

Hokkaido
Organization for
Translational
Research

第8回

オール北海道先進医学・
医療拠点形成シンポジウム

報告書

2015年2月4日(水)

目次

| | | | |
|------|-------|-----------------------|---|
| 開会挨拶 | 山口 佳三 | 北海道臨床開発機構 機構長／北海道大学総長 | 3 |
|------|-------|-----------------------|---|

■HTRの活動報告

| | | | |
|----|-------|---|--|
| 座長 | 佐藤 典宏 | 北海道臨床開発機構 TR統括部長／北海道大学病院臨床研究開発センター 事業統括マネージャー | |
|----|-------|---|--|

平成26年度HTRのシーズ育成の概要

| | | | |
|--|------|---|---|
| | 杉田 修 | 北海道臨床開発機構 TR企画管理部長／北海道大学病院臨床研究開発センター 教授 | 4 |
|--|------|---|---|

■シーズ研究の進捗報告

| | | | |
|----|-------|---|--|
| 座長 | 佐藤 典宏 | 北海道臨床開発機構 TR統括部長／北海道大学病院臨床研究開発センター 事業統括マネージャー | |
|----|-------|---|--|

1.羊膜由来間葉系幹細胞を用いた再生医療 —肝硬変、重症クローン病、急性GVHDの応用—

| | | | |
|--|-------|--------------------------------|---|
| | 坂本 直哉 | 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座消化器内科学分野 教授 | 8 |
|--|-------|--------------------------------|---|

2.脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による細胞療法の検討

| | | | |
|--|-------|---------------------|----|
| | 山下 敏彦 | 札幌医科大学医学部 整形外科講座 教授 | 12 |
|--|-------|---------------------|----|

3.カラー蛍光診断システムの開発と応用

| | | | |
|--|-------|---------------------|----|
| | 大崎 能伸 | 旭川医科大学病院 呼吸器センター 教授 | 16 |
|--|-------|---------------------|----|

■特別講演1

| | | | |
|----|-------|---------|--|
| 座長 | 吉田 晃敏 | 旭川医科大学長 | |
|----|-------|---------|--|

オールジャパンの創薬支援 —創薬ネットワークの今後の展開

| | | | |
|--|-------|-------------------|----|
| | 榎林 陽一 | 独立行政法人 医薬基盤研究所 理事 | 20 |
|--|-------|-------------------|----|

■特別講演2

| | | | |
|----|-------|---------|--|
| 座長 | 島本 和明 | 札幌医科大学長 | |
|----|-------|---------|--|

医療分野の新たな研究開発体制について

| | | | |
|--|------|-----------------|----|
| | 菱山 豊 | 内閣官房健康・医療戦略室 次長 | 22 |
|--|------|-----------------|----|

| | | | |
|------|-------|--|--|
| 総合司会 | 稲毛富士郎 | 北海道臨床開発機構 TR企画管理部副部長／北海道大学病院臨床研究開発センター 准教授 | |
|------|-------|--|--|

橋渡し研究がつなく 未来の医療

～オール北海道が果たす役割～

開催プログラム

総合司会 稲毛 富士郎 北海道臨床開発機構 TR企画管理部副部长
北海道大学病院臨床研究開発センター 准教授

15:00～15:05 挨拶

山口 佳三 北海道臨床開発機構 機構長/北海道大学総長

15:05～15:20 HTRの活動報告

座長 佐藤 典宏 北海道臨床開発機構 TR統括部長
北海道大学病院臨床研究開発センター 事業統括マネージャー

「平成26年度HTRのシーズ育成の概要」

杉田 修 北海道臨床開発機構 TR企画管理部長/北海道大学病院臨床研究開発センター 教授

15:20～16:05 シーズ研究の進捗報告

座長 佐藤 典宏 北海道臨床開発機構 TR統括部長
北海道大学病院臨床研究開発センター 事業統括マネージャー

- 1 「羊膜由来間葉系幹細胞を用いた再生医療
ー肝硬変、重症クローン病、急性GVHDへの応用ー」
坂本 直哉 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座消化器内科学分野 教授
- 2 「脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の
静脈内投与による細胞療法の検討」
山下 敏彦 札幌医科大学医学部 整形外科学講座 教授
- 3 「カラー蛍光診断システムの開発と応用」
大崎 能伸 旭川医科大学病院呼吸器センター 教授

16:10～16:55 特別講演1

座長 吉田 晃敏 旭川医科大学長

「オールジャパンの創薬支援ー 創薬支援ネットワークの今後の展開」

榎林 陽一 独立行政法人 医薬基盤研究所 理事

16:55～17:40 特別講演2

座長 島本 和明 札幌医科大学長

「医療分野の新たな研究開発体制について」

菱山 豊 内閣官房健康・医療戦略室 次長

無料相談会 高橋風情 企業相談ブース、統計相談ブースを設置いたします。お気軽にお立ち寄りください。

第8回 オール北海道先進医学・医療拠点形成シンポジウム

参加費
無料

2015年2月4日(水) ホテル札幌ガーデンパレス 2階
札幌市中央区北1条西6丁目
●15:00～17:40

 北海道臨床開発機構
Hokkaido Organization for Translational Research

〔事務局〕
北海道大学病院 TEL:011-706-6899 FAX:011-706-5025
Mail:trjimu@med.hokudai.ac.jp URL:http://www.htr.ctr.hokudai.ac.jp/

開会挨拶

山口 佳三

北海道臨床開発機構 機構長
北海道大学総長



皆様、本日はお寒い中、このように多くの方々にオール北海道先進医学・医療拠点形成シンポジウムにご参加いただき、まことにありがとうございます。

北海道大学総長の山口でございます。開会にあたりまして、北海道臨床開発機構の機構長として、一言、ご挨拶を申し上げます。

平成24年度にスタートした第二期「文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム」の事業も順調に推移し、昨年行われた中間評価において、HTRのシーズ育成機能は、体制・実績ともに充実していると高い評価を受けております。平成26年度は、シーズ募集において、シーズBに3シーズ、シーズCに4シーズが新たに採択され、現時点で12シーズについて資金援助を受けております。また、シーズ開発の実績では、特許出願13件、特許取得6件、先進医療としての承認1件、製造販売承認申請1件、製造販売承認1件など、着実に成果を上げております。これもひとえに皆様のご指導とご支援のおかげでございます。ここに深くお礼申し上げます。

さて、本日のシンポジウムは、最初に、本機構の杉田TR企画管理部長から、平成26年度の橋渡し研究支援事業およびシーズ育成の概要についてご報告させていただいた後、北海道大学の坂本先生、札幌医科大学の山下先生、そして、旭川医科大学の大崎先生から、それぞれのシーズ研究の進捗状況についてご報告していただきます。

特別講演には、独立行政法人医薬基盤研究所 理事 樽林陽一氏と内閣官房健康・医療戦略室 次長 菱山豊氏にお越しいただき、樽林氏からは、「オールジャパンの創薬支援—創薬支援ネットワークの今後の展開」について、菱山氏からは、「医療分野の新たな研究開発体制について」ご講演をいただくことになっております。

また、昨年度に引き続き、会場に医薬品・医療機器の実用化などにつきまして、ご相談をお受けするブースを設置しておりますので、ぜひご活用の方よろしくお願いたします。

最後になりますが、道内の優れた研究の発掘に取り組み、社会に送り出していけるよう、より一層努力をしてみたいと思っております。今後とも皆様のご理解と温かいご支援を賜りますよう、お願いたしますとともに、皆様のますますのご発展、ご健勝を心からお祈り申し上げ、挨拶とさせていただきます。

本日はよろしくお願いたします。

HTRの活動報告

平成26年度HTRのシーズ育成の概要

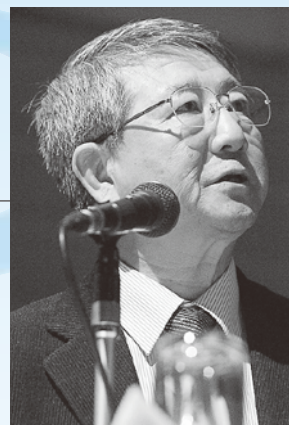
杉田 修

北海道臨床開発機構TR企画管理部長
北海道大学病院臨床研究開発センター 教授

■略歴■

1981年東京大学大学院薬学研究科修了(薬学博士)。サントリー(株)医薬事業部入社(探索研究)、1984-1987年米国Rockefeller大学(薬物代謝)。帰国後1988年薬剤・製剤部門に異動。2002年アスピオファーマ(株)に転籍(2005年-総括製造販売責任者)。

2010年アストラゼネカ(株)入社(総括製造販売責任者)、2011年より現職(旧北海道大学探索医療教育研究センター 現 北海道大学病院臨床研究開発センター 教授)。



アカデミアにおけるライフサイエンス分野の基礎研究の実用化(Translational Research, TR)を促進するため、文部科学省主導の橋渡し研究事業が平成19年度からスタートし、現在全国で9拠点が採択されています。

北海道の拠点としては道内の3医育大学(北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学)と協働する「北海道臨床開発機構(HTR)」があり、「オール北海道先進医学・医療拠点」の形成を目指して、北海道から最先端の医薬品や医療機器を医療現場にお届けすることを目標にしています。第一期目(平成19-23年度)は、HTRの基盤構築を目指し、第二期目(平成24-28年度)は新たに「文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム」のタイトルを掲げシーズ育成能力の強化、自立化および医師主導型治験開始(3件以上)などの目標を掲げ機能強化を続けて参りました。その結果、北海道内外から医薬品、医療機器をはじめ細胞治療や医工連携シーズなど広範な分野のシーズがR&Dパイプラインに採択されています。また、本年度実施された文部科学省による中間評価において、HTRのシーズ育成機能は、体制・実績ともに充実していると高い評価を受けることができました。

第二期目からは、文部科学省の「研究開発施設共用等促進費補助金」制度が導入され、本年度は、非臨床POC獲得を目指すシーズBに3シーズ、ヒトPOC獲得を目指すシーズCに4シーズが新規に採択され、現在12シーズについて資金援助を受けながら事業を進めております。

本年度はこれまでの支援を大きな成果に結びつけることができました。平成26年8月には動体追跡照射技術を適用した「陽子線治療システム(PROBEAT-RT)」が、薬事法に基づく一部変更承認を取得し、同年10月には、全人工股関節(AMU001)の医療機器の製造販売承認申請に至りました。「炭素11標識メチオニンによるPET診断」については、平成26年11月に先進医療Bとして承認され、平成27年1月には臨床試験が開始致しました。

シーズ育成の面では医師主導型治験を進めるとともに、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構との対面助言等を多数行うなど、非臨床試験、治験プロトコル、申請データパッケージ等の医薬品、医療機器などの開発のノウハウをより深めることができました。

本シンポジウムでは本年度の活動報告を中心に報告いたします。



座長 / 佐藤 典宏

北海道臨床開発機構 TR統括部長
北海道大学病院臨床研究開発センター 事業統括マネージャー

■探索から臨床研究までシームレスな連携を強化した 組織改編を3大学で実施。機能の改善・改革を図る

杉田でございます。HTRの活動にご理解、ご支援を常に賜りましてありがとうございます。

本日は「平成26年度HTRのシーズ育成の概要」について、短い時間ではございますが、ご報告をさせていただきます。

文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラムは、アカデミア主導のTranslational Research、いわゆる橋渡し研究を知財、非臨床試験、臨床試験、生物統計、薬事の各方面から支援を行い、実用化に向けて開発研究を加速させることを目的として、「文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム」という事業のもと、研究の支援を進めております。本拠点、北海道臨床開発機構(通称:HTR)は現在、機構長は北海道大学総長の山口佳三として、北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学で構成されています。第二期プログラムが平成24年4月1月から開始し、5年間の事業期間のうち3年目が終了しようとするところです。現在、橋渡し研究ネットワークプログラムの実施機関は、オール北海道先進医学・医療拠点形成(北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学)のほかに東北大学、東京大学、慶應義塾大学、名古屋大学、京都大学、大阪大学、岡山大学、九州大学と全国9拠点あります。慶應義塾大学と岡山大学は平成26年10月1日から新たな拠点として加わりました。

HTRの組織図は3大学のTR拠点を中心に構成されており、機構長の北海道大学総長、副機構長、TR統括部長、TR統括副部長のもと、拠点連携推進室、TR企画管理部、臨床試験管理部、ネットワーク管理部の4つの部(部門)が中心となってシーズの支援を進めています。その他、各大学の事務局、病院、北海道の関係機関から支援をいただいて活動しています。

HTRは3大学のTRセンターで構成されておりますので、各大学におけるTRセンターについて、組織体制をご説明いたします。

北海道大学は平成26年9月末まで北海道大学探索医療教育研究センターと北海道大学病院高度先進医療支援センターが病院内に設置されていましたが、近年、臨床試験のシーズが多くなり、効率よく、探索から臨床研究まで研究支援を進めるため、発展的にこの2つの組織を統合し、平成26年10月1日に「北海道大学病院臨床研究開発センター」を設置いたしました。センター長は北海道大学病院長で、事業統括マネージャーのもと、10部門が活動しています。また、大学内でも研究戦略室、産学連携本部、各部局、未来創薬・医療イノベーション、創薬科学研究教育センター(化合物ライブラリー)等と連携し、なおかつ札幌医科大学、旭川医科大学と連携を密にとるという形になっております。

札幌医科大学も平成26年10月1日付で組織を改編いたしました。従来まではトランスレーショナルリサーチセンターと札幌医科大学附属病院治験センターがありましたが、探索から臨床研究までシームレスに研究を支援できる体制を目指し、「札幌医科大学臨床研究推進本部」として、1つの本部に統合しました。

旭川医科大学も新たに平成27年1月14日から学長、病院長を中心に「臨床研究支援センター」を設置いたしました。7つの部門があり、現在TRを統括している教育研究推進センターと連携し、探索から臨床研究までシームレスな連携を強化するという形で、進められています。

このようにHTRを形成している3大学は、シーズの増加、それからシーズのB~C、臨床試験に近づくものが多くなるに連れて、発展的に機能を改善・改革しています。

■非臨床試験を重点的にコンサルテーション業務など 医薬品や医療機器の実用化に向けた手厚い支援

私たちが行っている研究者への支援は、基礎研究、前臨床開発、臨床開発、実用化の4つに分かれます。なかでも私たちが一番重点を置いているTranslational Researchは、非臨床試験、治験外臨床試験、治験です。現在、大学からは、製造承認申請ができませんので、一旦企業にライセンスアウトをして、企業から医薬品や医療機器の薬事承認を行い、保険医療化に進めていくということをしております。ライセンスアウト後の企業の申請に関しても、私たちの支援の枠を広げて、基本的には非臨床試験、治験外臨床試験、治験まで自分たちの視野として支援できるような体制を整えたいと考え、実際そのように支援を進めております。

シーズ研究の品質向上に向けた各種のサポートについてご説明いたします。まず、非臨床試験ですが、これは探索研究から臨床に移行するまでの間の動物や細胞を用いた試験です。主にプロジェクトマネジメント、非臨床試験の充足性の評価、試験物の品質確保、知的財産情報の管理、PMDA薬事戦略相談の支援等があります。この段階は非常に重要な発展性が隠れているため、非臨床試験について重点的に支援しています。

臨床試験の支援について、まずコンサルテーション業務についてお話をいたします。臨床試験の計画の支援、医師主導治験のためのGCP教育、生物統計相談、場合によっては再生医療・細胞治療などに関わる場合もあるので、CPCの活用についてもコンサルテーション業務の中に含めて、研究者の支援を行っています。それから臨床試験の実務支援です。これは、登録事務局の業務、安全情報管理の業務、データマネジメントの業務、統計解析の業務を私どもが研究者の臨床試験に関して支援をする内

容です。

そのほか、HTRにはネットワークを使って臨床研究を支援するシステムがごございます。いわゆる「HTRネット」です。これは大学等の研究者や製薬企業等から依頼された臨床研究や治験における施設選定、打診・ご紹介などを行っているもので、製薬企業等から研究依頼があります。依頼内容に対してHTRネットを活用し、医療機関の情報等、参加の可否を含めて調整を行い、医療機関の紹介等を行うというものです。現在、平成27年1月1日の時点でHTRネットの道内登録医療機関数は371院ございます。このような支援体制で研究者の臨床試験の支援を行っております。

先ほど、現時点では大学から薬事申請はできないということを申し上げましたが、それゆえ出口戦略として企業を紹介する支援は重要なものとなっております。研究のスピードアップ、資金獲得の相談、企業とのマッチングについても、シーズの進捗に見合った形・状況で進めております。特に薬事関連の支援は、PMDAとの申込、調整、会議出席等を担当しております。安全性試験に関しても、プロトコルについて相談を受けています。また、治験薬についても相談、サポートを通じ、研究のスピードアップを図りたいと思っています。医薬品、医療機器、体外診断薬、再生医療等について、開発を進めただけの企業の探索・調査をし、研究者とともにどの企業に協力を求めればよいかということについても相談しながら進めているところ

です。続きまして、シーズの支援と実績について概略をお話いたします。これ以後は、シーズにつきまして便宜上、シーズA、B、Cというアルファベットで呼ばさせていただきます。シーズAは非常に基礎の段階で、対象としては関連特許出願を目指す基礎研究を指しております。シーズBは関連特許が出願済みであって、その他非臨床POC、要するに非臨床で目論んだとおりの薬効・効果が得られるかということの研究します。シーズCは、非臨床では薬剤・薬物としては十分効果を示す、ではヒトではどうなのかという部分の研究します。シーズA、B、Cのカテゴリーはこのように研究の段階で分けております。補助額についてですが、シーズAは原則1年間で、最大500万円の資金を配分します。シーズB、シーズCは文部科学省の審査を経て、シーズBは最大5000万円、シーズCは最大8000万円の研究費が文部科学省から交付されるというシステムになっております。

■平成26年度は49件のシーズを支援 国際展開も視野に入れた活動も実施

平成26年度の支援シーズA～C、それぞれの件数を見ますと、シーズAは19件、シーズBは16件、シーズCは14件あり、平成26年度のHTRの支援シーズの総計は49件です。医薬品、医療機器、細胞・組織、診断技術のなかで一番多いのは、医薬品の17件で、シーズA～Cを通してございました。細胞・組織は、件数こそは少ないですが、それぞれ非常に大きなインパクトを持ったシーズであるかと思えます。

シーズA～Cに分類した中で、有望なシーズをシーズB、Cから選択し、文部科学省へ補助金申請を行います。文部科学省の審査を経て採択さ

れると補助金が得られるというものです。本年度、HTR支援シーズの中ではシーズBが5件、シーズCが7件の計12件が採択され研究を進めているところです。

文部科学省から、シーズの国際展開も視野に入れるように言われております。北海道大学の白土博樹先生のシーズである「動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得」のFDAの販売認可取得に向けた支援を行いました。平成26年3月には、Pre-Submission MeetingをFDAで行いまして、その後、FDAからの助言を踏まえて販売認可取得に必要な非臨床試験の抽出計画書等の作成を支援しております。先日も行われましたが、開発企業、北海道大学間で3か月に一度、テレビ会議等で進捗を確認し、着実にFDAの販売認可取得を目指しています。

シーズの開発実績の一覧ですが、治験届が受理された・提出された医師主導治験、治験届が受理された・提出された企業主導治験、企業ヘライセンスアウトされた試験薬・機器、先進医療として承認された試験薬・機器、製造または販売を承認(認証)申請した試験薬・機器、製造または販売を承認(認証)された試験薬・機器、保険医療化された試験薬・機器、上記以外で商品化された試験薬・機器というカテゴリーに分けております。第一期の開発実績はスライドのとおりです。第二期では第一期で終了しなかった研究にて第二期で目標に到達したもの、および第二期から支援を開始した研究について目標に到達したものをカウントしております。第二期におきましては、治験届が受理された医師主導治験が3件、先進医療として承認された試験薬・機器が1件、製造または販売を承認(認証)申請した試験薬・機器が1件、製造または販売を承認(認証)された試験薬・機器が1件、保険医療化された試験薬・機器が1件となっております(平成27年1月1日現在)。

そのほか今年度の実績として、「炭素11標識メチオニンによるPET診断」が、平成26年11月17日に先進医療の承認を受け、目標に到達いたしました。それから製造または販売の承認申請では「早期薬事承認取得に向けたゆるむ事のない新規人工股関節医師主導治験の加速化」で開発された人工股関節は平成26年9月30日に販売の承認申請をいたしました。さらに、「動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得」は平成26年8月14日に製造または販売の承認を受け目標に到達することができました。

すでに商品化されているものがいくつかあります。金マーカの刺入キット、金マーカ、内視鏡手術ナビゲーター、人工手関節、エキノコックス症のイムノクロマト迅速キット、動体追跡陽子線治療装置、人工股関節、SOF線量計です。

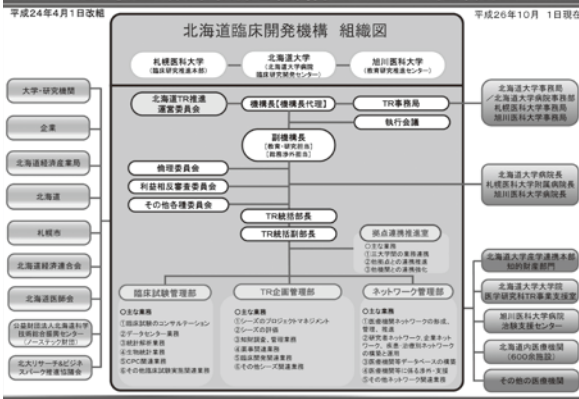
平成26年度は、以上のような活動を続けてまいりました。次年度以降に向けましては、橋渡し研究事業の自立化に向けた一層の取り組み、それからシーズの支援の強化、臨床試験等の管理・実施支援、HTRネット事業の拡張および治験推進基盤の構築ならびに教育活動ということを念頭に今後も進めていきたいと思っております。以上でございます。ご清聴ありがとうございました。

「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」

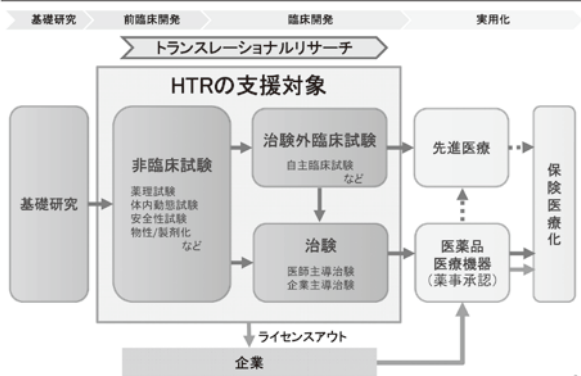
アカデミア主導のTranslational Research(橋渡し研究)を、知財、非臨床試験、臨床試験、生物統計、薬事等の各方面から支援し、実用化に向けて開発研究を加速させる。

- 実施事業名 / 文部科学省 「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」
- 課題名 / 「オール北海道先進医学・医療拠点形成」
- 代表機関 / 北海道臨床開発機構 (HTR)
- 機構長: 山口 佳三 (北海道大学総長)
- 構成機関 / 北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学
- 実施期間 / 平成24年4月1日～平成29年3月31日

北海道臨床開発機構 (HTR) 組織図



医薬品/医療機器の実用化に至る道すじ



シーズ支援制度

各シーズ研究を進捗により3段階に分け、パッケージとして文科省へ補助金申請いたします。

| 区分 | シーズA | シーズB | シーズC |
|-------------|---|--|---|
| 対象 | 関連特許出願を目指す基礎研究課題 | 関連特許出願済みである以下の研究課題・非臨床POC取得及び治験履提出を目指す医薬品及び医療機器の研究課題 (目安として3年以内に目標への到達を目指す研究課題) | 関連特許出願及び非臨床POC取得済であり、健康人又は患者を対象とし、臨床POC取得を目指す研究課題 (目安として3年以内に目標への到達を目指す研究課題) |
| 補助額 (1課題当り) | 文科省よりHTRを通じて研究室に対し、原則1年間、1課題当たり最大500万円の研究費を配分 | 文部科学省は、1課題当たり年間最大5000万円の研究費を拠出に交付し、拠出から実施機関へ必要な研究費を配分(原則1年間) | 文部科学省は、1課題当たり年間最大8000万円の研究費を拠出に交付し、拠出から実施機関へ必要な研究費を配分(原則1年間) |
| 審査 | HTRIにて審査 | HTRを通じ文科省にて審査 | HTRを通じ文科省にて審査 |

上記補助金の中から、HTRの年間支援内容に応じた対価をいただきます。

平成26年度支援シーズ試験物の分類

| 区分 | 医薬品 | 医療機器 | 細胞・組織 | 診断技術 | 合計 |
|----|-----|------|-------|------|-----|
| A | 10件 | 2件 | 1件 | 6件 | 19件 |
| B | 6件 | 5件 | 1件 | 4件 | 16件 |
| C | 1件 | 7件 | 3件 | 3件 | 14件 |
| 合計 | 17件 | 14件 | 5件 | 13件 | 49件 |

シーズ開発実績一覧

平成27年1月1日現在

| シーズ開発実績の種類 | 第I期実績 | 第I期追跡 | 第II期実績 |
|--------------------------|-------|-------|--------|
| 治験届が受理された/提出された医師主導治験 | 2件 | 1件 | 3件 |
| 治験届が受理された/提出された企業主導治験 | 0件 | 0件 | 0件 |
| 企業へライセンスアウトされた試験薬/機器 | 4件 | 1件 | 0件 |
| 先進医療として承認された試験薬/機器 | 0件 | 0件 | 1件 |
| 製造または販売を承認(認証)申請した試験薬/機器 | 2件 | 1件 | 1件 |
| 製造または販売を承認(認証)された試験薬/機器 | 1件 | 2件 | 1件 |
| 保険医療化された試験薬/機器 | 0件 | 2件 | 1件 |
| 上記以外で商品化された試験薬/機器 | 0件 | 1件 | 0件 |

シーズ開発の実績(1)

金マーカー刺入キット

放射線治療にあたりの一歩

内視鏡手術ナビゲーター

人工手関節

エキノコックス症イムノクロナム迅速キット

シーズ開発の実績(2)

動物追跡電子線治療装置

人工股関節

SOF線量計

カップ スリップ

シーズ研究の進捗報告

羊膜由来間葉系幹細胞を用いた再生医療 —肝硬変、重症クローン病、急性GVHD への応用—

坂本 直哉

北海道大学大学院医学研究科
内科学講座消化器内科学分野 教授

■略歴■

1987年東京医科歯科大学医学部卒業、1994年米国コネチカット州立大学リサーチフェロー、2001年東京医科歯科大学消化器内科助教、2007年同分子肝炎制御学講座准教授、2012年北海道大学消化器内科教授
専門領域：肝炎ウイルス培養系、ウイルス肝炎診療、肝がんの内科治療



間葉系幹細胞は骨髄や脂肪組織などに存在する多分化能と高い増殖能をもつ細胞であり、新しい再生医療材料として注目されている。また、間葉系幹細胞は免疫調整作用をもち、他人の細胞を移植しても拒絶を受けにくいことが最近明らかとなっている。実際に、移植片対宿主病(GVHD)やクローン病などに対する自己および他家の骨髄や脂肪組織由来の間葉系幹細胞移植の臨床試験が国内外で進められている。

一方我々は、出産時に通常胎盤とともに廃棄される羊膜に着目し、羊膜から間葉系幹細胞を分離・培養する方法を確立した(国際特許出願済)。羊膜由来間葉系幹細胞は骨髄や脂肪由来間葉系幹細胞と比べて、1)侵襲なく大量に細胞を得ることができる、2)免疫調整作用が強い、3)若い細胞である、といった特長がある。また、種々の疾患動物モデルを用いてヒト羊膜由来間葉系幹細胞移植の効果を検討し、肝硬変モデル、炎症性腸疾患モデルおよびGVHDモデルなどに対して、抗炎症効果によりそれらの病態を改善することを明らかにし、動物実験における有効性と安全性を確認してきた。

これらの基礎的研究を基に、肝硬変、クローン病およびGVHDといった難治性の炎症性疾患に対する羊膜由来間葉系幹細胞を用いたfirst-in-humanの臨床試験を実施し、安全性と有効性を確認するための準備を現在すすめている。



座長 / 佐藤 典宏

北海道臨床開発機構 TR統括部長
北海道大学病院臨床研究開発センター 事業統括マネージャー

■卵膜の胎児側を構成する羊膜由来の間葉系幹細胞を用いた肝硬変、クローン病、急性GVHDの治療法を研究

北海道大学消化器内科では、北海道臨床開発機構のご支援のもと、シーズBとして肝硬変に対する非臨床POCの獲得と、シーズCといたしまして急性GVHDの臨床POCの獲得ということと取り組んでおります。その進捗状況を紹介させていただきます。

間葉系幹細胞(MSC)は、骨髄をはじめ、脂肪、臍帯血等の多くの組織に含まれる、接着系間質細胞で、骨、脂肪、軟骨などへの多分化能と自己複製能を持っている幹細胞であります。また、骨髄中に含まれている幹細胞の量は非常に少ないため、通常、骨髄液を採取した後に培養し、増やしてから使用しております。

この間葉系幹細胞ですが、本来の目的細胞への分化、またアポトーシス抑制、増殖因子の産生などのほかに、最近では、免疫修飾作用というのが注目されており、細胞治療のイムノモジュレーターとしての可能性について、解析が行われております。例えばMSCは抗原提示の重要な細胞であります樹状細胞の成熟・活性化を強力に抑制、NK細胞の活性化もシャットダウンします。さらに、リンパ球の成熟などもそれぞれ抑制します。このように多彩なところでの免疫調整が知られております。

このMSCであります、骨髄中のMSCは非常に少ないのですが、実は出産後に廃棄される胎児付属物、特に卵膜の中の胎児側の羊膜から非常に大量の、しかも活性の高いMSCが採れることが知られております。さらに骨髄MSCにはMHC class IIを発現していないため、免疫原性が非常に低いこと、MSC自体にT細胞活性化抑制能があることから、同種(個体間)移植のソースとしての可能性に注目して、研究を進めてまいりました。

従来はMSCを骨髄から採取するわけですが、少なからずドナーの侵襲性が伴います。また、非常に少ないものを培養して増やして使うということで、その活性や機能が若干落ちてしまうという不利なところがあったわけですが、本研究では大量に存在する羊膜のMSCを使うことで、バンキングして使うことができ、ロット品質管理ができる、培養するステップが少ないことから、その活性または効果が高いという利点がございます。

このMSCを使いまして3つの疾患に対して、治療の可能性の検討を進めてまいりました。第一に炎症性腸疾患です。日本では潰瘍性大腸炎、クローン病がここ数十年で激増しておりまして、現在国内には30万人の患者さんがいて、まだまだ増加傾向である

と言われております。この炎症性腸疾患ですが、近年、多くの治療法が開発され大きく病気の経過が変わりましたが、全員に効果があるわけではありません。また、慢性的疾患ですので、途中で薬剤耐性、薬剤抵抗性になる可能性が高く、結果的に手術、または多臓器病変でQOLが大きく損なわれることとなります。従って、新規治療法が開発が強く望まれている疾患の一つでもあります。

ラットの実験腸炎に対して、ヒトの羊膜由来のMSCを投与した結果を示します。腸炎により体重が減るのですが、羊膜MSCを投与することによって、体重の減少が有意に抑制されたほか、さらに疾患の活動性も低下する結果となりました。また、炎症性サイトカインである腸管TNF- α の発現も有意に抑制されているということで、確かに効果があると判断し、臨床POCの獲得に取り組んでいるところであります。

第二の疾患の肝硬変ですが、これはいろいろな原因で起こります。全国に約25万人の患者さんがいますが、治療可能な原因によるもののほか、治療できないものもあり、根本的な治療は肝移植しかないという患者さんもいらっしゃいます。そこで、肝硬変の線維化を積極的に改善する治療が強く望まれているわけです。

これはラットの四塩化炭素(CCl₄)投与による肝硬変モデルに対して、羊膜由来のMSCを投与した効果を示したものです。コラーゲン線維の増生が著明に改善していることがわかります。線維化は、肝細胞内にある星細胞の活性化によって起こるわけですが、その数も、肝臓内のクッパー細胞とともに有意に抑制されており、抗炎症性効果によって肝硬変が改善するということが実験モデルによって示されております。

第三の疾患としてはGVHD(移植片対宿主病)でありますけれども、ラットのGVHDモデルに対してヒトの羊膜由来(胎児側のMSC)と、絨毛膜由来(母体側のMSC)のそれぞれを使って効果を検討しましたところ、両者ともにT細胞の活性化抑制能はありますが、その効果は胎児側の羊膜由来MSCのほうがはるかに強いということが確認されております。

**■HTRの支援のもと、MSCの製造体制も整備
平成28年度からの臨床試験開始に向けて準備中**

現在、北海道大学病院では細胞プロセッシングセンター(CPC)を立ち上げ、MSCの製造と品質管理を行っております。北海道臨床開発機構の支援のもと、国立循環器病研究センターと先端医療振興財団のMSCの開発技術を移転しまして、閉鎖系によってMSCの製造、品質チェックをした後に、GVHDないし肝硬変、IBDに対するヒトの臨床試験の準備を進めております。また、関連した原材料供給、検査委託などで関連バイオ企業の技術支援を受けて行っております。



現在、シーズCでありますGVHDに対する今年度の進捗状況ではありますが、MSCの安全性の管理、その他は終了いたしました。また、治験実施といたしまして、PMDAの事前面談・対面助言を進めております。平成27年度にはヒトのPhase I 試験が始まる予定です。

シーズBであります肝硬変に関しては、製造法の決定、質保証ではシーズCで行って、主に品質は保たれているということで、今回は動物実験モデルを使用した効果の確認と作用機構を先ほど報告させていただきました。こちらも今、臨床試験に向けて準備中でありまして、平成28年度の臨床試験開始に向けて、平成27年度は準備を進めていくという予定であります。

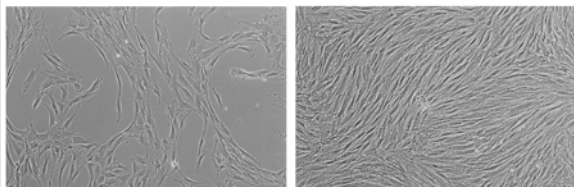
このようなMSC治療が実際に臨床に拡大されることの効果は非常に大きいものであります。慢性疾患に対する治療オプションが増えることによって、合併症管理による医療費が抑制されます。また、結果的に疾患の治療による侵襲性が低下するということも期待できます。現在の治療対象患者数で見ますと、GVHDは約500例ですが、肝硬変は年間4万2000例が新規に発症し、国内症例数は約25万人であります。全世界的には数十倍の規模がありますし、さらに免疫調整作用のエビデンスが得られて自己免疫性疾患などに拡大されることによって、MSC治療の波及効果は非常に大きいものと期待しております。

本研究は北海道大学病院の各部門と、国立循環器病セン

ター、先端医療振興財団、兵庫医科大学の研究組織で行いました。この場をお借りしまして関係各所にお礼を申し上げます。以上であります。ご清聴ありがとうございました。

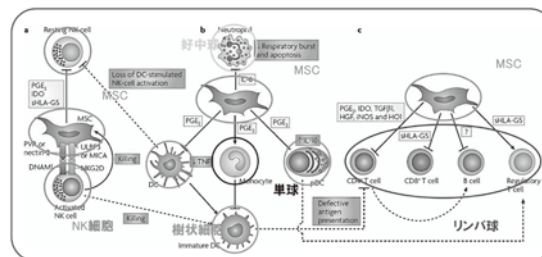
間葉系幹細胞 (mesenchymal stem (stromal) cells)

- 骨髄, 脂肪, 臍帯血, 歯髄など多くの組織に含まれる接着系間質細胞
- 骨, 脂肪, 軟骨などへの多分化能をもつ
- 骨髄細胞中, MSCは約1/10万と頻度は少ないが, 増殖能が高く, 培養により大量の細胞を得ることが可能



北海道大学

MSCによる免疫細胞抑制

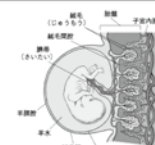


Nat Rev Immunol 2008;8:726-36

北海道大学

胎児付属物

出産後に廃棄される胎児付属物にもMSCが豊富に存在し, 非侵襲的かつ大量に細胞を得ることが可能



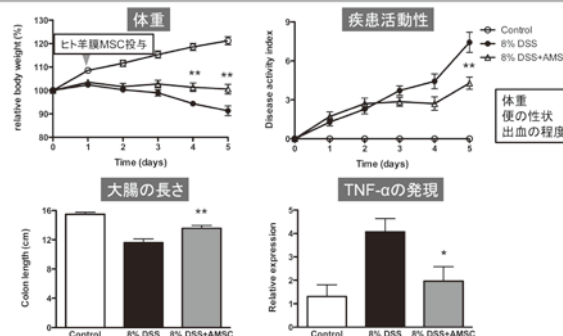
問題点: 拒絶反応により治療効果が減弱する?

- 骨髄MSCはMHC class IIを発現していないため, 免疫原性が低い (J Inflamm 2005;2:8)
- MSCには同種T細胞活性化抑制作用があり, 同種骨髄移植後の移植片対宿主病 (GVHD) の改善を目的としたMSC投与が行われている。

卵膜由来MSCも同種移植において拒絶を受けずに治療効果を示すことが予想される

北海道大学

ラットIBDモデルに対するヒト羊膜MSCの効果



Onishi et al. Cell Transplantation (in press)

北海道大学

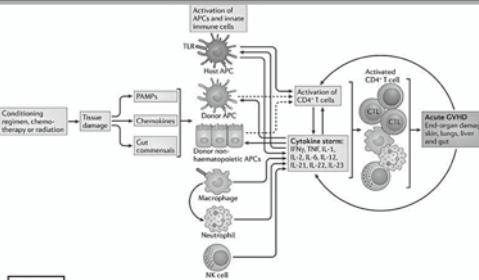
肝硬変



- 国内の患者数は約25万人であり, 非代償期の有効な治療法は肝移植のみ
- 年間約500件の生体肝移植が施行されている
- 生体肝移植はドナー・患者双方の負担が非常に大きい
- 脳死肝移植はドナー不足が深刻である

北海道大学

移植片対宿主病 (GVHD)



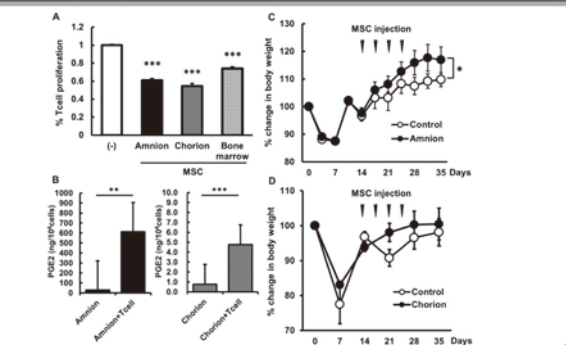
治療法

- ステロイド, シクロスポリン, タクロリムス, 抗ヒトリンパ球免疫グロブリン(ATG)などを組み合わせて用いる

Nat Rev Immunol 2012;12:443-58

北海道大学

GVHDモデルに対する羊膜MSCの効果



Yamahara et al. PLoS One 2014;9:e88319

北海道大学

羊膜間葉系幹細胞の細胞製剤化と治療応用に向けた体制



北海道大学

シーズ研究の進捗報告

脊髄損傷患者に対する 自家培養骨髄間葉系幹細胞の 静脈内投与による細胞療法の検討

山下 敏彦

札幌医科大学医学部 整形外科学講座 教授



■略歴■

1987年札幌医科大学大学院卒業、1988年米国ウェイン州立大学ポスドクトラル・フェロー、1994年市立室蘭総合病院整形外科科長、1996年札幌医科大学医学部整形外科学講座講師、助教授を経て、2002年札幌医科大学医学部整形外科学講座教授、2010年札幌医科大学附属病院副病院長、2014年札幌医科大学附属病院病院長

我々は1990年代初頭より、神経疾患動物モデルに対して各種幹細胞をドナーとした移植実験を繰り返し行ってきた。その中でも、骨髄由来の骨髄間葉系幹細胞(mesenchymal stem cells:MSC)を有用なドナー細胞として注目し、経静脈的に投与することで脊髄損傷や脳梗塞に対して著明な治療効果が認められるという基礎研究結果を多数報告してきた。

これらの研究結果に基づき、2014年1月より、“脊髄損傷患者に対する自己培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与”に関する医師主導治験(第Ⅱ相、非盲検試験、探索的試験)は、改正薬事法、GCP省令に基づいて実施している。適格基準として、頸髄損傷、ASIA重症度スケールA-C群、年齢が20歳～64歳、等を設けている。治験第1例目につき特記する。症例は、高所より転落して受傷し、四肢麻痺を呈した30代男性である。受傷翌日に本学附属病院へ転院され、神経学的、画像診断的に第5頸髄損傷(重症度分類でASIAスケールA)と診断された。本症例は、受傷47日後に治験薬を投与した後、運動・感覚機能が著明に改善し、ASIAスケールCにまで回復した。これまで歩行訓練等を実施できるまでに著明に改善しているが、回復は現在も続いている。このケースでは要介護度5(全介助)の状態から著明な日常生活動作の改善が確認できた。本症例で見られた劇的な経過は、脊髄損傷に対する既存の標準治療では認められず、本治験薬の有する画期的な治療効果を示すものとして期待されている。

本治験で用いる治験薬の製造・品質検査は治験薬GMPに準拠して行っている。本被験薬の品質および安全性については、PMDAと対面助言等で相談しながら、非臨床試験を実施し、またCPC(細胞プロセッシング施設)におけるGMP製造も実地調査を受ける等により確認している。

これら本学で行っている医師主導治験の概要は、本学公式ホームページ上の専用ホームページで公開している。<http://web.sapmed.ac.jp/saisei/>



座長 / 佐藤 典宏

北海道臨床開発機構 TR統括部長
北海道大学病院臨床研究開発センター 事業統括マネージャー

■自身の骨髄間葉系幹細胞を培養し、静脈内投与 脊髄損傷による肢体麻痺の改善に有効な治療法

札幌医科大学整形外科の山下でございます。よろしくお願いいたします。

脊髄損傷累積患者数は、わが国で約10万人と言われており、毎年約5000人の患者さんが発生するとされております。また、医療費、そして社会保障費も莫大なものがかかっていることから、社会的にも問題となっております。

しかしながら現在のところ、脊髄損傷に対する有効な治療がなく、事実上、脊椎に対する手術と、その後のリハビリテーションしかないというのが現状です。神経は一旦損傷すると回復しません。患者さんの中には若年者の方もおり重篤な後遺症が残ったまま、その後の長い人生を過ごすことになるなど、社会的にもおおきな問題です。

そこで、幹細胞移植による神経再生治療の試みが世界中で行われているわけです。本学では神経再生医療学部門の本望教授が1990年代から多くの基礎的研究を行っておりまして、近年では骨髄間葉系の幹細胞を用いた、しかも静脈内投与で有効であるという結果を明らかにしています。

骨髄間葉系幹細胞(MSC)であります。骨髄液中の細胞1000個中1個存在するというものでありまして、神経をはじめ、多くの器官に分化する機能を持っているものです。

本望教授のグループでは、さまざまな脊髄損傷モデルを用いて、非常に多くの基礎的研究をこれまで行っています。その中の1つ、MSCを静脈内投与したラットの研究であります。投与前、脊髄損傷モデルは、後肢がまったく動きませんでしたが、移植28日後、活発に後肢が動いております。

作用メカニズムとしましては、静脈投与をしても病巣に集積するというホーミング効果、そして投与初期の段階では液性因子による神経保護作用、さらに抗炎症作用等が確認できました。そして、1~2週間以降に神経再生効果が発揮されるというようなメカニズムであります。

このような研究をもとに臨床応用すべく北海道臨床開発機構を拠点といたしまして、先端医療振興財団、東京大学のTRセンターの協力を得て、橋渡し研究として進めてきたわけでありまして、PMDAとの対面助言も経まして、昨年より医師主導治験、Phase IIとして開始することができました。

先ほど杉田先生からもご紹介があったように、治験というのは臨床試験のもっともアドバンスな位置にあるものです。第I相、第II相、第III相がありますが、現在、本望先生の脳梗塞に対する治験が第III相として行われており、脊髄損傷は第II相の段階です。

脊髄損傷30例を対象とし、期間は3年間で、非盲検・探索的試験を行ってまいります。

概要ですが、まず脊髄損傷患者さんの腸骨から骨髄液を採り、それをCPCにおきまして約2週間かけて1万倍に培養します。そして培養後、約1億個の細胞を40mlの点滴バッグに封入し細胞製剤を製造します。そしてこの細胞製剤を30分から1時間かけて、患者さんの体内に静脈内投与するというものです。

適格基準としては、発症から14日以内であり、脊髄の損傷部位が頸髄で、なおかつ部分損傷であること。そして、重症度はASIA機能障害スケールのA~Cという非常に重度なものに限っております。当初は対象年齢を20~65歳未満として開始しています。

ASIAの機能障害スケールというのは、Aが知覚・運動ともに完全麻痺で、今回我々はA、B、Cという非常に重度なものを対象にしています。

脊髄損傷治験デザインは、発症から14日以内に一次登録をし、その後、腸骨から骨髄液を採り、約2週間培養します。そして、受傷から40日(±14日)目で投与します。ASIAのそれぞれA、B、C、約10例ずつ、30例を目標にしており、治験薬投与後6か月間、経過観察をするというものです。

機能の評価項目としては、ASIAの機能障害尺度(AIS)のほか、ISCSI-92、SCIM-IIIを用いています。

■完全麻痺の患者に細胞移植後、2週目で回復 16週目には寝返り、歩行訓練も可能な状態に

治験開始後の第1例目をご紹介します。34歳の男性でありまして、酩酊状態で柵より頭から落ちて受傷しております。四肢麻痺を呈しており、搬入時のMotor scoreであります。肘関節の屈曲がろうじてできるが、それ以下はまったく動かないという完全麻痺でした。受傷時のMRI画像には、C3/4レベルに信号変化がございまして頸髄損傷と診断(C4 AIS A)。C3の椎体の骨折(Allen分類 DES1)でした。受傷後、47日目の時点でもAIS Aの完全麻痺で、ここで細胞移植を施行いたしました。

Motor scoreの推移ですが、入院して骨髄採取後、培養期間中はむしろ若干低下傾向でしたが、受傷47日目で投与すると、移植から1週間にはASIAのB、そして8週間にはCということで、経時的に改善しています。Sensory scoreに関しましても、図で赤く示されている完全脱出の、まったく感じない部分が、移植後2週で回復してまいりまして、24週には下肢のほうも知覚が出ています。

経過のビデオをご覧いただきたいと思います。まず、移植前日です。肘はかろうじて曲がりますが伸ばすことはできません。手もまったく動かないという状況で、下肢も同様にまったく動きません。移植いたしまして5週後の状況ですが、肘の屈曲・伸展もできるようになってきています。手指の動きも出てきています。日常生活動作もかなり改善してきており、自分で食事もできるようになり、車椅子もこげようになっています。6週目になりますと足趾の動きが出て、太腿の筋肉の収縮も出てきました。下肢の機能がかなり回復しています。16週目になりますと上肢の動きもさらに回復してまいりまして、足関節もかなり強い筋肉の収縮が見取れます。さらに寝返りもできるようになりましたので、体幹筋の回復も出ていると思われれます。さらに特殊な歩行器を使っていますが、歩行訓練まで来ているという状況です。そして現在もリハビリを継続をしているところです。

現在のところ、一次登録症例は4例ですが、現在2例目の細胞培養が終わり、おそらく近日中に患者さんに投与できるという状況です。しかしながら、なかなか症例が増えないという状況があります。理由の1つは頸髄損傷自体の発生数が非常に少ないということ。それから、適格基準が非常に厳しいということもあります。したがって、市内・道内のみならず、道外も含めて、患者さんをいかにリクルートしていくかということが課題です。

道内の救急病院に協力を依頼してきたほか、平成26年10月以降は特に三次救急病院を中心にサイトビジットし、患者リクルートを依頼しているところです。このようにネットワークをさらに拡大し、福井大学ならびに秋田大学など道外からも搬入いただくということになっています。

さらに、適格基準に関しましては、PMDAと再度面談・助言を受けまして、開始当初、対象年齢を20歳から65歳未満としておりましたが、上限を70歳未満に変更しています。

また、除外基準も若干変更しています。さらに、非常に障壁になっております自賠責保険、労災保険が治験に組み込めないというものもございましたけれども、労災保険に関しましては治験に組み込める方向で、現在、改善しております。

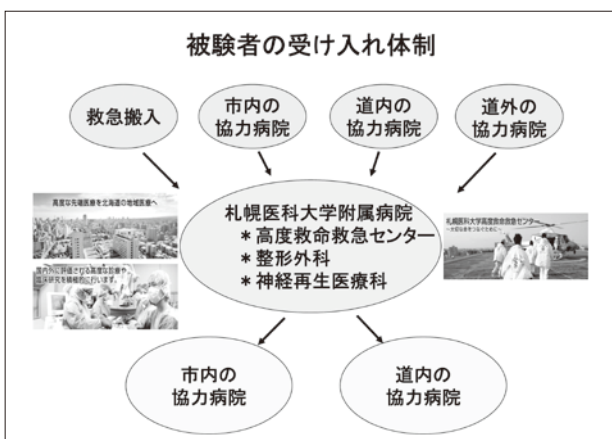
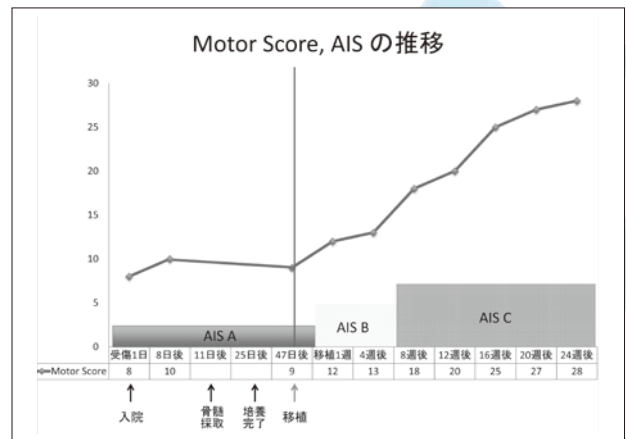
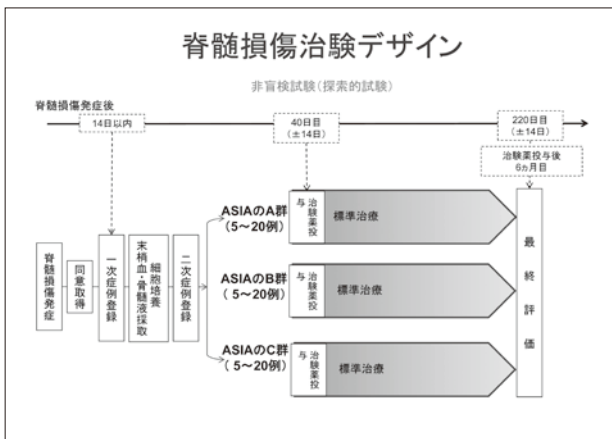
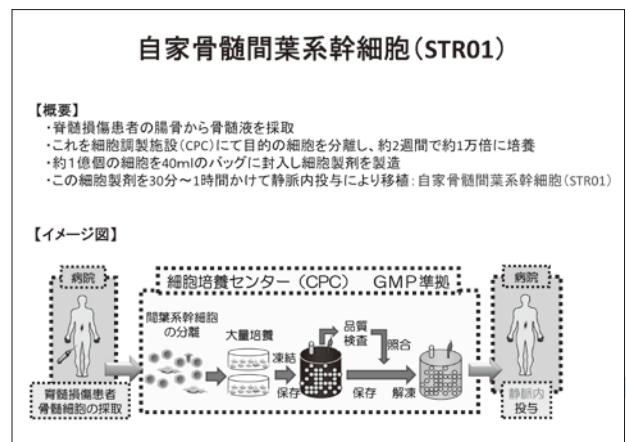
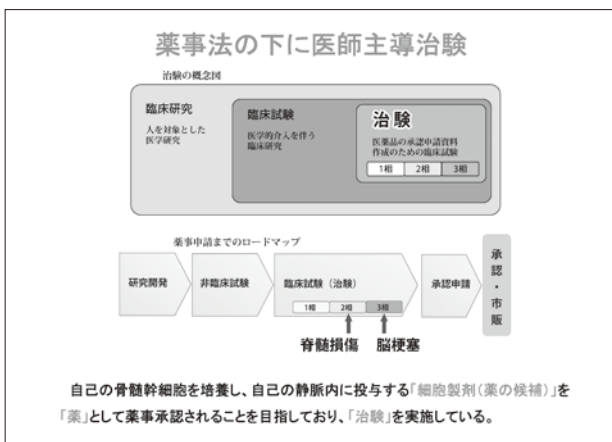
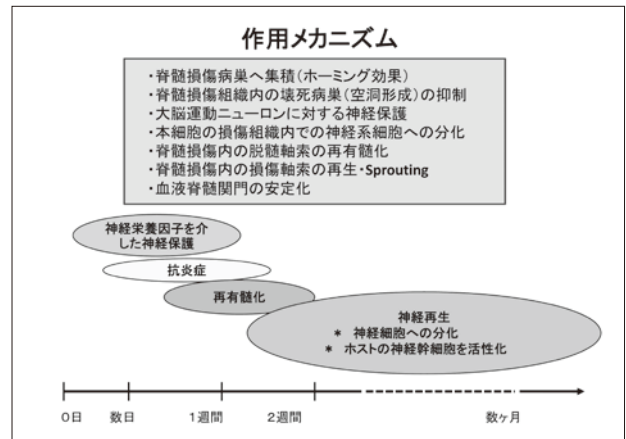
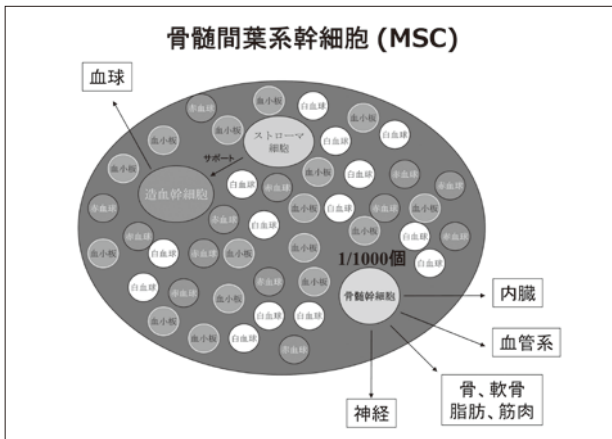
また、各種メディア、あるいは講演を通じた広報活動もしており、札幌医科大学のホームページにも専用ページを作りまして広報活動を進めております。

研究開発意義としては、患者さんに非常に負担の少ない状態で、1回の細胞投与で多くの治療効果が期待できるということ。そして、将来的には慢性期での治療効果も見込めるということです。そして、薬事法下で医薬品としての実用化を目指すというところも特徴で、2014年にはニプロ株式会社と研究契約を結び、治験終了後は製品として製造するという形で進めています。

オーダーメイド型の細胞製剤というところを目指しており、本望教授の脳梗塞に関しましては再生医療用細胞医薬品の事業化として2018年から細胞医薬品の製造と販売を目指しています。これが達成されれば日本初の再生医療分野の細胞医薬品、薬事承認の取得となります。

このような、さまざまな試みで脊髄損傷患者さんの機能回復に貢献できるよう努力を続けているところでございます。以上です。ご清聴ありがとうございました。





シーズ研究の進捗報告

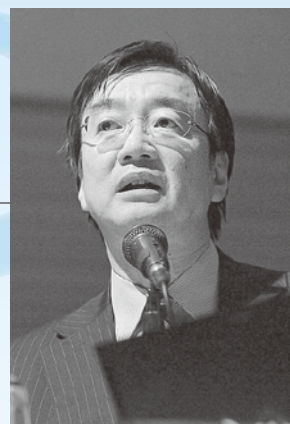
カラー蛍光診断システムの開発と応用

大崎 能伸

旭川医科大学病院 呼吸器センター 教授

■略歴■

1974-1980年旭川医科大学医学部、1980-1984年旭川医科大学医学部大学院、1984-1986年呼吸器内科、国立療養所道北病院、1986-1997年旭川医科大学第一内科助手、1990-1993年Guest Researcher, National Cancer Institute-Navy Medical Oncology Branch, NCI, NIH (Bruce E. Johnson). 1997-2008年旭川医科大学第一内科講師、2008-present旭川医科大学教授・呼吸器センター長、旭川医科大学感染制御部長、2011-present旭川医科大学臨床研修センター長



生体に励起光を照射すると微弱な蛍光を発生する。この自家蛍光は、生体を構成する物質から発生し、蛍光の色調はその物質によって規定される。私たちは、自家蛍光の色調を観察する目的で蛍光内視鏡システムを開発し、臨床応用の可能性を探ってきた。現在は第三世代のシステムを開発している。ここでは、蛍光内視鏡システムを用いた、呼吸器領域での微小病変発見の試みについて報告したい。

蛍光内視鏡システムは高感度のカラー蛍光観察カメラ、励起光用のLED光源、白色光観察用のLED光源から構成される。観察用には、気管支鏡等のファイバースコープ、胸腔鏡、腹腔鏡、膀胱鏡などの光学視管を用いることができる。

自家蛍光観察による早期がんの発見の研究では、肺がんハイリスク患者を対象にした臨床研究を行った。その結果、蛍光内視鏡システムでは気管支の早期がんの発見率が有意に高まることが示された。自家蛍光観察では、正常気管支壁の緑色自家蛍光の現弱と同時に、がん病変部での異常蛍光が観察できる。

蛍光内視鏡システムでは、様々な色調の蛍光を観察することができ、病変部に集積したポルフィリン誘導体から発生する赤色蛍光を観察することができる。この特徴を利用して、PDT時に見落とし病変がないかをスクリーニングすることができる。私たちは、PDT症例に蛍光内視鏡システムを用いたPDDを併用して、レーザー照射法に変更を加えたり、異常蛍光を発生する部位にがん病変がないか確認し、高度異形性を示す部位を治療部位に加えるようにしている。

悪性腫瘍の手術時に、視認が困難な微小腫瘍病変(dry small pleural dissemination)は早期再発の一因になると思われる。我々は蛍光内視鏡システムと5-アミノレブリン酸(5-ALA)を利用する診断法を試みている。麻酔導入3-4時間前に5-ALA(15-20mg/kg)を内服させる。手術時にLED光源から胸腔鏡を通じて励起光を照射し、胸腔鏡に接続した蛍光内視鏡システムで目的病変を観察した。原発性肺がん15例、転移性肺腫瘍6例(腎がん1例、大腸がん2例、乳がん2例、子宮がん1例)、胸膜腫瘍2例で本手技を行った。肺がんP2症例、転移性肺腫瘍、悪性胸膜中皮腫のほぼ全例で、鮮明な赤色の蛍光が観察された。しかし、原発性肺がんの場合、胸膜浸潤がない例(P0症例)は赤色蛍光観察が困難であった。胸膜表面の微小病変発見における5-ALAを用いた光線力学的診断の有用性が期待される。



座長 / 佐藤 典宏

北海道臨床開発機構 TR統括部長
北海道大学病院臨床研究開発センター 事業統括マネージャー

■ 生体を構成する物質の内容をカラーによって 識別することができる、蛍光診断システムを開発

旭川医科大学の大崎です。私は、カラー蛍光診断システムの開発を行っています。平成26年度、シーズBに採択されましたので、その内容について報告させていただきます。

プロジェクトの概要についてですが、ヒトの臓器に青い励起光を照射して、青い光を完全にカットすると、主な正常の臓器は緑色の蛍光を発生します。それを内視鏡を用いて観察する、蛍光内視鏡を作ろうということで、以前から取り組んでいるものです。蛍光カラーで観察する利点は、生体を構成する物質の内容に応じてカラーの色が異なってくること、そのカラーを見ることができるということです。そして、将来、蛍光診断物質が出てきたときに、その蛍光診断物質を使った生体の診断を内視鏡を使ってできるというところを目指しています。

蛍光の原理は、正常の気管支にExcitation light(励起光)を当てると、正常の気管支からは強い緑色の蛍光を発生してまいります。蛍光診断は大きく2つに分かれまして、1つは自家蛍光診断(Auto-Fluorescence Bronchoscopy[この場合は気管支鏡なのでBronchoscopy])、もう1つは蛍光診断装置を用いたPhoto dynamic diagnosisの2種類がございます。Auto-Fluorescence Bronchoscopyの場合は正常な気管支から発生する緑の蛍光の減弱と、病変から発生する異常蛍光を観察するシステムです。もう1つのPhoto dynamic diagnosisの場合は病巣に取りこまれる蛍光物質を使って、この蛍光物質から発生する色を観察するというものです。私たちのカラー蛍光診断システムは、自家蛍光診断とPhoto dynamic diagnosisの両方に用いることができるのが大きな特徴です。

現在までに蛍光内視鏡システムについて、複数の企業から報告されています。一番古いのはXillix社のLIFEというシステムです。これに似たシステムがその他、多種開発されています。

その中でも、Olympus社のAFIは白黒CCDを用いた順次照射式のシステムで、我が国で広く普及しています。今後も、このような機器に続き、国産の優れたシステムを作らなければいけないと考えて私たちはこの研究を続けています。

蛍光観察でのさまざまな課題についてですが、励起光を病変に照射して、この励起光をカットするフィルターを入れます。カットするフィルターは内視鏡の先端に入れる場合や、カメラの直前に入れる場合もあります。ここでの問題は励起光源の中身が光学特性などがブラックボックスになっていて、さまざまな励起光が使われているということです。この特性については企業によって明かされないことがあります。カットフィルターの特性もそ

れぞれの機械によって違いますし、機械によって見ている蛍光の内容が変わってくる心配があります。私たちはこれに注目し、カメラの性能を高め、そして通常診断に使われる光学視管などを用いて、その中から蛍光の成分を採ってくる機器を開発しました。カメラの後ろの画像処理技術についても、わが国は世界的に優秀な画像処理技術をもっています。開発資金をかけることによって、よりこれらの性能を高めることは可能です。開発をすすめる上で、コストパフォーマンスに優れた適正な処理技術、目的に応じた特殊な技術を入れることが必要です。このことも念頭に入れ現在も開発を進めているところです。

私たちの研究の第1号機は、浜松トニクス(株)と共同開発をしておりましたPDS-2000という機械です。この中には15cm程度の順次式CCDカメラが入っていて、それを最高感度に上げるととても大きなシステムになりました。開発の2号機では、1号機が大きすぎるということがあり、その性能を普通のカラーCCDに落とせる機器を製作いたしました。これからお話しする臨床研究はこちらの開発2号機を用いて行ったもので、現在はこの機械をもとにして市販機としての3号機を開発し、年度内に開発を終了する予定で進めています。

■ 血液も赤い蛍光カラーで見られるのが特徴 蛍光診断薬の出現により、さらなる可能性も

カラー蛍光診断システムの良さについてもう一度説明させていただきますが、カラー蛍光診断システムは蛍光の色調が見えます。血液は蛍光を発生しないと言われていたのですが、私たちのカラーで見ていると新鮮な血液は赤の蛍光が出てくるということが見えました。血液が赤というのは当たり前だと思われるのですが、蛍光の場合は青の光を当てて青の光をカットしますので、蛍光が出なければ赤い血液も何も見えません。ですが、私たちのシステムで見ると血液は赤い蛍光で見えますので、出血などをしてきたときに、それを早く見つけることができます。また、色調が見える特徴を用いたら、病変の診断が確実にできる可能性があるのではないのでしょうか。先ほど申し上げたとおり、将来、蛍光診断薬が出てきたときにこの蛍光診断薬の局在を生体の情報として見ることもできるのではないかと思います。

カメラを開発することの利点のもう1つは、いい光学視管、内視鏡があれば、それに接続して消化器内視鏡、胸腔鏡や腹腔鏡の使用できるということです。また、世界展開が可能な価格の設定についても努力しています。今まで達成した目標ですが、人体での微弱な蛍光のカラー観察について2000年から開発を行い、高感度カラーカメラの開発についてはほぼ

終了しています。これについては、技術的に大変難しいことがいろいろあり、現在は倉敷紡績(株)と、同社の開発部門でありますフローベ社と共同研究で行っております。解像度の向上も大変大きな問題だったのですが、高画素化、ハイビジョン化、モアレ対策も解決しています。高性能励起光源は、従来、普通の内視鏡のキセノン光源から青のライトを取っていましたが、その効率が非常に良くないということで、現在はLEDの国内トップメーカーと組んでLED光源化をしているところです。第Ⅲ相試験については、第1試作機によって終了していますので、その結果をお示します。薬事の申請は平成26年度内にされる見込みです。

気管支鏡を用いた診断の例をご紹介します。先ほどのシステムを用いて気管支の中を覗いたものですが、蛍光で見ると正常の気管支が緑色の蛍光で見えてまいります。

次に私たちの機械を用いて行った第Ⅲ相試験の結果を説明させていただきます。この結果は2つのメタ解析に使用されておりまして、そのうちの1つを紹介いたします。これは国内外で発表されました蛍光システムの第Ⅲ相試験の結果をまとめたものでございますが、自家蛍光観察ではSensitivity (AFB)が90%。これはホワイトライトと自家蛍光の観察を両方合わせたものです。それに対して普通の白色光(WLB)だけの場合は66%で、約30ポイント感度が上がると報告されています。SpecificityはAFBの場合69%からWLBになると56%に下がりますが、内視鏡を用いた早期病変の確認という目的にはSensitivityの上昇のほうが有意であるというように説明されております。

私たちのカメラは、胸腔鏡や腹腔鏡につなぐこともできます。内視鏡を使った臨床研究も行っておりますが、最近胸腔鏡に接続した胸腔内病変の診断を試みているところです。

また、私たちの胸部外科では、がんの播種性病変の発見に使えないかという検討も行っております。これは通常観察で見ると、正常の胸壁の表面に病変があって、色的には正常病変とあまり境界がはっきりしないのですが、蛍光観察をすると正常部分の緑色に対して異常部分が暗紫色の病変として観察されます。それに対して良性病変の線維性の胸膜肥厚の場合は、異常蛍光が見えません。しかしながら、手術場でこのような微細な部位の診断をするのはストレスが多いということもございまして、現在はこれを一歩進めて、先ほど説明いたしましたPhoto dynamic diagnosisに移行しています。

■ 正常組織との明確な境界線が確認されるほか 可視困難な小結節を色調の違いで見つけられる

現在、旭川医科大学の胸部外科、呼吸器外科で行っている研究を説明させていただきます。手術の4時間前に5-ALAを患者さんに内服していただきます。この5-ALAは病巣部でプロトポルフィリンIXという蛍光物質に置換されます。このプロトポルフィリンIXは630nmの赤い蛍光を出しますので、これを蛍光観察カメラで見て、赤の蛍光を手がかりにして可視困難な小結節を色の違いで診断できないかという試みです。

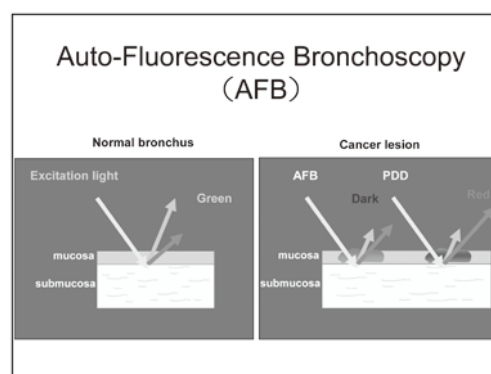
アミノレブリン酸ですが、アミノレブリン酸を経口的に投与いたしますと細胞内に分布していくのですが、細胞内に分布したアミノレブリン酸は最終的にプロトポルフィリンIXになります。正常細胞ではプロトポルフィリンIXに鉄が結合してヘモグロビンに変わりますが、がん細胞ではプロトポルフィリンIXに鉄をくっつける酵素の活性が低いということが知られておりまして、がん細胞にはプロトポルフィリンIXが蓄積していきます。これは非常に強い赤の蛍光を出しますので、赤の蛍光が観察される部位は悪性病変である可能性が高いといえ、そのような理論に基づいたものです。

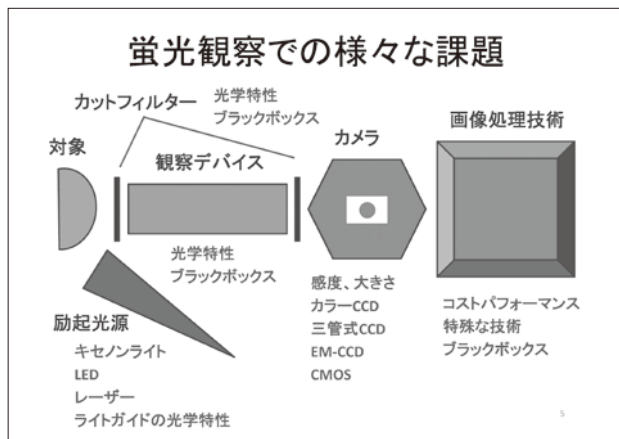
現在蛍光診断の検討を臨床研究として行っています。その中から、腺がんの患者さんの蛍光診断の様子をご覧ください。胸膜に接している病変の画像です。通常の胸腔鏡所見ですと普通の肺の状況で見えてくるのですが、この患者さんに5-ALAを飲んでいただくとプロトポルフィリンIXががんに蓄積し、かなり強く赤い蛍光が見えてきます。そして正常部分は緑色の蛍光に見えます。

胸膜の播種性病変画像では、線維性胸膜肥厚があると播種性病変がわかりづらいのですが、アミノレブリン酸を用いた光学的診断では緑の蛍光を背景にして赤い蛍光で観察されるということがわかります。

現在までの症例の内訳ですが、原発性肺がん15例のうち7例の症例で赤い蛍光が観察されています。その7例の内訳はP1~P2因子、胸膜直下までがんが浸潤しているものが5例、胸膜播種性病変がある場合が2例です。先ほどの画像は胸膜でおさまっている場合と胸膜を突き抜けて胸膜播種になっているものでしたのでP1以上の胸膜病変のある患者さんで赤色蛍光が観察されたということになります。その他の5例はすべてPO例(胸膜浸潤なし)ということでした。転移性肺腫瘍は6例行っているのですが、そのうち5例で観察されまして、非描出の1例は胸膜からの距離があった症例です。胸膜中皮種は非常に希少な悪性腫瘍で、今後の増加が心配されているものですが、これを2例行っており、2例とも赤色の蛍光で病変の部位が観察されています。結論は、5-ALAを用いた胸腔病変の光線力学診断は、微小な胸膜播種や悪性胸膜中皮腫の診断に有効と思われるということです。

現在、蛍光診断システムの市販を目指して、開発を行っており、ハイビジョン化されたCCDの感度が上がり、画素数が増えたため、カメラが大きくなりました。この機器を年度内に薬事申請し、平成27年度は薬事承認を取得した機器で臨床研究を展開していきたいと考えております。以上です。ご清聴ありがとうございました。



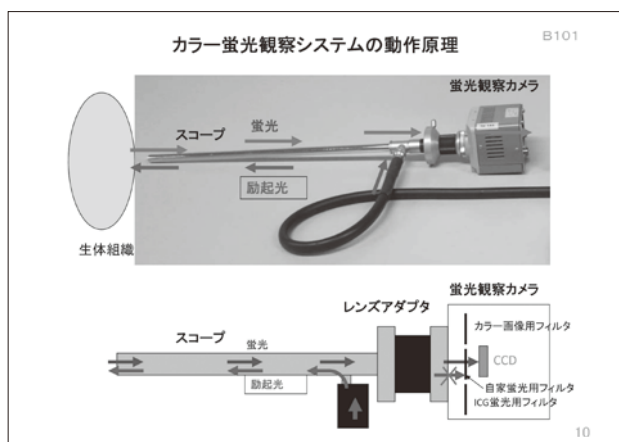


カラー蛍光診断システムの利点と挑戦

B101

- カラー蛍光診断システムの先行技術に対する利点
 - ◎ 蛍光の色調：血液が見える、病変の特徴、蛍光診断薬や抗体
 - ◎ 消化器内視鏡、胸腔鏡や腹腔鏡に使用できる
 - ◎ 世界展開が可能な価格の設定
- 人体での微弱な蛍光のカラー観察 - 2000年から旭川医科大学で開発
 - ☑ 高感度カラーカメラ：冷却CCD、電気的高感度化、ノイズ対策、小型軽量化、励起光カットフィルター（クラボウ、フローベル）
 - ☑ 解像度の向上：高画素化、ハイビジョン化、モアレ対策
 - ☑ 高性能励起光源：LED化励起光源、LED化白色光源（CCS社）
 - ☑ 早期がん病変の発見率が高まる：第1世代試作機による臨床研究の成果
 - 薬事承認と発売

7



本研究の方法と目的

経口摂取にて体内に投与（手術4時間前、5-ALA (15-20mg/Kg) を内服）

手術時、胸腔鏡を挿入し、LED光源より405nm程度の励起光を照射する

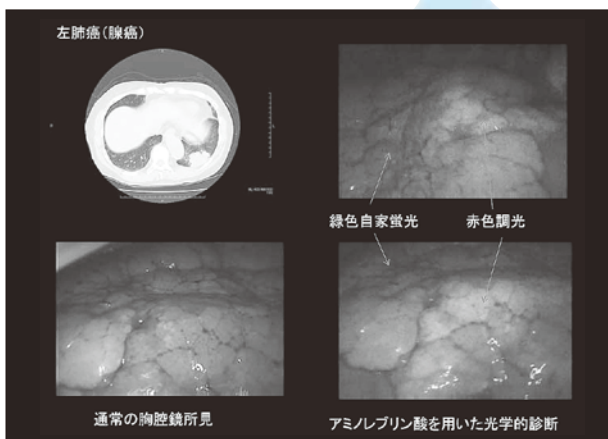
- プロトポルフィリンIX蓄積部位では630nm程度の赤色調の光を呈する。これを蛍光観察カメラで診断する
- 1. 病変部分で赤色～ピンク調の光が増強し、腫瘍部位の存在や正常組織との明確な境界線が確認され、腫瘍の範囲を診断可能にする
- 2. 可視困難な小結節を色調の違いで確認可能にする (small dry disseminationの発見に結びつく)

旭川医科大学倫理委員会承認番号1485

5-ALA (アミノレブリン酸)

5-ALAは、ポルフィリン合成経路の出発物質であり、生体内の天然アミノ酸～ミトコンドリアにおいてGlycineとSuccinyl CoAから合成される内因性のアミノ酸であり、ヘモグロビンの前駆体である。

体外から5ALAが入ると、正常細胞ではヘムに速やかに代謝されるが、癌細胞はPorphobilinogen deaminase (PBGD)の活性が高く、ferrochelatase (FECH)の活性が低いいため、蛍光物質であるプロトポルフィリンIX (PpIX)が選択的に蓄積される。



【結果】診断が可能だった症例

- ・ 原発性肺癌15例の内 7例
P1~P2因子 : 5例
胸膜播種例 : 2例
非描出 5例は、すべてP0例(胸膜浸潤なし)であった。
- ・ 転移性肺腫瘍6例(腎癌1例、大腸癌2例、乳癌2例、子宮癌1例)のうち5例
非描出の1例は、胸膜からの距離があった
- ・ 胸膜中皮腫2例のうち2例
生検例であるが、2例とも明確な画像が得られた。

【結論】

5ALAを用いた胸腔病変の光線光学診断は、微小な胸膜播種や悪性胸膜中皮腫*の診断に有効と思われる。

*悪性中皮腫は肺癌に比べて希少疾患



特別講演1

オールジャパンの創薬支援 — 創薬支援ネットワークの今後の展開

榎林 陽一

独立行政法人 医薬基盤研究所 理事

■略歴■

1979年東京農工大学農学研究科修士課程獣医学専攻修了。農学博士。1979年第一製薬(株)中央研究所入社。その後、Stoke Court Research, Bayerplc. (London) 主席研究員、バイエル薬品(株)アレルギー研究所長、ファイザー(株)探索研究所長、神戸大学連携創造本部教授・同大学院医学研究科教授等を経て、2013年4月より現職。



平成25年5月、医薬基盤研究所に設置された創薬支援戦略室を中心に、医薬基盤研究所、理化学研究所、産業技術総合研究所が緊密に連携して「創薬支援ネットワーク」を構築し、大学等の優れた基礎研究成果を革新的医薬品の創出に繋げるための本格的な創薬支援が始動した。

今年度は、医薬品創出の基盤強化にかかわる政府目標も設定され、その実現に向けて3独法が協力、連携して創薬支援事業の本格稼働に取り組んでいる。

現在までに、260件の創薬シーズについて評価を行い、25件を実用化の可能性が高いシーズとして選定した(平成27年1月現在)。これらのシーズについては、ターゲットバリデーション、HTS、最適化研究、非臨床試験に至るまでの応用研究を中心に、革新的医薬品の創出を目指した「戦略+技術+資金」資金による、これまでにはなかった新しい形の創薬支援を行っている。平成27年度は、創薬支援ネットワークの本部機能を担う創薬支援戦略室が日本医療研究開発機構(AMED)に移管され、オールジャパンの創薬支援は新しいステージを迎える。

本講演では、これまでの創薬支援ネットワークの事業成果を取りまとめて報告するとともに、創薬支援戦略室の中核事業である創薬総合支援事業「創薬ブースター」の平成27年度計画について概説する。



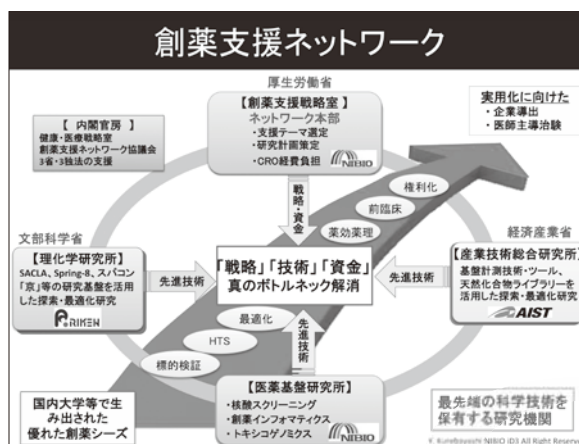
座長 / 吉田 晃敏
旭川医科大学長

創薬支援ネットワーク事業の概要

- **事業開始**
 - ✓ 平成25年5月15日
 - ✓ 創薬支援戦略室@医薬基盤研究所を新設
 - ✓ 「オールジャパンの創薬支援」
- **事業目的**

「大学等の優れた研究成果を革新的医薬品としての実用化に繋げる」

 - ✓ 医薬基盤研、理研、産総研で支援ネットワークを構築
 - ✓ 応用研究から製薬企業への導出等、実用化に向けた切れ目ない支援
- **事業主体**
 - ✓ 創薬支援ネットワーク協議会（議長：内閣官房・健康医療戦略室長）
 - ✓ 厚生労働省、文部科学省、経済産業省による府省連携プロジェクト



創薬支援戦略室

平成27年1月20日現在

- 平成25年5月16日設立@医薬基盤研究所
- Center for Innovative Drug Discovery and Development (iD3)
- 「創薬支援ネットワーク」の本部機能
- 多数の創薬エキスパートを含む31名で構成される日本初の本格的な公的アカデミア創薬支援組織

The organizational chart shows the 'Drug Support Strategy Room' at the top, which oversees three main branches: 'East Japan Hub (Tokyo)', 'West Japan Hub (Osaka)', and 'Drug Support Strategy Course'.

創薬支援ネットワークの活動実績

平成27年1月末時点

シーズ評価と創薬支援

| 達成すべき成果目標 <KPI項目> | 創薬支援ネットワーク 活動実績 | 2015年度まで 達成目標 ^{※1} | 2020年頃まで 達成目標 ^{※2} |
|------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 相談・シーズ評価 ^{※3} | 260件 | 400件 | 1500件 |
| 有望シーズへの創薬支援 | 25件 | 40件 | 200件 |
| 企業への導出 (ライセンスアウト) | 0件 | 1件 | 5件 |

※1、2：「医療分野研究開発推進計画」（平成26年7月22日 健康・医療戦略推進本部決定）
 ※2：「健康・医療戦略」（平成26年7月22日 閣議決定）

創薬支援NW 今後の展開

- I. 有望シーズ発掘に向けた組織連携の深化・拡大**
 - 橋渡し研究加速ネットワーク拠点
 - 臨床研究品質管理確保体制整備病院/国立高度専門医療センター
 - D-SANJ
- II. 創薬支援ネットワークの機能強化**
 - 理研、産総研、医薬基盤研の創薬支援体制強化
 - 創薬支援の効率化に向けた統合創薬インフォマティクスの構築
 - 企業化合物群を集約・統合「オールジャパンの創薬支援ライブラリー」を完成
- III. 創薬に係るファンディングや各省連携プロジェクトとの連携**
 - 日本医療研究開発機構におけるファンディング機能との連携
 - ジャパンキャンサーリサーチ、J-GRID、難病克服等
- IV. 支援成果の円滑な導出**
 - 製薬協等との意見交換を通じた効率的かつ公正な導出スキームの構築



特別講演2

医療分野の新たな研究開発体制について

菱山 豊

内閣官房健康・医療戦略室 次長

■略歴■

1985年東京大学医学部保健学科卒業、同年科学技術庁入庁、2001年1月、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課生命倫理安全対策室長、2007年1月同ライフサイエンス課長等を経て2013年4月同省大臣官房審議官、同年10月内閣官房健康・医療戦略室次長



1. 背景と課題

近年、日本においても先端的な科学技術を活用した新薬の開発に関してアカデミアが貢献していることが多い。最近の抗がん剤を例にとってみても、成人T細胞白血病リンパ腫の治療薬であるポテリジオ、肺がんの分子標的薬であるザーコリ、メラノーマ等の分子標的薬であるトラメチニブ、非小細胞がんやメラノーマ等の治療薬で抗PD1抗体のニボルマブなどは我が国の大学の研究成果が基になっている。新薬開発に大学等のアカデミアが大きく関わるのは世界的な傾向である。

我が国は既に先進国であり、医薬品の開発においても欧米諸国をキャッチアップするのではなく、独創的な基礎研究を進め新たな価値を生み出し続けること、そして、この成果をいかに企業につなぎ、実用化するかは大きな課題だ。

2. 日本医療研究開発機構の役割

日本医療研究開発機構はこうした課題を克服するために本年4月1日に設立される。すなわち、文部科学省、厚生労働省および経済産業省に分かれて縦割りだと批判されていた大学等への医療に関する研究費がこの機構に集約され、公募や研究費の配分等が行われる。また、プログラム・ディレクター(PD)とプログラム・オフィサー(PO)による優れた課題の採択や研究の評価など、基礎から実用化まで研究のマネジメントを強化する。また、同機構は、大学等における臨床研究の体制整備の支援を行うとともに、知的財産権活用の支援を含む産学連携の推進や国際共同研究の推進を行うことになる。同機構の理事長には末松誠 慶應義塾大学医学部長が指名されている。

このような新しい体制によって我が国の医療分野の研究開発を進めるため、平成27年度の政府予算案では、同機構の経費として1,248億円を計上している。三省の連携による9つのプロジェクトをはじめとした研究開発が実施される。加えて、科学技術イノベーション創造推進費500億円のうち35%、175億円が各省連携の9つのプロジェクトの調整費として充当される見込みである。

3. アカデミアと産業界への期待

研究を実施するのはアカデミアである。また、医薬品や医療機器の開発を実際に行うのは企業であり、産業界の積極的な参画が不可欠だ。産業界と大学等のアカデミアが日本医療研究開発機構を活用することにより、革新的創薬や医療機器の開発が実現することになるだろう。



座長 / 島本 和明

札幌医科大学長

■各大学の研究成果に強い感銘を受ける それらの成果を患者へ届けるためにできること

ご紹介いただきました、菱山でございます。島本先生、過分なご紹介どうもありがとうございました。本日は、医療分野の新たな研究開発体制についてお話をさせていただきたいと思っています。

オール北海道先進医学・医療拠点形成がスタートした7年前の第1回のシンポジウムで講演させていただいております。そのときはまだ事業がスタートしたばかりでしたが、今日、研究成果の進捗状況聞き、北海道の3大学が連携し非常に立派な成果が生み出されていると感じました。3つの役所を束ねて1つの法人を作るということを昨年から進めていますが、連携・融合というのは、言葉で表すのは簡単ですが実際にまとめるのはとても大変なことです。3大学の先生方もここに至るまで大変なご苦労があったのであろうと、お話を聞きながら感じておりました。

医学部はそれぞれ教育、研究、診療等を行いながら研究を進められていると思いますが、それらをこなしながら本日発表された成果まで実績をあげるというのは、非常な努力であったのだろうと敬意を表しているところであります。

坂本先生の羊膜MSCのご説明で、どうしてGVHDが出てくるのだろうと思ったのですが、こんなところにもMSCが役に立つというのは驚きましたし、また、事業化された際、羊膜の細胞をどのようにして今後調達するのだろうかと思いました。調達方法などについては企業側の課題なのかも知れませんが、そういった点も含め、企業との連携というのは非常に重要だというふうに感じました。

山下先生の発表にあった、回復過程の様子は非常にインパクトがありました。本望先生のご研究がテレビ番組かニュースで放送されていて、それを拝見したときも驚きましたが、今回の成果も非常に印象的なものでした。受傷後に細胞を採取し、それを培養して治療に活用していく点について特に感銘を受けました。

それから大崎先生の医療機器についてですが、医師の視点でのプレゼンテーションで大変興味深く感じました。一方で医療機器を開発している企業が複数あるため、要素技術などを1つにまとめるというのはとても大変だったのではないかと思います。

本日発表いただいたようなアカデミアからの優れた研究成果を効率よく企業に渡って実用化されて、国民あるいは患者さんに

届ける制度を作るということが、今日の私のプレゼンの結論ですが、では、それをどうしたら可能にできるのか、あるいはどういう課題があるのかといったことから少しご説明をさせていただきたいと思っております。



■国際的に注目される製薬。医療機器分野 日本の科学力を活かして世界に目を向けて

現状と課題ですが、これは論文数と、Top10%の引用をおさえているもの、Top1%ですが、基礎生命科学はこの10年間で論文数は減っているのですが、Topは増えています。つまり、絶対数としては増えているのですが、国際比較をすると残念なことに、相対的には少し減ってきています。全体的に絶対数は増えていても国際的な動向としてはアメリカも相対的に減ってきており、一方、中国、韓国といった新興国が伸びてきているという状況で、基礎科学は強いと言われているのですが、相対的な位置づけとしては落ちてしまっているというのが、現状であります。

一方で製薬産業ですが、先ほど榎林理事からご説明がありましたけれども、製薬や医療機器は、国際的に注目されている産業であって、日本の市場規模は世界の1割くらいだと言っています。企業としては、グローバルに活躍している有望な企業はたくさんありますが、自動車産業のような強さはありません。製薬や医療機器は、簡単にできるものではなく、やはりその国の産業力のみならず、科学力の成果だというふうに思っています。すぐに薬ができるとか、医療機器ができるというわけではなく、いろいろな学問があってこそその産業であり、そういった日本の底力により素晴らしい薬や医療機器ができるのだと思います。そういったところを、榎林理事も戦略産業だとおっしゃっていましたが、まさに先進国として、かつ研究開発型、知識集約型の産業でございまして、それを日本としても大事にしていく必要があるだろうと思います。ただし、こういった企業は、グローバルに活躍しているということで、別にシーズが日本発のものでなくてもいいわけでありまして。逆にいえばアカデミアのほうも、連携する相手は日本企業だけでなく、世界を相手にできるということもあると思います。

■日本のアカデミアがきっかけとなった医薬品 大学と企業の協力関係をもっと強化したい

次に、アカデミア発医薬品の例ということで、抗がん剤や、自己免疫疾患薬について紹介いたします。これらの薬は旧来の低分子化合物を使ったやり方というよりは、最先端の科学を駆使して作られた医薬品であり、わが国の先生方の研究がもとになったものであります。企業を見ても、アクテムラは大阪大学の岸本先生、平野先生の基礎研究の成果を中外製薬が実用化、ポテリジオは上田先生らが長年、科学研究費などで地道に研究し、協和発酵・キリンが開発し、販売しています。間野先生が研究したALK阻害剤については後程お話ししますが、ファイザーがザコーリを開発し、上市しています。その他、京都府立医大の酒井先

生のMekinistという薬は、JTからGSK(Glaxo Smith Kline)に導出されています。本庶先生が発見されたPD-1抗体を活用した抗がん剤のオプジーボは小野薬品から薬事承認取得されたと、テレビニュースでも取り上げられていました。こちらの医薬品はブリistolマイヤーズがアジア以外での世界販売をするということになっているとのことです。このようにして見ると、新しい抗がん剤や自己免疫疾患の薬のもとになっているものの中には、日本の大学による研究が結構あるということで、アカデミア発信の研究をいかに実用化し、システムティックに企業に導出できないかということが今回の日本医療研究開発機構を作ろうというきっかけであります。

ちなみに、ALK阻害剤では間野先生らが血液のがんではなく、固形がんでもこのような融合遺伝子が原因となるということを知り、2007年に報告されたのですが、4年後の2011年に、ファイザーはFDAの承認を得ており、非常に対応が早かったわけですね。なぜ対応が早かったのかというと、もともとこのような物質を保有していたため、非常に早く医薬品が完成し、日本での承認申請を行うことができました。それからノバルティスもセリチニブもアメリカで承認を取得し、中外製薬はアレクチニブを日本で2010年に承認を取得し、非常に短い期間で実績を挙げています。審査を行うPMDAも非常に理解を示しており、かなり早い段階、Phase IIが終わった段階で承認を行うなど、特例的な扱いをしていたというふうに聞いています。

先週、製薬企業の方とお話をした際、アカデミア発医薬品の例に関するこのスライドを見て、日本の企業は日本のアカデミアにあまり関心を持たないということをお願いしたいのかということをお聞きしましたが、そういうわけではありません。ALK阻害剤について特許を調べてみると、アステラスが間野先生を発明者の1人としてALK阻害剤に関する特許を出願していたり、また、山中先生のiPS細胞の特許については京都大学から出ていますが、データベースで確認すると、奈良先端科学技術大学院大学にいたころの特許については大日本住友製薬が出願をしているなど、日本の企業が日本のアカデミアの成果を見てないかといったらそんなことはなく、特許などを追跡していくと企業の協力があるということがわかります。今以上の協力関係ができないかということ、我々は常に考えているところであります。

■5年間で2件の医師主導治験は無謀との声も それを実現したのは研究者の努力と関心と情熱

先ほど保険医療化の話が出ましたが、文部科学省の橋渡し研究加速ネットワークプログラムにおける成果を見ますと、北海道からもすでに3つの研究が保険医療化されています。ほかにも先進医療承認などがあり、治験届は33件出されています(2014年8月11日まで)。

ちなみに、第一期の橋渡し支援推進プログラムの公募要領の中に5年間で2件の医師主導治験という条件が書いてあり、当初はそれを見た方々から、そのようなハードルの高い条件は無謀ではないかと言われたこともありました。大学で医師主導治験を5年間で2件行うのは難しいとご指摘がありましたが第一期終了時点では、目標が達成されていました。この成果は全国の大学のご努力、ご関心、情熱があったからこそだと思います。大学にはたくさんのシーズがありますが、それをいかにして患者さんの役に立てたいと思っていच्छあったのだと思いますが、その支援が少なかったのではないかというふうに思っています。事業支援したお金は、もしかしたら成果を挙げるためには不十分だったかもしれませんが、それ以外の部分、例えば、きっかけづくりや、薬事承認や知財に関する専門家、あるいはクリニカルリサーチコーディネーターが各拠点に集まっていたことで、このような成果が出たのだと思っております。

■医療分野研究開発推進計画によって明確になった 日本の研究開発に関する現状と課題

医療分野研究開発推進計画において指摘された課題についてです。これは2014年7月に公にしたもので、その中に基礎研究と臨床研究、企業と国のそれぞれの問題点を挙げました。基礎研究は、論文の後、それをどのようにして展開するのかというマネジメントが不足しているのではないかとのことです。臨床研究においては、データの管理状況、知財や倫理といった研究支援体制と研究費が不十分ではないかということが言われております。企業についても、1つの製品あたりの研究開発費用が非常に大きくなっている中で、そういった研究開発を背負うだけの規模が小さいのではないかとことが言われておりますし、榊林理事がご指摘されたように、ベンチャー企業がないということも述べられていました。それから国がそれぞれ縦割りで研究支援していたということがあり、これらをどう解決していくのかということが挙げられました。すべてが国の政策でできるわけではありませんが、私どもとしては政策的に、あるいは制度的に何ができるのかということを考えてきたわけでありです。特に企業の規模が小さいことについては、ベンチャー企業を国が作るのは難しいので、その部分

について対応するために、産業界にも協力してもらえよう働きかけていくことが重要ではないかというふうに考えています。



■2014年5月に「健康・医療戦略推進法」が成立 世界最高水準の医療の提供に貢献できる国を目指す

次に、2つの新しい法律と、政策的な戦略と計画についてお話をさせていただきます。健康・医療戦略推進法というのが2014年5月に成立しております。その中では健康・医療戦略推進本部というのを作りました。これは総理を本部長として各閣僚がメンバーに入っており、そこで健康・医療戦略の案を作っています。それから医療分野研究開発推進計画を作り、そして実施します。それから資源配分方針というのがありまして、予算要求の方針を決めます。新しい独法である日本医療研究開発機構の理事長と監事の任命、中期目標の策定にあたって意見を言うということが書いてあります。健康・医療戦略については、研究開発と、新たな産業活動の創出、海外展開、そういったことが書かれています。さらに医療分野の研究開発推進計画は、健康・医療戦略を具体的に研究開発について書き下したものでありまして、基本的な方針や、どのように進めていくのかといったことが書かれています。日本医療研究開発機構はこういった推進計画に基づいて運営をしていくということでありまして、国の政策が強く反映される独立行政法人になります。

■研究成果を実用化につなげる徹底した施策で わが国における新産業の創出や国際展開を狙う

研究開発の全体像であります。まず健康・医療戦略推進本部が総合的な予算要求・配分・調整を行います。これは8月に行われ、毎年9月に予算要求を各省が出しますが、その前に調整をするということでもあります。文部科学省、厚生労働省、経済産業省の予算についてこのように予算要求をしてくださいと調整を行います。それから、がんセンターなどのナショナルセンターや理化学研究所、産業技術総合研究所も、医療関係の研究開発を行っていますので、これらの予算についての調整、それから日本医療研究開発機構の予算について事前の調整をするということになります。調整した内容で要求をし、決定したところでファンディングをしていくということでもあります。

健康・医療戦略の内容についてであります。医療分野の研究開発は後で述べますが、新産業の創出や、あるいは医療の国際展開、そして昨今、課題になっている医療のICT化、そういったことをこの戦略では書かれているわけでもあります。

特に研究開発に関しては推進計画に書かれています。医学研究の新しい展開として、世界的に革新的な家用技術が相次いで開発されるなどが起こった場合、基礎研究や、非臨床、臨床、それから治験、一連の流れの中でも、基礎から臨床に進み現場で利用されて、さらに多数の患者さんで検証して、さらにまた

新しいアンメットメディカルニーズなどを見つけて基礎的な研究をするというリニアモデルではなく、循環型だということです。これは概念であって、循環モデルを示しており、一種のPDCAサイクルのような形で回っていくのではないかと、この医療分野研究開発計画に書かれています。

そして10の基本方針として、基礎研究を実用化につなぐ体制の構築から始まり、人材育成、研究構成の話、それから知財財産のマネジメントへの取組などが挙げられています。

そして、具体的にどのようなことをすべきかということも書かれており、1つは日本医療開発研究機構に期待される機能について書かれています。そのほか、各3省が一体となって9つのプロジェクトを実施していくべきだということが書かれています。

そしてまた、この計画では推進計画達成目標の数値目標が掲げられています。KPI(Key Performance Indicators)は日本最高戦略の1つとして位置づけられておりますので、それぞれの政策でこの医療以外にもKPIを具体的に定めているのですが、この中でも医療分野研究開発推進計画では、医薬品創出として、相談件数や、企業への導出といったことの達成目標が掲げられています。そのほか、医療機器開発、革新的な医療技術創出拠点、再生医療についても達成目標が設定されています。オーダーメイド・ゲノム医療やがんについても書かれています。精神・神経疾患は脳の基礎研究から精神・神経疾患の治療など、そういったところまで含めて研究開発を行います。あるいは新興・再興感染症、それと難病というような形でKPIを定めたというものであります。



■経済的支援だけでなく、マネジメントも強化 大幅なゲノム関係の研究に関する見直しも検討

次に、日本医療研究開発機構についてご説明を申し上げます。予算については本部により総合調整をします。その後各省が、予算を確保します。それを日本医療研究開発機構に集約します。報道もされておりますが、慶應義塾大学医学部長の末松先生が理事長を務めることになっています。

そしてここにPD(プログラムディレクター)や、PO(プログラムオフィサー)に集まっただけで、それに加えて300人規模の職員からなる法人で研究費の配分、それからマネジメントを進めていくという仕組みになっています。

先ほどの医療分野研究開発推進計画の中に、PD、POを活用したマネジメントをする、それからファンディング機能を集約化するということで、資金を出すだけではなく、しっかりとしたマネジメントを行っていくということが盛り込まれています。それから、データの改ざんや、研究の不正が起きないように、それらに対応する部署を設け、防止や環境整備をする、監査機能を高める方法について考えようということもあります。不正をゼロにするというのはなかなか難しいところがありますが、不正が起きないように体制づくり、それから起きた場合の制度づくりを考えないといけないというところであります。臨床研究等の基盤整備ということで、これはまさに今日のシンポジウムの大もとになったものであります。専門人材の配備、バイオバンク等の推進があります。この機構の中でも、バイオバンク・ジャパン、あるいは東北メディカル・メガバンク機構、それからナショナルセンターのバイオバンクネットワークプロジェクトといったものが進められていますが、これはいくつかの大きなバンクや小さなコホートなどが研究を行っています。こういったゲノム関係の研究を大幅に見直すことも今、検討をしているところであります。オバマ大統領がプレジジョン・メディスンというファクトシートを1月30日にホワイトハウスから出しました。その中にはゲノム医療を進めていくことや、それからデータの扱いをどうするのかといったことが書かれていました。「a million or more」と書いてあり、100万人以上のコホートを作るとなっていました。私たちがコホートをどうするのかというのはしっかりと考えていきたいというふうに思っております。

■大学の成果に企業の関心がより集まるように 各機関が密に連携したオープンな関わりが必要

まとめですが、先ほどからもアカデミアと産業界の連携は必要だと申し上げていますが、これは皆さん賛成かと思います。ただ一方で、今日の成果、ここでの成果は非常によいと思うのですが、一般的に聞こえてくる声を少し紹介しますと、日本の企業はどちらかというとNIH(Not Invented Here)症候群になっているのではないかと、日本の大学の成果への関心が薄いのではないかとという声が聞こえてきます。一方で、産業界からは大学は知財に対する意識が低いのではないかとという声も聞こえてきます。ただ、最近では、産業界から大学へ入った方も多く、大学に大変興味深い成果があり、海外の企業が強い関心を示していると言っている方もいらっしゃいます。こういった声をうまくつなげて、結論として、このプロジェクトをうまく活用して、早い時期から企業に関心を持ってもらうようなことをしていくことが重要であると思っています。先日も知財関係のシンポジウムの事前打ち合わせのとき、企業の方々も今やオープンイノベーションが当たり前になっているとおっしゃっていました。オープンイノベーションは非常に多義的で人によってどこからどこまでオープンなのかというのが違っていたりしますが、やはり自社や、あるいは自分の大学、研究室だけではなくて、オープンにできるところはオープンでやっていくことが必要ではないかと思っています。先ほど榊林理事のご紹介にもありましたが、化合物ライブラリーを企業間でも一緒にやってくなど、企業のほうも大変オープンになってきています。かつ、やはり大学への関心も高くなっているのが事実だと思っていますので、それをうまく活用していくことが重要であるだろうというふうに思います。

今回のように3省が協力し一つの法人を作ることによってそれぞれの資源を活用できるようになると思います。研究に関する情報も一つの法人になりますのでシェアしやすくなると思っています。それがうまくつながることによって、良い方向に行けばと思っています。革新的医療技術創出拠点プロジェクトは、厚生労働省、文部科学省で作るものでありますが、これだけではなく、いろいろなプロジェクトが集まって成果が出てきているというところがありますので、そういったことがうまくつながるようにしていくことが、今度の法人の使命ではないかと思っています。

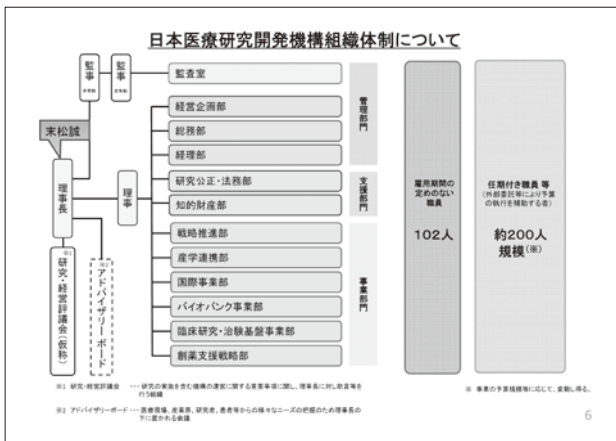
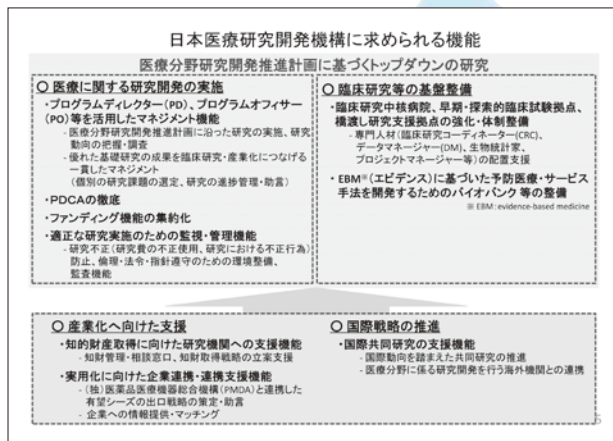
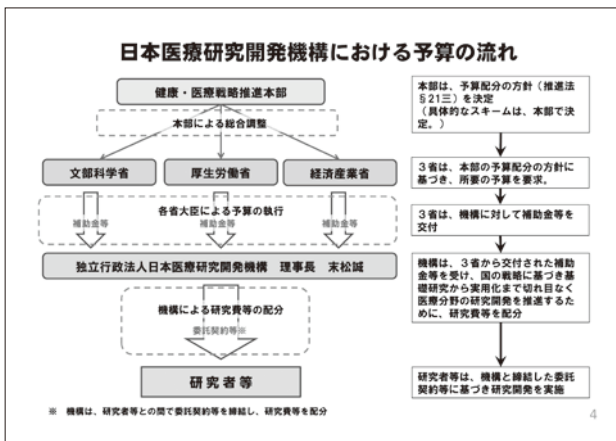
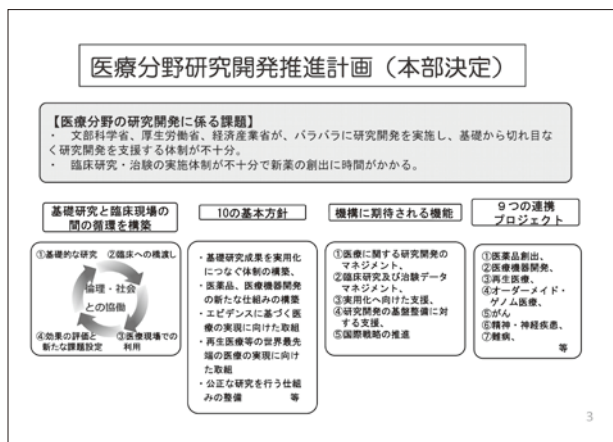
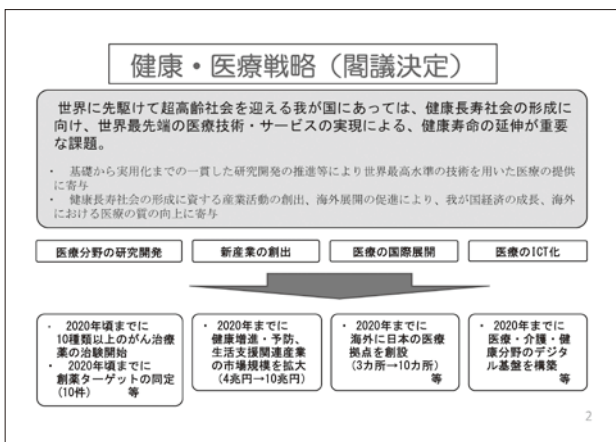
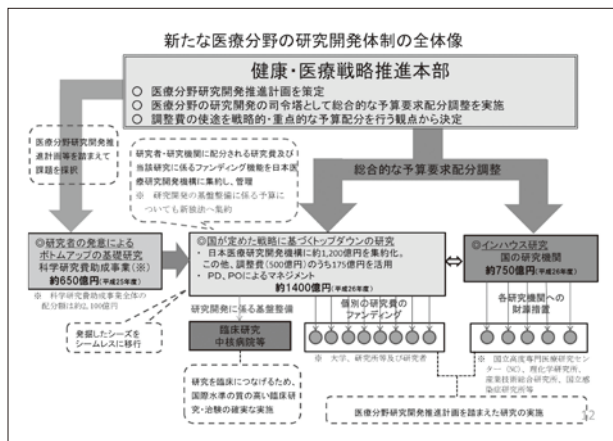
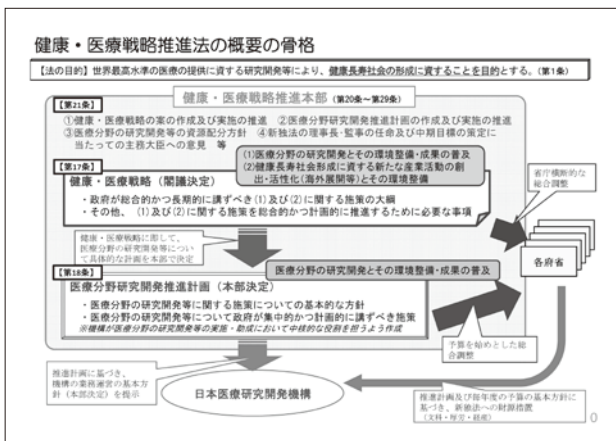
■平成27年度の予算案は、約1,400億円 平成25年度からおおよそ40%増の伸び

予算についてであります。平成27年度の予算案なので、これから予算委員会が開かれますけれども、日本医療研究開発機構には1,248億円ですが、これ以外に調整費として175億

円がここに加わりますので、約1,400億円が平成27年度の経費ということになります。平成26年度に比べると33億円増で、2.7%増というところであります。したがって、平成26年度とそれほど大きくは変わりません。ただ、平成25年度が約1,000億円だったので、平成25年度から26年度は20%増、かつ175億円がありましたので4割近く伸びています。

まとめですが、研究するのはここにいらっしゃる大学の先生方、あるいはナショナルセンターの先生方、研究者でありますし、実際の医療機器や医薬品の開発をし、販売もするというのは産業界の皆さんであります。両者がうまく連携・協力していけるようにするのがこの機構でありまして、おそらく日本医療研究開発機構はそんなに何でもできるというわけではありませんけれども、ぜひアカデミアの皆さんと産業界の皆さんでうまくここを活用していただくということが重要ではないかというふうに考えております。これで私の講演は終わらせていただきます。どうぞご清聴ありがとうございました。





平成27年度 医療分野の研究開発関連予算要求のポイント

健康・医療戦略推進本部の下で各省が連携し、医療分野の研究開発を政府一体で推進。健康・医療戦略^{※1}、医療分野研究開発推進計画^{※2}の実現を図る。

※1:平成26年7月閣議決定 ※2:平成26年7月健康・医療戦略推進本部決定

| | 27年度決定 | 26年度当初 | 対前年度 |
|----------------|----------------------------|----------------------------|-------------|
| 日本医療研究開発機構対象経費 | 1,248億円 (※206, ※174, ※177) | 1,215億円 (※207, ※176, ※169) | 増▲33億円 2.7% |
| インハウス研究機関経費 | 723億円 (※211, ※191, ※194) | 740億円 (※200, ※195, ※195) | ▲16億円 ▲2.2% |

※ 上記経費に加え、内閣府に計上される「科学技術イノベーション創造推進費(500億円)」のうち35% (175億円)を医療分野の研究開発関連の調整費として充当見込み。

相談コーナー



展示コーナー



懇談会



第8回

オール北海道先進医学・
医療拠点形成シンポジウム **報告書**

Hokkaido Organization for Translational Research

発行日 2015(平成27)年3月27日(金)
発行 北海道臨床開発機構
住所 〒060-8648
札幌市北区北14条西5丁目北海道大学病院内
TEL 011-706-6899
FAX 011-706-5025
WEB <http://htr.ctr.hokudai.ac.jp/>