



# 年次報告書

## Annual Report 2022

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

# BRI





公益財団法人  
**神戸医療産業都市推進機構**

神戸医療産業都市推進機構（旧 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、産学官医の連携・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福祉の向上、さらには国際社会への貢献を基本的なミッションとしています。

※FBRIのロゴは、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構の登録商標です。

**神戸医療産業都市**

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し、未来のいのちを守る場所となることを目指して1998年に取り組みを始めました。

CONTENTS

**年次報告書**

FBRI Annual Report 2022

理事長挨拶 ..... 2

**FBRI**

<b>機構について</b>	3
概要	4
事業内容	5
沿革	6
組織図	8
職員数	9
役員	10
財務諸表	11
実績・報告	13

**IBRI**

<b>先端医療研究センター</b>	15
免疫機構研究部	16
神経変性疾患研究部	19
脳循環代謝研究部	22
血液・腫瘍研究部	27
感染症制御研究部	33
動物実験飼育施設	37

**TRI**

<b>医療イノベーション推進センター</b>	41
再生医療製品開発室	61

**RDC**

<b>細胞療法研究開発センター</b>	65
---------------------	----

**CCD**

<b>クラスター推進センター</b>	71
--------------------	----

## 理事長挨拶



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  
President  
Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構（旧 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、23年が経ちました。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、さまざまな研究開発基盤の整備を進め、2021年には「次世代医療開発センター（HBI）」を開所するなど、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まいりました。

現在、神戸医療産業都市には高度専門医療機関を含め約360の企業や団体が集積し、約1万2,000人が働くバイオメディカルクラスターを形成しており、中核的支援機関として当機構が担う役割も重要になっています。

世界情勢を見渡すと、新型コロナウイルス感染症の世界的な流行を踏まえ、ワクチンや治療薬の開発・供給網の確立に向けた議論が進められ、医学・医療への期待は大きくなっています。また、国内においては、他国に例を見ない少子高齢化の動きにより人口構造が大きく変化する中、健康長寿社会に向けた健康寿命の延伸は極めて重要なテーマになっています。

このような中、当機構では、2022年度、第4期経営計画の最終年度を迎えて、各センターが様々な課題に取り組んできました。

「先端医療研究センター」では、免疫医療、神経変性疾患、再生医療、血液・腫瘍、感染症制御の研究を中心に、健康長寿社会に向けた新しい医療シーズの創出に取り組んでおり、2023年1月には、新規治療法への応用が期待できる新規「抗PD-1アゴニスト抗体」の創出につなげることができました。

「医療イノベーション推進センター」では、アカデミア・企業が開発を進める新たな医療技術のシーズに対し、治験、臨床研究、橋渡し研究、データサイエンス研究等の支援を通じて、健康寿命の延伸に取り組みました。

「細胞療法研究開発センター」では、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、受託製造などの活動を行ってきました。2023年4月から、神戸医療産業都市における本格的な商用展開等を図るため、機構発のスタートアップ企業として独立し、新たな歩みを開始しています。

「クラスター推進センター」では、神戸医療産業都市を構成する企業・団体等との連携・融合を促進するとともに、一貫した支援体制の構築と神戸医療産業都市の国際展開等の推進に取り組みました。2022年9月には、神戸医療産業都市におけるスタートアップエコシステムの構築に向け、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社と神戸市と当機構との間で連携協定を締結しました。

2023年度からは第5期経営計画がスタートします。神戸空港の国際化の動きもある中、これからも神戸医療産業都市において、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・融合を図る取り組みを進めるとともに、多くの人や情報、さまざまな知恵が集まる産学官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ます。

今後とも皆様方の一層のご支援、ご協力を願い申し上げます。

# 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6丁目3番地の7 クリエイティブラボ神戸5階  
理 事 長 本庶 佑  
設 立 2000年3月17日  
基 本 財 産 12億2,756万円（2022年度末）

## 出捐団体

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

## 事業内容（2022年度）

### 先端医療研究センター

Institute of Biomedical Research and Innovation

P15

#### 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、

- 免疫システムの活性化・制御メカニズムを応用した抗体医薬品の研究開発および炎症性疾患に関する新たな診断技術および治療法の開発
- アルツハイマー病を中心とした神経変性疾患に対する診断薬の研究開発や、新たな戦略に基づく神経変性疾患に対する遺伝子治療法開発に必要な基礎研究
- 脳梗塞や認知症患者の機能再生促進を目指した、幹細胞や幹細胞を代替する物質による脳梗塞治療の開発や幹細胞の再生メカニズムを発展させた認知症の治療・診断法開発
- 造血器腫瘍などの血液悪性腫瘍のメカニズム解明研究およびメカニズムに基づく腫瘍根治療法を目指す研究開発
- ウイルス性肝炎、慢性肝炎などの重症肝疾患の病態形成メカニズムの解明研究および得られた知見に基づく新規診断方法や治療法のための基礎研究

などを通じて新しい医療技術の創出に向けた研究・開発に取り組んでいます。

クリエイティブラボ神戸内に開設した「次世代医療開発センター」に4つの研究部を集約することで研究活動の活性化、相乗効果を図るとともに、機構内外の研究者などが利用可能な動物実験飼育施設および共用機器室を整備、運用しています。

### 医療イノベーション推進センター

Translational Research Center for Medical Innovation

P41

#### 最先端医療の実用化への支援を通じて、健康寿命の延伸を目指しています。

新たな医療技術を患者さんのもとへ届ける取り組みとして、大学などの研究機関、医療機関、企業の研究シーズの非臨床開発、知財戦略に関する助言、治験・臨床試験・臨床研究の立ち上げ・運営、規制当局の対応から、データ解析、論文執筆まで、ワンストップサービスを提供しています。また、国際的希少疾患情報収集コンソーシアム（Orphanet）に日本を代表する機関として加盟し、希少疾患情報の翻訳・公開や関連情報の登録を行い、国内外における情報の充実を図る活動もしています。

### 細胞療法研究開発センター

Research &amp; Development Center for Cell Therapy

P65

#### 細胞治療をより安全、確実で身近な医療にするために、日々取り組んでいます。

遺伝子・細胞治療の社会実装を通じた神戸の医療産業の活性化を目指し製造（治験および商用）および品質検査の受託業務を積極的に行ってています。受託業務を通じて見えた遺伝子・細胞製剤の製造における課題を克服するための製造管理システムの開発に取り組んでいます。基礎研究分野では、細胞の品質や品質試験の方法の規格化のため、培養方法や評価方法に関する研究開発を行っています。

### クラスター推進センター

Center for Cluster Development and Coordination

P71

#### 神戸医療産業都市の構成団体の連携・融合を促進し、イノベーションを創出することを目指しています。

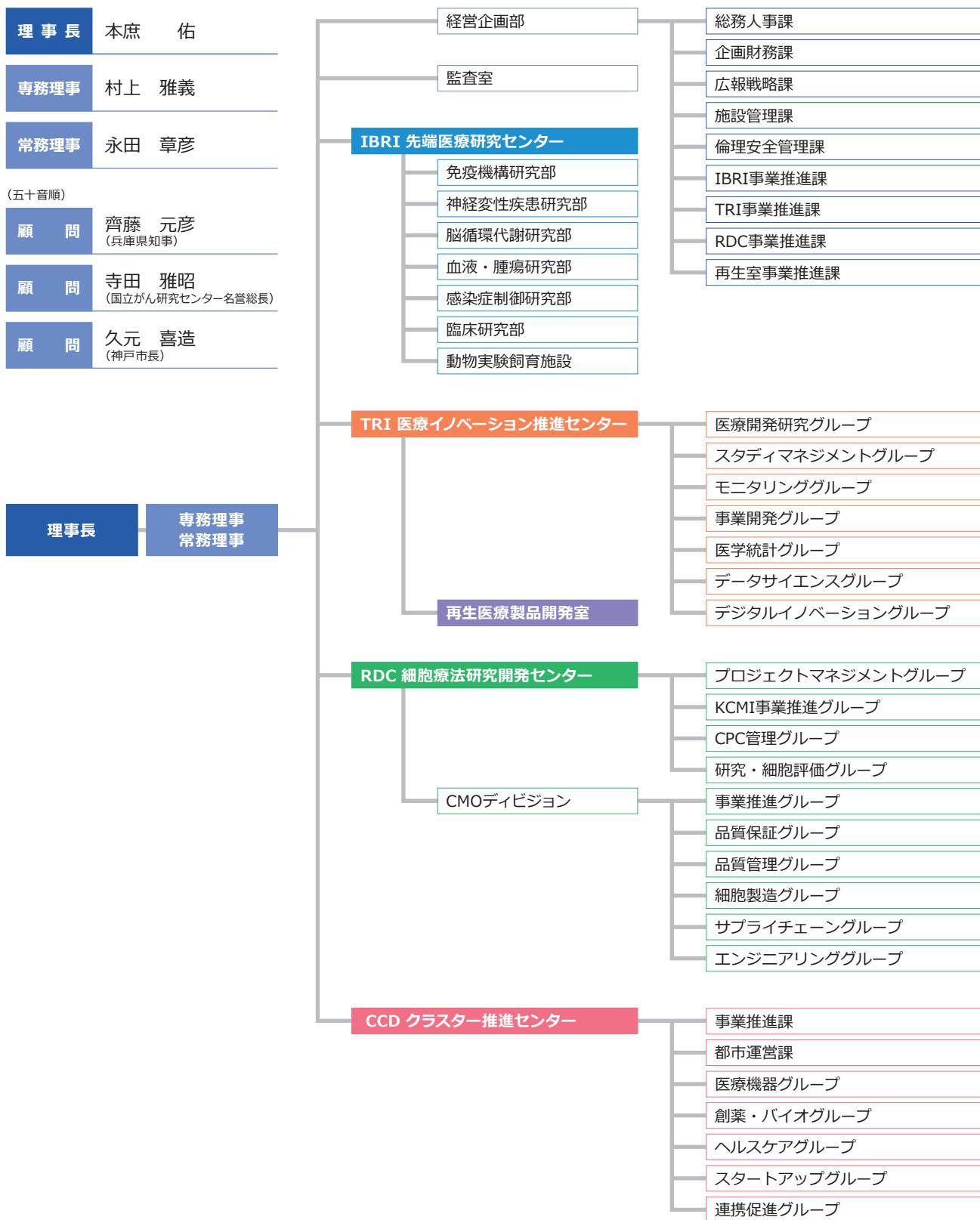
医療機器、創薬・バイオ、ヘルスケア、スタートアップの4分野の専門家が、様々な企業や大学・研究機関、医療機関などの連携・融合を促進し、集積によるさらなる相乗効果を生み出すべく活動を行っています。また、地元中小企業・神戸医療産業都市進出企業によるシーズの事業化に対する様々な支援や、国際展開の推進、研究・操業環境の充実に取り組んでいます。

## 沿革

<b>2000年</b>	3月 財団法人先端医療振興財団設立 (初代理事長: 笹山幸俊) 国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (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「再生医療にかかる総合的技術基盤開発」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
<b>2001年</b>	3月 治験コーディネータ研修開始
	4月 先端医療センター医療機器棟開設
	9月 生命倫理審議会設置
	12月 矢田立郎が理事長に就任
<b>2002年</b>	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「再生医療等先端医療分野を中心としたトランスレーショナルリサーチ」選定
	8月 文部科学省「21世紀型革新的先端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「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開始
<b>2003年</b>	1月 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: Translational Research Informatics Center、当時) が本格稼働
	11月 再生医療の臨床研究開始 (下肢血管再生)
<b>2004年</b>	1月 井村裕夫が理事長に就任
<b>2005年</b>	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
<b>2006年</b>	7月 先端医療センター「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
<b>2007年</b>	6月 文部科学省知的クラスター創成事業 (第2期) 「関西広域バイオメディカルクラスター」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
<b>2008年</b>	1月 先端医療振興財団が国立大学法人京都大学、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回産官連携推進会議において高精度放射線治療装置「線形加速器システムMHI-TM2000」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 (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)
<b>2009年</b>	6月 文部科学省・経済産業省「産官連携拠点『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) 脳血管内治療プラッシャアップセミナー (国内ライブ中継) 開催
<b>2010年</b>	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)
<b>2011年</b>	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
<b>2012年</b>	2月 中国医薬城 (CMC: China Medical City) 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 國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

<b>2013年</b>	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
<b>2014年</b>	6月 細胞療法研究開発センター設置 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「関西圏国家戦略特別区域会議」が内閣総理大臣により認定
<b>2015年</b>	4月 ICR・臨床開発 戰略室を設置 7月 本庶佑が理事長に就任 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
<b>2016年</b>	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」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」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
<b>2017年</b>	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 設置 10月 先端医療センター病院閉院
<b>2018年</b>	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 5月 地方独立行政法人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 公益財団法人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 神戸医療産業都市の情報紹介誌「KBIC Press」創刊
<b>2019年</b>	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 5月 バイエル薬品株式会社との共同プロモーションイベント 「The Rise of Life Science Ecosystem in Japan~ KOBE - Bayer Partnership~」の開催 9月 理事長・本庶佑のノーベル賞受賞と機構設立20周年を機にした「次世代医療開発センター」の整備決定 11月 2019日米医療機器イノベーションフォーラム神戸の開催
<b>2020年</b>	1月 国立大学法人長崎大学、神戸医療産業都市推進機構による包括連携に関する協定締結 8月 認知症治療薬開発に関してドイツ・フランホーファー研究機構との国際共同研究協定締結 10月 アジア初となるCAR-T細胞療法「キムリア®」市販製品製造開始 11月 「本庶記念神戸基金」創設
<b>2021年</b>	4月 機構の本部機能がクリエイティブラボ神戸に移転 次世代医療開発センター開設
<b>2022年</b>	3月 新規細胞受託製造設備の稼働開始 MAGIA(欧州4か国の医療クラスター)とのMOU締結 9月 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、神戸市とのスタートアップエコシステム構築等に関する連携協定の締結
<b>2023年</b>	1月 免疫抑制薬の開発につながる新規「抗PD-1アゴニスト抗体」を発見 3月 機構発の初めてのスタートアップ企業「株式会社サイト-ファクト」へ遺伝子・細胞製剤製造事業を承継

## 組織図



## 職員数(常勤)

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	課長代理級以下		
経営企画部・監査室				(2) 12	(3) 40	8	(5) 60
総務人事課				(1) 2	(1) 7		(2) 9
企画財務課				(1) 3	(1) 6	3	(2) 12
広報戦略課					(1) 5	1	(1) 6
施設管理課				1	3	1	5
倫理安全管理課				2	2	1	5
IBRI事業推進課				1	5	2	8
TRI事業推進課				1	8		9
RDC事業推進課				2	4		6
先端医療研究センター	20	5		3	4	32	
免疫機構研究部	6	1		1			8
神経変性疾患研究部	2	1		1			4
脳循環代謝研究部	4						4
血液・腫瘍研究部	2	3		1			6
感染症制御研究部	2					1	3
臨床研究部	2					2	4
動物実験飼育施設	2					1	3
医療イノベーション推進センター		78				5	83
品質マネジメントチーム			1				1
Orphanet Japan 運営室			1				1
TRI庶務チーム		2					2
医療開発研究グループ		10					10
スタディマネジメントグループ		9					9
モニタリンググループ		6					6
事業開発グループ		8					8
医学統計グループ		11					11
データサイエンスグループ		14					14
デジタルイノベーショングループ		6					6
再生医療製品開発室		10				5	15
細胞療法研究開発センター		90				21	111
プロジェクトマネジメントグループ		11				1	12
KCMI事業推進グループ		13				3	16
CPC管理グループ		2				2	4
研究・細胞評価グループ		4				2	6
CMOディビジョン							
事業推進グループ		4				1	5
品質保証グループ		10				2	12
品質管理グループ		12				3	15
細胞製造グループ		21				3	24
サプライチェーングループ		7				3	10
エンジニアリンググループ		6				1	7
クラスター推進センター	(1) 17	(2) 2	(3) 12		3	(6) 34	
事業推進課		(1) 1	(2) 7		1	(3) 9	
都市運営課		3	(1) 1	(1) 5	2	(2) 11	
医療機器グループ	(1) 4					(1) 4	
創薬・バイオグループ		4					4
ヘルスケアグループ		2					2
スタートアップグループ		3					3
連携推進グループ		1					1
合計	20	(1) 190	(4) 14	(6) 55	41	(11) 320	

(注) 兼務を除く。役員を除く。( )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

氏名	備考	選定理由
芦田 信	J C R ファーマ株式会社代表取締役会長兼社長	地元企業の代表
家次 恒	シスメックス株式会社代表取締役会長兼社長CEO	地元企業の代表
今西 正男	神戸市副市長	行政機関の有識者
大津 欣也	国立研究開発法人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
片山 安孝	兵庫県副知事	行政機関の有識者
金田 安史	国立大学法人大阪大学理事・副学長	神戸医療産業都市関係機関の代表
小安 重夫	国立研究開発法人理化学研究所理事	神戸医療産業都市関係機関の代表
辻 英之	神戸市企画調整局長	行政機関の有識者
橋本 信夫	地方独立行政法人神戸市民病院機構理事長	地元医療機関の代表
藤澤 正人	国立大学法人神戸大学長	神戸医療産業都市関係機関の代表
堀本 仁士	一般財団法人神戸市医師会会长	地元医師会の代表
湊 長博	国立大学法人京都大学総長	神戸医療産業都市関係機関の代表

## 役員等

役職名	氏名	備考	選定理由
理事長	本庶 佑	国立大学法人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	神戸商工会議所副会頭 シスメックス株式会社取締役専務執行役員CTO	地元商工団体の代表
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	川本 篤彦	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	北村 俊雄	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	木原 康樹	地方独立行政法人神戸市民病院機構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	西田 栄介	国立研究開発法人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	藤原 政幸	神戸市医療・新産業本部長	行政機関の有識者
理事	松岡 聰	国立研究開発法人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	南 康博	国立大学法人神戸大学大学院医学研究科長・医学部長	神戸医療産業都市関係機関の代表
理事	山下 輝夫	兵庫県保健医療部長	行政機関の有識者
監事	河上 哲也	株式会社三井住友銀行公共・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	国立大学法人京都大学名誉教授	
顧問	齋藤 元彦	兵庫県知事	
顧問	寺田 雅昭	国立研究開発法人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

(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	2,147,184	1,147,184	1,000,000
事業収益	2,704,002,924	4,724,456,302	△2,020,453,378
受取補助金等	1,561,204,475	1,917,734,535	△356,530,060
受取負担金	25,145,748	71,134,427	△45,988,679
受取寄付金	737,622,873	756,389,906	△18,767,033
雑収益	108,527,101	180,754,265	△72,227,164
<b>経常収益計</b>	<b>5,138,650,305</b>	<b>7,651,616,619</b>	<b>△2,512,966,314</b>
<b>(2) 経常費用</b>			
事業費	5,086,629,724	6,959,086,343	△1,872,456,619
管理費	360,364,953	350,506,784	9,858,169
<b>経常費用計</b>	<b>5,446,994,677</b>	<b>7,309,593,127</b>	<b>△1,862,598,450</b>
評価損益等調整前当期経常増減額	△308,344,372	342,023,492	△650,367,864
<b>当期経常増減額</b>	<b>△308,344,372</b>	<b>342,023,492</b>	<b>△650,367,864</b>
<b>2. 経常外増減の部</b>			
<b>(1) 経常外収益</b>			
<b>経常外収益計</b>	<b>2,770,236,371</b>	<b>91,315,741</b>	<b>2,678,920,630</b>
<b>(2) 経常外費用</b>			
<b>経常外費用計</b>	<b>2,058,098,617</b>	<b>6,438,723</b>	<b>2,051,659,894</b>
<b>当期経常外増減額</b>	<b>712,137,754</b>	<b>84,877,018</b>	<b>627,260,736</b>
<b>当期一般正味財産増減額</b>	<b>403,793,382</b>	<b>426,900,510</b>	<b>△23,107,128</b>
一般正味財産期首残高	△1,164,768,255	△1,591,668,765	426,900,510
一般正味財産期末残高	△760,974,873	△1,164,768,255	403,793,382
<b>II 指定正味財産増減の部</b>			
受取補助金等	128,156,368	1,225,265,764	△1,097,109,396
受取寄付金	80,982,000	51,400,000	29,582,000
固定資産受贈益	316,800	16,005,407	△15,688,607
基本財産運用益	2,147,184	1,147,184	1,000,000
雑収益	-	18,310,914	△18,310,914
基本財産評価損	△5,169,400	△2,549,200	△2,620,200
一般正味財産への振替額	△875,242,581	△1,102,840,162	227,597,581
<b>当期指定正味財産増減額</b>	<b>△668,809,629</b>	<b>206,739,907</b>	<b>△875,549,536</b>
指定正味財産期首残高	5,698,139,944	5,491,400,037	206,739,907
指定正味財産期末残高	5,029,330,315	5,698,139,944	△668,809,629
<b>III 正味財産期末残高</b>	<b>4,268,355,442</b>	<b>4,533,371,689</b>	<b>△265,016,247</b>

## 財務諸表

## 貸借対照表

(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	481,979,184	72,801,474	409,177,710
未収入金	783,017,629	1,471,384,654	△688,367,025
前払金	-	502,750	△502,750
原材料	1,284,076	301,629,425	△300,345,349
仕掛品	-	76,779,063	△76,779,063
貯蔵品	3,518,433	153,040,736	△149,522,303
立替金	19,704	25,564	△5,860
前払費用	65,416,371	56,764,622	8,651,749
貸倒引当金	△14,102,500	△10,300,000	△3,802,500
<b>流動資産合計</b>	<b>1,321,132,897</b>	<b>2,122,628,288</b>	<b>△801,495,391</b>
<b>2. 固定資産</b>			
(1) 基本財産			
定期預金	9,208,500	9,208,500	-
投資有価証券	1,218,355,600	1,223,525,000	△5,169,400
<b>基本財産合計</b>	<b>1,227,564,100</b>	<b>1,232,733,500</b>	<b>△5,169,400</b>
(2) 特定資産			
施設整備積立預金	421,272,450	399,712,450	21,560,000
研究開発支援基金	421,770,487	421,770,487	-
受取寄付金	337,247,917	301,485,392	35,762,525
受取補助金等	635,300,480	1,094,044,351	△458,743,871
土地	910,479,275	910,479,275	-
建物	2,100,964,883	2,109,054,191	△8,089,308
建物減価償却累計額	△488,359,341	△406,660,514	△81,698,827
什器備品	1,284,616,971	1,415,243,457	△130,626,486
什器備品減価償却累計額	△978,986,824	△958,742,562	△20,244,262
<b>特定資産合計</b>	<b>4,644,306,298</b>	<b>5,286,386,527</b>	<b>△642,080,229</b>
(3) その他 固定資産			
建物	728,484,669	728,484,669	-
建物減価償却累計額	△100,207,266	△83,245,203	△16,962,063
建物附属設備	1,383,799,453	1,470,518,543	△86,719,090
建物附属設備減価償却累計額	△361,265,867	△311,335,466	△49,930,401
構築物	100,115,253	100,115,253	-
構築物減価償却累計額	△36,591,288	△32,985,631	△3,605,657
建設仮勘定	16,984,000	-	16,984,000
什器備品	768,151,169	1,621,329,833	△853,178,664
什器備品減価償却累計額	△701,103,748	△1,411,064,821	709,961,073
リース資産	500,391,356	272,889,543	227,501,813
リース資産減価償却累計額	△148,143,088	△110,715,615	△37,427,473
電話加入権	1,254,540	1,254,540	-
著作物等	7,676,625	10,069,125	△2,392,500
施設利用権	70,991	94,224	△23,233
敷金	11,174,241	17,657,376	△6,483,135
長期前払費用	10,592,313	2,800,446	7,791,867
<b>その他固定資産合計</b>	<b>2,181,383,353</b>	<b>2,275,866,816</b>	<b>△94,483,463</b>
<b>固定資産合計</b>	<b>8,053,253,751</b>	<b>8,794,986,843</b>	<b>△741,733,092</b>
<b>資産合計</b>	<b>9,374,386,648</b>	<b>10,917,615,131</b>	<b>△1,543,228,483</b>
<b>II 負債の部</b>			
<b>1. 流動負債</b>			
短期借入金	3,180,000,000	3,300,000,000	△120,000,000
未払金	436,432,935	1,320,599,246	△884,166,311
未払費用	57,346,280	33,482,920	23,863,360
前受金	8,213,910	358,312,866	△350,098,956
預り金	77,586,445	86,384,657	△8,798,212
仮受金	35	-	35
賞与引当金	32,031,638	43,418,945	△11,387,307
短期リース債務	109,795,889	59,999,436	49,796,453
1年内返済予定長期借入金	875,000,000	105,000,000	770,000,000
<b>流動負債合計</b>	<b>4,776,407,132</b>	<b>5,307,198,070</b>	<b>△530,790,938</b>
<b>2. 固定負債</b>			
預り保証金	67,653,680	74,025,392	△6,371,712
長期借入金	-	875,000,000	△875,000,000
長期リース債務	261,970,394	128,019,980	133,950,414
<b>固定負債合計</b>	<b>329,624,074</b>	<b>1,077,045,372</b>	<b>△747,421,298</b>
<b>負債合計</b>	<b>5,106,031,206</b>	<b>6,384,243,442</b>	<b>△1,278,212,236</b>
<b>III 正味財産の部</b>			
<b>1. 指定正味財産</b>			
受取補助金等	3,464,518,298	4,163,921,052	△699,402,754
受取寄付金	1,564,812,017	1,534,218,892	30,593,125
<b>指定正味財産合計</b>	<b>5,029,330,315</b>	<b>5,698,139,944</b>	<b>△668,809,629</b>
<b>2. 一般正味財産</b>			
<b>正味財産合計</b>	<b>4,268,355,442</b>	<b>4,533,371,689</b>	<b>△265,016,247</b>
<b>負債および正味財産合計</b>	<b>9,374,386,648</b>	<b>10,917,615,131</b>	<b>△1,543,228,483</b>

## 実績・報告

### 経営企画会議の開催

開催回数 ..... 12回 奨議決定件数 ..... 34件

### 全職員を対象とした研修の実施

新規入職者研修	毎月実働5日目 実施
階層別研修	6月実施
実務研修	7月実施
メンタルヘルス研修	9月実施
人材育成研修	9月実施
交流会（女性キャリア）	11月実施
コンプライアンス研修	2月実施
スキルアップ研修	12月～2月実施
人権研修 メール配信	毎月
神戸市主催研修	通年
メンター研修	通年
コンプライアンスに係る教育研修 e-ラーニング	6月～12月実施
コンプライアンスに係る教育研修 実験動物セミナー	3月開催
情報セキュリティ教育（e-ラーニング）	9月～10月実施
情報セキュリティ研修 メールマガジン配信	毎月

### 戦略的広報の実施

#### 出前講座の実施

神戸医療産業都市一般公開の開催（現地およびオンライン開催）  
 情報誌「KBIC Press」の発刊（年間4号発刊）  
 夏休み企画 神戸医療産業都市オンライン授業動画の制作、配信  
 神戸医療産業都市を子ども向けに紹介する子ども新聞（KBICミライ新聞）の制作  
 職業紹介セミナーの開催  
 ウェブサイトやSNSを活用した情報発信  
 がん情報サイトの更新、運営  
 展示会、イベントへの出展  
 プレスリリース（有料含む）の発信  
 メールマガジンの配信  
 来訪団体への神戸医療産業都市の紹介、広報 等

### 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

研究倫理審査委員会	6回	研究用微生物等安全委員会	1回
遺伝子組換え実験安全委員会	3回	IBRI研究推進委員会	7回
動物実験委員会	3回	TRI研究・事業推進委員会	9回

### 内部監査の実施

公的研究費に関する会計監査  
物品検収体制に関する業務監査

### 主な公的プロジェクト

再生医療実現拠点ネットワークプログラム（AMED）  
革新的がん医療実用化研究事業（AMED）  
革新的先端研究開発支援事業（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

#### 研修室・会議室利用状況

種 別	利用室数	利用可能日数	利用率
第1研修室（定員 200人）	53	341	15.5%
第2研修室（定員 45人）	104	341	30.5%
第3研修室（定員 30人）	119	341	34.9%
第1会議室（定員 12人）	129	341	37.8%
第2会議室（定員 18人）	157	341	46.0%
合 計	562	1,705	32.9%

#### レンタルラボ入居状況

種 別	入居室数	総室数	入居率
ドライラボ・ウェットラボ	18	20	90.0%
研究用居室	8	8	100.0%
合 計	26	28	93.6%

### 神戸ハイブリッドビジネスセンターの管理運営

#### レンタルラボ入居状況

種 別	入居室数	総室数	入居率
ウェットラボ	25	37	67.5%

#### シェアオフィス利用状況

種 別	利用企業数
シェアオフィス	6

### 国際医療開発センターの管理運営

#### レンタルラボ入居状況

種 別	入居室数	総室数	入居率
研究ラボ	48	49	97.8%
スマートオフィス	19	20	95.5%
合 計	67	69	97.7%

# 先端医療研究センター

Institute of Biomedical Research  
and Innovation

センター長 北村 俊雄  
Director Toshio Kitamura

## 免疫機構研究部

### Department of Immunology

#### MEMBER

##### 部長

太田 明夫

##### 研究員

生田 直子 仲島 由佳 三重慧一郎

徳丸 陽介 (Meiji Seika ファルマ株式会社より出向)

大蔵 伊織 (Meiji Seika ファルマ株式会社より出向)

高島 聖真 (Meiji Seika ファルマ株式会社より出向)

##### 技術員

岡田 美和 米崎久美子 上田友佳子

##### 研究生

Lingling Liu

#### 研究の内容・成果

アレルギー疾患や自己免疫疾患のような炎症性疾患は免疫細胞の過剰な活性化に起因する。これらの中には治療法が確立されていない疾患がいくつも存在し、より効果的な免疫抑制剤が望まれている。免疫機構研究部では、炎症性疾患に対する新規治療法につながる標的分子としてPD-1を選択し、その免疫抑制活性を誘導する抗体について研究してきた。我々は免疫抑制活性を有する抗ヒトPD-1アゴニスト抗体を多数見出し、これらの抗体に共通する特徴から、アゴニスト活性につながる条件を決定した。この抗体はヒト免疫系での免疫抑制作用の強度に関する改善の余地があったが、Fc部分の変更によって克服され、ヒトT細胞に対しても効果的なものとなった。PD-1アゴニスト抗体は、細胞免疫による細胞障害活性からB細胞による抗体産生に至る多様な免疫反応に対して抑制活性を示すことから、炎症性疾患の治療に汎用性を有するものと考えられる。

慢性的な炎症性疾患は寛解と増悪を繰り返す経過を辿ることがあり、増悪の兆候を知ることができれば治療および予防的措置を講ずる上で大きなメリットがある。これらの疾患の治療には免疫抑制活性を有する薬剤が使用されるが、その副作用として日和見感染が起こることがある。感染症のリスクを把握する上で、抗ウイルス免疫の状態をモニターすることができれば利用価値のある技術となる。我々は、このような免疫細胞における変化を捉える診断マーカーの探索を行っており、これまでに末梢血中の抗原特異的なT細胞を検出する新しい方法を開発している。Molecular-imaging flowcytometryと呼ばれる画像解析を併用したこの新しい方法は、従来法に比べて検出時間を大幅に短縮することができる。今後は炎症性疾患の活動性に応じたT細胞の変化がどのように捉えられるのか、診断マーカーとしての意義をさらに検討していく。

#### 1. 免疫抑制性PD-1アゴニスト抗体の発見

PD-1は免疫細胞の活性化に伴って発現し、その免疫細胞による不必要的免疫反応を抑制する、ネガティブフィードバックを行なっている免疫調節メカニズムである。PD-1のリガンドにはPD-L1, PD-L2が知られているが、抗原を提示している細胞がこれらのリガンド分子を発現している場合、PD-1を発現しているT細胞への活性化シグナルは妨げられ、その抗原に対する免疫応答は抑制される結果となる。生体内には内因性の免疫抑制メカニズムが多数存在しているが、これらのうちPD-1のみが欠けるだけで免疫応答には大きな変化が生じる。PD-L1とPD-1の相互作用を抗PD-1抗体を使用して阻害すれば免疫反応は強化されるが、この特性を利用して抗PD-1抗体（ブロッキング抗体）はがんの免疫治療に臨床応用されている。この事実はヒトの免疫系におけるPD-1の高い影響力を示しており、人為的に免疫反応を調節しようとする際にはPD-1を有力な標的分子と考える根拠となっている。

がんの治療にはPD-1のブロックによる抗腫瘍免疫の増強が用いられたが、自己免疫疾患などの炎症性疾患の治療において必要なのは免疫反応の抑制である。そのために有望なのは、PD-1を刺激するアゴニスト抗体である。しかし、これまで抗体分子を用いたPD-1の刺激が明確に示されたことはなく、その可能性については否定的に語られることもあった。我々はPD-L1を用いてPD-1刺激が起こる条件を確認し、その上でPD-L1を抗PD-1抗体に置き換えてみるアプローチを取った。このような使用法でも既存の抗PD-1抗体（ブロッキング抗体）では免疫抑制は誘導されず、抗体側に根本的に欠失している資質があるものと推察された。この原因を抗体の結合部位にあるものと想定し、専らPD-L1結合領域を認識するブロッキング抗体に対して、PD-1分子内の別な領域を認識する抗体を試した。その結果、PD-1の細胞膜近傍部を認識する抗体を用いれば、PD-1を介した免疫抑制が誘導されることを発見した（図1）。このような知見を受けて抗ヒトPD-1抗体パネルのスクリーニングを行ったところ、生物活性によって認識部位が綺麗に異なっている様子が示された。すなわち、PD-L1との結合が起こる細胞膜から遠位にあたる領域をブロッキング抗体が認識するのに対し、アゴニスト抗体は細胞膜近傍部を認識するものに限定されていたのである（図2）。必然的にPD-1アゴニスト抗体はPD-L1と競合しないため、両者のPD-1刺激作用は共存可能であり、相加的な免疫抑制が確認された。

免疫チェックポイント阻害によるがん治療の発見以来、抗PD-1抗体の開発はブロッキング抗体にほとんど絞られていたと言える。この目的においてPD-L1と競合しない抗体は必然的に除外されるため、実はアゴニスト活性を有していたはずの抗体が残る機会はなかったのであろう。このような特殊な状況が、その後20年もの間アゴニスト抗体が確立されなかつた一因かもしれない。

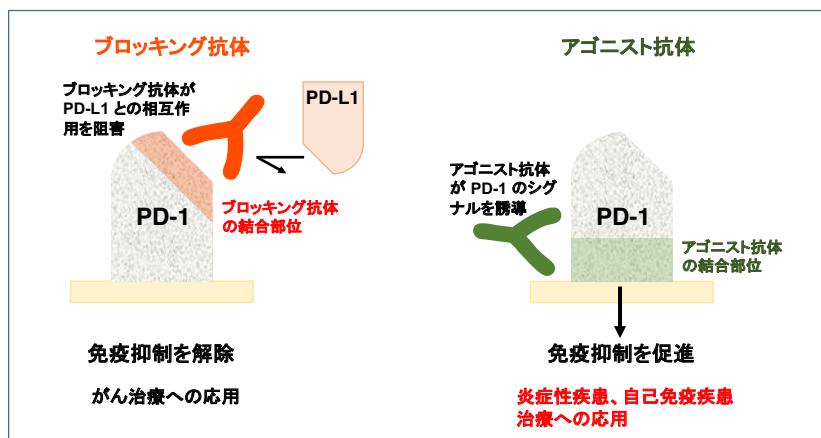


図1 PD-1に対するブロッキング抗体とアゴニスト抗体

PD-1はPD-L1のようなリガンド分子との相互作用で免疫抑制を行なうが、ブロッキング抗体はPD-L1と競合する形で結合してこの免疫抑制活性を解除する。そのため、腫瘍内での免疫細胞の不活性化を防止することができ、がんの治療に応用されている。これに対し、PD-1アゴニスト抗体はPD-1を積極的に刺激することができ、抑制的なシグナル伝達によって炎症性疾患における過剰な免疫反応を抑え、寛解を誘導、維持するものと期待される。

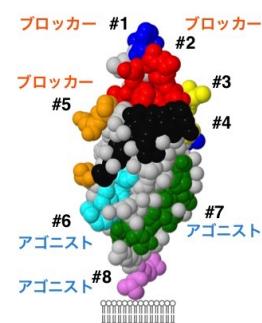


図2

図2はヒトPD-1の細胞外部分の3Dモデルを示す。#1から#8の結合部位別に抗PD-1抗体を分類すると、ブロッキング抗体の認識部位は遠位に集中しているのに対し、アゴニスト抗体は細胞膜近傍部に結合するものばかりである。

## 2. PD-1アゴニスト抗体の抗炎症作用

スクリーニングの結果、高活性の抗ヒトPD-1アゴニスト抗体を得ることができた。このPD-1アゴニスト抗体をマウスに投与したところ、免疫反応にブレーキがかかり、炎症が抑制されることが確認された。使用した炎症モデルはCD8+T細胞を主体とする急性GVHD、CD4+T細胞の移入によって誘導される大腸炎であり、両者ともPD-1アゴニスト抗体の投与によってT細胞の活性化が顕著に抑制された。さらに、B細胞からの抗体産生に対してもPD-1アゴニスト抗体は抑制的であった。抗原タンパクに対する抗体産生が誘導される際には、Tfhと呼ばれるCD4+T細胞の一種によるヘルパー機能が必要とされるが、このTfh細胞はPD-1を発現しており、PD-1アゴニスト抗体による抗体産生抑制の標的となっていると考えられる。以上のように、PD-1アゴニスト抗体は各種T細胞による免疫反応やB細胞からの抗体産生のような多様な免疫応答に対して利用可能であり、汎用性に富んだ免疫抑制剤となるポテンシャルを示している。

臨床応用という目標のためには、このPD-1アゴニスト抗体がヒトの免疫系における有効な抑制活性を示すことが必要である。しかし、この抗体はヒトT細胞に対して確かに抑制的ではあるものの、その活性面では改善の余地があると考えられた。その原因を探る上で、我々は抗体のFcレセプターへの結合に注目した。PD-1アゴニスト抗体がPD-1の免疫抑制活性を刺激するためには、抗原提示細胞側のFcレセプターに結合してT細胞側のPD-1をクロスリンクする必要がある。したがって、PD-1アゴニスト抗体のFcレセプターへの結合量が活性に影響することにな

るが、ヒトIgGのFc $\gamma$ RIIBへの親和性はマウスでの親和性に比べて1/10程度の弱さである。そこで、PD-1アゴニスト抗体のFc部分を改変してFc $\gamma$ RIIBへの親和性を高めた配列にしたところ、ヒトT細胞に対する免疫抑制活性が飛躍的に改善された。この工夫によって、PD-1アゴニスト抗体はヒトでの実用性が高いものに一步近づいたと言える。

## 研究業績リスト (2022年度)

### 論文等

Suzuki, K., Tajima, M., Tokumaru, Y., Oshiro, Y., Nagata, S., Kamada, H., Kihara, M., Nakano, K., Honjo, T., and Ohta, A. Anti-PD-1 antibodies recognizing the membrane-proximal region are PD-1 agonists that can down-regulate inflammatory diseases. *Sci Immunol* 8:eadd4947, 2023.

[This paper was highlighted in 1) How to build anti-PD1 agonist antibodies. *Nat Rev Immunol* 23:139 (2023), 2) Agonistic anti-PD-1 antibodies turn on the immunosuppressive activity of PD-1. ACIR Newsletter Jan 25, 2023, and 3) Researchers defined immunosuppressive anti-PD-1 antibodies. FBRI Press Release, Jan 16, 2023.]

### 学会発表等

- Ohta, A., Suzuki, K., Tajima, M., Tokumaru, Y., Oshiro, Y., Nagata, S., Kamada, H., Kihara, M., Nakano, K., Honjo, T.
- 1 Agonistic anti-PD-1 antibodies stimulating immunosuppressive activity of PD-1 alleviate inflammatory diseases. The Japanese Society for Immunology (Dec 8, 2022)
  - 2 Tokumaru, Y., Suzuki, K., Ohkura, I., Tajima, M., Nagata, S., Kamada, H., Honjo, T., Ohta, A. Agonistic anti-PD-1 antibodies downregulate autoantibody development in lupus model mice. The Japanese Society for Immunology (Dec 9, 2022)
  - 3 Ikuta, N., Tajima, M., Kamita, Y., Hiai, H., Honjo, T., Ohta, A. PD-1 is responsible for the control of Th2 responses and allergic gastritis. The Japanese Society for Immunology (Dec 9, 2022)

### 産業財産権

発明の名称:炎症性疾患を治療又は予防するための抗ヒトPD-1アゴニスト抗体及びこれを含有する医薬組成物

**【出願公開】** 公開番号 (PCT) : WO2022/239820 (公開日: 2022年11月17日)  
公開番号 (台湾) : 202311290 (公開日: 2023年3月16日)

発明の名称:Th2介在性疾患を治療または予防するためのPD-1アゴニスト含有医薬組成物

**【出願公開】** 公開番号 (印度) : 202247073530 (公開日: 2023年1月6日)  
公開番号 (韓国) : 10-2023-0015348 (公開日: 2023年1月31日)  
公開番号 (中国) : 115697405 (公開日: 2023年2月3日)

### 研究費の獲得状況

- 1 Meiji Seika ファルマ株式会社共同研究費 (2021年度～2023年度)
- 2 シスメックス株式会社共同研究費 (2021年度～2023年度)

# 神経変性疾患研究部

Department of Brain and  
Neurodegenerative Disease Research

## MEMBER

部長  
星 美奈子

主任研究員  
笹原 智也

技術員  
堀口 亮

客員技術員  
米田 和正

研究事務員  
和田 智加

## 研究の内容・成果

### 「脳を理解してアルツハイマー病を治す」

神経変性疾患研究部は、アルツハイマー病（以下、ADといふ。）患者の重症度に相関して脳に蓄積し神経細胞死を誘導するアミロスフェロイド（以下、ASPDといふ。）を見出し、その細胞死が「 $\alpha$ 3型ナトリウムポンプであるNKA $\alpha$ 3の活性阻害による新しい作用機序」であることを発見した<sup>1)</sup>。現在、上記過程で見出したASPD/NKA $\alpha$ 3相互作用阻害ペプチドをシーズとする中分子阻害剤、ならびに抗ASPD抗体を用いたコンパニオン診断法の研究開発を進めている（図1①）。これに加えて、世界的にみても全く新しいコンセプトの研究開発を新たに2つ立ち上げ<sup>2)</sup>、それぞれ挑戦的研究（開拓）と国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下、AMEDといふ。）「脳とこころの研究推進プログラム」のプロジェクトとして進めている（図1②と③）。具体的な成果は以下のとおりである。

1) *JACS* 2015; *PNAS* 2015; *iScience* 2019

2) *Br.J.Pharmacol.* (cover) 2021

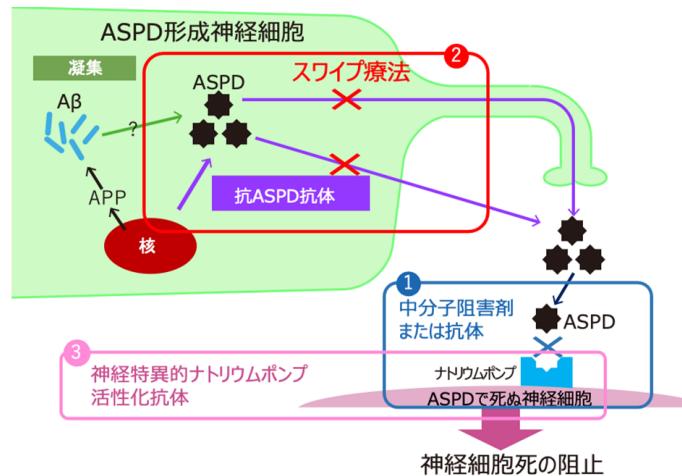


図1 神経変性疾患研究部におけるアルツハイマー病治療に向けた研究開発の試み

## 1. 中分子AD治療薬開発

ASPD/NKA $\alpha$ 3相互作用阻害ペプチドの活性を、この間の研究により1万倍以上亢進させることに成功した。2022年度は、得られた複数の中分子化合物の溶解性・安定性・血中動態や簡易毒性を比較した結果、最適と考えられた1化合物1用量について、ASPD蓄積モデルマウス脳に2ヶ月間連続投与し、その結果の解析を行った。あくまで予備的結果だが、現状、化合物投与による毒性は認められていないこと、神経保護作用を期待させる成果を得ている。

## 2. アルツハイマー病における脳障害と免疫系のクロストーク解明

ヒトAD病態を良く反映し、ASPD蓄積と神経細胞脱落が定量的に相関するASPD蓄積モデルマウスについて、2–10ヶ月齢にわたって連続切片を作成し、主なASPD蓄積部位について、ASPD蓄積と神経細胞脱落や他の病態マーカーとの経時的変化を解析した。本結果に基づき、Proof of Mechanism (POM) 試験デザインを決定し、POM試験の評価手順書を作成した。さらに、蓄積したASPDの周囲で、ミクログリアやアストロサイトの活性化が起こることを新たに見出した。得られた病態マーカーの時空間変化と脳の神経ネットワークとの関連の解析についても開始したところである。

## 3. 神経細胞内におけるASPD形成機構の解明と遺伝子治療への展開

ASPDが形成され分泌された後ではなく、ASPDが形成され始める段階で除去するという疾患超早期の治療法開発を目指す。そのため、まずASPDが神経細胞の分泌経路のどこで形成されるかを解明する。その目的として、抗ASPD抗体にHaloタグを付加したものを作製、実際に神経芽細胞腫内のASPD蓄積部位の解明に成功した。ASPD除去を目的としたスワイプ抗体についてもASPD除去効率が顕著に高いものを設計することに成功した。

## 4. 神経特異的なナトリウムポンプの活性調節の分子機構の解明

NKA $\alpha$ 3選択的な活性化剤ならびに阻害剤の取得を目指した。阻害剤のスクリーニング法の課題であったコストと検出感度を共に改善する評価系の確立に成功した。またスクリーニング法としてSPRとELISAの評価系の構築に着手した。2021年度見出したNKA $\alpha$ 3活性化抗体について構造最適化を進め、活性を維持したまま最小化したプロトタイプ抗体の取得に成功した。

## 5. ASPD抗体を用いたアルツハイマー病体外診断システム開発の試み

ASPD選択的高感度サンドイッチCLEIAシステムで2021年度までに解析したAD患者の血漿249検体と脳脊髄液49検体の測定結果について、TRIと共同して網羅的インシリコ解析を実施した。また、CLEIAシステムの検出感度改善ならびにバックグラウンド低減のためシスメックス株式会社と共同研究を開始し、全自動免疫測定装置HISCLへの載せ替えに着手した。

## 6. ASPDの新たな機能：脳と血管のクロストーク解明

脳微小血管内皮細胞と脳周皮細胞、大脳皮質初代培養を用いて新規に構築した神経血管共培養モデル実験系を用いて、血管内皮細胞と周皮細胞のそれぞれの機能障害により神経細胞の異なるADマーカーが増悪することを発見し、特定した血管内皮細胞由来メディエーターの神経細胞での分子メカニズムの解明に成功した。

## 研究業績リスト (2022年度)

### 学会発表等

笹原智也、星美奈子 「血管内皮細胞血管内皮細胞におけるROS産生を誘導する刺激の新規ハイスループットスクリーニング法の確立 (High-throughput screening for agonists of ROS production in live human vascular endothelial cell)」第96回日本薬理学会年会 (2022年11月30日～12月3日・神奈川県)

### 産業財産権

発明の名称: アミロスフェロイド (ASPD) の代替物となりうるアミロイド $\beta$ タンパク質 (A $\beta$ ) の架橋体、及びASPDの分析

- [出願公開]**  
 公開番号 (中国) : 114729932 (公開日: 2022年7月8日)  
 公開番号 (欧州) : 4062929 (公開日: 2022年9月28日)  
 公開番号 (米国) : 2023/0021187 (公開日: 2023年1月19日)

- [登録]** 発明の名称: アミロスフェロイド (ASPD) 様構造体及び医薬組成物  
 登録番号 (日本) : 7161401 (登録日: 2022年10月18日)

### 研究費の獲得状況

- 1 星美奈子 (代表) 科学研究費基盤研究 (B) (2020～2022年度)  
 「異常凝集体に対する体外診断法によるアルツハイマー病の早期診断と病態解明」
- 2 星美奈子 (代表) 科学研究費挑戦的研究 (開拓) (2022～2024年度)  
 「多機能化一本鎖抗体によるアミロイド $\beta$ 凝集体細胞内スワイプ療法の開発」
- 3 星美奈子 (代表) AMED (領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト) (2022～2024年度)  
 「Na, K-ATPase運動正常化抗体による神経疾患横断的な遺伝子治療開発」
- 4 星美奈子 (代表) 武田科学振興財団 2021年度特定研究助成  
 「アミロイド $\beta$ 凝集体細胞内スワイプ療法の開発」
- 5 笹原智也 (代表) 科学研究費基盤研究 (C) (2022～2024年度)  
 「アルツハイマー病脳血管障害が神経機能を悪化させる作用機序の解明」
- 6 笹原智也 (代表) 武田科学振興財団 2022年度医学系研究助成 (2022～2025年度)  
 「脳血管周皮細胞の機能障害によるアルツハイマー病の増悪機序の解明」

- その他** シスメックス株式会社より共同研究費

# 脳循環代謝研究部

Department of  
Regenerative Medicine Research

## MEMBER

### 部長

田口 明彦

### 研究員

小川 優子 齋野 織恵 沖中 由佳

### 技術員

赤松 理恵

### 客員研究員

松山 知弘 相馬 俊裕 辻 雅弘

山原 研一 前田 光代 安野 史彦

土江 伸誉 Johannes Boltze

上村 昌寛 佐藤 康史

### 大学院生

栖田 慶仁

## 研究の内容・成果

要介護者／要支援者の合計は650万人を超えており、介護費用総額も毎年数千億円単位で増加し、既に年間総額で11兆円を超えており、新しいコンセプトに基づく治療方法の開発が切望されている。

脳循環代謝研究部は、幹細胞による脳血管の再生が脳神経機能の再生をもたらすことを世界に先駆けて発見・報告し、再生医療の観点から脳血管障害および認知症に対する新規治療法の確立に向けた研究開発を行っている。幹細胞を使った再生医療の臨床試験が国内外の施設で数多く実施され、一定以上の治療効果も示されているが、その本質的な再生促進メカニズムが不明なことや、細胞の品質保持や規格化が困難なことから、普及は非常に限られたものである。我々は、造血幹細胞と間葉系幹細胞の治療メカニズムの本質が、ギャップ結合を介した細胞間相互作用であることを明らかにしてきたが（図1）、さらに2022年度には、（1）その詳細な作用機序の解明、（2）作用機序を応用した他家移植可能な造血幹細胞製剤の開発、（3）造血幹細胞の規格化、（4）造血幹細胞分離機器の開発、（5）幹細胞の再生促進メカニズムを応用した創薬開発、（6）認知症の治療・予防のための開発研究を行った。

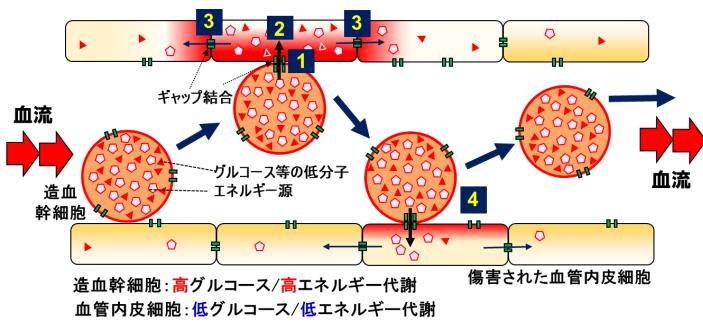


図1 造血幹細胞移植後の血管再生促進メカニズム

[1] 病巣部位に到達した造血幹細胞は、[2] 障害された血管内皮細胞とギャップ結合（細胞間トンネル）を介して連結を行い、[3] 血管内皮細胞に対してグルコースやアミノ酸等の低分子エネルギー源を供与、[4] 血管内皮細胞群のエネルギー代謝が次々と活性化することで血管再生促進が生じ、それに伴い脳神経再生が生じた結果、運動機能が改善する（Kikuchi-Taura et al., 2020; Takeuchi et al., 2020）。また、造血幹細胞は接着、移動を繰り返しており、連結が離れると血流に乗って移動することが分かっている。すなわち、血管再生を目的とした治療において、投与した造血幹細胞は病巣部位に生着しない。

## 1. 幹細胞治療の詳細な作用機序の解明

ギャップ結合は、2つの細胞の細胞質を直接つなぐ細胞間通信として知られているプロセスで、分子量1500以下の低分子を濃度勾配に従つて移動し、細胞間交換を可能にすることが知られている。2022年度に我々は、細胞接着、ギャップ結合形成、シグナル伝達に関するそのメカニズムの全容解明を行った。

## 2. 作用機序を応用した他家移植可能な造血幹細胞製剤(XR細胞)の開発(図2)

我々は造血幹細胞を用いた脳梗塞治療に関する研究を行ってきた。しかし、自己細胞は採取の際に生じる侵襲性の問題や、採取後の細胞数、細胞の品質保守の問題から、他家移植可能な造血幹細胞製剤の開発が求められている。そこで我々は、臍帯血に15Gyの放射線照射を行うことで、移植片対宿主病発症の可能性を抑制した他家移植可能な造血幹細胞製剤(XR細胞)の開発を行っている。

### (1) 急性期脳梗塞に対する治療効果および治療メカニズム

XR細胞を梗塞作製48時間後の亜急性期の脳梗塞モデルマウスに投与したところ、単回投与で顕著な治療効果を示すことを明らかにした。また、凍結融解後も顕著な治療効果を示すことを明らかにしている。

XR細胞の治療メカニズムは、投与10分後には障害領域における脳血管内皮細胞にXR細胞が内包する低分子メタボライトをエネルギー源として供与し、障害された血管内皮細胞のレスキューを行うことを明らかにした。またその裏付けとして、細胞治療24時間後には脳のエネルギー代謝が活性化していること、投与後の病巣部位の血流量が改善することを示した。一方、XR細胞からのメタボライト供与は、血管内皮細胞だけでなく、障害側におけるアストロサイトにまで供与されており、神経機能に重要な働きを示すNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaseが活性化することで、シナプスおよびスパインの数の増加に繋がっていることを明らかにした。

### (2) 慢性期脳梗塞に対する治療効果および治療メカニズム

脳梗塞が完成し慢性期に移行すると損傷した神経系が完全に失われることから、機能回復は不可能と考えられてきた。そのため、脳梗塞治療開発の多くは急性期または亜急性期をターゲットにしており、慢性期脳梗塞に対する標準治療法は存在しない。我々は、慢性期脳梗塞モデルマウスに対して造血幹細胞を投与したところ、運動療法と組み合わせることにより有意な神経機能回復が認められることを明らかにした。そこで神戸市立医療センター中央市民病院および医療イノベーション推進センターと連携し、G-CSF動員自己末梢血CD34陽性細胞の内頸動脈投与による医師主導治験を実施中である。

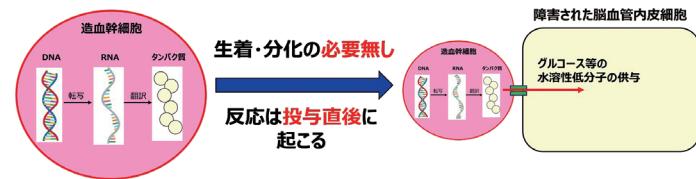
一方、我々はXR細胞を慢性期脳梗塞に対して適応することが可能と考え、凍結融解したXR細胞の治療効果を検討し、単回投与で8週間治療効果が持続することを明らかにしている。現在、慢性期治療に対する治療メカニズムの詳細について検討を行っている。

図2

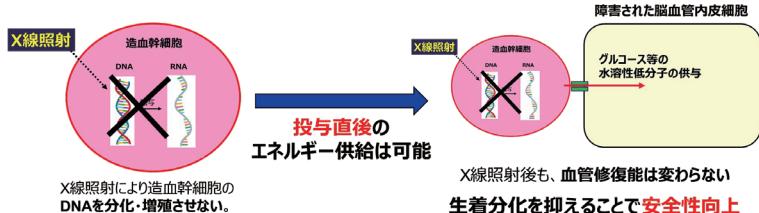
#### 1. 今まで想定されていた幹細胞治療の作用機序



#### 2. 我々が明らかにした作用機序



#### 3. 作用機序に基づき我々が開発した細胞



### 3. 造血幹細胞の規格化

再生医療では使用する幹細胞の品質保持や規格化がなされていないため、現状では適応疾患や普及が非常に限定的である。我々は治療メカニズムに基づき、造血幹細胞の規格化を進めている。造血幹細胞の血管再生メカニズムには①病巣部位への接着、②ギャップ結合を介した連結、③エネルギー源の供給が重要な働きを示している。その中でも、①の接着因子の発現が高い造血幹細胞は血管再生促進能が高いことを明らかにし、規格化のマーカーとして使用できることを示した。現在、規格値の設定に向けた検証を行っている。

### 4. 造血幹細胞分離機器の開発

本研究では、共同研究先の企業と共同で脳梗塞患者に対する自己造血幹細胞分離機器を開発し、経済的な再生医療の普及を目指している。2022年度は機器開発を行う一方で、特許出願に向けた準備を行った。また、薬事保険戦略に関してPMDAのRS総合相談を実施した。

### 5. 幹細胞の再生促進メカニズムを応用した創薬開発

造血幹細胞に続き間葉系幹細胞のメカニズムも解明されたことにより、作用メカニズムに基づく、より効果的な次世代の幹細胞治療開発が加速されると考えている。我々の研究により、幹細胞による障害細胞への直接的な低分子化合物供給の重要性が明らかになり、投与幹細胞の品質管理や細胞機能の向上、さらにメカニズムの解明により、幹細胞が不要な再生医療の可能性も開かれた。

#### (1) 細胞治療を代替するリポソーム製剤の開発

我々は、造血幹細胞の代替医療としてリポソーム製剤に着目し、国立大学法人群馬大学と共同でAMED研究費を獲得して開発を行っている。これまでの検証結果から、幹細胞の治療メカニズムにはギャップ結合を介した細胞間相互作用が重要な働きを示すことが明らかになっている。そこで、リポソームの表面にギャップ結合の構成タンパクを発現させた製剤を作成し、in vitro評価系およびin vivoモデルマウスでの治療効果の検証を行っている。

#### (2) 細胞製剤からの離脱を可能にする低分子化合物の探索

本研究では、再生医療における幹細胞治療の作用機序を代替する低分子化合物の発見・製剤化を目的としている。2022年度の成果としては、フランホーファーと共同で行ってきたハイスループットスクリーニングが完了し、ヒット化合物の再現性の確認およびin vivo試験を用いた治療効果の確認を行った。

### 6. 認知症の治療・予防のための開発研究

#### (1) 高齢認知症患者に対する再生医療開発

造血幹細胞の血管内投与は、海馬歯状回の新生ニューロン活性化作用・脳神経機能向上作用を有するが、その活性化のメカニズムに関して、全く想定していなかった作用機序が判明した。

#### (2) 高齢認知症の血液診断方法の開発

2021年度に我々は、高齢認知症モデルマウスにおける白血球の遺伝子発現が変化することを発見報告したが、2022年度は、高齢認知症患者における白血球の遺伝子発現の変化に関する検証を行い、高齢認知症モデルマウスと同様の変化を示すことを確認し、さらに白血球の遺伝子発現変化のメカニズムを解明した。

## 研究業績リスト (2022年度)

### 論文等

- 1 Ogawa Y, Akamatsu R, Fuchizaki A, Kazuta Y, Saino O, Tanaka M, Kikuchi-Taura A, Kimura T, Taguchi A, Gap Junction-Mediated Transport of Metabolites Between Stem Cells and Vascular Endothelial Cells, *Cell Transplant*, 2022. Jan-Dec;31:9636897221136151. doi: 10.1177/09636897221136151.
- 2 Nakano-Doi A, Kubo S, Sonoda E, Taguchi A, Nakagomi T. Different Contacted Cell Types Contribute to Acquiring Different Properties in Brain Microglial Cells upon Intercellular Interaction. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 16;24(2):1774. doi: 10.3390/ijms24021774.
- 3 Nabetani M, Mukai T, Taguchi A, Cell Therapies for Autism Spectrum Disorder Based on New Pathophysiology: A Review, *Cell Transplant*, 2023. Jan-Dec;32:9636897231163217. doi: 10.1177/09636897231163217.
- 4 小川優子、田口明彦 『発展する脳卒中診療の最前線』、医学のあゆみ、280(10), 131-135 (2022).

### 学会発表等

- 1 小川優子 「他家移植可能な造血幹細胞製剤の脳梗塞治療メカニズム」口頭・一般演題 第22回日本再生医療学会総会 (2023年3月23日・国立京都国際会館)
- 2 斎野織恵 「慢性期脳梗塞に対する臍帯血単核球画分の移植治療の効果」口頭・一般演題 第22回日本再生医療学会総会 (2023年3月23日・国立京都国際会館)
- 3 田口明彦 「脳卒中に対する幹細胞治療の作用メカニズムの解明と認知症治療の応用」口頭発表・シンポジウム Stroke 2023 (2023年3月16日・パシフィコ横浜)
- 4 小川優子 「ギャップ結合を介した幹細胞と血管内皮細胞の細胞間相互作用: 造血幹細胞と間葉系幹細胞の差異」ポスター発表・一般演題 Stroke 2023 (2023年3月16日・パシフィコ横浜)
- 5 Akihiko Taguchi, "Stem cell therapy for stroke and Alzheimer's disease based on its mechanism of action" シンポジウム US-Japan joint workshop on the Neuro-Vascular Unit (2023年1月9日・慶應義塾大学)
- 6 小川優子 「ギャップ結合による幹細胞再生医療の作用メカニズム」ポスター発表・一般演題 再生医療学会第2回科学シンポジウム (2022年12月2日・Shimadzu Tokyo Innovation Plaza)
- 7 田口明彦 「骨髄幹細胞による脳卒中と認知症の治療メカニズム」口頭・シンポジウム 第21回国際医科学研究会 (2022年11月20日・大阪府)
- 8 斎野織恵 「加齢に伴うマウス末梢血白血球でのエネルギー代謝遺伝子の発現亢進と臨床応用の可能性」口頭発表・一般演題 第65回脳循環代謝学会 (2022年10月29日・山梨県)
- 9 小川優子 「脳梗塞に対する他家移植可能な造血幹細胞の治療効果: 投与後の脳の代謝変化」口頭・一般演題 第65回脳循環代謝学会 (2022年10月29日・山梨県)
- 10 田口明彦 「脳梗塞に対する作用機序に基づく合理的な再生医療開発」口頭・シンポジウム 第65回脳循環代謝学会 (2022年10月29日・山梨県)
- 11 沖中由佳 「海馬における神経新生の活性化による認知症治療法開発」口頭発表・シンポジウム 第65回脳循環代謝学会 (2022年10月28日・山梨県)
- 12 田口明彦 「リバーストランスレーショナルリサーチとしての脳梗塞幹細胞治療の開発」 口頭・シンポジウム 第46回日本血液事業学会総会 (2022年10月11日・神戸市)
- 13 田口明彦 「海馬新生ニューロン活性化をターゲットにした全く新しい視点からの認知症治療法開発」口頭・シンポジウム 世界アルツハイマー記念講演会 (2022年9月24日・神戸市)

## 産業財産権

**[出願公開]** 発明の名称:放射線照射造血幹細胞を含む医薬組成物  
公開番号 (PCT) : WO2023/277114 (公開日: 2023年1月5日)

1 発明の名称:虚血性疾患の治療及び/又は予防の為の細胞製剤、及び、その細胞製剤のスクリーニング方法  
登録番号 (日本) : 7246366 (登録日: 2023年3月16日)

**[登録]** 2 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  
登録番号 (米国) : 11389486 (登録日: 2022年7月19日)

## 研究費の獲得状況

1 田口明彦 (代表) AMED再生医療実現拠点ネットワークプログラム (技術開発個別課題) (2020~2022年度)  
「脳梗塞に対する造血幹細胞を使った細胞治療の作用機序に基づく最適化」

2 田口明彦 (分担) AMED創薬基盤推進研究事業 (2021~2023年度)  
「脳梗塞に対する幹細胞治療を代替する機能性リポソーム製剤の研究開発」

3 田口明彦 (代表) AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム・preB/シーズ B (2021~2023年度)  
「治療機序に基づき最適化した効率的な脳梗塞治療用幹細胞分離機器の研究開発」

4 小川優子 (代表) 科学研究費補助金・挑戦的萌芽研究 (2021~2023年度)  
「末梢血白血球細胞を使った血管再生医療の実現」

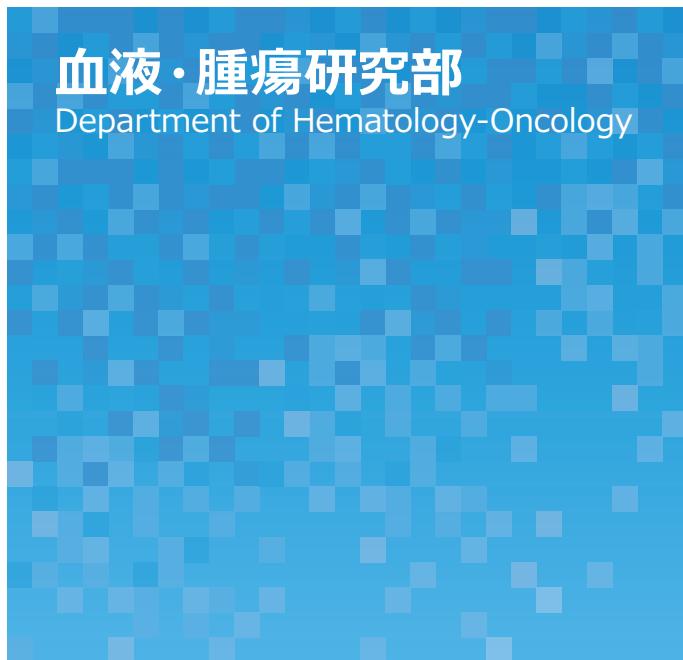
5 斎野織恵 (代表) 科学研究費補助金・基盤研究C (2021~2023年度)  
「慢性期脳梗塞に対する細胞治療の効果」

6 田口明彦 (代表) 鈴木謙三記念医学応用研究財団 (2022年度)  
「高齢認知症患者および脳梗塞患者に対する作用メカニズムに基づき最適化した幹細胞治療の共同研究開発」

1 脳血管再生医療技術を応用した認知症診断に関する探索的な臨床的研究 (2022年度)

**その他の** 2 ヒト血漿成分を用いた虚血性疾患に対する再生誘導医薬品の探索研究 (2022年度)

3 沖中由佳 「海馬における神経新生の活性化による認知症治療法開発」 (2022年度)



## MEMBER

## 部長

井上 大地

## 研究員

西村耕太郎 (主任研究員)

林 康貴 (日本学術振興会特別研究員SPD、特任研究員)

山㟢 博未 (日本学術振興会特別研究員RPD、特任主任研究員)

野村 真樹 (特任研究員)

## 技術員

福本 未記 小池 優依 伊藤 裕美

## 事務職員

宮本佳乙里

## 大学院生

田中 淳 青山 有美 肖 慕然  
張 一帆 滅 維嘉 雜賀 渉

## 研究の内容・成果

血液・腫瘍研究部では、白血病や骨髓異形成症候群（以下、MDSという。）などの血液がんの発症や進展に重要な未知のメカニズムを解き明かし、それに基づいた治療を提唱することを目的としている。それらは腫瘍細胞自体の遺伝子自体の変異やRNAレベルでの発現制御、代謝などによる内的な因子と周囲環境のシグナルやサポートを介した外的な因子に分けられる。前者として、スプライシングなど転写後制御の異常による発がん機構の解析、難治性急性骨髓性白血病の病態解析と治療応用、造血細胞における代謝経路の解明、後者としては骨髓微小環境を介した発がん・造血調節機構について研究を行っている。主にヒト疾患を反映したマウスモデルを作成し、ヒト由来のデータ、細胞株によるスクリーニングを用いて新知見を見出し、ヒトへの還元を目指している。以下に主な成果について概説する。

## 1. BRD9の造血における役割の解明と治療応用

MDSなど造血器腫瘍で最も高頻度に検出されるスプライシング関連遺伝子変異であるSF3B1変異がどのように発癌に寄与するかは長い間の謎であった。我々は大規模な患者検体の解析に加えて、異常なスプライシングを再現したCRISPRスクリーニング手法により、新規に同定されたSWI/SNFクロマチン制御蛋白複合体（non canonical BAF complex, ncBAF）の構成因子であるBRD9遺伝子上のイントロン14配列のエキソン化を介してSF3B1変異がBRD9の分解を誘導すること、そしてncBAFの機能喪失は悪性黒色腫を誘導することを示した<sup>1)</sup>。RNAレベルでの転写後制御を出発点として「遺伝情報の脆弱性」を捉え、特にBRD9を含む未知の複合体の機能に焦点を当てて造血幹細胞などの血球細胞を中心に研究を遂行している。とりわけ新規に作成した造血細胞特異的Brd9ノックアウトマウスを利用して、未知のプロモドメイン分子であるBRD9の生物学的意義の検討を中心に行い、クロマチン3次元構造の変化を介して造血幹細胞の分化プログラムが変化して、運命制御が決定される機構を明らかにし、論文再投稿を控えている<sup>2)</sup>。またBRD9-NUTM1という小児白血病で認められる融合がん遺伝子によるモデル作成に成功し病態解析を行なっており、2023年度にその詳細な機構を投稿予定である。さらに、ミエロイド系列への分化を促進することでBRD9阻害剤が急性骨髓性白血病で著効することをマウスモデル、ヒト細胞株で確認しており、臨床応用に向けたプレクリニカルモデルの準備を行っている。また、BRD9の免疫プログラム制御やDNA損傷修復における役割についても新知見に基づいてプロジェクトを開始した。

1) Inoue et al. *Nature* 2019

2) Xiao et al. *Nature Communications* 論文再投稿準備中

## 2. マイナーインtronの異常による発がん機構の解明

ヒトゲノム上には2万を超える遺伝子に合計すると20万個以上のインtronが含まれている。正常細胞では各遺伝子のpre-mRNAスプライシングの過程で選択的に除去されるが、エキソン領域に比して種間での保存性に乏しいことが知られている。しかし、全インtronのわずか0.3% (700個程度) は、進化的に保存された極めて特徴的な配列を有しており、興味深いことにそれらは細胞の生存や恒常性の維持において不可欠な遺伝子のみに含まれている。これらは数の少なさから「マイナー (U12) イントロン」と呼ばれ通常のインtronとは異なる機構で除去される。例えば代表的ながん抑制遺伝子であるPTENの最初のインtronは哺乳類から魚類、昆虫に至るまで類似配列を持つマイナーインtronであることが知られている。これまでマイナーインtronの制御異常による発癌機構を報告してきた<sup>3)</sup>。Ptenのマイナーインtronをゲノムから除去したモデルについてCRISPR技術を用いて挑戦し、現在ホモ欠失モデルマウスの作出に成功した。このマウスの解析を通じて、希少なインtronの存在意義を明らかにしていく。同分野のパイオニアとしてCancer Science誌においてReview Articleの執筆を行なった<sup>4)</sup>。現在マイナー (U12) イントロンのSNPによる発癌誘導性などGWAS studyも合わせて愛知県がんセンターとの共同研究を行うことが決定しており、倫理審査などが整い次第、大規模なゲノム解析を行なっていく予定である。

3) Inoue et al. *Nature Genetics*. 2021

4) Nishimura and Yamazaki et al. *Cancer Science*. 2022

## 3. 骨髓微小環境を介した造血調節機構

MDSなどの腫瘍性造血幹細胞が、どのように残存する造血幹細胞の機能を抑制するのかはこれまで十分に解明されていなかった。MDS患者では骨の菲薄化が顕著であり、骨粗鬆症とMDSの相関も報告されている。そこで、我々は骨芽細胞に分化可能な間葉系幹細胞に注目し、MDSマウスモデルとヒトMDS検体を用いて、MDS造血幹細胞・間葉系幹細胞・正常造血幹細胞の新たなクロストークを明らかにした。具体的には、MDS造血幹細胞由来の細胞外小胞が骨髄ニッチとして機能する間葉系幹細胞に取り込まれ骨細胞分化が抑制される。しかし、間葉系幹細胞から骨細胞への分化は正常造血のサポートに不可欠であるため、この分化障害は正常造血幹細胞の機能低下を招く<sup>5)</sup>。このことは、MDS細胞を標的とする従来の治療に加えて、細胞外小胞を介するMDS造血幹細胞・間葉系幹細胞・正常造血幹細胞のクロストークを標的とする治療の可能性を示唆しており、新たな治療戦略を構築中である。本研究では、骨髄という多細胞系の中で各々の細胞が果たす役割を単一細胞レベルでRNAとクロマチン情報を同時検出する新規テクノロジーを取り入れ、解析を進めている。これらにより、間葉系幹細胞以外にも、血管構造や血管内皮細胞が骨髄環境として重要であることを明らかにしている。また、間葉系幹細胞が分泌するニッチ因子の新規エンハンサー領域の探索等を行っており、2023年度に論文投稿予定である。

5) Hayashi et al. *Cell Rep*. 2022

## 4. 予後不良白血病における分子基盤の解明

染色体逆位inv(3)を有する白血病は癌遺伝子EVI1の高発現を伴い、極めて予後不良であることが知られている。大規模な急性骨髄性白血病患者検体の解析から、スプライシング関連遺伝子のSF3B1遺伝子変異が最も高頻度に共局在していることを明らかにした。inv(3)ではエンハンサーハイジャッキングと呼ばれる現象により癌遺伝子のEVI1が過剰発現することで治療抵抗性が誘導されることが知られている。興味深いことに、SF3B1遺伝子変異により転写因子であるEVI1そのもののスプライシング異常を惹起し、DNA結合能に変化が生じて、ゲノム上での局在の変化をきたし新たな腫瘍化プログラムを導く現象を捉えることができた。田中淳大学院生を筆頭著者として血液学のトップジャーナルであるBlood誌にfull articleで掲載された<sup>6)</sup>。

6) Tanaka et al. *Blood*. 2022

## 5. SETBP1遺伝子の造血・白血病および胎生期における役割の解明

急性骨髓性白血病において機能亢進型の変異が認められ、そして予後不良因子とされるSETBP1変異についてその分子機構を探るプロジェクトである。Setbp1変異体ノックインマウスあるいはSetbp1ノックアウトマウスを利用して、形質を評価している。また、同様の変異は発達異常を伴う先天性疾患でも認められ、マウスで再現することに成功している。今後エピゲノムに着眼して転写プログラムの変化について検討する予定である。第1報目として、Setbp1の正常造血および、腫瘍性造血における役割についてノックアウトマウスと臨床データを中心に Leukemia誌に論文投稿を行ない、現在再投稿に向けた実験を行っている<sup>7)</sup>。また、先天的に同一変異を有する疾患としてSchinzel-Giedion syndromeの機能解析を行い、神経堤細胞の分化経路に異常があることを生体モデルで明らかにした。今後、国立大学法人東京大学との共同研究で単一細胞レベルでのマルチオーム解析 (scRNA/ATAC-seq) を進め、2023年度に論文投稿予定である。

7) Tanaka et al. *Leukemia*. 論文再投稿準備中

## 研究業績リスト (2022年度)

### 論文等

- 1 Hayashi Y, Kawabata KC, Tanaka Y, Uehara Y, Mabuchi Y, Murakami K, Nishiyama A, Kiryu S, Yoshioka Y, Ota Y, Sugiyama T, Mikami K, Tamura M, Fukushima T, Asada S, Takeda R, Kunisaki Y, Fukuyama T, Yokoyama K, Uchida T, Hagiwara M, Ohno N, Usuki K, Tojo A, Katayama Y, Goyama S, Arai F, Tamura T, Nagasawa T, Ochiya T, Inoue D (corresponding author), Kitamura T. MDS cells impair osteolineage differentiation of MSCs via extracellular vesicles to suppress normal hematopoiesis. *Cell Rep*, 2022 May;39(6):110805.  
プレスリリース [https://www.fbri-kobe.org/laboratory/research5/pdf/FBRI\\_CellReports.pdf](https://www.fbri-kobe.org/laboratory/research5/pdf/FBRI_CellReports.pdf)
- 2 Chen S, Vedula RS, Cuevas-Navarro A, Lu B, Hogg SJ, Wang E, Benbarche S, Knorr K, Kim WJ, Stanley RF, Cho H, Erickson C, Singer M, Cui D, Tittley S, Durham BH, Pavletich TS, Fiala E, Walsh MF, Inoue D, Monette S, Taylor J, Rosen N, McCormick F, Lindsley RC, Castel P, Abdel-Wahab O. Impaired proteolysis of non-canonical RAS proteins drives clonal hematopoietic transformation. *Cancer Discov*. 2022 Jul 29;CD-21-1631. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1631.
- 3 Tanaka A, Nakano AT, Nomura M, Yamazaki H, Bewersdorf JP, Lazaro RM, Hogg S, Liu B, Penson A, Yokoyama A, Zang W, Havermans M, Koizumi M, Hayashi Y, Cho H, Kanai A, Lee SC, Xiao M, Koike Y, Zhang Y, Fukumoto M, Aoyama Y, Konuma T, Kunimoto H, Inaba T, Nakajima H, Honda H, Kawamoto H, Delwel R, Abdel-Wahab O, Inoue D (corresponding author). Aberrant EVI1 splicing contributes to EVI1-rearranged leukemia. *Blood*, 2022 Aug 25;140(8):875-888.  
プレスリリース [https://www.fbri-kobe.org/news/detail.php?news\\_id=1038](https://www.fbri-kobe.org/news/detail.php?news_id=1038)
- 4 Ochi T, Fujiwara T, Ono K, Suzuki C, Nikaido M, Inoue D, Kato H, Onodera K, Ichikawa S, Fukuhara N, Onishi Y, Yokoyama H, Nakamura Y, Harigae H. Exploring the mechanistic link between SF3B1 mutation and ring sideroblast formation in myelodysplastic syndrome. *Sci Rep*. 2022 Aug 26;12(1):14562. doi: 10.1038/s41598-022-18921-2.
- 5 Nishimura K, Yamazaki H, Zang W, Inoue D (corresponding author). Dysregulated minor intron splicing in cancer. *Cancer Sci*. 2022 Sep;113(9):2934-2942. doi: 10.1111/cas.15476. Epub 2022 Jul 11.

## 学会発表等

- 1 井上大地 Novartis Hematology Web Seminar「米国留学で広がった白血病研究ネットワーク」(2022年4月20日)
- 2 井上大地 第9回京都血液フォーラム「スプライシング異常による発癌機構」(2022年4月23日)
- 3 井上大地 The 19th Stem Cell Research Symposium「Aberrant splicing events lead to altered cell fate of hematopoietic stem cells」(2022年5月27日、淡路島夢舞台)
- 4 井上大地 第18回感染症サイトカイン研究会「造血幹細胞由来のエキソソームを介した間葉系幹細胞の改変とMDS進展」(2022年7月30日、神戸医療イノベーション推進センター)
- 5 井上大地 第1回東北大学大学院講義研究推進・研究倫理ゼミ「造血細胞の運命制御機構の解明に向けて～スプライシングと微小環境の観点から～」(2022年9月5日、東北大学)
- 6 井上大地 第68回 神戸血液病研究会特別講演「スプライシングの視点から理解する血液悪性腫瘍」(2022年9月17日、三宮研修センター)
- 7 Daichi Inoue 第81回日本癌学会学術集会 シンポジウム(英語)「マイナーアントロンの制御異常と発癌」(2022年9月29日、パシフィコ横浜)
- 8 井上大地 第95回日本生化学会大会「プロモドメインタンパクのスプライシング異常がもたらす細胞運命制御」(2022年11月9日、名古屋国際会議場)
- 9 井上大地 北関東血液疾患講演会「MDS由来のエキソソームを介した骨髄ニッチ改変機構」(2022年11月11日、東京ステーションホテル)
- 10 井上大地 CLL Expert Seminar「MDS細胞由来のエキソソームを介した間葉系幹細胞の改変とMDS進展」(2022年11月16日、オンライン)
- 11 井上大地 佐賀ブルートアーベント「がんたらしめるものは何か?～スプライシングと微小環境の観点から～」(2022年11月25日、佐賀県)
- 12 井上大地 第45回日本分子生物学会年会「プロモドメインタンパクの転写後制御を介した造血幹細胞運命制御機構」(2022年12月2日、幕張)
- 13 Daichi Inoue 12th AACR-JCA Joint Conference「Dissecting the mechanisms for cancer development caused by aberrant splicing」(2022年12月12日、Maui/Hawaii)
- 14 井上大地 埼玉骨髄系腫瘍フォーラム「転写後制御に着眼したMDS・AML発症機構の解明に向けて」(2023年1月23日、オンライン)
- 15 井上大地 IRCMS Mini Symposium on Normal Hematopoiesis and Transformation (2023年2月15日、熊本県)
- 16 Daichi Inoue ASH/JSH 2023 Normal/Malignant Hematopoiesis and Novel Therapies for Hematologic Malignancies Symposium「Dual roles of BRD9 in normal and malignant hematopoiesis」(2023年2月24日、Hawaii/Hawai)
- 17 井上大地 神戸大学CMX創発医学講演会「血液がんの発症・維持機構の探索～スプライシングと微小環境の観点から～」(2023年3月22日)
- 18 井上大地 第22回日本再生医療学会総会「骨髄異形成症候群における骨髄間質細胞の病態解明」(2023年3月25日)
- 19 林康貴(特任研究員)、井上大地 2022年度 AMED適応・修復領域 若手主体の会議「造血異常における骨髄環境の役割」(2022年10月7日、出島メッセ)
- 20 林康貴(特任研究員)、井上大地ほか 第84回日本血液学会学術集会「MDS cells impair osteolineage differentiation of MSCs via EVs to suppress normal hematopoiesis」(2022年10月14日、福岡国際会議場)
- 21 肖慕然(大学院生)、井上大地ほか 第84回日本血液学会学術集会「BRD9 determines the cell fate of hematopoietic stem cells by altering chromatin structure」(2022年10月16日、福岡国際会議場)
- 22 西村耕太郎(主任研究員)、井上大地ほか 第27回造血器腫瘍研究会「p53変異の誤解を解くAMLモデル解析」(2023年1月19日、広島大学)
- 23 井上大地 第27回造血器腫瘍研究会「造血におけるSETBP1の生物学的役割を探して」(2023年1月20日、広島大学)
- 24 夏休み親子向けオンライン授業「研究者のお仕事紹介～知られざる研究者の面白さに迫る～」に出演

## 受賞等

田中淳（日本学術振興会特別研究員 DC2） 日本血液学会奨励賞

## 研究費の獲得状況

- 1 井上大地（代表） AMED 生体組織の適応・修復機構の時空間的理理解に基づく生命現象の探求と医療技術シーズの創出（PRIME）  
（2020～2023年度）  
「造血幹細胞を中心とした多細胞間の適応・修復ネットワークの解明と制御」
- 2 井上大地（代表） 科研費（基盤研究B）（2020～2023年度）  
「新規SWI/SNF複合体の機能喪失に基づくMDS発症機構の解明と治療応用」
- 3 井上大地（研究開発分担者） 科研費（基盤研究A）（2020～2024年度）  
「骨髄異形成症候群（MDS）の病態解明と治療戦略」
- 4 井上大地（代表） AMED 革新的がん医療実用化研究事業（2021～2023年度）  
「BRD9スプライシング異常との合成致死性を利用した新規治療戦略の開発」
- 5 井上大地 公益財団法人内藤記念科学振興財団内次世代育成支援研究助成金（2020～2022年度）  
「難治性白血病に対する統合的解析技術を用いた治療応用」
- 6 井上大地 「第51回（2020年度）三菱財団自然科学研究助成（若手助成）」（2021～2022年度）  
「癌における転写後調節を介した遺伝情報の質的・量的制御の統合的理理解と治療応用」
- 7 井上大地 2020年度化血研研究助成（2021～2023年度）  
「プロモドメインファミリー分子の転写後制御による造血器腫瘍の発症メカニズムの解明」
- 8 井上大地 2020年度東京生化学研究会TBRF・助成事業（研究奨励金-II）（2021～2022年度）  
「血液悪性腫瘍をフェロトーシスから解き明かす」
- 9 井上大地 2020年度（第50回）高松宮妃癌研究基金学術賞（2021～2022年度）  
「プロモドメインファミリー分子のスプライシング異常を介した発癌機構の解明と治療応用」
- 10 井上大地 がん研究振興財団2020年度（第53回）がん研究助成金A課題（2021～2022年度）  
「フェロトーシスの視点から見た造血器腫瘍の新規治療戦略」
- 11 井上大地 母子健康協会2021年度小児医学研究助成（2021～2022年度）  
「SETBP1遺伝子変異に伴う小児造血器腫瘍とSchinzel-Giedion syndrome発症機構の解明」
- 12 井上大地 公益信託加藤記念難病研究助成基金（2021～2023年度）  
「合成致死性を利用した骨髄異形成症候群の病態解明と治療応用」
- 13 井上大地 2021年度日本血液学会研究助成（2021～2022年度）  
「マイナーアイントロンを介した新規RASパスウェイ活性化機構の解明」
- 14 井上大地 2021年度MSD生命科学財団医学奨励賞最優秀賞（がん領域）（2021～2023年度）  
「スプライシング異常による発癌機構の解明」
- 15 井上大地（代表） 科研費（挑戦的萌芽研究）（2022～2023年度）  
「進化と発癌の神祕 希少なマイナーアイントロンが制御する発現調節機構」
- 16 井上大地 日本血液学会2022年度研究助成（2022年度）  
「p53変異AMLの病態解析に基づく新規治療応用」
- 17 井上大地（代表） AMED 生体組織の適応・修復機構の時空間的理理解に基づく生命現象の探求と医療技術シーズの創出（PRIME）追加配賦（2022年度）  
「造血幹細胞を中心とした多細胞間の適応・修復ネットワークの解明と制御」

## 研究費の獲得状況

- 18 井上大地 (代表) AMED 革新的がん医療実用化研究事業追加配賦 (2022年度)  
「BRD9スプライシング異常との合成致死性を利用した新規治療戦略の開発」
- 19 井上大地 アステラス病態代謝研究会ステップアップ研究助成金 (2022~2023年度)  
「スプライシングによるクロマチン3次元構造の制御機構の解明」
- 20 西村耕太郎 (代表) 科学研究費基金2021年度研究活動スタート支援 (2021~2022年度)  
「単核貪食細胞分化モデルを用いた普遍的細胞分化メカニズムの解説」
- 21 西村耕太郎 持田記念医学薬学振興財団研究助成金 (2022年度)  
「予後不良白血病に対する新規治療標的の探索」
- 22 西村耕太郎 日本白血病研究基金 第32回2022年度助成金 (2022年度)  
「p53変異体の機能解析に基づいた予後不良白血病の新規治療戦略」
- 23 西村耕太郎 高松宮妃癌研究基金2022年度(第54回)研究助成金 (2022年度)  
「p53変異特異的酸化ストレスシグナルを標的とする新規治療応用」
- 24 山寄博未 2020年度 安田記念医学財団 若手癌研究助成 (2020~2022年度)  
「急性骨髓性白血病におけるアミノ酸代謝経路の役割」
- 25 山寄博未 2020年度 日本白血病研究基金 (2020~2023年度)  
「アミノ酸代謝を標的とした急性骨髓性白血病の治療法開発」
- 26 山寄博未 (代表) 科学研究費助成事業 特別研究員奨励費 (2021~2023年度)  
「レドックス制御に基づいた急性骨髓性白血病の治療応用」
- 27 山寄博未 (代表) 科学研究費助成事業 基盤研究(C) (2021~2024年度)  
「オートファジー・アミノ酸代謝に基づいた難治性白血病の病態解明と治療応用」
- 28 山寄博未 第17回(2022年度)内藤記念女性研究者研究助成金 (2022~2024年度)  
「セレノプロテイン合成系を介した急性白血病の治療応用」
- 29 林康貴 (代表) 科学研究費助成事業 若手研究 (2020~2023年度)  
「間葉系幹細胞の分化異常が引き起こす造血不全の病態解析」
- 30 林康貴 2021年度 日本新薬公募研究助成 日本新薬公募研究助成事務局 (2021~2022年度)  
「間葉系幹細胞の亜集団変化が引き起こす造血不全の病態解析」
- 31 林康貴 2021年度 武田科学振興財団医学系研究助成 (2021~2025年度)  
「造血不全の原因となる間葉系幹細胞亜集団の解析」

企業2社と共同研究あり



## MEMBER

客員部長  
村松 正道

主任研究員  
塩田 智之

研究員  
塩田 愛恵

## 研究の内容・成果

ウイルス性肝炎は、急性肝炎や慢性肝炎を起こし、また日本人が肝臓がんに至る原因のほとんどを説明できる疾患である。中でもB型肝炎ウイルス感染症は、日本人の約1%、世界的には30人に1人がこのウイルスに感染しており、公衆衛生上の大問題である。しかし、ウイルス性肝炎においては、治療薬開発は不十分で、B型肝炎は根治薬が待たれている状況であり、A型肝炎に至ってはヒトで使用できる治療薬がない状況である。また、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞がんの病態やその進行のメカニズムの理解は不十分であり、これら重症肝疾患の治療薬や予防薬の開発もまだ始まつばかりの状況である。そこで感染症制御研究部では研究の対象としてB型肝炎およびA型肝炎をあげ、これらのウイルス複製機序や病態発生メカニズムの解明を目指し、その情報をもとに治療や診断薬の基盤開発を行う。

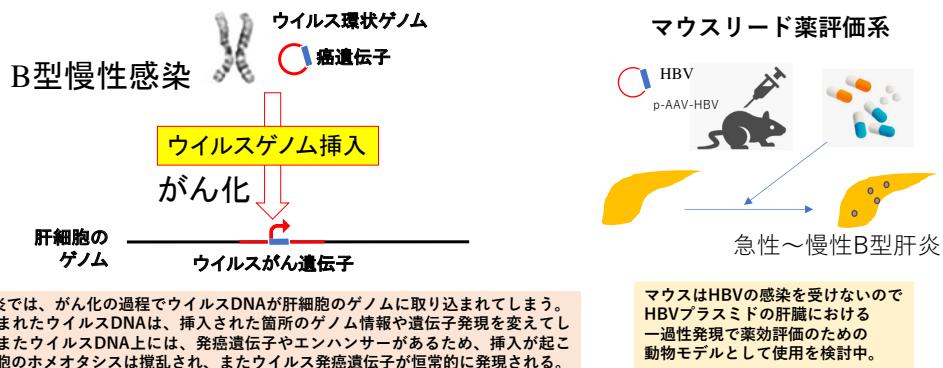
我々は、2021年度途中から研究を開始し、研究室のソフト・ハード両面における体制構築が主な進捗となった。まずはハード面だが、基礎的な実験体制を整え、さらにHBI1階動物実験飼育施設内に感染実験実施が可能なABSL2設備要件を整えた。人員としては2022年8月に研究員の塩田愛恵博士が着任した。その結果、動物実験は1階で感染実験開始のための諸要件が揃った。各方面による尽力の結果、感染症研究の安全管理のための体制構築が進んだ。また新規プロジェクトを開始するにあたり遺伝子組換え実験、動物実験、感染症実験などの申請や共同研究締結など作業が進んだ。この場を借りて関係各位に感謝申し上げたい。

### 1. B型肝炎ウイルスの病態発生機構の解明と新規治療薬開発のための基盤研究

- (1) B型肝炎で最も問題となる病態は、肝纖維化による肝不全や肝細胞がんである。いずれの病態もB型肝炎ウイルスの慢性肝炎が年余に渡って続くことで発生することがわかっており、慢性肝炎からこれらの病態が発生することを防ぐ予防法の開発が求められている。我々は、この病態発生の根幹の一つであるゲノム挿入現象（図1）の発生維持メカニズムを中心に研究を展開する。またそこで得た基盤情報について新規診断法や治療法の基盤開発を行う。ウイルスゲノム挿入現象は、B型肝炎ウイルスのウイルス発がんのみならず、子宮頸がんの原因であるパピローマウイルスの発がんでも観察される共通の発がんメカニズムである。ウイルスゲノム挿入現象の解明は、他のウイルス発がんの理解にも大きく貢献すると期待できる。
- (2) B型肝炎ウイルスの抗ウイルス剤は、ウイルスのゲノムをRNAからDNAに変換する逆転写酵素を標的とした薬が実用化されており、この薬を内服しているうちはウイルス複製を止めることができる。しかしながら、逆転写酵素阻害剤を内服しても、肝炎指標はなかなかゼロにはならず、またウイルスは残存し潜伏状態となる。他の感染症の治療薬開発戦略と同様、作用標的の異なる別の抗ウイルス剤の登場

が待たれている。培養細胞にB型肝炎ウイルスを感染させる実験系で多くの治療薬候補が提案されているが、小動物モデルでの薬効証明が困難なケースが多い。B型肝炎ウイルスの抗ウイルス薬開発では、動物モデルが一つの技術的ボトルネックとなっている。この技術上の壁はB型肝炎ウイルスがヒトにしか感染しない特性に根ざすところが大きい。我々は、より創薬開発を効率化するため効率の良い小動物モデルを作り、これまで同定した抗ウイルス薬候補をその動物モデルで実用性の可能性を検討していく。またこの小動物モデルを用いて、抗B型肝炎ウイルス剤の前臨床試験を実施し、有効性の実証をしていく予定である（図1右側）。

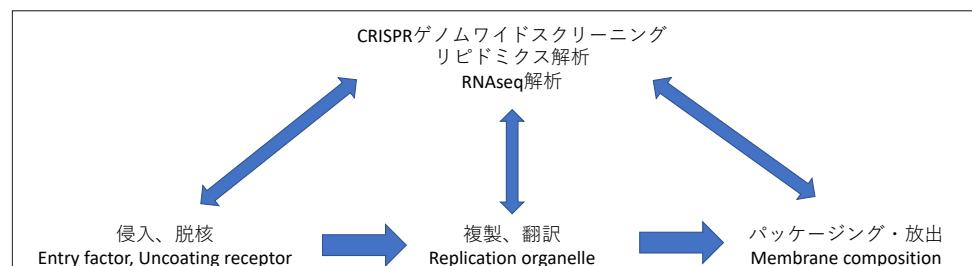
図1



## 2. A型肝炎ウイルスの複製機構の解明

A型肝炎ウイルスは、B型肝炎ウイルスと違い慢性化することはないと考えられている。一方、WHOの2016年統計では7,000人が、このウイルス感染による劇症肝炎で死亡している。有効なワクチンが既に存在するが、急性期に使用できる特異的な抗ウイルス薬はない。有効な治療薬の開発には、ウイルスの詳細な生活環の把握が必須である。A型肝炎ウイルスの存在形態や生活環に関しては、近年、共同研究先であるノースカロライナ大学チャペルヒル校（米国）レモン研究室で多くの知見が得られてきた。中でも、ノンエンベローブウイルスと考えられていたA型肝炎ウイルスが細胞内での複製過程でエキソソームに包まれた形で見出されたクアジエンベローブウイルスの発見は、エンベローブ内に複数のノンエンベローブウイルスまたは複製複合体を含むものとして新たな生体内存在様式を示した点で画期的なものであった。また、ゲノム編集技術とゲノムワイドスクリーニングによって、新たな細胞内受容体とともに多くの宿主因子を同定している。中でも、極長鎖脂肪酸合成を始めとした脂質合成に関連する宿主因子の解析を行ったところ、複製を大きく抑制し、子孫ウイルスの感染性には影響を与えたかった。このことは、極長鎖脂肪酸が複製複合体の形成に深く関与していることを示唆している。また、ウイルス感染が脂肪酸合成関連遺伝子の発現を上昇させ、中でも極長鎖脂肪酸合成サイクルを構成する遺伝子の発現を高めることも明らかになった。極長鎖脂肪酸は、膜の安定化に寄与する性質が知られており、これまでの知見から、この合成促進がウイルスの複製場の構築に貢献していることが示唆されている。今後A型肝炎ウイルスの複製場を誘導するウイルス側の因子まで含めた総合的な複製機構を解明し、A型肝炎ウイルス特異的な治療薬開発に繋げたい。また、他のウイルスとの比較検討から肝炎ウイルス全般に適用可能な治療薬の作用点を明らかにしたい（図2）。一方で、国立感染症研究所の結城博士との共同研究では、HAV感染マウスモデルを用いたA型肝炎再燃現象の解明についての業績が出版された。結城博士のA型肝炎マウスモデルは、世界的にもトップクラスで、国内においては他の追随を許さない。HAVのみならずウイルス性肝炎の普遍的発症機構の解明と予防法の開発に向け、研鑽を積むとともに、またこれらの研究ネットワークを大切にしたい。

図2



CRISPRゲノムワイドスクリーニング、リピドミクス・RNAseq解析によって同定された多数の宿主因子のHAV生活環における役割と相互作用の解明により、特異的または汎用な治療薬の作用点を見出す

## 研究業績リスト（2022年度）

## 論文等

1 Macrophage Depletion Reactivates Fecal Virus Shedding following Resolution of Acute Hepatitis A in Ifnar1-/- Mice.

- 1 Shiota T, Matsuda M, Zheng X, Nagata N, Ishii K, Suzuki R, Muramatsu M, Takimoto K, Hanaki KI, Lemon SM, McGivern DR, Hirai-Yuki A.  
**J Virol.** 2022 Dec 14;96(23). doi: 10.1128/jvi.01496-22.

2 Isolation and Genome Sequencing of Hepatitis E Virus Genotype 1 Imported from India to Japan.

- 2 Kobayashi S, Mori A, Sugiyama R, Li TC, Fujii Y, Yato K, Matsuda M, Shiota T, Katsumata M, Iwamoto T, Muramatsu M, Suzuki R.  
**Jpn J Infect Dis.** 2022 Nov 22;75(6):604-607. doi: 10.7883/yoken.JJID.2022.127.

3 Nonlytic Quasi-Enveloped Hepatovirus Release Is Facilitated by pX Protein Interaction with the E3 Ubiquitin Ligase ITCH.

- 3 Shirasaki T, González-López O, McKnight KL, Xie L, Shiota T, Chen X, Feng H, Lemon SM.  
**J Virol.** 2022 Nov 9;96(21). doi: 10.1128/jvi.01195-22.

4 Genetic Characterization of Human Rabies Vaccine Strain in Japan and Rabies Viruses Related to Vaccine Development from 1940s to 1980s.

- 4 Horiya M, Posadas-Herrera G, Takayama-Ito M, Yamaguchi Y, Iizuka-Shiota I, Kato H, Okamoto A, Saijo M, Lim CK.  
**Viruses.** 2022 Sep 29;14(10):2152. doi: 10.3390/v14102152.

5 Novel flavonoid hybrids as potent antiviral agents against hepatitis A: Design, synthesis and biological evaluation.

- 5 Shi S, Zheng X, Suzuki R, Li Z, Shiota T, Wang J, Hirai-Yuki A, Liu Q, Muramatsu M, Song SJ.  
**Eur J Med Chem.** 2022 Aug 5;238:114452. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114452.

6 The ZCCHC14/TENT4 complex is required for hepatitis A virus RNA synthesis.

- 6 Li Y, Misumi I, Shiota T, Sun L, Lenarcic EM, Kim H, Shirasaki T, Hertel-Wulff A, Tibbs T, Mitchell JE, McKnight KL, Cameron CE, Moorman NJ, McGivern DR, Cullen JM, Whitmire JK, Lemon SM.  
**PNAS.** 2022 Jul 12;119(28). doi: 10.1073/pnas.2204511119.

7 Viral protease cleavage of MAVS in genetically modified mice with hepatitis A virus infection.

- 7 Sun L, Feng H, Misumi I, Shirasaki T, Hensley L, González-López O, Shiota I, Chou WC, Ting JP, Cullen JM, Cowley DO, Whitmire JK, Lemon SM.  
**J Hepatol.** 2023 Feb;78(2):271-280. doi: 10.1016/j.jhep.2022.09.013.

8 Interferon-gamma induced APOBEC3B contributes to Merkel cell polyomavirus genome mutagenesis in Merkel cell carcinoma.

- 8 Que L, Li Y, Dainichi T, Kukimoto I, Nishiyama T, Nakano Y, Shima K, Suzuki T, Sato Y, Horike S, Aizaki H, Watashi K, Kato T, Aly HH, Watanabe N, Kabashima K, Wakae K, Muramatsu M. **J Invest Dermatol.** 2022 Jul;142(7):1793-1803.e11. doi: 10.1016/

### 学会発表等

Hepatitis A virus re-wires lipid metabolism to promote very-long chain fatty acid (VLCFA) synthesis required for viral RNA replication.

T Shiota, Z Li, Y Li, T Shirasaki, H Kim, KL. McKnight, M Kapustina, C Cameron, Q Zhang, SM. Lemon.

- 1 Oral presentation. Europic 2022. 5–9 June 2022 Harrogate Majestic Hotel and Spa, Harrogate, UK

※本発表は、Microbiology society (Journal of General Virologyの発行元) のsociety newsとして下記のとおり取り上げられた。  
<https://microbiologysociety.org/news/society-news/research-finds-that-hepatitis-a-virus-requires-very-long-chain-fatty-acid-synthesis-for-replication.html>

Lemon. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) is an entry factor for naked hepatovirus (nHAV).

- 2 T Shiota, A Das, SM. Poster presentation. Europic 2022. 5–9 June 2022 Harrogate Majestic Hotel and Spa, Harrogate, UK

- 3 T Shiota, A Das, I Shiota, M Muramatsu, Stanley M. Lemon, Low-density lipoprotein receptor (LDLR) is an entry factor for naked hepatovirus (nHAV), ポスター, 2023年3月31日-4月1日, 第9回日台韓HBV研究シンポジウム, 熊本

- 4 塩田智之 「A型肝炎ウイルスは脂質代謝を再構成しウイルスRNA複製に必要な極長鎖脂肪酸合成を促進する」、2023年2月9日、第72回肝炎ウイルスセミナー、ウェビナー

### 研究費の獲得状況

1 村松正道 (代表) B型肝炎創薬実用化等研究事業

「実用化に向けたB型肝炎の新規治療薬・診断法の基盤開発」

- 2 塩田智之 (代表) 科学研究費助成事業基盤研究 (C) (2022~2024年度)

「肝炎ウイルスの脂質リプログラム機構の解明」

- 3 塩田智之 (分担) 科学研究費助成事業基盤研究 (B) (2022~2025年度)

「B型肝炎ウイルスのうち日本で多いジェノタイプはなぜ発癌率が高いのか?」

- 4 塩田智之 (分担) 科学研究費助成事業挑戦的研究 (萌芽) (2022~2024年度)

「B型肝炎ウイルス感染病態研究のためのマウスモデルの挑戦的構築」

# 動物実験飼育施設

Department of  
Animal Experimentation

## MEMBER

### 施設長

若菜 茂晴

### 管理者

田熊 究一

### 飼育技術者

水橋 俊之 山内 篤哉 松森 千夏

大北 陽一 (2022年11月まで)

谷山 勝之 (2022年11月から)

### 事務員

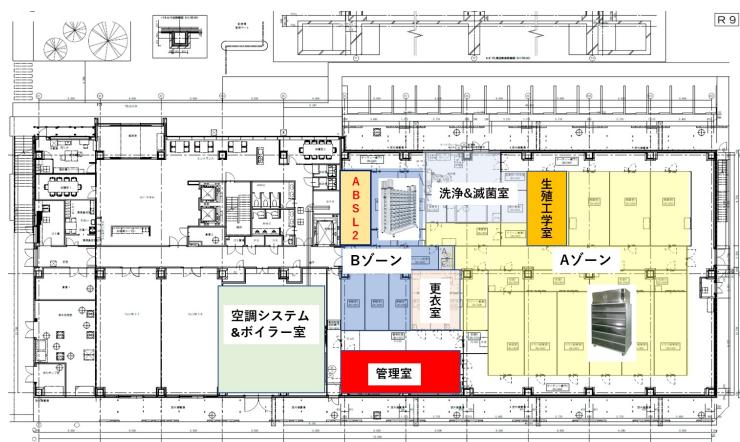
宮本 佳織

## 研究の内容・成果

動物実験飼育施設は当機構における動物実験飼育施設として2021年4月から運用を開始し、順調に運営されている。

### 1. 施設の概要

当施設は面積 1200m<sup>2</sup>を擁し、動物施設にとつて必要なクリーンな空気環境を維持するため、空調設備は中性能&HEPAフィルターを通じたクリーンな空気を常時供給可能とするアクアクリーン空調システムを採用した。施設区域は、オープンラックを主としたAゾーンと個別換気ケージラック(IVC)を主要としたBゾーンを2つのゾーニングに分け、コンタミネーションのないよう直接の往来を禁止している。Aゾーンにはオープンラックケージ用の飼育室部屋数5、生殖工学室1、実験室3、Bゾーンは個別換気ケージラック用飼育室3、実験室3、さらにケージ・給水瓶および無塵衣等の洗浄のため、ロータリーケージ洗浄機、ガス洗濯機、それを滅菌するオートクレーブ、施設内へ導入する機器等の消毒滅菌のためのオゾン装置を備えた洗浄滅菌室からなる。2022年度はBゾーンの1飼育室をABSL2対応とするため、室圧の減圧、安全キャビネットおよび専用オートクレーブの整備を行った。



神戸医療産業都市推進機構 動物実験飼育施設



## 2. 動物実験飼育施設の運用

当施設は施設内の清浄化等の作業後、各種試験稼働の後に2021年7月1日から正式運用を開始している。当施設の利用動物種はマウスおよびラットの実験動物であり、導入にはSPFレベルが保証されたブリーダーから、それ以外の施設からは生殖工学的手法によって清浄化された個体化のみ導入した。収容匹数は約10,000匹であるが、施設の運用を維持しつつ、利用区域を広げている。2022年度は、先端医療研究センター研究部3部、CLIK内企業3社が当施設を利用しており順次拡大を予定している。またBゾーン1飼育室は、ASL2対応の陰圧空調で整備されており、今後予想される各種微生物使用の動物実験に対応可能となっている。

## 3. 生殖工学技術による支援

当施設内で研究者が使用する遺伝子改変マウス系統を外部機関からSPFレベルに整備された当施設へ導入する際、体外受精や胚移植などの生殖工学的手法を用いて産仔を作出し、微生物学的に清浄化する必要がある。2021年4月より当施設の運営が開始され、これまで42系統の遺伝子改変マウスの導入依頼があった。その内訳は、体外受精を実施して得られた受精卵を移植し導入したものが14系統、外部機関で凍結された胚を融解移植して導入したものが28系統であった。これら胚移植においては合計182匹の仮親に4,047個の胚を移植し1,362匹の仔を得ている。産仔への発生率は33.7%で仮親1匹あたり平均7.5匹と安定した生産を実現し、すべての系統を問題なく依頼者へ引き渡し導入を完了した。出産については基本的に自然分娩としているが、予定日の午後になっても出産の兆候が見られない分娩遅延の仮親については帝王切開を実施し、得られた仔を里親へつけるなど産仔が死亡するリスクに対策を講じた。また、すべての仮親および里親については、仔が離乳した後に公益財団法人実験動物中央研究所ICLASモニタリングセンターに微生物モニタリング検査を依頼しており、現在すべての個体で陰性が確認され、導入された系統の清浄化が証明されている。そのほか凍結保存による研究支援においても凍結精子の作製など、安定した生殖工学サービスの提供を継続している。

## 4. 動物実験飼育施設利用者への教育訓練

実験動物の飼育施設は、実験動物が適正に飼養・保管され、また実験等が適正に実施されるよう体制を整備し、実験実施者や飼養者に向けて十分な知識が得られるような教育訓練を実施することが求められる。本施設では、2022年度は6月に向精神薬の取扱い講習の一環として施設として許容できる麻酔薬と安楽死処置薬について説明を行い、3月には再教育訓練として人獣共通感染症についての講習と感染事故につながる実験動物の咬傷、針刺し事故の予防対策について、また緊急時の連絡体制について施設利用者への周知を図った。そのほか2022年度の新規施設利用者27名に対して、14回にわたって教育訓練を実施し、施設を利用するにあたっての規程遵守の重要性と動物の適切な飼養・保管方法、施設内備品の管理、取扱いなどについて説明を行った。

## 研究業績リスト（2022年度）

### 論文等

- 1 An old model with new insights: endogenous retroviruses drive the evolution toward ASD susceptibility and hijack transcription machinery during development. Chia-Wen Lin, Jacob Ellegood, Kota Tamada, Ikuo Miura, Mikiko Konda, Kozue Takeshita, Koji Atarashi, Jason P. Lerch, Shigeharu Wakana, Thomas J. McHugh & Toru Takumi ***Molecular Psychiatry***. Immediate Communication (2023 Mar.)Cite this article1596 Accesses
- 2 A novel ENU-induced Cpxo mutation causes microcytic hypochromic anemia in mice.Yuki Miyasaka, Kento Okuda, Ikuo Miura, Hiromi Motegi, Shigeharu Wakana , Tamio Ohno. ***Exp Anim*** 2022; doi: 10.1538/expanim.22-0032
- 3 Deficiency of protocadherin 9 leads to reduction in positive emotional behaviourMasato Uemura, Tamio Furuse, Ikuko Yamada, Tomoko Kushida, Takaya Abe, Keiko Imai, Soichi Nagao, Moeko Kudoh, Katsuhiko Yoshizawa, Masaru Tamura, Hiroshi Kiyonari, Shigeharu Wakana & Shinji Hirano ***Scientific Reports*** vol12, Article number: 11933 (2022)
- 4 Establishment of mouse line showing inducible priapism-like phenotypes. Hashimoto D, Fujimoto K, Morioka S, Ayabe S, Kataoka T, Fukumura R, Ueda Y, Kajimoto M, Hyuga T, Suzuki, K, Hara I, Asamura S, Wakana S, Yoshiaki A, Gondo Y, Tamura M, Sasaki T, Yamada G. ***Reprod Med Biol.*** 2022;21:e12472

### 学会発表等

- 1 若菜茂晴 “NBRP加齢マウス供給事業” 第45回日本分子生物学会年会 (2022年11月、幕張)
- 2 若菜茂晴 “加齢マウス” 情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 第25回生物遺伝資源委員会 (2022年11月4日、オンライン) 口頭発表
- 3 田熊究一、若菜茂晴 マウス安楽死処置薬としてのセコバルビタールの有効性についての検討 第69回日本実験動物学会総会 (2022年5月、仙台、ポスター)
- 4 若菜茂晴 シンポジウム 動物試験 up to date ~ Outreach と Well-being の視点から“マウス表現型解析情報を正しく伝える” 第49回日本毒性学会学術年会 (2022年7月、札幌、招待講演)

### 研究費の獲得状況

文科省ナショナルバイオリソースプロジェクト (プログラム名:中核的拠点整備プログラム) 課題名:加齢マウス供給事業



# 医療イノベーション推進センター

Translational Research Center for  
Medical Innovation

センター長 川本 篤彦  
Director Atsuhiro Kawamoto

## 活動概要

医療イノベーション推進センター (TRI) は、アカデミアにおける初めてのデータセンター、解析センターとして、2003年に設立された。

アカデミアの医師、研究者や企業が進める医療開発における非臨床試験の計画、知財戦略の助言、治験・臨床試験の準備・運営、規制当局への対応から、統計解析・学会報告・論文執筆までの支援をワンストップサービスとして提供するほか、実地診療のデータから予後やリスク因子を分析する大規模コホート研究の運営、さらにグローバル連携なども包括的に支援している。

TRIは、最先端医療の実用化に向けた医学研究、医療開発の支援を通じて、健康寿命の延伸を目指している。医療開発には様々な最先端技術が用いられ、核酸医薬、細胞治療、遺伝子治療などの新たな医薬品が実用化されている。また、AIを用いた医療機器の開発なども盛んに行われており、医療技術は年々複雑かつ高度化している。そのような中で、TRIは、求められる専門性、クオリティ、コスト、スピードを適切に提供することで医療開発を促進するとともに、国際的にリーダーシップをとれるような技術革新を進め、医療の一層の発展を通じて、国民の健康福祉に貢献することを目指している。

### 活動方針

#### Goal

- がん、心臓病、脳卒中、アルツハイマー病など様々な疾患の診断・治療成績の向上と予後の改善

#### Mission

- 標準治療の革新
- 新しい診断・治療・予防法の開発促進

#### Approach

- 早期段階の研究シーズに対する医療開発の支援
- あらゆる疾患に対する、あらゆる臨床試験の準備・運営への効率的支援

### 支援姿勢

TRIは開かれた公的機関として、臨床研究の支援要請を隨時受け付けている。あらゆるプロジェクトに対して、クオリティ・スピード・コストを重視し、最大価値を提供するだけでなく、3つの支援姿勢で研究者支援に臨み、医療の発展を図っている。

- 研究者・企業と伴走して、あらゆる医療開発を支援する
- 医療開発のステージアップに応じて、様々な職種の専門家集団がワンストップサービスを提供する
- 学会と連携した疾患レジストリの構築、市販後調査を含めたリアルワールドデータの活用など、新たな領域にも積極的にチャレンジする

### 活動領域

TRIは各分野の専門家が長年にわたり培ったノウハウと経験を活用し、3つの領域を包括的に活動することで、様々な疾患に対する診断・治療成績の向上と予後の改善への最短距離を多角的に探し出し、効率的なアプローチを図る。

- 早期段階シーズの育成
- 治験・臨床研究の推進・管理
- 公益性の高い事業の推進

## TRIの活動と実績

### 1 研究相談・非臨床開発支援

#### 1. 基礎研究から臨床研究へ

TRIは、新たな医療イノベーションに繋がる様々な分野の先端的な技術、基礎研究の開発支援を行っている。これまで多くの研究者と共同して基礎研究から研究開発を進め、経験・ノウハウを蓄積している。

特にトランスレーショナルリサーチ (TR: Translational Research (以下、TRという。)) については、2007年の文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムからAMED設立後における2017年の成果活用支援事業まで、我が国のTRの基盤構築・整備に尽力し、最先端医療に係る研究成果の活用と実用化に取り組んできた。さらに2018年度より、国立研究開発法人科学技術振興機構 (以下、JSTという。) の支援により創出された研究成果・技術のライフサイエンス分野、特に医療分野への展開支援に係る事業 (JST事業) に取り組んでいる。また、2022年度は、AMED医療機器等研究成果展開事業コーチング研修および企業マッチング業務 (AMEDコーチング事業) の一部の業務を担当し、医療機器などの開発・実用化を促進するための薬事開発支援を行った。

JST事業における支援対象は、理学、工学、情報科学などの医学・薬学以外の研究者が約85%を占めており、早期段階のシーズも多数含まれている。これらの基礎研究者が医療開発を展開するためには医療ニーズを把握する必要があるが、自分で探すことのハードルは高い。一方、医療研究者は、医療現場で抱える課題を解決できる基礎研究技術が創出されているにも関わらず、その情報を入手できないでいる。そこで、両者の橋渡しをすることもTRIの1つの役割であると考えている。JSTの研究成果・技術は、内容が多様であり、開発段階も基礎研究から開発研究まで多岐にわたる。より適切にライフサイエンス分野へ展開できるように、2022年度はAcademic Research Organization (以下、AROという。) に所属する医療開発の専門家を招聘し、アドバイザリーボードを形成してJST研究者を支援した。成果・技術を理解し、JST研究者と意見交換を行い、研究開発の方向性、医療研究者や企業との共同研究などを検討し、ライフサイエンス分野での展開に繋げている。また、多分野の知を融合して新たな医療技術をよりスムーズに、継続的に、社会実装していくために、AMED、JST、AROなどの機関連携に向けた協議にも継続して取り組んでいる。

AMEDコーチング事業では、革新的な医療機器 (候補製品) の開発を進めている研究者と企業の担当者に対し、開発戦略や規制の観点から実用化に向けた助言・提案を行った。

TRIは、今後も他機関と緊密に連携し、様々な分野の基礎研究を医療開発へ繋げていく橋渡しの取り組みを継続する。この取り組みにより得られる成果をより早く社会へ還元できるように尽力する。

#### 2. 研究相談サービス

「研究相談」は、TRIが医療研究開発に携わる国内外のアカデミアや企業の関係者と最初のコミュニケーションをとる大切な場である。これまで、再生医療等製品を含むあらゆる医薬品、医療機器などの開発に関して、臨床開発経験が豊富な医師や専門家が非臨床開発のマネジメント、知財戦略、臨床開発のコンサルテーション、治験を含む臨床試験、市販後調査、論文作成、企業への導出などの支援を相談者に提供している。

研究相談では、アカデミアや企業の研究者の抱える多様な課題に対して、寄り添いながら最適と考えられる実現可能な提案を行うことを掛けている。また研究相談後も、TRIの支援を希望する企業や研究者とは契約を締結し、継続して支援を行っている。

研究相談窓口は、厚生労働省の医療技術実用化総合研究事業の中で2009年に設置し、その時点から2023年3月31日までに累計888件の研究相談を行った。2022年度の研究相談の総受け入れ数は37件で、うちアカデミアが30件、ベンチャーを含む企業が7件であった (表1)。研究相談から11件がコンサルティング (4件) や研究支援 (7件) の契約へ移行し、継続して支援を行った。継続支援への移行率は30%であり、2019年度および2021年度とほぼ同じであった (表2)。

相談件数が多かった疾患領域のトップは、精神・神経で15%であった (図1、表3)。次に、がん、血液・筋・骨格・皮膚、および肝・腎がそれぞれ13%で続いている。血液・筋・骨格・皮膚は2022年度になって増加したが、それ以外は継続して相談件数が多い疾患領域である。一方、2021年度に多かった感染領域は2022年度では減少し5%となっている。研究の規制上の分類では、治験外臨床試験に関連する相談が34%と最も多く、次に治験の14%であった (図2)。2021年度は治験の相談のほうが多かったが、2022年度は治験外臨床試験の相談数が再度増加し

ている。相談内容の業務別の分類を見ると、2022年度は統計解析関連(31%)、臨床試験体制(14%)、データマネジメント関連(12%)、臨床試験デザイン(10%)と臨床研究に関連した相談内容に戻り、2021年度最多であった開発方針は8%まで減少した(図3)。上記実績から、新型コロナウイルス感染症の流行が落ち着き、臨床研究活動が全般的に活発化していることが読み取れる。

2022年度の相談のうち特筆すべきものは、公益社団法人日本医師会の治験促進センター廃止に伴う新治験計画届作成システムの譲渡および企業からの開発製品の市場調査依頼を受け付け、関係部門に引き継ぎ、継続した支援に繋げたことである。

なお、研究相談のほとんどの案件は、TRIウェブサイトから申し込みされ、相談情報は研究相談チームから当該研究相談に関連する部署へ迅速に共有されている。また、新型コロナウイルス感染症の流行も2021年度に比べ落ち着いてきたが、遠隔地との相談の簡便さもあり、2020年度および2021年度に続きウェブ相談という開催形態は継続され、定着している。

TRIでは、相談者の所属機関では手が届かない領域に対しても積極的に情報収集して相談への対応に備えるとともに、様々な分野の専門家が在籍するTRIならではのサービスを展開し、今後も積極的に新たな研究分野に挑戦し、医学の発展に貢献したいと考えている。

表1 研究相談実施数

	2022年度		2009年度 からの総件数
	件数	合計件数	
アカデミア	30	37	888
企 業	7		

表2 契約移行率

契約移行率	2018	2019	2020	2021	2022
受け入れ数	101	66	71	39	37
移 行 数	38	18	9	11	11*
割 合	38%	27%	13%	28%	30%

\*コンサル4件、研究支援7件

表3 年度別上位3領域

	2018	2019	2020	2021	2022
1	精神・神経	精神・神経	免疫・内分泌・代謝	精神・神経	精神・神経
2	がん	呼吸器・循環器	精神・神経	感染	がん／血液・筋・骨格・皮膚／肝・腎
3	免疫・内分泌・代謝	免疫・内分泌・代謝	がん	呼吸器・循環器／消化器系・泌尿器系・生殖器系	呼吸器・循環器／消化器系・泌尿器系・生殖器系

図1

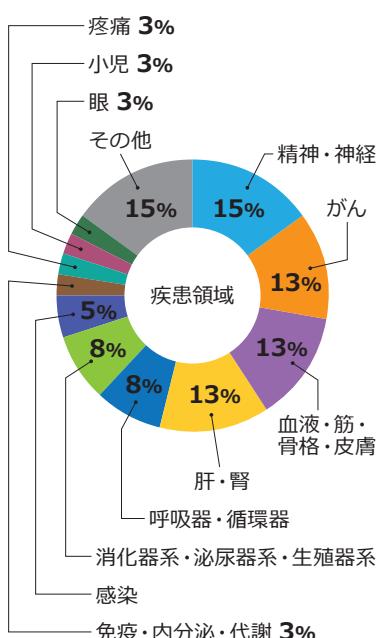


図2

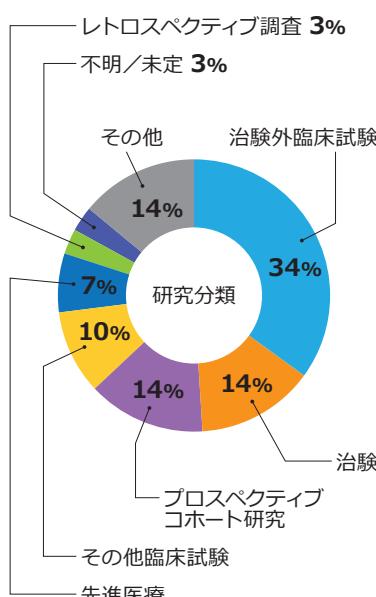
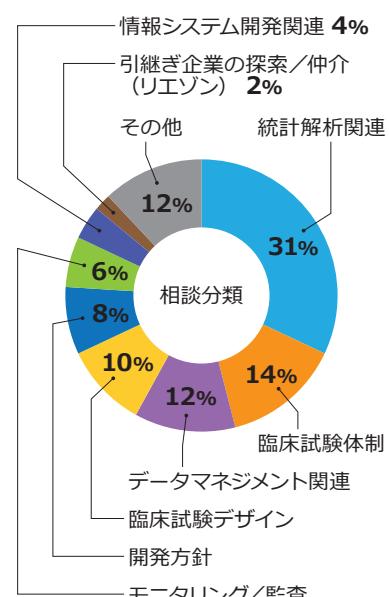


図3



### 3. 非臨床開発マネジメント

TRIは、国内外の研究者へ臨床研究の支援サービスを提供するのみでなく、基礎研究から臨床に入るまでの非臨床開発の支援や共同研究も行っている。個々の案件の内容に即して下記のような業務を担当し、研究者と相談しながら現在22件の開発テーマを推進している。共同で得られた成果に関しては、特許出願、学会発表および論文発表なども行っている。

- |                      |  |
|----------------------|--|
| ・研究の進捗管理             | ・医薬品、再生医療等製品などの製造体制の確立                 |
| ・非臨床試験内容に関する助言       | ・臨床試験プロトコル骨子の作成                        |
| ・非臨床試験プロトコル作成        | ・規制当局対応 (RS総合相談・RS戦略相談対応等、医療機器の該当性相談等) |
| ・特許に関する対応            | ・公的研究資金への応募                            |
| ・医薬品開発業務受託機関でのデータの取得 | ・国内外の企業へのライセンシング交渉                     |

また、医療開発における市場調査などの要望にも応えており、一例として下記の医療機器に関する調査を行った。

医療機器開発を検討中の企業から、ターゲットとなる診療領域における臨床的ポジショニングと保険償還に関する調査の依頼を受けた。TRIが保有する研究者ネットワークから当該診療領域における外部の医療専門家（以下、KOLという。）を選定し、TRIに所属する医師などの専門家チームが作成した調査資料を用いてKOLから意見聴取を行い、報告書にまとめた。また、医療機器候補に関する特許調査も行った。さらに、医療機器が活用可能性のある診療領域における潜在的ニーズに関する調査も行った。

以上のような調査プロセスを通じて、医療開発を目指す企業と臨床専門家との橋渡しを円滑に行い、クライアントが望む情報を適切に入手・提供できたと考えている。今後もTRIならではの支援を提供したい。

このように、臨床開発に繋げるための非臨床開発マネジメントに対し、研究者に寄り添う形でTRIの専門家が取り組んでいる。

## 2 臨床開発支援

### 1. 研究支援サービスの概要

TRIでは、全国のアカデミア、企業の研究者に開かれたデータセンターとして、あらゆるフェーズ（第I相臨床試験から大規模コホート研究まで）、エビデンス（予防、診断、治療、健康プログラム）、シーズ（医薬品、医療機器、再生医療等製品）、疾患（がん、心臓病、脳卒中、認知症、希少疾患など）の臨床研究を支援している。臨床研究の実施に必要なデータマネジャー、生物・医学統計家、メディカルライターなどの専門職とプロジェクトマネジャーが連携し、研究者の要望に応じた支援をワンストップで提供可能な体制を構築している。

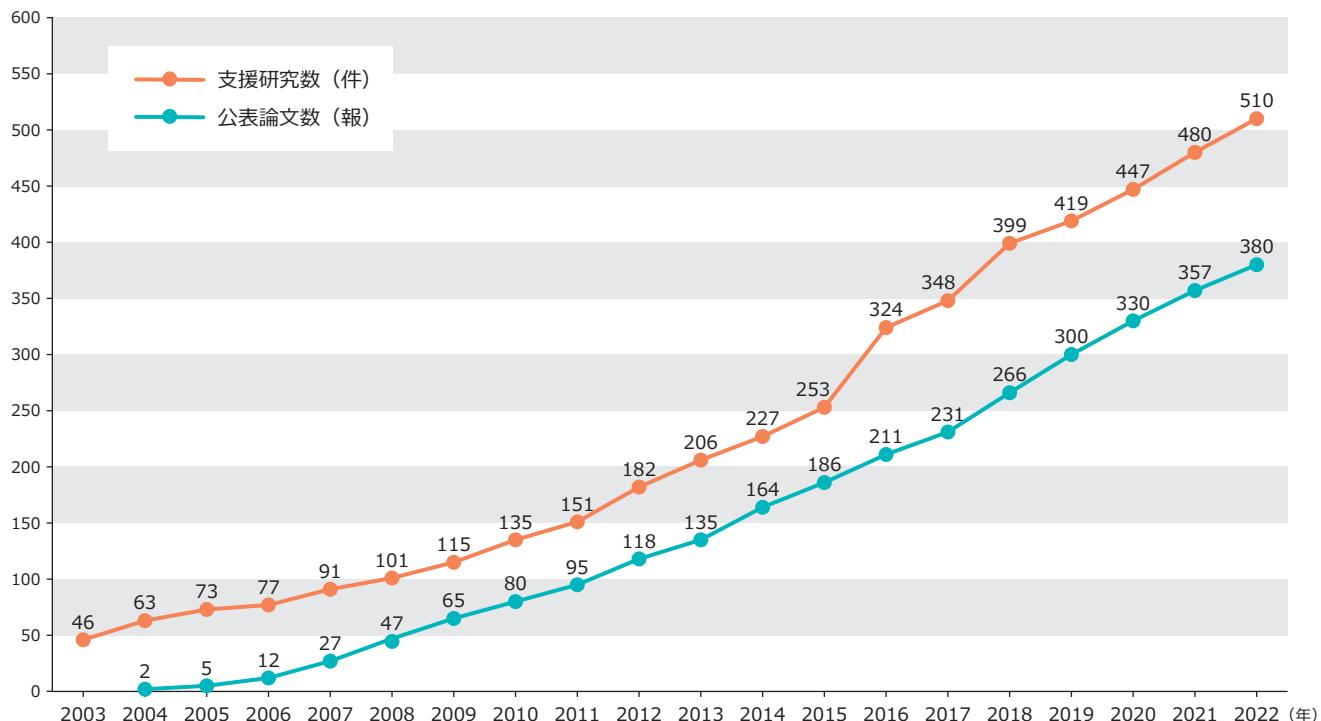
また、希少疾患を対象とする場合や大規模な臨床研究を実施する際には、学会・研究会との連携が重要である。TRIでは設立以来、国内外の研究者・研究機関とネットワークを構築し、共同研究を実施してきた。2022年度には、新たに小児腎臓病や婦人科がんに関する複数のレジストリ研究の立ち上げを支援し、リアルレワードデータの利活用の仕組みづくりも積極的に行つた。

このようにTRIでは、あらゆる臨床研究に対して、開始から終了までの一貫した支援体制を構築するとともに、データの二次利用研究などにも積極的に取り組み、様々な研究者や企業のニーズに合わせたサービスを柔軟に提供できるよう取り組んでいる。

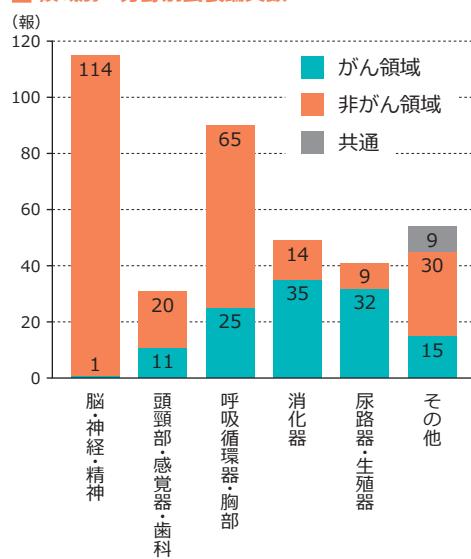


## 2. 支援研究数と公表論文数実績

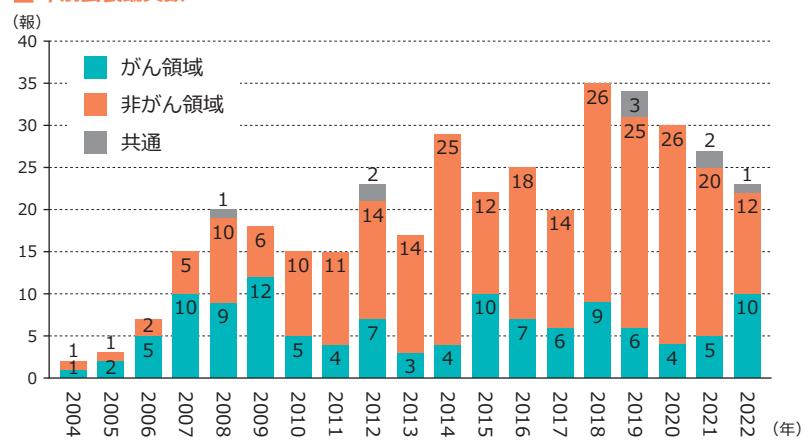
## ■ 累積支援研究数および公表論文数



## ■ 領域別・分野別公表論文数



## ■ 年別公表論文数



### 3. 研究支援サービスの体制強化

TRIは、あらゆるフェーズ、エビデンス、シーズ、疾患の臨床研究を、試験開始前から終了後まで一貫して支援するため、治験・臨床研究の経験が豊富なプロジェクトマネジャーと各専門職が連携する支援体制を整備している。また、すべての研究者に開かれたデータセンターとしてユーザーの多様なニーズに対応するべく、独自のEDCシステムであるeClinical Baseの開発やECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network)によるデータセンター認証プログラムの認証取得を行い、ICH-GCPに準拠したデータマネジメント体制を構築している。

2022年度は、前年度に引き続き、医薬品・医療機器・再生医療等製品などの新規医療製品・新規医療技術の開発・臨床試験（医師主導治験・企業治験など）、市販後製品などの有効性・安全性などのエビデンス取得を目的とした特定臨床研究や観察研究の支援に取り組んだ。

治験の支援においては、海外アカデミア発のシーズ開発の支援を行い、そこで新たな経験を蓄積し、治験国内管理人の実施体制を構築した。また、これまでの国内外の治験への支援経験を基に、治験総括報告書作成支援業務の実施体制を構築し、ワンストップ支援体制を強化した。

治験以外の臨床研究においては、学会・研究会および製薬企業と連携し、薬事承認申請や再審査などのデータ活用を念頭に置いた新たな疾患レジストリの構築や、企業が実施する製造販売後調査と連携した医師主導臨床研究の立ち上げに取り組んだ。また、大規模な臨床研究の効率的な実施のため、研究事務局機能の強化・システム開発に取り組んでいる。

TRIでは、引き続きグローバル開発やリアルワールドデータの活用など多様化する臨床研究の手法に対応し、研究者のニーズに寄り添ったサービスを提供できるよう取り組んでいく。

### 4. 臨床開発支援事例紹介

#### (1) CD34陽性細胞治療：難治性骨折、肝硬変

血管内皮前駆細胞は、虚血・創傷などの病態下で骨髄から末梢血中へ動員され、血行を介して病変部に生着した後、新規血管発生に貢献する。血管内皮前駆細胞は、骨髄単核球または顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 動員末梢血単核球からCD34陽性細胞として分離可能である。以上の知見を基に、自家骨髄由来CD34陽性細胞を用いた血管再生治療の臨床試験が狭心症、急性心筋梗塞、拡張型心筋症、脳梗塞、慢性重症下肢虚血を対象に国際的に展開されている。

当機構では、TRIが中心となり、これまでに慢性重症下肢虚血、難治性骨折および慢性期脳梗塞に対する本細胞を用いた治療開発・支援を進め、肝硬変に対しては学校法人久留米大学が治療開発を行い、TRIはその支援を行ってきた。そのうち2022年度に大きな進捗があった難治性骨折および肝硬変に対する本細胞開発について報告する。

#### 1) 難治性骨折（偽関節）を対象とした骨再生治療

##### 背景

骨折は、多くの場合、整復手術と強固な固定を行うことで骨癒合が得られて治癒する。しかし、骨折全体の5-10%は、治療後に長期間を経過しても骨癒合が得られず、難治性骨折（偽関節）に陥る。当該患者は歩行が大きく制限され日常生活において著しい制限を受ける。

##### TRIの支援

TRIでは、国立大学法人神戸大学整形外科と共同研究を行い、難治性骨折（偽関節）患者に対する新規再生医療技術として、自家末梢血CD34陽性細胞移植による骨・血管再生治療の開発を進めた。

2009年よりヒト幹細胞を用いた臨床研究として、先端医療センター病院および神戸大学医学部附属病院において、全7例の難治性骨折患者に同再生治療を実施したところ、平均16週後という早期において骨癒合が得られた<sup>1)</sup>。

上記の臨床研究に引き続き、TRIと神戸大学は、共同で医師主導治験を計画立案し、2016年より神戸大学医学部附属病院、先端医療センター病院（後に神戸市立医療センター中央市民病院が継承）を中心とした7機関で多施設共同治験を行った。

なお、本再生治療で用いられる細胞分離用の医療機器は、厚生労働省による先駆け審査指定品目に指定され、革新的医療として大きな期待を集めている。

<sup>1)</sup> Kuroda R, Matsumoto T, Niikura T, Kawakami Y, Fukui T, Lee SY, Mifune Y, Kawamata S, Fukushima M, Asahara T, Kawamoto A, Kurosaka M. Local transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34+ cells for patients with femoral and tibial nonunion: pilot clinical trial. *Stem Cells Transl Med.* 2014 Jan;3(1):128-34. doi: 10.5966/sctm.2013-0106.

### 達成した成果

2016年より薬事承認申請を目標とした医師主導治験を25例の難治性骨折患者を対象に実施した。全症例で骨癒合が得られ、安全性において問題となる事象はなかった。主要評価項目の脛骨骨幹部難治性骨折への治療介入から骨癒合までの期間は、CD34陽性細胞移植群（ $99.5 \pm 47.7$ 日）の方が既存治療群（ $156.2 \pm 38.8$ 日）よりも有意に短かった<sup>2)</sup>。2023年度の薬事承認申請に向けて、TRIは引き続き支援を進めている。現状の臨床で実用可能な骨癒合促進治療が少ないなか、この新しい再生医療の実用化が近づいている。

2) 医師主導治験（治験実施計画書番号:TRIORTHO1419）総括報告書

## 2) 非代償性C型肝硬変を対象とした肝再生治療

### 背景

国内には約40万人の肝硬変患者がいると推定されるが、その原因としてC型肝炎ウイルス（以下、HCVという。）感染が大多数を占める。肝硬変は肝細胞癌の発生母地であるとともに、進行すると腹水、黄疸、肝性脳症、食道胃静脈瘤の破裂などを引き起こす予後不良な慢性疾患である。近年、HCVに対する直接作用型抗ウイルス薬が製造販売承認され、HCV感染症に対する治療は可能になったが、肝硬変を改善する有効な治療薬は未だ存在しないのが現状である。

### TRIの支援

久留米大学研究グループによる非代償性肝硬変患者に対する自家末梢血CD34陽性細胞移植による肝再生治療の開発をTRIは支援してきた。

2009年よりヒト幹細胞を用いた臨床研究として、久留米大学病院において、全10例の非代償性肝硬変患者に同再生治療を実施したところ、全症例で治療後1年以内の死亡症例はなく、肝細胞癌を含めた悪性腫瘍の発症も認められなかった。また治療前と比較し、肝血流量の増加、QOLの改善、中・高用量投与群において血清アルブミン値の有意な上昇を認めた<sup>3)</sup>。

上記の臨床研究に引き続き、TRIと久留米大学は、共同で臨床研究（再生医療等安全性確保法に基づく）を計画立案し、2017年より久留米大学病院を中心とした4機関で多施設共同研究を行った。

### 達成した成果

2017年より臨床研究を目標症例数24例（細胞移植群:16例、標準治療群:8例）の非代償性C型肝硬変患者を対象に実施した。2022年11月に最後に登録された被験者の観察をすべて終了し、2023年3月に結果の統計解析が終了した。今後、最終報告書作成と同時に、次期実験実施に向けて準備を進めていく予定である。

3) Nakamura T, Torimura T, Iwamoto H, Kurogi J, Inoue H, Hori Y, Sumie S, Fukushima N, Sakata M, Koga H, Abe M, Ikezono Y, Hashimoto O, Ueno T, Oho K, Okamura T, Okuda S, Kawamoto A, Ii M, Asahara T, Sata M. CD34(+)cell therapy is safe and effective in slowing the decline of hepatic reserve function in patients with decompensated liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Oct;29(10):1830-8. doi: 10.1111/jgh.12622.

## （2）新型コロナウイルス感染症（COVID-19）ワクチン

新型コロナウイルス感染症の発生直後から、TRIは「新型コロナウイルス感染症特設ページ」を開設するなど、未知の感染症に対する情報発信を積極的に行ってきました。また、以前より学術的な交流があった四川大学（中国）と同大学発のベンチャー企業が開発した新型コロナワクチンの日本での臨床開発を支援し、我が国での薬事承認を目指した国内治験（第I/II相試験）を開始し、2023年2月に全ての被験者の観察を終了するに至った。

中国アカデミア発の新型コロナワクチンの日本での臨床開発の過程で、日中間での①言語の壁、②薬事規制要求水準の違い、③医薬品開発基準の違い、④異なる商習慣への対応など困難を極める課題に直面したが、TRIの強みである科学的・医学的支援、および多角的な視点と、日本語が堪能な現地の開発支援企業（思ニ特生物科技有限公司）との連携を通じ、中国開発者側と情報共有や意見交換を行うことで開発を円滑に進めてきた。

現在、第一種医薬品製造販売業者である医療革新国際連携株式会社が、本治験の結果を基に2023年4月末の承認申請を目指し準備を進めている。

### (3) 製造販売後調査 (PMS) と連携した観察研究の実施

近年のリアルワールドデータ活用の流れの中、TRIでは、学会・研究会、製薬企業などと連携し、医師主導臨床研究と製造販売後調査（以下、PMSという。）のデータ連携に取り組んでいる。

新たな医薬品などが承認される際には、治験により安全性・有効性の評価が実施されるが、限られた対象での評価であるため、それらの新医薬品などを受け入れる臨床医には、実臨床での特性を確認する臨床研究実施のモチベーションがある。一方、医薬品・医療機器メーカーには、薬機法に基づき、製造販売承認取得後のPMSの実施が義務付けられている。これらの医師主導研究とPMSでは目的が異なるため、これまで新医薬品・医療機器の承認後には、医師主導研究とPMSが同時期に開始され、臨床医は同じデータを別々のデータベースに入力することもあった。

TRIでは、特定非営利活動法人婦人科悪性腫瘍研究機構（以下、JGOGという。）と協力して製薬企業と交渉し、製薬企業が実施するPMSから研究者が実施する観察研究に、データを随時転送するシステムを確立した。これにより、研究者はPMSに一度入力した患者背景情報、治療情報、検査データ、有害事象などのデータを観察研究のデータベースに再度入力する必要がなくなり、入力作業の省力化が得られている。また製薬企業にとっても、PMSに参加する医師のモチベーションが向上することにより、症例登録の円滑化や、PMSデータの正確性の向上、研究者への問合せの減少、問合せへの回答期間の短縮が期待できる。

2022年には、本システムを活用した「卵巣がん初回治療後のニラパリブ維持療法の安全性と有効性を検討する観察研究」において目標症例数300例の登録を達成し、新たに「再発卵巣癌に対するニラパリブの安全性と有効性を検討する観察研究」の症例登録を開始した。

### (4) 神戸市の日本初ヘルスケアデータ連携システムの活用

神戸市では、科学的根拠に基づく健康増進に向けた保健事業の推進による市民サービスの向上を目指し、医療・介護・健診などのデータを連結・匿名化した「ヘルスケアデータ連携システム」を構築し、2020年11月より運用を開始している。本システムは、市民約60万人分の公的データが、個人単位で連結された状態で格納されており、研究目的であれば、学術機関に限定して無償で利用可能である。本システムでは、個人単位の継続的な健康データを網羅的に分析することが可能であり、医科学的根拠に基づく保健事業の推進に有益な研究の実施が期待される。

TRIでは、静岡県立総合病院との共同研究「喘息患者におけるコロナ禍での社会変化による喘息発作の減少効果の正確な検討」を開始している。本研究は、喘息発作の患者数がコロナ禍で減少しているという報告を背景に、コロナ禍におけるマスク着用などの行動変容による喘息発作の減少効果を検討することを目的とし、神戸市民の喘息患者約3.5万人を対象に2018年（非コロナ禍）と2020年（コロナ禍）を比較するデータベース研究である。コロナ禍における行動変容の前後の喘息患者における喘息発作発生の違いを、患者背景や治療内容を踏まえて検討している。この研究の成果が喘息発作予防への行政介入に活用されることを期待している。

また、既存薬剤の認知症予防効果を検討する共同研究にヘルスケアデータ連携システムを活用することも検討している。

今後も神戸市のヘルスケアデータを用いて公益性の高い研究を実施し、結果から得られる新しい知見を保健事業に反映させることを目指して、研究を進めていく予定である。

### (5) 認知症の社会負担軽減に向けた神戸プロジェクト

#### 背景

認知症患者は、世界規模で急速に増加しており、日本においても2012年には約460万人であったが、2025年には675万人以上、2040年には800万人以上になると報告されている。神戸大学とWHO健康開発総合研究センター（WHO神戸センター）は、神戸市役所の多大な協力により作成されたデータを基に、認知症の早期発見・早期介入をめざす「神戸モデル」構築をめざし、TRIおよび学校法人神戸学院大学と連携して、共同研究「認知症の社会負担軽減に向けた神戸プロジェクト」を実施した<sup>4)</sup>。本プロジェクトでは4つの分担研究が実施され、2022年度にはその分担研究の一つの論文発表が完了した<sup>5)</sup>。

4) Nagai Y, Kojima S, Kowa H, Yamamoto Y, Kajita H, Osaki T, Kakei Y, Kothari KU, Kayano R. Kobe project for the exploration of newer strategies to reduce the social burden of dementia: a study protocol of cohort and intervention studies. *BMJ Open*. 2021 Jun 18;11(6):e050948. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050948.

5) Kojima S, Kikuchi T, Kakei Y, Kowa H, Yamamoto Y, Kajita H, Osaki T, Fukushima M, Kayano R, Nagai Y. Implication of using cognitive function-related simple questions to stratify the risk of long-term care need: population-based prospective study in Kobe, Japan. *Health Res Policy Sys* 20 (Suppl 1), 120 (2022). doi: 10.1186/s12961-022-00920-4.

## 研究方法と成果

当該研究は、神戸市役所で保管されている「基本チェックリスト（日常生活の自立度に関する25項目の質問票）」と要介護認定のデータを統合して、好ましくない回答をした項目数が多いほど要介護認定のリスクが高いことを推定した先行研究（レトロスペクティブ調査）を前向きに実証する研究である。

当該研究では、2015年の時点で要介護認定を受けていなかった70歳以上の神戸市民へ神戸市が郵送した「基本チェックリスト」を用いた。基本チェックリストの質問への回答結果と2015年から2019年にかけて収集された要介護認定データを突合し、要介護認定発生との関連を調べた。また、先行研究と同様に、基本チェックリストのうちの認知機能に関する3項目の質問「周りの人からいつも同じ事を聞くなどの物忘れがあると言われますか」（好ましくない回答：はい）、「自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか」（好ましくない回答：いいえ）、「今日が何月何日かわからぬときがありますか」（好ましくない回答：はい）への回答結果にも注目した。

基本チェックリストを受け取った市民7万7,877人のうち、5万154人から回答を得た（回答率：64.4%）。調査の結果、基本チェックリスト調査から4年後の要介護認定の累積発生率は、回答しなかった人の方が回答した人よりも高くなかった（12.5%対8.4%）（図1）。また、回答者のうち、3つの質問に対して、好ましくない回答が多いほど、要介護認定の発生率が高くなかった（好ましくない回答の数が0、1、2、3の回答者は、それぞれ4年後の時点で5.0%、8.4%、15.7%、30.2%）（図2）。同様に、認知機能低下を伴う要介護認定に限定した場合でも、好ましくない回答が多いほど、要介護認定の発生率が上昇した（好ましくない回答の数が0、1、2、3の回答者は、3.4%、6.5%、13.7%、27.9%）。

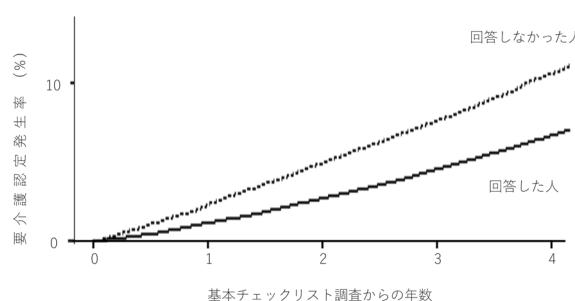


図1 送付した基本チェックリストに回答しなかった人は、回答した人よりも要介護認定のリスクが高くなっていた。

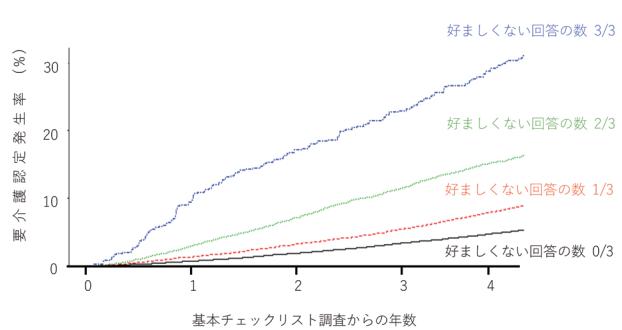


図2 認知機能を対象とする基本チェックリストの3つの質問に對し、認知機能低下を示唆する好ましくない回答は経時的な要介護認定の発生と関連し、好ましくない回答の数が増えるとともに要介護認定のリスクが高くなっていた。

## 考察と今後の展望

本研究により、基本チェックリストに郵送で回答をしなかった人は、それだけで要介護認定になるリスクが高いことが推定できた。また、認知機能に関する簡単な質問で、要介護認定、特に認知機能低下を伴う要介護認定のリスクも推定できた。これらの観測は、リスクが高いと推定される市民に的を絞った対策を行い、認知症の社会負担を減らす糸口を見いだす可能性を示すものである。

本研究は、行政機関が保有する精度の高いデータを定期的に解析し、解析結果を行政施策に反映させ、一定期間後に予後が向上していることを実証するサイクルを回し、その結果として要支援・要介護状態の数を減らして健康寿命を延ばしていく「ラーニングヘルスシステム」の中に位置づけられる重要な研究であり、あらゆる政策、あらゆる都道府県市町村に適用することが可能である。本研究により、住民の貴重なデータを用いた研究成果を住民の健康福祉に還元し得ることを具体的な事例をもって示すことができたと考えている。

その他の3つの分担研究についてもTRIで統計解析を実施し、現在解析結果を論文投稿中である。

## (6) 婦人科悪性腫瘍研究機構（JGOG）との取り組み

TRIでは、2016年よりJGOGの実施する臨床研究に協力している。JGOGは、婦人科領域の医師の全国研究組織で、子宮頸がん、子宮体がんおよび卵巣がんの化学療法に関する様々な臨床研究を実施している。近年オラパリブ、ニラパリブなどのPARP (poly(ADP-ribose) polymerases) 阻害薬を用いた化学療法が患者数の多い乳がん領域から開始され、卵巣がんなどに適応拡大される中、実臨床での既存薬との併用療法の在り方など新たな課題の研究への取り組みが行われている。TRIは、すでに10近い臨床試験において、プロトコル作成支援、研究事務局支援、データマネジメント、統計解析などの研究協力を実施している。最初の研究成果として、全国65研究施設が参加し、卵巣がん患者996名が登録された「卵巣癌における相同組換え修復異常の頻度とその臨床的意義を明らかにする前向き観察研究（JGOG3025）」の結

果が2022年度に報告された<sup>6)</sup>。

また、婦人科領域のがん研究は、国内の患者数が少なく、大規模研究では国際共同研究が必須となるため、国際協力も盛んな研究領域である。JGOGは、国際的な婦人科領域がん研究組織共同体であるGynecologic Cancer InterGroup (以下、GCIGという。)に加盟しており、毎年、春と秋に開催されるGCIG Meetingでは、TRIもJGOGからの依頼に基づいて、生物統計領域と研究オペレーション領域のサブグループ会合に参加し、GCIGの実施してきた卵巣がん患者の国際共同大規模データベースの作成に協力している。

- 6) Yoshihara K, Baba T, Tokunaga H, Nishino K, Sekine M, Takamatsu S, Matsumura N, Yoshida H, Kajiyama H, Shimada M, Kagimura T, Oda K, Sasajima Y, Yaegashi N, Okamoto A, Sugiyama T, Enomoto T. Homologous recombination inquiry through ovarian malignancy investigations: JGOG3025 Study. *Cancer Sci.* 2023 Feb 6. doi: 10.1111/cas.15747.

## (7) 在宅酸素療法を必要とする安定期慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における長期高流量鼻カニュラ酸素療法に対する有効性および安全性に関する検討: 多施設前向きランダム化比較試験 (FLOCOP)

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease (以下、COPDという。)) は、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じる肺の炎症性疾患である。「COPD診断と治療のためのガイドライン第4版」が日本呼吸器学会から刊行され、診断方法および薬物療法や理学療法などが標準化されつつあるが、重症例では薬物療法・理学療法のみでは症状の改善に限界がある。一方、高流量鼻カニュラ酸素療法 (ハイフローセラピー (以下、HFNCという。)) は、加温加湿されたガスを広径の鼻カニュラを用いて直接鼻咽頭内に送り込む治療法で、日本では、2016年度の診療報酬改定後、入院中の患者での使用が急速に広がった。

本研究では、安定期に高二酸化炭素血症を伴い、過去1年以内に中等症以上のCOPD増悪歴を有し、在宅酸素療法 (Home Oxygen Therapy (以下、HOTという。)) を必要とするGOLD stage 2以上の患者を対象として、夜間にHFNCを併用する群とHFNCを使用せずHOTのみ継続する群にランダム化割付を行い、在宅HFNCの有効性と安全性を検討した。本研究の結果、HFNCは、中等度/重度の増悪率を有意に減少させ、中等度または重度の増悪のない期間を延長させた。安全性に関する問題がないことが示された (図)。本研究の成果は、下記のように米国の著名な呼吸器学研究雑誌に掲載された<sup>7)</sup>。

TRIは、研究代表者の富井啓介先生 (神戸市立医療センター中央市民病院) からの依頼のもと、研究事務局・データセンターとして、本研究のプロトコル作成から論文発表までを支援した。

- 7) Nagata K, Horie T, Chohnabayashi N, Jinta T, Tsugitomi R, Shiraki A, Tokioka F, Kadokawa T, Watanabe A, Fukui M, Kitajima T, Sato S, Tsuda T, Kishimoto N, Kita H, Mori Y, Nakayama M, Takahashi K, Tsuboi T, Yoshida M, Hataji O, Fuke S, Kagajo M, Nishine H, Kobayashi H, Nakamura H, Okuda M, Tachibana S, Takata S, Osoreda H, Minami K, Nishimura T, Ishida T, Terada J, Takeuchi N, Kohashi Y, Inoue H, Nakagawa Y, Kikuchi T, Tomii K. Home High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Stable Hypercapnic COPD: A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Dec 1;206(11):1326-1335. doi: 10.1164/rccm.202201-0199OC.

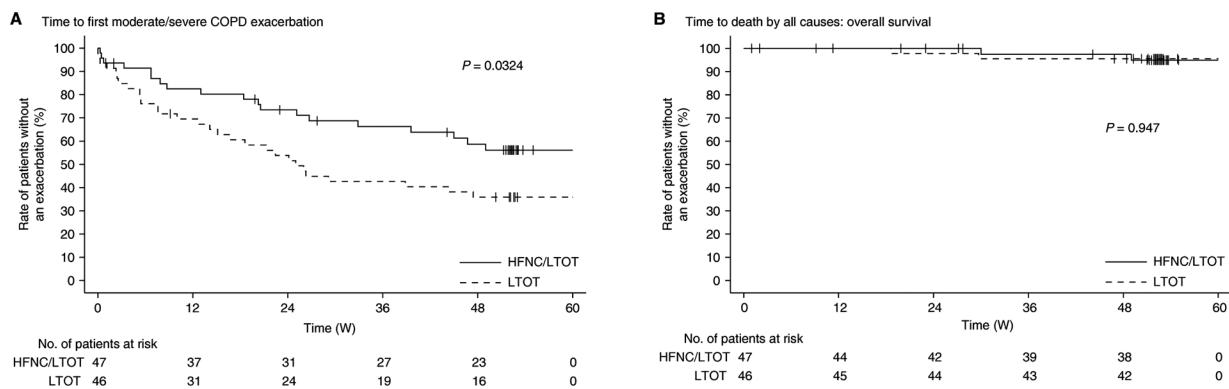


図 最初の中等度または重度の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 増悪までの時間と全生存期間 (OS)

## (8) 甲状腺未分化がんに対するレンバチニブの有効性および安全性に関する第2相試験 (HOPE)

甲状腺未分化がん (Anaplastic thyroid cancer (以下、ATCという。)) は、発生頻度の少ない疾患 (全甲状腺がんのうち1~2%) であるが、進行が早く予後は極めて不良である。ATCに対する治療法は、外科手術が基本であり、必要に応じて気管周囲郭清または側頸部郭清が行われる。本邦では、2015年に根治切除不能な甲状腺がんに対する新たな治療法としてレンバチニブが承認され、ATCに対しても使用されるようになったが、使用経験は乏しく十分なエビデンスがないのが現状であった。

そのような背景のもと、学校法人日本医科大学内分泌外科杉谷巖先生、国立研究開発法人国立がん研究センター東病院頭頸部内科田原信先生を中心に、ATCの国内臨床データのさらなる集積、レンバチニブの有効性および安全性の評価を目的とし、医師主導研究HOPE試験が実施された。本研究では、全国17機関から、切除不能なATC患者52症例が登録され、中央病理診断でATC以外の甲状腺がんであると診断された症例などを除いた42例を対象に、有効性・安全性の評価が行われた。その結果、1年全生存率は11.9%と予想を下回る結果となったが、1名 (2.4%) の患者において完全奏効、4人 (9.5%) において部分奏効が認められた (図)。本研究の成果は、下記のように欧州の著名ながん研究雑誌に掲載された<sup>8)</sup>。

TRIは、本研究の研究事務局・データセンターとして、プロトコル作成から論文発表まで支援した。

8) Higashiyama T, Sugino K, Hara H, Ito KI, Nakashima N, Onoda N, Tori M, Katoh H, Kiyota N, Ota I, Suganuma N, Hibi Y, Nemoto T, Takahashi S, Yane K, Ioji T, Kojima S, Kaneda H, Sugitani I, Tahara M. Phase II study of the efficacy and safety of lenvatinib for anaplastic thyroid cancer (HOPE). *Eur J Cancer*. 2022 Sep;173:210-218. doi: 10.1016/j.ejca.2022.06.044.

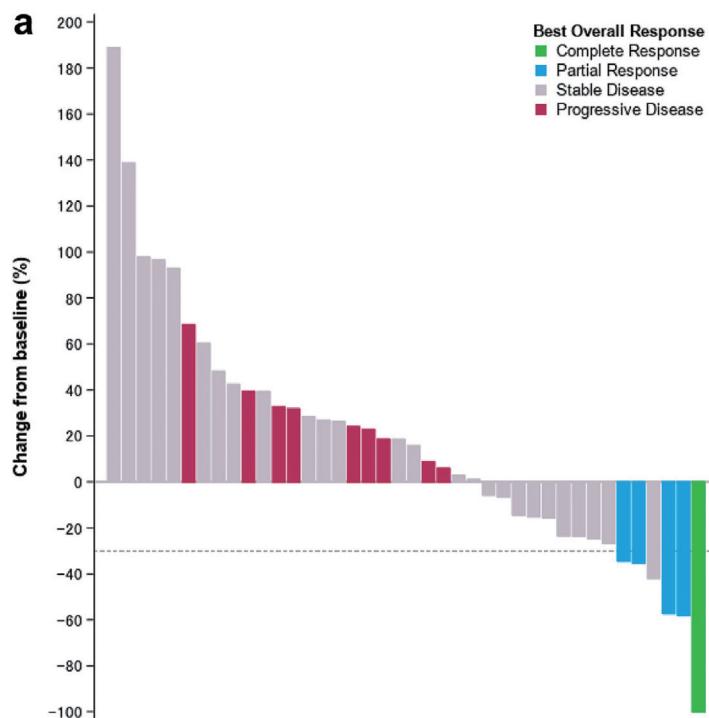


図 標的病変の直径の合計におけるベースラインからの最大変化率

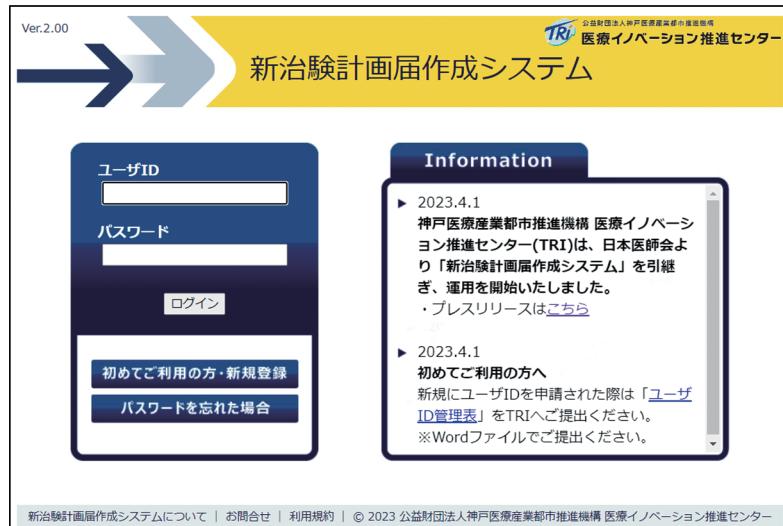
### 3 公益性の高い事業の推進

#### 1. 新治験計画届作成システム

新治験計画届作成システムは、治験を行う際に必要となる届出文書を簡便・高品質に作成することを可能にしたシステムである。本システムは、2022年8月より公益社団法人日本医師会治験促進センターが運営していたが、2023年3月31日付けで治験促進センターが廃止されるに伴い、本システムも運営が終了されたことが決定された。

2022年8月、TRIは治験促進センターから本システムの無償譲渡について依頼され、その可否について検討を開始した。本システムは、医師主導治験を行う研究者に幅広く利用されており、運営終了が研究者へ多大な影響を与えるため、TRIは本事業を公益性の高い事業であると判断した。治験促進センターからの打診を受入れることを決定し、日本医師会から本システムの研究成果物一式および同事業を2023年4月1日付けで当機構に移転する契約を締結した。契約締結後、TRI内に本システムの運営体制を整備し、治験促進センターより業務と文書の引継ぎを進めるとともに、本システムを長期間安定的に維持・管理するための必要経費については利用者から利用料を請求することで方針を決定し、日本医師会と合同で厚生労働省ならびにAMEDに対して事業の移転と2023年4月以降の本システムの運営体制と運営方針に関する説明会を実施し、また利用者に対しても同様の説明会を実施した。その後も治験促進センターなどの関係機関と協力しながら移転作業を進め、2023年4月1日より滞りなくTRIにおける本システムの公開を開始することができた (<https://ctn.tri-kobe.org/ChikenMain/login.aspx>)。

事業移転後も、多くの利用者に本システムの利用が継続されており、今後も利用者の期待に沿えるよう本システムの安定的な維持・管理に努めるとともに、関係機関と連携することにより本システムの運営を長期的に継続するための方策を検討していく。



#### 2. Orphanet Japan活動報告

TRIは、2017年9月にアジアで初めてOrphanet（国際的希少疾患情報収集コンソーシアム）に加盟、Orphanet Japanを設立し、希少疾患情報の翻訳・公開や希少疾患連情報（専門病院など）の登録を行っている。希少疾患情報の翻訳においては、AMEDの研究開発プログラム「未診断疾患イニシアチブ」研究班と連携し、各疾患領域のチーフ・委員の先生方に監訳を依頼している。2022年は、15件の疾患情報（過去に公開した情報の更新2件を含む）を翻訳・公開した。また、日本で発見された1疾患について、日本の研究者グループと連携し、Orphanet疾患情報への登録を提案中である。これらの活動について、Orphanet参加加盟国（41カ国）が一堂に会するAnnual Meetingおよび未診断疾患イニシアチブ研究班会議で成果報告を行った。

また、2021年度に続き、AMED難治性疾患実用化研究事業に採択された山本研究班（国立研究開発法人国立国際医療研究センター）と連携した希少疾患におけるELSI（Ethical, Legal and Social Issues）の情報発信の準備、Rare Disease Day in Japan 2022の後援などの活動を通して、希少・難治性疾患の患者・家族と一般社会を繋ぐ活動に貢献した。さらに、製薬企業などを対象に、Orphanet Japanの活動について広報活動を行い、賛同を得た3社から協賛いただいた。

今後も、希少疾患情報の翻訳や関連情報の登録を継続し、さらに関連機関への情報提供なども通じて、国内外における希少疾患情報の充実を図っていく。

## 4 グローバル連携

TRIでは、海外の研究者が実施する医療研究開発や国内外の研究者が連携して実施する研究開発に関しても研究相談を受け付け、支援を行っている。今後も、国内外の研究者などによるグローバルな研究開発に関わる支援を積極的に推進していく。

### 英国患者団体が実施する希少疾患国際レジストリ研究の支援

2021年度に続き、イギリスの希少疾患患者団体が主催する国際レジストリを日本国内で構築するため、イギリスと日本の研究者の橋渡しを支援している。日本とイギリスの患者・医療状況の違いなどについて相互理解を深めて、研究への協力体制の構築に尽力している。また、同じ患者団体がレジストリ構築とは別に進めている国際共同観察研究にも日本が参加するため、プロトコル作成支援、データマネジメント、研究事務局支援などを通じて研究推進に貢献している。

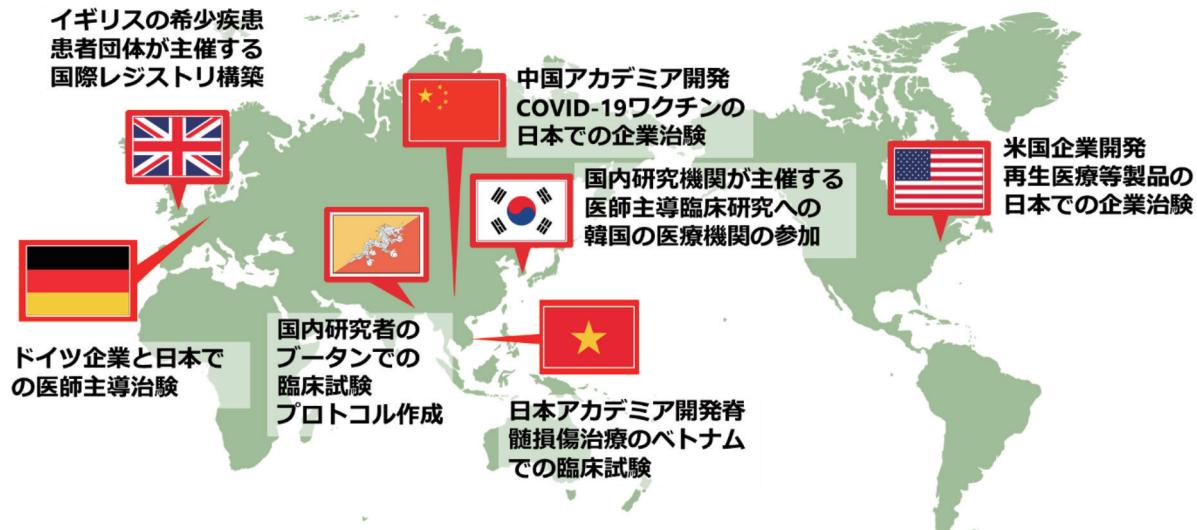
### Prospective Cohort Study of Germline Variant Carriers With BRCA1 or BRCA2 (JGOG3024/KGOG3055) の支援

婦人科悪性腫瘍研究会（研究代表者：国立大学法人岡山大学臨床遺伝子医療学教授平沢晃先生）が実施する卵巣がん未発症の遺伝性乳がん卵巣がん症候群（HBOC）女性を対象としたバイオバンク・コホート研究において、TRIはデータセンターとして参画し、2021年度より韓国婦人科悪性腫瘍研究グループ（KGOG）との共同体制の構築にも取り組んでいる。

### ベトナムでの脊髄損傷治療の開発

公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院の鈴木義久先生、ダナン病院（ベトナム）の研究者と共同して、骨髄単核球を用いた脊髄損傷治療のベトナムにおける実用化に取り組んでいる。ダナン病院に国際共同臨床研究を実施できる体制を整備し、2016年5月にベトナム政府の承認を得て、臨床試験を開始した。2020年以降、新型コロナウイルス感染症が蔓延する中、臨床試験の継続が困難な状況となったが、ダナン病院の医療スタッフの努力により、目標症例数の治療と観察を完遂することができた。統計解析などを行い、臨床試験の報告書をベトナム政府へ提出し、受理された。今後ベトナム政府の迅速な審査や標準治療への道筋が築かれていくことを期待している。

### グローバル連携実績例



## 5 当機構および神戸市立医療センター中央市民病院との連携

### 1. 神戸市立医療センター中央市民病院における研究用データベースシステムの構築

神戸市立医療センター中央市民病院における電子カルテや診断スケジュールなどの様々な医療情報を一元管理し、研究や診療の支援を行うことを目的とした研究用データベースシステムの構築と改修を行っている。

心臓血管外科にて厚生労働省のレセプト情報・特定健診等情報データベース (National database: NDB) や日本心臓血管外科手術データベース (Japan Cardiovascular Surgery Database: JCVSD) などの外部データベースへ登録するためのデータを院内にて保存し、研究や診療において活用することを目的とした研究用データベースシステムを新規に構築した。また、以前にモデルケースとして構築した耳鼻咽喉科と膠原病・リウマチ内科の研究用データベースシステムに対し、グラフ作成機能、集計機能、診断スコアの自動計算機能などを追加するとともに、光学的文書認識 (Optical Character Recognition: OCR) を導入し手書き帳票の読み込みを実現した。今後もこれらの作業で得たノウハウを他の診療科にも展開するなどして神戸市立医療センター中央市民病院の研究実施基盤整備を継続的に支援する予定である。

### 2. 当機構のセンター間連携

先端医療研究センター脳循環代謝研究部の田口明彦部長が実施した脳梗塞モデルマウスを用いた研究成果を基に、神戸市立医療センター中央市民病院において「慢性期脳梗塞患者（脳梗塞発症後150日以降365日以内）に対するMB-001 (CD34陽性細胞分離機器) を用いた自家末梢血CD34陽性細胞の内頸動脈内投与に関する医師主導治験」（治験責任医師：坂井信幸脳血管治療研究部部長）が開始され、症例登録中である。TRIは、非臨床試験から医師主導治験の準備・実施に至るまで全面的な支援を行っている。

先端医療研究センター神経変性疾患研究部の星美奈子部長が研究を進めているアルツハイマー病の治療や診断方法に関しても、公的研究資金の申請や共同開発企業の紹介などの支援を行っている。

また、神戸医療産業都市進出企業からクラスター推進センターへの医療開発相談の中から、TRIで対応できる案件に関して紹介を受け、当該企業に対して開発コンサルティングや臨床試験支援を開始することに繋がった。TRIとクラスター推進センターが一体となって神戸医療産業都市進出企業の支援に取り組める体制が構築できた。

当機構で開発された最先端の医療研究成果の実用化、神戸医療産業都市の発展に向けて、今後もセンター間の連携を深めていく。

## 研究業績リスト (2022年度)

論文等			
No.	領 域		内 容
	部位／診療科	疾患／症状	
1	消化管	大腸癌肝転移	<p>Matsumura M, Hasegawa K, Oba M, Yamaguchi K, Uetake H, Yoshino T, Morita S, Takahashi K, Unno M, Shimada Y, Muro K, Matsuhash N, Mori M, Baba H, Shimada M, Mise Y, Kawaguchi o, Kagimura T, Ishigure K, Saiura A, Sugihara K, Kokudo N. A randomized controlled trial of surgery and postoperative modified FOLFOX6 versus surgery and perioperative modified FOLFOX6 plus cetuximab in patients with KRAS wild-type resectable colorectal liver metastases: EXPERT study. <i>Langenbecks Arch Surg.</i> 2022 Jun;407(4):1345-1356. doi: 10.1007/s00423-022-02434-7.</p>
2	内分泌・代謝	神経内分泌腫瘍	<p>Masui T, Ito T, Komoto I, Kojima S, Kasai Y, Tanabe M, Hara K, Hirano S, Okusaka T, Ichikawa Y, Kinugasa Y, Kokudo N, Kudo A, Sakurai A, Sugihara K, Date H, Haruma K, Hijioka S, Hirata K, Yamano H, Sakamine M, Kikuchi T, Fukushima M, Imamura M, Uemoto S. Nationwide registry for patients with neuroendocrine neoplasm of pancreas, gastrointestinal tract, lungs, bronchi, or thymus in Japan. <i>Int J Clin Oncol.</i> 2022 May;27(5):840-849. doi: 10.1007/s10147-022-02130-y.</p>
3	消化管	消化管間質腫瘍 (GIST)	<p>Nishida T, Sato S, Ozaka M, Nakahara Y, Komatsu Y, Kondo M, Cho H, Hirota S, Kagimura T, Kurokawa Y, Kitagawa Y; STAR ReGISTry Investigators. Long-term adjuvant therapy for high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world. <i>Gastric Cancer.</i> 2022 Sep;25(5):956-965. doi: 10.1007/s10120-022-01310-z.</p>
4	乳腺	乳癌	<p>Kikawa Y, Kotake T, Tsuyuki S, Kang Y, Takahara S, Fujimoto Y, Yamashiro H, Yoshibayashi H, Takada M, Yasuoka R, Nakatsukasa K, Yamagami K, Suwa H, Okuno T, Nakayama I, Kato T, Ogura N, Moriguchi Y, Ishiguro H, Kagimura T, Taguchi T, Sugie T, Toi M. Effectiveness of eribulin as first-line or second-line chemotherapy for HER2-negative hormone-resistant advanced or metastatic breast cancer: findings from the multi-institutional, prospective, observational KBCRN A001: E-SPEC study. <i>Breast Cancer.</i> 2022 Sep;29(5):796-807. doi: 10.1007/s12282-022-01357-x.</p>
5	泌尿・生殖器	前立腺癌	<p>Sugimoto M, Kato T, Tohi Y, Shimizu Y, Matsumoto R, Inoue T, Takezawa Y, Masui K, Sasaki H, Hirama H, Saito S, Egawa S, Kamoto T, Teramukai S, Kojima S, Kikuchi T and Kakehi Y. Enzalutamide in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer after combined androgen blockade for recurrence following radical treatment in Japan (Japanese research castration-resistant prostate cancer-enzalutamide: JCASTRE-zero)-a prospective single-arm interventional study. <i>BMC Urol.</i> 2022 Sep 14;22(1):151. doi: 10.1186/s12894-022-01096-3.</p>
6	内分泌・代謝	甲状腺未分化癌	<p>Higashiyama T, Sugino K, Hara H, Ito KI, Nakashima N, Onoda N, Tori M, Katoh H, Kiyota N, Ota I, Suganuma N, Hibi Y, Nemoto T, Takahashi S, Yane K, Ioji T, Kojima S, Kaneda H, Sugitani I, Tahara M. Phase II study of the efficacy and safety of lenvatinib for anaplastic thyroid cancer (HOPE). <i>Eur J Cancer.</i> 2022 Sep;173:210-218. doi: 10.1016/j.ejca.2022.06.044.</p>
7	呼吸器	肺がん	<p>Tanaka K, Chamoto K, Saeki S, Hatae R, Ikematsu Y, Sakai K, Ando N, Sonomura K, Kojima S, Taketsuna M, Kim YoungHak, Yoshida H, Ozasa H, Sakamori Y, Hirano T, Matsuda F, Hirai T, Nishio K, Sakagami T, Fukushima M, Nakanishi Y, Honjo T, Okamoto I. Combination bezafibrate and nivolumab treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Sci Transl Med.</i> 2022 Dec 14;14(675):eabq0021. doi: 10.1126/scitranslmed.abq0021.</p>
8	泌尿・生殖器	前立腺癌	<p>Katayama N, Yorozu A, Kikuchi T, Higashide S, Masui K, Kojima S, Saito S. Biochemical outcomes and toxicities in young men with prostate cancer after permanent iodine-125 seed implantation: Prospective cohort study in 6662 patients. <i>Brachytherapy.</i> 2023 Jan 2;S1538-4721(22)00385-3. doi: 10.1016/j.brachy.2022.12.001.</p>

No.	領 域		内 容
	部位／診療科	疾患／症状	
9	泌尿・生殖器	卵巣がん	Karamouza E, Glasspool RM, Kelly C, Lewisley L-A, Carte K, Kristensen GB, Ethier J-L, Kagimura T, Yanaihara N, Cecere SC, You B, Boere IA, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Proust-Lima C, Paoletti X. CA-125 Early Dynamics to Predict Overall Survival in Women with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer Based on Meta-Analysis Data. <i>Cancers (Basel)</i> . 2023 Mar 17;15(6):1823. doi: 10.3390/cancers15061823.
10	泌尿・生殖器	卵巣がん	Yoshihara K, Baba T, Tokunaga H, Nishino K, Sekine M, Takamatsu S, Matsumura N, Yoshida H, Kajiyama H, Shimada M, Kagimura T, Oda K, Sasajima Y, Yaegashi N, Okamoto A, Sugiyama T, Enomoto T. Homologous Recombination Inquiry Through Ovarian Malignancy Investigations: JGOG3025 study. <i>Cancer Sci.</i> 2023 Feb 6. doi: 10.1111/cas.15747.
11	脳・神経・精神	HTLV-1関連脊髄症	Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, Nakagawa M, Matsuura E, Tsuboi Y, Tamaki K, Sakima H, Ishihara S, Ohta Y, Matsumoto N, Kono K, Yagishita N, Araya N, Takahashi K, Kunitomo Y, Nagasaka M, Coler-Reilly A, Hasegawa Y, Araujo A, Jacobson S, Grassi MFR, Galvão-Castro B, Bland M, Taylor GP, Martin F, Yamano Y. Efficacy of Corticosteroid Therapy for HTLV-1-Associated Myelopathy: A Randomized Controlled Trial (HAMLET-P). <i>Viruses.</i> 2022 Jan 12;14(1):136. doi: 10.3390/v14010136.
12	その他	—	Hagimori M, Hara F, Mizuyama N, Fujino T, Saji H, Mukai T. High-Affinity Ratiometric Fluorescence Probe Based on 6-Amino-2,2'-Bipyridine Scaffold for Endogenous Zn 2+ and Its Application to Living Cells. <i>Molecules.</i> 2022 Feb 14;27(4):1287. doi: 10.3390/molecules27041287.
13	脳・神経・精神	慢性虚血性脳卒中	Ogawa Y, Okinaka Y, Kikuchi-Taura A, Saino O, Tani-Yokoyama A, Masuda S, Komatsu-Horii M, Ikemoto Y, Kawamoto A, Fukushima M, Taguchi A. Pre-Clinical Proof of Concept: Intra-Carotid Injection of Autologous CD34-Positive Cells for Chronic Ischemic Stroke. <i>Front Med (Lausanne)</i> . 2022 Mar 11;9:681316. doi: 10.3389/fmed.2022.681316.
14	その他	ビタミンD欠乏症	Kuwabara A, Nakatani E, Tsugawa N, Nakajima H, Sasaki S, Kohno K, Uenishi K, Takenaka M, Takahashi K, Maeta A, Sera N, Kaimoto K, Iwamoto M, Kawate H, Yoshida M, Tanaka K. Development of a predictive model for vitamin D deficiency based on the vitamin D status in young Japanese women: A study protocol. <i>PLoS One.</i> 2022 Mar 10;17(3):e0264943. doi: 10.1371/journal.pone.0264943.
15	骨・関節	軟骨損傷	Matsushita T, Matsumoto T, Araki D, Nagai K, Hoshino Y, Niikura T, Kawamoto A, Go MJ, Kawamata S, Fukushima M, Kuroda R. A phase I/IIa clinical trial of third-generation autologous chondrocyte implantation (IK-01) for focal cartilage injury of the knee. <i>Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.</i> 2022 Mar 28;28:6-12. doi: 10.1016/j.aspmart.2022.03.004.
16	脳・神経・精神	筋萎縮性側索硬化症	Oki R, Izumi Y, Fujita K, Miyamoto R, Nodera H, Sato Y, Sakaguchi S, Nokihara H, Kanai K, Tsunemi T, Hattori N, Hatanaka Y, Sonoo M, Atsuta N, Sobue G, Shimizu T, Shibuya K, Ikeda K, Kano O, Nishinaka K, Kojima Y, Oda M, Komai K, Kikuchi H, Kohara N, Urushitani M, Nakayama Y, Ito H, Nagai M, Nishiyama K, Kuzume D, Shimohama S, Shimohata T, Abe K, Ishihara T, Onodera O, Isose S, Araki N, Morita M, Noda K, Toda T, Maruyama H, Furuya H, Teramukai S, Kagimura T, Noma K, Yanagawa H, Kuwabara S, Kaji R. Efficacy and Safety of Ultrahigh-Dose Methylcobalamin in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Neurol.</i> 2022 Jun 1;79(6):575-583. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0901.
17	その他	家族性地中海熱	Koga T, Sato S, Hagimori N, Yamamoto H, Ishimura M, Yasumi T, Kirino Y, Ikeda K, Yachie A, Migita K, Kishida D, Atsumi T, Kawakami A. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial on the efficacy and safety of tocilizumab in patients with familial Mediterranean fever. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2022 Sep;40(8):1535-1542. doi: 10.55563/clinexprheumatol/fgx9vv.

No.	領 域		内 容
	部位/診療科	疾患/症状	
18	脳・神経・精神	認知機能	Kojima S, Kikuchi T, Kakei Y, Kowa H, Yamamoto Y, Kajita H, Osaki T, Fukushima M, Kayano R, Nagai Y. Implication of using cognitive function-related simple questions to stratify the risk of long-term care need: population-based prospective study in Kobe, Japan. <i>Health Res Policy Syst.</i> 2022 Nov 29;20(Suppl 1):120. doi: 10.1186/s12961-022-00920-4.
19	循環器	冠動脈石灰化	Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, Kagimura T, Akizawa T; LANDMARK Investigators and Committees. Effect of lanthanum carbonate and calcium carbonate on the progression of coronary artery calcification among hemodialysis patients with vascular calcification risk: a randomized controlled trial. <i>Clin Exp Nephrol.</i> 2022 Dec;26(12):1223-1232. doi: 10.1007/s10157-022-02270-5.
20	肝胆脾	非アルコール性脂肪性肝炎	Inoue T, Fu B, Nishio M, Tanaka M, Kato H, Tanaka M, Itoh M, Yamakage H, Ochi K, Ito A, Shiraki Y, Saito S, Ihara M, Nishimura H, Kawamoto A, Inoue S, Saeki K, Enomoto A, Saganami T and Satoh-Asahara N. Novel Therapeutic Potentials of Taxifolin for Obesity-Induced Hepatic Steatosis, Fibrogenesis, and Tumorigenesis. <i>Nutrients</i> 2023 Jan, 15(2), 350; <a href="https://doi.org/10.3390/nu15020350">https://doi.org/10.3390/nu15020350</a>
21	循環器	末梢動脈疾患、心血管疾患、脳血管疾患	Fujita Y, Kawamoto A. Therapeutic Angiogenesis Using Autologous CD34-Positive Cells for Vascular Diseases. <i>Annals of Vascular Diseases</i> 2022; 15(4):241-252. doi: 10.3400/avd.ra.22-00086
22	脳・神経・精神	筋萎縮性側索硬化症	Haji S, Fujita K, Oki R, Osaki Y, Miyamoto R, Morino H, Nagano S, Atsuta N, Kanazawa Y, Matsumoto Y, Arisawa A, Kawai H, Sato Y, Sakaguchi S, Yagi K, Hamatani T, Kagimura T, Yanagawa H, Mochizuki H, Doyu M, Sobue G, Harada M, Izumi Y. An Exploratory Trial of EPI-589 in Amyotrophic Lateral Sclerosis (EPIC-ALS): Protocol for a Multicenter, Open-Labeled, 24-Week, Single-Group Study. <i>JMIR Res Protoc.</i> 2023 Jan 30;12:e42032. doi: 10.2196/42032.
23	呼吸器	慢性閉塞性肺疾患 (COPD)	Nagata K, Horie T, Chohnabayashi N, Jinta T, Tsugitomi R, Shiraki A, Tokioka F, Kadokawa T, Watanabe A, Fukui M, Kitajima T, Sato S, Tsuda T, Kishimoto N, Kita H, Mori Y, Nakayama M, Takahashi K, Tsuboi T, Yoshida M, Hataji O, Fuke S, Kagajo M, Nishine H, Kobayashi H, Nakamura H, Okuda M, Tachibana S, Takata S, Osoreda H, Minami K, Nishimura T, Ishida T, Terada J, Takeuchi N, Kohashi Y, Inoue H, Nakagawa Y, Kikuchi T, Tomii K. Home High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Stable Hypercapnic COPD: A Randomized Clinical Trial. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2022 Dec 1;206(11):1326-1335. doi: 10.1164/rccm.202201-0199OC.

No.	書 誌 事 項
24	関哲郎、萩森奈央子、赤井奈都、藤田靖之、西村秀雄、陶亭羽、劉苗苗、魏于全、川本篤彦。 海外アカデミア発の新型コロナワクチンの治験を本邦で開始するまでにAROが経験した課題。 <i>THERAPEUTIC RESEARCH.</i> 2022;43(8): 689-694

## 学会発表等

安藤美紗子、萩森奈央子、五百蔵文代、関哲郎、藤田靖之、宇野恵美子、川本篤彦

- 1 「AROにおけるCRCのキャリアパスの実例」  
ARO協議会第9回学術集会 (2022年9月16日-17日)

狭間恭子、木村泰子、藤田靖之、黒田良祐、新倉隆宏、川本篤彦

- 2 「医師主導治験で実施する第三者画像評価委員会における事務局の役割について」  
ARO協議会第9回学術集会 (2022年9月16日-17日)

瀬崎弘晃、藤村麻衣、松山和子、狭間恭子、萩森奈央子、関哲郎、藤田靖之、宇野恵美子、川本篤彦

- 3 「デジタル写真画像を扱う中央判定委員会事務局業務の実際」  
ARO協議会第9回学術集会 (2022年9月16日-17日)

Yamakawa A, Ukita S, NOMURA S.

- 4 「Recommending a timing for a stop for efficacy in group sequential trials with a survival endpoint」  
43rd Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistic (ISCB) (2022年8月21日-25日)

山川茜、浮田翔子、野村尚吾

- 5 「生存時間変数に基づく有効中止時期に関する統計学的検討」  
2022年度 統計関連学会連合大会 (2022年9月4日-8日)

岡本里香

- 6 「CTD-添付文書-IFのデータ化と活用の取組み」  
第19回DIA日本年会2022 (2022年10月9日-11日)

萩森奈央子、関哲郎、藤田靖之、川本篤彦

- 7 「非対面コミュニケーション環境におけるARO-PMOのパフォーマンス向上を目指したコミュニケーション方法」  
第43回日本臨床薬理学会学術総会 (2022年11月30日-12月3日)

安藤美紗子、萩森奈央子、五百蔵文代、関哲郎、藤田靖之、宇野恵美子、東出智嗣、川本篤彦

- 8 「CRC経験のAROにおけるパフォーマンス向上への寄与」  
第43回日本臨床薬理学会学術総会 (2022年11月30日-12月3日)

川本篤彦

- 9 「日本におけるアカデミア創薬・規制科学研究の現状と課題」  
第1回TRS アカデミアコンソーシアムシンポジウム (2023年2月17日)

Kawamoto A, Fujita Y, Furukawa Y, Yokoi H, Azuma N, Kobayashi S, Ohtake T, Tobita K, Kitano I, Yamaguchi J, Shimizu W, Murata N, Kozuki A, Obara H, Furukawa M, Nakamura M, Sietsema WK, Ghuman S, Bartel RL, Losordo DW, Buck KK.

- 10 Novel Regenerative Medicine Product, CLBS12 (HONEDRA®), for the Treatment of Critical Limb Ischemia due to Arteriosclerosis Obliterans and Buerger's Disease.  
第87回日本循環器学会学術集会 (2023年3月10日-12日)

## 産業財産権

- 1 発明の名称: 新規ヒトイントロイキン-18変異体及びその用途  
公開番号 (PCT) : WO2022/172944 (公開日: 2022年8月18日)

- [出願公開]**
- 2 発明の名称: タキシフォリンを含有する肝線維化抑制剤及び褐色脂肪細胞活性化剤  
公開番号 (米国) : 2022/0265603 (公開日: 2022年8月25日)  
公開番号 (香港) : 40068288 (公開日: 2022年9月16日)

- 3 発明の名称: 遠心分離用の容器およびそれを用いた分離液の製造方法  
公開番号 (PCT) : WO2023/008457 (公開日: 2023年2月2日)

- 1 発明の名称: タキシフォリンを含有する肝線維化抑制剤及び褐色脂肪細胞活性化剤  
登録番号 (日本) : 7058031 (登録日: 2022年4月13日)

- 2 発明の名称: 椎間板変性の治療剤および椎間板細胞培養材  
登録番号 (中国) : ZL201980011055.3 (登録日: 2022年5月27日)

- 3 発明の名称: 細胞製剤および細胞製剤の製造方法  
登録番号 (中国) : ZL201780067469.9 (登録日: 2022年8月30日)

- [登録]**
- 4 発明の名称: 培養上皮シートの製造方法  
登録番号 (米国) : 11479754 (登録日: 2022年10月25日)

- 5 発明の名称: 細胞濃縮用容器  
登録番号 (日本) : 7226738 (登録日: 2023年2月13日)

- 6 発明の名称: 新規プリオノイド病用治療薬  
登録番号 (中国) : ZL201780075171.2 (登録日: 2023年3月14日)

# 再生医療製品開発室

Division for Regenerative  
Medical Product Development

室長 郷 正博

Director Masahiro Go

## 再生医療製品開発室

Division for Regenerative Medical Product Development

### MEMBER

#### 室長

郷 正博

#### CMCマネージャー

朝田 晃一

#### 技術員

塩田 典子 甘崎 沙織 玉田 杏菜 池田 博 小林 由季

#### 派遣

前田 元喜 小林 悠香 富岡 開子 野平 隼人 福島 愛子 曰向 佐和

#### 民間

光定 雄介 田中 修二 小林 未歩

### 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。軟骨再生製品は、外傷性膝関節軟骨損傷に対して、神戸大学医学部附属病院と共同で探索的医師主導治験を実施後、国立大学法人弘前大学医学部附属病院を中心に検証的企業治験を実施・終了した。現在は、変形性膝関節症に対して、探索的企業治験を実施している。角膜再生製品は、公立大学法人京都府立医科大学附属病院と共同で先進医療Bを実施後、検証的医師主導治験を実施・終了した。その後、それらの結果を基にして、製造販売業者により本品の製造販売承認申請が行われ、再生医療等製品としての承認が得られた。いずれの場合においても、我々が製品の製造および品質管理を実施した。

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

軟骨再生製品 (IK-01) 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の細胞培養加工施設（以下、CPCという。）において、我々が治験製品を製造している。軟骨損傷に対する検証的治験は主試験と副試験から成り、主試験は標準的治療との比較試験として実施した。治験は、弘前大学を含む8施設において全28例（IK-01製造は17例）の試験を終了し、2022年6月には全症例の経過観察も終了した。現在、製造販売業者が治験データの固定・解析を行い、総括報告書作成を進めている。我々は、製造販売承認申請に必要な製品の製造・品質管理、安定性に関するデータ取得を行った。特に各種試験検査の分析法バリデーションを実施した。また、外部専門機関への委託によるGLP準拠の毒性試験等についても実施し、製品に関する製造販売承認申請資料の作成を進めた。

また、変形性膝関節症に対する探索的企業治験を開始した。治験は、IK-01単独治療群と骨切り術併用治療群の2群に分け、神戸大学と弘前大学を含む3施設において、およそ10症例の予定である。治験開始前に試験検査方法を変更し、治験製品概要書の改訂を行った。2022年度は7例の製品製造と移植を行った。

#### 2. 難治性角結膜疾患に対する再生医療等製品である「羊膜を基質として用いる口腔粘膜上皮シートTR9」の製造販売承認取得と商用（受託）製造

角膜再生医療製品 (TR9) については、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5FのCPCにおいて、我々が検証的医師主導治験における治験製品製造を実施した。治験終了後、製造販売業者により、本品に関する製造販売承認申請が行われ（2021年3月）、再生医療等製品としての本品製造販売承認申請が正式に承認された（2022年1月）。我々は、製品に関する製造・品質、安定性、非臨床の申請資料を作成し、照会事項に対する対応も行った。

我々は、製造販売承認後の製造販売業者からの製造業者としての受託製造実施に向けて、施設のハードおよびソフトに関するGCTP（再生

医療GMP) 対応を進めた。製造所のGCTP(再生医療GMP)調査に関しては、各種資料提出後、実地調査(PMDA品質管理部)が実施された(2021年10月)。軽度および中程度の指摘事項があつたため、必要な対応を行い、その結果、GCTP調査は適合となつた。ただし、GCTP調査時の指摘事項に対する対応(改善)については継続し、その結果に関して、2022年度再度GCTP調査が実施された(2022年12月)。主に施設衛生管理に関する内容に関して軽度の指摘事項があり、必要な対応を行つた。

本品の保険適用が2022年9月に了承された。また、医療機関(産婦人科)2施設から承認後の製造販売用の原料羊膜を6例入手した。その結果、2023年2月から承認後の商用製造を開始し、2022年度は2例の製造・移植を実施した。

また、京都府立医科大学とのTR9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」)を5例実施し、数年間にわたる共同研究を終了した。そこでは、バリフィケーションとして、各種手順変更の妥当性確認や最終製品保管温度条件および重要資材の変更(追加)などに関する検討を実施した。その結果、重要資材の追加に関する一部変更申請の準備を進めた。さらに、製造体制の強化を目的として、新規製造所の立ち上げを開始した。

## 研究業績リスト(2022年度)

### 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(2016~2022年)  
京都府立医科大学との共同研究

### 事業費の獲得状況

- 1 自己軟骨細胞加工製品(IK-01)に関する共同開発契約(2015~2022年)
- 2 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(2016~2022年)
- 3 サクラシー<sup>®</sup> 製造委受託に関する契約(2022~2023年)

## 研究内容および業績

我々の所有する知見・技術を基にして、軟骨再生に関する同種(他家)製品の研究開発実施に連携企業と合意したため、今後、細胞調製を中心として研究開発を進める。



# 細胞療法研究開発センター

Research & Development Center  
for Cell Therapy

センター長 川真田 伸  
Director Shin Kawamata

### 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。

### 活動内容

- 1) 再生医療等製品の治験薬の受託製造 (CMO)
- 2) 細胞製造施設 (CPC) の維持管理業務
- 3) 臨床試験実施に向けた研究基盤整備事業の受託
- 4) 細胞培養・加工に関する共同研究・委託研究
- 5) 細胞治療の薬事、CPCに関するコンサルテーション
- 6) 治験用細胞加工物などの受託検査
- 7) 細胞の安全性や品質の規格に関する研究 (自主研究)

### 事業内容および研究内容と実績

#### 1. 再生医療等製品の治験薬の受託製造 (CMO)

ノバルティス ファーマ株式会社のキメラ抗原受容体T細胞 (CAR-T細胞) である「CTL019」(国際一般名: tisagenlecleucel、海外における製品名:「Kymriah®」) の製造を2019年より受託しており、2020年11月からは神戸アイセンターCPCで市販製品を製造・出荷し、市場に供給した。



神戸アイセンター内 CPC



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)

さらに、神戸医療イノベーションセンター (KCMC) の5階に新たな細胞製造施設を整備し、治験製造および品質試験の受託体制を強化した。その結果、株式会社ヘリオスが開発を進めるiPS細胞由来の細胞製剤の治験製品の製造所を誘致するとともに、品質試験の受託に至った。また、富士フィルム富山化学株式会社から、損傷した膝の半月板を対象にした細胞製剤の治験用製品 (第3相治験) の製造を受託し、製造技術移管および製造所の整備を完了し、治験出荷を開始した。



神戸医療イノベーションセンター (KCMC)

## 2. 細胞製造施設(CPC)の維持管理業務

先端医療センター（IBRI）4階およびKCFIのCPCエリア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

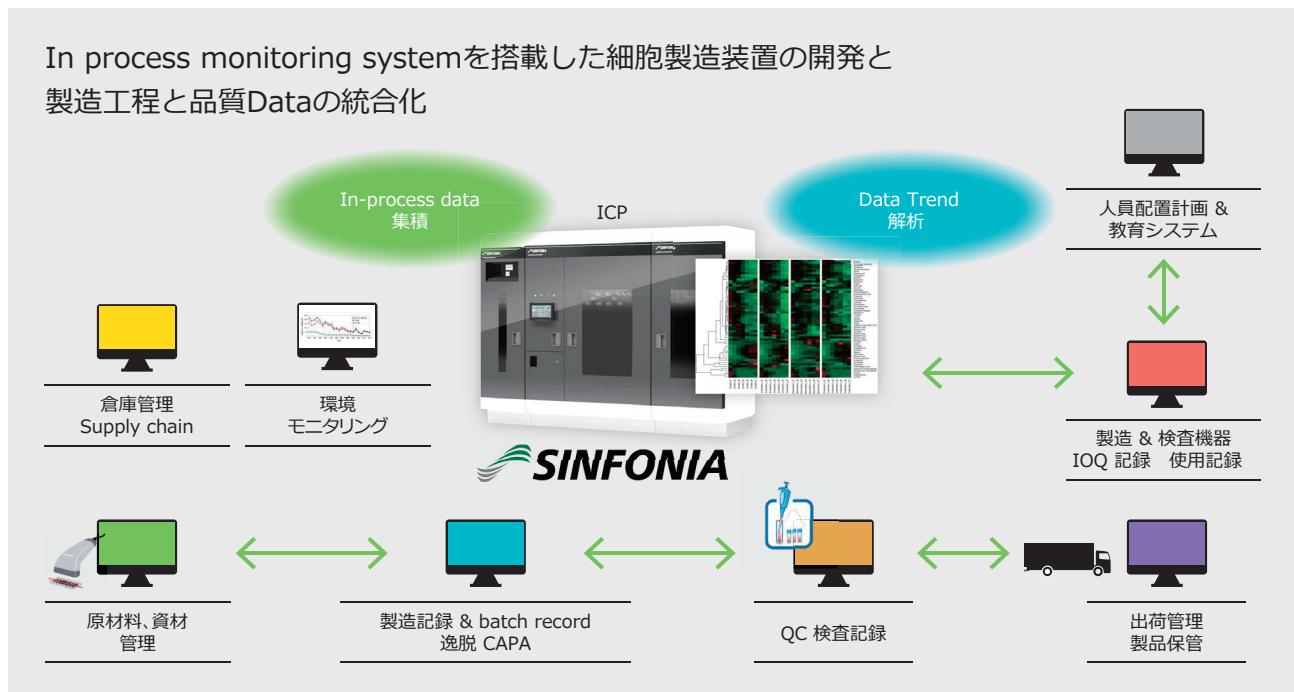
## 3. 臨床試験実施に向けた研究基盤整備事業の受託

### 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（分担者）

理化学研究所生命機能科学研究センター（BDR）と共に、CiRAF提供のiPS細胞を出発材料にした網膜色素細胞Retina Pigment Epithelium（RPE）の造腫瘍性試験および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。

## 4. 細胞培養・加工に関する共同研究・委託研究

2013年から培養中の重要な品質パラメーターの数値をin processで監視することで、品質が担保できるQuality by Design（QbD）による品質保証システムの開発に企業と共同で取り組んだ。2021年9月には、このような仕組みを実装した次世代自動細胞培養システムを開発し、販売が開始された。2022年度には、実機をUK Stem Cell Bank（英国）へ設置し、iPS細胞のバンク事業における実証・評価を実施した。Cell Gene Therapy Catapult, Scotland National Blood Transfusion Services（英国）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た。



## 5. 細胞治療の薬事、CPCに関するコンサルテーション

細胞製剤の製造および品質検査、CPC運営に関するコンサルテーション（企業2件）

## 6. 治験用細胞加工物などの受託検査

治験用細胞製剤の品質検査の受託（企業4件）

## 7. 細胞の安全性や品質の規格に関する研究（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、未分化状態のままで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（図1）、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（図2）。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<sup>1</sup>。

さらに、様々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。

1) *Scientific Reports* 8 (1) :241 (2018)

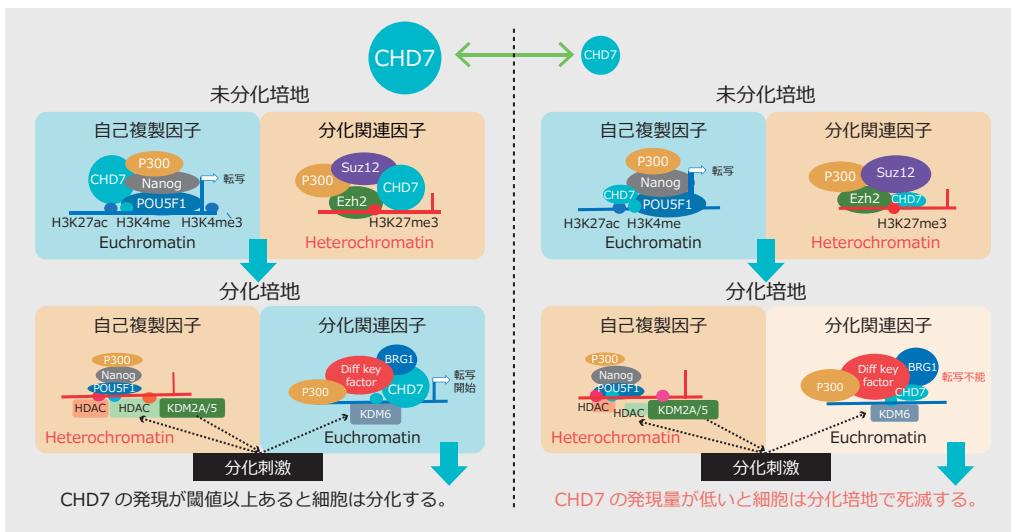
図1

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。



図2

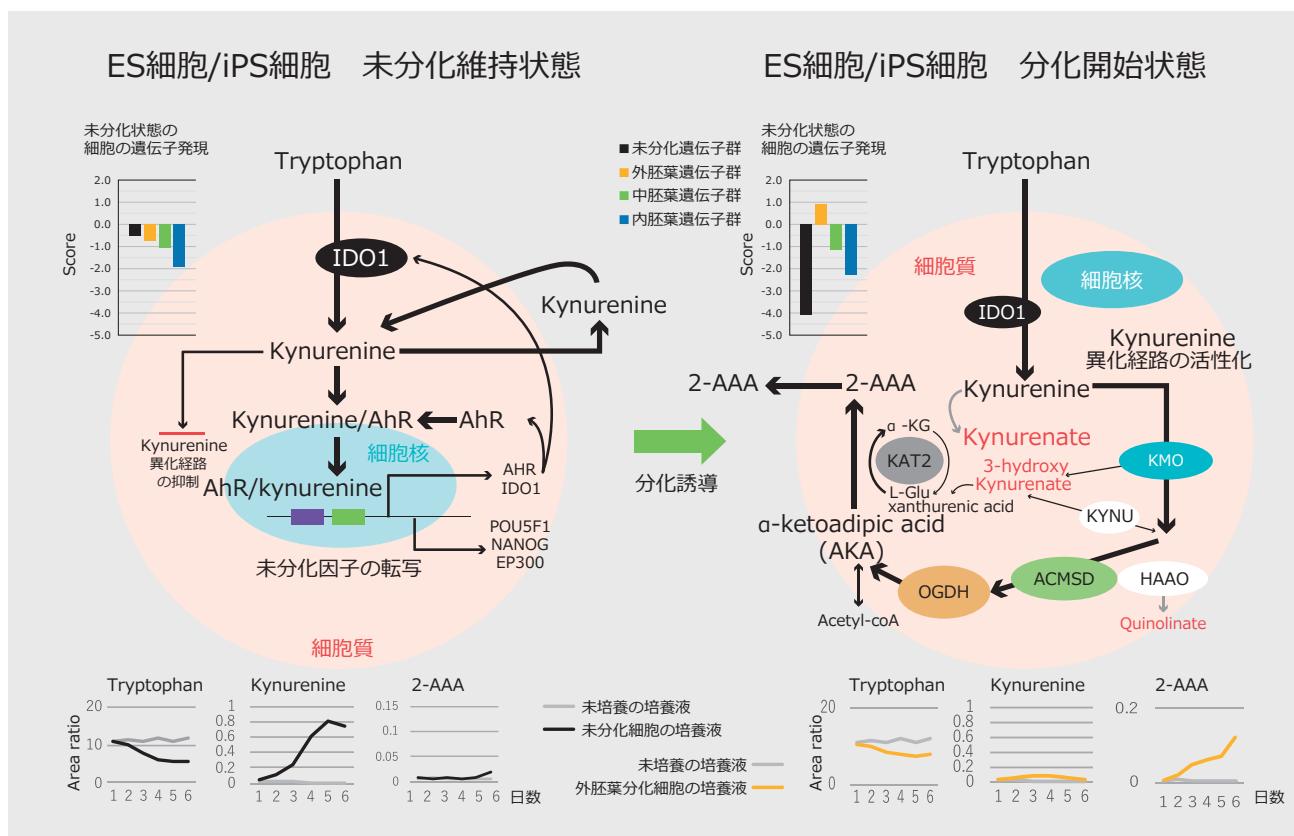


## (2) 多能性幹細胞の分化/未分化状態における代謝産物の解析とマーカ分子の探索

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つた。さらに、こうした検査の多くが破壊的な試験によるため、生産コストの押し上げ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Kynurenone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Kynurenone異化回路の最終代謝物である2-Aminoadipic 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ことが分かった<sup>2)</sup> (図3)。

2) *Science Signaling* 12 (587) : eaaw3306 (2019)

図3



### 研究業績リスト (2022年度)

#### 論文等

- 1 A phase I/IIa clinical trial of third-generation autologous chondrocyte implantation (IK-01) for focal cartilage injury of the knee, Takehiko Matsushita, Tomoyuki Matsumoto, Daisuke Araki, Kanto Nagai, Yuichi Hoshino, Takahiro Niikura, Atsuhiko Kawamoto, Masahiro J Go, Shin Kawamata, Masanori Fukushima, Ryosuke Kuroda, Asia-Pacific Journal of Sports Medicine, Arthroscopy, *Rehabilitation and Technology*, Volume 28, April 2022, Pages 6-12.
- 2 A Novel Approach for Determining the Critical Quality Attributes of Mesenchymal Stem Cells by Specifying Cell Population With Replication Potential. Yamamoto T, Arita M, Tamura T, Saito M, Katayama H, Kuroda H, Suzuki T, Kawamata S. *Stem Cells Transl Med*. 2023 Mar 17;12 (3) :169-182.

#### 学会発表等

- 1 Why QbD and Digitalization Are Foundations for Cell Therapies, Online interview, Shin Kawamata, ISPE, 2022/11/10, <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/november-december-2022/why-qbd-and-digitalization-are-foundations-cell>
- 2 Cell & Gene Therapy land scape and vision in Japan, Shin Kawamata, 2022 Cell & Gene Therapy Expert Forum, Singapore, 2022/10/26
- 3 Cell & Gene productsの開発・製造分野におけるDXの最前線 -CART細胞製剤製造現場の経験から学ぶこと-, 川真田伸, 2022年12月22日, ISPE日本本部 冬季大会
- 4 QbD in iPSC Manufacturing & Realization of its Automated Process, Shin Kawamata, iPSC derived cell therapy, Boston, USA, 2022/12/6

#### 産業財産権

発明の名称:細胞の分化状態の評価方法

- 【出願公開】**  
公開番号(中国) : 114450418 (公開日: 2022年5月6日)  
公開番号(欧州) : 4001425 (公開日: 2022年5月25日)  
公開番号(米国) : 2022/0260580 (公開日: 2022年8月18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

- 【登録】**  
登録番号(日本) : 7237890 (登録日: 2023年3月3日)  
登録番号(韓国) : 10-2422175 (登録日: 2022年7月13日)

#### 研究費の獲得状況

- 1 AMED 再生医療の実現拠点ネットワークプログラム(分担) (2013~2022年度)  
「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」
- 2 AMED 再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業 (QbDに基づく再生医療等製品製造の基盤開発事業) (分担)  
(2020~2024年度)  
「ヒト細胞加工製品の製造に向けたQbDに基づく管理戦略の構築と新たな核となるエコシステムの形成」
- 3 AMED 再生医療実用化研究事業 「変形性膝関節症に対する滑膜幹細胞関節内注射の医師主導治験」(分担) (2022~2025年)
- 4 AMED 再生医療実用化研究事業 「国際標準化に資する多能性幹細胞由来細胞加工製品の遺伝的不安定性評価法に関する研究」(分担) (2022~2025年)

# クラスター推進センター

Center for Cluster Development  
and Coordination

統括監 花谷 忠昭  
Acting Director Tadaaki Hanatani

## 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4月には、一貫した支援体制の構築や産学官医連携、国際展開などに取り組むため、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を強化した。

① 産学官医連携の促進によるオープンイノベーションの推進、② 国際展開の推進、③ 地元中小企業・神戸医療産業都市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の4つを事業の柱に位置付け、以下の取り組みを進めた。

### 1 産学官医連携の促進によるオープンイノベーションの推進

#### 1. HBI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し、当機構との共同研究体制により、創薬の開発に必要な研究者、設備、臨床開発などの研究環境を一元的に提供している。

2021年度の次世代医療開発センター（HBI）の開設を機に、「HBIイノベーションプログラム」と名称を変更し、具体的には、次の2プログラムの進捗管理を行っている。

##### ①新規自己免疫疾患治療薬としてのPD-1 アゴニスト抗体の研究・開発

##### ②自己免疫疾患の新規診断法の研究・開発

その結果、①では、臨床試験に向けた創薬研究を実施。②では、ヒト患者サンプルの収集を実施し、解析方法を開発中である。

#### 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、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議論する「神戸再生医療勉強会」を運営している。

神戸において勉強会を3回開催したほか、再生医療の産業化に向け企業・研究機関間の課題共有・連携強化、および神戸医療産業都市の首都圏でのプレゼンス向上を目的とした「再生医療産業化フォーラム2023 in 日本橋」をハイブリッド形式にて開催した。

#### 再生医療産業化フォーラム 2023 in 日本橋

【日 時】 2023年1月25日（水）13:00～18:15

【場 所】 日本橋ライフサイエンスハブ（東京）  
+オンライン（Zoom Webinar）

【参 加 者】 東京会場61名 オンライン755名 計816名

【プログラム】



セミナー開催風景

##### 基調講演

「幹細胞生物学に基盤をおいた中枢神経系疾患の再生医療と創薬の研究とその臨床応用」

学校法人慶應義塾大学 医学部生理学教室 教授 岡野 栄之 氏

##### 話題提供①

「再生・細胞医療・遺伝子治療の産業化の現状と今後の展望」

アーサー・ディ・リトル・ジャパン株式会社 パートナー 花村 遼 氏

##### 話題提供②

「遺伝子治療用製品の安全性・有効性に対する特異的評価系とは」

国立研究開発法人国立成育医療研究センター 遺伝子細胞治療推進センター センター長 小野寺 雅史 氏

## 話題提供③

「Progress of CIRM in Addressing Development of Cell and Gene Therapies」  
 President and CEO, California Institute for Regenerative Medicine (CIRM) Maria T. Millan, MD  
 [進行] IQVIAジャパングループ チーフ・メディカル・オフィサー 品川 丈太郎 氏

## 話題提供④

「eNK細胞が切り拓く、がん治療の新領域」  
 株式会社ヘリオス 取締役兼代表執行役社長CEO 鍵本 忠尚 氏

## パネルディスカッション

[ファシリテーター] 株式会社日経BP 日経バイオテク副編集長兼日経メディカル副編集長 久保田 文 氏

## 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、新規事業の創出などを目的とし、米国・サンディエゴやドイツ北部地域、英国・ロンドンなどの海外クラスターとの連携を進めている。

2020年度より連携を開始したドイツ南部の医療クラスターである「Medical Valley」や、シンガポールを拠点としたドイツ他EU企業を対象とする海外展開支援組織である「GEA」より、対日事業支援業務を有償受託するなど、国際展開相互支援事業に取り組んだ。

2022年3月に医療機器分野におけるメンバー企業の国際競争力強化を目的とし、MOUを締結した欧州4か国（イタリア、ベルギー、ドイツ、フランス）の医療クラスター連合である「MAGIA (Medtech Alliance for Global InternationAlisation - European Strategic Cluster Partnership on MedTech)」が2022年10月に来神し、当機構やスタートアップ、進出企業と意見交換を行った。

さらに、米国・西海岸バイオクラスターとの連携強化などを目的に「BIOCOM Global Life Science Partnering & Investor Conference」（米国・サンディエゴ、2023年2月28日～3月3日）に参加し、最新のバイオ関連情報を入手するとともに、進出企業の紹介などを行った。

### 2. 進出企業等への国際展開支援

「KBICグローバルセミナー」を開催し、海外市場に関する最新情報を提供したほか、英語版Webサイト作成に関する相談会を開催し、参加企業に対して英語版Webサイトを活用した実践的な販路開拓に向けた計画立案などについて支援を行った。

加えて、新型コロナウイルスの影響により2020年以来のオンライン開催となった国際医療機器展示会「Medical Fair Asia 2022」（シンガポール）へ出展し、進出企業の海外展開支援および神戸医療産業都市のプレゼンス向上に取り組んだ。



第5回KBICグローバルセミナー

### Medical Fair Asia 2022 共同出展

- 【開催日】 2022年8月31日(水)～9月2日(金)
- 【開催地】 シンガポール
- 【共同出展企業】 4社
- 【出展内容】 神戸医療産業都市の最先端の医療機器や治療診断技術の展示
- 【現地商談件数】 212件 (4社合計)



Medical Fair Asia 2022

## クラスター推進センター

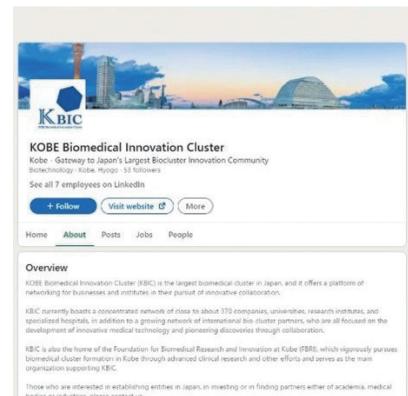
Center for Cluster Development and Coordination

### 3. 国際的プレゼンス向上に向けた情報発信の強化

海外の医療クラスター や研究機関・大学、企業との連携を促進し、グローバルなビジネス展開・新規事業の機会拡大を図るため、海外向けウェブサイトやニュースレター（1回／月）、LinkedIn®（世界最大級のビジネス特化型SNS）などの媒体やSNS広告を活用し、積極的な情報発信を行った。



「KBIC NEWSLETTER」の配信



LinkedIn®

## 3 地元中小企業・神戸医療産業都市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、「医療機器等事業化支援」として、薬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（具体的な開発案件に対する継続支援：56件、コーディネーターによる相談：249件、外部アドバイザー相談：22件）。

また、神戸発の医療機器創出を促進する「医療現場革新プログラム」として、新たに神戸市外企業（有料）も対象に加え、神戸大学と連携したワークショップを3回実施した。このプログラムの一環として、地方独立行政法人神戸市民病院機構の協力を得て、「医療現場ニーズ発表会」も実施した。ニーズ発表会で提案されたニーズに対する企業の解決策提案への支援「医療現場ニーズ試作検証支援制度」に、1件を採択した。

さらに、兵庫県立こども病院、神戸リハビリテーション病院の医療現場のニーズを収集し、企業のシーズとのマッチングを実施した。

### 医療現場革新プログラム

#### 第1回

- 【日 時】 2022年8月26日（金）13:30～17:00  
【場 所】 クリエイティブラボ神戸（CLIK）2階イノベーションパーク  
【講 師】 神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター 特命准教授 保多 隆裕 氏  
【内 容】 「医療従事者と医療機器を共創する」  
【参 加 者】 21名

#### 第2回

- 【日 時】 2022年10月7日（金）13:30～17:00  
【場 所】 クリエイティブラボ神戸（CLIK）2階イノベーションパーク  
【講 師】 神戸大学 未来医工学研究開発センター 特命准教授 株式会社ライフトゥディ 代表取締役 原 陽介 氏  
【内 容】 「ドクターからニーズを聞き出すコツ」  
【参 加 者】 18名

## 第3回

【日 時】 2022年11月25日（金）13:30～17:00  
 【場 所】 クリエイティブラボ神戸（CLIK）2階イノベーションパーク  
 【講 師】 神戸大学医学部附属病院 臨床工学部 副部長（技士長） 加藤 博史 氏  
 【内 容】 「病院のビジネスモデルを知る」  
 【参 加 者】 14名



医療現場革新プログラム



ワークショップ

## 医療現場ニーズ発表会

【日 時】 2023年2月8日（水）17:00～19:00  
 【開 催 形 式】 ハイブリッド開催（企業参加者はオンライン聴講）  
 ※配信会場：神戸市立医療センター中央市民病院  
 1F講堂  
 【モ デ レ タ ー】 神戸医療産業都市推進機構  
 医療機器事業化支援アドバイザー  
 麻坂 美智子 氏  
 【参 加 者】 53名  
 【発 表 件 数】 9件（応募ニーズ件数：14件）



ニーズ発表会

## 医療現場ニーズ試作検証支援制度

【概 要】 医療現場ニーズ発表会で提案されたニーズを解決する目的で企業が提案する試作品の製造及び検証に係る経費を補助  
 【補 助 金 額】 最大150万円／件  
 【対 象】 医療現場革新プログラム参加企業（市内企業、進出企業に限る）  
 【採 技 案 件】 1件  
 ニーズ提供：神戸市立医療センター中央市民病院 小児科病棟 看護師 丸山 浩枝 氏  
 支 援 企 業：ミヨシ電子株式会社  
 案 件 名：シリンジポンプのアラームの停止制御

※医工連携推進特別企画

【日 時】 2022年10月4日 (火) 17:45～19:30  
【場 所】 兵庫県立こども病院 2階 講堂  
【参 加 者】 44名  
【発 表 企 業】 8社

## 2. ヘルスケア分野における支援

## (1) 神戸ヘルス・ラボ (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った。

特に、近年企業側のニーズが高まっているIoT機器などを用いたデジタルヘルス案件に対応するため、デジタルヘルス案件に関心の高いサポーターを対象として「デジタル部」を発足するなど、デジタルヘルス分野の支援に積極的に取り組んだ。

### 1) 市民への発信と市民への還元

## 「ヘルスケア市民センター」の運営

登録者数 (3月31日現在)	2,533名
うち「デジタル部」登録者数	252名

## ニュースレター「KOBE健康情報局」の発行

発行	主な内容
23号	認知症と腸内フローラについて
24号	第10回ヘルスケア健康セミナー講師対談
25号	健康寿命を延伸させる食事と運動について
26号	睡眠について

—コ—スレタ—「KOBE健康情報局」

## 啓発イベント「ヘルスケア健康セミナー」

### 第10回「ココロと身体の健康診断！～まずは知ることから始めるヘルスケア～」

【日 時】 2022年7月30日 (土) 14:00～16:00

【場 所】 神戸ラビスホール、オンライン (Zoom Webinar)

【参 加 者】 81名 (会場51名、オンライン30名)

#### 【プログラム】

##### 講 演 ①

「指運動で脳活？」

学校法人中内学園流通科学大学 人間社会学部人間健康学科スポーツ健康コース 教授 大島 秀武 氏

##### 講 演 ②

「こころの回復力を知っていますか？」

国立大学法人大阪大学大学院 医学系研究科先進融合医学共同研究講座 特任教授 萩原 圭祐 氏

##### 体 験 会

e-foot、指タッピング、心と体のレジリエンス健診、呼吸筋力

### 第11回「デジタルで見える健康の未来」

【日 時】 2022年11月17日 (木) 18:30～20:10

【場 所】 ANCHOR KOBE、オンライン (Zoom Webinar)

【参 加 者】 147名 (会場45名、オンライン102名)

#### 【プログラム】

##### 講 演 ①

「デジタル化がもたらす健康データ活用」

兵庫県公立大学法人兵庫県立大学大学院 情報科学研究科 教授 竹村 国正 氏

##### 講 演 ②

「事例紹介：ウエアラブルデバイスとデジタルアプリの連携で出来ること」

ミツフジ株式会社、株式会社トータルブレインケア、emol株式会社

##### 講 演 ③

「健康閑数が示す健康の未来」

国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター 上級研究員 水野 敬 氏



ヘルスケア健康セミナー

## 2) 事業化支援

### 相談・支援案件

相談案件	19件
マッチング件数	3件
支援案件採択件数	5件

### (2) 神戸リサーチコンプレックス協議会の事業化支援

2015年～2019年に採択された国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）のプログラム「健康“生き活き”羅針盤リサーチコンプレックス推進プログラム」の後継事業として、2020年4月1日に神戸市を中心に設立された「神戸リサーチコンプレックス協議会」に参画し、協議会の幹事会員として会員企業・研究機関の事業化を支援した。

#### 面談・マッチング支援

会員・非会員企業面談数	116件
マッチング件数	34件

### (3) 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

神戸市内の健常者を対象とした都市コホート研究「神戸トライアル」のベースライン調査を、市民1,134名を対象として2010～2011年度に実施した。

2012年度から実施してきた追跡調査についても2020年度で終了し、2021年度よりモニターへの研究結果報告（ニュースレター送付）など、個人情報管理等で関与を継続している。

## 3. 分野横断

### (1) ワンストップサポート事業

神戸医療産業都市進出企業や研究者からの研究開発シーズの事業化などに向けた様々な相談に専任コーディネーターが一元的に対応する相談窓口「ワンストップサポート事業」を運営し、神戸市などによる支援や入居施設などの情報提供、メディカルクラスターの医療機関と進出企業との連携支援などを行った。

また、「クリエイティブラボ神戸（CLIK）」および「アンカー神戸」を交流拠点と位置付け、異業種とのコラボレーションを促進することでイノベーションの創出を図るため、進出企業・団体間および広域的な連携を促進する交流の機会として「オープンイノベーションカフェ」を4回開催した。

進出・地元企業などからの相談件数 91件（医療機関との連携相談件数9件含む）

#### 第25回オープンイノベーションカフェ

【日 時】 2022年6月29日（水） 14:00～16:15

【場 所】 ANCHOR KOBE、オンライン（Zoom Webinar）

【参 加 者】 122名（会場52名、オンライン70名）

【プログラム】

講 演 ① 「小児ネフローゼ症候群の治療開発と病因探索研究」  
兵庫県立こども病院 院長 飯島 一誠 氏

講 演 ② 「神戸アイセンターでの再生医療開発」  
神戸市立神戸アイセンター病院 副院長 平見 恒彦 氏

講 演 ③ 「小児心臓外科手術を支援する心臓レプリカと心臓シミュレータの開発」  
国立研究開発法人国立循環器病研究センター 小児循環器内科・OIC客員研究員 白石 公 氏

そ の 他 1分企業紹介、交流会（会場のみ）

## 第26回オープンイノベーションカフェ

- 【日 時】 2022年9月30日（金） 14:00～16:30  
 【場 所】 クリエイティブラボ神戸（CLIK）2階イノベーションパーク、オンライン（Zoom Webinar）  
 【参 加 者】 131名（会場64名、オンライン67名）  
 【プログラム】

### 基 調 講 演

「バイオ医薬品の生産技術：今、何が課題となっているのか？」

国立大学法人大阪大学大学院工学研究科 教授 大政 健史 氏

### そ の 他

進出企業紹介3社、1分企業紹介、次世代医療開発センター共用機器室のご紹介、交流会（会場のみ）

## 第27回オープンイノベーションカフェ（神戸市主催の神戸医療産業都市クラスター交流会との合同イベント）

- 【日 時】 2022年12月16日（金） 13:30～17:00  
 【場 所】 クリエイティブラボ神戸（CLIK）2階イノベーションパーク、オンライン（Zoom Webinar）  
 【参 加 者】 114名（会場57名、オンライン57名）  
 【プログラム】

### 基 調 講 演

「認知症診療新時代に求められるもの」

神戸大学大学院 保健学研究科 教授 認知症予防推進センター長 古和 久朋 氏

### そ の 他

神戸医療産業都市のシーズ・事業支援・連携事例、1分企業紹介、交流会（会場のみ）

## 第28回オープンイノベーションカフェ

- 【日 時】 2023年3月2日（木） 15:00～16:45  
 【場 所】 ANCHOR KOBE、オンライン（Zoom Webinar）  
 【参 加 者】 111名（会場64名、オンライン47名）  
 【プログラム】

### 基 調 講 演

「遠隔デジタル医療を実現するスマート治療室SCOT」

神戸大学 未来医工学研究開発センター 大学院医学研究科・医学部 教授 村垣 善浩 氏

### そ の 他

進出企業紹介1社、医療機器グループの海外市場進出支援について、1分企業紹介、新規進出企業紹介3社  
 交流会（会場のみ）



オープンイノベーションカフェ

### (2) PMDA戦略相談連携センター

神戸医療産業都市にはPMDAの拠点として「PMDA戦略相談連携センター」が設置されており、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・検査に関する指導・助言などを行うRS総合相談等を受けることができる。また、当センターの専任コーディネーターがPMDAや薬事に関する各種相談に対応する「薬事・PMDA相談支援」を実施している。

2022年度はRS総合相談が2件、RS戦略相談事前面談が2件実施され、専任コーディネーターも相談に同席し、継続的なフォローを行った。また、薬事・PMDA相談支援を62件実施した。

### (3) スタートアップ育成・支援事業

ライフサイエンス分野を対象としたスタートアップの集積の促進とスタートアップエコシステムの構築に向けた取り組みを進めた。

神戸市、当機構および日本ベーリング・イングルハイム株式会社が連携を深化させ、オープンイノベーションの推進を図るため、2022年9月に「神戸医療産業都市におけるスタートアップエコシステム構築等に関する連携協定」を締結した。



記者会見

#### 神戸医療産業都市スタートアップサポーター会議

スタートアップの発掘・育成に向けた施策を展開するにあたり、高い知見、経験を有する有識者を招聘し、「神戸医療産業都市スタートアップサポーター会議」を開催した。

- 【日 時】 2022年5月31日（火） 15:30～17:00  
【場 所】 神戸臨床研究情報センター（TRI）2階 第2、3研修室、オンライン（Zoom）  
【出 席 者】 サポーター9名+オブザーバー3名  
【議 題】 ●令和3年度サポーター会議の振り返り  
●令和3年度活動報告及び令和4年度活動予定  
●国／関西地域の動向  
●相談事項  
①過去の議論を踏まえた新規施策について  
②神戸スタートアップエコシステムプランディング事業  
③国及び関西の動向を踏まえ、神戸が今後取り組むべきこと 他

#### メドテックグランプリKOBE2022

スタートアップの発掘・育成、およびスタートアップエコシステムの構築に向けて、株式会社リバネスと連携して、「メドテックグランプリKOBE2022」を開催した。

##### デモディ

- 【日 時】 2022年10月8日（土）13:00～19:10  
【場 所】 神戸大学先端融合研究環統合研究拠点  
コンベンションホール、  
オンライン（Zoom Webinar）  
【参 加 者】 84名（会場57名、オンライン27名）  
【プロограм】 ファイナリスト12チームによる  
プレゼンテーション  
(エントリー:76チーム)



最優秀賞：CelliROT



神戸医療産業都市賞：  
株式会社Ferroptocure

### ■ ライフサイエンス・スタートアップ経営人材育成カリキュラム

ライフサイエンス分野における研究開発シーズの事業化を担う経営人材を発掘・育成するため、知財戦略や資本政策、実シーズを用いた補助金申請書作成指導等、起業に際して役立つ実践的なカリキュラムを提供した。

【日 時】 2022年10月14日（金）～2023年3月10日（金） 全11回

【場 所】 クリエイティブラボ神戸（CLIK）2階イノベーションパーク、オンライン（Zoom）

【受 講 生】 10名

### ■ 第3回神戸CEOラウンドテーブルディスカッション

スタートアップが直面する課題や解決策に関して、スタートアップとベンチャーキャピタル、事業会社、行政とがディスカッションし、垣根を超えた繋がりを創出することを目的に、ベンチャーキャピタル2社による講演とラウンドテーブルディスカッションを2回行った。

【日 時】 2023年2月8日（水）14:00～18:15

【場 所】 クリエイティブラボ神戸（CLIK）2階イノベーションパーク

【参 加 者】 スタートアップ8社、ベンチャーキャピタル2社、事業会社3社

### ■ 第1回スタートアップ薬事ワークショップ

スタートアップ企業によるスムーズな医療機器開発を支援するため、薬事戦略の基礎を学ぶワークショップを実施した。

【日 時】 2022年5月27日（金）13:00～17:30

【場 所】 クリエイティブラボ神戸（CLIK）2階イノベーションパーク

【参 加 者】 16名

### ■ 第3回神戸グローバル創薬開発ワークショップ

グローバル製薬企業内における開発戦略に関する議論の場を模擬体験することで、医薬品開発プロセスを学ぶ機会を提供するプログラムを開催した。

【日 時】 2022年6月17日（金）10:00～18:00

【場 所】 クリエイティブラボ神戸（CLIK）2階イノベーションパーク

【参 加 者】 21名

### ■ 第1回神戸知財セミナー&相談会

独立行政法人工業所有権情報・研修館 近畿統括本部(INPIT-KANSAI)と連携した知財戦略立案支援の取り組みを開始した。そのキックオフとして、ライフサイエンス分野における知財戦略に関するセミナーおよび知財に関する個別相談会を同時開催した。

【日 時】 2023年3月24日（金）14:00～18:00

【場 所】 クリエイティブラボ神戸（CLIK）2階イノベーションパーク

【参 加 者】 セミナー17名、個別相談会5社

### KANSAI Life Science Accelerator Program (KLSAP) 2022

ライフサイエンス分野のスタートアップを対象とした、California Life Sciences (米国サンフランシスコのアクセラレーター) によるアクセラレータープログラム。海外展開を目指すスタートアップ・起業家・経営者を育成・支援し、神戸を含む関西のスタートアップエコシステム構築に資することを目的として、ピッチイベントでの上位入賞企業にアクセラレータープログラムへの参加権を付与する形式で実施した。

- 【日 時】** ①2022年7月2日(土) ピッチイベント  
②2022年9月～11月 アクセラレータープログラム  
③2022年12月14日(水) デモディ
- 【場 所】** ①クリエイティブラボ神戸(CLICK)2階イノベーションパーク、オンライン (Zoom Webinar)  
②オンライン (Zoom)  
③California Life Sciencesサンディエゴ拠点、オンライン (Zoom Webinar)
- 【採 技 企 業】** 3社
- 【参 加 者】** ①110名 (現地55名、オンライン55名)  
③122名 (現地87名、オンライン35名)



KLSAP ピッチイベント

### 第4回京都大学ライフサイエンスショーケース@San Diego 2023

日本のアカデミア発スタートアップ企業と海外の投資家(企業)・製薬会社とのマッチングを目的に、スタートアップ企業が研究開発中の医療シーズや技術のプレゼンを実施した。

- 【日 時】** 2023年2月27日(月) 13:00～16:30 (現地時間)
- 【場 所】** アメリカ合衆国カリフォルニア州サンディエゴ地区
- 【参 加 者】** 100名

## 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。

## 5. 産学官医連携の促進によるオープンイノベーションの推進

シーズ・ニーズデータベースの管理・運営を行うとともに、神戸医療産業都市内の大学(甲南大学、兵庫県立大学、兵庫医科大学、神戸学院大学)内の医療系の産学官医連携に携わるコーディネーター、URA、知財担当者、事務担当者などが相互理解を深め、担当者同士の親密度や関係の質を高め、相互協力・コラボレーションの環境を築くため、「KBICコアリション」を2回開催した。

### 第1回 KBICコアリション

- 【日 時】** 2022年7月11日(月) 14:00～16:00
- 【場 所】** クリエイティブラボ神戸(CLICK) 2階イノベーションパーク
- 【参 加 者】** 16名 (事務局含む)

### 第2回 KBICコアリション

- 【日 時】** 2023年2月7日(火) 14:00～16:00
- 【場 所】** 兵庫県公立大学法人兵庫県立大学 先端医療工学研究所
- 【参 加 者】** 12名 (事務局含む)

## 4 研究・操業環境の充実と戦略的な情報発信

世界的なクラスターにふさわしい研究・操業環境づくりを目指し、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、人材確保・育成や利便施設に関する共通課題などの実現に向けた取り組みを進めた。

### 1. 都市運営委員会

神戸医療産業都市の主要な企業・団体の代表者による都市運営委員会および2021年度に再編した「都市環境・交流部会」と「人材戦略部会」の2部会において、意見・要望の集約や共通課題の解決に向けた検討・取り組みを実施した。

#### (1) 都市環境・交流部会

神戸医療産業都市の研究成果創出に必須となる研究環境課題を解決し、さらなる産学官医連携実現を図り、イノベーション創出を目指して都市環境・交流部会を2回開催した。



部会開催風景

#### 第1回 都市環境・交流部会

【日 時】 2022年5月30日 (月) 13:30~15:30

【場 所】 クリエイティプラボ神戸 (CLIK) 2階イノベーションパーク

【出 席 者】 都市環境・交流部会員12名

【議 題】

- 部会活動方針
- デジタルサイネージについて
- 効果測定アンケート結果について
- グループワーク

テーマ：駅でのデジタルサイネージデモ今後の実施方法、効果的な発信ツール、現状の発信方法、効果的な発信・380社への発信方法

#### 第2回 都市環境・交流部会

【日 時】 2022年12月22日 (木) 13:00~14:30

【場 所】 クリエイティプラボ神戸 (CLIK) 2階イノベーションパーク

【出 席 者】 都市環境・交流部会員14名

【議 題】

- 都市環境・交流部会のゴール設定
- 2023年度「企業間連携&交流」活動方針
- グループワーク

テーマ：緩やかな交流からビジネス実現を達成すべく交流のキッカケを検討

### デジタルサイネージの本格運用開始

「効果的な情報発信に向けた具体的方策の検討及び実施」について部会で議論を行い、デモ運用を経て2023年1月1日より医療センター駅およびイノベーションパークの2か所で本格運用を開始した。

本格運用に先立ち、進出企業および神戸医療産業都市周辺で働く方を対象にアンケートを2度実施し、いずれも7割以上の方に好評価をいただいた。



医療センター駅構内



CLIK 2階イノベーションパーク

### キッチンカー情報の提供

キッチンカーの毎月の出店情報を当機構のホームページやデジタルサイネージ、駅張ポスター、メール配信などにより情報提供を実施した。

2023年1月よりキッチンカーの出店場所が1か所増え、6か所となった。

#### 【出店場所】

- 千寿製薬神戸オフィス前
- 神戸医療イノベーションセンター前
- エラスバイオ株式会社前  
(国際くらしの医療館・神戸)
- 神戸市立医療センター中央市民病院  
エントランス横
- 甲南大学ポートアイランドキャンパス前
- 先端医療センター正面南入口前  
(2023年1月より)



### (2) 人材戦略部会

神戸医療産業都市の研究成果創出に必須となる雇用・育成課題を解決し、さらなる産学官医連携実現を図り、イノベーション創出を目指して人材戦略部会を2回開催した。



部会開催風景

#### 第1回 人材戦略部会

- 【日 時】** 2022年6月3日 (金) 13:30~15:30
- 【場 所】** クリエイティブラボ神戸 (CLIK) 2階イノベーションパーク、オンライン (Zoom Webinar)
- 【出 席 者】** 人材戦略部会員11名
- 【議 題】**
  - 2022年度人材戦略部会活動方針・状況説明
  - グループワーク
- テーマ：市外学生に対するブランド戦略  
再生医療分野の知識習得研修

## 第2回 人材戦略部会

【日 時】	2022年12月23日(金) 15:00~16:30
【場 所】	クリエイティブラボ神戸 (CLIK) 2階イノベーションパーク
【出 席 者】	人材戦略部会員11名
【議 題】	<ul style="list-style-type: none"> <li>●人材戦略部会のゴール設定</li> <li>●2023年度「人材育成」活動方針</li> <li>●グループワーク</li> </ul> <p>テーマ：人材確保の取組み施策の必要性を整理・検討</p> <p>求職者に対する情報発信方法施策の必要性を整理・検討</p>

## 2. 神戸医療産業都市研究開発補助金

神戸医療産業都市に集積する企業や研究機関・大学、医療機関などの連携・融合を一層強化し、新たなイノベーションの創出を促進する共同研究・共同事業や若手研究者の研究に対する補助に加え、神戸医療産業都市の高度専門病院との臨床研究・治験を推進する「臨床研究推進枠」を新設した。

また、神戸市内に拠点を有するライフサイエンス分野のスタートアップ企業および起業を予定している研究者などに対し、創業前後のスタートアップが持つ技術の社会実装を加速させる「神戸ライフサイエンスギャップファンド補助金」と制度を統合し、一体的に公募・選定を行った。

公募期間 2022年4月4日(月)~5月11日(水)

交付決定 2022年8月1日(月) 全10件

### 共同研究・共同事業枠 交付決定2件

申請者名	研究・事業名
カーブジエン株式会社	日米共同による菌種推定画像認識AIの開発
兵庫県立こども病院	小児ネフローゼ症候群のワクチン療法の開発

### 若手研究者支援枠 交付決定2件

申請者名	研究・事業名
国立大学法人神戸大学大学院 医学研究科病態シグナル学部門 大学院生 小牧 遼平	アルツハイマー病の発症機構の解明
兵庫県立粒子線医療センター附属神戸陽子線センター 職員 小橋 佑介	ダイナミックコリメータシステムの開発

### 臨床研究推進枠 交付決定2件

申請者名	研究・事業名
株式会社Integral Geometry Science	マイクロ波マンモグラフィにおける良性疾患の検出に関する研究
地方独立行政法人神戸市民病院機構 神戸市立医療センター中央市民病院	慢性期脳梗塞に対するCD34陽性細胞治療

### ギャップファンド枠 交付決定4件

申請者名	研究・事業名
オプティアム・バイオテクノロジーズ株式会社	固形がんに有効な次世代CAR-T細胞開発
株式会社Aikomi	認知症の人のケアプラン支援アプリの開発
国立大学法人神戸大学 准教授 中嶋 龍	軟性内視鏡手術支援マニピュレータの事業化
セレイドセラピューティクス株式会社	体外増幅造血幹細胞の非臨床POC確立

また、2021年度末に終了した事業案件について、2022年度より「事業終了報告会」を行い、申請者による成果報告および選定委員による評価・助言を行った。

2021年度末までの終了案件については、研究・事業の成果を機構ホームページに掲載した（2022年度末現在：34事業を掲載）。

### 3. メディカルクラスター連携推進委員会の運営

神戸市立医療センター中央市民病院や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）および企業・団体との連携によるイノベーションの創出に向けた取り組みを行った。

#### （1）メディカルクラスター連携推進委員会 臨床研究（治験）部会

メディカルクラスター連携推進委員会に属する各機関が連携し、メディカルクラスターにおける臨床研究（治験）の推進を図るため、臨床研究（治験）部会を開催した。

【日 時】	2023年2月28日（火） 17:00～18:10
【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11名
【内 容】	臨床研究・治験連携の取り組み デジタル治験の話題提供 他



メディカルクラスター連携推進委員会  
臨床研究（治験）部会

#### （2）治験情報ウェブサイトの開設

当機構ホームページ内に、メディカルクラスターの治験実施医療機関（5つの病院）の治験情報を網羅した「治験情報ウェブサイト」を2023年3月31日に開設した。



治験情報WEBサイト

#### （3）新しい治験のあり方勉強会

デジタル治験を活用した新しい治験のあり方の理解を深めメディカルクラスターで実装するための課題などを検討するため、「新しい治験のあり方勉強会」を2回開催した。

##### 第1回

【日 時】	2022年6月10日（金）15:00～16:40
【場 所】	神戸臨床研究情報センター（TRI）2階 第2、3研修室、オンライン（Zoom Webinar）
【出 席 者】	26名（医療機関、製薬企業、医薬品開発業務受託機関など）

##### 第2回

【日 時】	2022年11月21日（月）15:00～16:15
【場 所】	神戸臨床研究情報センター（TRI）2階 第2、3研修室、オンライン（Zoom Webinar）
【出 席 者】	21名（医療機関、製薬企業、医薬品開発業務受託機関など）

## 4. 神戸KBICリクルーティングサポート事業

神戸医療産業都市内外からの優秀な人材の確保と都市内で働く企業・団体の従業員などの人材育成を目指し、合同研修や就職イベント、ウェブサイトなどで「働く場」としての魅力を、既卒者を含む若年層へ伝える「神戸KBICリクルーティングサポート事業」を実施した。

### (1) 求職者向けのウェブサイトの運用・更新

求職者向けウェブサイト「神戸医療産業都市推進機構Recruiting Site」の運用および更新を行った。

また、新たに都市で働く魅力について知つてもらうコンテンツとして、①神戸医療産業都市の成り立ち②神戸で暮らす日常③都市内の共創環境を紹介する動画を制作・公開した。



### (2) 人材確保・育成に繋がるイベント等の実施

#### 1) 人材確保

##### 1DAY企業ツアーin神戸

ポートアイランド内の大学の理系学生を対象に、神戸医療産業都市の「働く場」としての魅力発信を行い、進出企業・団体のインターンシップに参加するきっかけとして体験型の就職イベント「1DAY企業ツアーin神戸」を開催した。

【日 時】	2022年7月15日（金） 13:00～17:00
【場 所】	クリエイティブラボ神戸 (CLIK) 2階イノベーションパーク および各参加企業
【参 加 者】	30名
【参 加 企 業】	6社
【内 容】	神戸医療産業都市の紹介、企業見学ツアー、グループワーク



ツアー開催風景

##### インターンシップ博in大阪

西日本の理系求職者に対し、神戸医療産業都市と進出企業・団体について知つてもらい、インターンシップ参加につながる機会を創出するため、多くの学生が集まるインターンシップ博in大阪にブース出展した。

【日 時】	2022年10月2日（日） 10:30～17:00
【場 所】	グランフロント大阪北館 コングレコンベンションセンター
【出 展 企 業】	3社および神戸医療産業都市の紹介
【面 談 件 数】	130件
【内 容】	ブースでの相談・企業説明

### KBIC Carrer Mixer

ポートアイランド内の大学の理系学生を対象に、イメージが湧きづらいスタートアップ企業にフォーカスし、交流を通じてキャリアを考えもらうきっかけ作りとして、体験型の就職イベント「KBIC Carrer Mixer」を開催した。

- 【日 時】 2023年2月22日 (水) 13:30～17:00  
【場 所】 クリエイティブラボ神戸 (CLIK) 2階イノベーションパーク  
【参 加 者】 16名  
【参 加 企 業】 6社  
【内 容】 各企業からの紹介、ポスターセッション



イベント開催風景

### 研究・開発者ための仕事フェア

全国の理系求職者（中途求職者、新卒学生）を対象に、進出企業による研究プロジェクトのプレゼンテーションや、転職・就職相談により、各企業の研究テーマやプロジェクトを知つてもらう場として、オンライン形式の就職・転職イベント「研究・開発者ための仕事フェア」を開催した。

- 【日 時】 2022年11月12日 (土) 13:30～17:30  
【場 所】 クリエイティブラボ神戸 (CLIK) からオンライン配信  
【参 加 者】 72名（中途58名、新卒14名）  
【参 加 企 業】 8社  
【内 容】 神戸医療産業都市の紹介、参加企業による研究プロジェクトプレゼンテーション、転職就職相談（キャリアカウンセリング）

## 2) 人材育成

### 研究者のための英語プレゼンテーション研修

近年英語で研究発表を行う傾向が進んでいることを踏まえ、「自身の研究を英語でわかりやすく伝え、アピールする方法」から「質疑応答の対応法」など、英語で研究発表する際のポイントを学ぶための合同研修を実施した。

- 【日 時】 2022年9月27日 (火) 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 者】 48名



研修開催風景

## 人材確保対策セミナー

これまでの支援実績事例も交えながら、自社の魅力発見の機会と自社に適した募集ノウハウの共有を目的に、採用活動のために必要な使えるノウハウを学ぶ機会として「人材確保対策セミナー」を開催した。

- 【日 時】 2022年10月20日 (木) 15:00~17:00  
 【場 所】 クリエイティブラボ神戸 (CLIK) 2階イノベーションパーク  
 【参 加 企 業】 10企業・団体  
 【内 容】 「リクーティング・デジタル・トランズフォーム」セミナー



セミナー開催風景

## 再生医療セミナー

神戸医療産業都市で盛んな再生医療分野について、座学・実習で学ぶとともに参加者と講師との交流を促進する機会として「再生医療セミナー」を開催した。

- 【日 時】 講義：2023年2月6日 (月) 13:00~18:00  
                   実習：2023年2月7日 (火) ~10日 (金) の内1日13:00~18:00  
 【場 所】 講義：クリエイティブラボ神戸(CLIK)2階イノベーションパーク  
                   実習：アドバンテック株式会社  
 【参 加 者】 講義31名、実習15名  
 【内 容】 講義：再生医療の基礎、CPCで働く人材、再生医療の施設から材料、検査、物流まで周辺作業と取組み、神戸医療産業都市における再生医療  
                   実習：試薬や器具、再生医療細胞培養時における無菌操作、基本的な細胞培養操作など



セミナー開催風景





## 公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

〒650-0047 神戸市中央区港島南町6丁目3番地の7 クリエイティブラボ神戸5階  
TEL. 078-306-1700 FAX.078-306-1708

Copyright 2023 Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe



ウェブサイト  
<https://www.fbri-kobe.org/>