研究 (企業)
- 5) 細胞治療に関する薬事、CPC コンサルテーション (アカデミア・企業)
- 6) 治療用細胞加工物や細胞製剤の受託検査 (企業・アカデミア)
- 7) 細胞の安全性や規格に関する研究 (自主研究)

3 事業内容及び研究内容と実績

1) 再生医療等製品の受託製造(CMO)

PIC/S GMP対応のCPC施設の整備、CPC管理文書、URS、IQ/OQ/PQに基づく製造使用機器類の評価・査定・購入・設置・作動確認・バリデーションを実施し製造・検査・品質保証部門の人員配置と教育、製造施設の年間バリデーション等、製造施設としてのQuality management System(QMS)の構築を目指した活動を実施している。また治験実施企業と共同でPMDAとの対面助言に臨み、薬事開発に向けた企業活動を支援している。

2) 細胞製造施設の維持管理業務

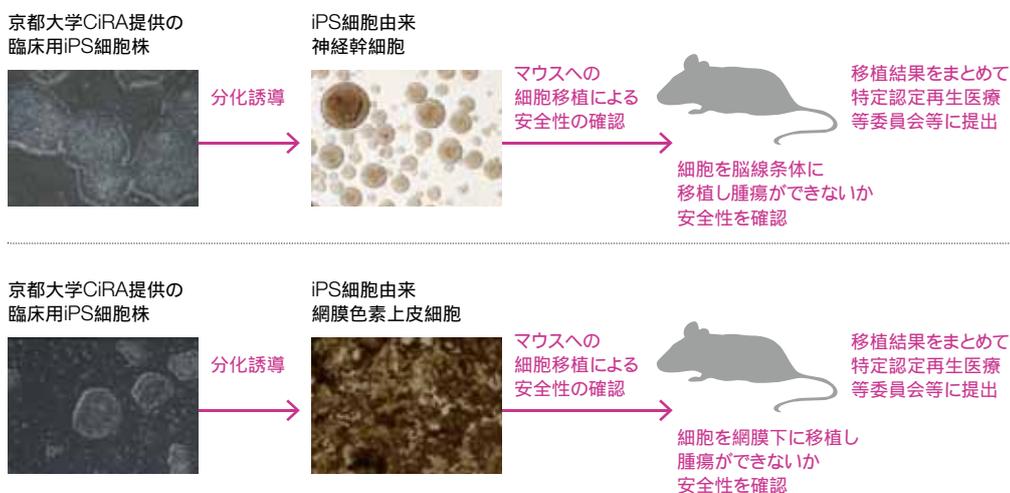
- ・先端医療センター(IBRI)4階 CPCの共用部分の管理業務を都市振興サービス(株)から受注
- ・先端医療センター(IBRI)4階 CPC 401、404室の衛生管理業務実施
- ・先端医療センター(IBRI)5階 CPCの衛生管理業務実施
- ・先端医療センター(IBRI)5階 検査室の衛生管理業務実施
- ・神戸医療産業都市進出企業に対する施設管理業務受注に向けた組織体制準備

3) 臨床試験実施に向けた研究基盤整備事業の受託(AMEDからの委託事業4件)

- (1) iPS細胞等を用いた移植細胞の安全性データパッケージ構築に関する研究前臨床試験のデザイン策定と実施 (研究責任者)
慶應大学整形外科と共同で、CiRA提供のiPS細胞を出発材料にした神経幹細胞Neural Stem Cell(NSC)の造腫瘍性試験・安全性試験を実施し、臨床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。
- (2) 多能性幹細胞由来分化細胞の造腫瘍性試験の評価項目案の策定研究(研究責任者)
京都大学CiRAと共同でCiRA提供のiPS細胞を出発材料にした分化細胞の細胞規格、CiRA提供のiPS細胞の細胞規格について検討し、造腫瘍性安全性のガイドライン案策定を目指すAMEDの委託研究事業。

(3) 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 (NW事業 理研CDB 分担研究)

理研CDBと共同で、CiRA提供のiPS細胞を出発材料にした網膜色素細胞 Retina Pigment Epithelium (RPE) の造腫瘍性試験・安全性試験を実施し、臨床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。

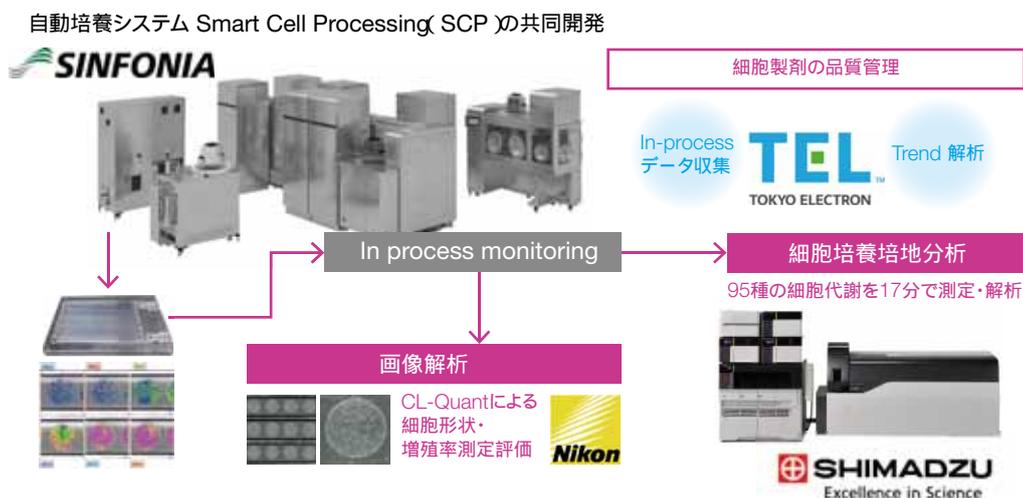


(4) 有害事象発生時の科学的な細胞検証を通じて細胞治療の安全性向上を目指す臨床用細胞保管・検査拠点の構築 (研究責任者)

再生医療新法下での実施される第1種、第2種の細胞治療臨床研究案件について、医療実施機関に代わって、第3者機関として細胞を保存し、有害事象発生時には第3者検査機関として、検査を実施し医政局と医療実施機関双方に検査結果を報告・共有し、臨床研究の安全性向上を目指したAMEDの委託研究事業。当センターは、細胞保管事業の6保管拠点 (国立成育センター、東京女子医大、京都大学、大阪大学、先端医療振興財団、熊本大学) の事務局も兼ね、当該事業の課題や運営方法についてAMEDと相談しながら事業を進めている。

4) 細胞培養加工に関する共同研究・委託研究 (企業4社)

細胞製剤の品質担保を目指して、in process monitoringが可能な次世代自動細胞培養system Smart Cell Processing (SCP) を企業4社と共同開発している。英国 Cell Gene Therapy Catapult, Scotland National Blood Transfusion Services など各国の細胞製造の実用化を目指す機関とも連携し、細胞製造と細胞製剤の品質の国際規格の設定を目指した活動を継続している。



5) 細胞治療に関する薬事、CPC コンサルテーション (アカデミア・企業)

- ・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ィング(大学1件)
- ・GMP対応自動培養装置の培養 protocol 策定、薬事開発に関するコンサルテーション(企業3社)
- ・CPC管理文書策定に関する教本の作成(ARO協議会からの依頼)
- ・全国のアカデミアCPC13施設を構成員とするARO協議会CPC専門家会議の議長施設として、アカデミアCPCの課題についてコンサルテーション実施

6) 治療用細胞加工物や細胞製剤の受託検査(企業・アカデミア)

- ・無菌・マイコプラズマ・エンドトキシン検査業務の実施(企業2社、アカデミア2社)

7) 細胞の安全性や規格に関する研究 (自主研究)

テーマ:多能性幹細胞の規格と分化の研究

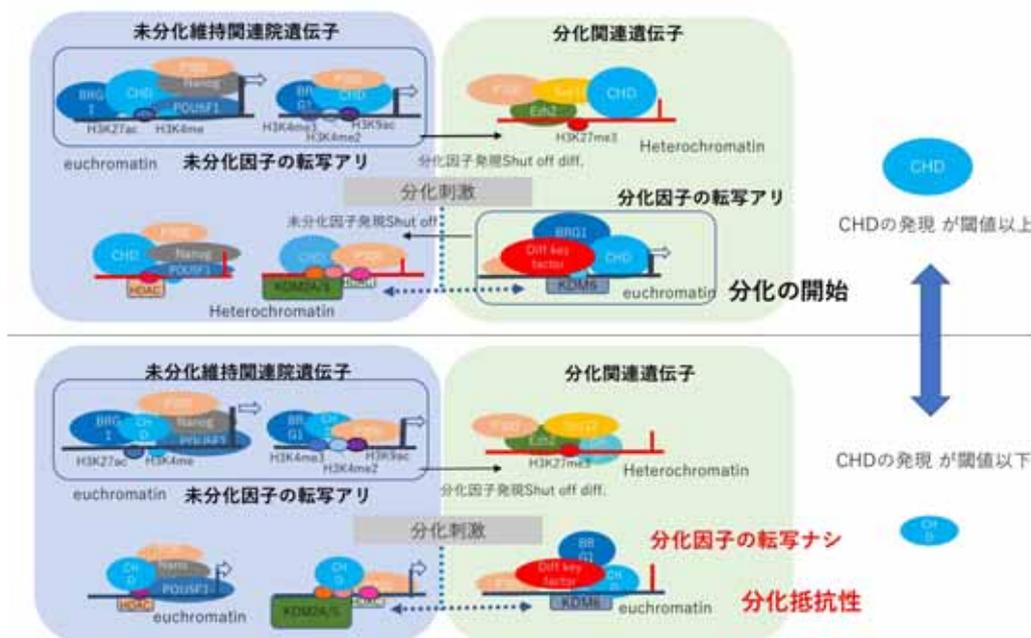
(1)多能性幹細胞の分化能調節因子の研究

多能性幹細胞は自己複製能と分化能双方を保持しているが、未分化状態で細胞を維持している間は、その分化能については評価できない。一方細胞の分化能に問題があれば、分化誘導させた細胞を細胞製剤や細胞加工物として移植治療に使えば、混入する分化抵抗性未分化・未成熟細胞からの腫瘍形成の可能性が問題となる。そこで未分化状態で維持培養している多能性幹細胞で、その細胞株の分化能を分化誘導前に評価できる指標や評価系が判れば、分化抵抗性が低いとみられる細胞株を排除し、高いとみられる細胞株を選択することが可能になる。さらに分化抵抗性の杞憂のない細胞培養条件を新規に開発する際の指標とすることが

できる。この分化度予想マーカーの同定研究として、まず分化抵抗性を示した多能性幹細胞と示さなかった多能性細胞とのmethylationの程度の比較検討から始めた。その結果helicase機能をもつepigenetic remodeler因子を同定した。この因子の発現量の大小で細胞の分化能を決定する指標となるか、その機能評価をおこなっている。この基礎研究は、実用的な基礎研究として安全な細胞治療法の確立に結び付くばかりでなく、新規の細胞培地開発にも結び付くことを期待している。

(2)PEDFの多能性幹細胞由来神経系細胞へ影響

多能性幹細胞由来網膜色素上皮細胞をヌードラット網膜下に移植する造腫瘍性試験で、腫瘍形成陽性対照としてHeLa細胞やiPS細胞を未分化



のままヌードラット網膜下に移植する試験を行った。その結果、Hela細胞をおよそ100個移植すれば、半数のヌードラット網膜下に腫瘍が形成されたが、iPS細胞は約 5×10^4 個移植しないと半数のヌードラット網膜下に腫瘍が形成されなかった。このことから網膜下から分泌される因子がiPS細胞に細胞死を誘導する可能性が考えられ、その候補因子としてPEDFを同定した。実際PEDFを培養中のiPS細胞やES細胞内に添加するとこれらの細胞に細胞死が誘導されることが確認できた。これから多能性幹細胞由来分化細胞にPEDFを添加すれば、混入している可能性のある未分化細胞に細胞死を誘導して移植前に除去できる可能性があるが、一方では細胞死を誘導できなかった少数の多能性幹細胞は神経系細胞に選択的に分化していることも、細胞の遺伝子発現profileから確認できた。現在より安全な細胞治療法確立に向け、PEDFがどのようなmechanismで細胞死と神経系への分化誘導の双方の事象を起こしているのかの検討を進めている。

(3) 多能性幹細胞から造血幹細胞への分化誘導研究
白血球治療の最終的な治療選択肢として、現在でも骨髄移植が挙げられるが、ドナー不足に直面している。そこで造血幹細胞移植への課題解決手段の一つとなることを目標に多能性幹細胞から造血幹細胞への分化誘導研究を行っている。多能性幹細胞から血液細胞への分化は、多くの研究機関から報告されているが、造血幹細胞への分化の報告はない。当研究室では、未分化状態から中胚葉への分化そして血液細胞への分化を分化段階ごとにtraceできるsystemを構築し、最適な分化誘導法確立を目指している。この目的の為ES細胞KhES-1をbaseにGATA2: GFP, RUNX1: GFP, TAL1: GFPのKnock-In ES細胞株をそれぞれ作成し、それを分化誘導し各々のmaster遺伝子発現を指標とした分化段階での遺伝子発現profileと表面抗原発現profileの相関解析を現在行っている。これにより多能性幹細胞から造血幹細胞にいたる分化過程のgrand mapの策定と最適な分化誘導法確立に繋がると考えている。

4 研究業績リスト

論文

1. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for macular Degeneration Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, Hiram Y, Morinaga C, Daimon T, Fujihara M, Akimaru H, Sakai N, Shibata Y, Terada M, Nomiyama Y, Tanishima S, Nakamura M, Kamao H, Sugita S, Onishi A, Ito T, Fujita K, Kawamata S, Go MJ, Shinohara C, Hata KI, Sawada M, Yamamoto M, Ohta S, Ohara Y, Yoshida K, Kuwahara J, Kitano Y, Amano N, Umekage M, Kitaoka F, Tanaka A, Okada C, Takasu N, Ogawa S, Yamanaka S, Takahashi M. N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1038-1046.
2. Report of the International Regulatory Forum on Human Cell Therapy and Gene Therapy Products Hayakawa T, Harris I, Joung J, Kanai N, Kawamata S, Kellathur S, Koga J, Lin YC, Maruyama Y, McBlane J, Nishimura T, Renner M, Ridgway A, Salmikangas P, Sakamoto N, Sato D, Sato Y, Toda Y, Umezawa A, Werner M, Wicks S Biologicals. 2016 Sep;44(5):467-79

学会発表等

講演

1. MPHBS International conference. Designing tumorigenicity tests for pluripotent stem cell (PSC)-derived cell. Products oral session. 2016.09.16, Tehran Iran.
2. Bio Reactor Cell Processing. Paradigm shift from QbT to QbD by smart cell processing. 2016.10.20, Keel Univ. Stock on Trent, UK.
3. Stem Cell Therapy Symposium. Regenerative Medicine in Kobe Japan. 2016.11.29, Cairo Egypt.
4. Global alliance of iPSC Therapy 2017 Annual Session. QC requirement for cell banking system. 2016.11.22, Seoul South Korea.
5. International Stem Cell Banking Initiative Annual Session. Design of Tumorigenicity Testing. 2016.12.02, London UK.
6. 有害事象発生時の科学的な細胞検証を通じて細胞治療の安全性向上を目指す臨床用細胞保管・検査拠点の構築について。東京国際フォーラム 2016年5月30日 国内。

ポスター

1. 平成28年度AMED再生医療公開シンポジウムにて“多能性幹細胞由来分化細胞の造腫瘍性試験の評価項目案の策定研究”のポスター発表. 2017年2月2日, 東京, 品川KT.

ブース出展

1. 細胞治療アーカイブ(細胞等保管事業) 6拠点(東京女子医科大学、国立成育医療センター、京都大学、大阪大学、先端医療振興財団、熊本大学)、仙台国際センター, 2017年3月7日~9日, 国内.

産業財産権

1. WO 2014/1572257 A1 method of cell selection. PCT/JP2014/058373 細胞の選別方法
2. PCT/JP2006/322782 METHOD OF TREATMENT FOR ISCHEMIC HEART DISEASE 日本特許:4964121号、米国特許:8,492,148号
3. PCT/JP2013/069905 画像解析による多能性幹細胞の評価方法
4. PCT/JP2013/069906 領域選択的な細胞剥離方法並びにそれを利用した細胞の培養方法および継代方法
5. PCT/JP2013/069907 多能性幹細胞の評価方法
6. PCT/JP2014/051362 多能性幹細胞の継代培養方法
7. 特願2014-085632 多能性幹細胞の凍結保存方法および凍結保存システム

5

研究費の獲得状況

競争的資金

AMED 再生医療実用化研究事業

iPS細胞等を用いた移植細胞の安全性データパッケージ構築に関する研究

AMED 再生医療実用化研究事業

多能性幹細胞由来分化細胞の造腫瘍性試験の評価項目案の策定研究

AMED 再生医療の実現拠点ネットワークプログラム

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

AMED 再生医療実用化研究事業

有害事象発生時の科学的な細胞検証を通じて細胞治療の安全性向上を目指す臨床用細胞保管・検査拠点の構築

再生医療製品開発室

1 構成メンバー

郷 正博 再生医療製品開発室長

金尾 純江 技術員

大段 友実 技術員

大山 亜美 技術員

佐藤 綾香 技術員

青木智佳子 技術員

明前 信子 技術員

塩田 典子 技術員(派遣)

2 事業内容及び実績

再生医療製品開発室は、主として、軟骨再生医療製品(IK-01)と角結膜再生医療製品(TR9)の開発を橋渡し推進プロジェクト等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、承認申請予定企業として、ひろさきII株式会社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、企業治

験の準備を進めている。角結膜再生製品は京都府立医科大学(以下、京都府立医大)附属病院と共同で先進医療Bとして実施中であり、医師主導治験の準備を進めている。両方共に、治験は検証的治験として計画中であり、平成29年度中に治験を開始する予定で開発を進めている。以下に両プロジェクトの平成28年度における業務実績をまとめた。

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

現在計画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4FCPCにおいて、再生医療製品開発室とひろさきII社が共同で治験製品を製造する予定である。その際、医師主導治験時における治験製品の製造・品質管理工程からのいくつかの変更が生じる。その中で最も大きな変更は、IK-01の主要原料であるラット尻尾由来コラーゲン(コラーゲン-MS)の製造施設の変更である(アースロ・キネティクス社

設から先端医療振興財団施設への変更)。そのため、両施設で製造したコラーゲン-MSの同等性・同質性評価を実施してきた。すなわち、コラーゲン溶液及びゲル化後のコラーゲングルマトリックス(以下、コラーゲングル)の生化学的及び物理化学的品質特性データを取得し、比較検討した。具体的評価項目は、コラーゲン-MSの品質規格の他に、アミノ酸分析、粘度測定、ゲル強度測定、走査電子顕微鏡による観察等である。また、コラーゲングル中で軟

骨細胞を培養することにより、コラーゲンゲルの軟骨細胞培養用スキャホールドとしての特性についても評価した。

さらに、IK-01最終製品の輸送容器が製造中止になったことから、IK-01輸送用容器としての適性及び安全性評価を実施後、新規輸送用容器候補を選択した。

以上の変更内容について詳細な資料を作成後、PMDAとの再生医療等製品品質相談(再P32)を実施し、PMDAと基本合意に達した(平成28年7月)。

さらに、品質試験検査の方法と内容に関して変更があるため、変更後の製造・品質管理スキームに基づいたIK-01プロセスバリデーション(3回)を実施し、治験薬GMP体制を整備した。また、同時に輸送シミュレーションと輸送安定性評価を行った。

また、医師主導治験時においては移植時に使用するIK-01接着剤としてフィブリン糊を使用した。が、諸々の事情により、接着剤としてのフィブリン

糊代替品の必要性が高まった。そのため、現在某社開発中の新規医療用接着剤及び自家調製コラーゲン糊の検討を行った。いずれも、IK-01接着剤としての安全性及び性能についての評価を行った。

以上の内容について、PMDAとの再生医療等製品品質相談(追加相談)(再P54)を実施中である(平成29年2月に事前面談実施、3月に対面助言申込)。本相談においてPMDAと合意に達することで治験開始可能となる。

また、コラーゲン-MSの生物由来原料基準への適合を確認するため、ウイルスクリアランス試験(ウイルス不活化バリデーション)を実施した。複数の試験検査会社との協議を経て、ドイツのチャールス・リバー社への委託を決定し、試験計画書を共同作成後、ドイツの施設においてコラーゲン-MS製造の技術指導を行った。その後は、試験施設において、non-GLP及びGLP準拠による試験が実施された。現在、最終報告書作成中である。

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」の開発

TR9製造及び品質管理工程に関して、ひろさきLI社への技術移管(指導)を開始した。また、現在計画中の治験においては、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5FCPCにおいて、主に再生医療製品開発室が治験製品を製造する予定である。品質試験についても同様で

あるが、治験薬GMPへの対応のため、品質試験の方法と内容を変更する必要が生じた。そのため、IK-01と共通の試験検査室をキメックセンタービル5Fに整備し、稼働開始した。その結果、治験に対応可能な試験検査体制を確立した。

3 事業実績

■ PMDA相談

- 再生医療等製品品質相談事前面談
(平成28年 4月18日)
- 再生医療等製品品質相談対面助言(再P32)
(平成28年 7月14日)
- 再生医療等製品品質相談事前面談
(平成29年 2月22日)
- 再生医療等製品品質相談対面助言(再P54)
(平成29年 5月24日予定)

■ 産業財産権

- 発明の名称:医療用接着剤
- 出願番号:特願2016-255869(国内)
- 出願日:平成28年12月28日
- 発明者:郷 正博
- 出願人(特許権者):公益財団法人先端医療振興財団

4 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(平成28年度、平成27~平成31年度)
- 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(平成28年度、平成28~平成30年度)
- 細胞不含コラーゲンマトリックスに関する共同開発(平成28年度、平成26~平成29年度)
- 脂肪組織由来間葉系幹細胞を用いた再生医療用細胞製剤開発の支援(平成28年度、平成25~平成28年度)

5 研究内容及び業績

京都府立医大(外園千恵教授)との共同で、先進医療B「培養自家口腔粘膜上皮シート移植(平成25年6月承認、7月告示)を実施した。再生医療等の安全性の確保等に関する法律に基づいて、先端医療センター5FCPCを細胞培養加工施設とし、特定細胞加工物(口腔粘膜上皮シート)の製造と品質管理を実施した。平成26年9月から移植を開始し、平成29年3月に登録終了するまでに、24例の試験物(特定細胞加工物)を製造し、京都府立医大附属病院にて22例の移植を実施した。治療結果は良好である。平成28年度は、7例の製造を実施した(図1)。

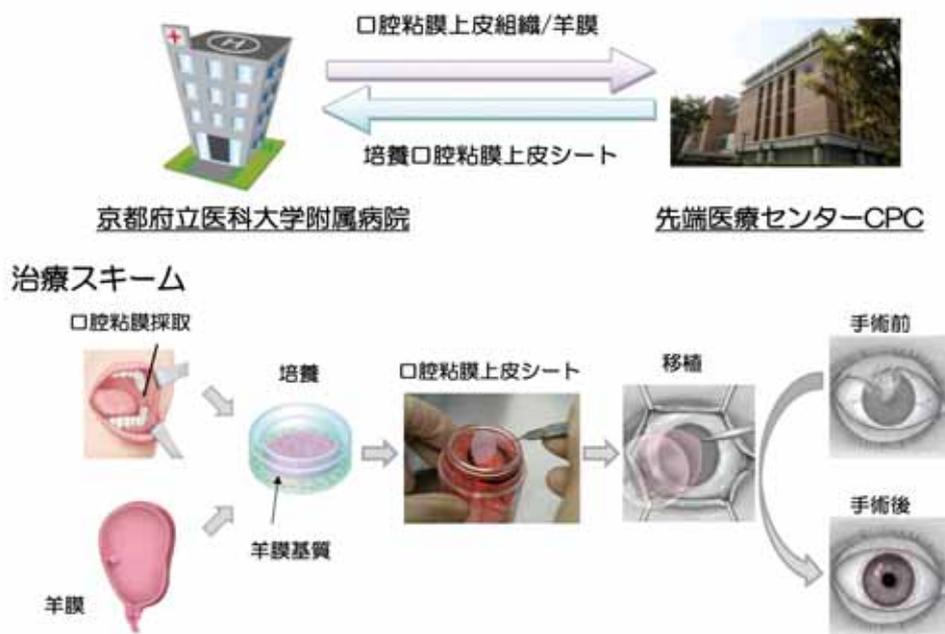
現在、京都府立医大を中心として、羊膜を基質として用いる口腔粘膜上皮シートに関する検証的な医師主導治験実施の準備を行っている。再生医療製品開発室は、先進医療Bに引き続き、治験製品の製造・品質管理を実施する予定である。ただし、先進医療B(特定細胞加工物)から治験(治験製品)に移行するためにはいくつかの課題を解決する必要性が生じている。そのため、治験製品としての口腔粘膜上皮シート製造工程の詳細を最終確定し、品

質特性データを取得することを目的として、基礎研究「口腔粘膜上皮シートの製造バリデーションと品質特性データの取得(コールドラン)」を京都府立医大との共同研究として開始した。平成28年度は、11例の口腔粘膜上皮シートを作製した。本研究では、培地評価、上皮シートの同等性評価及び安定性評価等を実施し、治験製品の品質と安全性に関してPMDAと合意することを目的としている。

第一に、口腔粘膜上皮シートの培地の構成成分及び生物由来原料基準への適合性に関する情報が未入手であったことから、培地製造販売元との協議を進め、共同でPMDA事前面談を行った(平成28年12月)。その結果、マスターファイル登録により対応することが可能になり、治験時に用いる培地を最終確定することができた。

口腔粘膜上皮シートの同等性評価のためには、品質規格として、上皮シート全体の観察結果を品質部門が評価できることが必要である。しかし、位相差顕微鏡の写真は評価困難なため、実体顕微鏡と蛍光顕微鏡による観察方法を工夫し、客観的評

図1 先進医療B 実施スキーム



価が可能なシート全体の写真撮影方法を確立した。上皮シートの観察と写真を用いた評価は、品質試験と規格に含める予定である。

また、上皮シートの安定性評価に関しては、移植細胞の増殖活性と移植後の生着率に相関があると考えられることから、細胞生存率に加えて細胞増殖活性の評価が重要である。そこで、上皮シートの保管安定性評価として、輸送用容器に充填した上皮シートを保管後、上皮シートの細胞生存率、細胞増殖活性、組織解析を実施した。細胞増殖活性は上皮シートから単離した細胞のコロニー形成能を測定することで行った(コロニー形成試験)。保管温度条件としては、冷蔵保管と断熱輸送ボックスを用いた常温保管の両方を検討した。その結果、保管時の最適温度条件が明らかになり、保管後も十分な細胞増殖活性が存在することが判明した。この結果は、上皮シートの組織解析結果からも支持さ

れた。本結果を踏まえて、治験時の輸送保管条件を決定する。

安全性試験(無菌試験、エンドトキシン試験等)の実施スキームに関しては、コールドラン実施過程において試行し、問題ないことを確認した。

今後も本研究を継続し、平成29年度中には、口腔粘膜上皮シート治験製品の品質と安全性に関してPMDAとの対面助言を実施し、治験開始に関して合意に達することを目標としている。

また並行して、治験製品開発のため、口腔粘膜上皮シートの主要原料である羊膜の調製と品質管理についての基礎研究「培養自家口腔粘膜上皮シート製造に使用する羊膜基質の製造及び品質管理工程に関する検討」を中央市民病院との共同研究として行ってきた。平成28年度は、主に羊膜の細胞培養基質としての安定性評価を行った。

6 研究業績

■ PMDA相談

再生医療等製品戦略相談事前面談 (平成28年12月13日)

■ 臨床研究

中央市民病院との共同研究 (平成27～平成28年度)

培養自家口腔粘膜上皮シート製造に使用する羊膜基質の製造及び品質管理工程に関する検討

京都府立医大との共同研究 (平成28～平成29年度)

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

7 研究費の獲得状況

■ 競争的資金

AMED 臨床研究・治験推進研究事業 (平成28年度、平成26～平成28年度)

「難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植」

代表機関: 京都府立医大 外園 千恵 分担機関: 先端医療振興財団 郷 正博

AMED 再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業 (再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発) (平成28年度)

「羊膜を基質として用いる培養自家口腔粘膜上皮シートの研究開発」

代表機関: 先端医療振興財団 郷 正博

AMED 再生医療の実現化ハイウェイ (平成28年度、平成25～平成28年度)

「培養ヒト骨髓細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の開発」

代表機関: 山口大学 坂井 田功 分担機関: 先端医療振興財団 郷 正博

国際医療開発センター事業推進室

国際医療開発センター事業推進室が活動する国際医療開発センター(IMDA)は、経済産業省の産業技術研究開発施設整備補助金を受けて神戸国際医療交流財団により建設・整備された、医療機器の共同研究開発と事業化支援の施設である(平成23年5月24日開所)。

しかし、当時の経済情勢等から事業の継続が困難となり、平成24年1月25日に神戸国際医療交流財団より当財団へ事業譲渡の申し入れがなされ、慎重に検討を行った結果、神戸市が財団に対して事業を安定的・継続的に実施するための必要な支援を行うことを前提に、平成24年6月18日に事業譲渡を受けたものである。

以来、国際医療開発センター(IMDA)事業計画に基づく事業展開を順次図っているところである。



1 事業の概要

1. 国際医療開発センター(IMDA)事業計画

IMDA事業では、経済産業省の産業技術研究開発施設整備補助金の趣旨を踏まえ、「神戸クラスターにおける医療機器・開発支援機器等の研究開発プラットフォーム整備事業」の名称にて事業計画を作成している。

これは、財団がこれまで蓄積してきた経験・ノウハウを最大限活かすとともに、神戸クラスターの持つ研究開発インフラ並びに産学官医の連携による優れた技術シーズのインキュベーションから共同開発、事業化に至るまでを包括的に支援する機能と連携して、神戸クラスターにおける医療の様々な分野の機器等の開発、再生医療に関連する機器の開発、さらには創薬の支援に関連する支援機器

やソフトウェアの開発を促進するもので、次の5つの事業から成り立っている。

- 医工連携による革新的な医療機器の研究開発の推進
- 再生医療を医療として定着させるための機器の開発
- 先制医療の確立に向けた関連する診断・検査機器等の開発
- 創薬の支援機器及びソフトウェアの開発
- 異分野のものづくり企業の有する技術を活かした医療関連機器の開発及び参入への支援体制の整備

2. 入居の促進

財団が事業譲渡を受けた時のIMDAの入居率は37.6%であった。そこで入居率の向上に向け、神戸市の支援のもとで入居企業の誘致を進める一方で、これらを支援する機能の充実も図った。平成24年度末における医療機器サポートプラザ

の移転に続き、平成25年6月には財団のクラスター推進センターが先端医療センター(IBRI)より移転、同年10月にはPMDA薬事戦略相談連携センターが設置されるなどの取り組みにより、IMDAは施設内のみならずクラスター全体の事

業化支援拠点としての役割も担っている。

平成26年2月には、医療法人伯鳳会による「ポートアイランド健康開発クリニック」が開設され、平成26年5月には入居率100%を達成するに至ったが、同クリニックは患者数が予想を大きく下回ったとして平成26年6月末に撤退し、入居率が

大きく低下した。その後もテナントの撤退があったため入居率は一時61%まで落ち込んだ。

これらの状況を踏まえ、平成28年度入居率の早期の回復を図るため神戸市とも連携を強め、積極的に企業誘致に努めた結果、平成29年度末現在の入居率は96%まで回復させることができた。

3. 入居者への支援 ～入居者交流会の実施～

IMDAへ入居する企業等には、IMDA事業の趣旨に基づき、財団との間に医療機器の研究開発に向けた共同体制を構築することが求められている。多くの入居企業は共同体制構築に向けたテーマを探索する段階にあるが、これを前進させるためには財団研究所のリソースやクラスター推進

センター等のクラスターの持つ事業化支援機能を活用していくことが重要である。

そこで、財団による入居者支援の一環として、入居者交流会を実施しており、平成28年度は5回目となる交流会を下記のとおり行い、数十名の参加が得られた。

第5回入居者交流会

日時 平成28年9月14日(水) 15:00～18:30

場所 IMDA 2階研修室

プログラム

[講演]「PMDA薬事戦略相談連携センター等の活動について」
先端医療振興財団クラスター推進センター
統括監 田宮 憲一

[入居企業取り組み紹介]

「医療機器開発への挑戦」 株式会社メディカロイド
「再生医療の取り組みについて」 株式会社新日本科学
「医療機器への表面処理技術」 トーカロ株式会社

[講演]「整形外科における再生治療の現状」

神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 整形外科教授 黒田 良祐 氏

[意見交換会]



2 今後の方向性

IMDA事業は、一時期落ち込んでいた入居率も平成28年度末には96%と向上したが、事務所の移転などによる退去等の異動もあるため、引き続き安定化に向けた努力を最優先で進める必要がある。

平成29年度も、引き続き神戸市とも連携しながら安定した状況の維持に努めていく。

一方で、入居企業による医療機器等の研究開発・産業化に対する財団の支援は、他部門との連携のもとで不断に進めていく必要があり、研究所やクラスター推進センターの機能だけでなくクラスター内の様々な機能を活用しながら、研究開発・産業化への支援を進めていく。

アイセンター準備室

1 事業の概要

1. 事業内容

iPS細胞を活用した世界初の臨床研究である網膜治療をはじめとする再生医療の迅速な実用化などを図るため、基礎研究から臨床応用、治療、リハビリ、就労支援までをトータルに対応する拠点として「神戸アイセンター」の整備が進められている。

当財団において、「神戸アイセンター病院」の企画・開業準備を行うためのアイセンター準備室を設置し、病院の整備方針等について検討を進めてきた。



完成予想イメージ

2. 実績等

「神戸アイセンター病院」の開設にあたり、神戸市保健医療審議会における協議等を行い神戸市の開設許可を受けた。平成28年7月に同病院の運営主体が神戸市民病院機構に変更されることになり、開設に向けた業務の引継ぎを行った。

3. 施設概要

1) 建物概要

- ・所在地：神戸市中央区港島南町2丁目1番地内
- ・敷地面積：約2,000㎡
- ・延床面積：約8,800㎡
- ・構造規模：鉄骨造、地上7階建
- ・整備事業者：神戸都市振興サービス株式会社

主な広報活動

ホームページやメールマガジン、パンフレットなどの媒体やイベントへの参加、メディアへの情報提供、市民見学会や視察の受入など、さまざまな形で広報活動を実施した。

神戸医療産業都市の情報発信

先端医療振興財団や神戸医療産業都市の活動内容や開催されるイベント等の情報発信を行った。

神戸医療産業都市メールマガジンの配信

定期号:12報、臨時号1報

神戸医療産業都市ポータルサイトの運営
パンフレット

財団の活動内容や研究成果等を紹介する
パンフレットを作成・配布した。



神戸医療産業都市ポータルサイト
<http://www.kobe-bic.org/>



神戸医療産業都市ポータルサイト トップページ



財団パンフレット

プレスリリース

自己免疫と癌の創薬研究に関する共同研究の開始	平成28年4月15日
米国・サンディエゴとの連携に関する覚書の締結	平成28年10月6日
新たな網膜疾患治療薬開発のための共同研究の開始	平成28年10月6日
「免疫多様性とがん治療」国際シンポジウム及び市民公開講座の開催	平成28年11月30日
細胞品質の担保と臨床応用を目指しSmart Cell Processing (SCP) Partnersに参画し、次世代細胞製剤製造systemを先導	平成29年2月21日

イベント(1)

International Symposium on Immune Diversity and Cancer Therapy Kobe 2017

「免疫多様性とがん治療」国際シンポジウム

分子免疫学や癌免疫学において、AID関連研究と免疫抑制因子であるPD-1関連研究で国際的に高い評価を受けている国内外の研究者19名を招聘し、国際シンポジウムを開催した。

日時	平成29年1月26日(木)~ 1月28日(土)
場所	神戸ポートピアホテル ポートピアホール
主催	神戸医療産業都市推進協議会
共催	神戸市、先端医療振興財団
協力	京都大学



シンポジウム

- 1月26日(木) 参加者:279名
 [Session1] Cancer Immunotherapy(がん免疫療法)
Osamu Hayaishi Memorial Lecture 2017(早石修記念レクチャー)
 1月27日(金) 参加者:206名
 [Session2] Immune Regulation-1(免疫制御-1)
 [Session3] Mutations in Cancer(癌における突然変異)
 [Session4] B-lymphomagenesis(Bリンパ腫発生)
 [Session5] Immune Regulation-2(免疫制御-2)
 1月28日(土) 参加者:102名
 [Session6] Genome Instability and Diseases-1(ゲノムの不安定性と疾病-1)
 [Session7] Genome Instability and Diseases-2(ゲノムの不安定性と疾病-2)

市民公開講座

- 1月28日(土) 参加者:562名
 [講演1] 「健康長寿を目指して～老化遅延は夢ではない～」
 先端医療センター長 鍋島 陽一
 [講演2] 「免疫力でがんを治す」
 先端医療振興財団 理事長 本庶 佑



イベント(2)

神戸医療産業都市 京コンピュータ 一般公開

財団の活動を紹介するため、神戸医療産業都市の各施設と共同で毎年、一般公開を行っている。

日時 平成28年11月5日(土)

来場者数 8,789名 一般公開全体の来場者

参加団体 先端医療振興財団、神戸市、理化学研究所 他7団体

先端医療センターメディカルツアー

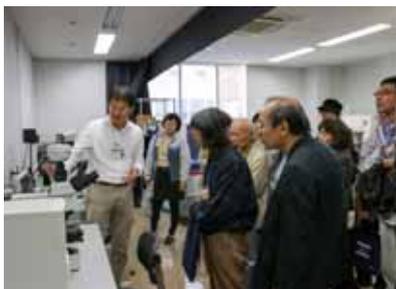
医療機器見学ではPETやVero4DRTなど最先端の映像医療の紹介、ラボ見学では脳梗塞の再生医療の紹介を行った。

講演会

- [講演] 「がん免疫療法 - がん細胞を封じ込めるために我々の体内が持っている力」
 先端医療センター研究所 分子病態研究部長 太田 明夫



メディカルツアー (Vero4DRT 見学の様子)



メディカルツアー (ラボ見学の様子)

FBRI

Foundation for Biomedical Research and Innovation
ANNUAL REPORT
2016



公益財団法人 先端医療振興財団

〒650-0047 神戸市中央区港島南町2丁目2番 先端医療センター内
Tel:078-306-0806 Fax:078-306-1708
<http://www.ibri-kobe.org>