



公益財団法人 神戸医療産業都市推進機構

〒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:078-306-1700 Fax:078-306-1708



FBRIホームページはこちら  
<https://www.fbri-kobe.org>



公益財団法人

神戸医療産業都市推進機構



公益財団法人先端医療振興財団は2018年4月1日に発展的に改組し、新たな法人名称を「公益財団法人神戸医療産業都市推進機構」として、神戸医療産業都市における研究開発およびクラスターの連携・融合機能などを強化する新たな推進体制を発足いたしました。

神戸医療産業都市推進機構は、神戸医療産業都市を推進するための中核的支援機関として2000年3月に神戸市・兵庫県の出捐で設立されました。

当機構は、産官学医の連携・融合を促進する総合調整機能を担うとともに、先端医療の実現に資する研究開発および臨床応用の支援、次世代の医療システムの構築を通じて、革新的医療技術の創出と医療関連産業の集積形成に寄与することで、神戸経済の活性化や市民の福祉の向上、さらに国際社会へ貢献することを基本的なミッションとしています。

※神戸医療産業都市は、阪神・淡路大震災で大きな被害を受けた神戸の経済を立て直すことと、震災でいのちの大切さを改めて知った神戸が「未来のいのち」を守る場所となることを目指して1998年に始まりました。

※FBRIのロゴは、公益財団法人 神戸医療産業都市推進機構の商標です。

年次報告書 Annual Report 2018

# CONTENTS

	02	理事長挨拶
03	■	機構について
	04	概要
	05	沿革
	07	組織図
	08	職員数
	09	役員
	10	財務諸表
	12	実績・報告
13	■	先端医療研究センター
	14	1 免疫機構研究部
	17	2 老化機構研究部
	23	3 神経変性疾患研究部
	26	4 脳循環代謝研究部
29	■	細胞療法研究開発センター
39	■	クラスター推進センター
59	■	再生医療製品開発室
		別冊
		医療イノベーション推進センター

## 理事長挨拶

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20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、神戸臨床研究情報センターをはじめ、さまざまな研究開発基盤を順次整備し、我が国を代表するバイオメディカルクラスターの成長に寄与してきました。

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、高度専門医療機関や350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。

これらの状況の中で、2018年度は、先端医療振興財団から「公益財団法人神戸医療産業都市推進機構」へ発展改組し、神戸医療産業都市20周年を記念した「神戸医療産業都市20周年記念 神戸国際創薬シンポジウム」をはじめ各種記念事業を開催しました。また当機構の第4期経営計画の1年目として先端医療研究センターでは、免疫、老化、再生医療を中心とした健康長寿社会を目指す新たな医療シーズの創出を、医療イノベーション推進センターでは、疾病征圧・健康寿命延伸を目指した新たな医療シーズの早期実用化支援を、細胞療法研究開発センターでは、次世代細胞培養システムの開発等を通じた細胞治療の実用化に資する世界基準の細胞製造技術開発を、クラスター推進センターでは、集積する企業・団体間のイノベーション創出や事業化支援を行うなど各センターでさまざまな取り組みを進めてまいりました。

今後もこれまで以上に革新的医療技術の早期実現やイノベーション創出に向けた異分野・異業種の連携・融合を図る取り組みを進めるとともに、神戸医療産業都市において多くの人や情報、様々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

HONJO Tasuku



公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

## Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe

機構について



## 概要

名称	公益財団法人神戸医療産業都市推進機構
住所	〒650-0047 神戸市中央区港島南町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	12億3,789万円 (2018年度末)

## 出捐団体

神戸市	株式会社神戸製鋼所	東京海上日動火災保険株式会社
兵庫県	第一三共株式会社	ニッセイ同和損害保険株式会社
公益財団法人兵庫県健康財団	GEヘルスケア・ジャパン株式会社	双日株式会社
公益財団法人ひょうご科学技術協会	JFEスチール株式会社	日本イーライリリー株式会社
神戸商工会議所	塩野義製薬株式会社	株式会社日立製作所
アステラス製薬株式会社	シスメックス株式会社	パナソニック株式会社
大阪ガス株式会社	株式会社島津製作所	株式会社三井住友銀行
オリックス株式会社	シーメンスヘルスケア株式会社	三井物産株式会社
オリンパス株式会社	新日本製鐵株式会社	三菱重工業株式会社
川崎重工業株式会社	住友重機械工業株式会社	三菱商事株式会社
関西電力株式会社	株式会社ダイエー	三菱電機株式会社
クイントailsトランスナショナル・ジャパン株式会社	武田薬品工業株式会社	株式会社みなと銀行

## 事業内容 (2018年度)

### 先端医療研究センター

健康長寿社会に向けた新しい医療シーズの創出を目指しています。

健康長寿社会を実現するため、人間の免疫力を適切にコントロールすることで様々な疾患の治療法の開発に貢献するとともに、老化の仕組みを解明することで健康長寿の延伸を目指すなど、新しい医療技術の開発に向けた研究活動に取り組んでいます。また、新たな研究領域として、造血幹細胞研究や造血器腫瘍に関する研究に取り組むため、血液・腫瘍研究部を立ち上げました(2018年10月)。

### 医療イノベーション推進センター

健康で幸福な100歳現役社会の実現を目指しています。

これまでは治療方法がなかった難病等を克服するため、大学や医療機関が開発した有望な医療シーズについて、治験や臨床研究の計画を立て、データの収集・分析を行うとともに、大学・研究機関や病院、医療関連企業を橋渡ししながら新たな医療技術の実用化を進めています。

### クラスター推進センター

未来の健康・医療を育む神戸医療産業都市のコンシェルジュとして活動しています。

医療機器、創業など各分野の専門家が様々な企業や大学・研究機関、医療機関などの融合・連携を促進し、集積による相乗効果を生み出します。また、地元中小企業・クラスター進出企業への一貫した支援体制の構築や戦略的な情報発信、さらなる国際展開の推進に取り組んでいます。

### 細胞療法研究開発センター

細胞治療をより安全、確実に身近な医療にするために、日々取り組んでいます。

細胞治療をより安全、確実に実施するための試験方法の策定や細胞培養法の規格化などの研究開発を行っています。また、細胞治療を身近な医療とするため、安全性を確保しつつ細胞製剤をより多く、より早く製造できるシステムの開発に取り組んでいます。

## 沿革

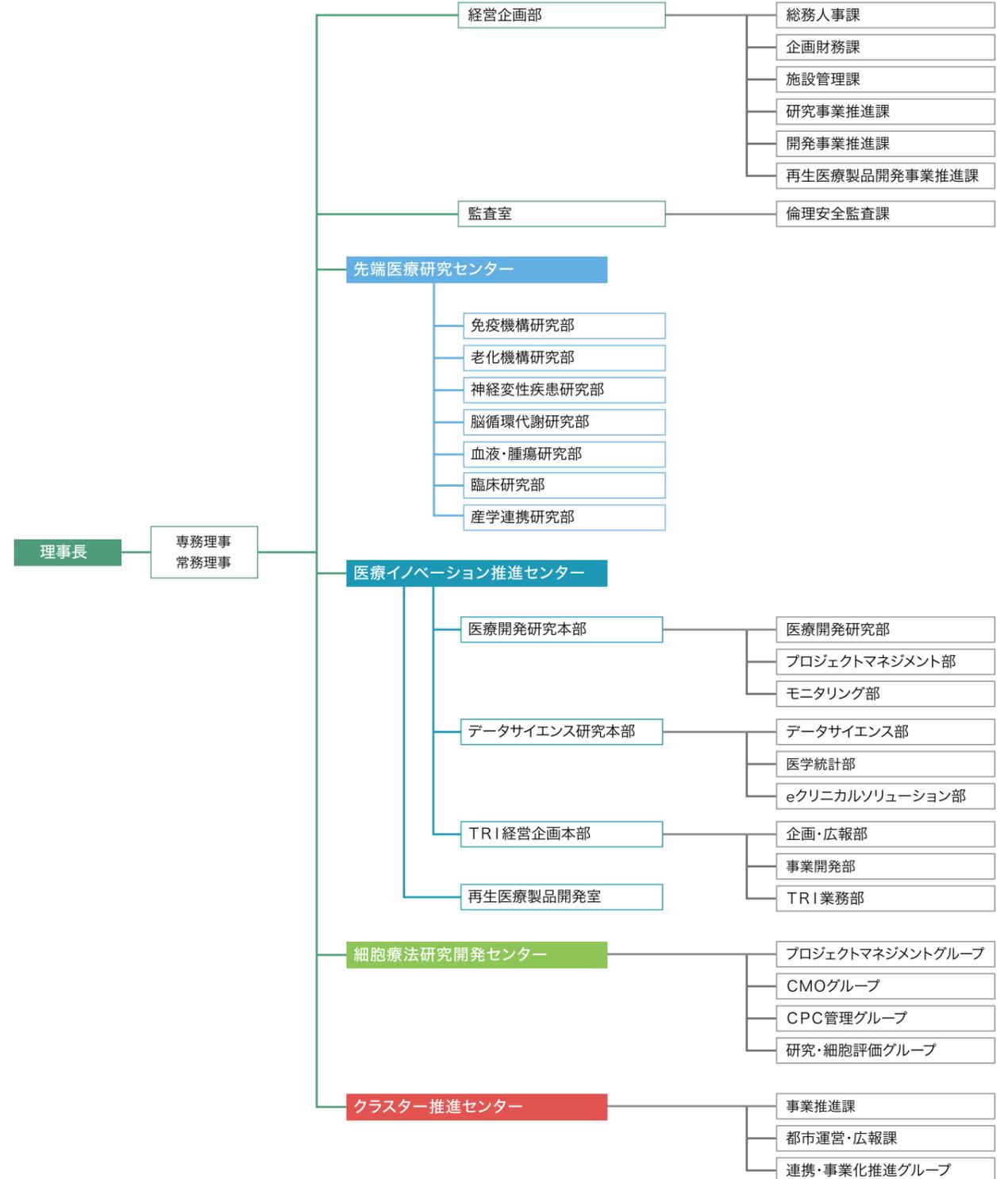
2000年(平成12年)	3月	財団法人先端医療振興財団設立
		NEDO医学・工学連携型研究事業開始
	7月	先端医療センター着工
	9月	科学技術庁地域結集型共同研究事業の実施地域に選定
	10月	先端医療センター診療所を中央市民病院6階に開設、治験事業開始
2001年(平成13年)	3月	治験コーディネータ研修の開始
	4月	先端医療センター医療機器棟開設
	9月	生命倫理審議会の設置
2002年(平成14年)	1月	先端医療センター PET 診断サービス事業開始
	4月	放射線治療事業開始
		文部科学省「知的クラスター創成事業」の実施地域に選定
	8月	文部科学省「21世紀型革新的ラ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II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)	1月	京都大学、三菱重工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
2009年(平成21年)	10月	先端医療開発特区(スーパー特区)に先端医療振興財団の研究者を代表とする提案2件が採択 (①統合化迅速研究(ICR)の推進による再生医療の実現 ②消化器内視鏡先端医療開発プロジェクト)
	6月	文部科学省・経済産業省「産学官連携拠点(グローバル産学官連携拠点)」に選定(大阪府等との連携拠点) 脳血管内治療ブラッシュアップセミナー(国内ライブ中継)開催
2010年(平成22年)	4月	第2期経営計画 策定
	6月	神戸ハイブリッドビジネスセンター着工
	9月	脳血管内治療国際ライブ中継開催(Live Interventional Neuroradiology Conference(Houston, USA))
2011年(平成23年)	4月	神戸ハイブリッドビジネスセンター供用開始
	10月	先端医療センター病院耳鼻科「鼓膜再生療法の臨床試験」開始
	12月	放射線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 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
2016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 (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) 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)	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	再生医療製品開発室を設置
2018年(平成30年)	10月	先端医療センター病院 閉院
	4月	法人名称を「公益財団法人神戸医療産業都市推進機構」に変更 第4期経営計画 策定
2019年(平成31年)	5月	神戸市民病院機構との臨床医学研究の推進に関する連携協定の締結 神戸医療産業都市推進機構発足記念講演会・祝賀会の開催
	10月	米国・カリフォルニア大学サンディエゴ校とのMOU締結 神戸医療産業都市20周年記念 神戸国際創薬シンポジウムの開催
2019年(平成31年)	3月	バイエル薬品株式会社・神戸市とのベンチャー企業の育成・支援に関する協定の締結

## 組織図

(2019年3月31日現在)

理事長	本庶 佑	顧問 (五十音順)	井戸 敏三 (兵庫県知事)
専務理事	村上 雅義		寺田 雅昭 (国立がん研究センター名誉総長)
常務理事	永田 章彦		久元 喜造 (神戸市長)



## 職員数 (常勤)

2019年3月31日現在

所属	職名	研究職	専門職、他	事務職		人材派遣	合計
				課長級以上	係長級以下		
<b>経営企画部・監査室</b>				(2) 9	(2) 22	13	(4) 44
総務人事課				(1) 3	(1) 7	2	(2) 12
企画財務課				(1) 3	(1) 4	4	(2) 11
施設管理課				1	2	1	4
研究事業推進課				1	3	2	6
開発事業推進課				1	3	3	7
再生医療製品開発事業推進課					1	1	2
倫理安全監査課					2		2
<b>先端医療研究センター</b>		25	8				33
免疫機構研究部		6	2				8
老化機構研究部		10	4				14
神経変性疾患研究部		1					1
脳循環代謝研究部		4	1				5
血液・腫瘍研究部		1	1				2
産学連携研究部		3					3
<b>医療イノベーション推進センター</b>			92			15	107
特務担当プロモーター			3				3
医療開発研究部			20			1	21
プロジェクトマネジメント部			6			1	7
モニタリング部			4				4
データサイエンス部			11				11
医学統計部			8			3	11
eクリニカルソリューション部			9				9
研修・文書管理室			2				2
企画・広報部			5				5
事業開発部			6				6
TRI業務部			9			3	12
サイエンスセクレタリー室			1			1	2
再生医療製品開発室			8			6	14
<b>細胞療法研究開発センター</b>			45			20	65
プロジェクトマネジメントグループ			8			1	9
CMOグループ			23			14	37
CPC管理グループ			4			1	5
研究・細胞評価グループ			10			4	14
<b>クラスター推進センター</b>			23	(2) 3	(3) 13	5	(5) 44
事業推進課			(1) 1	(1) 6		4	(2) 11
都市運営・広報課			(1) 2	(2) 7		1	(3) 10
連携・事業化推進グループ			23				23
合計		25	168	(4) 12	(5) 35	53	(9) 293

※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

2019年3月31日現在

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
岡口 憲義	神戸市副市長	行政機関の有識者
小川 久雄	国立循環器病研究センター理事長	神戸医療産業都市関係機関の代表
置塩 隆	神戸市医師会会長	地元医師会の代表
金澤 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
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

2019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副院長／特別教授	当機構事業に精通している者
専務理事	村上 雅義	専務理事	当機構事業に精通している者
常務理事	永田 章彦	経営企画部長	設立者(市)から派遣
理事	浅野 薫	シスメックス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	当機構事業に精通している者
理事	佐藤 岳幸	神戸市企画調整局医療・新産業本部医療政策担当部長 (クラスター推進センター長)	行政機関の有識者
理事	鍋島 陽一	先端医療研究センター長	当機構事業に精通している者
理事	西田 栄介	理化学研究所生命機能科学研究センター長	神戸医療産業都市関係機関の代表
理事	福島 雅典	医療イノベーション推進センター長	当機構事業に精通している者
理事	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	細谷 亮	神戸市立医療センター中央市民病院長	神戸医療産業都市関係機関の代表
理事	松岡 聡	理化学研究所計算科学研究センター長	神戸医療産業都市関係機関の代表
理事	山本 光昭	兵庫県健康福祉部長	行政機関の有識者
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	

# 財務諸表

## 正味財産増減計算書 (2018年4月1日～2019年3月31日まで)

(単位:円)			
科 目	当年度	前年度	増 減
<b>I 一般正味財産増減の部</b>			
<b>1. 経常増減の部</b>			
<b>(1) 経常収益</b>			
基本財産運用収益	792,909	619,467	173,442
事業収益	2,273,796,598	2,100,340,669	173,455,929
医業収益	—	1,714,438,651	△1,714,438,651
受取補助金等	2,067,615,097	1,787,328,463	280,286,634
受取寄付金	622,457,443	1,293,908,433	△671,450,990
雑収益	146,565,220	169,983,988	△23,418,768
経常収益計	<b>5,111,227,267</b>	<b>7,066,619,671</b>	<b>△1,955,392,404</b>
<b>(2) 経常費用</b>			
事業費	5,213,452,173	6,909,832,384	△1,696,380,211
管理費	284,836,357	322,926,768	△38,090,411
経常費用計	<b>5,498,288,530</b>	<b>7,232,759,152</b>	<b>△1,734,470,622</b>
評価損益等調整前当期経常増減額	△387,061,263	△166,139,481	△220,921,782
評価損益等計	△145,763	△398,853	253,090
当期経常増減額	<b>△387,207,026</b>	<b>△166,538,334</b>	<b>△220,668,692</b>
<b>2. 経常外増減の部</b>			
<b>(1) 経常外収益</b>			
経常外収益計	<b>596,186,888</b>	<b>744,457,020</b>	<b>△148,270,132</b>
<b>(2) 経常外費用</b>			
経常外費用計	<b>71,313,280</b>	<b>569,903,883</b>	<b>△498,590,603</b>
当期経常外増減額	<b>524,873,608</b>	<b>174,553,137</b>	<b>350,320,471</b>
当期一般正味財産増減額	<b>137,666,582</b>	<b>8,014,803</b>	<b>129,651,779</b>
一般正味財産期首残高	△2,107,421,837	△2,115,436,640	8,014,803
一般正味財産期末残高	△1,969,755,255	△2,107,421,837	137,666,582
<b>II 指定正味財産増減の部</b>			
受取補助金等	437,551,875	405,106,506	32,445,369
受取寄付金	238,849,844	251,157,189	△12,307,345
固定資産受贈益	2,078,502	39,773,095	△37,694,593
基本財産運用益	792,909	619,467	173,442
雑収益	—	29,035,738	△29,035,738
基本財産評価益	5,406,400	117,300	5,289,100
基本財産評価損	—	3,000	△3,000
一般正味財産への振替額	△853,992,711	△1,007,412,243	153,419,532
当期指定正味財産増減額	<b>△169,313,181</b>	<b>△281,605,948</b>	<b>112,292,767</b>
指定正味財産期首残高	<b>4,990,593,594</b>	<b>5,272,199,542</b>	<b>△281,605,948</b>
指定正味財産期末残高	<b>4,821,280,413</b>	<b>4,990,593,594</b>	<b>△169,313,181</b>
<b>III 正味財産期末残高</b>			
	<b>2,851,525,158</b>	<b>2,883,171,757</b>	<b>△31,646,599</b>

## 貸借対照表 (2019年3月31日現在)

(単位:円)			
科 目	当年度	前年度	増 減
<b>I 資産の部</b>			
<b>1. 流動資産</b>			
現金預金	231,877,419	91,768,526	140,108,893
未収入金	952,642,265	822,456,427	130,185,838
前払金	15,503,656	4,906,978	10,596,678
貯蔵品	1,302,032	1,364,719	△62,687
立替金	157,401	—	157,401
前払費用	4,471,450	4,666,362	△194,912
貸倒引当金	△10,300,000	△10,300,000	—
流動資産合計	<b>1,195,654,223</b>	<b>914,863,012</b>	<b>280,791,211</b>
<b>2. 固定資産</b>			
(1) 基本財産			
定期預金	9,208,500	109,208,500	△100,000,000
投資有価証券	1,228,682,200	1,123,275,800	105,406,400
基本財産合計	<b>1,237,890,700</b>	<b>1,232,484,300</b>	<b>5,406,400</b>
(2) 特定資産			
施設整備積立預金	335,032,450	313,472,450	21,560,000
研究開発支援基金	418,933,454	402,962,432	15,971,022
受取寄付金	385,020,465	601,436,710	△216,416,245
受取補助金等	842,833,716	861,214,213	△18,380,497
土地	910,479,275	910,479,275	—
建物	1,147,973,702	1,101,554,870	46,418,832
建物減価償却累計額	△249,624,579	△212,116,327	△37,508,252
什器備品	1,740,882,592	1,575,793,968	165,088,624
什器備品減価償却累計額	△1,194,175,458	△1,080,253,415	△113,922,043
特定資産合計	<b>4,337,355,617</b>	<b>4,474,544,176</b>	<b>△137,188,559</b>
(3) その他固定資産			
建物	391,532,183	391,532,183	—
建物減価償却累計額	△56,184,863	△47,962,688	△8,222,175
建物附属設備	369,723,597	362,839,539	6,884,058
建物附属設備減価償却累計額	△188,039,676	△160,251,223	△27,788,453
構築物	95,715,253	91,092,853	4,622,400
構築物減価償却累計額	△22,461,994	△19,129,495	△3,332,499
什器備品	860,428,821	856,868,211	3,560,610
什器備品減価償却累計額	△793,304,821	△756,701,004	△36,603,817
リース資産	121,176,864	113,162,087	8,014,777
リース資産減価償却累計額	△51,846,093	△43,066,428	△8,779,665
電話加入権	1,254,540	1,254,540	—
施設利用権	163,923	187,156	△23,233
敷金	15,511,587	10,464,330	5,047,257
長期前払費用	3,255,784	3,919,350	△663,566
その他固定資産合計	<b>746,925,105</b>	<b>804,209,411</b>	<b>△57,284,306</b>
固定資産合計	<b>6,322,171,422</b>	<b>6,511,237,887</b>	<b>△189,066,465</b>
資産合計	<b>7,517,825,645</b>	<b>7,426,100,899</b>	<b>91,724,746</b>
<b>II 負債の部</b>			
<b>1. 流動負債</b>			
短期借入金	3,660,000,000	3,780,000,000	△120,000,000
未払金	799,924,167	552,656,258	247,267,909
未払費用	39,564,267	38,894,039	670,228
前受金	2,184,314	2,116,432	67,882
預り金	44,807,567	51,359,904	△6,552,337
賞与引当金	23,106,363	19,733,993	3,372,370
短期リース債務	20,875,302	19,632,907	1,242,395
流動負債合計	<b>4,590,461,980</b>	<b>4,464,393,533</b>	<b>126,068,447</b>
<b>2. 固定負債</b>			
預り保証金	26,391,800	27,043,400	△651,600
長期リース債務	49,446,707	51,492,209	△2,045,502
固定負債合計	<b>75,838,507</b>	<b>78,535,609</b>	<b>△2,697,102</b>
負債合計	<b>4,666,300,487</b>	<b>4,542,929,142</b>	<b>123,371,345</b>
<b>III 正味財産の部</b>			
<b>1. 指定正味財産</b>			
指定正味財産合計	<b>4,821,280,413</b>	<b>4,990,593,594</b>	<b>△169,313,181</b>
<b>2. 一般正味財産</b>			
一般正味財産	△1,969,755,255	△2,107,421,837	137,666,582
正味財産合計	<b>2,851,525,158</b>	<b>2,883,171,757</b>	<b>△31,646,599</b>
負債および正味財産合計	<b>7,517,825,645</b>	<b>7,426,100,899</b>	<b>91,724,746</b>

## 実績・報告

### 経営企画会議の開催

- 開催回数11回
- 審議決定件数39件

### 全職員を対象とした研修の実施

- 人権研修
- 情報セキュリティ教育 e-Learning 研修(12月~1月実施)
- 情報セキュリティインシデント対応訓練(12月~1月実施)
- 情報セキュリティ教育新規入職者研修(毎月実働5日目実施)
- ハラスメント防止研修(1月~2月実施)
- コンプライアンスに係る教育研修 e-ラーニング(9月~3月実施)
- スキルアップ研修(10月実施)
- 生命倫理に関する講演会(2月開催)
- 機構の利益相反マネジメントポリシー等に関する研修会(3月開催)

### 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

- 倫理審査委員会 ..... 1回(2019年3月末閉会)
  - TRI倫理委員会 ..... 6回(2019年3月末閉会)
  - 遺伝子組換え実験安全委員会 ..... 1回
  - 動物実験審査委員会 ..... 1回
  - 研究推進委員会 ..... 8回
  - TRI研究・事業推進委員会 ..... 10回
- 遺伝子組換え実験安全委員会を先端医療センターの委員会から神戸医療産業都市推進機構の委員会へ変更しました。  
倫理審査委員会とTRI倫理委員会は2019年3月末で閉会し、2019年4月より立ち上げた神戸医療産業都市推進機構研究倫理審査委員会に統合しました。

### 内部監査の実施

- 公的研究費に関する内部監査
- 検収体制変更に関する内部監査

### 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)
- 難治性疾患実用化研究事業(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)

### 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

2018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)	82	340	24.1%
第2研修室(定員45人)	137	340	40.3%
第3研修室(定員30人)	106	340	31.2%
会議室1(定員12人)	123	340	36.2%
会議室2(定員18人)	190	340	55.9%
合計	638	1,700	37.5%

#### (2) レンタルラボ入居状況

2019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

2019年3月31日現在

種別	入居室数	総室数
ウェットラボ	37	37

2018年度 年次報告書

# Institute of Biomedical Research and Innovation

## 先端医療研究センター

1 免疫機構研究部

2 老化機構研究部

3 神経変性疾患研究部

4 脳循環代謝研究部

# 1 免疫機構研究部

## member

部長

太田 明夫

主任研究員

但馬 正樹

研究員

生田 直子

李 鵬

鈴木 健介 (Meiji Seika Pharma 社より出向)

徳丸 陽介 (Meiji Seika Pharma 社より出向)

技術員

岡田 美和

米崎 久美子

上田 友佳子

研究生

Ashoori Matindokht

王 冠宁

## 研究の内容・成果

### 1. 研究目的

我々が生活しているのは細菌、ウイルスのような多種多様の微生物に囲まれた環境であることを鑑みれば、これらに対抗する手段である免疫系というのは生存にとって必要不可欠なメカニズムである。しかしながら、免疫系の持つ機能が細胞障害性のものである以上、免疫細胞によって誘導される炎症反応は野放しというわけにはいかず、適当な時期に適当な強さで発動するようコントロールされていることが重要である。免疫系はこのような制御機構を備えており、自発的な調節が行われているわけだが、逆に考えれば、これらの制御機構は免疫系および炎症反応を調節する薬剤の標的として非常に適しているということになる。2018年のノーベル生理学・医学賞がJames Allison博士と当機構理事長である本庶佑博士の共同受賞であったことは記憶に新しいが、その受賞は両博士が代表的な免疫抑制性メカニズムであるCTLA-4、PD-1をそれぞれ発見し、これらの阻害ががん治療において有効であることを立証したことに対するものであった。まさに受賞理由となったこの事実が、これら内因性の免疫制御機構が治療法開発の標的として妥当であることを示している。

当研究部では、自己免疫疾患を含む炎症性疾患の新しい診断法、治療法の開発を目指している(図1)。これらの疾患では、免疫機能が過剰に亢進しているわけであるから、がん治療の場合とは逆に、病気の原因となっている免疫反応を人為的に抑制するアプローチが有効となるはずである。このような目的にかなう新規物質の取得、炎症性疾患に対する有効性があると信ずるに足る証拠、そしてその新規物質の免疫系に対する作用の特色を把握することが当面の目標となる。また、診断においても、炎症性疾患の兆候を早い段階で把握することができれば治療、予防的措置を講ずるにおいて大きなメリットがある。したがって、炎症性の変化を早期に検知するのに役立つマーカーの探索を行っている。このアプローチは、自然発症的な自己免疫疾患のみならず、免疫チェックポイント阻害によるがん治療後に誘発される炎症性の有害反応を防止、低減する場合にも有用であると期待できる。後者の場合、隠れていた炎症性の素因が、免疫抑制メカニズムのブロックによって急激に顕在化することによって発症すると考えられるので、そのような素因を事前に把握できれば、薬剤投与時の対応において重要な情報となるであろう。

図1

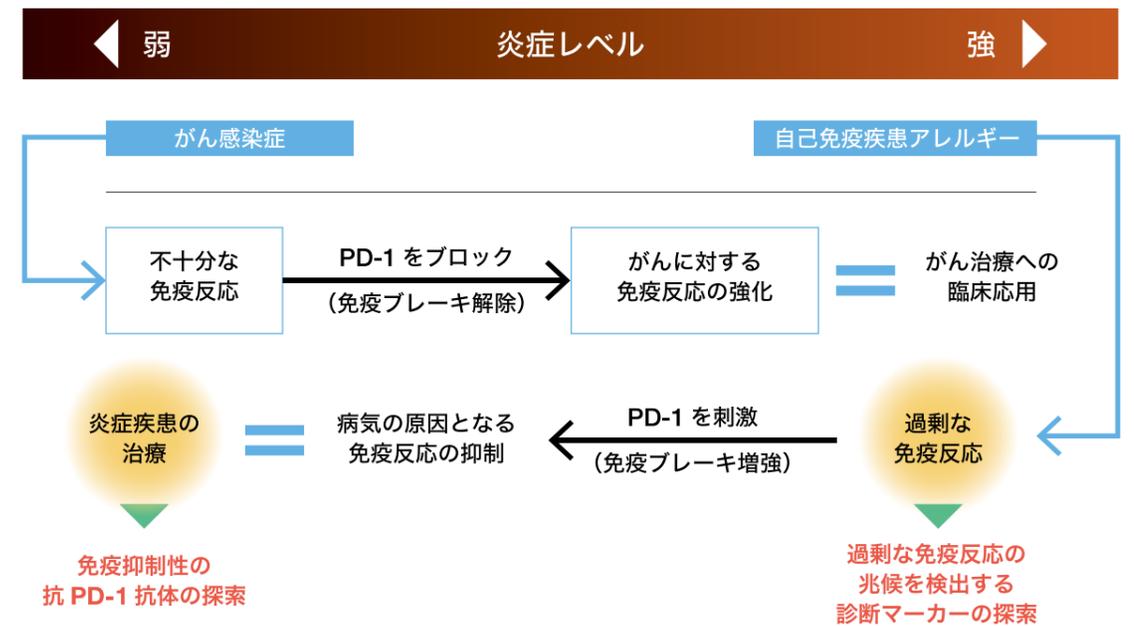


図1 免疫バランスと疾患。自己免疫疾患などの過剰な炎症反応に起因する疾患では、過剰な免疫反応の兆候を把握するのに役立つ診断マーカー、病気の原因となっている免疫反応を抑制できる治療法が必要とされる。

### 2. 免疫抑制性の抗PD-1アゴニスト抗体

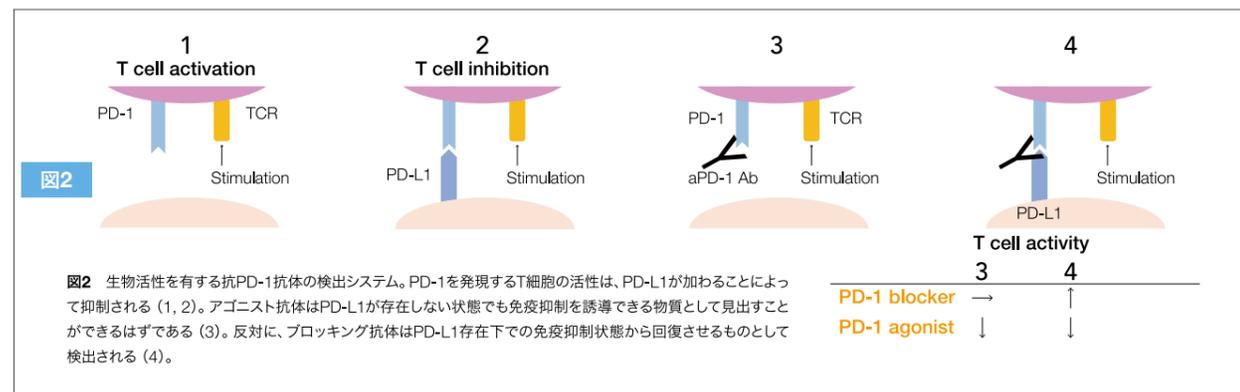
炎症性疾患の新規治療法の開発に関しては、我々は数ある免疫制御分子の中でもPD-1を標的としたアプローチを検討している。PD-1を選択する理由は、まず前頁でも触れているように、がん治療における抗PD-1抗体の有効性が実証されていることが大きい。生体内の免疫制御機構には様々なものが存在するが、これらに介入することによって起こる変動の振幅、方向性はやはり様々なものである。例えるならば、これは図1での黒矢印(PD-1をブロックまたは刺激)の長さやベクトルであり、それが免疫制御機構の間で様々であろうという意味である。それが、がん治療における成果を見る限り、PD-1を制御することによって期待される変化の度合いが、違いを生み出すのに十分な大きさを持っており、しかも制御の困難さが生じるまでに大きすぎないと考えられるわけである。

もう一つの理由としては、免疫細胞におけるPD-1の発現が活性化の前後で大きく異なる点が挙げられる。活性化した後のT細胞はPD-1を高レベルで発現するが、活性化前ではPD-1は検出されない。実際に炎症反応の中で障害につながる主役となっているのは活性化した免疫細胞であるので、PD-1を標的とした治療は現在

進行中の炎症反応を選択的に標的とすることになる。これはPD-1を標的とすることによって、治療に特異性を付与できる可能性を示唆しており、既存の治療薬とは異なる特性につながるかもしれない。

さらに、PD-1の発現量に応じて免疫抑制活性がさらに高まることから、PD-1を通じた免疫抑制活性というものには少なめの刺激で早くも最大値に達するような性質のものではなく、免疫抑制活性をさらに増大させる余地のあるメカニズムであると考えられる。したがって、PD-1を人為的に刺激することによる免疫抑制活性の増大が、生体内での疾患治療に役立つポテンシャルを秘めていることが第三の理由である。

これらのバックグラウンドに基づき、我々はPD-1結合時に抑制的な細胞内シグナルを誘導できるアゴニスト抗体の開発に取り組んでいる。がん治療に用いられているのはPD-1の細胞内シグナルを遮断するブロッキング抗体であるが、アゴニスト抗体はこれらに対して対極をなす存在である。これによって過剰に亢進した免疫反応をコントロールし、免疫バランスを是正することによって各種炎症性疾患の治療に結びつけることができると考えられる。



### 3. 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。その目的のために、株化されたT細胞と抗原提示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確認された(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。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った。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。

また、この実験システムは抗PD-1抗体の生物活性を検出する上で十分に機能することが確かめられた。PD-L1発現細胞による免疫抑制がPD-1/PD-L1相互作用を阻害する抗体(nivolumab, pembrolizumabなど)によって解除され、実際に免疫活性の回復が観察された。反対に、免疫抑制活性を持つ抗PD-1抗体はPD-L1非存在下で起こる免疫活性の減少を誘導するものとして反映される(図2)。

### 4. PD-1を介した免疫抑制剤の適応疾患

免疫系は様々な細胞種が相互作用している複雑なシステムであり、PD-1を介した「免疫抑制」と言ってもどのような活性でも一様に下がるような単純なものではなく、細胞種によって作用の出方は異なるものと思われる。最近ではT、B細胞に限らず、NK細胞や抗原提示細胞にもPD-1が出現することが報告されており、PD-1を介した免疫調節も多種類の細胞に与える様々な影響を総合的に考慮する必要がある。炎症性疾患においても、それぞれの免疫機能が寄与する度合いは疾患によって異なるであろうことから、様々な疾患モデルを利用してPD-1を介した免疫抑制剤の特性を理解することが重要である。

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。興味深いことに、PD-1の欠損によって誘導される病態は、マウスの系統によって異なることが知られている。どのような病態がPD-1に対する依存性が高いのか、各種の炎症モデルにおいて、PD-1ノックアウトマウスや抗PD-L1抗体を投与した野生型マウスにおける変化を検討した。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)、皮膚炎、graft-versus-host disease(GVHD)を含むいくつかの炎症モデルにおいて、早期の発症、病態の悪化が確認された。今後、PD-1を介した免疫抑制剤が取得されるとともに、直ちにin vivoでの抗炎症作用を検討することが可能となっている。

## 研究業績リスト

#### 論文

- Ohta, A. Oxygen-dependent regulation of immune-checkpoint mechanisms. *Int. Immunol.* 30: 335-343 (2018)
- Kjaergaard, J., Hatfield, S., Jones, G., Ohta, A., and Sitkovsky, M. A2A Adenosine Receptor Gene Deletion or Synthetic A2A Antagonist Liberate Tumor-Reactive CD8+ T Cells from Tumor-Induced Immunosuppression. *J. Immunol.* 201: 782-791 (2018)



## 2 老化機構研究部

### member

#### グループリーダー

鍋島 陽一  
(先端医療研究センター長、老化機構研究部 部長)

#### 上席研究員

若葉 茂晴  
川内 健史  
稲田 明理

#### 研究員

安倍 千秋  
小林 加奈子  
鍋島 曜子  
金子 賢太郎

#### 技術員

鷺田 美和  
廣井 智子  
桜井 美和  
廣島 舞  
岩朝 佳津子

#### 事務員

新谷 佐智子

#### 客員上席研究員

今井 眞一郎

#### 今井研究室 研究員

Youssef Cisse  
Sean Jonson  
西口 優吾

## 研究の内容・成果

当研究部では、 $\alpha$ -Klotho 変異マウスを用いた加齢関連疾患の解析、加齢疾患に関連する代謝の恒常性維持機構の研究、 $\beta$ -Klothoの解析による脂質代謝の制御機構の研究、サーチュイン、NAD/NMNの機能解析を中心とする老化の分子機構の研究、細胞生物学的手法を駆使した神経細胞の成熟機構の研究を行っており、以下のそれぞれの研究成果について記載する。

### 1. $\alpha$ -klotho ノックアウト(KO)マウスの脂質代謝変容解析

これまでに $\alpha$ -klothoは電解質代謝制御を、 $\alpha$ -klothoのホモログである $\beta$ -klothoは脂質代謝制御を司ることを明らかにしてきた。最近の我々の解析から、 $\alpha$ -klotho KOマウスの新たな表現型として低トリグリセリド血症といった脂質代謝変容を見出し、 $\alpha$ -klothoは電解質代謝制御だけでなく、脂質代謝制御にも関与することが示唆された。よって、本年度は、 $\alpha$ -klothoの脂質代謝変容の分子メカニズム解析に取り組んだ。

摂餌量減少により血中トリグリセリド値が低下するため、摂餌量を評価したが、 $\alpha$ -klotho KOマウスでは摂餌量減少は見られなかった。血中トリグリセリド濃度は、肝臓での生合成と血中リポタンパク質の末梢での取り込みのバランスにより規定されるため、肝臓・血中・末梢組織の解析を行った。遺伝子発現解析から、肝臓における脂質生合成経路への変化、特に異化経路に顕著な亢進が認められた。さらに、メタボローム解析からも異化経路亢進を支持する結果が得られた。次に、血中リポタンパク質解析から、血中リポタンパク質profileの変化が観察された。これらを統合すると、 $\alpha$ -klothoが欠失すると脂質異化経路が亢進し、その結果、脂質代謝変容が引き起こされると考えられる(図1)。

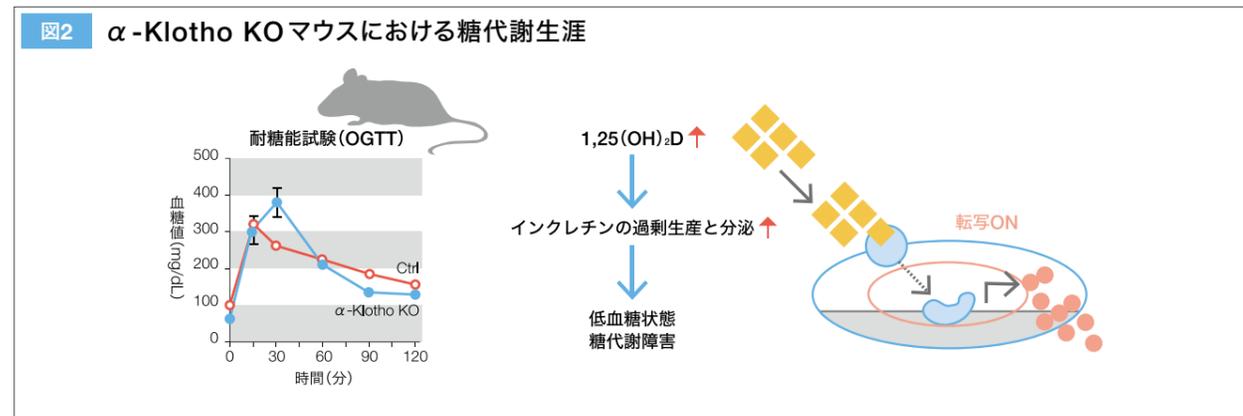
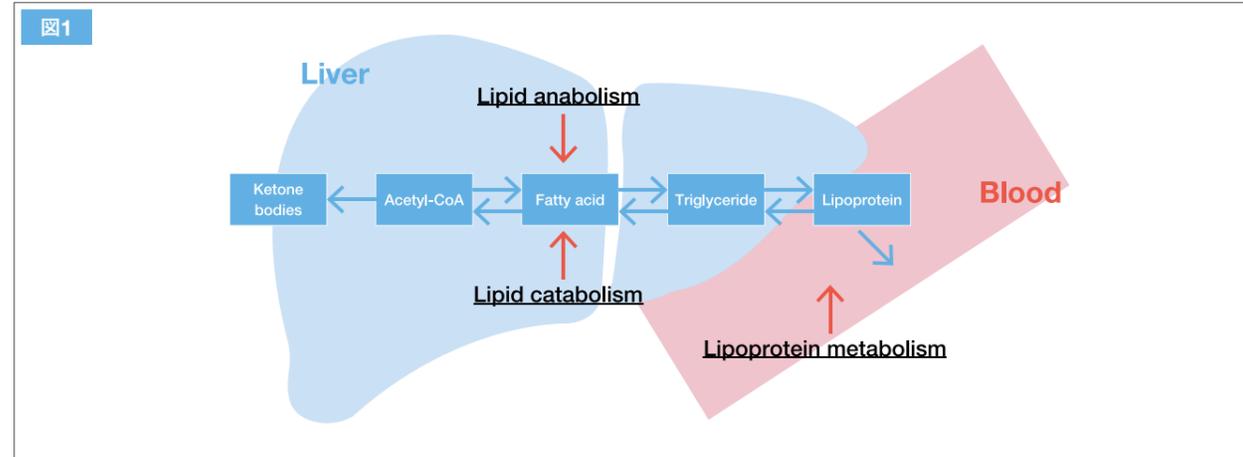
次に脂質代謝変容を引き起こすシグナル分子の探索を行った。肝臓の解析から、 $\alpha$ -klotho KOマウスでは胆汁酸分子種の組成変化が示唆された。胆汁酸分子種の組成変化により、脂質代謝は正または負の制御を受けることが知られている。そこで、 $\alpha$ -klotho KOマウスで減少している胆汁酸分子種の不足分を補正した胆汁酸混餌でレスキュー実験を行ったが、表現型のレスキューは見られなかった。そこで次なる分子として、脂質代謝への作用が近年報告され始めてきた分子の評価を行ったところ、その分子が $\alpha$ -klotho

KOマウスでも増加していることを確認した。現在、この分子を Wild typeマウスへ投与することによる脂質代謝変容と $\alpha$ -klotho KOマウスで観察される脂質代謝変容の比較を行う予定である。

## 2. $\alpha$ -Klotho KOマウスにおける糖代謝異常に関する研究

近年ヒトでの糖代謝異常と活性型ビタミンD( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ )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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 量が減少していることや、加齢に伴って低下した $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が重要な役割を果たしており、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ シグナルが小腸から分泌される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、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が過剰に亢進している老化モデルマウス( $\alpha$ -Klotho KOマウス)の腸管L,K細胞を単離して解析したところ、インクレチン

(GLP-1,GIP)が過剰生産されていることが判明した。また、糖負荷試験において、 $\alpha$ -Klotho KOマウスでは、上昇した血糖値が野生型マウスに比して速やかに低下することが判明し、この急低下には過剰なインクレチン産生と分泌促進、並びに $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ の機能亢進が関わっていることを示唆する結果を得た。さらに、野生型マウスに $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ を投与するとグルコース応答性のインスリン分泌が一過性に増強され、この増強にはインクレチンの亢進が寄与していることを示す実験結果を得た。これらの結果は、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ シグナルが小腸と膵臓においてGLP-1、GIP産生細胞に作用し、その発現、分泌等の調節に関与していることを示している(図2)。現在、小腸と膵臓のインクレチン産生細胞において、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ シグナルが遮断されたモデルを作製し、解析を行っており、その病態や糖代謝とインクレチン制御機構を詳細に解析することにより、血糖値制御の新規ターゲットを提案、糖代謝制御におけるVDシグナルの新しい役割、機能を明らかにしたいと考えている。



## 3. 糖尿病モデルマウスを用いた膵臓 $\beta$ 細胞の増殖とその制御因子の研究

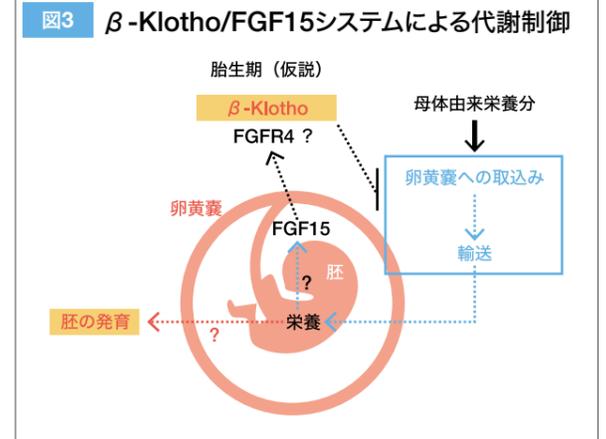
生活習慣病の一つである2型糖尿病の患者人口が急増し、深刻な問題となっている。そこで、糖尿病の原因である $\beta$ 細胞の減少(インスリン不足)を補うために、糖尿病モデルマウス(ICER-Tg糖尿病マウス)を用いて、新しい $\beta$ 細胞を体内で増加させる因子の探索に取り組んだ。ICER-Tgマウスはヒトインスリン遺伝子の細胞内cAMP濃度上昇に応答する領域に結合して転写を抑制する因子; ICER(inducible cAMP early repressor)を過剰発現させたもので、 $\beta$ 細胞の減少により高血糖が維持されている。これまで、 $\beta$ 細胞は脆弱で一旦死滅したら再生・増殖しにくいと考えられてきたが、我々は、糖尿病モデルマウスにおいて性ステロイドホルモンを亢進させると $\beta$ 細胞量が急激に増加し、血糖値が正常化することを見出した。この現象に大きく関わる新規遺伝子(key mediator)の探索を行うため、遺伝子発現プロファイルの分析により $\beta$ 細胞を増殖誘導すると推測される因子を突き止めた。さらに、この因子の発現タイミングや発現量の変動を詳細に検証したところ、細胞増殖を止める役割を果たすとこれまで報告されている抑制因子がこの増殖停止のタイミングに合わせて発現変動していることを突き止めた。これら遺伝子の機能を詳細に解析することにより、 $\beta$ 細胞が新生誘導される機構を解明し、新規糖尿病治療法の開発に貢献したいと考えている。

## 4. $\beta$ -Klotho/FGF15システムによる代謝制御

$\beta$ -Klothoは、肝臓において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。 $\beta$ -KlothoとFGF15の機能連関( $\beta$ -Klotho/FGF15システム)による胆汁酸合成制御は個体レベルの脂質恒常性の維持に重要である。

胎生期において、 $\beta$ -klothoは卵黄嚢、Fgf15は胚の脳および神経管に高発現するが、役割は不明である。興味深いことに、 $\beta$ -klotho欠損胚とFgf15欠損胚はともに発育抑制を示す。卵黄嚢は胎盤が完成するまで母体から胚への栄養供給を担う器官であることから、 $\beta$ -Klotho/FGF15システムによる標的分子の制御が胚の発育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 $\beta$ -Klotho/FGF15システムが発現を制御している遺伝子(標的分子)を同定し、その機能解析を起点



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した。

RNAシーケンス法により、卵黄嚢で $\beta$ -klotho依存的に発現が変化する遺伝子のリストを作成した。標的分子の挙動は $\beta$ -klotho欠損卵黄嚢とFgf15欠損卵黄嚢で一致すると考えられるため、定量PCR法でFgf15欠損卵黄嚢における標的分子候補の遺伝子発現を確認し、 $\beta$ -Klotho/FGF15システムに非依存的な分子はリストから除外した。その結果、栄養の取込み・輸送に関わる分子の遺伝子発現が $\beta$ -klotho・Fgf15依存的に卵黄嚢で変化することを見出した。実際に、組織学的解析において $\beta$ -klotho欠損卵黄嚢、Fgf15欠損卵黄嚢ともに野生型と比較して広範囲に標的分子候補により制御を受ける栄養素の蓄積が認められた。以上の結果から、 $\beta$ -Klotho/FGF15システムが卵黄嚢を介した母体から胚への栄養供給を制御していることが示唆された(図3)。

子宮内胎児発育不良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。本研究で得られた知見は、子宮内胎児発育遅延のメカニズム解明だけでなく、代謝疾患に対する新しい予防戦略の立案にも役立つことが期待される。

## 5. サーチュイン1、NAD/NMNの機能解析による老化の分子機構の研究

老化機構研究部 今井研究室においては、以下の二つの項目を目的として、哺乳類における老化・寿命の制御機構を明らかにすべく研究を推進している。

- 1) 視床下部背内側核(DMH)に存在し、哺乳類の老化・寿命制御に重要な役割を果たしている特定のニューロンを遺伝学的に制御し、末梢臓器の老化に与える影響、および最終的には寿命に与える影響と、その詳細な分子機構を解明する。
- 2) 主要NAD<sup>+</sup>合成中間体であるnicotinamide mononucleotide

(NMN)の抗老化作用のメカニズムを明らかにし、薬理的な老化・寿命制御の方法論を開発する。

これらの目的の達成に向け、まず、DMHにおけるSIRT1/NKX2-1-double positive neuronsの臓器・個体老化制御における重要性を明らかにするため、この神経細胞群に特異的に発現している遺伝子Prdm13とPpp1r17に関して、その蛋白質が当該神経細胞群に確実に局在していることを確認した。ワシントン大学医学部(米国ミズーリ州セントルイス)の今井眞一郎博士の研究グループと協力することにより、これらの遺伝子群の特異的発現を利用して、化学遺伝学的手法(DREADDs)を確立するための検討を行っており、有望な予備データが得られつつある。

また当該神経細胞群における単一神経細胞の活動を直接的に記録できる電気生理学的解析法も合わせて確立した。興味深いことに、これらの神経細胞はNAD<sup>+</sup>合成中間体であるNMNの投与に反応して、神経活動が上昇することが明らかになりつつある。特に、脳波の測定においては、NMN投与後1-2分の間に、デルタ波(0.5-4Hz)の減弱、ガンマ波1(30-58Hz)、ガンマ波3(60-140Hz)の増大が見られ、その後デルタ波が増強されるというパターンが観察された。このパターンは1時間のうちに2-3回繰り返され、一見REM睡眠のパターンに類似している。この現象がREM睡眠の誘導であるかどうかについては、非麻酔下にあるマウスでの測定が必要であり、これからの研究課題となっている。

一方、視床下部の各部において老化に伴うNAD<sup>+</sup>の変化を正確に測定するために、Laser-captured microdissection microscopeとHPLCを組み合わせた新規の測定方法を確立した。現在、DMHなど視床下部の各部位において測定を続けている。同時に、これらの各部位において、老化に伴う炎症性の変化の検討も行っており、それらの変化がNMNトランスポーターの発現に影響を与えているかどうかを検討中である。これらの成果に加えて、NMNの合成酵素であり、血液循環中に分泌されているextracellular NAMPT(nicotinamide phosphoribosyltransferase; eNAMPT)が、老化・寿命の制御に非常に重要な役割を果たしていることを証明、報告した(Yoshida et al., Cell Metab., In press, 2019)。

また、今井研究グループにおいて、新規のNMNトランスポーターが同定された(Grozio et al., Nat. Metab. 1: 47-57, 2019)。NMNの脳波、および視床下部神経細胞に及ぼす作用が、この新規NMNトランスポーターを介したものであるかどうかを検証するため、次年

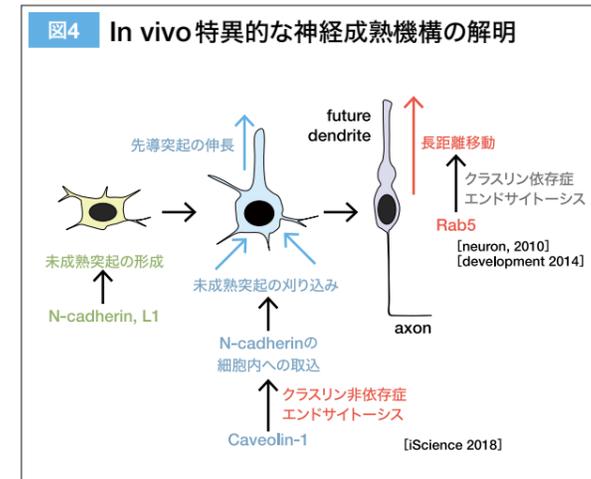
度においてNMNトランスポーターノックアウトマウスを用いた検討を行う予定である。この結果から、抗老化物質として注目されるNMNの中核機能が発明されることが期待され、NMNの社会実装に向けた理論的基盤が確立されるものと考えられる。また上記の通り、DREADDsを用いてDMHの特定の神経細胞群を操作し、老化への影響を評価していく。

## 6. 神経成熟機構の細胞生物学的研究

哺乳類の脳における興奮性神経細胞の多くは錐体型神経細胞(pyramidal neurons)であり、1本の頂上樹状突起(apical dendrites)を持った特徴的な形態を示す。このような形態は、培養した神経細胞ではほとんど見られないことから、頂上樹状突起の形態形成には何らかのin vivo特異的な制御機構が働いていると考えられる。発生期の脳皮質において、脳室近辺で誕生した神経細胞は、軟膜側へ移動する過程で成熟することから、移動に伴って段階的に変化する細胞外環境が哺乳類に特徴的な神経形態の形成に必要な「in vivo特異的な制御機構」ではないか考え、その分子実態を解明すべく研究を行っている。

分化した神経細胞は、まず複数の未成熟突起を伸ばして多極性になる。培養条件下では、これらの未成熟突起がそのまま樹状突起へと変化するが、発生期脳皮質では、未成熟突起が刈り込まれ、代わりに先端突起という1本の太い突起が形成される。先端突起は、神経細胞が特定の脳領域に到達すると分岐を開始し、頂上樹状突起へと成熟する。本研究では、in vivo特異的な形態形成への変換点となる未成熟突起刈り込みの制御機構を解析した。その結果、(1)未成熟突起の形成/維持には、細胞接着分子N-カドヘリンおよびL1が必要であること、(2)未成熟突起の刈り込み過程でCaveolin-1の発現が一過的に上昇すること、(3)Caveolin-1を介したクラスリン非依存性エンドサイトーシスによりN-カドヘリンとL1を細胞表面から取り除かれることが、未成熟突起の刈り込みに必要であること、が明らかとなった。この成果はCell press(米国出版社)の新しい総合科学誌iScienceに報告した。これまでの培養細胞を用いた研究から、クラスリン非依存性エンドサイトーシスは人為的なものではないかという議論が続いていたが、本研究により、基底状態の培養細胞とは異なり、個体ではエンドサイトーシスのタイプは時空間的に厳密に制御されていることが示唆され、個体における神経成熟過程では、クラスリン依存性(Neuron

2010, Development 2014)、クラスリン非依存性(iScience 2018)の両方を巧みに使い分けることにより、in vivo特異的な神経形態を創り出していることが分かった(図4)。今後、in vivo特異的な神経成熟の制御機構について、細胞外環境との相互作用の動的制御(膜輸送など)に着目しつつ、引き続き研究を行ってきたい。



## 研究業績リスト

### ■ 論文

- 1) Komura H, Kakio S, Sasahara T, Arai Y, Takino N, Sato M, Satomura K, Ohnishi T, Nabeshima Y, Muramatsu SI, Kii I, Hoshi M. Alzheimer Aβ Assemblies Accumulate in Excitatory Neurons upon Proteasome Inhibition and Kill Nearby NAK α3 Neurons by Secretion. iScience. 13:452-477 (2019)
- 2) Shikanai M, Nishimura Y, Sakurai M., Nabeshima Y., Yuzaki M., Kawauchi T. Caveolin-1 promotes early neuronal maturation via caveolae-independent trafficking of N-cadherin and L1. iScience 7:53-67. (2018)
- 3) Fujiyama T., Miyashita S., Tsuneoka Y., Nagaoka M., Kakizaki M., Kanno S., Ishikawa Y., Kawaguchi Y., Yanagawa Y., Magnuson MA., Nabeshima Y., Masashi Yanagisawa M., Funato H., Hoshino M. Forebrain Ptf1a is required for sexual differentiation of the brain. Cell Reports 24 (1):79-94. (2) (2018)
- 4) Awano H. Matsumoto 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)
- 5) \*Kawauchi T, Nabeshima YI. "Growth arrest triggers extra-cell cycle regulatory function in neurons: possible involvement of p27kip1 in membrane trafficking as well as cytoskeletal regulation" Front Cell Dev Biol. (in press).
- 6) Shikanai M, Yuzaki M, \*Kawauchi T. "Rab family small GTPases-mediated regulation of intracellular logistics in neural development" Histol. Histopathol. (2018) Vol.33 (8) 765-771.
- 7) Yoshino, J., Baur, J.A., Imai, S. 2018. NAD+ intermediates: The biology and therapeutic potential of NMN and NR. Cell Metab. 27: 513-528.
- 8) Johnson, S, Wozniak, D. F., Imai, S. 2018. Hippocampus-dependent cognitive phenotypes in old mice are recapitulated by CA1-specific Nampt knockdown and improved by nicotinamide mononucleotide. NPJ Aging Mech. Dis. 4:10. doi: 10.1038/s41514-018-0029-z
- 9) Snyder-Warwick, A. K., Satoh, A., Santosa, K. B., Imai, S., Jablonka-Shariff, A. 2018. Hypothalamic Sirt1 protects terminal Schwann cells and neuromuscular junctions from age-related morphological changes. Aging Cell May 30: e12776. (\*Correspondence)
- 10) Johnson, S. and Imai, S. 2018. NAD+ biosynthesis, aging, and disease. F1000Res. 7:132. doi: 10.12688/f1000research.12120.1.
- 11) Yoshida, M. and Imai, S. Regulation of Sirtuins by Systemic NAD+ Biosynthesis. Introductory Review on Sirtuins in Biology, Aging, and Disease, 1st Edition, edited by Leonard Guarente, Raul Mostoslavsky, and Aleksey Kazantsev. Academic Press, USA, 2018.
- 12) Grozio, A., Mills, K. F., Yoshino, J., Bruzzone, S., Sociali, G., Tokizane, K., Lei, H. C., Cunningham, R., Sasaki, Y., Migaud, M. E., Imai, S. 2019. Slc12a8 is a nicotinamide mononucleotide transporter. Nat. Metab. 1: 47-57.
- 13) Yoshida, M., Satoh, A, Lin, J. B., Mills, K. F., Sasaki, Y., Rensing, N., Wong, M., Apte, R.S., Imai, S. 2019. Extracellular vesicle-contained eNAMPT delays aging and extends lifespan in mice. Cell Metab. In press.
- 14) 西村 嘉晃, 川内 健史 「薬理学的アプローチによる大脳皮質形成における神経細胞移動の分子機構の解明」日本薬理学雑誌(2019) Vol.153 (4) 167-171.
- 15) 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
- 16) 鍋島 陽一 AMED 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
- 17) 鍋島 陽一 個体老化、細胞老化研究の最近の進歩 Dojin news:167, 1-6(2018)

### ■ シンポジウム/招待講演

- 1) 鍋島 陽一 KlothoとFGF23, FGF15による代謝の恒常性制御 第91回日本内分泌学会学術総 シンポジウム「FGFsと生体制御」 2018年4月26日 シーガイア宮崎
- 2) 鍋島 陽一 健康長寿の実現を目指した老化研究の推進 第65回日本実験動物学会総会学術集會委員会シンポジウム、健康長寿と老化研究の課題 2018年5月17日 富山
- 3) 鍋島 陽一 α-Klothoの機能と病態における意義 29回 Forum in Dojin 細胞と個体の老化生物学2018 2018年11月22日 熊本
- 4) 川内 健史 「神経成熟の初期段階におけるカベオラ非依存的なCaveolin-1の役割」 蛋白研セミナー「高次脳機能の神経回路機構」 大阪大学蛋白質研究所 大阪 2018年11月26-27日
- 5) Takeshi Kawauchi, Mima Shikanai, Michisuke Yuzaki, Yo-ichi Nabeshima. "In vivo roles of clathrin-independent endocytosis in early neuronal maturation" Cold Spring Harbor Asia (CSHA) meeting of "Latest Advances in Development & Function of Neuronal Circuits", Awaji Yumeburai Conference Center, Japan. September 25-28, 2018.
- 6) Takeshi Kawauchi, Mima Shikanai, Yoshiaki V. Nishimura, Miwa Sakurai, Mitsunori Fukuda, Yo-ichi Nabeshima, Michisuke Yuzaki. "Clathrin-independent endocytosis regulates neuronal maturation and migration" ISDN 2018 (22nd Biennial Meeting of the International Society of Developmental Neuroscience), Nara, Japan. May 22-25, 2018.

- 7) 稲田明理 「老化モデルにおけるインクレチン産生と糖代謝制御」 自然科学研究機構 生理学研究所研究会 臓器相関による生体制御システムとその変容の仕組み 岡崎 9月
- 8) 稲田明理 「 $\beta$ 細胞の新生・増殖誘導とその制御因子」 群馬大学生体調節研究所セミナー 内分泌・代謝学共同利用・共同研究拠点 前橋 4月
- 9) 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役割」 分子骨格筋代謝研究会 京都 7月
- 10) Yoshio Endo, Yoshihiro Uto, Yusei shinohara, Chiaki Abe(代理発表), Tohru Obata, Shun-ichiro Ogura, Yutaka Yonemura. "Overcoming acquired resistance to photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid in gastric cancer cells" 学会発表: 共第77回日本癌学会学術総会(大阪)
- 11) 遠藤 良夫, 宇都 義浩, 篠原 侑成, 安部 千秋, 小幡 徹, 小倉 俊一郎, 米村 豊. "5-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耐性化機構とその克服. 日本薬学会第139年会(千葉)
- 12) Imai S. Purdue University, Department of Biochemistry Seminar, February 2018.
- 13) Imai S. Medical College of Georgia at Augusta University, Vascular Biology Center, August 2018.
- 14) Imai S. Cell Symposium on Aging and Metabolism, Sitges, Spain, September 2018.
- 15) 今井 眞一郎 「健康を考えるー老化・寿命研究の最前線から見た productive aging の実現ー」 新興和製薬株式会社主催、2018年12月8日(国内)

## 産業財産権 (特許等の出願・取得状況)

- 発明の名称: 活性化型 GcMAF の製造方法  
出願番号: PCT/JP2018/046149(出願日: 2018年12月14日)

## 研究費の獲得状況

- 競争的資金
  - 科学研究費 新学術領域(研究領域提案型)(2014~2018年度) ステムセルエイジングから解明する疾患原理  
「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 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト(2017~2021年度)  
「老化研究推進・支援拠点」  
鍋島 陽一
  - 科学研究費 新学術領域(2017~2018年度)  
「細胞外環境に応答した段階的スクラップ&ビルドによる樹状突起形成機構の解明」  
川内 健史
  - 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)(2017~2021年度)  
「 $\alpha$ -クローチン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
  - 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)(2017~2021年度)  
「視床下部特定神経細胞群による臓器連関及び老化・寿命制御機構の解明と、その薬理的制御」  
今井 眞一郎
  - 科学研究費 挑戦的萌芽研究(2016~2019年度)  
「膵臓 $\beta$ 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(2016~2018年度)  
「膵島形態の維持機構の解明」  
稲田 明理
  - 科学研究費 若手研究(B)(2016~2018年度)  
「 $\beta$ -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
  - 科学研究費 若手研究(2018年度)  
「肥満病態における視床下部特異的セリンプロテアーゼ阻害分子 SerpinA3 の意義」  
金子賢太郎
- その他
  - 田辺三菱製薬株式会社 共同研究(2016年~2018年度)  
「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機能に及ぼす影響に関する研究」  
稲田 明理
  - 日本応用酵素研究会 助成金(2018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」  
金子賢太郎
  - 日本糧食研究会 助成金(2018年度)  
「食品由来シグナルによる視床下部食欲中枢機能の制御」  
金子賢太郎



# 3 神経変性疾患研究部

## member

部長
星 美奈子
研究員
笹原 智也
垣尾 翔大
高場 圭章
技術員
堀口 亮
客員研究員
久保 厚子
客員技術員
里村 香織
荒井 由江
相宗 亮子

## 研究の内容・成果

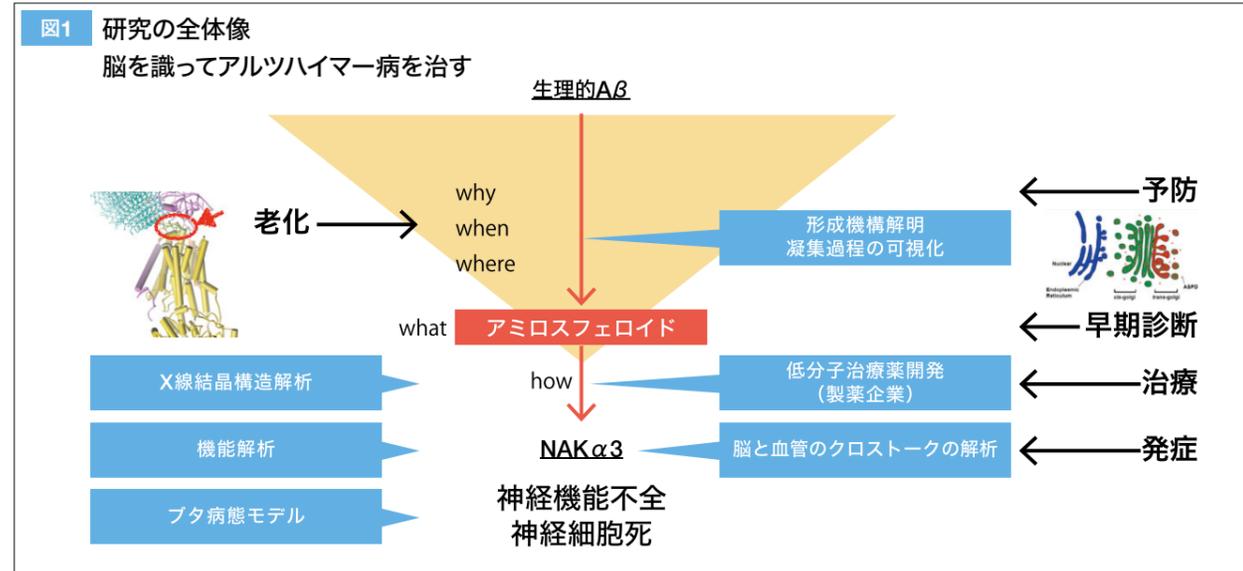
### 1. 研究の背景

世界の認知症患者は、2050年には1.5億人を突破するとされているが(World Alzheimer Report 2018)、根本的な治療の道筋は見えていない。アルツハイマー病については、発症の主たる要因とされるアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) 自体の除去を主眼として、前駆体から $A\beta$ を産生するための切断酵素(BACE-1、 $\gamma$ シクレターゼ)の阻害剤、あるいは $A\beta$ に対する抗体療法、それぞれの開発が精力的に進められてきたが、開発中断となっている。切断酵素阻害剤の場合、切断酵素の基質特異性が甘いため、阻害剤が $A\beta$ 前駆体以外の基質の切断を抑制することが予想されたが、実際、阻害剤を投与した方が悪化する事例が多く認められた。抗体療法の場合は、やはり血液脳関門を通過していないのではないかということが課題となっている。従って、 $A\beta$ を一網打尽に除去するということではなく、アルツハイマー病の発症メカニズムを十分に理解し、疾患に固有な病態を抑制することが今求められている。

我々は、「脳を理解してアルツハイマー病を治す」ことに貢献すべく研究を行っている。アルツハイマー病は、神経細胞の機能障害および細胞死によって、高次機能を司る神経ネットワークに異常が起きる疾患である。長年の研究の積み上げにより、我々は、神経細胞死の1つの原因が、 $A\beta$ が約30個集合し、特異的な立体構造を持つ球形の凝集体「アミロスフェロイド(ASPD)」によることを発見した(PNAS2003、JBC2009、JACS2015など)。そして、ASPDは、成熟神経細胞の機能と生存に必須なシナプス膜タンパク質「 $Na^+/K^+$ -ATPase $\alpha$ 3サブユニット(NAK $\alpha$ 3)」に選択的に結合し、そのナトリウム(Na)ポンプ活性を阻害することで成熟神経細胞の死を誘導することを最近発見した(PNAS2015)。驚いたことに、我々の研究に続いて、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症においても、それぞれの疾患に固有な異常構造体がNAK $\alpha$ 3に結合しその活性を阻害することが神経細胞死の原因であることが明らかにされ、NAK $\alpha$ 3が神経変性疾患に共通の経路であることが示された。それを踏まえ図1の課題について研究を行った。

### 2. 研究の方法と成果、今後の方向性

- 1) アミロスフェロイド(ASPD)とNaポンプの結合様式  
の理解に基づく低分子治療薬の開発
- ①成熟神経細胞を主に用いた三段階のスクリーニング方法を開発し、500以上の化合物をスクリーニングした結果、シードペプチドより



1000倍程度活性の高い低分子阻害剤候補化合物を得ることに成功した。今後、POMを検証するための試験を動物で行う必要があるが、それについてはパートナー企業での実施を目指す。

② ASPD蓄積に伴って神経細胞脱落が起きる病態マウスモデルを得た。それについて、組織染色方法によって定量的に評価する方法を構築することに成功した。本マウスは今後POM試験などに活用するとともに、ASPD形成機構を解明する研究にも活用する。

③ ASPDを標的とした治療薬の使用対象者であるかどうかを診断するためのコンビニオン診断薬の開発に挑戦している。2018年度はASPDを特異的に検出するASPD ELISA測定系を高感度化するために、検出系を発色基質から発光基質に変更し、その結果、およそ1000倍の高感度化に成功し、ASPDをpMレンジで検出できる高感度ASPD CLEIA測定系の構築に成功した。今後、患者検体をを用いた解析を実施する予定である。

2) ASPD形成のみが起きる新たなAPP突然変異の発見

Aβは前駆体APPから切り出され分泌される。我々はAPPのある1つのアミノ酸残基に変異が起こると、ASPDのみが分泌されることを見出した。病態との相関を調べるため、これについてタモキシフェン投与により変異APPが発現するモデルマウスを構築した。タモキシフェン誘導を始めたところである。これについては、今後、ASPDの蓄積をはじめとする症状が起きるかどうか解析をする予定である。APPの切断により生じるAβは実は1通りではなく、最長49アミノ酸から最短38アミノ酸残基まであり、長鎖Aβとアルツハイマー病発症の関係が最近注目されている。この新たなAPP突然変異の結果、産生されるAβプロファイルが変わったためASPD

のみが分泌されるのか、あるいは、突然変異により細胞内でASPD形成が促進されるのか、いくつか可能性があるためそれについても今後検証する。

3) NAKα3の生理的・病理的機能解析

Naポンプは動物種間、およびアイソフォーム間で配列が高度に保存されており、特異的な抗体がなく、そのことがそもそも、アイソフォームごとの脳内での分布や生理的な機能分担についての解明を遅らせている。そこで、まずNAKαサブユニット、βサブユニットの立体構造モデルから抗体作成に適した部位を抗原として用いた。マウスに抗原を投与し、目的のβサブユニットあるいはβサブユニットに選択的に結合する抗体をスクリーニングにて取得することを目指した。その結果、NAKα3については抗体を得ることが出来たが、βサブユニットについては抗体作成を継続中である。また、得られた抗体を用いた解析を今後実施する予定である。

4) ASPD-NAKα3相互作用の構造様式の解明

両者の複合体形成は新しい相互作用様式であることが示唆されており、Cryo-EMから最終的にX線結晶構造解析による構造決定を目指す。構造解析用の試料として必要な精製NAKα3は、遺伝子改変ブタからのタグ付きリコンビナントタンパク質として得る予定である。コンストラクトについて色々検証した結果、タグの位置や種類など決定し、コンストラクトの構築を進めた。今後、実際にブタ脳に導入する予定である。また、正常ブタ脳組織から、Naポンプを粗精製し、活性を測定する方法を確立した。この粗精製Naポンプを用いて、ASPDとの相互作用様式を検証する実験系の構築を進めている。

5) ASPD形成機構解明

ASPDは、調べた全てのアルツハイマー病患者脳内に蓄積し、蓄積量は重症度と相関していることは解っていたが、ASPDが脳内のどこでいかに形成されるかは不明であった。それを明らかにする最初の一步として、成熟神経細胞において、ASPDを産生するモデル細胞を構築することを試み、それに成功した。その結果、加齢に伴って活性が低下するとされているプロテアソームの活性を阻害剤で抑制すると、特定の種類の神経細胞内だけでASPDが形成され、さらに細胞外に分泌されることで周囲のNaポンプを発現する神経細胞に細胞死を起こしていることを明らかにし、論文に報告した(iScience, 2019 Mar 29;13:452-477.)。今後、さらにASPD形成機構についての理解を深めるために、生きた細胞内でASPD形成をリアルタイムにモニタリングする実験系の構築に着手する予定である。

6) 脳と血管のクロストーク解明

アルツハイマー病の患者の病態は、血管病変があると悪化することは長らく知られていたが、脳実質で病因となるAβが直接血管病変にも関与するかは不明であった。上記のとおり、最近、ASPDが細胞外に分泌されることが明らかとなったため、血管病変とASPDの関与を、ex vivoおよび脳微小血管由来培養血管内皮細胞を用いて解析を進めた。その結果、驚いたことに、実はNAKα3を経由して活性酸素種やPKC活性化というシグナル伝達経路を介して血管の拡張能を低下させることを見出した。これについては、今後論文として報告する予定である。また、今後、ASPDによる血管機能の異常がどのようなメカニズムで脳の機能に影響するかを明らかにするために、脳と血管のクロストークを解析するためのin vitro評価系として、まずは血管系細胞と神経系細胞を共培養した系を構築することを目指す。

研究業績リスト

- 論文 Alzheimer Aβ Assemblies Accumulate in Excitatory Neurons upon Proteasome Inhibition and Kill Nearby NAKα3 Neurons by Secretion. iScience. 2019 Mar 29; 13: 452-477.
- 学会発表
  - 1) Toxic amyloid-β assemblies, amylospheroids, inactivate eNOS through a NAKα<sub>3</sub>-mediated ROS/PKC pathway in human brain microvascular endothelial cells. 笹原 智也, 里村 香織, 星 美奈子, (2018年7月1~6日), 「日本薬理学会」「国際薬理・臨床薬理学会」合同大会(京都)
  - 2) Proteasomal dysfunction accelerates amyloid-beta to form secretable toxic Alzheimer's assemblies in trans-Golgi of excitatory neurons, Komura,H., Arai,Y., Matsumura,S., Hoshi,M. Gordon Research Conference / Neurobiology of Brain Disorders, Aug 05-Aug 10 2018, Rey Don Jaime Grand Hotel in Castelldefels Spain
  - 3) Analysis of cell-type differences in APP processing and Aβ production, Kakio, S., Arai, Y., Satomura, K., Hoshi, M. Gordon Research Conference / Neurobiology of Brain Disorders, Aug 05-Aug 10 2018, Rey Don Jaime Grand Hotel in Castelldefels Spain
  - 4) Toxic amyloid-beta assemblies, amylospheroids, inactivate eNOS through NAK alpha3-mediated mitochondrial ROS production in human brain microvascular endothelial cells, Sasahara, T., Satomura, K., Kakita, A., Hoshi, M. Gordon Research Conference / Neurobiology of Brain Disorders, Aug 05-Aug 10 2018, Rey Don Jaime Grand Hotel in Castelldefels Spain
- 講義 アルツハイマー病アミロイドβ凝集体は神経内で作られて分泌され、ターゲット細胞に死をもたらす！ 京都大学大学院医学研究科 創薬医学講座(2019.12.25)
- 書籍 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)

研究費の獲得状況

- 競争的資金
  - 科学研究費助成事業 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」 星 美奈子
  - 新潟大学脳研究所共同研究費補助金(2018年度) 「神経変性疾患におけるNAKα3神経細胞の機能障害と細胞死機構の解明」 星 美奈子

4

脳循環代謝研究部

member

グループリーダー(部長)

田口 明彦

研究員

田浦 映恵

小川 優子

沖中 由佳

竹内 由紀子

客員研究員

松山 知弘

相馬 俊裕

猪原 匡史

辻 雅弘

山原 研一

前田 光代

安野 史彦

土江 伸誉

Johannes Boltze

研究の内容・成果

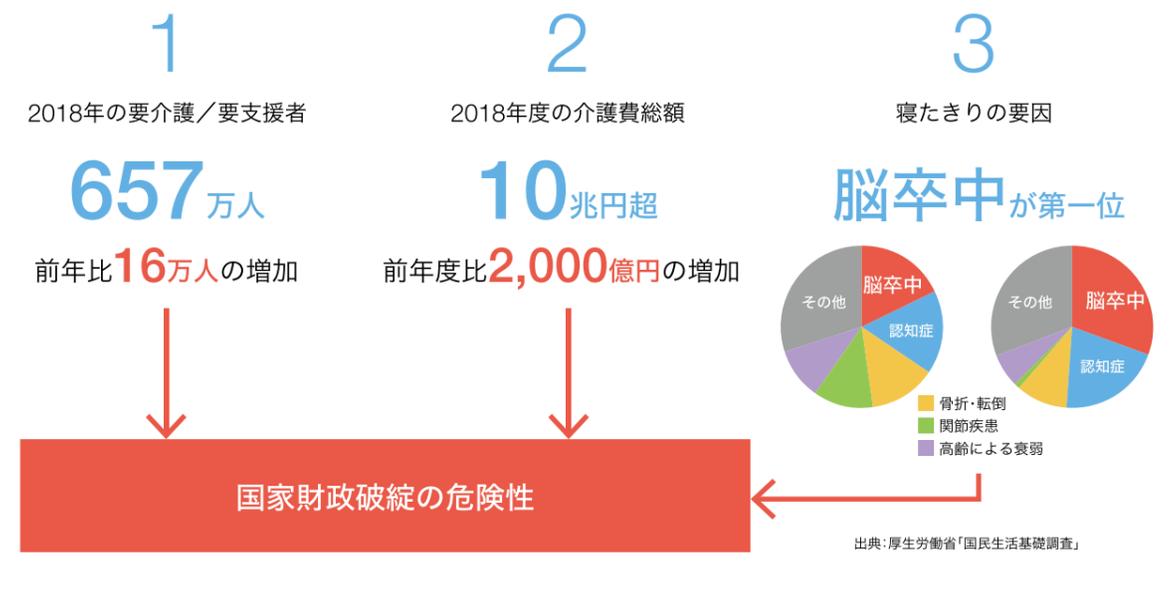
1. 脳梗塞患者に対する骨髄造血幹細胞を用いた脳血管再生による神経機能再生医療の開発

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、既に年間総額で10兆円を超えている。脳血管障害は我が国における寝たきり者の原因疾患の第一位であるが、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後数時間以内であり、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ため、新しい治療方法が切望されている。

脳梗塞患者を対象として、骨髄由来間葉系細胞、胎児由来神経幹細胞様細胞、MUSE細胞、歯髄由来間葉系幹細胞および遺伝子導入神経幹細胞様細胞移植による、脳梗塞患者を対象にした臨床試験が国内外で実施されている。これらの細胞治療製品はすべて細胞培養を経て製造されており、極めて高額な薬価が想定される。一方、我々が研究開発を行なっている自家骨髄造血幹細胞による脳梗塞治療では細胞培養が不要であり、1症例あたりのコストが圧倒的に小さい。脳梗塞は日本での年間発症者数は約30万人、世界では1,700万人とされており、一般医療としての普及には、造血幹細胞を用いた神経機能再生医療が圧倒的に有利である。

しかし、造血幹細胞を用いた再生医療では著効症例が存在する一方、全くの無効症例も多く発生してきた。そこで我々は、造血幹細胞移植による再生治療の無効症例の原因解明に関する研究を行ってきた。その原因が投与細胞に混入する凝集塊由来の変性白血球や変性赤血球、血小板、フィブリンなどのゴミ成分であることを発見した。骨髄造血幹細胞は採取時や精製時に凝集塊を形成しやすく、凝集塊由来赤血球の多くは変性/溶血しており、また凝集塊由来白血球細胞には細胞表面に血小板が大量に付着しているものも多い。実際、脳梗塞患者での無効症例では、目的白血球以外に、変性赤血球や血小板、フィブリンなど多くのゴミ成分が大量に含まれていた。一方、脳梗塞細胞治療の著効症例には、目的とする骨髄単核球以外の細胞成分はほとんど含まれていなかった。脳梗塞モデルマウスを用いた検討でも、簡易的な骨髄幹細胞分離機器(SEPAX2)で分離したゴミ成分を多く含む骨髄細胞は治療効果がなく、手作業で分離したゴミ成分を含有しない細胞には治療効果があること、さらに凝集塊由来の変性細胞の投与により、脳梗塞周囲のマクログリアが活性化され、神経機能回復を抑制することなどを、明らかにした(論文投稿中)。またこれらの結果に基づき

脳血管障害に対する新規治療法開発の重要性



効果阻害細胞成分が少ない造血幹細胞に関する物質特許に関するPCT出願を行った。

さらに骨髄造血幹細胞の血管再生メカニズム解明に関する研究を行ない、どのような細胞が、体内のどの部位で、いつ、どのような機序で作用しているのかが判明した(論文準備中)。これらの知見を用いることにより、血管再生促進に関する骨髄造血幹細胞の機能向上や細胞の規格化が可能になると考えている。

2. 造血幹細胞による脳血管再生作用を活用した認知症治療薬開発

WHO(世界保健機関)による報告では、認知症患者は世界に推計5千万人おり、毎年約1千万人が新たに発症しており、このままのペースで増加すれば世界の認知症患者は2050年には1億5,200万人に達する恐れがあるとしている。

多くの高齢認知症患者で、脳血流量の低下および脳グルコース代謝の低下が観察される。認知機能低下が、脳血流量/脳グルコース代謝低下を引き起こすのか?あるいは、脳血流量/脳グルコース代謝低下が認知機能低下を引き起こすのか? に関しては未だに明確な結論は得られていないが、認知機能低下と脳血流量/脳グルコース代謝低下が、負のスパイラルを形成し、認知症が進行すると

骨髄幹細胞の脳血管再生メカニズム

どこで/どのように作用しているのかが判明

細胞機能の向上/細胞の規格化が可能に

我々は考えている。その根拠として、高齢認知症患者の約10%は治療可能な疾患であるが、その代表的疾患である慢性硬膜下血腫や正常圧水頭症では、脳血流量/脳グルコース代謝の低下とともに認知機能低下が進行する。これらの患者は外科的治療により脳血流量/脳グルコース代謝が改善すると認知機能も正常化することが多く、これらの事実より、脳血流量/脳グルコース代謝低下を改善することにより、慢性硬膜下血腫や正常圧水頭症患者だけではなく、少なくとも一定割合の高齢認知症患者の認知症進行抑制や機能回復が期待できると我々は考えている。

脳梗塞患者に対する造血幹細胞移植の臨床試験では、我々は移植により脳血流および脳エネルギー代謝が改善することを示してきたが、2018年度には造血幹細胞移植による血管再生促進メカニズムを発見し、そのメカニズムを応用した血管再生物質のスクリーニングのためのin vitroアッセイ系の構築を行なった。これらの成果を基に、ドイツランホーファ研究所(ハンブルク)と、造血幹細胞と同様の作用を有する低分子化合物同定のための、ハイスル-ット

スクリーニングに向けた準備を進めている。治療ターゲットが血管内皮であることは drug delivery の観点からは非常に有利であり、

また低分子化合物が同定／最適化できれば、認知症だけでなく、脳梗塞や他の虚血性疾患に対しても応用が可能であると考えている。

## 研究業績リスト

### 論文

- 1) 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. Accelerating Cell Therapy for Stroke in Japan: Regulatory Framework and Guidelines on Development of Cell-Based Products. Stroke. 2018 Apr;49(4):e145-e152.
- 2) Osanai T, Houkin K, Uchiyama S, Minematsu K, Taguchi A, Terasaka S. Treatment evaluation of acute stroke for using in regenerative cell elements (TREASURE) trial: Rationale and design. Int J Stroke. 2018 Jun;13(4):444-448.

### 学会発表等

シンポジウム/招待講演

- 1) 第9回日本ニューロリハビリテーション学会 2018年5月12日 中枢神経疾患患者に対する再生医療の現状とその未来 田口 明彦
- 2) 第20回神奈川脳神経科医会学術集会 2018年9月27日 中枢神経疾患に対する再生医療の現状とその未来 田口 明彦
- 3) 10th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair. 2018.10.09 Dresden. Therapeutic angiogenesis for neurorepair. Akihiko Taguchi.
- 4) 2018神経細胞治療研究会 2018年10月19日 脳卒中患者に対する自己骨髄単核球移植治療 田口 明彦
- 5) 第44回日本脳卒中学会学術集会 2019年3月22日 造血幹細胞による再生医療開発 田口 明彦

## 産業財産権（特許等の出願・取得状況）

- 発明の名称: 軽度認知障害の予防および/または治療剤  
登録番号: EP2862572 (登録日: 2018年11月28日)  
登録番号: US10016409 (登録日: 2018年7月10日)
- 発明の名称: 虚血性疾患の治療及び/又は予防の為に細胞製剤、及び、その細胞製剤のスクリーニング方法  
出願番号: PCT/JP2019/008701 (出願日: 2019年3月5日)
- 発明の名称: 羊膜間葉系細胞組成物の製造方法及び凍結保存方法、並びに治療剤  
出願番号: 2019-38143 (出願日: 2019年3月4日、特願2014-130142の分割)

## 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事業 (シーズ A) (2017年度～2018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発」  
田口 明彦
  - AMED 再生医療実用化研究事業 (2018年度～2021年度)  
「低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療に関する研究」  
田口 明彦 (分担)
- その他
  - 企業からの共同研究開発費: 4件



構成

member

センター長	川真田 伸
副センター長	橋本 尚子

プロジェクトマネジメントグループ	
グループリーダー	脇岡 孝篤
サブグループリーダー	本田 信彦
担当	金子 美枝
	本田 貴史
	南 奈永子
	生田 美幸
	松本 英男
	西濱 利之(出向)
	黒上 義文(非常勤)
甲矢 純子(非常勤)	
伊奈 胤仁(派遣)	

CMOグループ	
グループリーダー(兼務)	橋本 尚子
(QAチーム)	
チームリーダー	山崎 籍子
サブチームリーダー	仲野 司
技術員	笹尾 真理
	田原 寛美
	川原 修
	杉山 和宏
	ナタリー ムソガー(派遣)
(製造チーム)	
チームリーダー	筒井 要
技術員	村上 真史
	直原 一徳
	谷本 雅史
	後瀬 伸大
	高村 佳奈恵(非常勤)
	栗田 一輝(派遣)
	若松 直子(派遣)
	定岡 香菜(派遣)
	杉野 英彦(派遣)
	八戸 宏二郎(派遣)
(QC・衛生チーム)	
チームリーダー(兼務)	仲野 司
技術員	松島 健太郎
	黒木 利知
	眞鍋 智恵子
	長野 太輝
	村上 絵津
	長谷川 洋子
	木原 真央
	安堵城 悟
	清水 洋志
	堤 大志(派遣)
	田中 幸恵(派遣)
	大野 綾子(派遣)
	角谷 典子(派遣)
	藤岡 祐未(派遣)
(SDチーム)	
サブグループリーダー(SD担当)(兼務)	脇岡 孝篤
技術員	若林 敦也
	上島 啓嗣
	寺田 まり(派遣)
	伊藤 由美子(派遣)

CPC管理グループ	
グループリーダー(兼務)	川真田 伸
マネージャー	近藤 恵子
サブマネージャー	為広 隆
技術員	狩森 かえで
	篠田 憲明
	岸本 尚子(派遣)

研究・細胞評価グループ	
グループリーダー(兼務)	川真田 伸

(共同研究・前臨床試験チーム)	
技術員	田村 尚
	山本 貴子
	竹中 ちえみ
	日根 翼
	有田 真緒
	笈西 優
	斎藤 美穂
	矢島 伸之(派遣)
	山本 精美(派遣)
	喜多 翼(派遣)

(細胞評価サービスチーム)	
チームリーダー	鹿村 真之
技術員	中村 美有紀
	戸川 好美

(ウイルス検査チーム)	
技術員	河野 未来(派遣)

センターの活動理念

1. 活動理念

細胞製剤を用いた医療開発・実用化に向けて、再生医療等製品の安全性試験、薬事開発、受託製造などの活動を行う。当機構の他のセンターと連携しながら、細胞治療技術の提供・支援で医療福祉の拡充と医療産業の育成に貢献することを目指す。

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)

事業内容および研究内容と実績

1. 細胞製剤の受託製造事業(CMO)の実施

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)対応の製造施設およびQuality management System(QMS)を含む運営体制を構築し稼働を開始した。具体的には、①CPC内製造ルームのカスタマイズ、および製品保管施設の拡張、②製造・検査機器類の導入と設置(バリデーションを含む)、③各部門における人員配置および教育計画の策定と教育訓練の実施、④施設・設備の中長期保守計画および実施体制の整備と点検の実施、⑤原材料・物品および工程の管理システムの整備、⑥すべてのプロセスにおいて関連する文書の整備等を実施し、治験薬の製造・出荷を開始した。



アイセンター 細胞製造施設 国際細胞製造施設基準に対応したPIC/S GMP準拠の細胞製造施設の整備運営を行っている。



CPC内作業衣の開発      操作室内の広い空間と明るい照明      機能性液晶フィルム採用操作室壁ガラス(オフ)      機能性液晶フィルム採用操作室壁ガラス(オン)

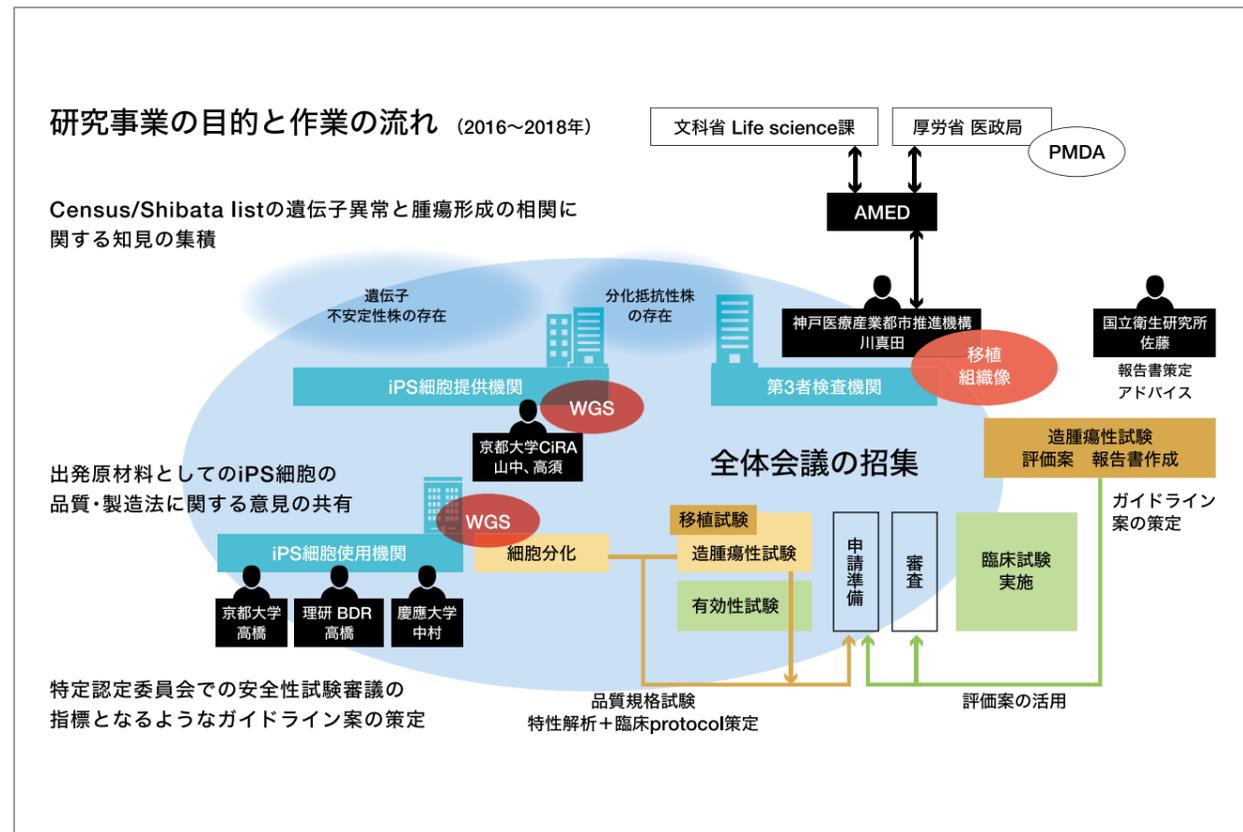
## 2. 細胞製造施設の維持管理業務

- 先端医療センター(IBRI)4階 および神戸医療イノベーションセンターCPCエリア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(KUPS)から受注
- 神戸医療産業都市に進出企業に対するCPC保守サービスの構築と実施の業務を、KUPSと共同で実施(業務の一部を受託)

## 3. 臨床試験実施に向けた研究基盤整備事業の受託 (日本医療研究開発機構(AMED))

### 1) 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iPS細胞研究所(以下、京都大学CiRA)と共同で、京都大学CiRAが提供するiPS細胞の出発材料(未分化細胞)および最終産物(分化細胞)の細胞の品質規格を検討し、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。



### 2) 視機能再生のための複合組織形成技術開発および臨床応用推進拠点 (NW事業 理化学研究所 生命機能科学研究センター(以下、理研BDR) 分担研究)

理研BDR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、臨床試験の実施に向けた前臨床試験報告書を作成するAMEDの委託研究事業。

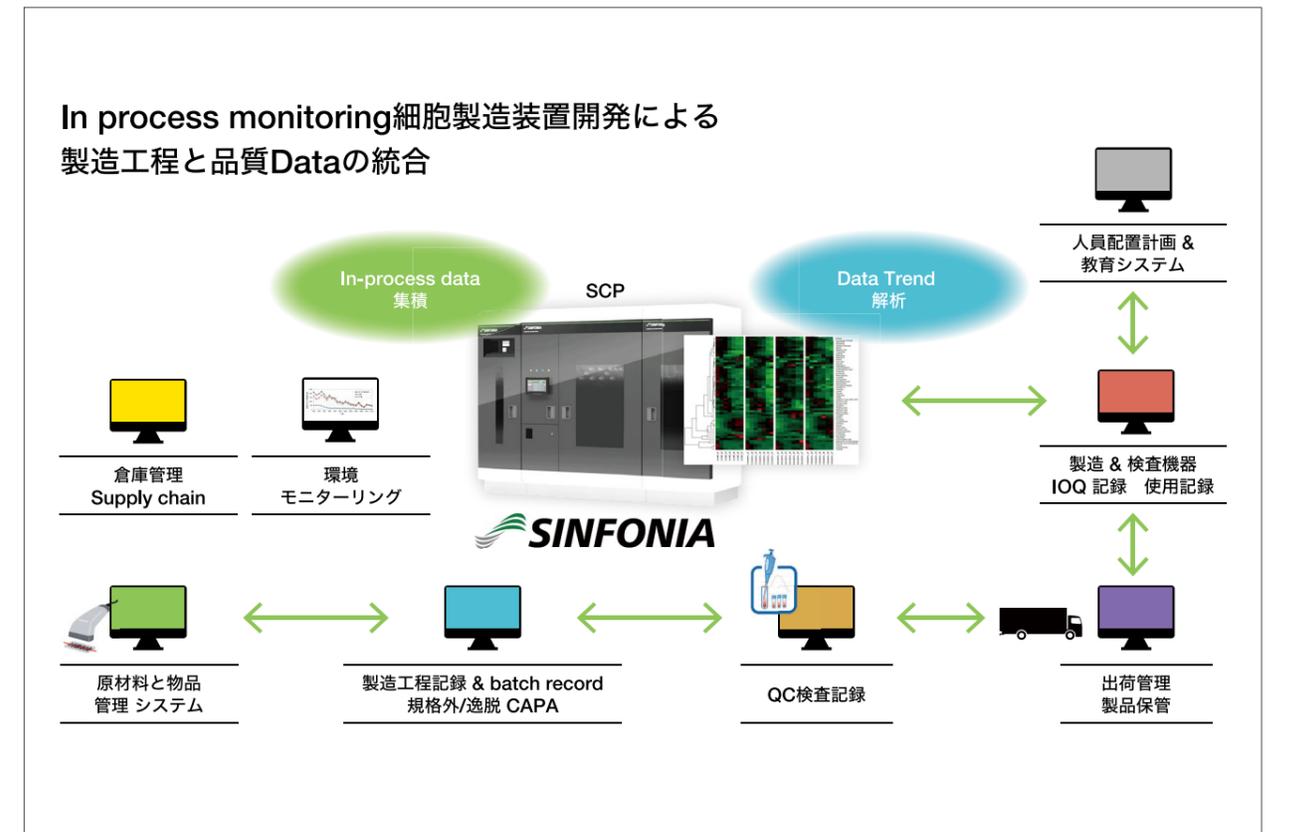
### 3) 有害事象発生時の科学的な細胞検証を通じて細胞治療の安全性向上を目指す 臨床用細胞保管・検査拠点の構築 (研究責任者)

再生医療新法下で実施される第1種、第2種の細胞治療臨床研究における安全性向上を目指したAMEDの委託研究事業。医療実施機関以外の第三者が細胞を保存し、有害事象発生時には第三者検査機関となって医政局と医療実施機関双方に検査結果を報告・共有する体制を構築する。当センターは、細胞保管事業の6保管拠点(国立成育センター、東京女子医科大学、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. 細胞の自動培養システムの共同開発

プロセスバリデーションによる細胞製剤の品質の担保を可能にするin process monitoring systemの開発と、これを搭載した次世代自動細胞培養システムであるSmart Cell Processing(SCP)を複数企業と共同で開発している。また、英国Cell Gene Therapy Catapult, Scotland National Blood Transfusion Services など安全な細胞の量産化を目指す機関とも連携し、細胞製剤の品質規格と品質管理/保証システムの国際規格化を目的とした活動を継続している。

※Smart Cell Processingは、株式会社ケーセルの登録商標です。



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

### 6. 治療用細胞加工物や細胞製剤の受託検査(企業・アカデミア)

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

### 7. 細胞の安全性や規格に関する研究(自主研究)

テーマ: 多能性幹細胞の規格と分化の研究

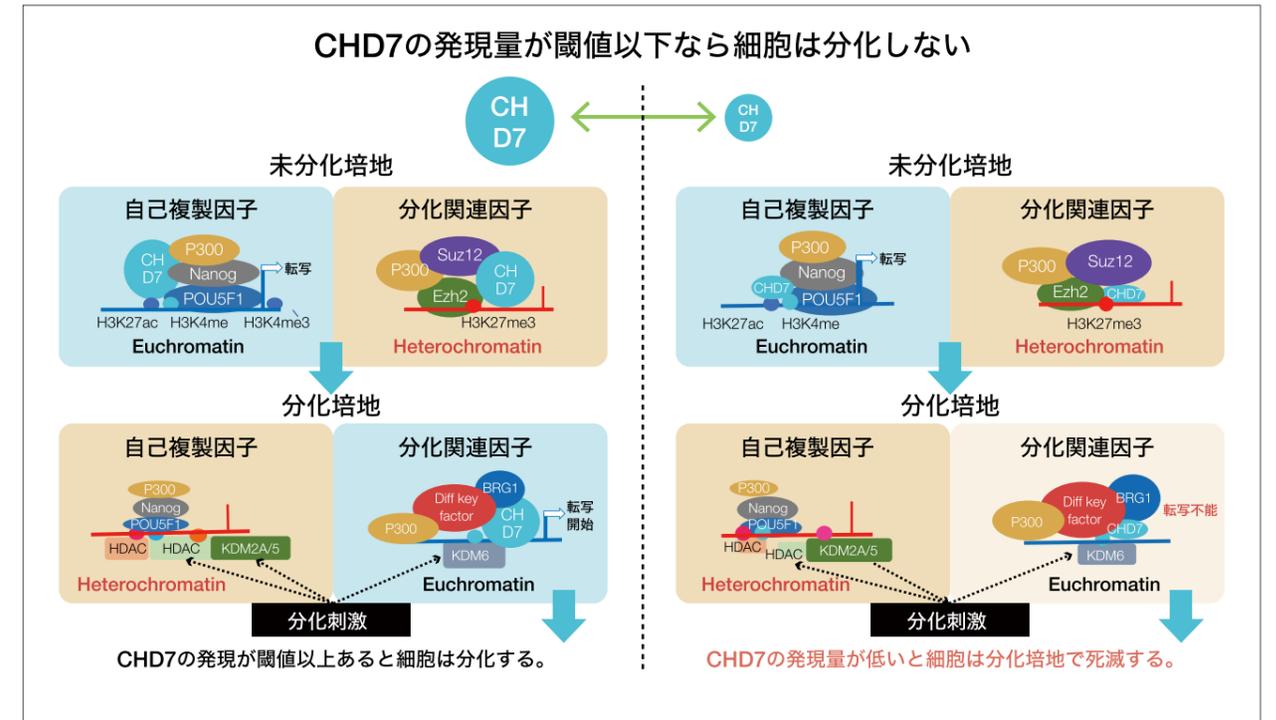
#### 1) 多能性幹細胞の分化を調節する因子の研究

iPS細胞やES細胞は多能性幹細胞と呼ばれ、未分化の状態を維持しながら無限に増殖する能力と、色々な細胞や組織に分化する能力を併せ持っている。しかし、一部の細胞では培養・継代の過程で正常な分化能を持たない(=分化抵抗性を示す)細胞が混入することがある。このような細胞を特定の細胞や組織に分化誘導した場合、奇形腫と呼ばれる腫瘍を形成するため移植治療に用いることができない。したがって、安全な細胞治療の実現には多能性幹細胞の分化能を事前に評価する仕組みが必要となる。しかし、これまで分化能を確認するためには細胞に分化を誘導し一定期間培養・観察する必要があり、未分化状態のままの事前評価はできなかった。

そこで、未分化状態の多能性幹細胞で分化能の有/無で分子の発現の差異を比較・検討したところ、Chromodomain Helicase

DNA binding domain 7 (CHD7) の発現量がある値以上であれば細胞は分化能を保持し、それ以下であれば分化能を失うことが分かった。CHD7は胎児の臓器形成に必要な分子として知られており、多能性幹細胞でも分化開始のスイッチのような役割を果たしていると考えられた (Scientific Reports 2018 Jan 10;8(1):241.)。つまり、CHD7の発現量を測定することで細胞の分化能を未分化の状態でも評価できることが示された。

さらに、さまざまな培養条件で検証した結果、CHD7の発現量は培地の組成によっても変化することが判明しており、分化能をもつ細胞を維持するためには、細胞そのものだけでなく、培地を含む培養条件の規格化が重要であることが分かった。今後、この成果を新規の培地や培養条件の開発に結びつけていく予定であり、安全な細胞治療の実施に貢献すると考えている。



#### 2) 多能性幹細胞の分化/未分化状態における代謝産物の解析とマーカー分子の探索

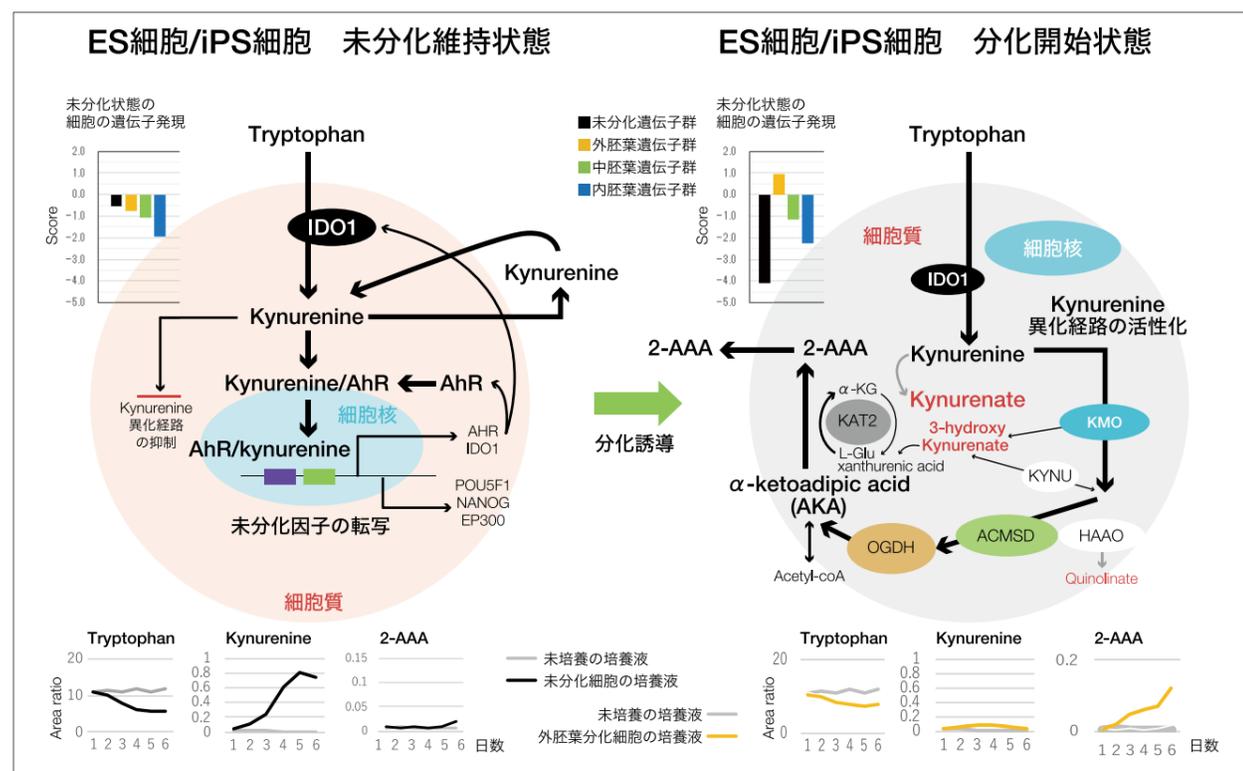
多能性幹細胞は未分化状態から一度分化を開始すると元の未分化状態には戻れない。したがって、ES細胞やiPS細胞の未分化状態を維持することは、細胞製造の工程において重要な管理項目である。未分化状態を担保するためには、培養中の細胞の分化/未分化のステータスをリアルタイムで常に把握する必要がある。しかしながら、これまでの評価は培養中の細胞を抜き取り、遺伝子の発現を網羅的に調べる off line 検査のみであり、リアルタイムでの評価はできなかった。さらに、こうした検査の多くが破壊的な試験によるため、生産コストの押上要因にもなり生産性の面でも課題であった。そこで、培地中の代謝物の解析で細胞の分化/未分化のステータスを判定できれば、非破壊的にリアルタイムで細胞の品質管理ができると考えた。

未分化および分化を開始した状態で培養液中の代謝物を LC-MS/MS で解析し、両者の差異を比較・検討した。その結果、未分化状態では Tryptophan の代謝物である Kynurenine の蓄積が見られた。一方で、分化が始まる(通常は外胚葉分化から始まる)と Kynurenine 異化回路の最終代謝物である 2-Aminoadiic acid の蓄積が確認された。つまり、これらをバイオマーカーとしてモニターすることで、培養中の ES 細胞や iPS 細胞の分化状態を把握できるあることが分かった。

現在、この成果を応用した細胞品質のリアルタイムモニタリング/管理システムとこれを搭載する自動培養装置の開発を企業と共同で進めており、細胞治療の安全性の向上と産業化の促進に寄与できると考えている。

### Helicase機能を有するCHD7の異常は発達異常を示すCHARGE症候群の原因となる。CHD7の発現低下はES細胞やiPS細胞の分化抵抗性を示す原因になる。





Medicine 2018 in press

- A defined culture method enabling the establishment of ring sideroblasts from induced pluripotent cells of X-linked sideroblastic anemia. Hatta S, Fujiwara T, Yamamoto T, Saito K, Kamata M, Tamai Y, Kawamata S, Harigae H. *Haematologica*. 2018 May;103(5): e188-e191.
- Effective Endodermal Induction via Vitronectin-Coated Feeder-free Culture, Riham Aly, Takako Yamamoto, Chiemi Takenaka, Etsu Murakami, Mao Arita, Miyuki Nakamura and Shin Kawamata, *Journal of Stem Cells*. 2018 in press
- Report of the International Stem Cell Banking Initiative Workshop Activity: Current Hurdles and Progress in Seed-stock 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 Rungsiwut, Shin Kawamata, Steve Oh, Tennifer Ludwig, Tohru Masui, Tom Novak, Tsuneo Takahashi, Wataru Fujibuchi, Soo Kyung Koo, Glyn N Stacey. *Stem Cell Translational Medicine* 12:290 2018
- Outcome of patients receiving consolidative autologous peripheral blood stem cell transplantation in the frontline treatment of intravascular large B-cell lymphoma: Adult Lymphoma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Kato K, Mori T, Kim SW, Sawa M, Sakai T, Hashimoto H, Taguchi J, Oyake T, Kurahashi S, Imada K, Ohno H, Tanaka J, Ichinohe T, Atsuta Y, Suzuki R, Suzumiya J. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Feb 26.
- Clinical Implications of t(11;14) in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. Takamatsu H, Yamashita T, Kurahashi S, Saitoh T, Kondo T, Maeda T, Nakazawa H, Murata M, Narita T, Kuroda J, Hashimoto H, Kawamura K, Miyamoto T, Honda S, Ichinohe T, Atsuta Y, Sunami K. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Mar;25(3):474-479.
- Outcomes of patients who developed subsequent solid cancer after hematopoietic cell transplantation. Inamoto Y, Matsuda T, Tabuchi K, Kurosawa S, Nakasone H, Nishimori H, Yamasaki S, Doki N, Iwato K, Mori T, Takahashi S, Yabe H, Kohno A, Nakamae H, Sakura T, Hashimoto H, Sugita J, Ago H, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yamashita T; Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects and Quality of Life Working Group. *Blood Adv*. 2018 Aug 14;2(15):1901-1913.
- Mitoxantrone, etoposide, and cytarabine combination therapy for acute myeloid leukemia patients failing to achieve a complete remission after induction chemotherapy: a single-center experience]. Morita-Fujita M, Yabushita T, Shimomura Y, Ono Y, Hiramoto N, Yoshioka S, Yonetani N, Matsushita A, Hashimoto H, Ishikawa T. *Rinsho Ketsueki*. 2018;59(7):858-864.
- Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. Okada A, Kariya M, Irie K, Okada Y, Hiramoto N, Hashimoto H, Kajioka R, Maruyama C, Kasai H, Hamori M, Nishimura A, Shibata N, Fukushima K, Sugioka N. *J Clin Pharmacol*. 2018 Sep;58(9):1140-1149.
- Severe graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with residual mogamulizumab concentration. Hosoi H, Mushino T, Nishikawa A, Hashimoto H, Murata S, Hatanaka K, Tamura S, Hanaoka N, Shimizu N, Sonoki T. *Int J Hematol*. 2018 Jun;107(6):717-719..
- Impact of hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Yamasaki S, Chihara D, Kim SW, Izutsu K, Iwato K, Fukuda T, Uchida N, Amano I, Nakazawa H, Kuroda J, Hashimoto H, Ichinohe T, Kanda Y, Atsuta Y, Suzumiya J, Suzuki R. *Ann Hematol*. 2018 Aug;97(8):1445-1452
- Impact of HIV Infection on Transplant Outcomes after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study of Japanese Registry Data. Yoshinaga N, Kanda J, Aisa Y, Hagiwara S, Mori T, Fukuda T, Ishida Y, Hashimoto H, Iwato K, Kanda Y, Kurokawa M, Nakazawa H, Ota S, Uchida N, Ichinohe T, Atsuta Y, Takaori-Kondo A. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Aug;24(8):1596-1601
- Enlarged spleen is associated with low neutrophil and platelet engraftment rates and poor survival after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Shimomura Y, Hara M, Katoh D, Hashimoto H, Ishikawa T. *Ann Hematol*. 2018 Jun;97(6):1049-1056.

## 研究業績リスト

### 論文

- The aryl hydrocarbon receptor binds to kynurenine and mediates a signal supports the undifferentiated state of pluripotent stem cells Takako Yamamoto, Kunitada Hatabayashi, Mao Arita, Nobuyuki Yajima, Chiemi Takenaka, Takashi Suzuki, Masatoshi Takahashi, Yasuhiro Oshima, Keisuke Hara, Kenichi Kagawa and Shin Kawamata *Science Signal* 2019 in press
- A report from a workshop of the International Stem Cell Banking Initiative, held in collaboration GAIT and the Harvard Stem Cell Institute, Boston 2017 Jung-Hyun Kim, Alex Alderton, Nissim Benvenisty, Catharina Brandsten, Meri Firpo, Peter W Harrison, Shin Kawamata, Eiichiro Kawase, Andreas Kurtz, Jeanne F. Loring, Tennifer Ludwig, Jennifer Man, Joanne C Mountford, Marc L Turner, Steve Oh, Lygia da Veiga Pereira, Patricia Pranke, Micheal Sheldon, Rachel Steeg, Stephen Sullivan, Mike Yaffe, Qi Zhou Glyn N Stacey *Stem Cells* 2019 in press. 2019
- Generation and Molecular Characterization of Human Ring Sideroblasts: A Key Role of Ferrous Iron in Terminal Erythroid Differentiation and Ring Sideroblast Formation. Kei Saito, Tohru Fujiwara, Shunsuke Hatta, Masanobu Morita, Koya Ono, Chie Suzuki Noriko Fukuhara, Yasushi Onishi Yukio Nakamura, Shin Kawamata, Ritsuko Shimizu, Masayuki Yamamoto, and Hideo Harigae *MCB* in press 2019
- Meeting report Report of the international conference on Manufacturing and Testing of Pluripotent Stem Cells Stewart Abbot, Francisca Agbanyo, Jan-Eric Ahlfors, Behnam A. Baghbaderani, Shirley Bartido, Kapil Bharti, Carl Burke, Bjorn Carlsson, Joy Cavagnaro, Abia Creasey, David Digiusto, Kathy Francissen, Andrew Gaffney, Christopher Goldring, Thorsten Gorba, Elwyn Griffiths, Tadaaki Hanatani, Takao Hayakawa, Tatsuo Heki, Karin Hoogendoorn, Shin Kawamata, Hironobu Kimura, Agnete Kirkeby, Ivana Knezevic, Jane Lebkowski, Stephen Lin, Shen Lin-Gibson, Anthony Lubiniecki, Orla O'Shea, Martin Pera, John Petricciani, Gary Pigeau, Anthony Ratcliffe, Yoji Sato, Gerald G. Schumann, William Shingleton, Glyn Stacey (Chair) Stephen Sullivan, Clive Svendsen, Jean-Hugues Trouvin, Joris Vandeputte, Bao-Zhu Yuan, Kathryn Zoon *Biologics*, 2018 in press
- Quality Control guidelines for clinical-grade human induced pluripotent stem cell lines. Glyn Stacey, Ricardo Baptista, Patrick Bedford, Annelise Bennaceur Griselli, Amit Chandra, Ngair Elwood, Mathilde GIRARD, Shin kawamata Stephen Lin, Amanda Mack, Ludwig, Tennifer, Joanne Mountford, Scott Noggle, Lygia da Veiga, Pereira Carramasch, Jack Price, Michael Sheldon, Stachelscheid Harald, TURNER Marc, Jacqueline Barry, Jihwan Song *Regenerative*

### 学会発表等

- International Alliance biological Safety IABS Cell therapy Conference. Gene abnormality and correlated phenotype in mouse transplantation study, 2018/6/8, Los Angeles
- 日本組織培養学会. 多能性幹細胞の分化抵抗性はどのように決定されるか? 2018/6/15 名古屋
- International Stem Cell Banking Initiative and GAIT co-joint conference. Gene Instability and tumorigenicity of PSC-derivates, 2018/6/30 Melbourne
- International Conference for Cell Molecular Biology and Stem Cell research. A factor that determines differentiation potential of PSCs 2018/10/7 Hakata
- International Conference for Cell Molecular Biology. Differentiation potential of hPSC is determined by the expression level of CHD7, 2018/12/9 Xian China
- 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 2018/9/6 東京 品川KT

## 産業財産権（特許等の出願・取得状況）

●発明の名称:細胞の選別方法

登録番号:EP2980207(登録日:2018年12月5日)

登録番号:US10072242(登録日:2018年9月11日)

登録番号:JP6473686(登録日:2019年2月1日)

●発明の名称:多能性幹細胞の分化能の予測方法及びそのための試薬

出願番号:PCT/JP2018/021430(出願日:2018年6月4日)

## 研究費の獲得状況（委託研究のみ）

●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」



## 事業内容および業績

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。

2018年度は、4月に「都市運営・広報課」を新設するとともに、一貫した支援体制の構築や産学官連携、国際展開等に取り組むため、専門的な知見を有する専任コーディネーターを増員するなど組織体制の強化を図り、①産官学医連携の促進によるオープンイノベーションの推進、②国際展開の推進、③地元中小企業・神戸クラスター進出企業に対する事業化支援、④研究・操業環境の充実と戦略的な情報発信を4つの柱に位置付け、以下の取り組みを進めた。

### 1 産官学医連携の促進によるオープンイノベーションの推進

#### 1) 創薬イノベーションプログラム

神戸医療産業都市に集積する研究機関や基盤施設などの研究開発機能を結集・連携させたプログラムを国内外の製薬会社などへ提案するとともに、共同研究契約の締結、進捗管理を行った。2018年度は、本プログラムによる共同研究契約を1件締結し、累計で5件の締結となった。

#### 2) 神戸再生医療勉強会

神戸医療産業都市に進出している再生医療関連企業が参加し、再生医療の事業化に向けた最新情報の収集や情報交換、産業化に向けた課題などを中心に議論する「神戸再生医療勉強会」を運営した。2018年度は、本会を6回(定例会5回、特別企画1回)開催したほか、再生医療の産業化に向けた取り組み等を発信する「再生医療産業化フォーラム2019 in 日本橋」を開催した。

#### 再生医療産業化フォーラム2019 in 日本橋 [再生医療でつなぐ神戸～日本橋]

日時	2019年1月25日(金) 10:00～18:30	プログラム
場所	日本橋ライフサイエンスハブ	セッション① 慶應義塾大学大学院 医学研究科 委員長 慶應義塾大学 医学部生理学教室 教授 岡野 栄之 氏
参加人数	160名	東京医科歯科大学 再生医療研究センター長 応用再生医学分野 教授 関矢 一郎 氏
		ランチョンセミナー Non-Executive Director, The Cell and Gene Therapy Catapult, Professor, Michael Bennett, DPhil CBiol MRSB
		セッション② 神戸医療産業都市推進機構 細胞療法研究開発センター長 川真田 伸
		厚生労働省 大臣官房審議官(医薬担当) 森 和彦 氏
		講演 Director, Developmental and Stem Cell Biology Program, University of California San Francisco Arnold Kriegstein, MD, PhD
		パネルディスカッション



#### 3) クラスター内の企業・研究者の交流促進

クラスター内の企業や研究者の交流の場となる「オープンイノベーションカフェ」を5回(のべ参加人数220名)開催した。

## 2 国際展開の推進

### 1) 海外クラスターとの連携

神戸医療産業都市の国際展開および共同研究事業の促進や新規事業・販路拡大の機会の創出などを目的として、米国・サンディエゴ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。

2018年度は、米国西海岸最大のバイオクラスターであるサンディエゴにキャンパスを有するカリフォルニア大学サンディエゴ校と今後の相互の協力関係を主な内容とした覚書(MOU)を締結し、共同でセミナーを実施した。

また、米国・ボストンで開催された「Bio International Convention 2018」、シンガポールで開催された「Medical Fair Asia 2018」など海外の学会・展示会に参加し、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を行うなど、神戸医療産業都市のプレゼンス向上に取り組んだ。

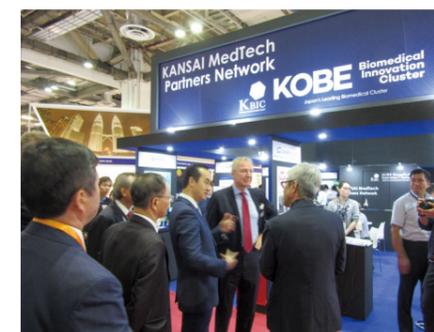
さらに、進出企業の海外展開に向けた新たな取り組みとして、「海外版Webページ作成個別相談会」(計7回)や国際展開セミナーを開催するなど、進出企業の海外展開の支援に取り組んだ。

#### システムバイオロジー研究セミナー ～UCサンディエゴ & 神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科～

日時	2019年2月21日(木) 9:30～13:30
場所	神戸大学統合研究拠点 アネックス棟 303号室
参加人数	25名
内容	講演、セッション

#### 海外展示会参加実績

名称	開催期間	会場
香港医療機器&医療用品フェア	2018年 5月 7日～ 9日	中国・香港
Bio International Convention 2018	6月 4日～ 7日	アメリカ・ボストン
国際医療交流シンポジウム	8月 6日	中国・天津
Medical Fair Asia 2018	8月29日～31日	シンガポール
BIO Incheon Global Conference 2018	9月12日～14日	韓国・仁川
BIO EUROPE 2018	11月 4日～ 7日	デンマーク・コペンハーゲン
MEDICA 2018	11月12日～15日	ドイツ・デュッセルドルフ
Arab Health 2019	2019年 1月28日～31日	アラブ首長国連邦・ドバイ
医療機器セミナー・商談会 in バンコク	2月13日	タイ・バンコク
BIOCOM GLOBAL LIFE SCIENCE PARTNERING Conference	2月26日～28日	アメリカ・サンディエゴ



Medical Fair Asia 2018



MEDICA 2018

## 国際展開セミナー

日時	2019年3月18日(月) 13:00~18:30
場所	神戸臨床研究情報センター(TRI) 第1研修室
参加人数	35名
テーマ	ベンチャー企業の国際展開における課題とその克服に向けて
内容	ベンチャー支援にかかる取組紹介、講演、パネルディスカッション

## 3 地元中小企業・神戸クラスター進出企業に対する事業化支援

### 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」の運営を通じて、業事申請など医療機器開発に関する相談、補助金の紹介・申請、マーケティング調査などの支援を行った。

また、医療機器等の事業化を促進するため、「医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー」を5回開催した。さらに、進出企業の海外展開に向けた新たな取り組みとして、「海外版Webページ作成個別相談会」(計7回)や国際展開セミナーを開催するなど、進出企業の海外展開の支援に取り組んだ。

#### 医療機器等事業化促進プラットフォーム

	件数
具体的事業化相談件数	84件

#### 外部アドバイザーを活用した開発支援相談

相談類型	件数	計
業事相談	38件	61件
マーケティング調査支援	23件	

#### 医療機器に関する相談対応

相談類型	件数	計
マッチング	10件	83件
業事	5件	
知財	3件	
補助金	9件	
その他	56件	

#### 神戸医療機器開発センター(MEDDEC)の運営

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た神戸医療機器開発センター(MEDDEC)において、高度な専門技術を有する医療従事者の育成と、大学や企業の医療機器開発支援に取り組んだ。

学会・トレーニングの利用件数	32件
企業、大学等の利用件数	242件
MRI室利用数	86件
研修室利用数	66件



トレーニング風景



研修室



MRI室

## 1 第21回 医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー

### 「海外販路開拓を成功に導くための有効なツール活用」

日時	2018年6月28日(木) 14:00~16:00
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	41名

#### プログラム

講演①	「海外販路開拓を導くための海外向けWEBページ作成について」 独立行政法人中小企業基盤整備機構 国際化支援アドバイザー 山本 雅暁 氏
講演②	「翻訳・ドキュメンテーション事業について」 株式会社サン・フレア リサーチ&コンサルティング部門 医療機器・ヘルスケアデバイス担当 コンサルタント 有川 慎也 氏



## 2 第22回 医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー

### 「薬機法勉強会～ポーアイでレギュラトリーサイエンス～」

日時	2019年1月15日(火) 13:30~16:30
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	43名

#### プログラム

講演①	「薬機法と医療機器」 厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 企画調整専門官 宮坂 知幸 氏
講演②	「医療機器開発～承認審査の事例等から」 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第二部長 石井 健介 氏
講演③	「神戸における業事相談について」 神戸医療産業都市推進機構 クラスター推進センター コーディネーター 田村 友香 氏



### 3 第23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 ～IVRカテーテル治療の最前線より～」

日時 2019年1月21日(月) 14:00～17:00  
 場所 神戸医療機器開発センター(MEDDEC) 研修室、第3オペ室  
 参加人数 30名

#### プログラム

講演	「放射線科IVRの役割と医療機器のニーズ」 神戸大学医学部附属病院 放射線科・血管内治療センター 准教授 山口 雅人 氏
手術手技体験	



### 4 第24回 医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー

#### 「～グローバル市場を見据えた医療機器事業展開への助言～」

日時 2019年2月27日(水) 14:00～17:00  
 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 45名

#### プログラム

講演①	「投資家と起業家をつなぐシリコンバレーの医療機器イノベーションの実態とは～日本企業が活用できる5つのポイント～」 株式会社シリコンバレーベンチャーズ 代表取締役 CEO 森若 幸次郎 氏
講演②	「グローバルリソースを活用した医療機器事業展開のすすめ」 神戸医療産業都市推進機構 クラスター推進センター シニアコーディネーター 東 正秀



### 5 第25回 医療機器等事業化促進プラットフォームセミナー

#### 「薬機法勉強会(臨床研究法)～ポーアイでレギュラトリーサイエンス～」

日時 2019年3月15日(金) 13:30～17:00  
 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 42名

#### プログラム

講演①	「臨床研究法について」 厚生労働省 医政局研究開発振興課治験推進室 治験推進係長 山下 雄大 氏
講演②	「臨床研究の倫理と国民利益 ―臨床研究法の施行を受けて―」 神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター長・特命教授 永井 洋士 氏
講演③	「臨床研究に対する企業の取り組み」 シスメックス株式会社 学術本部 三村 正文 氏
講演④	「チタンブリッジの開発から上市に至るまでの経験」 ノーベルファーマ株式会社 営業本部 プロダクトマーケティング第3部 プロダクトマネージャー 甘佐 格司 氏

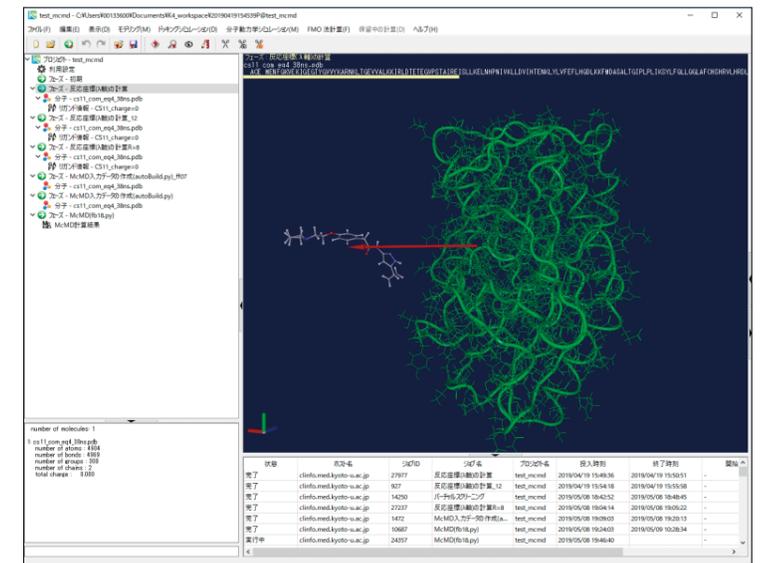


## 2) 創薬・再生医療分野における支援

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、グラフィカル・ユーザー・インターフェイス(GUI)環境下で実行可能な創薬アプリケーションの開発を行っている。

2018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、高精度にタンパク質と薬剤の結合ポーズを予測することが可能となるマルチノニカルMDシミュレーションの実装に取り組み、創薬アプリケーション「K<sup>4</sup>」の最新バージョン(Ver4.0)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うとともに、出張講習会の実施などアプリケーションの利用促進に取り組んだ。



創薬アプリケーション「K<sup>4</sup>」のインターフェース

### 3) ヘルスケア分野における支援

#### ①ヘルスケアサービス開発支援事業

休養・栄養・運動など市民生活に近いヘルスケア分野における製品・サービスの研究開発シーズの事業化に向けて、企業と研究者のマッチングや開発・改良に関するアドバイスなどの各種サポートを行った。また、製品・サービスの開発に際して広く市民の参画を促すため、アンケートやモニター調査に参加いただく「ヘルスケア開発市民サポーター」の運営を行ったほか、ニュースレター「KOBE健康情報局」の発信や「ヘルスケア健康セミナー」の開催を通じて市民の健康意識の向上を図るとともに、産学民協同による事業化支援を展開した。

相談・支援案件		ヘルスケア開発市民サポーター	
相談案件	55件	登録者数(3月31日現在)	2,208名
事業化支援案件	4件		

#### 1 第6回ヘルスケア健康セミナー

##### 「ノルディックウォーキングでメタボを解消！」 ～ヘルスケアサービス開発支援事業 第1回成果報告～

**日時** 2018年9月15日(土) 13:30～15:30  
**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** 91名

##### プログラム

講演①	「ノルディックウォーキングの歴史とその効用」 日本ノルディックウォーク学会 会長 医療法人 松徳会松谷病院 理事長 松谷 之義 氏
講演②	「ノルディックウォーキングのメタボ改善効果について ～ダイエットボールの開発～」 天理大学体育学部 教授 中谷 敏昭 氏
講演③	「ヘルスケアサービス開発支援事業を活用した歩行ボールの開発」 株式会社キザキ 代表取締役社長 木崎 秀臣 氏
講演④	「目指せ 健康的なアンチエイジング」 株式会社フリーステーション 代表取締役社長 小宮 悦子 氏



#### ②神戸トライアル「日常的な健康度を指標とした都市コホート研究」の支援

神戸市内の一般健常者を対象とした都市コホート研究「神戸トライアル」を実施している。市民1,134名を対象として2010～2011年度にベースライン調査を実施し、2012年度から追跡調査を実施している。2018年度は、第4回追跡調査の前期として、計8回の追跡調査を実施した。

### 4) 分野横断

#### ①事業化支援ワンストップサービス(「KBICリエゾンオフィス」の運営)

進出企業や研究機関等の様々な支援ニーズに一元的に対応するとともに、事業化支援と情報発信のワンストップサービス「KBICリエゾンオフィス」を運営した。

- 進出・地元企業等からの相談件数: 162件
- 「KBICリエゾンオフィス」来所者数: 1,863名、対応件数: 51件

#### ②PMDA 戦略相談連携センター

「PMDA 戦略相談連携センター」では、毎月第3水曜日にPMDA 関西支部職員が来訪し、革新的医薬品・医療機器の実用化に向けて開発初期から必要な試験・治験に関する指導・助言などを行う「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、2018年度は59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回開催するとともに、アカデミアに対する説明会を3回実施した。

#### 1 第6回PMDA 戦略相談連携センター セミナー

**日時** 2018年9月18日(火) 13:00～  
**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** 44名

##### プログラム

講演①	「医療機器をめぐる最近の規制の動向について(遠隔診療、薬事・保険連携相談等)」 厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 企画専門調査官 宮坂 和幸 氏
講演②	“The telehealth solutions—case studies from Finland and Denmark” 「遠隔医療～北欧での導入事例～」 Emtele Oy 上席副社長 Ms.Hanna Ekman (フィンランド) Emtele Oy スペシャリスト Mr.Henrik Ibsen (デンマーク)
講演③	「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 関西支部 支部長 岸 達生 氏



## 2 第7回PMDA戦略相談連携センター セミナー

日時	2019年3月1日(金) 13:30～
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	81名

## プログラム

講演①	「核酸医薬品の開発・承認申請における留意点」 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部 審査専門員 松田 大介 氏
講演②	「核酸医薬品 Viltolarsen について」 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター長 小牧 宏文 氏
講演③	「核酸医薬原薬の高品質化に向けたブロックマー原料の開発」 株式会社四国核酸化学 取締役(研究開発担当) 片岡 正典 氏
講演④	「PMDAの最近の話題」 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
講演⑤	「神戸における薬事相談 PMDA 戦略相談連携センター」 神戸医療産業都市推進機構 クラスター推進センター コーディネーター 田村 友香



## アカデミアに対するPMDA説明会

## 1) 神戸市立医療センター中央市民病院

日時	2018年12月3日(月)
場所	神戸市立医療センター 中央市民病院 1階講堂
参加人数	88名

## 2) 神戸大学

日時	2019年2月4日(月)
場所	神戸大学医学部附属病院 外来診療棟 4階 第2会議室
参加人数	14名

## 3) 徳島大学

日時	2019年3月7日(木)
場所	徳島大学 藤井節郎記念ホール
参加人数	18名

## ③ベンチャー企業育成・支援事業

ライフサイエンス分野を対象としたベンチャー企業の集積の促進とベンチャーエコシステムの構築に向けた取り組みを進めた。

また、神戸市、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構、バイエル薬品株式会社は、相互に連携を図り、ライフサイエンス分野を対象としたベンチャー企業の発掘・育成及びベンチャーエコシステムの構築に向けた協力体制を構築するため、「神戸医療産業都市におけるベンチャー企業の育成・支援等に関する連携協定」を締結した。



## 「神戸医療産業都市ベンチャー支援コンソーシアム会議」の開催

ベンチャー企業集積の促進に向けた、起業の専門家によるベンチャー企業支援体制の構築を目的とし、「神戸医療産業都市ベンチャー支援コンソーシアム会議」を3回開催した。

## 1) 第1回 神戸医療産業都市ベンチャー支援コンソーシアム会議

日時	2018年4月17日(火) 15:30～17:30
場所	神戸臨床研究情報センター(TRI) 2階 第2、3研修室
出席者	委員:9名

## 2) 第2回 神戸医療産業都市ベンチャー支援コンソーシアム会議

日時	2018年5月29日(火) 10:30～12:30
場所	神戸臨床研究情報センター(TRI) 2階 第2、3研修室
出席者	委員:8名

## 3) 第3回 神戸医療産業都市ベンチャー支援コンソーシアム会議

日時	2018年7月12日(木) 15:00～17:00
場所	神戸市立医療センター中央市民病院南館 4階研修室
出席者	委員:8名

## 「メドテックグランプリKOBÉ」の開催

ベンチャーエコシステムの構築に向けて、株式会社リバネスと連携を図り、「第1回 メドテックグランプリKOBÉ」を開催した。

## 第1回メドテックグランプリKOBÉ

日時	2019年2月2日(土)13:00～19:00
場所	デザイン・クリエイティブセンター神戸(KIITO) 3階
参加人数	124名
プログラム	ベンチャー企業12社によるプレゼンテーション

④ インキュベーション施設における支援

起業家育成を目的として、インキュベーション施設「神戸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。



KOBE BI Me-Hi JOURNAL Vol.22 (2018年9月発行)



1 第28回 MEDDEC・HI-DEC 交流会

日時 2018年10月29日(月) 14:30~18:30  
 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 51名

プログラム	
講演①	「未来の医療を創る医工学研究」 早稲田大学理工学術院 教授 大学院先進理工学研究所 共同先端生命医科学専攻 岩崎 清隆 氏
講演②	「天然物創薬、機能性食品と名古屋鑑定書について」 国立遺伝学研究所 産学連携・知的財産室 室長 鈴木 睦昭 氏
講演③	「越前漆器発・食のイノベーション「ものづくり」から「ことづくり」への挑戦」 株式会社下村漆器店 代表取締役 下村 昭夫 氏

2 第29回 MEDDEC・HI-DEC 交流会

日時 2019年3月13日(水) 15:00~18:30  
 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 17名

プログラム	
講演①	「労基法改正に向けて、今すぐ取り掛かるべき事」 中小機構基盤整備機構 近畿本部 インキュベーションコーディネーター 仲西 律子 氏
講演②	「企業の成長・発展をサポートする中小機構の経営支援メニューについて」 中小企業基盤整備機構 近畿本部 経営支援部 経営支援課 三鬼 陽介 氏

3 HI-DEC café

- 場所 HI-DEC 多目的室
- 2018年 4月13日(金) 12:00~14:30 42名
  - 2018年 5月11日(金) 12:30~15:00 42名
  - 2018年 6月21日(木) 12:30~15:00 36名
  - 2018年 8月23日(木) 12:30~15:00 37名
  - 2018年10月18日(木) 12:30~15:00 27名
  - 2018年12月20日(木) 12:30~15:00 34名
  - 2019年 2月28日(木) 12:30~15:00 35名
- のべ参加者数 253名

## ⑤その他

### ●「2018-19 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)

### ●「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88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)

### ●メールマガジン「しまよう」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47回発信した。

## 4 研究・操業環境の充実と戦略的な情報発信

世界的クラスターにふさわしい研究・創業環境を構築するため、神戸医療産業都市を構成する様々なステークホルダーのニーズを踏まえた環境整備を進めるとともに、国内外における神戸医療産業都市の認知度の向上に向けて、積極的な情報発信の取り組みを進めた。

### 1) 都市運営委員会・部会の開催

神戸医療産業都市の主要な企業・団体の代表者による委員会を新たに設置し、意見・要望の集約や共通課題の解決に向けた検討を実施した。

#### ①第一回 都市運営委員会の開催

- 日時 2018年8月24日(金) 10:30~12:30
- 出席者 神戸医療産業都市の進出企業・団体の代表者 22名
- 議題
  - 委員会の設置及び委員の委嘱について
  - 研究・操業環境の向上及び交流促進に向けて取り組むべき課題について
  - 部会の設置について(広報部会・都市環境部会・産学連携部会)



#### ②第一回 広報部会の開催

- 日時 2018年12月20日(木) 16:00~17:30
- 出席者 広報部会員12名
- 議題
  - 広報部会の設置について
  - 神戸医療産業都市の一元的な情報発信について
  - 進出企業・団体間の情報交流について
  - 部会長の指名及び今後の議題について



#### ③第一回 都市環境部会の開催

- 日時 2019年1月8日(火) 13:00~15:00
- 出席者 都市環境部会員10名
- 議題
  - 都市環境部会の設置について
  - 研究・操業環境の向上に向けて取り組むべき課題について
  - 部会長の指名及び当面の部会運営について



産学連携部会

#### ④第一回 産学連携部会の開催

- 日時 2019年1月16日(水)13:30~15:00
- 出席者 産学連携部会員16名
- 議題
  - 産学連携部会の設置について
  - 産学連携の推進に向けて取り組むべき課題について
  - 部会長の指名について



都市環境部会

#### ⑤第二回 都市環境部会の開催

- 日時 2019年3月14日(木) 10:00~11:30
- 出席者 都市環境部会員10名
- 議題
  - 部会で取り組むべき課題の優先順位の整理
  - 具体的な取組みについて

#### ⑥第二回 広報部会の開催

- 日時 2019年3月19日(火)16:00~17:15
- 出席者 広報部会員11名
- 議題
  - 広報部会の進め方について
  - 広報部会での実施事項について

### 2) 支援制度の創設

神戸医療産業都市に集積した企業や研究機関・大学、医療機関等の連携融合を一層強化し、新たなイノベーション創出を促進するため、これら企業等を対象とした「①神戸医療産業都市研究開発助成金」「②神戸医療産業都市クラスター活動助成金」を創設。

- [申請受付期間] 2018年6月1日(金)~7月6日(金)
- [説明会] 2018年6月11日開催 45団体参加
- [交付決定] ●神戸医療産業都市研究開発助成金 8件  
●神戸医療産業都市クラスター活動助成金 5件  
(2018年9月3日付)

### 3) メディカルクラスター連携推進委員会の運営

中央市民病院とその周辺に集積する高度専門医療機関(メディカルクラスター)の連携を推進することを目的とした委員会および部会の実施を行った。

#### ① 第一回 メディカルクラスター連携推進委員会の開催

- 日時 2018年10月22日(月) 17:00~18:30
- 出席者 メディカルクラスター連携推進委員11名
- 議題
  - 委員会の設置について
  - 部会の設置について(システム連携部会・臨床研究(治験)部会・国際医療交流部会)
  - 今年度の広報活動について



第一回メディカルクラスター連携推進委員会

#### ② 天津シンポジウム参加

- 日時 2018年8月7日(火) 10:00~13:30
- 場所 中国・天津 ウェスティン天津
- 出席者 メディカルクラスター連携推進委員から藤澤副委員長、神戸市、クラスター推進センター長:計6名
- テーマ 国際医療交流シンポジウム



天津シンポジウム

#### ③ 北京展示会参加

経済産業省の医療国際展開推進事業の一環として、Medical Excellence JAPAN(MEJ)が事業を受託し、ブース出展を行い、日本の医療や日本への医療渡航の仕組みに関するプロモーションを実施した。当機構はMEJフォーラム会員に加入しており、MEJブース内に、神戸大学とともに出展した。

- 日時 2018年11月16日(金)~18日(日)
- 場所 中国・北京中国国際展覧中心(静安荘館)
- 出席者 神戸市:3名、神戸大学:2名、当機構:1名



北京展示会

#### ④ 第一回 臨床研究部会の開催

- 日時 2019年1月29日(火) 17:30~18:30
- 出席者 臨床研究部会員6名
- 議題
  - 臨床研究(治験)部会の設置について
  - 臨床研究(治験)部会の活動について
  - 各医療機関における臨床研究(治験)の推進状況(情報共有)
  - その他

#### ⑤ 第一回 国際医療交流部会の開催

- 日時 2019年3月27日(水) 10:00~11:30
- 出席者 国際医療交流部会員10名
- 議題
  - 国際医療交流部会の設置について
  - 2018年度の取組み実績について
  - 2019年度の取組みについて

### 4) 人材エコシステム構築事業

神戸医療産業都市を世界的なクラスターとして発展させるため、神戸医療産業都市外からの人材流入の促進と神戸医療産業都市内での人材育成および交流促進を通じ、優秀な人材が流動するエコシステムを構築することを目的に実施

- ① 進出企業・団体に対する求人ニーズ調査
- ② 求職者向けのウェブサイト構築
- ③ 人材流入の促進に繋がるイベントの企画・運営

- 日時 2019年2月25日(月) 11:00~18:30
- 出席者 京阪神大学・ライフサイエンス系学部の修士学生:49名
- 議題
  - 神戸医療産業都市の説明
  - 参画企業・団体による事業概要説明
  - オフィス・ラボ見学
- 成果 神戸医療産業都市について知らなかった・理解していなかった学生が8割。そのうち4割の学生が都市への興味に関してもない状態。イベント参加後の学生は、98%の学生が都市への興味をもち、イベントの効果としては大きかった。



概要説明



ラボ見学



神戸医療産業都市 Recruiting Site  
<https://www.hataraku-kbic.fbri.org>



懇親会



神戸医療産業都市 20周年記念式典・神戸国際創薬シンポジウム



神戸医療産業都市 20周年記念 市民講演会



神戸医療産業都市 20周年記念 首都圏セミナー

### 5) 神戸医療産業都市20周年記念事業の展開

神戸医療産業都市は2018年10月に構想開始から20周年を迎えた。2018年度は1年間を通じて「神戸医療産業都市20周年記念事業」を実施し、これまでの取り組みと成果を広く国内外に発信した。

#### 主な20周年記念事業

##### ①神戸医療産業都市20周年記念式典・神戸国際創薬シンポジウム

日時	2018年10月19日(金) 10:00～17:00
場所	神戸ポートピアホテル、国際会議場ポートピアホール
主催	神戸市、神戸医療産業都市推進機構
参加者数	約700名

##### ②神戸医療産業都市20周年記念 市民講演会 「がん治療の「いま」を知り、「これから」を生きる

日時	2019年1月27日(日) 13:30～16:00
場所	神戸国際会議場メインホール
主催	神戸市、神戸医療産業都市推進機構
参加者数	約600名

##### ③神戸医療産業都市20周年記念 首都圏セミナー (Bio Japan2018セミナー)

日時	2018年10月11日(木) 15:00～17:00
場所	パシフィコ横浜
主催	神戸医療産業都市推進機構
参加者数	約300名

#### ④その他、20周年記念関係制作物等

- 20周年記念誌
- 20周年記念特設webサイト
- 20周年記念ロゴマーク など



20周年記念特設 web サイト  
<https://www.fbri-kobe.org/kbic/20th/>



### 6) その他、広報活動の展開

ウェブサイトやメールマガジン、フェイスブック、パンフレットなどの媒体を活用し、市民、企業、研究者、海外など、それぞれの対象に応じた的確な情報発信に努めた。

#### 主な実施事業

##### ①神戸医療産業都市情報誌 (2018年10月創刊)

進出企業・団体の取り組みやイベント案内等、神戸医療産業都市に関する情報を掲載する市民向け情報誌を新たに創刊。市内医療機関等に6,000部を配架。年4回の定期刊行予定。

##### ②神戸医療産業都市関連ウェブサイト[日・英] (2018年4月1日開設)

神戸医療産業都市及び、当機構の活動内容や開催されるイベントなどについて情報発信。2018年10月の本庶理事長のノーベル生理学・医学賞受賞決定にあわせ、ノーベル賞受賞記念webサイトを開設。

##### ③神戸医療産業都市及び、神戸医療産業都市推進機構パンフレット

神戸医療産業都市及び、当機構の取り組みをPRするパンフレット制作。



神戸医療産業都市推進機構 web サイト  
<https://www.fbri-kobe.org/>



ノーベル賞受賞記念 web サイト  
<https://www.fbri-kobe.org/nobelprize/>



神戸医療産業都市情報誌 (2018年10月創刊)



神戸医療産業都市推進機構パンフレット



神戸医療産業都市パンフレット

④神戸医療産業都市メールマガジンの配信(定期号:12報)及び  
神戸医療産業都市フェイスブックの発信(107報)

神戸医療産業都市推進協議会会員、神戸医療産業都市の関係者、関心のある市民等を対象に最新の情報を発信。

⑤神戸医療産業都市 京コンピュータ 一般公開

神戸医療産業都市内の研究機関や大学等の関係施設を一堂に公開する(幅広い年齢層に向けた)市民向けイベントを開催。また、同イベントの特別企画として、サイエンスアゴラ in KOBEを実施。

日時	2018年11月23日(金・祝)10:00~16:30
場所	ポータルライナー「医療センター駅」「京コンピュータ前駅」周辺各施設
参加者数	延べ約17,000名
参加団体	理化学研究所、甲南大学フロンティアサイエンス学部、兵庫県立大学情報科学キャンパス、神戸大学、計算科学振興財団、高度情報科学技術研究機構、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、神戸市、神戸医療産業都市推進機構



神戸医療産業都市 京コンピュータ一般公開

7) プレスリリース(23件)

神戸医療産業都市に、海外患者受け入れ窓口を設置	2018年5月22日
(公財)神戸医療産業都市推進機構 発足記念講演会・祝賀会の開催	2018年5月23日
神戸医療産業都市の発展に向けた新たな助成制度を創設します	2018年6月1日
免疫関連疾患の診断技術の開発に関する共同研究の開始	2018年6月27日
神戸医療産業都市20周年記念事業「医療の今と未来を感じる」市民参加・体験型イベント「神戸医療産業都市 ケービックリランド」の開催	2018年7月10日
第6回ヘルスケア健康セミナー ノルディックウォーキングでメタボを解消 ～ヘルスケアサービス開発支援事業 第一回成果報告会～	2018年7月20日
神戸医療産業都市20周年記念特設ホームページの開設	2018年8月10日
TRI 創立15周年&神戸医療産業都市20周年記念シンポジウム 寝たきりゼロ100歳現役社会実現に向けてーアカデミア発医療イノベーションのインパクトー開催のご案内	2018年8月17日
神戸医療産業都市20周年記念式典 神戸国際創業シンポジウムの開催	2018年9月3日
神戸医療産業都市20周年記念事業「BioJapan2018」スポンサーセミナーの開催及び「再生医療JAPAN」への出展	2018年10月5日
米国・カリフォルニア大学サンディエゴ校(UCサンディエゴ)との連携に関する覚書の締結について	2018年10月18日
神戸医療産業都市20周年記念イベント「神戸医療産業都市・京コンピュータ一般公開」特別企画「サイエンスアゴラ in KOBE ～科学・技術って誰のもの?～」の開催	2018年10月31日
神戸医療産業都市20周年記念イベント カガクとであう。いのちにふれる「神戸医療産業都市・京コンピュータ一般公開」年に一度きり。普段は見られない科学と医療の最先端現場を見に行こう!の開催	2018年10月31日
「神戸医療産業都市・京コンピュータ一般公開」中央区マスコットキャラクター「かもめん」を神戸医療産業都市「1日特別研究員」に任命	2018年11月21日
神戸医療産業都市20周年記念 市民講演会「がん治療の「いま」を知り、「これから」を生きる」の開催	2018年12月10日
2020年卒業生向けイベント 神戸医療産業都市 参画企業 先輩社員交流&ラボ見学会の開催	2019年1月9日
神戸医療産業都市20周年記念 ベンチャーエコシステムの構築に向けた株式会社リバネスとの連携における、「メドテックグランプリKOBE」の開催について	2019年1月21日
助成金を活用した新たながん検査法の開発が行われました	2019年1月28日
神戸医療産業都市推進機構 ノバルティス社からのCAR-T細胞医療の治験用製品製造に関する技術移転を完了	2019年1月29日
本庶 佑先生 ノーベル生理学・医学賞 受賞記念祝賀会の開催	2019年2月12日
神戸医療産業都市におけるベンチャー企業の育成・支援等に関する連携協定の締結～神戸市・(公財)神戸医療産業都市推進機構・バイエル薬品株式会社～	2019年2月28日
アルツハイマー病の神経毒性物質の形成と伝搬機構を解明ー発症に繋がる新たなメカニズムを提案ー	2019年3月1日
神戸医療産業都市20周年記念事業「第18回日本再生医療学会総会」共催学術セミナー等の開催 及び市民公開講座での講演	2019年3月19日

2018年度 年次報告書

Regenerative  
Medical Product  
Development

再生医療製品開発室

## 事業内容および実績

### member

室長	郷 正博
CMC マネージャー	朝田 晃一

技術員	明前 信子
	大段 友実
	佐藤 綾香
	塩田 典子
	寺本 真一 (派遣)
	三浦 玲奈 (派遣)
	森井 綾音 (派遣)
	赤坂 祥樹 (派遣)
	川脇 真理子 (派遣)
	三木 満里奈 (派遣)
玉田 杏菜 (派遣)	
光定 雄介 (民間)	

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、現在企業治験実施中である。角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、医師主導治験実施中である。両方共に、治験は検証的治験として実施しており、2018年度中に治験を開始した。

### 1. 軟骨損傷に対する再生医療製品である 「自己軟骨細胞加工製品 IK-01」の開発と治験実施

現在実施中の企業治験においては、医師主導治験でIK-01治験製品を製造した先端医療センター4FCPCにおいて、再生医療製品開発室が治験製品を製造している。治験開始前には、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(追加相談)(再P54)事後相談を実施し、基本合意に達した(2017年4月)。

ここでは、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実施したウイルスクリアランス試験、さらに、ドイツ検査会社において実施したウイルス否定試験のパリテーションの結果について報告した。また、IK-01最終製品の保管安定性評価を進めた結果、保管温度条件の変更等を行った結果についても報告した。その結果、検証的治験における治験製品製造が実施可能となった。

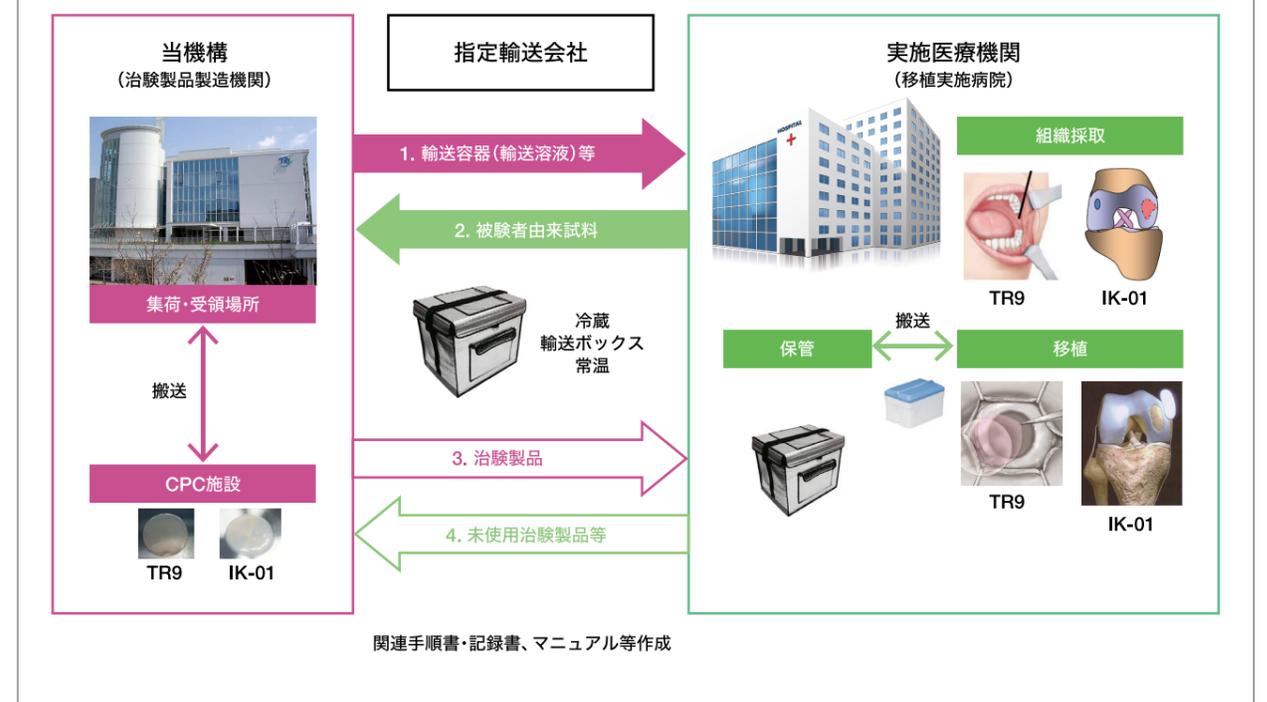
また、製造・品質・衛生管理体制と各種文書の整備を行うとともに、概要書および治験製品等の輸送・管理関連書類を作成し、治験届提出(2017年7月)に協力した。治験届提出後は、治験製品の輸送・管理、加工・移植方法等の説明会に参加・協力した。その結果、2018年度は、1例のIK-01治験製品の製造・移植を実施することができた(2019年3月)。

### 2. 難治性角結膜疾患に対する再生医療製品である 「羊膜を基質として用いる口腔粘膜上皮シート TR9」の 製造体制整備と治験製品製造

現在実施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製造を担当している。その過程において、製造・品質管理工程の改善を進めるとともに、引継予定企業(製造販売承認申請予定企業)への技術移管を行った。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。

次項に各治験における治験製品の輸送に関する概念図を示した。

### 治験製品輸送スキーム



## 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)(再P54)事後相談(2018年4月) (IK-01の保管安定性評価とコラーゲン-MSのウイルス試験について)

## 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」(2018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」(2018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」(2018年、2014~2018年)
- 「毛髪再生に関する再生医療等製品開発の支援」(2018年、2017~2018年)

## 研究内容および業績

### 1. 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」の開発と治験製品製造

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た。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・品質管理を担当するが、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テーションと品質特性データの取得」を京都府立医大との共同研究として実施した。その内容に基づいて、PMDA戦略相談(品質&安全性)対面助言を、原材料・製造・品質と非臨床安全性試験の両方について実施した結果、治験実施可能であることの了解が得られた(2018年3月)。

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を行うこととし、必要な品質特性データ取得後、4回目の対面助言(P20-4)を実施した結果、PMDAから培地変更の了解を得た(2018年5月)。その結果、検証的治験における治験製品製造が実施可能となった。また、製造・品質・衛生管理体制と各種文書の整備を行うとともに、概要書および治験製品等の輸送・管理関連書類を作成し、治験届提出(2017年7月)に協力した。その後、2018年度中に、6例のTR9治験製品の製造・移植を実施することができた。全シートにおいて移植後の細胞生着が確認できている。

### 2. 羊膜基質の研究開発

口腔粘膜上皮シートの治験実施、及び羊膜基質単独の臨床開発を視野に入れ、原料羊膜の感染症検査方法の検討を実施・終了し、手順書を作成した。簡便かつ高感度な検査方法として、定量的PCR法の検査キットを利用した。検出感度を確認し、現在、約15

種類のターゲットDNAに対する検査を実施している。

また、裁断羊膜から上皮細胞を除去して羊膜基質を調製する方法の改善を行うとともに、安全性担保を目的として、ガンマ線照射による滅菌条件の検討を行った。培養基質としての評価をシート作製により行い、滅菌条件をほぼ決定することができた。その結果、臨床開発を進めるために十分な羊膜基質の安全性が確認できたことから、今後、羊膜基質の創傷治癒・組織再生に関する性能試験を実施する。

## 研究業績リスト

### ■ PMDA相談

角膜(TR9)

- 再生医療等製品戦略相談対面助言(再戦確P20-4)(2018年5月29日) (羊膜を基質として用いる口腔粘膜上皮シートの培地変更について)

### ■ 臨床研究

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

### ■ 学会発表等

- 第18回 日本再生医療学会総会(神戸)(2019年3月22日)  
アカデミアで行なう臨床研究と医師主導治験の現状と問題点  
「難治性眼表面疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植とその実用化」  
外園 千恵、稲富 勉、中村 隆宏、福岡 秀記、今井 浩二郎、上田 真由美、木下 茂、手良向 聡、原 恵理、角栄 里子、郷 正博、木村 泰子、福島 雅典

## 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(2018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」

外園 千恵(京都府立医大)

郷 正博(分担)

