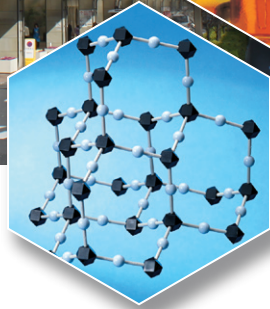
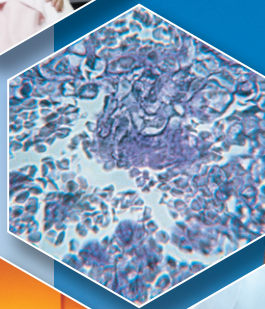


The University of Tokyo

東京大学

橋渡し研究支援拠点のご案内

Translational Research



東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO

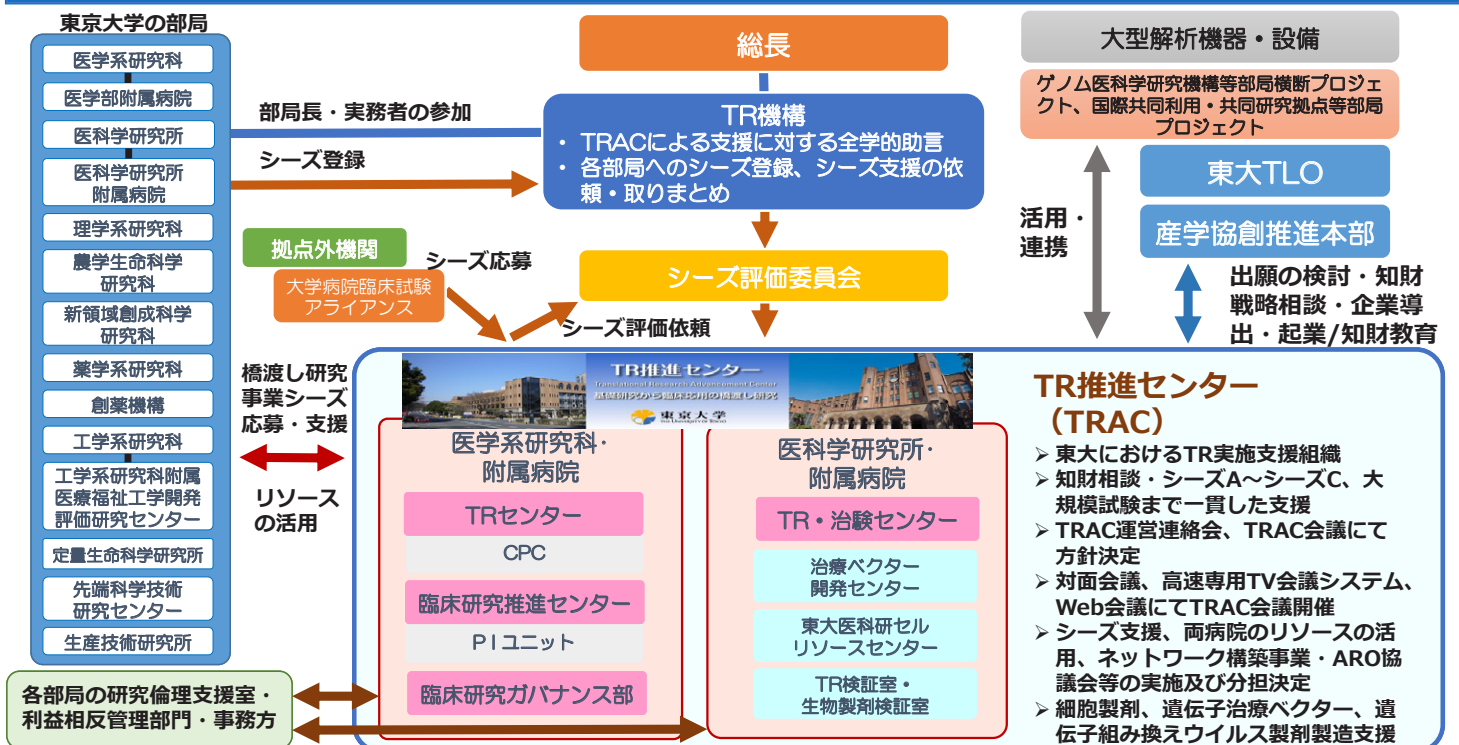
Translational Research

橋渡し研究=トランスレーショナル・リサーチ (TR) とは、医療につながる基礎研究成果を臨床に実用化させるものであり、優れた基礎研究の成果を統合的かつ迅速に臨床研究に橋渡しするためには、TRを強力に推進支援する拠点形成が不可欠です。

東京大学では、本部に創設された東京大学TR機構 (トランスレーショナル・リサーチ・イニシアティブ) がTRの統括を行っています。TR機構の下に、東京大学TR推進センター (TRAC; Translational Research Advancement Center) が設置され、AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム (東京大学拠点代表者: 大須賀 穰 医学部附属病院 副院長/分子細胞生殖医学教授) の下、シーズの評価や知的財産権の管理を行うとともに、学内外においてTRネットワークを形成しています。

TRACには以下の支援部門 (情報・教育部門、試験物製造部門、安全性評価部門、臨床実施部門、シーズ開発部門) があり、東京大学医学部附属病院、医科学研究所、医科学研究所附属病院が協働してTRの実務を担っています。これらの支援部門は学内外からの要請に応えられるように整備されています。またTRACでは、さらに、知的財産戦略を強化するために、TR専任の弁理士が知財獲得や特許権侵害等に関する相談に応じております。

東京大学の橋渡し研究支援の組織図



東京大学TR拠点の紹介



橋渡し研究戦略的推進プログラム
国立大学法人東京大学 拠点長
医学部附属病院 副病院長
大須賀 穰

東京大学は多くの研究科や研究所を有する総合大学です。医学系研究科や医科学研究所のみならず、工学系研究科、薬学系研究科、理学系研究科、農学生命科学研究科、定量生命科学研究所、先端科学技術研究センター、新領域創成科学研究科等の部局において、医療と生命科学に関連する多くの優れた基礎・開発・応用研究が繰り広げられ、多数のシーズを有している特徴があります。本学におけるTRは、全学組織である「トランスレーショナル・リサーチ機構」(TR機構)がその舵を取り展開しています。TR機構の指導のもと、医学部附属病院と医科学研究所附属病院等のスタッフからなる「TR推進センター」が実務を遂行しています。そしてその成果は、東京大学産学協創推進本部や株式会社東京大学TLOを通じて社会に還元する仕組みとなっています。

医学部附属病院においては、院内組織である「TRセンター」が、本郷におけるTRの司令塔として拠点の中心的役割を果たし、外部施設との窓口となります。TRセンターでは主にシーズの掘り起こしや、臨床試験に持ち込むまでのシーズ支援を担当します。臨床試験の段階になると、TRセンターと連携しながら、治験なども担当する「臨床研究推進センター」もTRの一翼を担います。また、院内の設備としてもCPC(セル・プロセッシング・センター)やPhase I 試験を行うためのPIユニットを整備しました。工学系シーズについては、部局横断的産官学民協働拠点である分子ライフイノベーション機構を利用し臨床生命医工学連携研究機構を設立し、医工連携を更に発展させて医療機器創出を目指しています。ゲノム医療にも力を入れ、診療体制と臨床研究支援体制を有機的に連携し、実用化を目標とした支援体制を構築しています。恒常的にTRに取り組むために、これらTRに関連する部門を整備拡充しつつあり、学外シーズへの支援にも力を入れています。

TRを推進するプロジェクト病院としての医科研附属病院



東京大学医科学研究所附属病院
病院長
四柳 宏

東京大学医科学研究所附属病院(IMSUT Hospital)は、我が国唯一の国立大学付置研究所附属病院で、最先端研究を臨床へ繋げる橋渡し研究(TR)や早期臨床試験を実施するプロジェクト病院として重要な役割を担っています。革新的医療技術の臨床開発を目指した拠点の一つとして、時代の要請に応じたTRを円滑に進められるように体制整備を進め、医科研病院のTR・治験センターは様々な専門スタッフを充実させてきています。TR支援部門としても、細胞リソースセンター部/治療ベクター開発センター/生物製剤安全性検査室などが整備されています。

東京大学では、全学組織であるTR機構が全体の統括をしていますが、医科研病院は医学部附属病院と連携し、TR推進センター(TRAC)の一翼を担っています。また、医科研病院は全国共同利用型病院として、学外シーズも受け入れていることが特徴です。優れたプロジェクトの臨床開発を推進する場として、医科研病院が広く利用されることを期待しています。

新しい方向性としては、がんと難治性疾患を主な対象とした遺伝子・細胞治療センター(CGCT: Center for Gene & Cell Therapy)を平成26年に設置しました。欧米では遺伝子治療が復活しつつあり、実用化に向けた臨床開発が活発化しています。IMSUT-CGCTは我が国における遺伝子治療・細胞治療の拠点として、TRを推進していきます。

医学部附属病院のTR支援組織・施設



トランスレーショナルリサーチセンター

学内外の研究者による、疾患の病態、診断、治療の研究を実用化するための支援をします。また他部局、学外機関、産業界とも連携して、シーズの掘り起こし、ニーズとシーズのマッチング、人材育成、インフラ整備、知財管理、などを推進します。また、TR研究のプロトコール作成支援、臨床試験物製造と品質管理の支援、安全性評価、TR教育、臨床研究者に対する情報提供、学内外への情報発信などを行います。

臨床研究推進センター

医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師、生物統計家、事務職員等からなるトレーニングを積んだ専門のスタッフにより、関連部署とも連携しながら、先端医療開発から最適な医療の提供まで「治験」と「特定臨床研究」をメインにシームレスに支援しています。TRセンターでは主に治験開始までの支援を行い、その後の臨床試験の実施にあたっては臨床研究推進センターにより支援されます。

CPC(セル・プロセッシング・センター)

細胞治療や再生医療に用いるヒト細胞・組織の加工(製造)や培養を行うのに必要な、様々な要件を満たす専用の施設です。

治験審査委員会、その他各種審査委員会

臨床研究・治験が適切に計画・実施されるかを審議するための組織です。

医科学研究所、医科学研究所附属病院の組織



TR・治験センター

プロトコール・標準業務手順書作成支援、臨床試験の管理(プロジェクトマネジメント)、トランスレーショナルリサーチ・コーディネーターによる試験実施支援、研究者に対するTR関連情報の提供等を行います。教育と人材育成のための企画も担います。

治療ベクター開発センター

遺伝子治療に必要なベクターの調製と細胞への導入を行います。医科学研究所附属病院や信州大学病院で実施中のウイルス療法の治療用ウイルスはここで製造されています。

生物製剤安全性検証室

臨床試験で投与する細胞等の生物製剤の安全性検証を行います。

治験審査委員会、その他各種審査委員会

臨床研究・治験が適切に計画・実施されるかを審議するための組織です。

東大医科研セルリソースセンター

1997年より遺伝子・細胞治療用の細胞製品の製造・試験・保管を行ってきました。2015年より細胞培養加工施設(FC3150141)として登録されています。近年は、臍帯血・臍帯バンクによる臍帯血や臍帯由来間葉系細胞製品(IMSUT-CORD)やNBRP研究用臍帯血の製造及び提供、ネオ抗原刺激による樹状細胞療法の検討など、非臨床用の細胞から企業の治験製品まで一貫して支援しています。

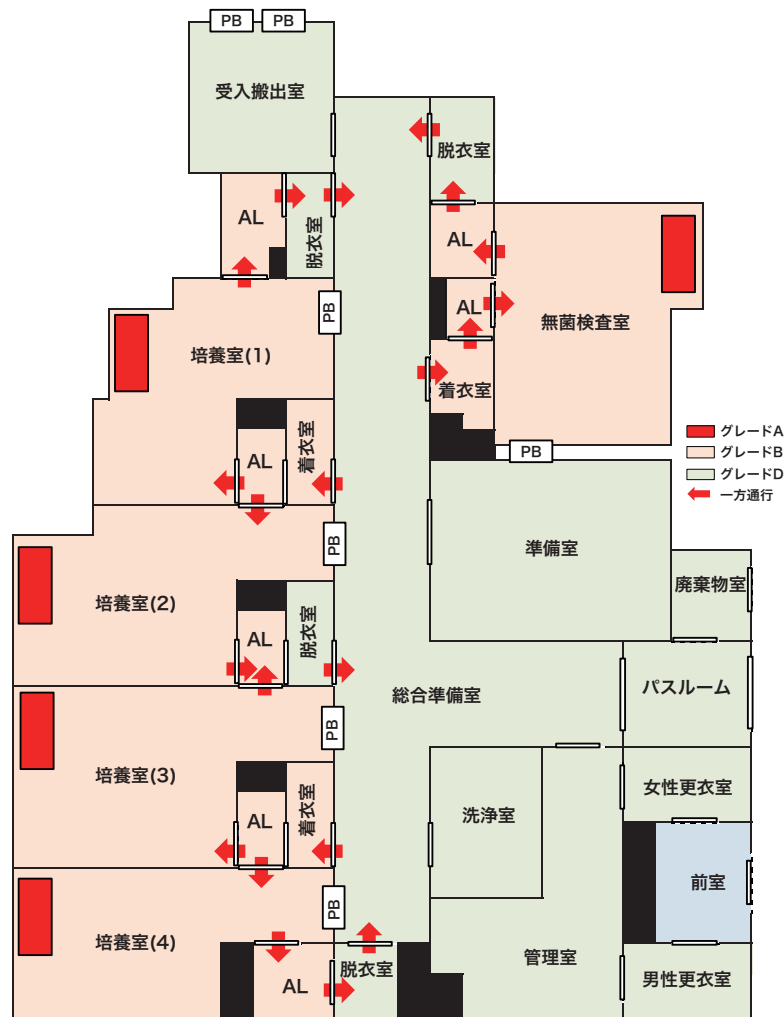
セル・プロセッシング・センター(CPC)

■ CPCとは

細胞治療や再生医療に用いるヒト細胞・組織の加工(製造)や培養をおこなうのに必要な、様々な要件を満たす専用の施設です。再生医療等安全性確保法に定められた基準に準拠した設計・施工・運用をおこなっており、細胞治療や再生医療に要求される法令に対応しています。

■ 概要

設置場所：医学部附属病院 中央診療棟2 9階
 施設面積：210㎡
 保有施設：培養室4ユニット



■ 設備

安全キャビネット、CO2インキュベーター、遠心分離機など培養に必要な各種機器が設置されています。



培養室



準備室



管理室

治療ベクター開発センター

- 役割 先端的治療法のベンチからベッドサイドへのトランスレーションを支援しています。
- 実施業務 患者に投与することができる品質(GMP:Good Manufacturing Practice)を持つ細胞およびベクターを製造し、体系的に貯蔵することが可能です。
- 施設概要 本施設は、患者に投与することができるcGMP品質のベクターの製造と遺伝子導入細胞の調製、製造物の貯蔵を行う「ベクターユニット」、およびベクターによる遺伝子導入、又はペプチド処理の対象となる細胞の調製を行う「セルユニット」から構成されています。
 なお、本施設はISO9001の認証を受けています。

ベクターユニット

品質管理室

製造物に対する品質検査を実施する。



機器動作監視室

人の入退室、空調コントロール、清浄度など、施設全体の動作状況が、24時間体制で集中的にモニターされている。



材料品貯蔵・調製準備室

製造時には、パスボックスを介して、物品の受け渡しを行い、異物の混入を防ぐ。

調製品保存室

製造物(ベクターの産生細胞、作製されたベクター、および個々の患者治療に使用される遺伝子導入前後の細胞)を超低温にて保管する。



ベクター調製室1・2

調製室は2室あり、同時に2種類のベクターが製造できる。



セルユニット

エアロック前室

滅菌無塵衣の更衣を行う。

エアロック後室

作業後の更衣を行う。

クリーン前室

清浄度モニタリング・搬入物品の準備・医療廃棄物のオートクレープ処理を行う。

細胞操作室1・2

2室を同時に使うことにより、二人の患者の材料を同時に操作出来る。

細胞操作準備室

細胞調製のための準備を行う。また、調製された細胞を凍結し、液体窒素タンクにて保管する。

TR検証室 (生物製剤安全性検証室)

■ 役割

トランスレーショナルリサーチ(TR)を支援する部門として、臨床試験で投与する生物製剤の安全性検証に必要な検査や、細胞プロセッシングセンターの環境モニタリングをはじめとし、多数の検体を学内外から引き受け、迅速かつ正確に検査結果をご報告しています。

■ 実施業務

1. 主に生物製剤中の細菌、真菌、マイコプラズマ、エンドトキシン等の混在の有無をGMPIに準拠した手順で解析しています(予約検査)。

検査名	検査法	詳細	所要日数
無菌試験	メンブレンフィルタ法	濾過後、培養にて微生物の有無を評価します <抗生物質等を含む検体にも適用可能>	14~16日
	直接法	直接、培養にて微生物の有無を評価します <抗生物質等を含まない検体に適用>	
マイコプラズマ否定試験	PCR法	PCRにより増幅後、電気泳動にてマイコプラズマの混在を評価します	1~3日
	特異的酵素検出法	マイコプラズマが特異的に持つ酵素活性をルミノメーターにより評価します	
	培養法	平板培地と液体培地上に培養する事でマイコプラズマの混在を評価します	28~30日
エンドトキシン試験	比濁時間分析法	トキシノメータを用いてゲル化時間よりエンドトキシンを検出/定量します	1~3日

2. 環境モニタリングとして、提出頂いた環境サンプル中の細菌や真菌の混在の有無を評価しています(随時受付検査)。

検査名		培養時間	検査所要日数
浮遊・落下菌	一般細菌	5日間以上	5~7日
	真菌	7日間以上	7~9日
付着菌	一般細菌	5日間以上	5~7日
	真菌	7日間以上	7~9日
簡易同定検査	細菌・真菌	不定	不定
同定検査	細菌・真菌	不定	不定
薬剤感受性検査	細菌・真菌	不定	不定

■ 設備

専用のクリーンルームを設置しています。

医学部附属病院CPC、医科学研究所治療ベクター室、生物製剤安全性検証室ともに学外の研究者の利用が可能です。利用料金等については下記までお問い合わせください。

〈お問い合わせ先〉

医学部附属病院CPC

医学部附属病院トランスレーショナルリサーチセンター
Tel : 03-5800-9070 E-mail: trc@h.u-tokyo.ac.jp

医科学研究所治療ベクター室、生物製剤安全性検証室

医科学研究所附属病院 TR・治験センター
Tel : 03-5449-5462 E-mail : dctsm@ims.u-tokyo.ac.jp

支援シーズの紹介

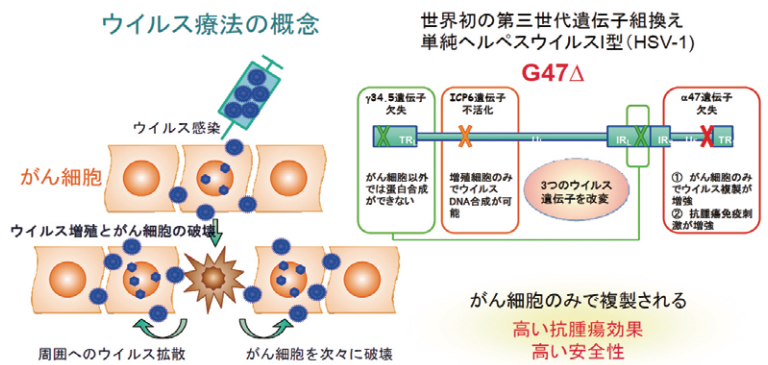


遺伝子組換えウイルスを用いたがん治療開発

プロジェクト責任者：藤堂 具紀（東京大学医科学研究所先端がん治療分野 教授）

ウイルス療法とはウイルスゲノムを遺伝子工学的に改変し、がん細胞選択的に複製するウイルスをがん治療に応用する方法です。この研究で用いるウイルスは、米国で臨床試験に用いられた第二世代遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)を改良した、三重変異を有する第三世代HSV-1 (G47Δ)です。G47Δは、がん細胞におけるウイルス複製能と惹起される抗腫瘍免疫が増強し、安全性を維持しながら抗腫瘍効果が格段に改善しました。世界に先駆けた臨床開発を行い、2021年には世界初の悪性脳腫瘍のウイルス療法製品として承認されます。嗅神経芽細胞腫や前立腺癌、悪性胸膜中皮腫を対象にした臨床試験も実施しています。最終的には固形がん幅広く適応可能な新規治療法の確立を目指します。

遺伝子組換えウイルスを用いたがん治療開発



▶ 拠点の支援：
薬事対応支援、患者・医師等外部からの問い合わせ対応

市場規模のイメージ
がん総患者数：142万人
国民医療費：2.9兆円
市場規模：数千億円

競合品
第二世代のがん治療用HSV-1が悪性腫瘍の薬として欧米で認可された。

医療現場の必要性
がん難民の増加により新たな治療選択肢の必要性は極めて高い。



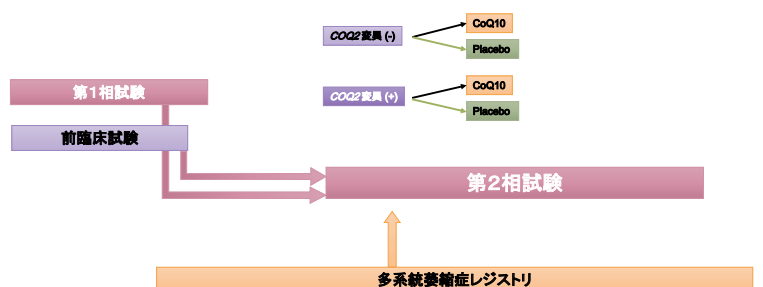
多系統萎縮症に対する治療法の開発

プロジェクト責任者：辻 省次（東京大学大学院医学系研究科分子神経学 特任教授）

多系統萎縮症は、自律神経症状に加えて、パーキンソニズム、小脳性運動失調などが出現する疾患で、わが国の患者数は12,000人と、比較的頻度の高い神経難病です。発症原因は解明されておらず、有効な治療法は確立されておられません。

頻度は稀ですが、家族性に発症が見られることがあり、詳細なゲノム解析から、COQ2遺伝子の変異が発症原因になっていること、さらに、孤発性の多系統萎縮症においても、このCOQ2遺伝子の特定の変異が発症リスクになっていることを見出しました。COQ2遺伝子は、コエンザイムQ10 (CoQ10) の合成系の酵素をコードしており、COQ2の変異によって、CoQ10が低下すると考えられます。その後、COQ2変異を有していない場合でも、血中、脳脊髄液中、剖検小脳において、CoQ10が低下することが示され、CoQ10の補充が有効な治療法になると考え、治療法の開発に取り組んでいます。高用量のCoQ10を用いることから、安全性、薬物動態を把握するための第1相試験を実施し、安全性に問題がないことを確認した上で、第2相試験を実施し、多系統萎縮症の病状の進行に対する抑制作用があるかどうかの検討を進めています。

多系統萎縮症に対する治療法の開発





IL-12発現型がん治療用ウイルスを用いた悪性黒色腫に対する革新的ウイルス免疫療法開発

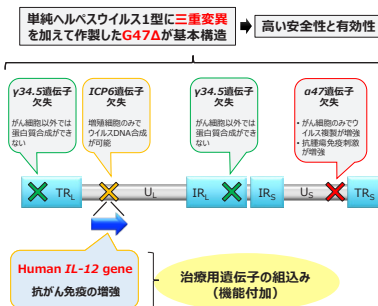
プロジェクト責任者：奥山 隆平（信州大学医学部皮膚科学教室 教授）

ウイルス免疫療法は、ウイルスゲノムに改変を加え、がん細胞選択的に複製するウイルスを使用してがん細胞を破壊する治療法です。さらに、ウイルスが免疫に排除される過程で抗がん免疫を惹起し、がんワクチンとしても作用します。この研究で用いるT-hIL12というウイルスは、東京大学で開発された世界初の機能付加型第三世代遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）です。三重変異を有する第三世代遺伝子組換えHSV-1（G47Δ）を基本骨格としており、三重変異によって高い安全性と優れた抗腫瘍作用を有しています。さらに、T-hIL12にはIL-12が組み込まれており、ウイルス複製に伴いIL-12が発現するので抗がん免疫が効率的に惹起されます。T-hIL12はG47Δに続く国産の遺伝子組換え抗がんウイルス製品であり、様々な機能を付加した次世代の抗がんウイルス製品の第一弾として、可及的早期の製造販売承認を目指し開発を進めています。T-hIL12は、悪性黒色腫をはじめとして固形がん全般に有効を示すことが想定され、汎用性の高い治療手段になることが期待される再生医療等製品です。

▶ 拠点の支援：薬事対応、治験準備・実施に対する支援

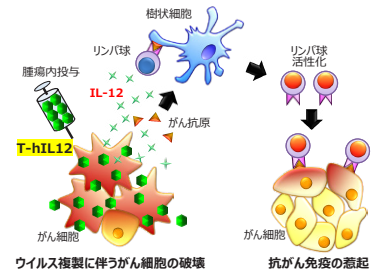
IL-12発現型がん治療用ウイルスを用いた悪性黒色腫に対する革新的ウイルス免疫療法開発

T-hIL12：世界初の機能付加型第三世代遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）



T-hIL12によるがん治療

- がん細胞のみで増えることができるウイルスを感染させがん細胞を破壊
- IL-12による抗がん免疫の惹起



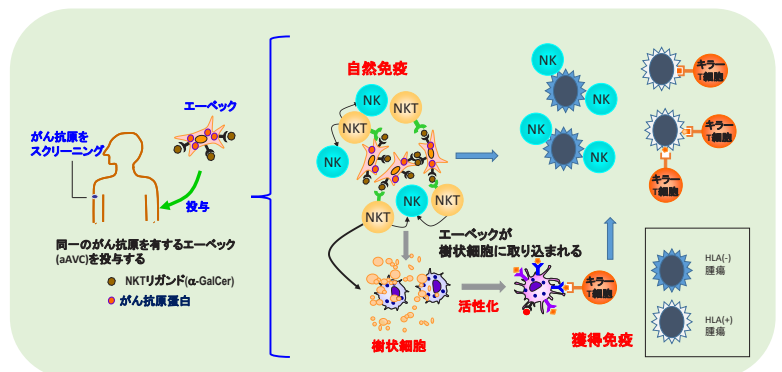
がんに対する新しい細胞治療薬「人工アジュバントベクター細胞」の開発研究

プロジェクト責任者：藤井 眞一郎（国立研究開発法人理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム リーダー/科学技術ハブ産連本部 創薬・医療技術基盤プログラム 副プログラムディレクター）

がんに対する免疫監視は、自然免疫に属するNK細胞と獲得免疫のキラーT細胞の確立が必須で、これまで様々な試みがされてきましたが、両者を誘導する系は難しいことが知られています。我々は、両者の免疫系を誘導する樹状細胞標的療法をコンセプトのもとで人工アジュバントベクター細胞(以下、エーベック)を樹立しました。エーベックは、細胞内にがん抗原、細胞表面にNKTRリガンドとCD1d複合体を発現させた細胞製剤です。この細胞ワクチンを投与すると、生体内の樹状細胞が活性化しがん抗原を提示します。その結果、NK細胞のみならず、キラーT細胞、更に長期記憶免疫を確立させるので、抗がん効果、転移・再発防御に期待が持てます。これまでWT1がん抗原を発現したエーベックWT1の開発研究を進めてきました。東京大学橋渡し研究拠点の支援を受け、医薬品医療機器総合機構(PMDA)との薬事戦略相談が終了し治験届を提出しました。2017年より東大医科研附属病院で開始した急性骨髄性白血病を対象とした第I相医師主導治験は無事終了し、2021年より第II相試験を実施しています。

▶ 拠点の支援：治験準備・実施支援等

がん抗原発現人工アジュバントベクター細胞(エーベック)療法の抗腫瘍免疫機構



支援を希望される研究者の方へ

東京大学TR拠点では、学内・学外に関わらず、優れた基礎研究の成果を臨床へとつなげていくお手伝いをさせていただきます。

CPC等の施設使用のみならず多方面にわたり支援することが可能です。

〈支援可能な業務〉

- CPCでの試験物製造
- PMDA、厚生労働省への薬事対応（薬事戦略相談、治験届対応等）
- 臨床試験プロトコル作成
- データセンター業務

（上記以外にも支援可能な業務がございますので、ご相談ください）
本学での支援を希望される研究者の方は下記までお気軽にご相談ください。



お問い合わせ先

医学部附属病院トランスレーショナルリサーチセンター

Tel : 03-5800-9070 (平日9:00~17:00)

E-mail: trc@h.u-tokyo.ac.jp

Web: <http://trac.umin.jp/hospital/>

医科学研究所附属病院 TR・治験センター

Tel : 03-5449-5462 (平日9:00~17:00)

E-mail: dctsm@ims.u-tokyo.ac.jp

Web: <http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/tr/>