

第 I 部 各TR拠点からの現状報告

# 名古屋大学における TR の取り組みと展望

Recent progress for the translational research projects in Nagoya University

若林 俊彦

Toshihiko Wakabayashi

名古屋大学医学部附属病院遺伝子・再生医療センター

Center for Genetic and Regenerative Medicine, Nagoya University Hospital

## はじめに

名古屋大学は、今年度名古屋大学にトランスレーショナルリサーチを根付かせていただいた、前センター長で脳神経外科の教授であった吉田純先生が定年退官されました。再生医療プロジェクトリーダーの上田実先生はまだご在任ですが、ちょうどセンター長が名古屋大学を退職されたことによって、内部機構を大きく変革致しました。今回はそのことについてお話しし、いまどのような体制で名古屋大学の遺伝子・再生医療センターが稼働しているかということをお話します。

## 1. 遺伝子・再生医療センターの設立

行政の高度先端医療としては、ここに掲げるような七つのプロジェクトが、いま分科会として国家プロジェクトとして進んでいると思われまます。それぞれについて各大学が非常に精力的に高度先進医療の開発に取り組んでおられます。名古屋大学は歴史的に遺伝子医療、細胞医療、再生医療に特化してトランスレーショナルリサーチとして続けていますし、そのほか先端医療プロジェクトについても現在、様々な努力が進んでいます (Table 1)。

名古屋大学の高度先端医療のトランスレーショナルリサーチとしては、前センター長である吉田純先生がDNA / リポソームを用いて純国産での

脳腫瘍に対する遺伝子治療が、2000年4月3日に日本でははじめての脳腫瘍の遺伝子治療として行われました (Table 2)。

そのほか、これはかなり企業化が進んでいますが、上田実先生が培養皮膚を用いて、企業化への実践を進めていて、実用化に向けての努力がされています。あるいは、ここに掲げているような様々なプロジェクトが名古屋大学では現在進行形で進んでいます。

Table 1 高度先端医療

|                     |
|---------------------|
| 臓器移植 (脳死, ドナー)      |
| 生殖医療 (体外受精, 受精卵診断)  |
| 遺伝子診断 (医療情報の保護と利用)  |
| ゲノム医療 (ゲノム創薬)       |
| 遺伝子治療 (遺伝子導入ベクター)   |
| 細胞・再生医療 (幹細胞, 免疫細胞) |
| ロボット医療 (先端医療機器)     |

Table 2 名古屋大学での高度先端医療のTR

|                               |
|-------------------------------|
| 遺伝子, 細胞, 再生療法を中心に             |
| ● DNA / リポソームを用いた癌遺伝子療法       |
| ● RNAiを用いた核酸療法                |
| ● DC細胞を用いた免疫細胞療法              |
| ● 抗原特異的CTLを用いた養子免疫療法          |
| ● 治療的血管新生療法                   |
| ● 培養皮膚, 軟骨, 骨, 角膜, 網膜を用いた再生医療 |
| ● 抗原ペプチド / リポソームを用いた癌ワクチン療法等  |

名古屋大学は本年が建学70年になりますが、愛知県立医科大学からすると138年の歴史があります。名古屋大学では、もちろん医学部も日夜教育、臨床及び研究に邁進していますが、工学部、農学部、理学部の躍進は目覚ましいものがあり、特に特記すべきこととしては、野依良治先生が名古屋大学理学部の教授として現役であったときに、ノーベル化学賞を受賞され、さらに今年度は2名の物理学賞、1名の化学賞が輩出されました (Fig. 1)。

このように名古屋大学は、医学部をバックアップする理学部、工学部、農学部が非常に精力的ですし、名古屋大学単独でも108の関連病院を持っています。おそらく日本でも最大規模の関連病院だと思えますが、東海地区での様々な医療研究について多数の症例が集まるということでは、非常に魅力ある地域です。

このスライドは吉田純先生が実際に脳腫瘍の症例に遺伝子治療をしている現場です (Fig. 2)。このように、遺伝子治療は2000年4月3日から始まりました。そのほか、小児科、血液内科、脳神経外科が中心に実践している細胞療法、あるいは上田実先生等の口腔外科と形成外科、あるいは整形外科が中心になってやっている再生医療、更には循環器や血管外科のメンバーがのご尽力により成

果が認められ、2002年には名古屋大学の中に遺伝子・再生医療センターが創設されたのです。

このセンターのマネジメントをするために、どのような構築をしたらよいかを検討し、最終的には国際標準化機構のISO9001:2000と、医療機器開発で非常に厳しい規制があるISO13485:2003を取得することを決定し、3年あまりの努力でこれを実現しました。

当然、企業化と同じようなマネジメントですから、むしろ私たちはこの遺伝子・再生医療センターのマネジメントに非常に強い足枷をしたこととなります。しかし、こういうことを実施することによって、大学の様な人事異動の激しいところでもマネジメントを非常に強力にし、安全性と有効性を保証することで、これから開発していくトランスレーショナルリサーチの方向性を探ろうと、この取得を実行したわけです。

名古屋大学はこの企画立案と同時期に、中央診療棟を建てており、その際にこのトランスレーショナルリサーチセンターを造るという構想ができましたので、中央診療棟の6階に520平米の大きな部屋をいただき、その中に厚生労働省からいただいた先進医療開発経費で四つの部屋を造ることができました。それぞれが120平米ずつで、産学連携ユニット、遺伝子医療ユニット、細胞医療

### Fig. 1 Nagoya University

Nagoya University has established its mission as the contribution to the happiness of the people through research and education on humanity, society and nature.



**Ryoji Noyori**  
Professor of Nagoya University  
& President of RIKEN  
Nobel Prize in Chemistry (2001)



**Nagoya University Hospital**  
Affiliated Hospital Number : 108  
Number of brain tumor patients : ~ 2000/year  
(Admission)

ユニット、再生医療ユニットが、それぞれ独自に管理されていて、中央での管理体制は企業と同じぐらいのレベルでの管理がなされています。その

中で、細胞療法、再生医療、そして遺伝子医療の様々なプロジェクトが現在、進んでいます (Fig. 3).

Fig. 2 Clinical research & practice

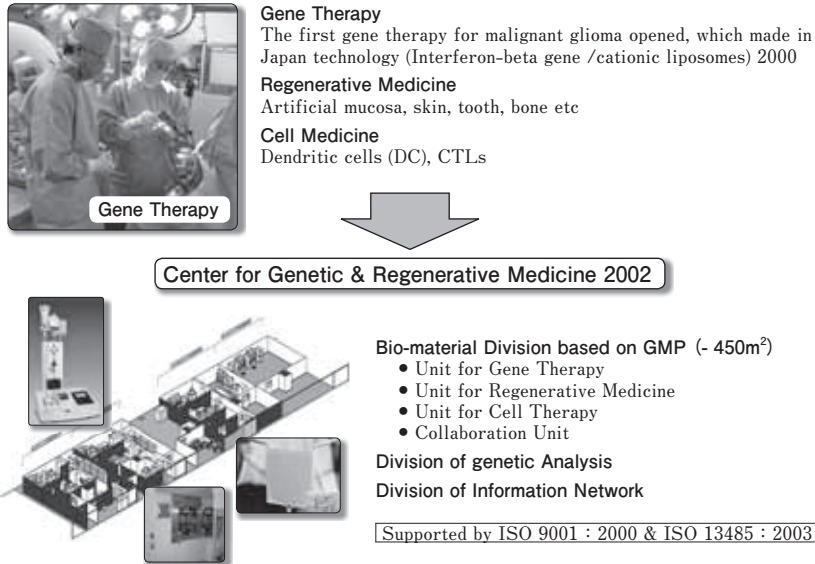


Fig. 3 独創的なトランスレーショナル・リサーチセンター施設

名古屋大学遺伝子・再生医療センターの再整備

**遺伝子包埋リポソーム製剤 (凍結乾燥製剤)**

**マテリアル調製部門**

**造血幹細胞分離装置 CliniMACS**

**大型凍結乾燥機器**

**培養皮膚**

遺伝子・再生医療センターは、文部科学省が認めた5つのトランスレーショナル・リサーチセンター (生命科学の進歩を臨床医療に橋渡し、先端医療を開発する施設) のひとつです。

名古屋大学の遺伝子医療分野では、国の承認の下で、純国産技術を用いた我が国初の遺伝子治療を悪性脳腫瘍患者さんを対象に2000年より開始し、安全性と有効性を確認しました。また、遺伝子治療製剤を他施設に供給し、他の癌腫にも共同で臨床研究を進めています。

再生医療分野では、各種の培養細胞を用い、皮膚、骨、角膜等の組織再生を実施し、最近では歯の再生を目指した臨床研究を進めています。また、ジャパントイッシュエンジニアリングやオステオジェネシスといった民間企業の立ち上げに参画し、産学連携も進めています。

先端医療開発には、「研究開発及び評価」と「臨床研究の実施」の両者が必要で、新中央診療棟には200m<sup>2</sup>の「解析、開発、評価部門」が4階に、500m<sup>2</sup>の「マテリアル調製部門」が6階に新設されました。特に後者は、遺伝子医療ユニット、再生医療ユニット、細胞医療ユニット、そして産学連携ユニットから構成され、これらを国際基準規格ISO9001及びISO13485の管理下に運用を進めています。これらの施設は我が国において極めて独創性の高い先端医療支援システムであり、今後のトランスレーショナル・リサーチへの牽引的役割を担うものと期待されています。

**主なプロジェクト**

- 樹状細胞を用いた癌免疫細胞療法
- 骨髄幹細胞から誘導した培養骨及び培養骨膜移植による骨造成治療
- 治療的血管新生療法 (自己骨髄幹細胞移植療法と遺伝子治療)
- 抗原特異的CTLを用いた養子免疫療法
- サイトカイン又はその遺伝子と骨髄幹細胞の併用による機能修復医療
- 培養自己食道上皮細胞を用いた食道組織再生治療
- 再生網膜色素上皮の移植療法
- 自己脂肪細胞注入による組織再建療法

## 2. 先端医療開発研究推進機構の立ち上げ

名古屋大学の一番の悩みは、臨床研究はたくさんありましたが、そのあと治験に行く橋渡し、治験から実用医療に向かう橋渡しの組織化の部分でした。去年までは遺伝子・再生医療センターがバックアップして、学内にある多くのシーズを臨床研究としてやっていたのですが、臨床研究から治験へ、あるいは治験から実用医療に持ってくるのにどうしたらいいのか。そこを模索していました (Fig. 4)。

今年の4月に吉田純先生が定年退職されたあと、この問題点について討議を繰り返し、まずセンター長を病院長が兼任することになりました。そして、病院の中に先端医療開発研究推進機構を立

ち上げ、その機構本部を立ち上げることによって、橋渡し研究の実践、そしてTRプロジェクトを進めていくために重要な人材育成の大学院のコースを実施。更には、治験から実用医療への実績がある治験センターを臨床研究推進センターと改革し、これを大きくまとめた機構として大学の中に造ろうというプロジェクトが発進しました。

そして、そのために一番重要な人材育成の大学院コースとして、教育プロセスと教育プログラムを1年かけて構築しました。これを強力に推し進めている医学研究科長が来年度から名古屋大学の総長になることが内定しましたので、この教育プログラムがこれから推進されて、名古屋大学全体としてTRに立ち向かっていこうという気運が高まってきています (Fig. 5)。

また、中央診療棟が立ち上がったときに、その

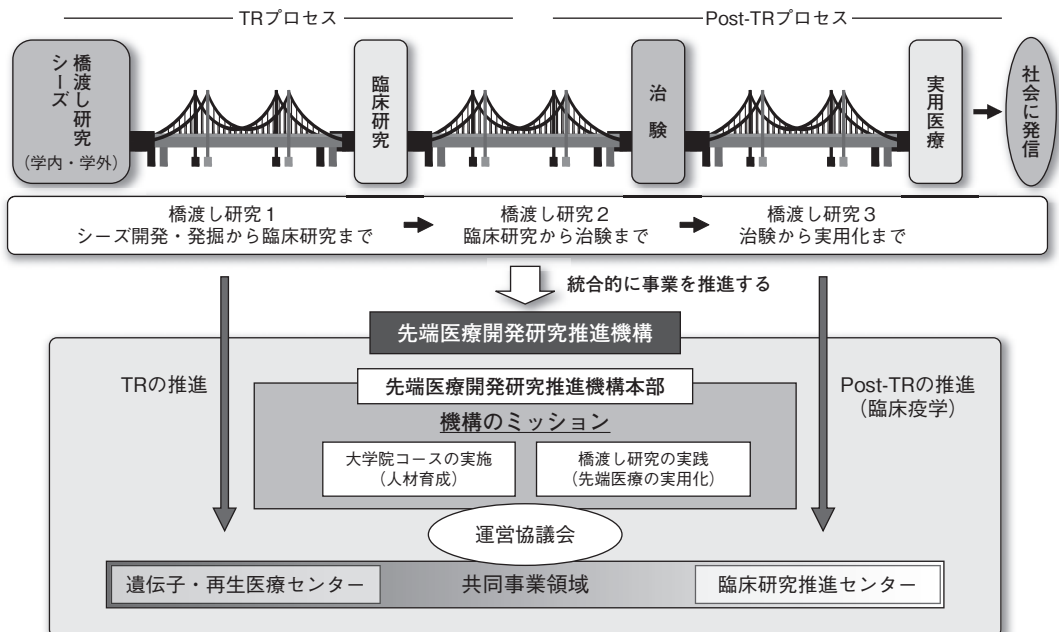
Fig. 4 名古屋大学先端医療開発研究推進機構の位置づけ

シーズの開発・発掘から実用化医療までには以下の3つの橋渡し研究の推進が必要である。

- 橋渡し研究1：シーズ開発・発掘から臨床研究まで
- 橋渡し研究2：臨床研究から治験まで
- 橋渡し研究3：治験から実用化まで

先端医療開発研究推進機構は、

これら3つの橋渡し研究を一貫したプロセスとして捉え、それぞれ人材育成及び橋渡し研究の実践 (OJTを含む) を主に担当し、統合的に先端医療開発研究事業を推進・実践する。



CPCのすぐ下には広い手術室も造られています。例えば、脳神経外科の手術室には、MRI装置が完備され、術中にMRIが撮れ、ナビゲーションシステムを使いながら1mmの誤差範囲内で的確に薬剤を投与するというシステムが構築されています。このシステムは、いま日本では8台が稼働してい

るとなっておりますが、名古屋大学は稼働率としては第2位、国立病院としては第1位の実績を持っています。実際に非常に微細な脳の中の的確な部分に薬剤を注入したり、あるいは的確な部分から組織を取ったりすることで、もうすでに日夜、フル活動しています (Fig. 6)。

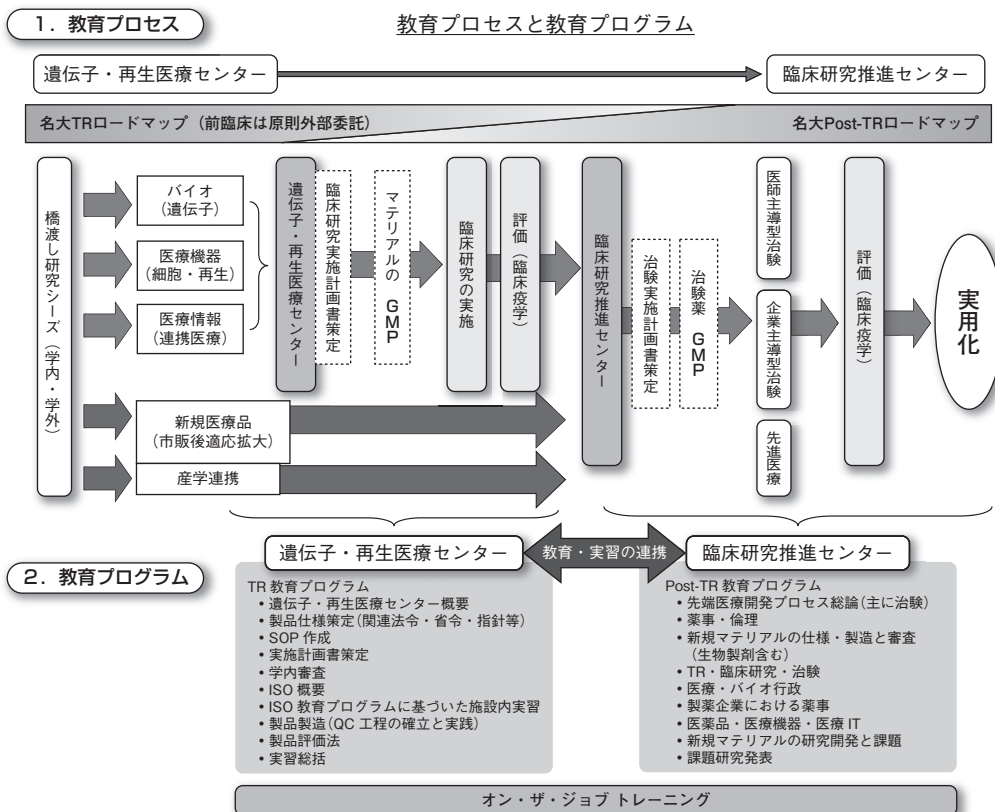
Fig. 6 名大病院脳神経外科手術室



### 3. 脳腫瘍の遺伝子治療と細胞免疫療法

実践の一部をご紹介しますが、脳腫瘍の遺伝子治療は、すでに数年前から名古屋大学の中でこのような遺伝子の製剤を作って、これを実際に患者に投与するという臨床研究を進めています。患者の効果については、亡くなってしまった患者からは献体いただいて、このように実際に様々なIFN-β遺伝子を入れることによるインターフェロンの発現、あるいは腫瘍組織の変化等を解析して、そ

Fig. 5 大学院コース (統合的橋渡し研究推進コース)



の有効性を確認しています。そして、これから遺伝子治療ベクター供給センターとして活躍できるように、準備を整えています (Fig. 7, Table 3)。

脳腫瘍の細胞療法については、昨年も報告しましたが、DCのワクチン療法を実際に行っております。どのようなペプチドを使ったらいいかとい

うことで、実際に cancer-testis antigen を一つの候補として、患者で有効性を確認しながら投与を始めています (Fig. 8)。

まだ臨床研究の段階ですから、これから治験、実用医療にはまだまだ大きな山がありますが、名古屋大学はこのように、一つひとつのプロジェクトに対して学内で解析施設、そして調製施設、またバイオ先端臨床研究審査委員会という審議機関が新しく立ち上がって、それらがそれぞれ第三者機関としてお互いに評価しながら、一つのプロジェクトに対して一つのチームを構築してやっていくというシステムが出来上がりました (Fig. 9)。

**Fig. 7 Operation system for gene therapy**  
— Clinical trial —



**Table 3 IFN-β 遺伝子治療の今後の展開**

- 適応拡大
- 医師主導型臨床治験
- 遺伝子治療用ベクター供給センター
- 新規ベクターの開発
- 細胞療法 (DC療法) との併用
- 産学官連携による実用化医療への展開

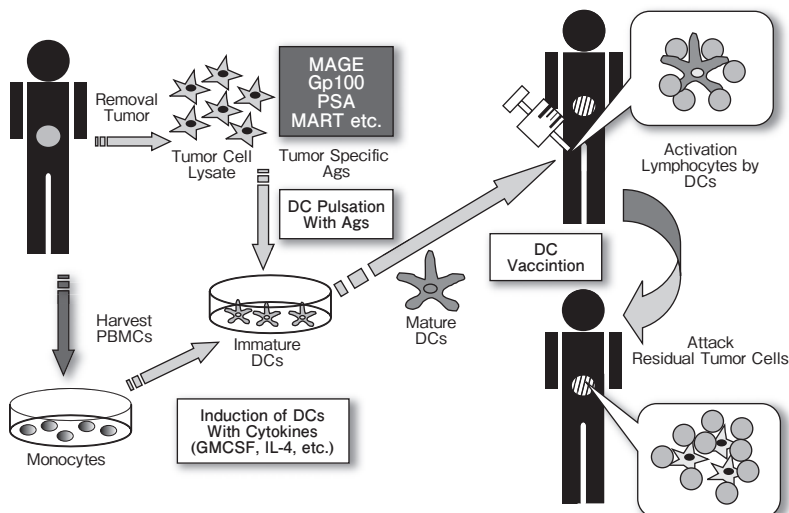
#### 4. 今後の問題点

トランスレーショナルリサーチの問題点としては、ここに掲げているような様々な問題点がありますが、いまバイオ先端臨床研究審査委員会を中心に、安全性、妥当性の確認を的確に評価し、活性化に向けて活動しています (Table 4, 5)。

また、GMPグレードの施設で安全性を保障し、そしてISOで全体の構築、マネジメントをしています (Table 6)。

名古屋大学は、医学部だけではなく、工学部、

**Fig. 8 DCワクチン療法**



理学部、農学部も統合したマネジメントということになると、やはりISO9000シリーズによる名古屋大学全体の品質管理システムが重要であることを、あらためて認識しています (Table 7)。

SOPを作り、たくさんの費用が必要ですが、多くの競争的資金の獲得を目指して、これが何とか通って名古屋大学の大きな進歩になることを期待しています (Table 8, 9, Fig. 10)。

Fig. 9 名古屋大学の遺伝子治療：最小単位の実施・評価体制

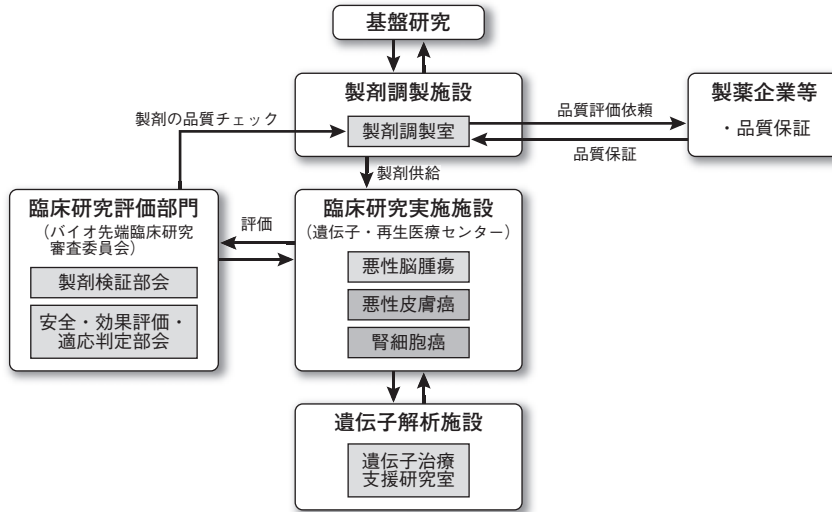


Table 4 先端医療開発のトランスレーショナルリサーチ (TR) 今後の問題点

- (1) 先端医療開発に必要なGCPの遵守
- (2) 先端医薬品開発で求められる3つの要素  
品質保証, 製品安全性, 事故報告
- (3) マテリアルセンターの維持
- (4) Post TR-実用化への展開

Table 5 (1)先端医療開発に必要なGCPの遵守

- 倫理的, 科学的, 社会的妥当性が求められる
- 名古屋大学の先端医療開発では
- 倫理的妥当性 倫理委員会
  - 科学的妥当性 バイオ先端臨床研究審査委員会  
(製剤検証部会, 安全・効果評価・適応判定部会)
  - 社会的妥当性 倫理委員会

Table 6 (2)先端医薬品開発で求められる3つの要素

- 品質保証
  - 品質マネジメント —— ISO (9001,13485)  
(⇒取得に時間と労力がある)
- 製品の安全性
  - 製造施設保証 —— GMPグレードの施設  
(⇒維持運用に莫大な費用がある)
  - 運用マニュアル —— SOP (⇒複雑で作成が困難)  
標準マニュアルの共有
  - 最終生成物の安全性確認 —— 外注 (⇒莫大な費用がある)  
学内での検査, 評価体制
- 事故報告
  - 事故報告体制 —— 審査委員会 (施設内, 国)
  - 賠償, 補償制度の導入 —— ⇒保険会社?

<Q&A>

**座長 (川真田)** 先ほど先生から、いま臨床研究をよくやっていて、今後は企業治験や実用化に向かっていかなければいけないというお話がありました。そのときには当然のことながら学内のシーズをシェイクアップするとともに、企業との連携、あるいは企業のニーズ、あるいは包括的なシステム構築があったほうが、医師主導治験、あ

るいは企業治験に行きやすいと思います。そのへんの構築はいかがでしょうか。

**若林** そのために、ユニットの中の一つに産学連携ユニットというものを作っています。それを実際にどうやって進めたらいいかというのは、いま機構の中で検討しているところですが、いわゆる分子標的診断薬の開発、あるいは医薬品等の開発の取り組みで企業との連携を強めていこうと考えています。

Table 7 品質マネジメント

**組織による管理体制の確立**

- システムとしてQA/QCを考える
- 組織、責任分担、報告ルートの手順の確立と文書化
- QAグループの独立性、任務の明確化と文書化
- 可能な限りラインを製造とQA/QCを分離する
- 適切な教育と研修
- 自己点検
- 完全に独立した監査
- 治験依頼者の責任

↓

ISO9000シリーズ的な品質管理システムの考え方

Table 8 (3)マテリアルセンターの維持

**莫大な管理、運営費**

- 専任の管理者、研究者(技術者)の人件費
- 施設の保守運営経費  
(研究機器、装置(空調、超低温槽等)の電力費等)
- 年間3,000-5,000万円

Table 9 先端医療開発のトランスレーショナルリサーチ(TR) 今後に期待される展開

- 大学発ベンチャーの育成
- 国家戦略としての国からの支援(スーパー特区)
- 産学連携共同開発体制

Fig. 10 臨床用DNA / リボソームの製造

