





公益財団法人 **神戸医療産業都市推進機構**

(旧 公益財団法人先端医療振興財団)

〒650-0047 兵庫県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



https://www.fbri-kobe.org

ANNUAL REPORT 2 0 7

平成29年度年次報告書



CONTENTS

里事長挨拶······	
■機構について	
概要	
/// 沿革······	
組織図	
職員数	
役員·······	
財務諸表	
実績・報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
■先端医療センター病院	1
■先端医療センター研究所	
(現 先端医療研究センター)······	1
再生医療研究部	•
	1
血管再生研究グループ····································	
映像医療研究開発部	
分子イメージング研究グループ	2
放射線治療研究グループ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
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)	2
医薬品開発研究グループ	
(アルツハイマー病研究チーム)	3
先制・予防医療研究開発部	
コホート研究チーム	3
分子病態研究部・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
■クラスター推進センター	4
■細胞療法研究開発センター	5
■再生医療製品開発室········	A
	_
■国際医療開発センター事業推進室・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	6
■主な広報活動・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	6
■臨床研究情報センター	
(現 医療イノベーション推進センター)別	ΙĦ

当機構の前身である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2000年3月に発足し、本年で19年目を迎えました。

この間、トランスレーショナル・リサーチ(橋渡し研究)を核として、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、我が国を代表するメディカルクラスターの成長に寄与してきました。

一方で、2017年11月には、先端医療センター病院を神戸市立医療センター中央市民病院へ統合し、また、神戸医療産業都市の取り組みが始まって20周年を迎える中、高度専門医療機関や340を超える企業・団体が集積するなど、ポートアイランドにおける当機構を取り巻く環境なども大きく変化しております。

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

これらの状況を踏まえ、2018年4月には、法人名称を「公益財団法人神戸医療産業都市推進機構」へと変更するとともに、各センターのうち、「先端医療センター研究所」を「先端医療研究センター」に、「臨床研究情報センター」を「医療イノベーション推進センター」にそれぞれリニューアルし、新たに「細胞療法研究開発センター」および「クラスター推進センター」を拡充し、4センター体制として、これまで以上に革新的医療技術の早期実現やイノベーション創出に向けた異分野・異業種の連携・融合を図ってまいりたいと考えております。

そのために、神戸医療産業都市において多くの人や情報、さまざまな知恵が集まる産官学 医の橋渡しとなる知の拠点を構築し、健康長寿社会の実現に向けた課題解決策を神戸から 世界へ発信していく役割を担ってまいりたいと考えております。今後とも皆様方の一層のご 支援、ご協力をお願い申し上げます。



公益財団法人神戸医療産業都市推進機構理事長

本庶 佑 Tasuku Honjo

概要

名	称	公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 (旧 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	本庶 佑
設	立	2000年(平成12年)3月17日
基本財	産	12億3,248万円(2017年度末)

出捐団体

神戸市 兵庫県 公益財団法人兵庫県健康財団 公益財団法人ひょうご科学技術協会 神戸商工会議所 アステラス製薬株式会社 大阪ガス株式会社 オリックス株式会社 オリンパス株式会社 川崎重工業株式会社 関西電力株式会社 クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン株式会社 株式会社神戸製鋼所 第一三共株式会社 GEへルスケア・ジャパン株式会社 JFEスチール株式会社 塩野義製薬株式会社 シスメックス株式会社 株式会社島津製作所 シーメンス・ジャパン株式会社 新日本製鐵株式会社 住友重機械工業株式会社 株式会社ダイエー 武田薬品工業株式会社 東京海上日動火災保険株式会社 ニッセイ同和損害保険株式会社 双日株式会社 日本イーライリリー株式会社 株式会社日立製作所 パナソニック株式会社 株式会社のなと銀行

事業内容 (2017年度)

先端医療センター (現 先端医療研究センター)

①医療機器等の研究開発、②医薬品等の臨床研究支援、③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。

※先端医療センター病院は、2017年10月31日をもって閉院しました。

臨床研究情報センター (現 医療イノベーション推進センター)

臨床研究およ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などの活動への支援の 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

企業など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など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、開発を引継ぐ企業など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(難治性角結膜疾患および膝関節軟骨)について、企業など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。

沿革

2000年(平成12年) 〇 3月	財団法人先端医療振興財団設立
-000+(19x12+) V 3/1	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
10月	47年以前力地域和来至六内前九事末の天施地域に歴史 先端医療センター診療所を中央市民病院6階に開設、治験事業開始
2001年(平成13年) 0 3月	元端と原ビファー お原介を中大印氏内内の内に研設、石駅争来開始 治験コーディネータ研修の開始
	The state of the s
4月	先端医療センター医療機器棟開設
9月	生命倫理審議会の設置
2002年(平成14年) 7 1月	先端医療センター PET診断サービス事業開始
4月	放射線治療事業開始
	文部科学省「知的クラスター創成事業」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
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
2003年(平成15年) 🔷 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
	がん情報サイト配信開始
4月	文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」に参画
6月	文部科学省「がんトランスレーショナルリサーチ事業」受託
7月	神戸臨床研究情報センター(TRI)が本格稼働
11月	再生医療の臨床研究開始(下肢血管再生)
2005年(平成17年) 💍 4月	クラスター推進センターを設置
	第1期経営計画 策定
8月	「医療機器サポートプラザ」の運営開始
2006年(平成18年) 7月	先端医療センター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
2007年(平成19年) 6月	文部科学省「知的クラスター創成事業(第11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およびサポート機関に選定
2008年(平成20年) 0 1月	京都大学、三菱重工業株式会社と共同で開発した高精度放射線治療装置が薬事法に基づく製造販売承認を取得
6月	第7回産学官連携推進会議において高精度放射線治療装置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
10/3	パップには、これでは、これでは、これでは、これでは、これでは、これでは、これでは、これで
2009年(平成21年) 6月	文部科学省・経済産業省「産学官連携拠点(グローバル産学官連携拠点)」に選定(大阪府等との連携拠点)
000	脳血管内治療ブラッシュアップセミナー(国内ライブ中継)開催
2010年(平成22年) 0 4月	第2期経営計画 策定
6月	神戸ハイブリッドビジネスセンター着工
9月	
1	脳血管内治療国際ライブ中継開催(Live Interventional Neuroradiology Conference (Houston, USA))
2011年(平成23年) 4月	神戸ハイブリッドビジネスセンター供用開始
10月	先端医療センター病院耳鼻科「鼓膜再生療法の臨床試験」開始
12月	放射治療装置によるがんの動体追尾の開始
2012年(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
	先端医療センター病院「脳梗塞細胞治療の臨床研究」開始
6月	国際医療開発センター(IMDA)事業 譲受
	厚生労働省 日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業 採択
2013年(平成25年) 🔷 4月	第3期経営計画 策定
8月	「滲出型加齢黄斑変性に対する自家iPS細胞由来網膜色素上皮(RPE)シート移植に関する臨床研究」の研究開始
2014年(平成26年) 🔷 6月	細胞療法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
2015 年(平成27年) 4月	ICR・臨床開発戦略室を設置
7月	本庶 佑 理事長就任
	アルツハイマー病で起こる神経細胞死の新たなターゲット分子の発見
016年(平成28年) 3月	神戸医療産業都市における認知症にやさしいまちづくり推進のための連携と協力に関する協定の締結
7 7 7 7 7 7	(神戸市・先端医療振興財団・日本イーライリリー株式会社)
4月	自己免疫疾患と癌の創薬研究に関する共同研究の開始(創薬イノベーションプログラム 第一号)
10月	新たな網膜疾患治療薬開発のための共同研究の開始(創薬イノベーションプログラム 第二号)
1371	米国・サンディエゴとの連携に関する覚書の締結
2017 年(平成29年) 0 1月	「免疫多様性とがん治療」国際シンポジウムおよび市民公開講座の開催
2月	・ 元友多様性とかんの原1回原プンパンプムのよび中氏公用調座の開催 再生医療製品開発室を設置
10月	行生と原表の用光至で改画 先端医療センター病院 閉院
	元・本語はアンダー病院 別院 法人名称を「公益財団法人神戸医療産業都市推進機構」に変更
2018年(平成30年) 🔘 4月	

組織図

※先端医療センター病院は、2017年10月31日をもって閉院しました。

2018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(国立がん研究センター名誉総長) 久元 喜造(神戸市長) 経営企画部 企画課 総務課 (50音順) 人事課 情報システム課 施設管理課 研究事業管理課 - クラスター事業推進課 - TRI研究事業推進課 - 細胞療法開発事業推進課 - IMDA事業推進課 監査室 倫理·安全課 内部監査課 先端医療センター 技術顧問 研究所 - 再生医療研究部 脳神経機能再生研究グループ - 血管再生研究グループ 網膜再生研究チーム - 映像医療研究開発部 - 分子イメージング研究グループ 放射線治療研究グループ 理事長 - PET薬剤製造事業グループ - 医薬品研究開発部 医薬品開発研究グループ - シミュレーション創薬研究グループ ―― 分子標的治療探索グループ - 先制·予防医療研究開発部 - 先制医療開発チーム - コホート研究チーム - 分子病態研究部 - 臨床研究部 クラスター推進センター - クラスター事業推進グループ インシリコ創薬拠点形成推進グループ オープンイノベーション推進グループ 臨床研究情報センター 企画·広報部 事務サービス部 細胞療法研究開発センター - 財務·契約部 - 事業開発部 — グローバルアフェアーズ部 — eクリニカルソリューション部 - 医療開発部 - プロジェクトマネジメント部 — モニタリング部 ― データ管理部 - 医学統計部 - プロジェクトマネジメントグループ - CMOグループ 国際医療開発センター事業推進室 - CPC管理グループ - 研究・細胞評価グループ 再生医療製品開発室

※課より下位の組織は記載を省略。

職員数 (常勤)

職名			事務職			^ = I
所属	研究職	専門職、他	課長級以上	係長級以下	人材派遣	合計
経営企画部・監査室			(3) 11	(4) 32	9	(7) 52
企画課			(1) 1	2		(1) 3
総務課			(1) 2	(2) 11	2	(3) 15
人事課				(1) 2		(1) 2
情報システム課			1			1
施設管理課				2	1	3
研究事業管理課			1	2	1	4
クラスター事業推進課			(1) 2	(1) 8	1	(2) 11
TRI研究事業推進課				3	3	6
細胞療法開発事業推進課			2	2	1	5
倫理·安全課			1			1
内部監査課			1			1
先端医療センター研究所	(1) 19	8				(1) 27
再生医療研究部	3	1				4
映像医療研究開発部	(1) 3					(1) 3
医薬品研究開発部	7	5				12
先制·予防医療研究開発部	1					1
分子病態研究部	5	2				7
クラスター推進センター		14				14
塩床研究情報センター		94			8	102
サイエンスセクレタリー室		1			1	2
研修·文書管理室		1				1
企画・広報部		6				6
事務サービス部		8			1	9
財務·契約部		4				4
事業開発部		6			2	8
グローバルアフェアーズ部		6				6
e クリニカルソリューション部		10				10
医療開発部		20				20
プロジェクトマネジメント部		9				9
モニタリング部		4				4
データ管理部		11			1	12
医学統計部		8			3	11
細胞療法研究開発センター		37			13	50
プロジェクトマネジメントグループ		6			2	8
CMOグループ		18			6	24
CPC管理グループ		4			1	5
研究・細胞評価グループ		9			4	13
再生医療製品開発室		6			5	11
合計	(1) 19	159	(3) 11	(4) 32	35	(8) 256

※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。

役員

評議員

	2018年3月31日		
氏名	備考	選定理由	
芦田 信	JCRファーマ代表取締役会長兼社長	地元企業の代表	
家次 恒	神戸商工会議所会頭 シスメックス株式会社代表取締役会長兼社長	地元商工団体の代表	
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	
金澤 和夫	兵庫県副知事	行政機関の有識者	
金田 安史	大阪大学大学院医学系研究科長·医学部長	神戸医療産業都市関係機関の代表	
小安 重夫	理化学研究所理事	神戸医療産業都市関係機関の代表	
杉村 和朗	神戸大学理事·副学長	神戸医療産業都市関係機関の代表	
谷口 真澄	神戸市企画調整局長	行政機関の有識者	
玉田 敏郎	神戸市副市長	行政機関の有識者	
橋本信夫	神戸市民病院機構理事長	地元医療機関の代表	
湊 長博	京都大学プロボスト 理事・副学長	神戸医療産業都市関係機関の代表	

役員等

2018年3月31日現在	Ξ
2010-071010-201	_

			2010年3月31日現在
役職名	氏名	備考	選定理由
理事長	本庶 佑	京都大学高等研究院特別教授	当法人事業に精通している者
専務理事	村上 雅義	専務理事	当法人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	浅野 薫	シスメックス取締役専務執行役員	地元企業の代表
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 伸	細胞療法研究開発センター長	当法人事業に精通している者
理事	鍋島陽一	先端医療センター長	当法人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	福島雅典	臨床研究情報センター長	当法人事業に精通している者
理事	藤澤 正人	神戸大学学長補佐	神戸医療産業都市関係機関の代表
理事	山本 光昭	兵庫県健康福祉部長	行政機関の有識者
理事	渡辺 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	小川 賢一	三井住友銀行公共・金融法人部(神戸)部長	会計制度に知見を有する者
監 事	松山 康二	公認会計士	会計制度に知見を有する者
名誉理事長	井村 裕夫	神戸医療産業都市推進協議会会長	
顧問	井戸 敏三	兵庫県知事	
顧問	寺田 雅昭	国立がん研究センター名誉総長	
顧問	久元 喜造	神戸市長	
顧 問	人工 喜造	神尸市長	

FBRI Annual Report 2017 7 6 FBRI Annual Report 2017

財務諸表

正味財産増減計算書 (2017年4月1日~2018年3月31日まで)

・・・	科 目	当年度	前年度	(単位:円 増 減
経常規		二十尺	刊十尺	<u></u>
番本財産運用収益				
事業収益 2,100,340,668 1,971,976,972 128,366 医素収益 1,714,438,651 3,250,123,852 △1,535,688 受取補助金等 1,787,328,463 1,465,108,346 322,226 受取者付金 1,293,908,433 1,771,686,877 △477,666 排収益 169,983,988 248,026,009 △78,041 排収益 7,066,619,671 8,707,225,234 △1,640,600 登閣業財 7,066,619,671 8,707,225,234 △1,640,600 登閣業財 7,262,763,162 8,679,705,124 上記書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書書				
要収益 1,714,436,651 3,250,123,852 △1,555,688 受取補助金等 1,787,328,463 1,465,109,346 322,221 受取寄付金 1,233,908,433 1,771,568,877 △477,666 確収益 169,983,988 248,026,909 △78,046 建業度益計 7,066,619,671 8,707,225,234 △1,640,600 建業度益計 7,066,619,671 8,707,225,234 △1,640,600 建業度益計 7,066,619,671 8,707,225,234 △1,640,600 20 経業費用	基本財産運用収益	619,467	420,278	199,189
受取制金等 1,787,328,468 1,465,106,346 322,224 受取寄付金 1,293,908,433 1,771,568,877 △477,666 権収益 169,983,988 248,026,909 △78,046 建筑或益計 7,066,619,671 8,707,225,234 △1,640,608 建筑費用	事業収益	2,100,340,669	1,971,976,972	128,363,697
受取寄付金 1,293,908,433 1,771,568,877 △477,666 増収益 169,983,988 248,026,909 △76,041 建常収益計 7,066,619,671 8,707,225,234 △1,640,600 建常吸益計 7,066,619,671 8,707,225,234 △1,640,600 事業費 6,909,832,384 8,379,023,077 △1,469,199 管理費 322,926,768 300,682,047 22,24 建常費計 7,232,759,152 8,679,705,124 △1,446,949 非価損益等調整前当期経常增減額 △166,139,481 27,520,110 △193,656 評価損益等計 △398,863 △748,125 348 当期経常滑減額 △166,538,334 26,771,985 △193,311 2. 経常外環菌	医業収益	1,714,438,651	3,250,123,852	△1,535,685,201
接収益	受取補助金等	1,787,328,463	1,465,108,346	322,220,117
登第収益計	受取寄付金	1,293,908,433	1,771,568,877	△477,660,444
事業費	雑収益	169,983,988	248,026,909	△78,042,921
事業費	経常収益計	7,066,619,671	8,707,225,234	△1,640,605,563
管理費 322,926,768 300,682,047 22,244 経常費用計 7,232,759,152 8,679,705,124 △1,446,945 評価損益等調整前当期経常増減額 △166,139,481 27,520,110 △193,655 評価損益等計 △398,853 △748,125 345 当期経常増減額 △166,538,334 26,771,985 △193,316 経常外収益 経常外収益 経常外収益 経常外費用計 569,903,883 1,082,818 568,821 当期経常外増減額 174,553,137 △1,082,818 175,633 当期日股正味財産期減額 8,014,803 25,689,167 △17,674 一般正味財産期間接高 △2,115,436,640 △2,141,125,807 25,686 一般正味財産期未残高 △2,107,421,837 △2,115,436,640 8,014 指定正味財産調液の部 受取補助金等 405,106,506 995,302,040 △590,195 受取者付金 251,157,189 7,612,442 243,544 固定資産受贈益 39,773,095 2,946,200 36,824 基本財産源用益 619,467 420,278 195 建収益 29,035,738 4,175,231 24,866 基本財産評価資 3,000 679,800 △676 一般正味財産への振替額 △1,007,412,243 △955,256,611 △52,155 当期指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,121 指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,121 指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,121	2) 経常費用			
1,232,759,152 8,679,705,124 △1,446,944 戸価損益等調整前当期経常増減額 △166,139,481 27,520,110 △193,655 戸価損益等計 △398,863 △748,125 348 3	事業費	6,909,832,384	8,379,023,077	△1,469,190,693
評価損益等調整前当期経常治減額	管理費	322,926,768	300,682,047	22,244,721
計画振統等計	経常費用計	7,232,759,152	8,679,705,124	△1,446,945,972
	評価損益等調整前当期経常増減額	△166,139,481	27,520,110	△193,659,591
経常外収益	評価損益等計	△398,853	△748,125	349,272
経常外収益	当期経常増減額	△166,538,334	26,771,985	△193,310,319
20 経常外費用	. 経常外増減の部			
経常外費用 569,903,883				
		744,457,020		744,457,020
当期経常外増減額 174,553,137 △1,082,818 175,638 当期一般正味財産増減額 8,014,803 25,689,167 △17,674 一般正味財産期首残高 △2,115,436,640 △2,141,125,807 25,689 一般正味財産期末残高 △2,107,421,837 △2,115,436,640 8,014 指定正味財産増減の部 受取補助金等 405,106,506 995,302,040 △590,198 受取寄付金 251,157,189 7,612,442 243,544 固定資産受贈益 39,773,095 2,946,200 36,826 基本財産運用益 619,467 420,278 198 雑収益 29,035,738 4,175,231 24,866 基本財産評価益 117,300 - 117 基本財産評価債 3,000 679,800 △676 一般正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,128 指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,128 指定正味財産増減額 5,272,199,542 5,217,679,762 54,518		560 002 992	1 002 010	560 001 065
当期一般正味財産増減額 8,014,803 25,689,167 △17,674 一般正味財産期首残高 △2,115,436,640 △2,141,125,807 25,688 一般正味財産期末残高 △2,107,421,837 △2,115,436,640 8,014 指定正味財産増減の部 ●95,302,040 △590,196 受取寄付金 251,157,189 7,612,442 243,544 固定資産受贈益 39,773,095 2,946,200 36,826 基本財産運用益 619,467 420,278 196 雑収益 29,035,738 4,175,231 24,860 基本財産評価損 3,000 679,800 △676 一般正味財産への振替額 △1,007,412,243 △955,256,611 △52,156 当期指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,126 指定正味財産増減額 5,272,199,542 5,217,679,762 54,518				
一般正味財産期首残高 △2,115,436,640 △2,141,125,807 25,688 一般正味財産期末残高 △2,107,421,837 △2,115,436,640 8,014 指定正味財産増減の部 405,106,506 995,302,040 △590,198 受取補助金等 405,106,506 995,302,040 △590,198 受取寄付金 251,157,189 7,612,442 243,544 固定資産受贈益 39,773,095 2,946,200 36,826 基本財産運用益 619,467 420,278 196 雑収益 29,035,738 4,175,231 24,860 基本財産評価益 117,300 — 117 基本財産評価損 3,000 679,800 △676 一般正味財産への振替額 △1,007,412,243 △955,256,611 △52,156 当期指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,126 指定正味財産期首残高 5,272,199,542 5,217,679,762 54,519				
一般正味財産期末残高 △2,107,421,837 △2,115,436,640 8,014 指定正味財産増減の部 405,106,506 995,302,040 △590,196 受取補助金等 405,106,506 995,302,040 △590,196 受取寄付金 251,157,189 7,612,442 243,544 固定資産受贈益 39,773,095 2,946,200 36,826 基本財産運用益 619,467 420,278 196 雑収益 29,035,738 4,175,231 24,866 基本財産評価益 117,300 — 117 基本財産評価損 3,000 679,800 △676 一般正味財産への振替額 △1,007,412,243 △955,256,611 △52,156 当期指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,126 指定正味財産期首残高 5,272,199,542 5,217,679,762 54,519				
指定正味財産増減の部 受取補助金等				25,689,167
受取補助金等 405,106,506 995,302,040 △590,198 受取寄付金 251,157,189 7,612,442 243,544 固定資産受贈益 39,773,095 2,946,200 36,826 基本財産運用益 619,467 420,278 198 雑収益 29,035,738 4,175,231 24,866 基本財産評価益 117,300 — 117 基本財産評価損 3,000 679,800 △676 一般正味財産への振替額 △1,007,412,243 △955,256,611 △52,158 当期指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,128 指定正味財産期首残高 5,272,199,542 5,217,679,762 54,518	一般止味財産期末残局	△2,107,421,837	△2,115,436,640	8,014,803
受取寄付金 251,157,189 7,612,442 243,544	指定正味財産増減の部			
固定資産受贈益 39,773,095 2,946,200 36,826 基本財産運用益 619,467 420,278 196 雑収益 29,035,738 4,175,231 24,860 基本財産評価益 117,300 — 117 基本財産評価損 3,000 679,800 △676 一般正味財産への振替額 △1,007,412,243 △955,256,611 △52,156 当期指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,126 指定正味財産期首残高 5,272,199,542 5,217,679,762 54,519	受取補助金等	405,106,506	995,302,040	△590,195,534
基本財産運用益 619,467 420,278 196 雑収益 29,035,738 4,175,231 24,860 基本財産評価益 117,300 — 117 基本財産評価損 3,000 679,800 △676 一般正味財産への振替額 △1,007,412,243 △955,256,611 △52,156 当期指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,126 指定正味財産期首残高 5,272,199,542 5,217,679,762 54,518	受取寄付金	251,157,189	7,612,442	243,544,747
雑収益 29,035,738 4,175,231 24,860 基本財産評価益 117,300 — 117 基本財産評価損 3,000 679,800 △676 一般正味財産への振替額 △1,007,412,243 △955,256,611 △52,156 当期指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,126 指定正味財産期首残高 5,272,199,542 5,217,679,762 54,519	固定資産受贈益	39,773,095	2,946,200	36,826,895
基本財産評価益 117,300 — 117 基本財産評価損 3,000 679,800 △676 一般正味財産への振替額 △1,007,412,243 △955,256,611 △52,156 当期指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,126 指定正味財産期首残高 5,272,199,542 5,217,679,762 54,519	基本財産運用益	619,467	420,278	199,189
基本財産評価損 3,000 679,800 △676 一般正味財産への振替額 △1,007,412,243 △955,256,611 △52,156 当期指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,126 指定正味財産期首残高 5,272,199,542 5,217,679,762 54,519	雑収益	29,035,738	4,175,231	24,860,507
一般正味財産への振替額 △1,007,412,243 △955,256,611 △52,156 当期指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,126 指定正味財産期首残高 5,272,199,542 5,217,679,762 54,519	基本財産評価益	117,300	_	117,300
当期指定正味財産増減額 △281,605,948 54,519,780 △336,126 指定正味財産期首残高 5,272,199,542 5,217,679,762 54,519	基本財産評価損	3,000	679,800	△676,800
指定正味財産期首残高 5,272,199,542 5,217,679,762 54,519	一般正味財産への振替額	△1,007,412,243	△955,256,611	△52,155,632
	当期指定正味財産増減額	△281,605,948	54,519,780	△336,125,728
指定正味財産期末残高 4,990,593,594 5,272,199,542 △281,608	指定正味財産期首残高	5,272,199,542		54,519,780
	指定正味財産期末残高	4,990,593,594	5,272,199,542	△281,605,948
☑ 正味財産期末残高 2,883,171,757 3,156,762,902 △273,59 ⁻¹	7. 工时时类加土建立	0.000 474 757	0.450.700.000	△273,591,145

貸借対照表 (2018年3月31日現在)

	初 日	业左座	並 左鹿	(単位:
Versit or till	科 目 	当年度	前年度	増減
資産の部			•	
1. 流動資産				
現金預金		91,768,526	607,816,704	△516,048,1
未収入金	•	822,456,427	1,211,690,910	△389,234,4
前払金		4,906,978	18,619,938	△13,712,9
貯蔵品		1,364,719	58,328,168	△56,963,4
前払費用		4,666,362	3,507,233	1,159,1
貸倒引当金		△10,300,000	△10,300,000	
流動資産合計		914,863,012	1,889,662,953	△974,799,9
2. 固定資産				
(4)	定期預金	109,208,500	109,208,500	
(1) 基本財産	投資有価証券	1,123,275,800	1,123,161,500	114,3
至平別庄	基本財産合計	1,232,484,300	1,232,370,000	114,3
	施設整備積立預金	313,472,450	272,551,450	40,921,0
	研究開発支援基金	402,962,432	403,341,285	△378,8
	受取寄付金	601,436,710	833,630,114	△232,193,
	受取補助金等	861,214,213	796,103,746	65,110,4
(2)	土地	910,479,275	910,479,275	00,110,
特定資産	建物	1,101,554,870	1,086,375,578	15,179,
15 CALE	建物減価償却累計額	Δ212,116,327	△176,478,153	△35,638,
	大型			
		1,575,793,968	1,360,566,700	215,227,2
	什器備品減価償却累計額	△1,080,253,415	△852,219,261	△228,034,
	特定資産合計	4,474,544,176	4,634,350,734	△159,806,
	建物	391,532,183	391,532,183	
	建物減価償却累計額	△47,962,688	△39,740,513	△8,222,
	建物附属設備	362,839,539	594,990,126	△232,150,
	建物附属設備減価償却累計額	△160,251,223	△215,621,087	55,369,
	構築物	91,092,853	91,092,853	
	構築物減価償却累計額	△19,129,495	△15,850,153	△3,279,3
	什器備品	856,868,211	989,504,194	△132,635,9
(3)	什器備品減価償却累計額	△756,701,004	△789,374,318	32,673,
その他固定資産	リース資産	113,162,087	721,469,462	△608,307,
	リース資産減価償却累計額	△43,066,428	△376,274,821	333,208,
	電話加入権	1,254,540	1,254,540	
	ソフトウェア	_	504,387	△504,
	施設利用権	187,156	210,389	△23,2
	敷金	10,464,330	6,937,146	3,527,
	長期前払費用	3,919,350	4,122,268	△202.9
	その他固定資産合計	804,209,411	1,364,756,656	△560,547,2
甲宁次在企 业	ての旧回足貝座口司			
固定資産合計 ※辛企弘		6,511,237,887	7,231,477,390	△720,239,
資産合計		7,426,100,899	9,121,140,343	△1,695,039,4
□ 負債の部			•	
1. 流動負債				
短期借入金		3,780,000,000	3,835,000,000	△55,000,
未払金	•	552,656,258	1,565,082,650	△1,012,426,
未払費用	-	38,894,039	48,456,322	△9,562,
前受金		2,116,432	1,750,140	366,2
		51,359,904	43,519,325	7,840,
預り金		19,733,993	81,081,531	△61,347,
預り金 賞与引当金		19,632,907	121,244,329	△101,611,
			5,696,134,297	△1,231,740,°
賞与引当金		4,464,393,533	5,050,134,251	
賞与引当金 短期リース債務 流動資産合計			5,090,134,297	
賞与引当金 短期リース債務 流動資産合計			28,331,600	△1,288,
賞与引当金 短期リース債務 流動資産合計 2. 固定負債		4,464,393,533		
賞与引当金 短期リース債務 流動資産合計 2. 固定負債 預り保証金 長期リース債務		4,464,393,533 27,043,400 51,492,209	28,331,600 239,911,544	△188,419,
賞与引当金 短期リース債務 流動資産合計 2. 固定負債 預り保証金 長期リース債務 固定負債合計		4,464,393,533 27,043,400 51,492,209 78,535,609	28,331,600 239,911,544 268,243,144	△188,419,; △ 189,707 ,
賞与引当金 短期リース債務 流動資産合計 2. 固定負債 預り保証金 長期リース債務 固定負債合計 負債合計		4,464,393,533 27,043,400 51,492,209	28,331,600 239,911,544	△188,419,; △ 189,707 ,
賞与引当金 短期リース債務 流動資産合計 2. 固定負債 預り保証金 長期リース債務 固定負債合計 負債合計		4,464,393,533 27,043,400 51,492,209 78,535,609 4,542,929,142	28,331,600 239,911,544 268,243,144 5,964,377,441	△188,419, △189,707, △1,421,448,
賞与引当金 短期リース債務 流動資産合計 2. 固定負債 預り保証金 長期リース債務 固定負債合計 負債合計 1. 正味財産の部 1. 指定正味財産		4,464,393,533 27,043,400 51,492,209 78,535,609 4,542,929,142 4,990,593,594	28,331,600 239,911,544 268,243,144 5,964,377,441 5,272,199,542	△188,419, △189,707, △1,421,448, △281,605,
賞与引当金 短期リース債務 流動資産合計 2. 固定負債 預り保証金 長期リース債務 固定負債合計 負債合計		4,464,393,533 27,043,400 51,492,209 78,535,609 4,542,929,142	28,331,600 239,911,544 268,243,144 5,964,377,441	△1,288,4 △188,419,4 △189,707,4 △1,421,448,4 △281,605,6 8,014,4 △273,591,7

実績・報告

経営企画会議の開催

開催回数12回、審議決定件数55件

全職員を対象とした研修の実施

- セキュリティ教育研修(12月~2月実施)
- 情報セキュリティインシデント対応訓練(1月~2月実施)
- セクシャルハラスメント・パワーハラスメント防止研修(2月実施)

内部監査の実施

- 公的研究費に関する内部監査
- 旅費支出に関する内部監査

主な公的プロジェクト

- 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト(AMED)
- 橋渡し研究戦略推進プログラムの成果活用支援(AMED)
- 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 政策研究(AMED)

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(2018年3月末閉会)
■ 治験審査委員会	8回(2017年10月末閉会)
■ 医薬品等臨床研究審査委員	員会8回(2017年10月末閉会)
■ 映像医療審査委員会	1回(2017年10月末閉会)
■ 再生医療審査委員会	1回(2017年10月末閉会)
■ 倫理審査委員会	1回(2017年11月設置)
■ PET薬剤委員会····································	…開催なし(2017年12月末閉会)
■ 遺伝子組換え実験安全委員	 員会······1□
■ 動物実験審査委員会	開催なし(すべて書面審査)
■ TRI倫理委員会	90

2017年10月31日先端医療センター病院の閉院にともない、治 験審査委員会および臨床研究にかかる委員会は閉会。またPET 薬剤委員会は2017年12月末に閉会、生命倫理審議会は2018年 3月末に閉会した。医薬品等臨床研究審査委員会、映像医療審査 委員会、再生医療審査委員会は2017年11月より立ち上げた倫理 審査委員会に統合した。

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

2017年度実績

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)	87	342	25.4%
第2研修室(定員45人)	143	342	41.8%
第3研修室(定員30人)	103	342	30.1%
会議室 1 (定員 12人)	154	342	45.0%
会議室2 (定員 18人)	141	342	41.2%
合計	628	1,710	36.7%

(2)レンタルラボ入居状況

2018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

2018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は、2017年10月31日をもって閉院しました。 報告内容は、2017年4月1日~10月20日までの実績です。

先端医療センター病院と中央市民病院の統合

1. 統合の概要・経緯

先端医療センター病院は、再生医学、映像医学、治験・臨床研究などの分野で画期的な治療法の開発や高度で先進 的な医療を市民に提供するなど、神戸医療産業都市の発展に大きく寄与してきた。一方、国において医療法に基づ く臨床研究中核病院が新たに創設されるなど、より高度な臨床研究については大規模な総合病院中心で進めてい く方向性が示されていたことから、先端医療センター病院を神戸市立医療センター中央市民病院(以下「中央市民 病院」)に統合する方針を決定し、2017年11月1日に先端医療センター病院機能を中央市民病院へ統合した。(2017 年10月31日をもって先端医療センター病院を閉院)

2. 統合に向けた対応

2017年11月1日の中央市民病院との統合に向けて、中央市民病院における先端統合検討委員会に参加し、先端 医療センター病院の診療体制などの検討と情報共有を図った。

また、病院統合に向けて計画的に診療機能を縮小し、患者の安全確保、円滑な統合を行うための施設改修・什器な どの入替、事務処理を行うため、2017年10月20日で入院・外来すべての診療を終了した。

なお、統合後も円滑な診療連携を図るため診療を継続する患者情報としてあらかじめ先端医療センター病院で 受診歴のある患者の中央市民病院への紹介、情報提供を行うとともに、診療時に中央市民病院から先端医療センター 病院の電子カルテを参照できるシステムを構築した。また、統合時に実施・計画されていた治験・臨床研究につい ては原則中央市民病院へ承継した。

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

FBRI Annual Report 2017 11 10 FBRI Annual Report 2017

2. 先端的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

メディカルクラスター間での先端的がん診療連携

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17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

先端的血管内治療である脳動脈瘤コイル塞栓術を15例実施した。

(4)放射線治療科

Vero 4 DRT などによる高精度放射線治療を推進し、168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23例実施した。

(6)耳鼻科

鼓膜形成手術5例、鼓室形成術を2例実施した。

(7)細胞管理センター

約700件の網羅的迅速PCR検査を受託した。

病院の効率的運営

1. 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

地域医療連携窓口を介した連携促進

専従看護師およ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。

2. 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。

4 診療基盤の充実

1. 患者サービスの向上

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

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

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などの定期開催、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. 市民への広報活動の強化

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。

5 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

高品質かつ速やかな症例組み入れ

年間の治験総数は33試験、そのうち新規に受託した件数は2試験であった。また、当初契約に対し7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

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34試験、そのうち新規に支援した件数は4試験であった。 また、当初契約に対し3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

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2試験のうち、国際共同治験(グローバル治験)は1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3試験であった。

(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34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2017年度に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。

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。

6 病院経営指標の推移

種別		2017年度	2016年度	対前年比
平均在院日数	(日)	12.2	12.1	1.01
診療単価(入院)	(千円)	64.5	62.6	1.03
診療単価(外来)	(千円)	98.9	80.8	1.22
1日当り患者数(入院)	(人)	37.1	49.0	0.76
1日当り患者数(外来)	(人)	76.0	96.2	0.79
新患者数(入院)	(人)	588	1,469	0.40
新患者数(外来)	(人)	2,633	5,459	0.48
病床利用率	(%)	59.9	81.8	0.73
病床回転率(1年当り)	(回)	29.9	30.2	0.99
診療収入(入院)	(百万円)	498	1,138	0.44
診療収入(外来)	(百万円)	994	1,873	0.53
診療収入(入院+外来)	(百万円)	1,492	3,011	0.50



)1

再生医療研究部

脳神経機能再生研究グループ

構成メンバー

氏名	役職
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
田浦 映恵	研究員
沖中 由佳	技術員
新川 博子	臨床心理士
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
林 真弘	客員研究員
佐藤 康史	客員研究員

研究の内容・成果

脳梗塞患者の細胞治療に用いる 自己造血幹細胞分離機器の開発

脳血管障害に対する血栓溶解治療や血栓除去術の 治療可能時間は発症数時間以内であり、以後の治療法 はリハビリテーション以外には全く存在していない。脳 血管障害は我が国における要介護者および寝たきり者の原因疾患の第一位であるが、要介護者/要支援者の合計は600万人を超えているだけでなく、介護費用総額も毎年2,000億円以上増加しており、このペースで増え続ければ国家財政の破綻も考えられる。そのため、要介護者および寝たきり者の原因疾患の第一位である脳

序で障害された血管内皮細胞を活性化し、梗塞後の神 経機能再生を促進するかが判明し、それらの知見を基 に連携企業と医療機器治験を目標とした自動幹細胞 分離機器の研究開発を進め、医薬品医療機器総合機構

血管障害に対する普遍的な治療法の開発は、極めて重

我々は、脳梗塞モデルマウスを用いた基礎研究(トラ

ンスレーショナル研究)において、脳梗塞後の造血幹細

胞移植が脳血管再生を促進し、また脳血管再生が神経

機能再生に必須であることを世界に先駆けて発見・報

告してきた。その知見をもとに、脳梗塞患者に対する自

己骨髄由来単核球細胞(造血幹細胞)移植の臨床試験

を実施し、著効症例がある一方、全くの無効症例が存在

することを明らかにしてきた。さらに、その結果を基に、

無効症例の原因の検索や実際の作用機序に関する基

礎研究(リバーストランスレーショナル研究)を行ってきた。

その結果、2017年度には無効症例の根本的な原因

を同定し、その成果を基に、産業財産権2および3の出

願を行った(P.18)。さらに造血幹細胞がどのような機

要な国家的課題である。

(PMDA)との全般相談を行い、今後の方向性および 課題を明らかにした。無効症例の原因や作用機序は非 常に単純明快であり、効果的な細胞治療の医療機器化 も困難ではなく、また、自己造血幹細胞治療は細胞培養 過程が無いため、他の幹細胞治療と比し圧倒的に安価

本研究の最終的な目的は、①治療機序に基づき最適 化された脳梗塞治療用幹細胞分離機器の治験実施、 ②脳梗塞患者における有効性および安全性を証明し、 医療機器承認(新医療機器:クラス3)を取得、③サイエ ンスに基づく普遍的な神経機能予後回復促進治療法

で安全であり、発展性も極めて高いと考えている。

として国内および世界へ普及である(図1)。

血液脳関門機能の再生による 認知症治療法の研究開発

世界の認知症患者数は現在推計5千万人であり、さ らに毎年約1千万人が新たに発症する。また、認知症が 世界にもたらす経済的な負担は2018年には1兆ドルを 超えると予測されている。認知症に対し、神経細胞死抑 制をターゲットにした治療法開発研究が古くから全世 界で精力的に行われてきたが、成功の目処は未だに立っ ていない。一方、再生医療は歴史の浅い研究分野であ るが、全く新しい発想から生まれた治療法が次々に実 用化されつつある。そこで我々は再牛医療を用いて、血 液脳関門機能再生促進の視点から、認知症の制圧に挑 むことを目的とした研究を行っている。

従前の開発概念は神経細胞死の抑制という「守りの 治療」であり、できる限り早期の介入が必須であった。 臨床試験では、認知症発症前の認知機能正常者-軽度 低下者を対象とする必要があり、大人数での長期試験 が行われてきたが、結果はことごとくネガティブであっ た。一方、我々は、脳機能再生促進という「攻めの治療」 であり、認知機能障害発症患者を対象にした、短期間 でかつ少人数の臨床試験が可能である。脳内の有害老 廃物や起炎物質の排出は主に血液脳関門を形成する 血管内皮細胞を介して行われ、老化に伴う血管内皮細 胞の機能低下が認知症の発症/進行に関与していると 考えられている。我々は、造血幹細胞が障害された血管 内皮細胞を活性化し脳の慢性炎症を抑制することを発 見し、さらには造血幹細胞の血管活性化メカニズムを 解明した。またドラッグデリバリー機能を付加した薬剤 が脳梗塞病態において造血幹細胞の作用を置換可能 であることを発見したが、これらの知見は認知症に応用 可能であると考えている(図2)。

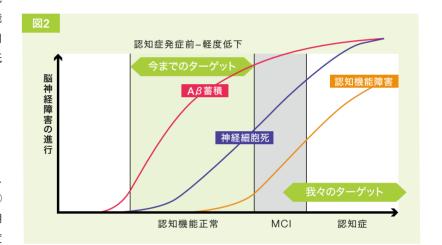
認知症予防薬は成功すれば多大な利益が可能とな る一方、失敗例では巨額の損失を被るため、産業化に 関する企業連携は単一企業/国内企業だけでは不十 分なことも多いが、2017年度にはドイツ Fraunhofer Research Institution (欧州最大の公的研究機関) のBoltze教授と独日共同研究体制構築を目的とし た研究費(ドイツ政府)を獲得しC-CNS(Center for Collaborative research in Neuro Science)研究グ ループをスタートさせ、JETRO(日本貿易振興機構)/ 神戸市とそのキックオフミーティングを実施した。また、

本研究で実施する血液脳関門機能 再生による認知症治療/神経機能 再生に関する取り組みは大きな注目 を集めており、新聞/テレビや専門紙 でもその詳細が紹介された。

脳梗塞後の再生過程の 最適化による治療法開発

創傷治癒での再生過程と同様に、 脳卒中後の再生過程においても、① 脳卒中発症直後から数日間の急性期 (=炎症期)、②発症後2週間程度 の亜急性期(=血管増殖期)、③その後に続く慢性期(成 熟期)が存在し、急性期における炎症制御目的での間葉 系幹細胞移植、亜急性期での血管再生促進目的での造 血幹細胞移植、慢性期における神経成熟促進目的で神 経幹細胞移植の臨床試験が実施され、それぞれの効果 が示されている。

2017年度、我々は、間葉系幹細胞移植による炎症制 御が、今まで想定されていたメカニズムとは全く違う機 序である可能性が高いことを発見した。造血幹細胞に よる血管活性化作用と同様に、間葉系幹細胞移植の炎 症制御に関する作用機序および無効症例の原因は、今 まで明らかではなかったが、我々の今年度の研究成果 により、移植間葉系幹細胞の最適化や機能向上、規格 化などが可能になると考えている。



基礎研究

トランスレーショナル 研究





诰血幹細胞移植

血管再生を介した神経機能 再牛促進効果の発見

臨床試験

(手作業で細胞分離)





白己浩血幹細昀移植治療

著効症例および無効症例が 存在

基礎研究 リバーストランスレーショナル

研究.







無効症例と著効症例の違いは? 作用機序は?

告血幹細胞による重生治療 無効症例の原因と作用機序

医療機器治験

(自動幹細胞分離)



サイエンスに其づく五生医療

安全/安価で十分な治療効

研究業績リスト

論文

1. Accelerating Cell Therapy for Stroke in Japan: Regulatory Framework and Guidelines on Development of Cell-Based Products.

Houkin K. Shichinohe H. Abe K. Arato T. Dezawa M. Honmou O. Horie N. Katayama Y. Kudo K. Kuroda S. Matsuyama T, Miyai I, Nagata I, Niizuma K, Sakushima K, Sasaki M, Sato N, Sawanobori K, Suda S, Taguchi A, Tominaga T, Yamamoto H, Yamashita T, Yoshimine T; Working Group for Guidelines on Development of Cell-Based Products for the Treatment of Cerebral Infarction. Stroke. 2018 in press.

2. Treatment evaluation of acute stroke for using in regenerative cell elements (TREASURE) trial: Rationale and design. Osanai T, Houkin K, Uchiyama S, Minematsu K, Taguchi A, Terasaka S. Int J Stroke. 2017 Nov 14:1747493017743057

3. Mutual effect of cerebral amyloid β and peripheral lymphocytes in cognitively normal older individuals. Yasuno F, Kazui H, Kajimoto K, Ihara M, Morita N, Taquchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Takahashi M, Nakagawara J, Tsuji M, lida H, Kishimoto T, Nagatsuka K. Int J Geriatr Psychiatry. 2017 Dec;32(12):e93-e99.

4. Cell therapy for adult infarction Sato Y, Kasahara Y, Taguchi A. Cell therapy for perinatal brain injury (ed. Shintaku. SpringerNature). 2018 119-130

総説

1. 田口 明彦 脳卒中に対する再生医療 理学療法ジャーナル 2017、51(5):451-456

FBRI Annual Report 2017 17 16 FBRI Annual Report 2017

世生医療研究

■ 学会発表等

- 8th Korea-Japan Joint Stroke Conference 2017/10/21
 Acceleration of functional recovery by therapeutic angiogenesis after stroke Akihiko Taguchi
- 2. 第60回脳循環代謝学会 2017年11月4日 脳卒中患者に対する再生医療の現状と今後の展望 田口 朗彦
- 3. 第35回日本神経治療学会総会 2017年11月18日 脳梗塞患者に対する再生医療の現状と今後の展望 田口 明彦
- 4. JETRO 2017年度地域間交流支援(RIT)事業 第2回研究会 2017年12月4日 神戸医療産業都市からの認知症予防の国際展開「再生医療技術を応用した認知症予防」 田口 明彦
- 5. メディカルジャパン2018 2018年2月21日 再生医療技術を応用した認知症に対する全く新しい予防法、治療法、診断法の開発 田口 明彦
- 6. Stroke(日本脳卒中学会総会)2018 2018年3月17日 脳卒中患者に対する幹細胞治療の現況とその未来 田口 明彦

新聞報道/テレビ放映など

- 1. 神戸新聞(2017/12/05) 認知症研究で日独連携 (田口 明彦)
- 2. 化学工業日報(2017/12/06) 日独で認知症予防研究 (田口 明彦)
- 3. MBS毎日放送(2018/02/24) 医のこころ「脳を蘇らせる 脳卒中の再生医療」(田口 明彦)
- 4. 読売新聞(2018/03/18) 再生医療で認知症治療 (田口 明彦)

■ 産業財産権(特許等の出願・取得状況)

- 1. US 15/650554(分割出願)「軽度認知障害の予防および/または治療剤」登録
- 2. PCT/JP2018/002497「単核球分離装置および単核球分離方法」出願中
- 3. 特願2018-041841「虚血性疾患の治療および/または予防の為の細胞製剤、および、その細胞製剤のスクリーニング方法」出願中

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) (2017年度)

「炎症性メディエータおよび脳老廃物の両者の排出促進作用を有する脳排出系活性化薬の開」 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) (2016~2018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

■その他

企業からの共同研究開発費: 4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

氏名	役職
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	技術員
谷 歩美	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)

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

胸腹部大動脈手術・血管内治療後に発生する脊髄 虚血再灌流障害(SCIR)による対麻痺は、有効な治療 方法が未確立の重篤な合併症の1つであり、新たな治 療開発は医学的急務である。

■研究成果

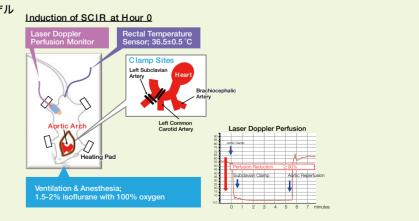
マウス SCIRモデルの確立: C57BL/6マウスの弓部大動脈および左鎖骨下動脈の一時遮断時間、血流のモニ

タリング方法および体温を工夫し(図1)、再現性のある即時型SCIRモデルを確立した。

マウス即時型SCIRモデルに対する各種ヒト体性幹細胞移植による対麻痺改善効果の検討:マウス即時型SCIRモデルに対して、ヒト骨髄間葉系幹細胞を静脈投与したところ、後肢運動機能の保存効果(図2)と脊髄前角細胞死抑制効果(図3)が認められた(国際幹細胞学会2017 ボストンで結果発表)。

ヒト間葉系幹細胞の治療効果機序の解明:治療効果の機序の1つとして、脊髄組織における炎症抑制作用が示唆された(第82回日本循環器学会学術総会、第17回日本再生医療学会で結果発表)。

図1 マウス SCIRモデル



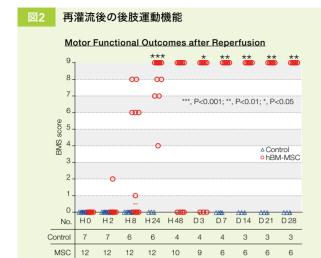
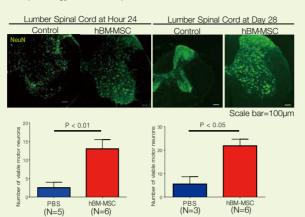


図3 再灌流後24時間および28日目の脊髄前角組織

Histopathology at Lumber Spinal Cord



■2017年度の進捗状況・今後の方向性

現在、SCIRモデルにおけるヒト間葉系幹細胞投与の治療効果機序についてのさらに詳細な解明を進めている。 機序の解明を行うことで、より効果的かつ臨床的有用性の高い治療方法の開発を進めていく予定である。

研究業績リスト

論文

- 1. Fujita Y, Kawamoto A. Stem cell-based peripheral vascular regeneration. Adv Drug Deliv Rev. 2017;120:25-40.
- 2. 藤田 靖之、川本 篤彦. Expertise 血管新生治療の現状. Heart View. 2017; 21 (11): 96-105.

■学会発表等

- 1. Nakai H, Fujita Y, Gotake Y, Tani A, Komatsu M, Okita Y, Kawamoto A. ADULT HUMAN BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS ATTENUATE SPINAL CORD ISCHEMIAREPERFUSION INJURY IN A MOUSE MODEL. International Society for Stem Cell Research (ISSCR) Annual Meeting. 2017/6/15, Boston, USA.
- 2. 藤田 靖之, 中井 秀和, 増田 智, 谷 歩美, 小松 美希, 大北 裕、川本 篤彦. マウス脊髄虚血再灌流障害に対するヒト骨髄間葉系幹細胞移植による対麻痺改善効果. 第17回日本再生医療学会総会. 2018年3月21日, 横浜.
- 3. Hidekazu Nakai, Yasuyuki Fujita, Satoru Masuda, Ayumi Tani, Miki Komatsu, Yutaka Okita1, Atsuhiko Kawamoto. Adult Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Attenuate Spinal Cord Ischemia Reperfusion Injury in a Mouse Aortic Arch Cross-Clamping Model. 第82回日本循環器学会学術集会. 2018年3月23日, 大阪.

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

分子イメージング研究グループはPET (positron emission tomography) にかかわる臨床研究と技術開発を行っており、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。2017年11月に先端医療センターの病院部門が神戸市立医療センター中央市民病院に統合された後は、すべてのPET臨床研究の実施は神戸市立医療センター中央市民病院に移管され、下記構成メンバーにも所属や身分の変更があったが、直接臨床に関係しないPET薬剤製造法、PET撮像法およびPETデータ解析の技術開発や標準化、品質改善をテーマとする研究は、引き続き2017年度末まで先端医療振興財団として実施した。

1 構成メンバー

氏名	役職
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·映像診療科非常勤医師(神戸大学)
石津 浩一	研究員·映像診療科非常勤医師(京都大学)
山本 泰司	研究員·精神神経科非常勤医師(神戸大学)
佐々木 將博	上席研究員(民間からの出向職員)
相田 一樹	主任研究員(民間からの出向職員)
西田 広之	技術員(民間からの出向職員)
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)
赤松 剛	客員研究員(量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所)
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)
渡辺 恭良	客員研究員(理化学研究所)
土居 久志	客員研究員(理化学研究所)
馬渡 彩	客員研究員(理化学研究所)
宮武 麻美	非常勤臨床心理士
安達 瑞穂	非常勤臨床心理士
林 美智子	先端医療センター病院 看護部 看護師(協力者)
友永 亜希	先端医療センター病院 臨床試験支援部 臨床研究コーディネータ(協力者)
三村 眞弓	先端医療センター病院 臨床試験支援部 臨床研究コーディネータ(協力者)

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

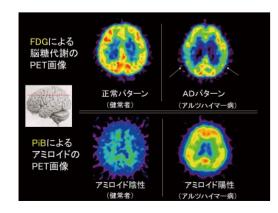
で、米国のADNI(Alzheimer's disease neuroimaging initiative)の日本版。2008年より、全国38の臨床機関にて健常者、軽度認知障害(MCI)、および軽度AD患者を計545名登録し、心理検査、PET(オプションで343名に対して、FDGによる糖代謝、PiBまたはBF227によるアミロイドイメージング)、MRI、髄液マーカーで6か月~1年毎に2年または3年間追跡した。PETの総実施件数

は初回と追跡を含め2035件となった。当方では、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、2016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、研究利用している。 [研究業績リスト(P.24):2, 11, 18]

■ AMFD 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MCI100名、後 期MCI100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。先端医療センター(以下、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。2016年から被験者登録とデータ収集が開始され、 2017年度までに全国で16件のPET撮像が実施され た。これらは当センターにてQCチェックを行い、アミロ イドPET画像の中央読影を実施した。

「研究業績リスト(P.24):3]

■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)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。2016年 に被験者登録が開始され、当センターでは米国の基準 によるPiB製造とPET撮像の認定を受けて2017年度 までに3名のPET撮像を行った。

■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。2017年度までに18例を組み入れ、 うち14例が2年間の追跡を終了した。

[研究業績リスト(P.24):8)

■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、18F-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 を評価している。2016年12月に開始し2017年度まで に12例実施した。[研究業績リスト(P.24):11,21]

本研究に用いる¹⁸F-florbetapirは、承認医療機器の NEPTIS plug-01を用いていわゆる学会GMPで院内 製造し、そのために先端医療センターは日本核医学会 のPET薬剤製造施設認証を取得している。

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11C-メチオニンPET を実施している。2017年度までに通算190件施行した。

■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、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。2017年度までに急性大動脈解離発 症3週間以内の症例を69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。[研究業績リスト(p.24):6, 12]

3.PETデータの収集法と解析法に関する研究 ■ 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、先端 医療振興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。 「研究業績リスト(P 24):14 16 20]

■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。さらに、 標準脳座標系にて画素毎に統計解析を行う方法を開 発し、狭い領域に限局した異常集積を検出できることを 確認した。[研究業績リスト(P.24):7,10,15]

4.新しいPET薬剤合成装置の開発

■マトリックスメタロプロテアーゼの画像化 (天満、近藤、相田)

国立循環器病研究センターとの共同研究。マトリック スメタロプロテアーゼ (MMP) は金属を含み細胞表面 に発現するタンパク質分解酵素群で、そのうち MMP-12とMMP-9は閉塞性肺疾患の発症に関与していると 言われている。そこで、MMP-12に強い親和性を示す 新規PET薬剤である18F-IPFPを考案して合成した。こ の薬剤をマウスに投与して18Fの分布をオートラジオグ ラフィーや動物用PETカメラで測定したところ、タバコ の煙を吸入させた閉塞性肺疾患モデルマウスでは対照 群と比べて肺への集積が亢進することがわかり、閉塞 性肺疾患の早期診断に役立つ可能性が示唆された。 「研究業績リスト(P.24):5.9]

■ビタミンB1の標識合成

(馬渡、土居、渡辺、佐々木、相田、千田)

理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター (以下、理研)との共同研究。理研が合成方法を開発 した11C標識のビタミンB1をヒトに応用するため、先端 医療センターにて合成実験を行った。その結果、11C-チ

FBRI Annual Report 2017 23 22 FBRI Annual Report 2017

アミンをヒトに使用できる品質と収量で合成することに 成功し、PET薬剤委員会にて臨床使用の承認を得た。

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2008年から 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、2011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治験薬の製造は企業(2017年度途中で ATOX社からJFEE社に承継された)との共同事業の 形をとり、当該企業はこれを機会に神戸医療産業都市 に進出した。[研究業績リスト(P.24):1,17,19]

研究業績リスト

論文

- 1. 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 amnestic mild cognitive impairment and healthy volunteers. Ann Nucl Med. 2017 Apr;31(3):260-272
- 2. 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. 2017; May; 44(5):
- 3. 赤松 剛, 大西 章仁, 相田 一樹, 井狩 彌彦, 山本 泰司, 千田 道雄: 認知症を対象としたアミロイド PET における撮像技術と画像解析 日本放射線技術学会雑誌. 2017; 73(4):298-308
- 4. Akamatsu G, Nishio T, Adachi K, Ikari Y, Senda M.: Whole-body biodistribution and the influence of body activity on brain kinetic analysis of the 11C-PiB PET scan. Radiol Phys Technol. 2017; 10:464-474.
- 5. Kondo N. Temma T. Aita K. Shimochi S. Koshino K. Senda M. lida H.: Development of matrix metalloproteinasetargeted probes for lung inflammation detection with positron emission tomography. Sci Rep. 2018 Jan; 8(1):1347.

学会発表等

- 6. Akamatsu G, Ohnishi A, Kitai T, Kaji S, Senda M. Evaluation of aortic wall inflammation in acute aortic dissection using FDG-PET/CT. 第73回日本放射線技術学会総会学術大会. 横浜. 2017年4月13日~16日
- 7. Akamatsu G, Ohnishi A, Ikari Y, Yamamoto Y, Senda M. Voxel-based statistical analysis of amyloid PET imaging in Alzheimer's disease, 第73回日本放射線技術学会総会学術大会, 横浜, 2017年4月13日~16日,
- 8. Matsuyama K, Yamamoto Y, Sakai K: A clinical research of the effect of ferulic acid and angelica archangelica extract on amyloid beta deposition in mild cognitive impairment patients. 32nd International Conference of Alzheimer's Disease International. Kyoto, 2017/4/29.
- 9. Kondo N, Temma T, Aita K, Shimochi S, Koshino K, Senda M: Development of matrix metalloproteinase-tageted probes for PET imaging of COPD. 64th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Denver,
- 10. Akamatsu G, Ikari Y, Ohnishi A, Matsumoto K, Yamamoto Y, Senda M. Voxel-based statistical analysis of amyloid PET scans in the J-ADNI multi-center study. 64th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Denver, USA, 2017/6/10-14
- 11.山本 泰司: 分子イメージング研究の紹介(先端医療センターにおけるアミロイドイメージングを中心に)第32回日本老年精神医学会シ ンポジウム, 名古屋, 2017年6月15日,
- 12. Akamatsu G, Ohnishi A, Kitai T, Kaji S, Senda M. Evaluation of aortic wall inflammation in acute aortic intramural hematoma using FDG-PET/CT in relation to prognostic aorta-related outcome. 64th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Denver. USA, 2017/6/10-14.
- 13. 千田 道雄: PET検査の歴史 ~研究からクリニカルPETへ~ PETサマーセミナー2017 in 奈良, 2017年8月25日,
- 14. Akamatsu G, Matsumoto K, Suzuki K, Shimada N, Oda K, Senda M. The JSNM strategies for standardization and harmonization of quantitative whole-body FDG-PET studies. The 57th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Nuclear Medicine. Yokohama, 2017/10/5-7.
- 15. 赤松 剛, 井狩 彌彦, 大西 章仁, 山本 泰司, 千田 道雄, J-ADNI研究データを用いたアミロイド PET equivocal症例に対する統計画像 解析の有用性. 第57回日本核医学会学術総会, 横浜, 2017年10月5日~7日.

- 16.赤松 剛. 西田 広之、井狩 彌彦、松本 圭一、千田 道雄 QIBA FDG-PET/CT profile が求める腫瘍 SUV repeatability のファントム評 価 第57回日本核医学会学術総会 構近 2017年10日5日~7日
- 17.山岡 高章. 大瀬 祐作. 相田 一樹. 佐々木 將博. 千田 道雄:逸脱記録として残ってしまう冷蔵庫の温度管理-考察と対策 第57回日本 核医学会学術総. 横浜. 2017年10月5日-7日.
- 18. Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Kizawa G, Nakamura A, Hattori H, Inui Y, Toyama H, Ishii K, Senda M, Matsuda H, Ito K, Iwatsubo T, J-ADNI Group: Investigation of 18F-FDG PET performance to predict the development of AD in patients with mild cognitive impairment. 12th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, Yokohama.
- 19. 千田 道雄: アルツハイマー病における PET 検査. 神戸医療産業都市一般公開講演会. 神戸, 2017年10月14日.
- 20. Akamatsu G, Ikari Y, Wakizaka H, Yamaya T, Kimura Y, Oda K, Senda M. Phantom test procedures and criteria for standardization of brain PET imaging across different cameras. 2017 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Atlanta, USA. 2017/11/21-28.
- 21. 林 敦子, 阪井 一雄, 松山 賢一, 山本 泰司: 復唱・呼称障害と語義理解障害を認めた進行性失語の一症例. 第41回日本高次脳機能障 実学会学術総会 さいたま

産業財産権(特許等の出願・取得状況)

1. US 15/267590「生体の画像検査のためのROIの設定技術」登録査定

研究費の獲得状況

競争的資金

●国立研究開発法人理化学研究所

「薬物トランスポーターやアルツハイマー病などの疾患に対する新規PETプローブの開発とPET分子イメージングを活 用した早期発見・診断・治療方法の開発」

研究担当者:千田 道雄、佐々木 將博

●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

■AMED【認知症研究開発事業】

「若年性優性遺伝性アルツハイマー病に関する多元的臨床データと共有化による効率的な病態解明」

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: 嶋田 裕之(大阪市立大学大学院医学研究科 放射線診断学 特任教授) 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

分担研究者:千田 道雄

FBRI Annual Report 2017 25 24 FBRI Annual Report 2017

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

氏名	役職
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)
今葷倍 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)
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
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
	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)

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。2017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 II 多施設臨床試験の症例登録をすすめた。

3 研究業績リスト

論文

- 1. Yamashita M, Takahashi R, Kokubo M, Takayama K, Tanabe H, Sueoka M, Ishii M, Tachibana H. A feasibility study of independent verification of dose calculation for Vero4DRT. Medical Dosimetry. in press
- 2. Kimura T, Nagata Y, Harada H, Hayashi S, Matsuo Y, Takanaka T, Kokubo M, Takayama K, Onishi H, Hirakawa K, Shioyama Y, Ehara T. Phase I study of stereotactic body radiation therapy for centrally located stage IA non-small cell lung cancer (JROSG10-1). IJCO. 2017:22;849-56
- Fujimoto D, Uehara K, Sato Y, Sakanoue I, Ito M, Teraoka S, Nagata K, Nakagawa A, Kosaka Y, Otsuka K, Imai Y, Hamakawa H, Takahashi Y, Kokubo M, Tomii K. Alteration of PD-L1 expression and its prognostic impact after neoadjuvant concurrent chemoradiation therapy in patients with non-small cell lung cancer. Scientific Reports. 2017:12;11373
- 4. Nakai T, Sawada A, Tanabe H, Sueoka M, Taniuchi S, Takayama K, Shiinoki T, Ishihara Y, Kokubo M. Investigation of Well-Balanced kV X-Ray Imaging Conditions between Skin Dose and Image Noise for Dynamic Tumor Tracking Irradiation. International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology 2017:6;410-20
- Kokubo M, Yamada M, Sawada A, Mukumoto N, Miyabe Y, Mizowaki T, Hiraoka M. Detection of Spherical Gold Fiducials in kV X-ray Images Using Intensity-estimation-based Method. International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology. 2018:7:115-130

学会発表等

- Akamatsu H, Nakamura K, Ebara T, Inaba K, Itasaka S, Jingu K, Kosaka Y, Murai T, Nagata K, Soejima T, Takahashi S, Toyoda T, Toyoshima S, Nemoto K, Akimoto T. Radiotherapy aimed at functional preservation in patients with small cell carcinoma of the bladder. 36th European Society for Radiation Oncology. Vienna, 2017/5/5-9.
- 2. lizuka Y, Matsuo Y, Takayama K, Ueki N, Mitsuyoshi T, Ueki K, Tanabe H, Nakamura M, Mizowaki T, Kokubo M, Hiraoka M. Clinical result of dynamic tumor-tracking stereotactic body radiotherapy with real-time monitoring for liver tumors using a gimbal mounted linac. 第5回日本台湾放射線腫瘍学シンボジウム. 神戸, 2017年5月20日.
- 3. Mitsuyoshi Y, Matsuo Y, Takayama K, Ueki N, Iizuka Y, Shintani T, Imagumbai T, Tanabe H, Nakamura M, Mizowaki T, Kokubo M, Hiraoka M. Clinical outcome of dynamic tumor-tracking stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer and oligometastatic lung tumors using a gimbal-mounted linear accelerator. 第5回日本台湾放射線腫瘍学シンポジウム、神戸、2017年5月20日.
- 4. 小坂 恭弘, 小久保 雅樹, 篠原 尚吾, 竹林 慎治, 原田 博之. 放射線治療後に外耳道真珠腫が生じた3症例. 第41回頭頸部癌学会. 京都. 2017年6月8日~9日.
- 5. 伊藤 宗洋、藤本 大智、河内 勇人、平林 亮介、森 令法、古郷 摩利子、永田 一真、中川 淳、立川 良、大塚 浩二郎、旗智 幸政、富井 啓介、小坂 恭弘、小久保 雅樹、当院におけるIII期非小細胞肺癌に対するシスプラチン・ペメトレキセド化学放射線同時併用療法の検討、第105回日本肺癌学会関西支部会、大阪、2017年6月24日、
- 6. 武田 篤也, 木村 智樹, 石倉 聡, 小久保 雅樹, 有吉 恵介, 鶴貝 雄一郎, 今葷倍 敏行, 松尾 幸憲, 清水 伸一, 伊藤 芳紀, 岩田 宏満, 二瓶 圭二, 初発孤立性肝癌に対する体幹部定位放射線治療の役割, 第53回日本肝癌研究会, 東京, 2017年7月6日~7日,
- 7. 飯塚 雄介、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 眞寛. 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53回日本肝癌研究会、東京、2017年7月6日~7日.
- 8. Onishi H, Nagata Y, Hiraoka M, Wakabayashi M, Eba J, Ishikura S, Kokubo M, Karasawa K, Shioyama Y, Onimaru R, Kozuka T, Kunieda E, Saito T, Nakagawa K, Hareyama M, Takai Y, Hayakawa K, Mituhashi N. Radiation pneumonitis and change of pulmonary function after stereotactic body radiotherapy for T1N0M0 non-small cell lung cancer and their impact on survival in a supplementary analysis of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study 0403. 59th American Society for Radiation Oncology. San Diego, 2017/9/24-27.
- 9. 吉田 一貴, 岡田 雄基, 中井 高宏, 山下 幹子, 岡村 佳明, 木元 唯, 奥内 昇, 小久保 雅樹. 放射線治療におけるリスク分析とインシデント対策. 第45回日本放射線技術学会. 広島, 2017年10月19日~21日.
- 10.鳴神 諒, 小坂 恭弘, 今葷倍 敏行, 小倉 健吾, 服部 貴之, 平岡 伸也, 小久保 雅樹. 転移性脳腫瘍に対して再度の定位放射線照射が行われた4例の検討. 第30回日本放射線腫瘍学会. 大阪, 2017年11月17日~19日.
- 11. 石井 政男, 山下 幹子, 小久保 雅樹. 3Dモデリングソフトを用いた3次元データ可視化の試み. 第30回日本放射線腫瘍学会. 大阪, 2017年11月17日~19日.
- 12.山下 幹子, 岡村 佳明, 木元 唯, 吉田 一貴, 岡田 雄基, 奥内 昇, 小久保 雅樹. Isocenter QA に関する総合的評価方法の検討. 第30 回日本放射線腫瘍学会. 大阪, 2017年11月17日~19日.
- 13.小坂 恭弘, 小久保 雅樹, 小倉 健吾, 今葷倍 敏行, 鳴神 諒, 服部 貴之, 平岡 伸也. 転移性去勢抵抗性前立腺癌に対する塩化ラジウム 223の初期使用経験. 第30回日本放射線腫瘍学会, 大阪, 2017年11月17日~19日.
- 14.平岡 伸也, 小倉 健吾, 小坂 恭弘, 今葷倍 敏行, 鳴神 諒, 服部 貴之, 小久保 雅樹. 呼吸困難を契機に肺癌と診断された気管挿管患者 に対し、緊急照射を施行した症例. 第30回日本放射線腫瘍学会. 大阪, 2017年11月17日~19日.
- 15. 松尾 幸憲, 永田 靖, 若林 将史, 江場 淳子, 石倉 聡, 大西 洋, 小久保 雅樹, 唐澤 克之, 塩山 善之, 平岡 真寛. T1NOMO非小細胞肺癌 の体幹部定位放射線治療における炎症及びサルコペニアの影響. 第30回日本放射線腫瘍学会, 大阪, 2017年11月17日~19日.
- 16. 岡村 佳明, 岡田 雄基, 山下 幹子, 末岡 正輝, 田邊 裕朗, 村上 智裕, 木元 唯, 吉田 一貴, 合田 靖司, 奥内 昇, 小久保 雅樹. 当院におけるIGRTの6軸補正精度の基礎的検証. 第31回高精度放射線外部照射部会. 大阪, 2018年2月10日.
- 17.鳴神 諒, 小坂 恭弘, 今葷倍 敏行, 小倉 健吾, 服部 貴之, 平岡 伸也, 小久保 雅樹. 骨転移に関する検討. 第45回京都放射線腫瘍研究会. 京都, 2018年3月3日.

4

競争的資金

研究費の獲得状況

●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: 溝脇 尚志(京都大学医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学 教授) 分担研究者: 小久保 雅樹、今葷倍 敏行

■AMED 革新的がん医療実用化研究事業

早期非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療線量増加ランダム化比較試験」研究代表者: 永田 靖(広島大学医歯薬研究科放射線腫瘍学 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)

「肺・肝以外の諸臓器における定位放射線治療の効果と安全性の評価」 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

●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 眞寛(日本赤十字社和歌山医療センター 院長) 分担研究者: 小久保 雅樹

●国立がん研究センター研究開発費

「高齢者に対する侵襲的医療の提供フローとエビデンス確立に向けた研究」 研究代表者:後藤田 直人(国立がん研究センター東病院 肝胆膵外科長) 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)

構成メンバー

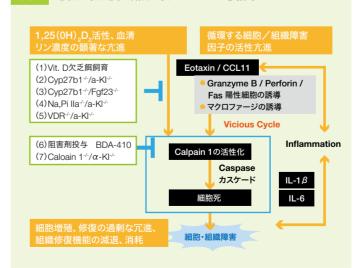
氏名	役職
鍋島 陽一	グループリーダー(先端医療センター長、医薬品研究開発部 部長)
川内 健史	上席研究員
稲田 明理	上席研究員
安倍 千秋	研究員
小林 加奈子	研究員
鍋島 曜子	研究員
鷲田 美和	技術員
廣井 智子	技術員
桜井 美和	技術員
廣島 舞	技術員
新谷 佐智子	事務員

研究の内容・成果

多彩な老化類似症状をもたらす 悪循環回路の解析

多彩な老化症状を呈するクロト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、②CCL11/eotaxin(ケモカイン)の亢進、③CCR3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

図1 老化症状、老化類似症状をもたらす悪循環



損傷に繋がるカルパイン1シグナルの活性化、組織損傷・細胞死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ことを示唆する結果を得た(図1)。

 α -klotho KOマウスではケモカインCCL11が高値である事から、CCL11による好酸球浸潤により組織破壊が亢進しているのではないかとの作業仮説を立て検証した。肺組織では CCL11発現が高値であり、好酸球が放出する細胞傷害性因子 EPO (Eosinophil granulocyte)、MBP (Major basic protein) 発現が高値であった。一方、Rag2/ α -klotho DKOでは肺組織の破壊が抑制される事から、CCL11の発現を評価した。Rag2/ α -klotho DKOマウスでの肺組織におけるCCL11発現はWild typeと同程度であり(α のみ)、EPO・MBPの発現は抑制されていた(α ・우両方)。これらの結果から、 α -klotho KOマウスの肺組織破壊にCCL11が関与している事が示唆されたことから、今後CCL11/ α -klotho DKOマウスを解析する。

α-Klotho ノックアウト(KO)マウス における脂質代謝異常に関する研究

lpha -klotho KOマウスの新たな表現型として脂質

代謝異常を見出した。その分子メカニズムとして、肝 臓からのコレステロール排出トランスポーターである ABCG5/G8の発現亢進(♂・♀両方)と、小腸でのコレ ステロール吸収トランスポーターであるNPC1L1の発 現低下が(♂のみ)観察された。また、コレステロール代 謝物の一つであるコール酸を合成する酵素 Cvp8b1が タンパク・遺伝子レベルで減少している事を見出した(♂・ ♀両方) (現在LC/MS/MS解析中)。コール酸は小腸 でのコレステロール吸収増加に関与しており、コール酸 の減少が小腸からのコレステロール取り込みを低下さ せることが示唆される。これらの結果、 α -klotho KOマ ウスはコレステロールの体外へ排出が亢進していると 考えられる。

今後の方向性として、①活性型ビタミンDの ABCG5/G8、SRB1、NPC1L1への作用を確定させる、 ②小腸でのコレステロール吸収が低下している事を示 すために、BODIPYラベルコレステロール投与による 評価を行う、③コール酸混餌により組織傷害や寿命が レスキューされるかを評価する(α -klotho KOマウス、 Calpain-1/α-klotho DKOマウス使用)。また、胆汁 酸分子種の変化とコール酸レスキュー実験を合わせて 行う予定である。

α -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

―インクレチン産生と分泌制御機構の解明とその糖代 謝制御への展開―

近年ヒトでの糖代謝異常と活性型ビタミンD(1.25 (OH)₂D) 濃度を検討した複数のコホート研究報告 の中で、糖尿病や老化が進んだ状態では1.25(OH) ₂D量が減少していることや、加齢に伴って低下した1.25 (OH)₂D濃度と糖尿病の発症リスクが有意に相関す ることが示されている。これらの事実は、老化や糖尿病 の発症・進展に1,25(OH)₂Dが重要な役割を果たして おり、ビタミンD(VD)シグナルがインクレチンやインス リン分泌の制御、糖代謝に深く関わっていることを強く 示唆している。そこで、本研究では腸管L.K細胞、膵α 細胞においてVDシグナルがVDRなどの関連分子を介 してインクレチンの産生、分泌制御にどのように関与し ているかを解明し、糖代謝制御におけるVDシグナルの 新しい役割、機能を明らかにすることを目指した。VDシ グナルが過剰なモデルである α -Klotho ノックアウトを 用いて、小腸のGLP-1,GIP産生細胞数、GLP-1,GIP 合成能を解析、ついで糖負荷に対するGLP-1,GIPの 分泌等を解析、糖代謝制御におけるVDシグナルの新 しい役割、機能を示唆する結果をえた。これらの結果を

VDシグナルが遮断されたモデル、VD投与などを含め て詳細に解析することを計画しており、新しい機構が解 明されると期待される。

糖尿病モデルマウスを用いたβ細胞の 増殖誘導に関する研究

一膵臓β細胞の増殖とその制御因子、膵臓β細胞の幹 細胞からの分化と維持機構―

生活習慣病の一つである2型糖尿病の患者人口が急 増加し、深刻な問題となっている。そこで、本研究では 糖尿病の原因であるβ細胞の減少(インスリン不足)を 補うために、体内で残存する数少ないβ細胞を刺激して β細胞を増加させる、β細胞の供給源である幹細胞を 見つけ出し刺激することで増加させて血糖値を正常に 戻すという新しい発想を実現させることを目的としてい る。これまでの研究により、β細胞の幹細胞は膵管 ト皮 細胞に存在し、生後の成長期や成体で臓器に障害を受 けた場合、膵管上皮細胞からβ細胞が供給されること、 β細胞が枯渇した糖尿病モデルマウスにおいて性ステ ロイドホルモン量を変化させると、β細胞量が急激に増 加することを見出した。現在、糖尿病モデルマウスにお いてβ細胞の増殖を誘導する鍵となる分子やシグナル 経路を同定しつつあり、機能を解析する予定である。こ のβ細胞の増殖誘導機序は、これまで報告されている 血糖値の改善システムとは大きく異なることから、新た な知見がもたらされると期待している。

β -klotho ノックアウトマウスの 脂質代謝異常について

β-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。成体マウスの肝臓 において、 β -Klothoは小腸から分泌されるFGF15の シグナルを媒介することで、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し、胆汁酸合成 を負に制御する。我々は、これまでに肝臓のβ-Klotho が胆汁酸制御だけでなく、脂質恒常性の維持に必須で あることを報告してきた(Kobayashi et al., FASEB J 2016)。

β-klothoは胎生期には卵黄嚢にも発現を認める。 卵黄嚢は胎牛期特有の器官で、胎盤が完成するまで胎 児(胚)への栄養供給を担う。卵黄嚢のβ-klothoの機 能は明らかではないが、 β -klotho 欠損マウス胚は発育 抑制を呈することから、胚の発育に関わることが示唆さ れる。興味深いことに、 β -klotho 欠損マウス胚だけで なく、Fqf15欠損マウス胚も発育抑制を示す。以上の知 見から、胎生期において β -klothoとFqf15が協調して 胚の発育制御に関わる可能性が考えられる。

本研究では、胎生期においてB-KlothoとFGF15が 発現を制御している遺伝子(標的分子)を同定し、さら に標的分子の機能を起点として胚の発育制御に関わる 分子メカニズムの解明を目指す。出生時の低体重は、糖 尿病や脂質異常症などの代謝疾患リスクを高めること が知られているが、胎児の発育を制御するメカニズムに は不明な点が多い。本研究は、子宮内胎児発育遅延の みならず、代謝疾患に対する新しい予防戦略の立案に 寄与することが期待される。

 β -Klotho/FGF15の標的分子を同定することを目的 として、β-klotho 欠損マウスの卵黄嚢のRNAシーケ ンスを行い、コントロールと比較して有意な発現変動を 示す遺伝子のリストを作成した。この中から、栄養の供 給や代謝に関わる分子について定量PCR法でFaf15 欠損マウスの卵黄嚢における遺伝子発現を検討し、β -klotho 欠損マウスの卵黄嚢と発現の挙動が一致する 分子を標的分子候補として抽出した。ついで、標的分子 候補1と2について解析を行った。まず候補1について、 その制御下にある栄養素の過剰餌を妊娠マウスに与え、 胚や卵黄嚢の表現型を調べたが、有意な変化は観察さ れなかった。妊娠マウスに大量の栄養素を経口投与し て、急性応答についても検討したが、同様に差は見られ なかった。これらの結果から、候補分子1はβ-Klotho/ FGF15の直接の制御対象ではないことが示唆された。

一方、標的分子候補2が取込みに関わる栄養素につ いては、 β -klotho欠損マウスの胚において栄養素の代 謝経路に含まれる複数の遺伝子の発現が変動している ことが分かった。現在、Fqf15欠損マウスの胚についても、 表現型を確認中である。

肥満における視床下部セリンプロテアーゼ 阻害分子 SerpinA3の 病態生理的意義の解明

過栄養状態では中枢神経系におけるエネルギー代 謝調節機構が破綻し、肥満や糖尿病などの代謝異常を 発症する。インスリンやレプチンの感受性異常(抵抗性) は肥満症および糖尿病の中心的病態の一つとされ、抵 抗性の発症には細胞内シグナル分子、小胞体ストレス、 炎症性サイトカイン、グリオーシス等の関与が続々と報 告されているが、その分子的全容は未だ不明である。

我々は、視床下部におけるレプチンおよびインスリン 抵抗性の原因となりうる遺伝子の同定を目指して、高脂 肪食による肥満マウスと、遺伝性肥満ob/obマウス、高 脂肪食から標準食へ変更した減量マウスを用いて、視 床下部の網羅的遺伝子発現解析(RNA-seg)を実施し

た。その結果、遺伝子発現レベルが肥満度に強い相関 を示す、内在性プロテアーゼ阻害分子 SerpinA3 を同 定した。SerpinA3(別名、 α 1-アンチキモトリプシン) は、serine protease inhibitors(Serpin)ファミリーの 一種であり、肝臓に高発現し主に細胞外でキモトリプシ ン様セリンプロテアーゼを阻害するとされているが、エ ネルギー代謝におけるその生理的役割はほとんどわかっ ていない。Serpin類は一般に、炎症や免疫反応、腫瘍化、 血液凝固、痴呆、癌転移と関連することが知られている。 SerpinA3 に関しては、アルツハイマー病において"神経 炎症"に伴ったSerpinA3 の発現増加が老人班構成を 促し病態を悪化させることが報告されている。近年、肥 満病態においても"視床下部炎症(マイクログリアおよ びアストロサイトの活性化)"が重要であることが指摘さ れていることから(Thaler. JCI, 2012)、SerpinA3 が炎症反 応を媒介することでレプチンやインスリン抵抗性、肥満な どの肥満関連病態の発症に関与するものと想定した。

そこで我々はまず、SerpinA3が視床下部炎症を惹起 するのかマイクログリア細胞株(BV-2)を用いて検討し たところ、SerpinA3により炎症性サイトカインの遺伝子 発現が劇的に増加することを見出した。そこで次に、独 自のin vitro 視床下部器官培養系を用い、SerpinA3が 細胞内レプチン抵抗性を誘導するのか検討した結果、 SerpinA3により用量依存的にレプチンによるSTAT3リ ン酸化が減弱することを明らかにした。以上より、高脂肪 食による視床下部特異的なSerpinA3 の発現亢進が細 胞内レプチン抵抗性を誘導することを初めて明らかにし、 レプチン抵抗性の発症に関わる新たな分子を発見した。

次に我々は、免疫組織化学的手法を用いて視床下部 におけるSerpinA3発現領域の同定を進めた結果、視 床下部弓状核特異的にSerpinA3が発現を示すこと、 POMCニューロンと共局在を示すことを見出した。

現在、我々はPOMCニューロン特異的にSerpinA3 をノックアウトすることにより、高脂肪食摂取によるレプ チン抵抗性やインスリン抵抗性、肥満の発症を抑制でき るものと想定し、POMCニューロン特異的 SerpinA3 欠損マウスの作製とその表現型解析を進めている。

神経系疾患解析のための基盤研究

発生期の大脳皮質において、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

FBRI Annual Report 2017 31 30 FBRI Annual Report 2017

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(Neuron 2010, Development 2014)、 複数のエンドサイトーシス経路のうち、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 わることを報告した(Neuron 2010)。そこで本研究では、ク ラスリン非依存性のエンドサイトーシスの役割に着目し て研究を進めている。2016年度までに、クラスリン非依 存性エンドサイトーシスに関わる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こと から、2018年度の研究では、Caveolin-1の上流制御因 子について解析を行った。培養細胞を用いた多くの研究 から、Caveolin-1の細胞内動態はRab5によって制御 されていると考えられてきたが、我々のin vivoの研究に より、Rab5とCaveolin-1は、大脳皮質形成の異なる段 階を制御することが示されている。そこで、Rab5サブファ ミリーに着目し、Rab5ではなく、Rab21がCaveolin-1

と共局在することを見出した。Caveolin-1は糖脂質 であるGD3ガングリオシドと部分的に共局在したが、 Rab21はGD3陽性の膜ドメインの外でCaveolin-1と 共局在していた。さらに、Rab21のin vivo ノックダウン により、神経成熟の初期段階とその後の神経細胞移動 が抑制されたことから、Rab21もしくはCaveolin-1を 発現抑制した表現型は極めて似ていることが分かった。 さらに、Rab21の発現抑制により Caveolin-1のタンパ ク質量が減少すること、Rab21ノックダウンによる神経 成熟の異常は、同時にCaveolin-1を発現させることで レスキューされることも示し、Rab21が Caveolin-1の 機能的な上流制御因子であることが分かった。以上の 結果から、同じサブファミリーに属するRab5とRab21 が、細胞内および個体レベルで機能分担しており、それ ぞれ異なるエンドサイトーシス経路/発生段階を制御し ていることが明らかとなった。

研究業績リスト

論文

- Awano H. Matsumotoa M., Nagai M., Taku Shirakawa T., Maruyama N., Iijima K., Nabeshima Y., Matsuo M. Diagnostic and clinical significance of the titin fragment in urine of Duchenne muscular dystrophy patients. Clinica Chimica Acta; 476. 111–116 (2018)
- Yanagihashi Y., Segawa K., Maeda R., Nabeshima Y., Nagata S. Mouse macrophages show different requirements for phosphatidylserine receptor Tim4 in efferocytosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 114(33):8800-8805. (2017) doi: 10.1073/pnas.1705365114.
- 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
- 4. Shinohara Y, Endo Y, Abe C, Shiba I, Ishizuka M, Tanaka T, Yonemura Y, Ogura SI, Tominaga M, Yamada H, Uto Y. Development of a novel Schiff base derivative for enhancing the anticancer potential of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Photodiagnosis Photodyn Ther. 20:182-188. (2017).
- Aotani D, Ariyasu H, Shimazu-Kuwahara S, Shimizu Y, Nomura H, Murofushi Y, Kaneko K, Izumi R, Matsubara M, Kanda H, Noguchi M, Tanaka T, Kusakabe T, Miyazawa T, Nakao K. Development of ghrelin transgenic mice for elucidation of clinical implication of ghrelin. Endocr J. 2017;64:S31-S33. doi: 10.1507/endocrj.64.S31.
- 6. Shikanai M, Yuzaki M, *Kawauchi T. "Rab family small GTPases-mediated regulation of intracellular logistics in neural development" Histol. Histopathol. (in press)
- 7. Nishimura YV, Nabeshima YI, *Kawauchi T. "Morphological and molecular basis of cytoplasmic dilation and swelling in cortical migrating neurons" Brain Sci. (2017) Vol.7 (7) E87:1-12.
- 8. *Kawauchi T. "Tubulin isotype specificity in neuronal migration: Tuba8 can't fill in for Tuba1a" J. Cell Biol. (2017) Vol.216 (8) 2247-2249.

総説

[英文]

1. ishimura YV., Nabeshima Y., Kawauchi T. Morphological and molecular basis of cytoplasmic dilation and swelling in cortical migrating neurons. Brain Sci. 7(7). pii: E87. (2017) doi: 10.3390/brainsci7070087. Review.

[邦文

- 1. 安倍 千秋, 鍋島 陽一. クロトーの発見とその分子機能の解析を基盤とした恒常性維持機構の研究実験医学総説. 総力戦で挑む老化寿命研究.
- 2. 鍋島 陽一. 老化研究の道筋を示す旗印 Geroscience Initiative Japan の設立. 実験医学総説. 総力戦で挑む老化寿命研究.
- 3. 鍋島 陽一. 個体老化、細胞老化研究の最近の進歩. 特集/老化と糖尿病・代謝疾患. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 46(1)巻, 2018年 1月号, 53-60ページ
- 4. 鍋島 陽一、AMFD 老化研究推進・支援拠点が果たす役割。日本臨床、2018年6月増刊号、老年医学・老化研究の展望

学会発表等

- Chiaki Abe, Tomoko Hiroi, Yoshihiro Uto, Hiroshi Ogi, Kyoko Itoh, Yo-ichi Nabeshima. 6-methylsulfinylhexyl isothiocyanate ameliorate α-klotho-deficiency phenotypes resembling human aging-related syndromes. Keystone symposia Aging and Mechanisms of Aging-Related Disease. 2017/5/15-19. (Yokohama).
- Hiroyuki Awano, Masaaki Matsumoto, Masashi Nagai, Taku Shirakawa, Nobuhiro Maruyama, Kazumoto Iijima, Yoichi Nabeshima, Masafumi Matsuo Urinary titin reveals persistent proteolysis in Duchenne muscular dystrophy. World
 Muscle Society Conference 2017.
- 3. Kentaro Kaneko, Elizabeth L. Cordonier, Yukiko Fu, Yong Xu, Chen Liu, and Makoto Fukuda Small GTPase Rap1 in POMC neurons regulates leptin sensitivity and body weight under overnutrition Obesity Week 2017, 2017年11月.
- 4. 稲田 明理: 膵β細胞の分化・再生の基礎研究の現状と展望. 第47回日本栄養・食糧学会、日本農芸化学会北海道支部合同シンポジウム. 札幌. 2017年12月(シンポジウム: 招待講演).
- 5. 稲田 明理: 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. 第30回川島腎カンファレンス. 各務原, 2017年11月 (招待護達)
- 6. 稲田 明理: 骨格筋の糖取り込み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」H29年度生理学研究所研究会、岡崎、2017年9月.
- 7. 遠藤 良夫, 宇都 義浩, 小幡 徹, 安部 千秋, 小倉 俊一郎. シッフ塩基誘導体のアミノレブリン酸を用いるがん光線力学的療法に対する感受性増強作用. 第76回日本癌学会学術総会. 横浜, 2017年9月28~30日.
- 8. 遠藤 良夫, 宇都 義浩, 芝 一休, 篠原 侑成, 安部 千秋, 小幡 徹, 小倉 俊一郎, 米村 豊. アミノレブリン酸を用いるがん光線力学的 療法に対するシッフ塩基誘導体の感受性増強作用. 日本薬学会第138年回. 金沢, 2018年3月25日~28日. 第54回日本臨床分子医 学会、2017年4月.
- 9. 金子 賢太朗, Pingwen Xu, Elizabeth L. Cordonier, Amy Ng, Siyu S. Chen, Yong Xu, 田中 智洋, 中尾 一和, 福田 真. 肥満発症における視床下部低分子量GTPアーゼRap1経路の病態生理的意義の解明. 第14回GPCR研究会. 2017年5月.
- 10.金子 賢太朗, Pingwen Xu, Elizabeth L. Cordonier, Amy Ng, Siyu S. Chen, Yong Xu, 青谷 大介, 田中 智洋, 中尾 一和, 福田真. 肥満におけるGs-GPCRを介したRap1活性化経路の病因的意義. 第38回日本肥満学会. 2017年10月.
- 11.金子 賢太朗, Pingwen Xu, Elizabeth L. Cordonier, Yong Xu, 青谷 大介, 田中 智洋, 中尾 一和, 福田 真. 内因性消化管ホルモンー視床下部 GPCR Rao1経路によるレプチン感受性の制御.
- 12.金子 賢太朗、Pingwen Xu, Elizabeth L. Cordonier, Yong Xu, 青谷 大介, 田中 智洋, 中尾 一和, 福田 真. 消化管ホルモンによる 視床下部GPCR - Rap1経路を介したレプチン感受性モデュレート機構の発見、第44回日本神経内分泌学会学術集会、2017年10月.
- 13.川内 健史. "脳領域特異的な神経成熟の制御機構 ―膜動態を介した細胞接着の制御―". 第1回 これからの神経回路研究の会. 大阪大学, 2018年1月26~27日.
- 14.川内 健史. "細胞膜および細胞内の機能ドメインが神経細胞の移動と成熟を制御する機構"第4回 包括的神経グリア研究会. 熊本大学, 2018年1月6~7日.
- 15.川内 健史. "スクラップ&ビルドによるマウス大脳皮質の神経成熟および神経細胞移動の制御機構" 次世代脳 冬のシンポジウム. 一橋講堂 学術総合センター, 東京, 2017年12月20~22日.

招待講演

- 1. 鍋島 陽一. 健康長寿の実現を目指した老化研究の推進 愛媛大学セミナー. 松山, 2017年4月28日.
- 2. Yo-ichi Nabeshima alpha-Klotho in health and diseases. 2017 Tohoku Forum for Creativity Thematic Program "Aging Science: from Molecules to Society. 2017/5/10, Sendai.
- 3. 鍋島 陽一. Klothoによって紡がれた生命の糸を解きほぐす. 高い教養を涵養する特論. 千葉大学講演. 千葉大学, 2017年5月19日.
- 4. 鍋島 陽一. Klothoによって紡がれた生命の糸を解きほぐす. 東大分生研セミナー. 東大分生研, 2017年7月7日.
- 5. 鍋島 陽一. Klotho によって紡がれた生命の糸を解きほぐす. 第7回 Clinical & Basic Research Forum. 千葉, 2017年7月15日.
- 6. 鍋島 陽一. 老化モデルとしてのa-Klotho変異マウス. 第7回細胞再生医療研究会. 神戸, 2017年8月19日
- 7. 鍋島 陽一. 国立健康・栄養研究所の創立記念講演会. 東京, 2017年9月21日.
- 8. 鍋島 陽一. Klotho の発見を端緒とする老化・認知症研究の進展. 基礎老化学会2017 秋のシンボジウ. 「老化の多様性と加齢性疾患のメカニズム」. 京都, 2017年10月14日.
- 9. 鍋島 陽一. Klothoによって紡がれた生命の糸を解きほぐす. 大阪大学微生物学研究所学術講演会. 大阪大学, 2017年12月15日.
- 10.川内 健史. "脳内で神経細胞が正しく配置される仕組み" 大学院講義(兼 公開セミナー). 福井大学医学部, 2017年6月29日.
- 11.川内 健史. "複数のエンドサイトーシス経路による多段階の神経細胞移動および神経成熟の制御機構". シンポジウム: "形態形成における細胞および細胞内の再編成 一がん・発生・神経におけるその過程—"(オーガナイザー:川内 健史、武内 恒成). 第69回日本細胞生物学会大会、仙台国際センター. 宮城県仙台市, 2017年6月13~15日.

社会・国民への発信状況

- 1. 鍋島 陽一. 健康長寿社会の実現を目指して. シニア自然大学校講演. 大阪, 2017年6月11日.
- 2. 鍋島 陽一. シンポジウム開催. Al、ビッグデータの活用による健康長寿社会の実現. 神戸, 2017年7月24日. 参加者:100名
- 3. 鍋島 陽一. 新潟県立看護大学公開講演会. 上越市, 2017年10月27日. 参加者:200名
- 4. 鍋島 陽一. 世界健康フォーラム2017・京都. 「健康は先取りする時代」 一めざそう! ヘルシーエイジングー. 2017年11月22日. 参加表:700名

32 FBRI Annual Report 2017 FBRI Annual Report 2017

4 研究費の獲得状況

競争的資金

AMED (2017年度)

「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト 老化研究推進・支援拠点」

鍋島 陽一

● 科学研究費 新学術領域研究(2017年度)

「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 (2017年度)

「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

● AMED 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト (個体・臓器老化研究拠点 分担)

「α-クロトー変異マウスをモデルとした多彩な臓器老 化症状の発症要因の解明と制御方法開発への展開」 川内 健史

科学研究費 基盤研究(B) (2014~2017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

- 科学研究費 挑戦的萌芽研究 (2016~2018年度) 「膵臓β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 (2016~2017年度) 「膵島形態の維持機構の解明」 稲田 明理
- 科学研究費 挑戦的萌芽研究 (2016~2017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
- 科学研究費 若手研究(B) (2016~2018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

■ その他

● 武田科学振興財団 特定研究助成

「子供の発達原理の解明に基づく発達障害の理解と 治療介入に関する研究」

鍋島 陽一

▼ TAOヘルスライフファーマ株式会社 共同研究 (2016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 (2016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 (2016年12月更新~2017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 (2016~2017年度) 「癌の統合的医療のための生化学的研究」 鍋島 陽一

● 武田科学振興財団 医学系研究奨励<基礎>助成 (2016年11月~2019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

田辺三菱製薬株式会社 共同研究 (2016年9月~2018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」 稲田 明理

ノバルティスファーマ株式会社 研究助 (2016年7月)

「膵β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

武田科学振興財団 医学系研究奨励<基礎>助成 (2017年度~)

「栄養素シグナルによる視床下部の摂食調節ホルモン感受性変容機序の解明」 金子 賢太郎 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)

構成メンバー

氏名	役職
星 美奈子	上席研究員

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。 β アミロイド $(A\beta)$ 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 集合体「アミロスフェロイド(ASPD)」を単離した(JBC2009)。ASPDは約30個の $A\beta$ が集合し特異な立体構造を取っている。最近、申請者は、ASPDがこの特異的立体構造を介して、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 α 3サブユニット($NAK\alpha$ 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 α 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、ASPDが選択的にNAK α 3に結合する構造基盤を解明し、ASPD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]溶液および固体 NMR を NAK α 3結合に関わる ASPD 表面構造を決定する。 NAK α 1の X 線結晶構造解析より計算科学により NAK α 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 α3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 α 3の相互作用による細胞死シグナル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夕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] ①特定のアミノ酸残基に安定同位体標識を入れたAβを化学合成し、ASPDを調製する。 固体 NMR 解析により各アミノ酸残基が ASPD内部でどのような二次構造を取るかを明らかにする。

②大腸菌を用いて可溶性の高い安定同位体標識標的 $A\beta$ を大量に得てASPDを調製し、溶液 NMR解析を行う。 NAK α 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。

③ pig NAK α 3 (NAK α 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 α 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]①コムギ無細胞タンパク質合成技術によりリ

ポソーム上にNAK α 33、および特定したASPD相互作用部位に変異を入れたNAK α 3を発現させた系を構築する。

②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 α 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、

①阻害剤による薬理学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。

②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)の 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

各課題について以下のとおりの成果を得た。

[課題1]については、溶液および固体NMRにより、ASPDの立体構造の部分的解明に成功し、それぞれ論文に纏め報告した。驚いたことに、ASPDの内部でアミロイドβのそれぞれのアミノ酸残基はほぼ1通りのコンフォメーションを取っており、それがおよそ30個集合することで極めて規則的な構造を取っていることが明らかになった。また、アミロイドβのN末端と中央部分が組み合わさってASPD表面上に突起状の構造を作っており、その特異的な構造でターゲットと安定的に相互作用していることが解った。この相互作用の様式自体が過去に報告されていない新しい様式である可能性があり、今後分子レベルで構造解析を進めることとなった。

[課題2]については、NAK α 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の定量的評価系の構築に成功し、ファージディスプレイ法から得られたペプチドライブラリーの中から、ASPDによる神経細胞死を阻止できる最小単位のペプチドを同定することに成功した。さらに、製薬企業とパートナーシップを組むこと

で、ペプチドをさらに低分子化する試みを進めた。

[課題3] については、NAK α 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があることが解った。また、各種のカルシウムチャンネルの中で、ASPD による神経細胞死については N-type の voltage-gated calcium channel が関わることも明らかにした。

上記のとおり、予定していた計画を順調に進めることが出来ただけではなく、アルツハイマー病の新たな創薬ターゲットとしてNAKα3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。

■今後の方向性

我々も驚いたことに、我々の発表の半年後にパーキンソン病で、さらに半年後にALSにおいて、NAK α 3の失活による神経細胞死が病態と関わることが報告され、さらに、パーキンソン病の場合は、病因である α シヌクレインがNAK α 3に結合する部位は、ASPD結合部位と同一であることが明らかになった。即ち、NAK α 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、ASPDとNAK α 3の結合様式自体が過去に報告されたことがない新しい様式である可能性が高まり、今後、分子レベルでの解析が極めて重要となり、それを進めることとなった。

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、神経細胞においてNAK α 1の発現とNAK α 3の発現は明確に棲み分けていることが解り、NAK α 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、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。

研究業績リスト

論文

1. Proteasomal dysfunction accelerates amyloid- β to form secretable toxic Alzheimer's assemblies in trans-Golgi of excitatory neurons under review in iScience

■学会発表等

- Na*, K*-ATPase α3 is a Death Target of Alzheimer Amyloid-β Assembly. What Shall We Do Next towards A Better Understanding of Na*, K*-ATPase α3's Role in Health and Disease?, Hoshi, M., The 6th Symposium on ATP1A in Disease 2017, 2017/9/20-21, Tachikawa, Tokyo(招待講演)
- Na⁺, K⁺-ATPase α3 and Alzheimer's Disease, Minako HOSHI, The 15th International Conference on Na,K-ATPase and Related Transport ATPase, 2017/9/24-30, Otsu,Shiga (招待講演)
- 3. 丸くなると毒になる?(2017年10月14日)神戸医療産業都市一般公開 講演会(神戸)

講義

1. Na, K-ATPase α3 and Alzheimer's disease: The long road to a new medicine 京都大学の講義(創薬医学講座12月5日)

書籍

1. アルツハイマー病とナトリウムポンプ神経変性疾患に共通する新たな神経細胞死メカニズム 「アルツハイマー病発症メカニズムと新規診断法・創薬・治療開発」監修順天堂大学 教授 荒井 平伊、株式会社エヌ・ティー・エス (東京) (in press)

4 研究費の獲得状況

■競争的資金

●文部科学省科研費·基盤研究B (2017~2019年度)

「異常凝集体の細胞内形成と分泌によるアルツハイマー病神経細胞死の伝播」 代表:星美奈子

● 新潟大学脳研究所共同研究費補助金 (2017年度)

「神経変性疾患における NAK α3神経細胞の機能障害と細胞死機構の解明」 代表: 星 美奈子

1727 = 27373

先制・予防医療研究開発部

コホート研究チーム

構成メンバー

氏名	役職
岡村 智教	チームリーダー
西田 陽子	研究員
久保 佐智美	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	副リーダー 客員研究員
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

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, 以下、QOL)の向 上が新たなる課題として浮上している。生活の質を保つ 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、メンタルへ 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、2009年のパイロット調査を経て、 2010、2011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 民基本台帳など)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。

■研究資金およ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は下記[(4)研究費の獲得状 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)。

■進捗状況およびこれまでの成果

2010~2011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、4年目、6年目の追 跡調査への来所参加者は、それぞれ、1030名、989名、 947名であった。8年目の追跡調査への参加率80%以 上(離脱希望者を除く)を目標に2018年度からの調査 の準備を准めている。

2017年度は、2016年9月に開始した6年目の追跡調 査の後半にあたり、433名が参加した。5月の医薬品等 臨床研究審査委員会において、調査項目の追加と変更 が承認された。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。 2018年度からは、本研究の問診票が特定健診・特定保 健指導の全国のマニュアルに引用されており、厚生労働 行政へも貢献している。

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、2018年1月を以て二社と共同研究 契約を締結した。

■今後の方向性

2018年度以降は、8年目の追跡調査として来所およ び郵送による調査を継続するとともに、参加者への連 絡やホームページなど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 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。

厚生労働行政への貢献

[論文名]

厚生労働省健康局:標準的な健診・保指指導プログラム(2018年度版で神戸トライアルの問診票が引用された(特定健診・特定保健指導の 2018年度からの全国のマニュアル: 2018年2月16日公開)標準的な健診・保健指導プログラム【平成30年度版】 第2編別添 (2-93)。

これまでの成果より、論文概要:(2017年度)

[論文名] Association between impairment of salty taste recognition and masked hypertension based on home blood pressure in Japanese residents: the KOBE study

[著 者] 久保田 芳美 ほか

[掲載誌] Hypertension Research, in press. 2018.

[要 旨] 塩分の過剰摂取は、高血圧の確立した危険因子である。塩味の味覚は、日ごろの食事の塩分の摂り方を反映するとされている。 仮面高血圧とは、検査時血圧が正常域だが家庭で継続して測定すると高い場合を指し、脳卒中のリスクの高さが高血圧と同程度であっ たと先行研究で報告されている。私たちは検査時血圧が正常域(140/90mmHa未満)の健康な市民892名を対象に、塩分を含んだろ紙 を用いた塩味味覚検査と1週間の家庭血圧測定を行った。塩味を初めて感じたろ紙塩分濃度により、対象者を塩味味覚閾値0.6%、0.8%、 1.0%以上の群に分類した。家庭血圧は、朝晩5日以上測定できたデータを有効データとし、家庭血圧平均値135/85mmHg以上を仮面 高血圧と判断した。塩味味覚閾値0.6%の群を対照とした、同1.0%以上の群の仮面高血圧のリスクをもとめた場合、男性では有意な差 はみとめられなかったが、女性では2.98倍と有意に高かった。仮面高血圧の予防のために、薄味に親しむことが推奨されると考えられた。

FBRI Annual Report 2017 39 38 FBRI Annual Report 2017

論文

 Kubota Y, Higashiyama A, Sugiyama D, Nishida Y, Kubo S, Hirata T, Kadota A, Miyamatsu N, Wakabayashi I, Miyamoto Y, Okamura T. Association between impairment of salty taste recognition and masked hypertension based on home blood pressure in Japanese residents: the KOBE study. Hypertens Res. 2018 (in press)

学会発表等

研究業績リスト

- 1. 平田 匠、東山 綾、久保田 芳美、杉山 大典、桑原 和代、平田 あや、西田 陽子、久保 佐智美、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教 飲酒 と高分子量アディポネクチンの組み合わせとHDL-C・non-HDL-C との関連:神戸研究、第53 回日本循環器病予防学会学術集会、2017年6月(京都).
- 2. 久保 佐智美、東山 綾、久保田 芳美、杉山 大典、桑原 和代、西田 陽子、平田 匠、門田 文、辰巳 友佳子、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教、早朝及び就寝前高血圧と飲酒量との関連:神戸研究、第53 回日本循環器病予防学会学術集会、2017年6月(京都).
- 3. 西田 陽子、東山 綾、久保田 芳美、久保 佐智美、平田 匠、門田 文、辰巳 友佳子、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教、都市部住民における飲酒と高感度 CRP についての検討: 神戸研究. 第52回日本アルコール・アディクション医学会学術総会. 2017年9月(横浜).
- 4. 久保 佐智美、東山 綾、久保田 芳美、西田 陽子、平田 匠、門田 文、辰巳 友佳子、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教. 血清尿酸値および 飲酒習慣と腎機能との関連:神戸研究。第52回日本アルコール・アディクション医学会学術総会。2017年9月(横浜).
- 5. 呉代 華容、宮松 直美、東山 綾、久保 佐智美、西田 陽子、杉山 大典、二井 悠希、辰巳 友佳子、西川 智文、岡村 智教, 男女別、飲酒状 況が精神的健康状態に与える影響:神戸研究, 第52回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 2017年9月(横浜).
- 6. 二井 悠希、宮松 直美、東山 綾、久保 佐智美、西田 陽子、杉山 大典、呉代 華容、辰巳 友佳子、西川 智文、岡村 智教、能動喫煙・受動 喫煙が精神的健康状態に与える影響:神戸研究,第52回日本アルコール・アディクション医学会学術総会、2017年9月(横浜).
- 7. 西川 智文、宮松 直美、東山 綾、北条 雅人、西田 陽子、福田 俊一、一浦 嘉代子、久保 佐智美、岡村 智教、健常者と脳梗塞既往者の飲酒履歴の違い、第52回日本アルコール・アディクション医学会学術総会、2017年9月(横浜).
- 8. 平田 匠、東山 綾、杉山 大典、西田 陽子、久保 佐智美、門田 文、西川 智文、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教、飲酒者におけるフラッシング反応・飲酒量の組み合わせと HDL-Cの関連: 神戸研究、日本臨床疫学会第1回年次学術大会、2017年10月(東京).
- 9. 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、都市住民における Fatty liver index と耐糖能異常発症との関連: 神戸研究. 第76回日本公衆衛生学会総会. 2017年11月(鹿児島).
- 10.杉山 大典、辰巳 友佳子、西田 陽子、久保 佐智美、東山 綾、岡村 智教. 一般地域集団での認知機能障害に対するMoCAカットオフ値の検討:メタアナリシス,第76回日本公衆衛生学会総会,2017年11月(鹿児島).
- 11.田辺 杏由美、東山 綾、平田 匠、杉山 大典、桑原 和代、平田 あや、西田 陽子、久保 佐智美、久保田 芳美、門田 文、西川 智文、宮松 直 美、宮本 恵宏、岡村 智教、一般集団における内臓脂肪蓄積とシスタチン Cから推定した GFR の関連:神戸トライアル . 第76回日本公 衆衛生学会総会 . 2017年11月(鹿児島) 【優秀口演賞受賞】
- 12.久保 佐智美、東山 綾、杉山 大典、桑原 和代、久保田 芳美、西田 陽子、平田 匠、門田 文、辰巳 友佳子、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教 非CKD集団における加清尿酸値と腎機能との関連:神戸研究、第28回日本疫学会学術総会 2018年2月(福島)

4 研究費の獲得状況

競争的資金

- ■厚生労働科学研究 (2017~2019年度)
- 「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究」 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 若手研究(B) (2015~2017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) (2016~2018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) (2016~2018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立」

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) (2016~2018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 科学研究費補助金 基盤研究(B) (2016~2019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
- ●学術研究助成基金助成金 基盤研究(C) (2016~2018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
- ●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) (2017~2019年度) 「軽度認知機能障害と動脈硬化性疾患リスクファクターの関連:都市部住民における検討」 代表者:杉山 大典
- ●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) (2017~2020年度) 「都市部と非都市部におけるフレイルに関連する生活習慣の差に関する研究」 代表者:久保 佐智美

30

分子病態研究部

1 構成メンバー

氏名	役職
太田 明夫	部長
但馬 正樹	主任研究員
·····································	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
Ashoori Matindokht	研究生
王 冠宁	研究生

2 研究の内容・成果

炎症反応は、弱すぎれば感染性微生物、がん細胞の増殖に対して脆弱となるが、逆に強すぎた場合には各種炎症性疾患の危険性が上昇する。生体内の免疫反応の強さをコントロールすることができれば、免疫バランスを是正することによってこれらの疾患の治療に結びつけることができると考えられる。実際に、代表的な免疫抑制因子であるPD-1に対する抗体が免疫機能の亢進をもたらすことから、がんの治療に応用されて目覚しい効果を上げている。本プロジェクトはPD-1を人為的に活性化することによる自己免疫疾患などに有効な治

Anti-inflammatory

Weak ← Inflammation → strong

Infection Autoimmune diseases
Tumor Autoimmune diseases
Allergy

PD-1 blockade → Treatment of cancer
(Immune checkpoint blockade)

Anti-inflammatory treatment ← PD-1 stimulation

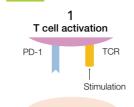
Figure 1. PD-1 as a target of immunotherapy. Blocking antibodies of PD-1 have been used in the clinical cancer immunotherapy. Agonistic antibody of PD-1 is expected to be effective to inflammatory diseases, but this concept is yet to be proven.

療法の開発を目標とし、PD-1の免疫抑制活性を誘導するアゴニスト抗体の探索、炎症性疾患動物モデルにおける有効性の実証法を検討している(図1)。

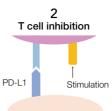
■生物活性を持つ抗 PD-1抗体の 検出システム

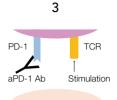
免疫抑制活性を持つ抗体を見出すためには、PD-1 蛋白への単なる結合ではなく、抗体添加によって誘導 される生物活性を検出する実験システムが必須である。 しかし、そのような実験システムは、PD-1とPD-L1の 相互作用をブロックして免疫活性を上昇させる抗体の スクリーニングシステムに比べても更に複雑である。そ れはPD-1の免疫抑制活性が誘導されるには、PD-L1 との結合と同時にT細胞の活性化シグナルが入ること が必要であるという、条件の複雑さに起因する。したがっ て、この実験系はまず十分なT細胞活性化能を持って いる必要性がある。次に、PD-L1の存在下で免疫抑制 が起こること、すなわちT細胞側のPD-1の機能が保持 されている必要がある。三番目として、発揮される免疫 抑制活性がPD-1依存的であることが重要である。例 えば、PD-L1による免疫抑制実験システムとしてプラス チック表面を利用する方法が文献などでよく見られるが、 この方法ではPD-1非依存的な見かけ上の免疫抑制が 起こりやすく、細かい調整が必要であるために安定した 再現性という点では難があることが判明している。

図2



PD-L1-induced immunosuppression (4).





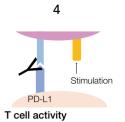


Figure 2. Establishment of the PD-1 assay system based on the interaction between T cells and PD-L1-expressing cells. T cell stimulation in the presence of PD-L1-expressing cells reduces T cell activities (1 and 2). Anti-PD-1 antibodies that can inhibit T cell activation even in the absence of PD-L1 are agonistic antibodies (3). In this system, blocking antibodies are also detectable by the reversal of

これらの三つの条件をうまく満たす実験系として、T細胞とPD-L1発現細胞との相互作用でPD-1の活性化が誘導されるシステムが適していることが見出された(図2)。T細胞が活性化刺激を受ける際にPD-L1発現細胞との相互作用が同時に起きていると、本来であれば活性化するはずのT細胞の免疫活性が抑制される。この現象が、今回の実験システムではうまく再現された。すなわち、PD-1を発現しているT細胞を刺激する際にPD-L1を発現する細胞を共存させると、PD-L1欠損細胞共存下での刺激に比べてT細胞の活性が大きく減少した。本実験システムでは十分なT細胞活性化が起きており、PD-1の免疫抑制活性が機能していることも明らかである。更にPD-L1による抑制作用がPD-1を発現しないT細胞では全く起こらないことから、これは非常にPD-1特異性の高い反応であると判断される。

この実験システムの中に抗PD-1抗体を添加することによって生物活性の発現が見られた。PD-L1発現細胞による免疫抑制はPD-1/PD-L1相互作用を阻害する抗体によって解除されるはずである(図2:panel 4)。実際にhuman PD-1に対するブロッキング抗体であることが知られているEH12.2H7を添加すると免疫活性が回復することから、この実験系を用いてブロッキング活性の検出が十分行えることが示された。反対に、免疫抑制活性を持つ抗PD-1抗体は免疫活性の減少を誘導するものとして検出されることになる(図2:panel 3)。以上より、抗PD-1抗体の生物活性に関するスクリーニング方法が確立されたと考えられる。

■ PD-1刺激の免疫細胞に対する影響

PD-1刺激によって免疫抑制が起きるが、この抑制活性がどのような特異性を持っているか、あまり明確にされていない。例えば、細胞サブセットごと、または同じ細胞種でも各種の機能ごとのPD-1刺激時の感受性の違いが有り得る。抗PD-1抗体を刺激しての

免疫抑制を誘導する場合、その特性に対する理解を深めておくことは有用である。T細胞の各種免疫活性がPD-1刺激の有無によってそれぞれどのような影響を受けるか検討するために、in vitroでPD-1活性を再構成する実験系を構築した(図3)。マイクロビーズを用いたこの実験系において、PD-L1の存在下においてT細胞の活性阻害が観察された。この抑制作用はPD-1もしくはPD-L1に対するプロッキング抗体によって逆転し、さらにPD-L1による抑制作用がPD-1を欠損するT細胞に対しては観察されなかったことからPD-1特異的な作用であると言える。今後、この実験系を用いて、T細胞抑制活性の検討が可能である。

■ PD-1 が決定的な役割を果たす炎症モデル

PD-1を欠損するマウスは自己免疫疾患に類似する 炎症を自然発症することが知られている。生体内で免 疫調節を行うメカニズムがいくつも存在するにも関わ らずPD-1のみの欠損が病態を誘導するのに十分であ

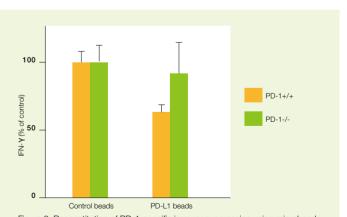


Figure 3. Reconstitution of PD-1-specific immunosuppression using microbeads with co-immobilized PD-L1-Fc and anti-CD3 and anti-CD28 mAbs (PD-L1 beads). Control beads were prepared with control-Fc protein instead of PD-L1-Fc. PD-L1 beads inhibit PD-1-expressing T cells (PD-1+/+), but not PD-1-deficient T cells (PD-1-/-). In addition, blocking antibodies to PD-L1 (10F.9G2, 1-111A) and PD-1 (J43, 29F.1A12) abolished the inhibitory effect of PD-L1 beads, confirming PD-1-specificity of the inhibition.

るという事実は、免疫調節におけるPD-1の重要性を示す証拠である。このようなPD-1の決定的な役割を考慮すると、免疫抑制を誘導する標的としてもPD-1は理にかなっていると考えられる。どのような病態に対してPD-1刺激による免疫抑制が著効を及ぼすか、PD-1に対する依存性が高い炎症モデルの検討を行った。その結果、多発性硬化症のマウス実験モデルである脳脊髄炎(Experimental Autoimmune

Encephalomyelitis; EAE) は、抗PD-L1抗体の投与によって早期の発症が誘導され、病態も悪化することが確認された。Graft-versus-host disease (GVHD) も同様に劇症化したが、急性肝炎の誘導における炎症の増強作用はあまり見られなかった。今後、PD-1依存性の高い動物モデルを用いて、抗PD-1アゴニスト抗体のin vivoでの抗炎症作用を検討することが可能である。

3 研究業績リスト

論文

- 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 292:1211-1217, 2017.
- Sethumadhavan, S., Silva, M., Philbrook, P., Nguyen, T., Hatfield, S.M., Ohta, A., and Sitkovsky, M.V. Hypoxia and hypoxia-inducible factor (HIF) downregulate antigen-presenting MHC class I molecules limiting tumor cell recognition by T cells. PLoS One 12:e0187314, 2017.

■学会発表等

- 1. Ohta, A., Madasu, M., Ohta, A., and Sitkovsky, M. Transient hypoxia persistently inhibits T cell activation. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. (Dec 2017)
- Tajima, M. and Strober, W. IL-10-producing Tr2 cells induced by mTOR/CEBP β signaling regulate hyphal C. albicans kidney infection. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. (Dec 2017)



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、2005年度に設置された。

2017年度は、地元中小企業・進出企業に対する事業化支援を中心に、以下の通り取り組みを進めた。

1 事業内容および実績

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などを対象に、「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」などの運営を通じて、薬事申請や医療機器開発などに関する相談、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。

医療機器等事業化促進プラットフォーム

相談類型	件数
具体的事業化相談	63 件

制度が開始した2013年7月以降、具体的事業化に向けた相談案件は累計106案件(継続案件は68件)となり、このうち2017年度までに17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	39 件	
薬事	31 件	159件
補助金	9件	159 17
その他	80 件	

医療機器サポートプラザ

相談類型	件数	計
薬事相談	26 件	65 件
その他相談	39 件	05 17

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	37 件

また、進出企業などによる医療機器など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7回開催し、合計239名の参加があった。

■ 第14回 医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー 兼 国際医療機器展示会共同出展企業募集説明会

日時 2017年4月7日(金) 13:00~16:00

場所 神戸臨床研究情報センター(TRI) 2階 第2、3研修室

参加人数 51名

プログラム

[講演1] 「米国ヘルスケア市場での仕事の仕方について」

International Life-Science Enterprises CEO Richard Joseph Show 氏

「講演2」 「アメリカの低侵襲医療機器の最新動向 SAGES 2017参加報告」

公益財団法人先端医療振興財団 クラスター推進センター

専門役 仲西 孝弘 氏

[プレゼンテーション]

「MEDICA2016及びMEDICAL FAIR ASIA2016の出展結果、及び2017年国際医療機器展示会共同出展企業募集について」

神戸市 医療産業都市部 誘致課

担当係長 中川 琢磨 氏



日時 2017年6月20日(火) 14:00~15:30 (16:00~ 個別案件相談会)

場所 国際医療開発センター(IMDA) 2階 研修室

参加人数 18名

プログラム

「研究・開発の成果物である発明を特許庁に出願するまでに実践すべきこと」 特許業務法人サンクレスト国際特許事務所 東毅氏

■第16回 医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー 「知的財産セミナー実践編」【Vol.2】

日時 2017年8月31日(木) 14:00~15:30 (16:00~ 個別案件相談会)

場所 国際医療開発センター(IMDA) 2階 研修室

参加人数 11名

プログラム

「出願から特許権成立までに実践すべきこと」

特許業務法人サンクレスト国際特許事務所 佐木 啓二 氏



■第17回 医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー「知的財産セミナー実践編」【Vol.3】

日時 2017年10月23日(月) 14:00~15:30 (16:00~個別案件相談会)

場所 国際医療開発センター(IMDA) 2階 研修室

参加人数 8名

プログラム

「成立した特許権の活用のためにすべきこと」 特許業務法人サンクレスト国際特許事務所 西野 卓嗣 氏



■ 第18回 医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー 「第5回PMDA戦略相談連携センター セミナー」として開催

日時 2018年2月13日(火) 13:30~16:10 (16:30~ 個別案件相談会)

場所 神戸臨床研究情報センター(TRI) 2階 第1研修室

参加人数 86名

プログラム

[講演1] 「医療機器レギュレーションのトピックス 一持続可能な

医療制度と我が国発の革新的医療機器の創造へ一」 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課

課長 中井 清人 氏

[講演2] 「単回使用医療機器の再製造について 一欧米及び日本の状況―」

国際医療福祉大学大学院 教授 武藤 正樹 氏

[講演3] 「単回使用医療機器の再製造について 一企業の視点から一」

日本ストライカー株式会社 薬事・臨床開発統括本部

シニアディレクター 伊藤 由美 氏

[講演4] 「PMDA関西支部の活用について」

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA) 関西支部 支部長 岸 達生 氏

■ 第19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 ~心臓カテーテル治療の最前線より~」

日時 2018年3月12日(月) 14:00~17:00

場所 神戸医療機器開発センター(MEDDEC)

参加人数 20名

プログラム

[講演] 「心臓カテーテルと医療機器開発」

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 国際医工情報センター 特任助教 岡山 慶太 氏

[実演] ①機器、手技体験の説明 ②参加者による手術手技体験

■ 第20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 2018年3月20日(火) 14:00~16:00

場所 神戸臨床研究情報センター(TRI) 2階 第1研修室

(16:15~16:45 個別案件相談会)

参加人数 45名

プログラム

[講演1] 「米国医療機器市場への参入とFDA規制」

株式会社グロービッツ ロサンゼルス本社 プロジェクトコーディネーター 宮尾 真梨子 氏

株式会社グロービッツ・ジャパン 東京事務所 所長 平良 未来 氏

[講演2] 「ゼロから学ぶISO 13485の概要」

一般財団法人日本品質保証機構 医療分野/営業担当 鈴木 康裕 氏





(2) 創薬・再生医療分野における支援

癌・免疫疾患やアルツハイマー病、再生医療など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など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などへ提案するとともに、共同研究契約の締結、進捗管理を行った。

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などを中心に議論する「神戸再生医療勉強会」を運営した。 2017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、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・企業のニーズ把握ための情報収集・調査活動(情報交換件数)

120件

■ 第22回再生医療の実用化に関するニーズ発表会

日時	2017年10月6日(金) 14:0	0~17:00	
場所	神戸臨床研究情報センター(TRI) 2階	第1研修室
参加人数	60夕		

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] 「閉鎖型回路を用いた新規SVF調製システムの開発」

株式会社カネカ 主任 刀禰 宏司 氏

[講演2] 「脂肪幹細胞を用いたバイDDSによる新しい難治性疾患治療法」

大阪医科大学研究支援センター

実験動物部門再生医療研究開発拠点 講師 伊井 正明 氏

[講演3] 「種々疾患に使用される間葉系幹細胞の細胞調整プロトコールの規格化」

医療法人大隈病院 副院長 産業技術総合研究所 名誉リサーチャー 大串 始 氏

「講演者との個別懇談会]

■ 第23回再生医療の実用化に関するニーズ発表会「細胞培養装置の展望について」

日時	2018年2月24日(金)	14:00~1	7:00	
場所	神戸臨床研究情報セン	ター(TRI)	2階	第1研修室
参加人数	109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] アークレイ株式会社 研究開発部 平野 邦生 氏

[講演2] 川崎重工業株式会社 技術開発本部 システム技術開発センター MDプロジェクト室 佐藤 理 氏

[講演3] 株式会社ジェイテックコーポレーション ライフサイエンス部 森田 健一 氏

[講演4] 株式会社日立製作所 研究開発グループ 基礎研究センター 武田 志津 氏

[講演5] パナソニック株式会社 生産技術本部 ロボティクス推進室 開発一課 戸島 亮 氏

「講演6] マイクロニクス株式会社 八木 良樹 氏

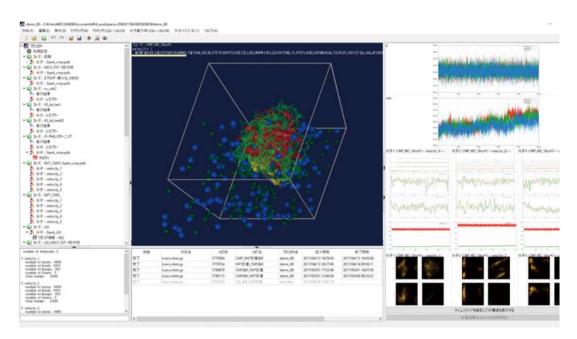
[講演7] 藤森工業株式会社 先端医療事業推進部 事業企画部 細胞加工技術開発課 都倉 知浩 氏

[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、2015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「 K^4 」の開発を行っている。2017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、フラグメント間相互作用エネルギー算出方法のひとつである「FMO法」の実装に取り組み、創薬アプリケーションの最新バージョン(Ver3.0)の開発を行った。

また、製薬企業や研究機関などが参画する KBDD ("K" supercomputer-based drug discovery project) コンソーシアムの協力を得て評価検証を行ったうえで、有償提供の開始に向けた体制構築を進めた。



創薬アプリケーション「K⁴」のインターフェース

(3) ヘルスケア分野における支援

休養・栄養・運動など市民生活に近い分野における製品・サービスの研究開発シーズの事業化に向けて、企業と研究者のマッチングや開発・改良に関するアドバイスなどの各種サポートを行った。また、製品・サービスの開発に際して広く市民の参画を促すため、「ヘルスケア開発市民サポーター制度」を運営し、アンケートやモニター調査に参加いただく「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」の開催を通じて市民の健康意識の向上を図るとともに、産学民協同による事業化支援のしくみを定着させた。

ヘルスケア分野における支援

相談案件	32 件
事業化支援案件	5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 (2018年3月31日現在)	1,703 名(累計)

■ 第4回ヘルスケア健康セミナー

「小中学生の健全な成長を助ける親になる!

~疲労に負けず生き活きとした子どもに育てるために~」

日時 2017年7月29日(土) 13:30~15:30

場所神戸新聞松方ホール

参加人数 152名

プログラム

[講演1] 「小中学生の学習意欲と脳を育むための疲労科学」

理化学研究所健康生き活き羅針盤リサーチコンプレックス 健康計測解析チーム チームリーダー 水野 敬 氏

「講演2] 「小中学生の成長と体験学習の大切さ」

神戸山手大学 現代社会学部 観光文化学科

教授 西村 典芳 氏



「元気高齢者を応援!認知症の予防と心の健康について」

日時 2018年2月10日(土) 13:30~15:30

参加人数 176名

場所 神戸臨床研究情報センター(TRI) 2階 第1研修室

プログラム

[講演1] 「健康寿命+10歳、フレイルを知り認知症を予防しよう」

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

教授 古和 久朋 氏

[講演2] 「認知症の方への接し方、住みやすい高齢化社会に向けて」

森ノ宮医療大学 保健医療学部 作業療法学科

教授 横井 賀津志 氏



(4)薬事に係る相談支援

「PMDA戦略相談連携センター」では、毎月第3水曜日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)関西支 部職員が来訪し、革新的医薬品・医療機器の実用化に向けて開発初期から必要な試験・治験に関する指導・助言など を行う「RS総合相談」を11件行った。

また、利用者がRS戦略相談・総合相談を円滑に利用できるよう、「相談支援アドバイス」を実施しており、2017 年度は40件の利用があった。さらに、PMDA戦略相談連携センターの機能・役割を広く周知するため「PMDA戦略 相談連携センター セミナー」を2回開催した。

■ 第4回 PMD A戦略相談連携センター セミナー

日時 2017年9月29日(金) 13:00~15:30 (16:00~17:30 個別案件相談会)

場所 神戸臨床研究情報センター(TRI) 2階 第1研修室

参加人数 74名

プログラム

[講演1] 「再生医療等製品の規制の概要と最近の動向」

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部 部長 近澤 和彦 氏

[講演2] 「再生医療等製品の開発とPMDAの活用」

JCRファーマ株式会社 信頼性保証本部 薬事部 薬事室

室長 河合 和幸 氏

[講演2] 「関西支部の紹介、関西支部での対面助言テレビ会議システムについて」

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 関西支部

支部長 岸 達生 氏

(P47「第18回 医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー」参照)

■第5回PMDA戦略相談連携センター セミナー

(5) 海外クラスターとの連携

神戸医療産業都市の国際化および共同研究事業の促進や新規事業・販路拡大の機会の創出などを目的として、米国・ サンディエゴ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など により、神戸医療産業都市の認知度の向上を図った。

2017年度は、米国・サンディエゴの支援機関「BIOCOM」とのMOU締結記念イベントとして、「Kobe / San Diego Science Day」をサンディエゴにて開催した。

また、日本貿易振興機構(JETRO)の地域間交流支援事業(RIT事業)において、ドイツ北部地域のバイオクラスター 「Life Science Nord(LSN)」との連携を進め、認知症予防法開発を目的としたFraunhofer EMBとの日独共同研究 の開始について合意したほか、ドイツおよび神戸でビジネス商談会を開催した。

その他、米国・サンディエゴで開催された「Bio International Convention 2017」、タイ・バンコクで開催された 「Medical Fair Thailand 2017」など海外の学会・展示会などに参加し、出展企業の商談をサポートしたほか、神戸医 療産業都市の紹介や情報収集などを行った。

国際展示会等

名称	開催期間	会場
Bio International Convention 2017	2017年6月19日~22日	アメリカ・サンディエゴ
Medical Fair Thailand 2017	2017年9月6日~9月8日	タイ・バンコク
BIO-Japan 2017	2017年10月11日~13日	パシフィコ横浜
MEDICA 2017	2017年11月13日~16日	ドイツ・デュッセルドルフ
BIOCOM GLOBAL LIFE SCIENCE PARTNERING Conference	2018年2月28日~3月1日	アメリカ・サンディエゴ
MD&M West展示会	2018年2月6日~2月8日	アメリカ・アナハイム

Bio International Convention 2017





Medical Fair Thailand 2017





FBRI Annual Report 2017 51 50 FBRI Annual Report 2017

(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な どの事業化支援を行った。

両施設では、企業間交流の促進と新規事業機会の創出を図るため、「MEDDEC・HI-DEC 交流会」「HI-DEC café」を開催したほか、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などについて広く情報発信を図 るため、広報誌「KOBE BI Me-Hi JOURNAL」を発行した。

■ 第26回 MEDDEC・HI-DEC 交流会

日時 2017年9月21日(木)16:00~19:00

場所 神戸臨床研究情報センター(TRI) 2階 第1研修室

参加人数 57名

プログラム

[講演] 「シート型脳波センサシステムの開発と社会実装」

大阪大学 栄誉教授/産業科学研究所 教授 関谷 毅氏

■ 第27回 MEDDEC·HI-DEC交流会

日時 2018年3月6日(火)15:00~18:35

場所 神戸臨床研究情報センター(TRI) 2階 第1研修室

参加人数 55名

プログラム

[講演1] 「科学技術の商業化~非専門家をまきこんだスタートアップのすすめ」

立命館大学 テクノロジー・マネジメント研究科

准教授 児玉 耕太 氏

[講演2] 「血管リモデリングの制御~アンチエイジングと腫瘍の制御~」

大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野

教授 髙倉 伸幸 氏

HI-DEC café

	日時	場所	参加人数
2017年	4月14日(金) 12:30~15:00	HI-DEC 応接室	16名
	5月19日(金)12:30~15:00	HI-DEC 多目的室	27名
	6月22日(木) 12:30~15:00	HI-DEC 多目的室	29名
	7月21日(金) 12:30~15:00	HI-DEC 多目的室	60名
	8月24日(木) 12:30~15:00	HI-DEC 多目的室	32名
	9月28日(木) 12:30~15:00	HI-DEC 多目的室	35名
	10月20日(金) 12:30~15:00	HI-DEC 多目的室	40名
	11月17日(金) 12:30~15:00	HI-DEC 多目的室	34名
	12月22日(金) 12:00~14:30	HI-DEC 多目的室	58名
2018年	1月19日(金) 12:30~15:00	HI-DEC 多目的室	28名
	2月16日(金)12:30~15:00	HI-DEC 多目的室	35名
	3月16日(金)12:30~15:00	HI-DEC 多目的室	44名
		/> ! ! + . ! //	

のべ参加者数 438名





KOBE BI Me-Hi JOURNAL Vol.20(2017年9月発行)





KOBE BI Me-Hi JOURNAL Vol.21 (2018年3月発行)

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、企業や学会など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。



トレーニング実施件数

学会トレーニング	43 件	脳神経血管内治療学会専門医試験 、 呼吸器外科サマースクール など
上記以外(企業主催等)	240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	75 件
MRI利用	71 件

研修室利用風景







FBRI Annual Report 2017 53 **52** FBRI Annual Report 2017

(7) その他事業化支援

①「2017-18 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および展示会など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2,000部、英語版1,000部)

②「先端技術データブック」の改訂・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84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)

③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などが入居する「産業支援ルーム」を運営した。

④メールマガジン「しまもよう」の配信

進出企業を対象に、神戸医療産業都市の関連情報をはじめ、セミナーや補助金の公募など進出企業にとって有用な情報、個々の進出企業の取り組みなどについて紹介するメールマガジンを45回発信した。

⑤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。



構成メンバー

	名			∠/L.Ret	
* '	_	Love E		役職	į.
川真田		センター長			
简 本	尚子	副センター長			
プロジェクトマネジ	メントグループ		CPC管理	里グループ	
氏名	~		氏		役職
肱岡 孝篤	プロジェクトマネ-	_ = :	川真田	伸	グループリーダー(兼務)
金子美枝	担当		近藤	恵子	マネージャー
本田貴史	担当		為広	隆	サブマネージャー
南奈永子	担当		狩森 2	かえで	技術員
生田美幸	担当		篠田	憲明	技術員
松本英男	担当		岸本	尚子	技術員(派遣)
西濱利之	担当(出向)				
黒上 義文	担当(非常勤)		研究・細胞	包評価グル	ープ
甲矢 純子	担当(非常勤)		川真田	申	グループリーダー(兼務)
仲 直子	担当(派遣)		(共同研究	ぞ・前臨床記	式験チーム)
	3 (///\2)		田村	尚	技術員
CMOグループ			山本	貴子	技術員
橋本 尚子	グループリーダー((兼務)	竹中:	ちえみ	技術員
笹尾 真理	製造チーム・チー		日根	翼	技術員
筒井 要	製造チーム サブ		村上	絵津	技術員
尾崎 華奈子	技術員			真緒	技術員
竹元 悦三子	技術員			美穂	技術員(派遣)
村上 真史	技術員		西田	梓	技術員(派遣)
高村 佳奈恵	技術員(非常勤)			伸之	技術員(派遣)
三輪 輝彦	技術員(派遣)			五サービス	
栗田 一輝	技術員(派遣)		2013	真之	チームリーダー
若松 直子	技術員(派遣)			美有紀	技術員
定岡 香菜	技術員(派遣)			好美	技術員
小金丸 泉	QCチーム チーム	ュリーダー		ス検査チー	·,
黒木 利知	技術員		澤田	千鶴	技術員(非常勤)
松島 健太郎	技術員				
眞鍋 智恵子	技術員				
木原 真央	技術員				
上田 知永	技術員(非常勤)				
山崎 籍子	技術員				
仲野 司	技術員				
下村 由希	技術員				
安堵城 悟	技術員				
中塚 香織	技術員				
中田 緑	技術員				
清水 洋志	技術員(派遣)				
若林 敦也	技術員				

2 センターの活動理念

1. 活動理念

細胞療法研究開発センターは、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。当機構の他のセンターと連携しながら、細胞治療技術の提供・支援で医療福祉の拡充と医療産業の育成に貢献することを目指す。

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、細胞製造施設(以下、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 事業内容および研究内容と実績

1. 再生医療等製品の受託製造(CMO)

PIC/S(医薬品査察協定・医薬品査察協同スキーム)GMP(医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準)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など、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 実施企業と共同で医薬品医療機器総合機構(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神戸都市振興サービス株式会社から受注
- ·先端医療センター(IBRI)4階 CPC 401、404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

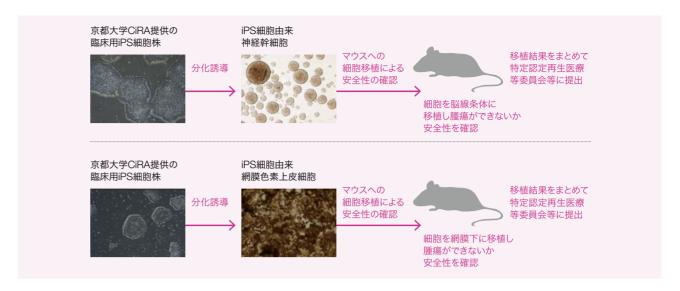
3. 臨床試験実施に向けた研究基盤整備事業の受託 (AMED からの委託事業4件)

(1) iPS細胞など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、京都大学iPS細胞研究所(以下、京都大学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、京都大学 CiRA 提供の iPS 細胞を出発材料にした分化細胞の細胞規格、京都大学 CiRA 提供の iPS 細胞の細胞規格について検討し、福井班に代わる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 理化学研究所 多細胞システム形成研究センター(以下理研 CDB)分担研究)

理研 CDB と共同で、京都大学 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。

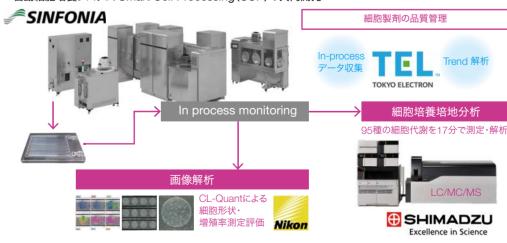
(4) 有害事象発生時の科学的な細胞検証を通じて細胞治療の安全性向上を目指す臨床用細胞保管・検査拠点の構築(研究責任者)

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。細胞療法研究開発センターは、細胞保管事業の6保管拠点(国立成育センター、東京女子医科大学、京都大学、大阪大学、神戸医療産業都市推進機構、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システム 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。

自動細胞培養システム Smart Cell Processing (SCP)の共同開発



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 CPC 13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)

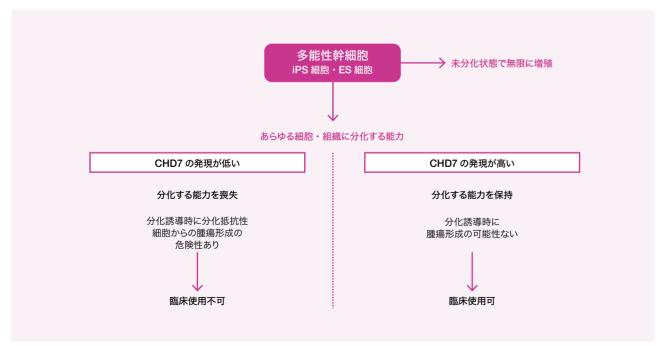
テーマ: 多能性幹細胞の規格と分化の研究

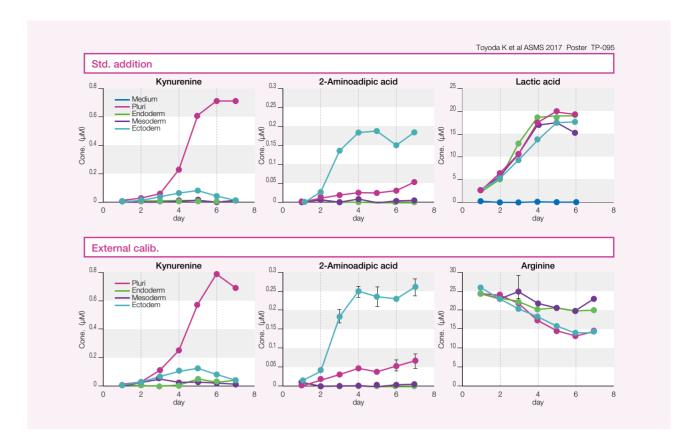
(1) 多能性幹細胞の分化能調節因子の研究

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、解析 の結果helicase機能をもつepigenetic remodeler chromatin helicase DNA binding domain 7 (CHD7)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。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と考えている。

(2) 多能性幹細胞の未分化状態、初期分化状態の培養培地中の代謝物 maker 解析

多能性幹細胞の分化状態を real time で monitor するための細胞培地中の代謝物 metabolite を LC-MS/MS で解析した。その結果未分化状態では Tryptophan代謝物のKynurenine が、分化が始まるとKynurenine catabolism-lysin代謝回路の代謝物 2-Aminoadiic acidの培地中に蓄積が見られるので、それを BioMarker として多能性細胞の培養状態を monitor できることが分かった。これらの maker を 指標にすることで、多能性幹細胞の自動培養装置の 開発が進むことを期待している。





研究業績リスト

■論文

- Differentiation potential of Pluripotent Stem Cells correlates to the level of CHD7
 Takako Yamamoto, Chiemi Takenaka, Yasuhiro Ohshima, Yusuke Yoda, Kenichi Kagawa, Shin Kawamata, Scientific Reports 2018 Jan 10;8(1):241.
- A defined culture method enabling the establishment of ring sideroblasts from Induced pluripotent cells of X-linked sideroblastic anemia. Shunsuke Hatta, Tohru Fujiwara, Takako Yamamoto, Kei Saito, Mayumi Kamata, Yoshiko Tamai, Shin Kawamata and Hideo Harigae Hematologica 2018 Jan in press
- Identification of a Gene Encoding Slow Skeletal Muscle Troponin T as a Novel Marker for Immortalization of Retinal Pigment Epithelial Cells. Takuya Kuroda, Satoshi Yasuda, Hiroyuki Nakashima, Nozomi Takada, Satoko Matsuyama, Shinji Kusakawa, Akihiro Umezawa, Akifumi Matsuyama, Shin Kawamata, and Yoji Sato, Scientific Reports 2017 Aug 15;7(1):8163. doi: 10.1038/s41598-017-08014-w
- 4. Report of the International Stem Cell Banking Initiative Workshop Activity: Current Hurdles and Progress in Seedstock Banking of Human Pluripotent Stem Cells. Jung-Hyun Kim, Andreas Kurtz, Bao-Zhu Yuan, Fanyi Zeng, Geoff Lomax, Jeanne F. Loring, Jeremy Crook, Ji Hyeon Ju, Laura Clarke, Maneesha S. Inamdar, Martin Pera, Meri Firp, Michael Sheldon, Nafees Rahman, Orla O'Shea, Patricia Pranke, Qi Zhou, Rosario Isasi, Ruttachuk Rungsiwiwut, Shin Kawamata, Steve Oh, Tennielle Ludwig, Tohru Masui, Tom Novak, Tsuneo Takahashi, Wataru Fujibuchi, Soo Kyung Koo, Glyn N Stacey. Stem Cell Translational Medicine 12:290 2018

■学会発表等

講演

- Human genetic conference Africa, Stem Cell Therapy Symposium 2017/12/8 Cairo Egypt Gene abnormality and correlated phenotype in mouse transplantation study
- 2. Global alliance of iPSC Therapy 2017/10/12 Annual Session at Sheffield Recommended QC test set for iPSC/ESC.
- 3. QC Control for iPSC Bank and iPSC-derived Products, International Stem Cell Banking Initiative/Global Alliance for iPSC Therapy Joint Meeting, June 18, 2017, Boston, USA.

ポスター

1. 2017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、東京、品川KT. 2017年9月2日.

ブース出展

- 1. ISSCR Boston Meeting. Smart cell Processing. 2017/6/15-18.
- 2. Cell Therapy and cell manufacturing in Asia. Smart Cell Processing. 2018/2/28-3/2.
- 3. 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,横浜 2017年3月21日~23日.

■ 産業財産権(特許等の出願・取得状況)

- 1. EP 14773935.3およびUS 14/780324「細胞の選別方法」登録査定
- 2. 特願2017-120024および特願2017-237420「多能性幹細胞の分化能の予測方法およびそのための試薬」出願中

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



構成メンバー

氏	名		役職
郷	正博	室長	
金尾	純江	技術員	
大段	友実	技術員	
大山	亞美	技術員	
佐藤	綾香	技術員	
青木 智	曾佳子	技術員	
明前	信子	技術員	
野田	裕美	技術員	

氏名	役職
塩田 典子	技術員(派遣)
三木 満里奈	技術員(派遣)
寺本 真一	技術員(派遣)
赤坂 祥樹	技術員(派遣)
川脇 真理子	技術員(派遣)
光定 雄介	技術員(民間)

事業内容および実績

再生医療製品開発室は、主として、軟骨再生医療製品 (IK-01)と角膜再生医療製品 (TR9)の開発を、橋渡し推進プロジェクトなどの国事業と企業との共同開発により、主体的に推進してきた。現在、承認申請予定企業と共同開発を進めている。軟骨再生製品は神戸大学医学部附属病院と共同で医師主導治験実施済みであり、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実施済みであり、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、2018年度中に治験を開始できる見込みである。以下に両プロジェクトの2017年度における業務実績をまとめた。以下に両製品の外観写真を示した。





写真左: 軟骨再生医療製品(IK-01: コラーゲンゲル) 写真右: 角膜再生医療製品(TR9: 上皮細胞シート)

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4F細胞 製造施設(CPC)において、再生医療製品開発室が治 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)の製造を先端医療センター CPCで行うことである。その内容については、昨年度(2016年度)、先端医療センター CPCで製造したコラーゲン-MSの安全性と性能に関する評価結果に関して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)と再生医療等製品品質相談(再P32)を実施し、基本合意に達した(2016年7月)。

また、品質試験検査の方法と内容を変更した後、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。さらに、IK-01接着剤としての自家調製コラーゲン糊の安全性および性能についての検討を行っ

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)を実施し、その結果、 PMDAと合意に達することができた。すなわち、治験実 施可能であることの了解が得られた。

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、ドイツの非臨床試験実施施設においてウイルスクリアランス試験(ウイルス不活化パリデーション)を実施したが、その結果について、最終報告書作成に協力した。さらに、ウイルス否定試験についてもドイツ検査会社と協議し、試験パリデーションを実施した。その結果に基づいて、ロット試験を実施中である。

さらに、IK-01最終製品の保管安定性評価を進め、保 管温度条件の変更と有効期間の設定を行った。また、製 造・品質・衛生管理体制と各種文書の整備を実施した。

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

現在計画中の医師主導治験においては、先進医療 Bで特定細胞加工物TR9を製造した先端医療センター5FCPCにおいて、再生医療製品開発室が治験製品を製造する予定である。そのため、治験薬GMPに 対応することを目的として、製造・品質管理工程のグレードアップを進めた。また、製造・品質・衛生管理体制と各種文書の整備を実施した。

3 事業実績

■PMDA相談

軟骨(IK-01)

●再生医療等製品品質相談(追加相談)対面助言(再 P54) (2017年5月24日) (企業治験実施に向けた自己軟骨細胞加工製品 IK-01の品質相談:品質試験変更、プロセスバリデーション、 コラーゲン-MS 糊について)

■ 産業財産権(特許等の出願・取得状況)

1. PCT/JP2017/44825「医療用接着剤」出願中

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」(2017年、2015~2019年)
- ●羊膜を基質として用いる口腔粘膜上皮シートに関する共同開発契約」(2017年、2016~2018年)
- ●細胞不含コラーゲンマトリックスに関する共同開発」(2017年、2014~2017年)
- ●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」(2017年、2013~2017年)
- ●毛髪再生に関する再生医療等製品開発の支援」(2017年、2017~2018年)

研究内容および業績

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」(2013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(24例製造、 22例移植)。2017年3月に登録および特定細胞加工物 製造終了後、本年度(2017年度)は出荷後品質試験と 特性解析を継続して実施した。現在までの治療結果は 良好であり、経過観察も終了した。

先進医療 B終了後、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進めている。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ことが必要であった。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実施した。2017年度は、17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および安定性 評価などを実施し、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た。

本研究の結果、原材料(培地と酵素など)、製造(羊膜調製方法など)、品質管理工程(シート評価方法など)の変更を終了し、全工程をほぼ最終化した。また、治験開始前に必要な非臨床安全性試験(GLP準拠)について、非臨床試験実施企業と協議を重ねて実施内容を決定し、全身毒性試験、刺激性試験などを実施・終了した。また、新規輸送システムを利用した最終製品の安定性評価(含輸送シミュレーション)を実施した。

その結果に基づいて、PMDA戦略相談(品質&安全性)対面助言2回目を、原材料・製造・品質と非臨床安全性試験の2つに分けて実施した(1回目は2016年1月実施)。その結果、治験実施可能であることの了解が得られたため(2018年3月)、本研究の目的を達成することができた。ただし、今後の製品化に向けて、製造・品質をより安定化させることを目的とした培地変更の評価を実施中である。

また並行して、口腔粘膜上皮シートの主要原料である羊膜の臨床開発を目的とした基礎研究を開始した。 2017年度は、主に羊膜の感染性検査方法の検討と非 臨床安全性試験(埋植試験)を実施した。

研究業績

■ PMDA相談

角膜(TR9)

- ●再生医療等製品戦略相談事前面談 (2017年12月13日)
- ●再生医療等製品戦略相談対面助言(再戦確 P20-2) (2018年3月6日) (羊膜を基質として用いる口腔粘膜上皮シートの原材料、製造・品質について)
- ●再生医療等製品戦略相談対面助言(再戦確 P20-3) (2018年3月6日) (羊膜を基質として用いる口腔粘膜上皮シートの非臨床安全性試験について)

■臨床研究

●口腔粘膜上皮シートの製造バリデーションと品質特性データの取得 (2016年~2019年) (京都府立医大との共同研究)

7 研究費の獲得状況

■競争的資金

● AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム (2017年、2017~2019年) 「難治性眼表面疾患に対する培養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)

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(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公益財団法人神戸国際医療交流財団により建設・整備され、2011年5月24日にオープンした医療機器の共同研究開発と事業化支援の施設である。

しかし、当時の経済情勢などから事業の継続が困難となり、2012年1月25日に神戸国際医療交流財団より当機構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、神戸市が当機構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、2012年6月18日に事業譲渡を受けた。



1 事業の概要

1. 国際医療開発センター(IMDA)事業計画

IMDA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、当機構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などの開発、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、以下の5つの事業から成り立っている。

- ①医工連携による革新的な医療機器の研究開発の推進 ②再生医療を医療として定着させるための機器の開発
- ③先制医療の確立に向けた関連する診断・検査機器な どの開発
- ④ 創薬の支援機器およびソフトウェアの開発
- ⑤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および参入への支援体制の整備

2. 入居の促進

当機構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。2012年度末における医療機器サポートプラザの移転に続き、2013年6月には当機構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を担うことになった。 2014年2月には、「ポートアイランド健康開発クリニック」が開設されたものの同年には撤退することになった。その後は入居率の低迷が続いたが、これらの状況を踏まえ、入居率の早期の回復を図るため神戸市との連携を更に強めて、積極的に企業誘致に努めており、2017年度末時点の入居率は90.2%(2017年度平均入居率94.4%)に回復した。

3. 入居者への支援 ~入居者交流会の実施~

入居企業相互の交流を促進するため、一環として、入居企業交流会を実施しており、2017年度は通算6回目となる交流会を下記のとおり開催し、入居企業より18名の参加があった。

■2017年度 IMDA 入居企業交流会

日時 2018年3月8日(水) 16:00 ~18:30

場所 国際医療開発センター(IMDA) 2階 研修室

プログラム

[講 演] 「神戸大学医学部附属病院における医療機器開発の取組みについて」 神戸大学医学部附属病院 臨床推進研究センターTR・RS部門 特命准教授/部門長 保多 隆裕 氏

[入居企業による事業紹介]

- ① 特定非営利活動法人ニューイング 理事長 土井 規子 氏
- ② 株式会社水田製作所 事務取締役 兼 事業開発部長 水田 太郎 氏

[意見交換会]



主な広報活動

ウェブサイトやメールマガジン、パンフレットなどの媒体を活用して情報発信を行った。また、イベントの開催、メディアへの情報提供、さらには市民見学会や視察の受け入れなど、様々な形で広報活動を実施した。

これらの活動に加え、当機構が2018年4月より発展的に改組し、新たな法人名称を「神戸医療産業都市推進機構」とすることを踏まえ、神戸医療産業都市および当機構の取り組みを国内外にアピールするため、ウェブサイトおよびパンフレットの刷新を行った。

1 神戸医療産業都市の情報発信

神戸医療産業都市および当機構の活動内容や開催されるイベントなどの情報発信を行った。

●神戸医療産業都市関連ウェブサイトの運営

これまで複数存在していた神戸医療産業都市関連のウェブサイトを神戸医療産業都市の中核的支援機関となる当機構のウェブサイトに一元化し、新サイトの開設準備を行った。 (2018年4月1日開設)

●神戸医療産業都市メールマガジンの配信(定期号:12報)

神戸医療産業都市の取り組みに関するより幅広い情報を提供するため、当機構と神戸市のメールマガジンを統合・刷新し、より充実した内容の配信を行った。

●神戸医療産業都市推進機構パンフレット

新たな推進体制による研究事業などの開始や神戸医療産業都市の取り組みをPRするため、パンフレットの改訂を行った。(2018年4月改訂)パンフレットを作成・配布した。



神戸医療産業都市推進機構ウェブサイト

https://www.fbri-kobe.org/





神戸医療産業都市推進機構ウェブサイト トップページ

2 プレスリリース

市民向け医療シンポジウム 神戸医療産業都市20 周年・臨床研究情報センター(TRI) 設立15周年プレイベント「神戸から、未来へ。100歳まで現役で生きる!」の開催	2017年8月21日
先端医療センター病院の中央市民病院への統合及び中央市民病院南館の運用開始について	2017年10月30日
(公財)先端医療振興財団、iPS 細胞やES 細胞の分化能を決定する因子を同定、 未分化細胞由来の奇形腫発生のない安全な細胞治療法の確立を可能に	2018年1月11日
(公財)神戸医療産業都市推進機構の発足について	2018年3月8日
(公財)神戸医療産業都市推進機構発足式の開催と新たな事業化支援拠点 「KBICリエゾンオフィス」の開設について	2018年3月26日

イベント

1. 市民向け医療シンポジウム

神戸医療産業都市20周年&臨床研究情報センター(TRI)設立15周年プレイベント「神戸から、未来へ。100歳まで現役で生きる!」

阪神・淡路大震災の復興事業として始まった「神戸医療産業都市構想」の取り組み開始から20周年、神戸医療産業都市の中核施設である臨床研究情報センター(TRI)の設立15周年を記念するプレイベントとして、TRIが支援してきた再生医療の研究成果を紹介する市民向けシンポジウムを開催した。

日時 2017年10月7日(土) 13:30~16:00

場所 神戸ポートピアホテル ポートピアホール

主催 先端医療振興財団

参加者数 約900名



2. 神戸医療産業都市 京コンピュータ 一般公開

神戸医療産業都市の各施設と共同で行っている一般公開の中で、 機構の活動を紹介した。

日時 2017年10月14日(土) 10:00~16:30

来場者数 延べ約14,200名(全体)

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

講演会

「神戸から"新しい医療"を目指して」

日時 2017年10月14日(土) 13:00~16:00

会場 神戸臨床研究情報センター(TRI) 2階 第1研修室

主催 先端医療振興財団、理化学研究所、神戸市

来場者数 延べ約1,000名



講演の様子

