

第I部 各TR拠点からの現状報告

九州大学におけるTRの現状

Present status of translational research at Kyushu University

中西 洋一

Yoichi Nakanishi

九州大学病院高度先端医療センター

Center for the Integration of Advanced Medicine and Innovative Technology, Kyushu University Hospital

はじめに

九州大学のここ一、二年の取り組みを中心に、体制、実際にどういったものが行われているかということについてご報告させていただきます。

1. 九州大学のTRの現状

体制整備状況としては、これまでに手順書の整備に加えて、データマネージャーを配備してOJTをやっています。リサーチコーディネーターについては、TRの支援をするということで内部ではTRCと呼んで、実際に大学院の講義等も受講して学習してもらっています。実際に行われているトランスレーショナルリサーチについても、TRCの支援の下に実施しています (Table 1)。

Table 1 TR推進のための体制整備状況

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 手順書の整備2. DM (データマネージャー) の配備と教育3. CRCの教育 (TRの支援をするTRCにも)
→リサーチコーディネーター4. 研究専用病床の設置 (一部は遺伝子治療対応も可能な環境を整備)5. iGMPグレードのTR支援施設の設置6. 先進医療適応評価委員会の設置7. 医系における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項・指針の策定及び利益相反マネジメント委員会の業務開始 |
|--|

研究専用病床については、一部は遺伝子治療対応も可能な環境を整備して、使用しています。今年ようやくGMPグレードのTR支援施設を設置することができて、これから活用していきたいと思っています。IRBあるいは倫理委員会等による審査は、入口審査で終わってしまいがちなところがあります。九州大学では、3年前から「先進医療適応評価委員会」を設置して、個別症例についても適格条件をきちんと満たしているのか、社会的、心理的問題はないのかというTRの実施に際しての包括的な問題を、外部委員を含めた委員会で適正に評価した上で実施しています。また、利益相反のマネジメントも非常に重要な問題ですが、すべてのプロトコルが上がってきた時点で、個別にまずこのマネジメントを実施しています。

臨床研究基盤整備についてはやはり教育が非常に重要だと思います。臨床研究の倫理指針の改訂も迫っていますが、新指針では臨床研究に対する教育・研修も実施するべきと定められています。私どものところでは、もう6年目になりますが、臨床研究の認定制度を実施していて、年に4回講習会を受講しています。倫理、生物統計、新GCP、CRC業務、学内の実際の活用についてという内容で、講習後は試験も行っています。もちろん落第者も出ます。加えて年度更新を必須化しており、そのための講習会も年6回程度やっています。現時点でコメディカルを含めて1,200名強にこの認定証を授与しています。これがないことには、すべての臨床研究には参加できないという規

則にしています (Fig. 1).

大学院教育では、文科省から予算をいただいて、臨床研究活性化のための大学院教育改革の一環として、昨年からかなり大幅にカリキュラムを変更しました。具体的には、臨床研究をする上での倫理、あるいは生物統計についての実践的な演習・講義、それから実際のトランスレーショナルリサーチについての講義等を行っています。最近の大学院生は非常に出席率がよくて、8割以上の学生が出席しています。これが人材のベースになると考えられます (Fig. 2).

それに加えて、内視鏡トレーニングセンターに

については、全国から多くの医師が集まっていますが、今後、特にアジアからの留学生も積極的に受け入れ、あるいはこれらの学生の授業料の無料化やテクニカルアシスタント制度の積極活用も行っていきたいと考えています。福岡はアジアが非常に近いものですから、アジアの人たちの人材育成にも努めていこうと思っています (Fig. 3).

これは、冒頭に紹介したGMPグレードの細胞プロセスセンター、遺伝子治療に対応できる研究専用病床ですが今年より病床の稼働を始めたところ (Fig. 4).

Fig. 1 臨床研究基盤整備のための教育制度

九大病院において臨床研究に従事するためには、臨床研究認定医証を持たなくてはならない

臨床研究認定制度

講習会受講 (4回/年)

- 医の倫理
- 生物統計概論
- 新GCPと治験
- CRC業務
- 臨床研究センターガイダンス

試験

年度更新講習会 (6回/年)

平成20年3月現在
1,217名に認定証授与



Fig. 2 臨床研究活性化のための大学院教育改革

Fig. 3 九州大学におけるTRと臨床研究の教育体制の現状と構想

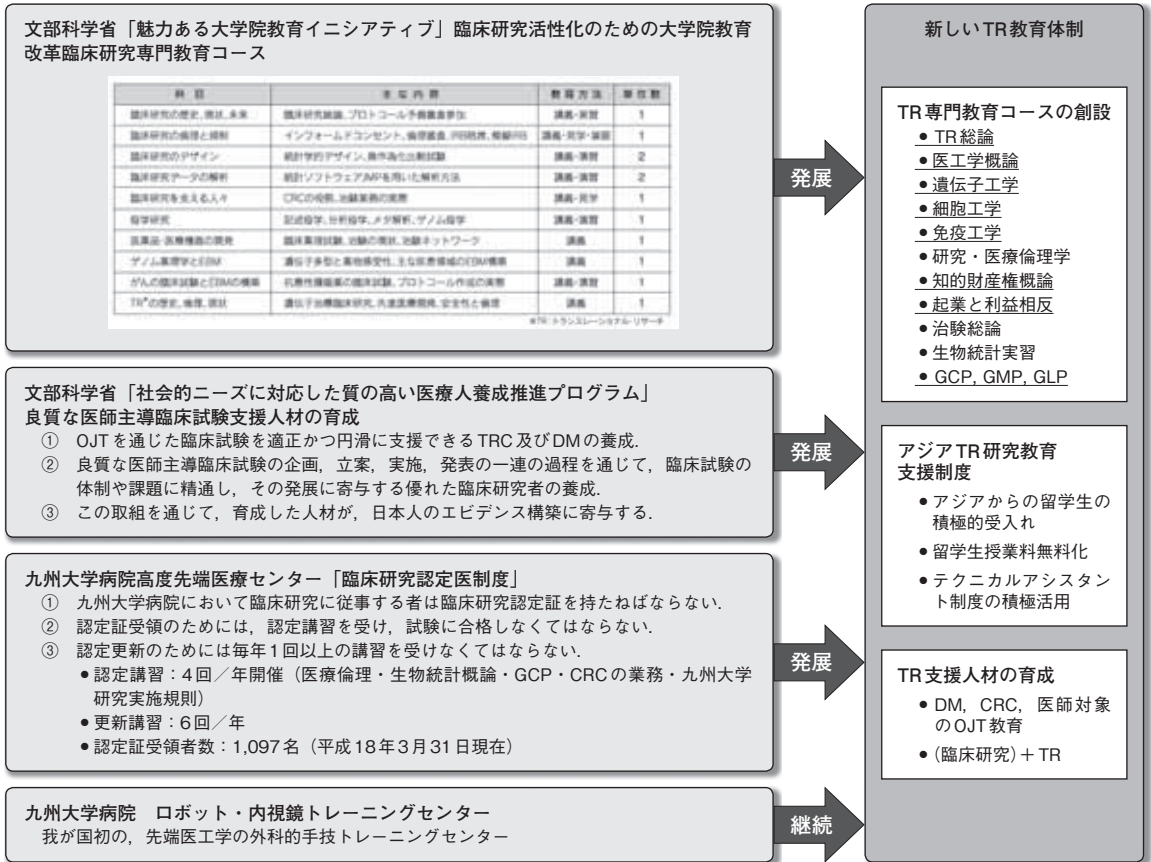
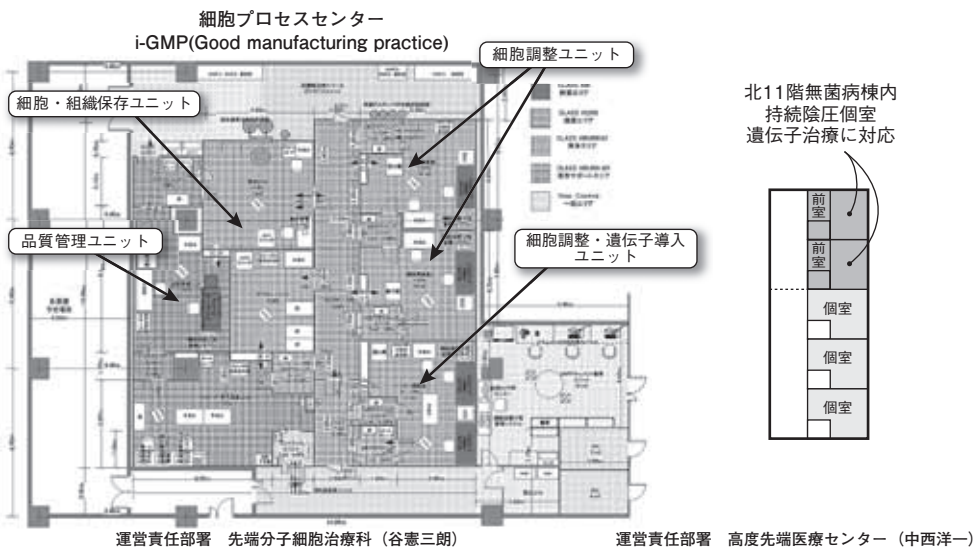


Fig. 4 試験物の製造・保存・管理 高度先端医療専用病床



2. 現行プロジェクト

現在、九州大学では様々なTRプロジェクトが進行中ですが、アンダーラインのものについてごく簡単にご紹介させていただきます (Table 2).

センダイウイルスベクターを使ったプロジェクトです (Fig. 5). これはもうすでに現在進行中のものです。センダイウイルスベクターは、細胞質で遺伝子発現を行うということで、いままでの遺伝子治療のコンセプトとはかなり異なっており、遺伝子治療というよりは非常にすぐれたドラッグデリバリーシステムと言ったほうがいいのかもかもしれません。

Fig. 5に示すようにいろいろな組織に高発現をすることができるウイルスベクターですが、ナショナルのディナベック社が特許クラスターを押さえていますので、わが国でこれについての研究をする上では、知財に関するハードルが高くありません。

重症虚血肢に対するFGF-2の遺伝子を導入する

TRは、すでにステージ3まで進んで、いよいよステージ4、最終段階に近づいたところです。現在までのところでは、遺伝子治療に特化した重篤有害事象は起こっていませんし、一部では非常にプロミッシングなデータも出てきています (Fig. 6).

実際にステージ3以降が、使用効果が期待できる場所ですが、このシーズの国際戦略に関しては、アメリカでは2006年にFDAの事前相談が終了して、NIHのRDACも終わりました。2008年に本申請の予定です (Fig. 7).

中国においては、2008年にSFDAのfirst trackの審査を受けて、2009年から試験開始予定です。提携先は北京医薬集団です。できれば日本でも開始したいということで、現在、企業とのタイアップについて交渉中です。

Fig. 8は固形腫瘍に対する新しい腫瘍特異的なワクチン療法のコンセプトを示したものです。Tregの抑制を含め、いくつかの新しいアイデアを組み込んだプロトコルで、第II相試験が実際に始まっています。現在、レベル2まで進んでいるところです。

Table 2 九州大学における現行プロジェクト

細胞・免疫療法

- 難治性自己免疫疾患に対するCD34陽性自己末梢血幹細胞移植 (第一内科 厚生労働省科研: 原田実根)
- 大腸がん抗原RNF43を用いた養子免疫療法 (先端分子細胞治療科) 厚生労働省科研 谷憲三朗
- 腫瘍特異性に応じた癌抗原ペプチドワクチンによる新規免疫療法 (別府生医研外科) 文部科学省高度先進医療開発経費
- 新規抗原デリバリーシステムによる多価性癌ワクチン (別府生医研外科) がんトランスレーショナルリサーチ事業 森正樹
- 癌幹細胞を標的とした新規癌治療法の開発 (遺伝子細胞療法部) 科学研究費S, 厚生労働省科研 赤司浩一
- 中胚葉性幹細胞ベレットを用いた関節軟骨再生療法 (九大整形外科)

遺伝子治療

- FGFセンダイウイルスベクターを用いた血管新生遺伝子治療臨床研究 (第二外科) 前原喜彦
- 難治性小児固形悪性腫瘍に対する新規ベクターを用いた免疫遺伝子治療の開発に関する研究 (小児外科) 特定領域研究
- 神経栄養因子 (ヒト色素上皮由来因子:hPEDF) 遺伝子搭載 第3世代組換えアフリカミドリサル由来レンチウイルスベクターによる網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究 (眼科) 石橋達朗

医工学分野新規治療法

- 動脈硬化病変 (再狭窄, 不安定プラーク) に対する画期的血管内治療システムの創製 (厚生労働省科研: 江頭健輔)
- 医工・ナノ融合の吸入ナノテクDDSによる重症肺高血圧症に対する画期的次世代治療法 (循環器内科: 江頭健輔)
- SPIO-MRIを用いた胃癌センチネルリンパ節ナビゲーションシステムの開発 (先端医工学診療部 橋爪誠)
- オープンMRIナビゲーションを用いた肝癌局所療法 (先端医工学診療部 橋爪誠)
- Esophyxを用いたGERDに対する内視鏡的噴門形成術の有効性の評価 (先端医工学診療部 橋爪誠)

Fig. 5 SeVの特性：世界初の細胞質発現型ベクター

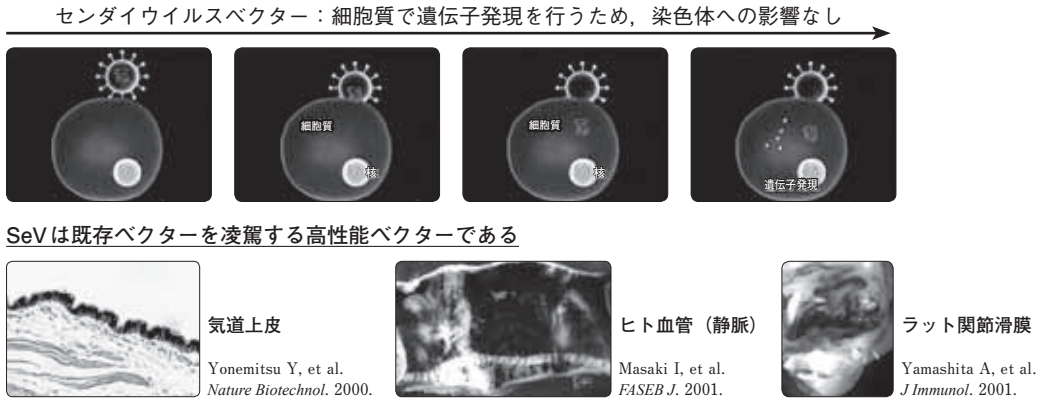


Fig. 6 FGF-2 遺伝子治療

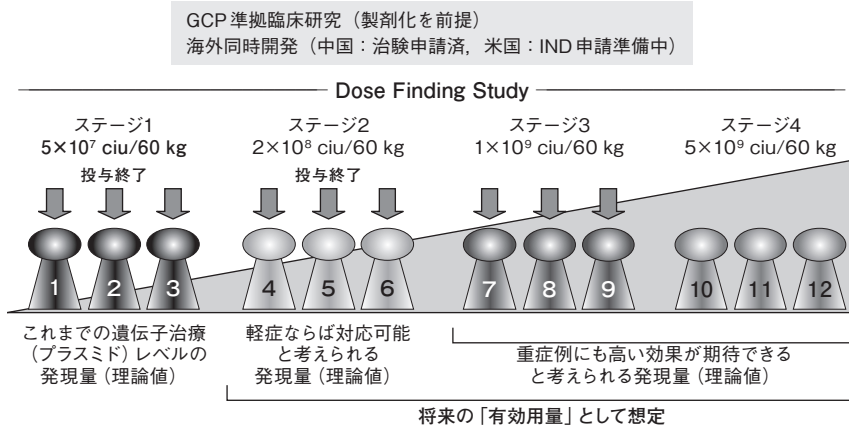
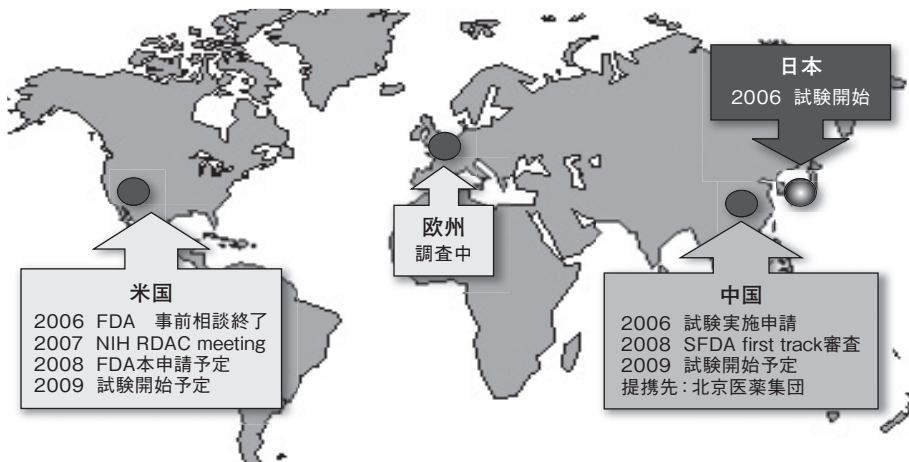


Fig. 7 虚血肢治療製剤の国際戦略



評価についてはまだ何とも言えない段階ですが、実際に病勢が止まったケースもあります。これについてはまた一定の成績が出た時点で報告をしたと思っています (Table 3)。

Fig. 9にお示ししたのは三、四年かけてやってきていますが、膠原病に対するミニ移植です。膠原病に関しては、最近では特に間質性肺炎が致命的なものになっていて、なかなかうまく制御できない

ということがありますが、免疫系を完全に再構築することによって、そういった問題を克服してしまおうというアイデアの下に実施しているものです。

免疫系の再構築ということですが、現在、すでに16例の患者に実施していますが、幸いなことに、多くの患者に有効性が示されました (Table 4)。再燃は1例のみにみられました。また、1例は線

Fig. 8 進行・再発固形腫瘍に対するシクロフォスファミド併用新規腫瘍関連抗原由来エピトープペプチドカクテルを用いた腫瘍特異的強化ワクチン療法第I相臨床試験

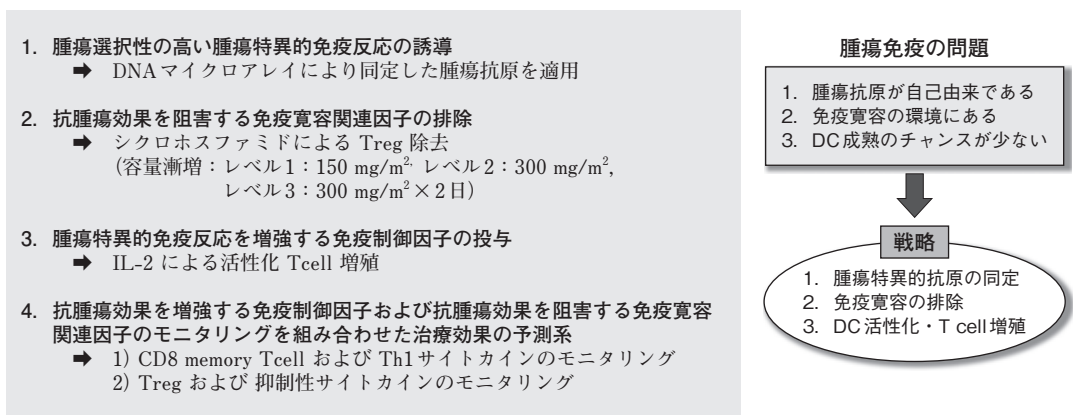


Table 3 投与完遂症例 (2008.9.20.現在)

	年齢 / 性別	病変	前治療	転帰	プロトコール達成度
レベル 1					
KU-2	58 / M	肝内胆管癌 肝転移 (術後再発)	肝門部胆管切除 Gemcitabine	死亡 (消化管出血) 生存期間: 5ヶ月25日 評価: SD	本投与完遂 (IL-2 併用)
KU-4	54 / F	結腸癌 卵巣転移, 腹膜播種, S状結腸浸潤 (術後再発)	右半結腸切除術 右卵巣摘出術 FOLFOX4, FOLFIRI	生存 生存期間: 6ヶ月10日 評価: PD	本投与完遂 (IL-2 なし) 追加投与3コース終了
KU-5	58 / F	直腸癌 (術後局所再発)	Miles 手術 TS-1, 放射線照射 温熱療法, 免疫療法	生存 生存期間: 6ヶ月10日 評価: SD	本投与完遂 (IL-2 併用) 追加投与2コース目施行中
レベル 2					
KU-6	70 / M	肺扁平上皮癌 多発性肝転移 骨転移	放射線照射 CBDCA+TXL	死亡 (肺炎) 生存期間: 4ヶ月10日 評価: PD	本投与完遂 (IL-2 なし)
KU-7	61 / M	直腸癌 左腸骨転移 (術後再発)	低位前方切除術 UFT+UZEL mFOLFOX6, FOLFIRI	生存 生存期間: 4ヶ月 評価: SD	本投与完遂 (IL-2 なし) 追加投与2コース終了
KU-8	65 / M	小細胞肺癌 胸膜播種, 肝右副腎転移 (術後再発)	右下葉切除術 CDDP+VP16 放射線照射	生存 生存期間: 2ヶ月 評価: 未	本投与完遂 (IL-2 併用) 1ヶ月後評価待ち

維症の進行は止まりましたが、すでにかなり肺機能が低下した状態でしたので、残念ながら呼吸不全で亡くなっています。この1人をなくしたということを引きかけとして、その後、進行した間質性肺炎の方ではなくて、比較的軽症の方を対象に実施しています。

ウイルス組み換え技術を基盤としたTRは、それ以外にレンチウイルスを使って眼科的に網膜色素変性症について網膜下注入するものを計画してい

ます。現在、学内倫理委員会で審査中です (Table 5)。

神経芽細胞腫に対する治療については、すでに高等動物での前臨床試験が終わりました。このもう一つのものについても、この秋には遺伝子治療の倫理委員会に提出予定です。このセンダイウイルス関連ベクターを使ったプロジェクトは、ここに書いてあるもの以外にも、数多くのものが現在、ベッドサイドに持っていくための準備をしている最中です。

Fig. 9 膠原病に対するミニ移植：治療プロトコール

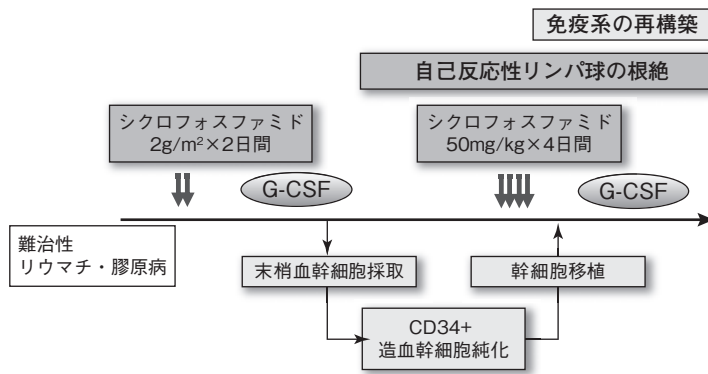


Table 4 九大病院における造血幹細胞移植療法の結果

(2001年6月14日 九州大学倫理委員会承認)

(2008年1月現在)

No.	年齢/性	病名	合併症	観察期間
1	54/F	強皮症, SLE	間質性肺炎, 指尖潰瘍	69M
2	55/M	強皮症	間質性肺炎	61M
3	58/M	強皮症	間質性肺炎	58M
4	53/F	強皮症	間質性肺炎	56M
5	53/F	強皮症	間質性肺炎	53M
6	47/F	強皮症	間質性肺炎	49M
7	34/F	強皮症	間質性肺炎	22M
8	61/F	強皮症	間質性肺炎	33M
9	62/F	強皮症	間質性肺炎	28M
10	43/F	強皮症	間質性肺炎	24M
11	52/F	強皮症	間質性肺炎	20M
12	52/F	強皮症	間質性肺炎	9M
13	55/M	強皮症	間質性肺炎	5M
14	54/F	皮膚筋炎	間質性肺炎	67M
15	21/M	ウエゲナー肉芽腫症	眼球突出	52M
16	54/F	皮膚筋炎	間質性肺炎, 皮膚潰瘍	15M

肺線維症の進行は止まったが、呼吸不全にて死亡

有効

有効

再燃
有効

Table 5 国産ウイルスベクター組換え技術を基盤としたバイオ医薬品の開発状況

(九州大学：2008.7.15現在)

創業シーズ名	対象疾患	国内開発フェーズ	九大内 関係各科	関係する省庁 研究機関名	支援グラント	臨床開発パートナー
ヒトFGF-2を発現するF遺伝子欠損非伝搬型組換えセンダイウイルスベクター (rSeV/dF-hFGF2)	重症虚血肢 (下肢骨格筋内への直接投与)	V 前臨床	第2外科 +遺伝子治療臨床研究準備室 (米満)	なし	<ul style="list-style-type: none"> 2001-2005 メディカルフロンティア (前臨床：医薬品機構・居石克夫、総額：約5.2億円) 2006-2008 厚生科学研究費 (臨床：米満吉和、総額：約2.2億円) 	国内：未定 米国：ディナベック株式会社 (preIND, RAC終了) 中国：北京医薬集団 (IND審査中：迅速審査指定済み)
		V 臨床申請 (予定期日)				
		V IRB 審議				
		V 厚生科学審議会 審議				
		O 橋渡し臨床研究 (早期相)				
ヒトPEDFを発現する第3世代アフリカミドリザル由来レンチウイルスベクター (SIV-hPEDF)	網膜色素変性症 (網膜下への直接投与)	V 前臨床	眼科 +遺伝子治療臨床研究準備室 (米満)	なし	<ul style="list-style-type: none"> 2001-2005 メディカルフロンティア (前臨床：医薬品機構・居石克夫、総額：約5.2億円) 2003-2005 基盤研究A (前臨床：石橋達朗、総額：約0.5億円) 	国内：未定 海外：未定
		V 臨床申請				
		O IRB 審議 (7月終了予定)				
		厚生科学審議会 審議				
		橋渡し臨床研究 (早期相)				
ヒトIFN-βを発現する温度感受性変異挿入F遺伝子欠損非伝搬型組換えセンダイウイルスベクター (DC/ts-rSeV/dF-hIFNβ)	神経芽細胞腫 (末梢血より分離した樹状細胞を使用)	V 前臨床	小児外科 +遺伝子治療臨床研究準備室 (米満)	なし	<ul style="list-style-type: none"> 2005-2009 特別教育研究経費 (前臨床：水田祥代、総額：約2.0億円) 	国内：未定 海外：未定
		O 臨床申請 (7月申請予定)				
		IRB 審議				
		厚生科学審議会 審議				
		橋渡し臨床研究 (早期相)				
ウロキナーゼ選択性腫瘍融解型M遺伝子欠損組換えセンダイウイルス (rSeV/dMmut-Fct14)	悪性胸膜中皮腫 (胸腔内、腫瘍内への直接投与)	V 前臨床	第2外科 +遺伝子治療臨床研究準備室 (米満)	千葉大学 (共同研究)	申請中	国内：未定 海外：未定
		O 臨床申請 (来年3月予定)				
		IRB 審議				
		厚生科学審議会 審議				
		橋渡し臨床研究 (早期相)				
以下、九大病院での早期相試験実施を検討中						
アミロイドAβ遺伝子を発現する組換えセンダイウイルスワクチン	アルツハイマー病 (鼻腔内への直接投与)	V 前臨床	未定	国立長寿医療センター研究所 (田平武センター長)	なし (エーザイとディナベック社との共同開発)	国内・海外：エーザイ
		臨床申請				
		IRB 審議				
		厚生科学審議会 審議				
		橋渡し臨床研究 (早期相)				

Fig. 10は神経芽腫に対するSeV/DC療法です。
 Fig. 11が網膜色素変性症に対するものです。
 それ以外にも、吸入型ナノテックドラッグデリバリーシステムに関する臨床開発、新たなロボットによる自動化・微細化を含めた新しい骨再生に関する医療等、九州大学では非常にプロミッシング

なトランスレーショナルリサーチのシーズ、あるいは臨床展開直前のものが、現在たくさんあります (Fig. 12, 13)。

適正に、また安全に粛々とシステムを構築しながらTRを進めていきたいと思っています。

Fig. 10 マウスにおける神経芽腫に対する局所放射線照射併用SeV/DC療法 (前臨床試験)

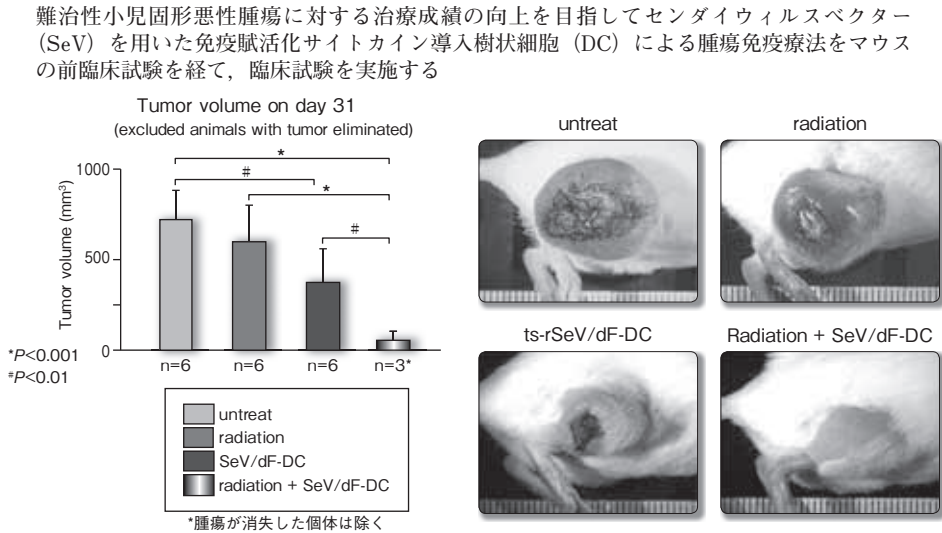


Fig. 11 臨床研究のプロトコル (網膜色素変性症)

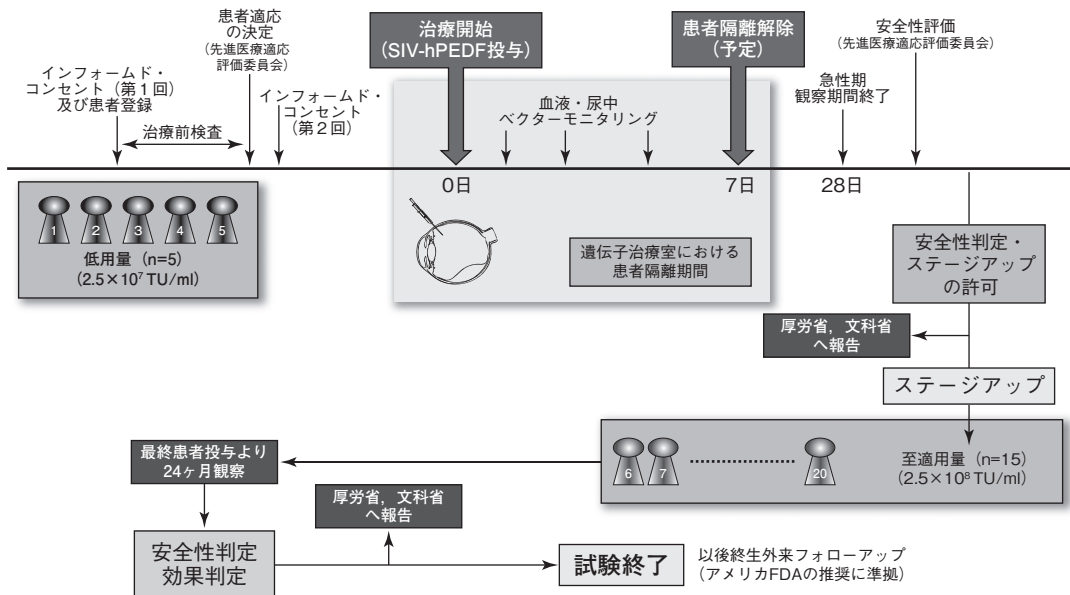


Fig. 12 新規ドラッグデリバリーシステム

医工・ナノ融合の吸入ナノテクDDSによる重症肺高血圧症に対する画期的次世代治療法（循環器内科）

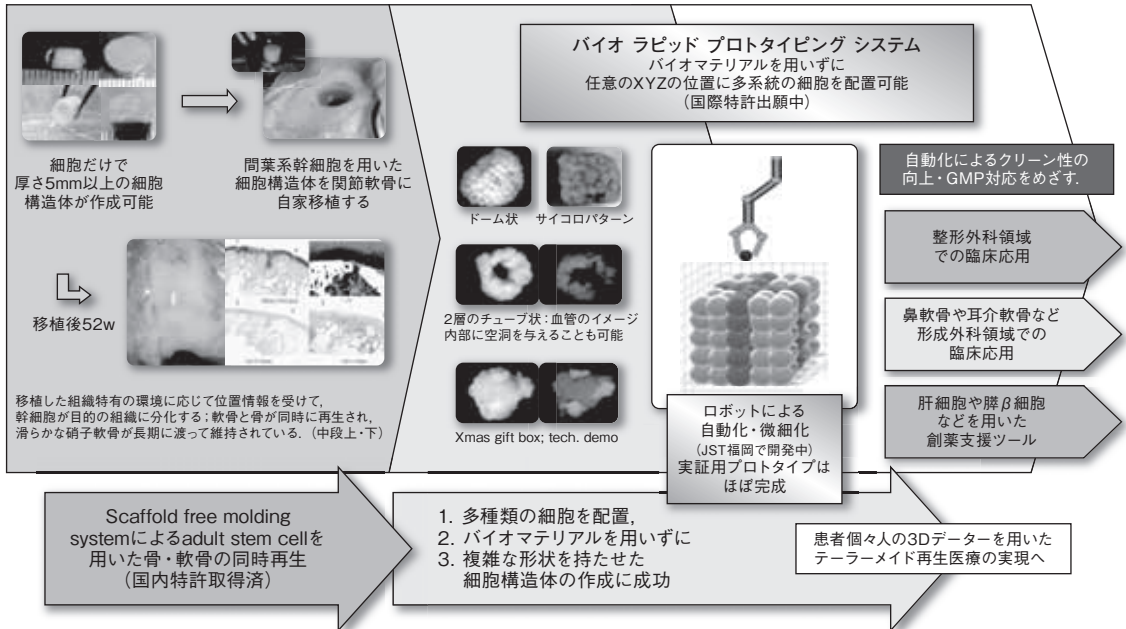


医工薬学融合研究によって開発した生体吸収性高分子ポリマー（PLGA）製ナノ粒子を用いて吸入型ドラッグデリバリーシステム（DDS）を開発。

- (1)優れた細胞導入効率と細胞内安定性,
- (2)導入された治療因子は細胞内で安定して徐放（細胞内DDS),
- (3)吸入に適した空気力学的粒子径（細気管支：2～7 μ m, 肺胞：0.5～2 μ m）にナノ粒子を複合（コンポジット）化するための高次構造制御技術（ナノ粒子そのものを吸入した場合, その99%以上は口腔・気管壁に付着し細気管支より末梢気道には達しない.（特許出願中）

Fig. 13 Scaffold free Bio Rapid Prototyping project

九州大学整形外科 中山功一・岩本幸英



❖細胞移植を中心とした再生医療の実用化がすすんでいる。一般的に細胞だけで構造体を作る手法はシート状の細胞構造体しか作成できず、大型の細胞構造体を作るには生体親和性ポリマーやコラーゲンゲルなどのバイオマテリアルと細胞との組み合わせが必須とされていた。しかし、生体にとっての人工物の使用はアレルギーや感染症の潜在的リスクがあり、理想的な手法ではないと言える。

▶我々はバイオマテリアルなどを必要とせずに大型の細胞構造体を作ることに成功しており、Adult stem cellのみで骨と軟骨の同時再生が長期的に得られている。

▶現在、この手法を更に発展させ、理論的に生体臓器と同等のサイズの細胞だけからなる立体構造体を作る手法を開発した。

▶整形外科領域の臨床面のみならず、様々な分野に発展・応用できる可能性を秘めていると期待している。

<Q&A>

座長 (川真田) センダイウイルスは非常にプロミッシングなデータが出ていると思います。これはベンチャー、それとも大学が主体としてこの事業を進めておられるのでしょうか。それが1点です。もう1点は、日本ではなかなかまだ治験が進まない。それは企業が見つからないということですが、例えば医師主導の治験を計画に入れられているかどうか。そのへんを教えていただければと思います。

中西 まず第1に、センダイウイルスについては、ナショプロで設立されたディナベック社が作っています。この会社が現在、基本特許を専有

しています。この会社と連携の下に各種プロジェクトを持っているインベスティゲーターが参加しています。これは九州大学だけではなくて、東京大学、千葉大学、あるいは長寿医療センター等も参画していますが、個別の疾患対象で研究をやっています。そこでいわゆる応用特許が取られているというかたちです。

実際には、そのディナベック社とそれぞれの企業なり大学研究者との間で、前臨床、それから実際の試験の段階で協議しながら開発を進めて行くこととなります。企業化に関してはディナベック社と研究者、それと参画可能性のある企業とで連携、あるいはライセンスアウトという形になると思います。

* * *