

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

| | | | | |
|-----------------------|----------------------|-----------------|--------------|-------|
| 1. 機関の 代表者 (学長) | (大学名) | 関西医科大学 | 機関番号 | 34417 |
| | (ふりがな<ローマ字>) (氏名) | YAMASHITA 山下 | TOSHIO 敏夫 | |

2. 大学の将来構想

○大学院の機構改変・トランスレーショナルリサーチ志向型専攻系の創設

文部科学省ハイテク・リサーチ・センター整備事業および学術フロンティア推進事業において蓄積された研究成果を基盤に、従来のかたちの専攻科に加え、基礎研究の臨床応用への展開を目的とした専攻系を創設し、基礎および臨床系の融合を促進する目的で専攻系の大幅な改組を行う。さらに、大学院生研究発表会を専攻系単位で行うことで、大学院生教育における協同指導体制を明確にすると共に、学生間および研究者間の交流と研究に対するモチベーションを活性化させる。

○若手研究者の支援

ポストドクトラルフェロー制度およびリサーチアシスタント制度を積極的に導入して、大学院生や学位取得者が研究に専念できる体制を確立し、研究グループの活性化を図る。また、大学院生・若手研究者の海外派遣をさらに促進し、世界的な視野に立った研究教育の推進を図る。

○共同研究施設の大学院教育への参画

これまで、大学全体の研究活動活性化に貢献してきた共同研究施設においては、基礎的実験技術講習会等を系統的に行い、大学院教育に積極的に参画する。そのため、既存の技術員に加え、大学院生教育のための専属教員の配置を検討する。

○トランスレーショナルリサーチと産学連携の促進

大学全体の戦略的テーマに沿ったトランスレーショナルリサーチを展開し、これらの研究成果を中心にした産学連携を図っていくと共に、近隣、理工系私立大学との連携も強化し、医用工学等、新分野の開拓を目指す。

○総合移植センター構想

新病院の建設に始まる新キャンパス移転計画と連動して、拠点形成による成果を産学連携のもと臨床応用に直結させ、世界に誇れる医療拠点としての「総合移植センター」の設置を目指す。

3. 達成状況及び今後の展望

○大学院改組による若手研究者育成体制の強化

21世紀COEプログラムの人材育成計画として大学院改組を行い、生理系、病理系、社会医学系、内科系、外科系に分けられていた医学研究科（博士課程）を平成16年度より医科学専攻と先端医療学専攻の2専攻に改組した。両専攻ともそれまでの講座の枠にとらわれず、それぞれの研究テーマに沿ったかたちで再編成され、医科学専攻は代謝機能制御系、高次機能制御系、生体応答系、社会環境医療系の4グループの構成となった。先端医療学専攻にはトランスレーショナルリサーチ志向型の修復医療応用系とブレインメディカルサイエンス系を新設した。以上の改組は平成19年度に実施された大学基準協会による認証評価で高く評価された。

大学院改組に伴う基礎・臨床研究グループ間の共同教育体制を具体化する一つの方策として、専攻系単位での大学院生研究発表会を教育プログラムに組み込んだ。その結果、大学院生にとって自他の研究を客観的に評価する良い機会となるとともに、各グループの研究交流の場として有効に機能している。

○若手研究者の経済的支援

関西医科大学では大学院生の支援を目的として、平成15年度からリサーチアシスタント(RA)制度を導入した。そこで、大学による雇用(5名)に加え、21世紀COEプログラムの予算でさらに10名程度のRAを採用した。RA制度は大学院生の経済的支援に留まらず、その採用に際し、毎年、公開審査会での研究発表を通じて厳正に選抜されることから、対象となる大学院生にとって、研究に対するモチベーションを高める一つの機会となっている。

ポストドクトラルフェロー(PD)に関しては、従来の関西医科大学特別研究員(2名)に加えて、COE-PD 10名程度を採用した。PDの雇用は、流動性の少ない基礎系研究室の研究活性化に大きく役立つとともに、学位取得後も研究の継続を希望する臨床系大学院生の支援に機能している。平成18年度には、PD採用者を海外共同研究施設に長期

派遣し、骨髄内骨髄移植を中心とする共同研究を進めた。

本学には、研究計画書を審査の上、若手研究者（25万円×約20件）大学院生（60万円×約10件）に研究費を補助する学内研究助成制度が既に存在するが、平成19年度はCOE関連若手研究者を対象とする、学内研究助成COE（100万円×5件）を設定し、若手研究者による研究のさらなる活性化を図った。

平成20年1月には、COE-RA、COE-PDおよび学内研究助成COE受給者全員による研究成果報告会を開催し、若手研究者による研究の相互評価および今後の研究方針等に関して活発な議論を交わした。

○共同研究施設の再編と大学院教育への参画

大学院の改組に伴い、既存の大学院総合講義に加え実習コースが教育プログラムに組み込まれ、大学院総合講義13コマ中4コマを、実習コース7コース中3コースを総合研究施設および動物実験施設が担当あるいは共催して実施することになった。

共同研究施設の大学院教育への参画をさらに推進するため、本学、附属肝臓研究所を附属生命医学研究所へ改組、その中で新設される2部門（生体情報部門・モデル動物部門）における大学院専任教員の採用と共同研究施設運営への関与を決定し、平成19年度より准教授2名が着任した。

現在は、新たに設置された大学院活性化委員会のもと、附属生命医学研究所を中心とした、新しい大学院教育システム（人材育成センター）の構築を検討中である。同教育システムでは、基礎理論を迫及する生命科学研究者と臨床応用を目指す臨床医学研究者の育成体制を強化することで、トランスレーショナルリサーチ推進の原動力としたい。

○他大学との連携

異分野人材交流の活性化と医用工学等、新分野の開拓を図る目的で、これまでに立命館大学、大阪工業大学、摂南大学等、近隣の理工・薬学系私立大学と学術・研究に関する協定を提携しており、今後、一層の連携を図るため連携大学院等の構築を検討中である。

○トランスレーショナルリサーチと産学連携の促進

これまで、文部科学省ハイテクリサーチセンター整備事業として「移植センター」を設立し（平成10年度）、ここでの成果を基盤に、引き続いて学術フロンティア推進事業（文部科学省）により「再生医学難病治療セ

ンター」を設置した（平成14年度）。

これらプロジェクト研究をトランスレーショナルリサーチとして発展させる目的で、平成15年度には、ハイテクリサーチセンター整備事業で「癌治療センター」を設置し、骨髄移植技術の癌免疫治療への応用を推進している。一方で、平成18年度からは、学術フロンティア推進事業として「ブレインメディカルリサーチセンター」を設立し、先端医療学専攻ブレインメディカルサイエンス系を中心とした“修復再生医学による神経系難治性疾患の治療に向けた横断的トランスレーショナル研究”を展開している。

寄附講座の設置にも積極的に取り組み、平成15年度から、「再生移植治療学大塚製薬寄附講座」を創設し、現在に至るまで継続している。

また、大学としてトランスレーショナルリサーチの推進を図るため、平成19年には関西医科大学産学連携知的財産統括室を設置・人員配置し、産学連携の強化を行った。

○総合移植センター構想

本学21世紀COEプログラム「難病の革新的治療法の開発研究—骨髄内骨髄移植を用いた難病モデルでの検討—」は、採択時に「独創的な骨髄移植方法を開発して難病における治療の領域を生み出そうとするユニークな構想である」と評価されたが、実際、種々の難病疾患モデル動物の病態改善に有効であることが実証された。

これまでの研究から、骨髄内骨髄移植では、造血幹細胞と間葉系幹細胞が、同時に効率良く骨髄内に移植されるため、造血幹細胞の異常に起因する関節リウマチやクローン病等の自己免疫疾患のみならず、間葉系幹細胞の老化に伴って発症する骨粗鬆症等の加齢関連疾患の治療にも直結するもので、これまでの移植医療を大きく代えることのできる重要な成果と考えられる。

実験用サルを用いた研究では、既に安全性と有効性を確認されており、現在、ヒトへの応用のための臨床第Ⅰ相試験を実施中である。

そのため、平成17年に開院した附属枚方病院には、移植専門病棟が設置され、「総合移植センター」構想の実現に向けて準備が進んでいる。数年後の、教育研究組織全体の枚方新キャンパス移転を待って、骨髄移植や臓器移植の国際的診療拠点となる「総合移植センター」の設置を計画している。

6. 拠点形成の目的

当プロジェクトは、難病の原因を解明し、根治療法を開発することにある。難病の中には、関節リウマチ(RA)や全身性エリテマトーデス(SLE)等の自己免疫疾患がかなりの部分を占めている。拠点リーダーらは、23年前、自己免疫疾患自然発症モデルマウスを用いて、自己免疫疾患の原因は骨髄細胞の異常に起因し、正常のマウスの骨髄細胞を移植することによって治療できることを世界で最初に発見した(Proc. Natl. Acad. Sci. 82: 2483, 1985)。

最近、拠点リーダーらは、革新的な骨髄移植方法(“灌流法”+“骨髄内骨髄移植”: IBM-BMT)を開発した(特開2001-172188, 特願09/531891)。この方法により、造血幹細胞(HSC)だけでなく、間葉系幹細胞(MSC)もドナーの正常な細胞に置換できるため、かなりの難病が治療可能と考えられる。この方法の安全性と有効性をサルを用いたトランスレーショナルリサーチを通して実証し、ヒトへ応用して難病を根治する。

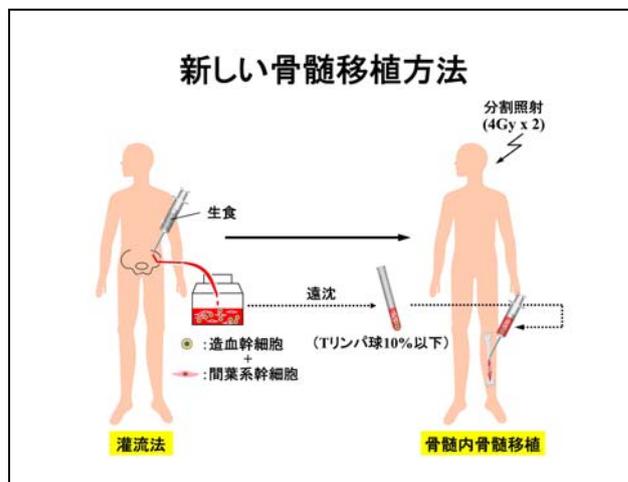
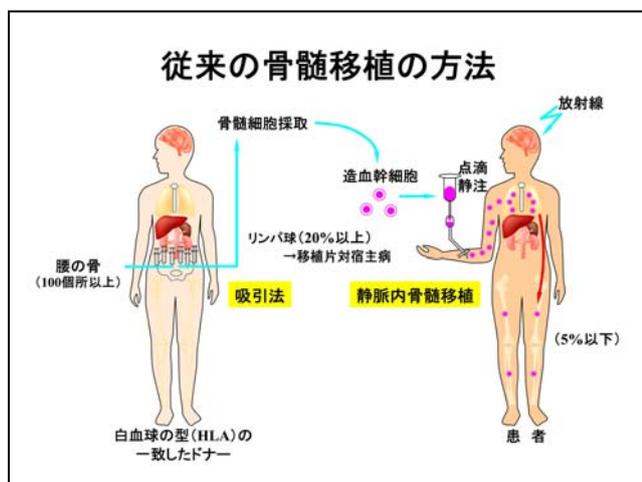
従来の骨髄移植(BMT)では、骨髄細胞(BMC)を採取する際、腸骨へ骨髄穿刺針を100か所以上挿入して、吸引法によって採取されている(下記左図参照)。

その結果、末梢血が混入し、移植片対宿主病(GvHD)が発症する。拠点リーダーらは、サルを用いて、2か所に骨髄穿刺針を刺し、片方から生食で骨髄内を灌流する“灌流法”を開発した(Stem Cells 18:453, 2000)(下記右図参照)。

このようにして採取したBMCではTリンパ球が10%以下であるため、GvHDが発症しない。さらに、採取した全骨髄細胞を直接骨髄内へ注入(IBM-BMT)するため、HSCだけでなく、MSCも効率良く、骨髄内へ移植可能となる。ドナーのHSCとドナーの間葉系幹細胞(MSC)を、直接レシピエントの骨髄内に注入(IBM-BMT)すると、静脈内へ注入したときのように、肺や肝に捕捉されることもなく、造血機能の早期回復が認められ、生着不全も起こりにくいことを発見した(Blood 97:3292, 2001)。

従って、灌流法とIBM-BMTを併用して正常のHSCとMSCに置換することによって、かなりの難病が治療可能となる。加齢に伴って発症してくる難病(骨粗鬆症, 肺気腫等)もIBM-BMTによって治療可能であることを実証している(Stem Cells 24: 399, 2006; Stem Cells 24: 2071, 2006; Stem Cells 25: 1356, 2007)。

このような研究は国際的に類を見ず、ユニークで独創的である。



7. 研究実施計画（年度別の具体的な研究拠点形成実施計画を含む）

I. 新しいBMTの方法の開発：主として実験用サルを用いて（平成15年度～平成19年度）

①”灌流法”とIBM-BMTを安全に実施するための器具（骨髄採取用ドリルと採取針，採取チューブ等の採取セット）を開発した（特願2001-241586）。②BMCの分割投与：一度に大量のBMCを投与するよりも、分割して投与する方が有効であることが判明したので、BMC採取時にBMCを一部培養し、サイトカインによって増幅後、追加投与する。この操作により、造血不全による感染を防ぐことが可能となる。③最善の前処置方法の開発：i)至適放射線量の決定，ii)リンパ球に細胞毒性を示す薬の併用，iii)免疫抑制剤の短期間投与，iv)抗Tリンパ球抗体の投与，v)ドナー・リンパ球輸注（DLI）の併用等を検討し、レシピエントに対して副作用の最も少ない最善の前処置方法を開発中である。④効率良いMSCの採取方法を開発中である。

II. 新しい臓器移植の方法の開発（平成15年度～平成18年度）

先ず、マウス，ラット，ウサギ等の小動物で、新しいBMT法と臓器移植（皮膚，脾臓，肝，肺，心臓，副腎等）の併用の有効性を確認した。

III. “IBM-BMT”により治療可能な難病のスクリーニング（平成15年度～平成19年度）

HSCとMSCを同時に移植すれば、かなりの難病が治療可能と考えられる。老化に伴って発症してくる難病（アルツハイマー病，骨粗鬆症，肺気腫，難聴，糖尿病，動脈硬化症等）の自然発症モデル動物や遺伝子改変動物を用いて治療可能な疾患をスクリーニングし、骨粗鬆症の治療（Stem Cell 24: 399, 2006），肺気腫の治療に成功している（Stem Cells 24: 2071, 2006）。

IV. 難病の新しいモデルシステム（SCID/hu by IBM-BMT）を用いた治療方法の開発（平成16年度～平成19年度）

新しいSCID/huモデルシステムを開発し、病因の解析と治療法を開発中である。

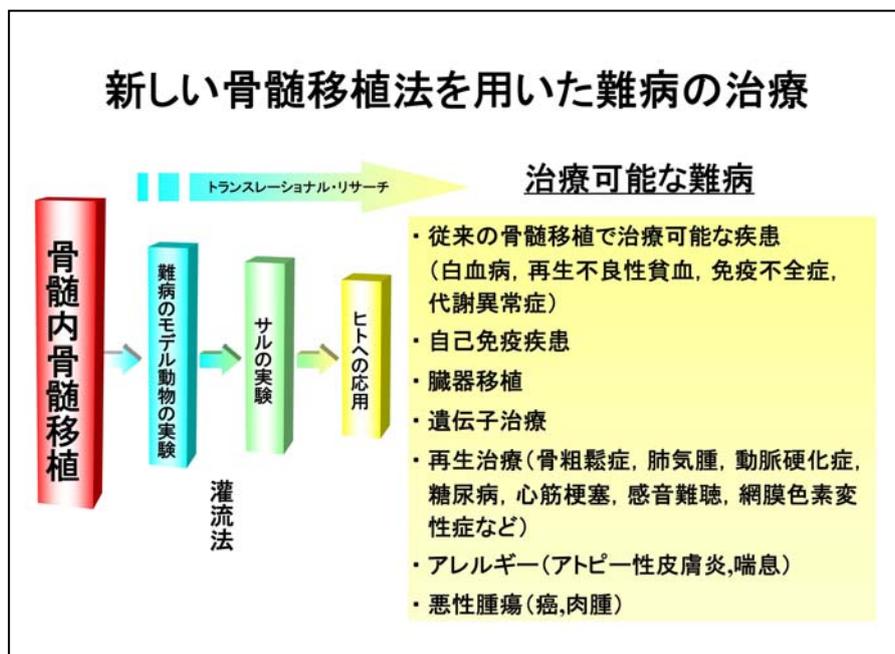
V. 悪性腫瘍（癌，肉腫，白血病等）の根治療法の開発（平成16年度～平成19年度）

DLIは、固形癌の治療にも、ヒトで広く用いられ、かなりの効果をあげているが、GvHDの治療方法がないため、根治には至っていない。

申請者らは、DLIの際にIBM-BMTを併用することによってGvHDを予防並びに治療できること、それゆえ、頻回のDLIによって腫瘍が根絶できることを発見した（特許出願中）。

VI. ヒトへの応用（平成15年度～平成19年度）

サルでの基礎実験に基づいてヒトへの応用を開始した（臨床第I相試験）。



8. 教育実施計画

○大学院改組

若手研究者の育成過程において、周辺領域の知識や方法論を幅広く吸収する必要があるが、これまでの専攻系の枠組みは、学部教育および卒前臨床教育の枠組みに立脚しており、学際的な研究の広がりや、トランスレーショナルリサーチの展開に必ずしも対応していない。また、同一専攻内においても各研究グループ間相互の意見交換や議論の場を持つことが難しくなっている。これらを改善するため、専攻系を各研究グループの研究テーマに沿ったかたちで再編成し、それぞれの専攻系内において、セミナー、研究発表会等の活動を独自に行う。

○研究発表会

ほとんどの大学院生は在学中に各分野の学会や学内集談発表会等で発表の機会を持つが、研究の方向性や方法論等を含めて、他グループの研究者の批判を受け、また、他の研究を批判的に議論する場が少ない。自らの研究を組み立てていく論理性を培うためにも、専攻系ごとに大学院生・指導者らが一同に会した公開研究発表会を毎年おこない、大学院の第2学年および第3学年については発表を義務化する。一方、大学院教員側についても、出席と発表に対する相互評価を課す。学位取得者に関しては、本学医学会賞研究発表会において優秀発表者を顕彰することで、研究継続に対するさらなる動機づけを図る。

○共同研究施設の大学院教育への参画

本学の共同研究施設は、最新研究機器の更新・維持、および研究者に対する技術指導等により、研究活動の活性化に大きく貢献してきた。これまでも、機器説明会や数々の講習会において研究者の教育に努めているが、今後、施設内機器を使用した種々の基本的実験技術の講習会を開催していくことで、より積極的に大学院教育に参画する。

そのために、既存の技術員に加え、研究面における指導も可能な専属の大学院教員の配置を検討している。

○リサーチアシスタント、ポスドクの増員

基礎医学研究の活性化のためには、本学出身者をはじめ、他学理工系出身者の本学大学

院への入学が求められているが、授業料免除制度の導入により増加傾向にあるものの、経済的理由で研究時間に制約を受ける場合が多い。そこで、COE枠としてリサーチアシスタントを大幅に増員し、学生が研究に専念出来る環境を整備する。

また、学位取得後も研究を継続できる環境は、若手研究者の育成に必須であるばかりでなく、異なった分野からの研究者を受け入れる体制についても研究の展開には不可欠であることから、本研究拠点として大幅なポスドク枠を設け、本学学位取得者の研究継続の場を提供すると共に、学外からの研究者のプロジェクトへの協力を積極的に求める。

○海外派遣援助

世界最先端の研究に触れ、また、同年代の海外研究者の活躍を肌で感じることは、研究に対する大きなモチベーションになる。そこで、海外での国際学会への大学院生・若手研究者の参加を積極的に支援する。さらに、国外研究施設との共同研究に大学院生・若手研究者を派遣することで、情報および技術の流動性をさらに活性化する。これらの活動における、渡航費および滞在費を拠点形成資金から拠出する。また、被派遣援助者に対しては、帰国後に本学ホームページ上への報告文書記載と公開の報告会を課し、情報の共有と共に、大学院生の意識向上を図る。

海外共同研究施設としては、客員教授 R. F. Storb博士の属するFred Hutchinson Cancer Research Centerをはじめ、Texas大学 MD Anderson Cancer Center, South Florida 大学、California大学Davis校（以上、米国）、Leiden大学（オランダ）、Walter and Eliza Hall 研究所（豪州）南方病院（中国）等と既に共同研究が進行中であり、本学研究グループの派遣が予定されている。

○海外研究者の招聘

大学院生・若手研究者にとって、海外の著名な研究者と緊密な議論の機会を持つことは、視野を広め、当該研究者の姿勢を学ぶ上で重要であることから、海外共同研究者の本学における研究活動の支援に加え、年に1回、再生医療と移植に関する国際シンポジウムを開催する。

9. 研究教育拠点形成活動実績

①目的の達成状況

1) 世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

21世紀COEプログラム「難病の革新的治療法の開発研究—骨髄内骨髄移植を用いた難病モデルでの検討—」において推進されているIBM-BMTに関連する多くの研究成果は、造血幹細胞(HSC)と間葉系幹細胞(MSC)の両面から疾患を治療するという新たな方法を創出した点で特筆される。従来の骨髄移植法は、主にHSCのみを移植する方法であり、移植片対宿主病(GvHD)や生着不全などの重大な課題を克服出来なかった。しかし、IBM-BMTは、これまで骨髄移植の適用疾患と考えられていなかった、自己免疫疾患や多くの難病への応用の可能性を示唆した。実際、免疫系、神経系、循環器系等の分野で難病に指定されている疾患に対して、動物モデルを用いてIBM-BMTの有効性を実証した。さらに100頭以上のサルを用いてその安全性を示した。これらの実績は国際的にも類するものがなく、関連した研究論文は、Blood, Stem Cellsなどの一流専門誌に5年間に20余り発表されている。拠点リーダーは、この5年間にこれらの成果を総説として一流国際誌に8編発表している。すでにヒトへの臨床応用に向けてプロトコルを作成し、国内医療機関と骨髄内骨髄移植研究会を設立し、臨床第I相試験を実施している。

国際的には、IBM-BMTの研修に海外5医療機関、国内の20施設の医師、研究者が参加し、さらに骨髄移植の世界的拠点であるFred Hutchinson Cancer Research Centerをはじめとして海外に医師10人を派遣して、国内外における人材育成と研究拠点形成に大きく貢献した。

以上の結果は、当初の目的を概ね達成できたと考える。

2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

21世紀COEプログラムを契機に大学院の改革・整備による教育の高度化を進め、学際的な医学研究に対応させるために研究テーマ別の医科学専

攻とトランスレーショナルリサーチ指向型の先端医療学専攻に再編成した。この改組により他領域の研究者との交流を促進し、公開研究発表会を通して境界領域の研究展開を積極的に取り入れる環境づくりを行った。21世紀COEプログラムで展開している骨髄内骨髄移植(IBM-BMT)の基礎的・応用的研究は領域横断的性格を有し、大学院改組と連携して各研究分野で多彩な研究が展開された。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

骨髄中には、2種類の幹細胞(HSCとMSC)が存在し、この2種類の幹細胞から、身体のすべての構成細胞が形成されるものと考えられている。従って、この2種類の細胞が正常である限り、種々の疾患に罹患することもなく、たとえ、傷害を受けても、この2種類の細胞の再生分化能力が保持されている限り、病気の自然修復は、容易であると考えられる。このように、骨髄の異常が難病発症の根本原因であるという考え方もある。最近の Science(306:1568-1571, 2004)には "Gastric Cancer Originating from Bone Marrow-Derived Cells (胃癌は、骨髄の異常に基づいて発症する)" というタイトルの論文も見受けられる。

このように骨髄の重要性は測り知れず、骨髄細胞を用いた、細胞の再生、分化、増殖、発癌等の研究が次第に加速され、将来、“骨髄学”という新しいジャンルも創成され、骨髄移植、臓器移植、再生医療の分野で“骨髄学”の研究がクローズアップされ、主導権を握るものと確信する(Ikehara S: - A New Therapy for Replacing Abnormal Hemopoietic Stem Cells (HSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) with Normal Ones - . Current Stem Cells Research & Therapy, in press)。

4) 事業推進担当者相互の有機的連携

事業推進担当者による国際ネットワーク委員会を設置し、各研究機関との連携を基礎的研究から臨床応用に至る各段階で詳細に把握した。すでに骨髄内骨髄移植の共同研究、海外派

遣などを通じて形成されている、Fred Hutchinson Cancer Research Centerや、University of California Davisなどの海外骨髄移植施設、欧米大学、研究所との連携を密にし、本拠点を中心に具体的な国際協力態勢を構築した。事業推進担当者による学术交流や共同研究、研究者の招聘、若手研究者の国際学会への派遣、連携機関への長期留学などを年度毎に設定して連携関係を強化した。拠点形成期間中、連携機関との合同シンポジウムを開催し、成果の発表とさらなる連携を強化した。

5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

当プロジェクトは、国際的にも類をみないユニークなもので、米国の5施設やイタリアの2施設、ドイツの1施設とも共同研究（短期、長期留学を含む）の話がまとまり、若手研究者の活性化のみならず、大学全体の国際的評価の向上に大きく貢献した。

6) 国内外に向けた情報発信

平成19年10月27日に開催したCOEの国際シンポジウム“Novel BMT Methods for Intractable Diseases: From Benching to Bedside”（大阪国際会議場）には、BMT、造血幹細胞の研究、自己免疫の研究で国際的に有名な8人の外国人を招聘し、新しい骨髄移植法（灌流法+IBM-BMT）の今後の展望について討議した。本学の若手研究者のみならず、臨床で骨髄移植を実施している施設の先生方の参加が得られ、成功裡に終わった。このシンポジウムの内容は、平成20年のJ. Autoimmunityの5月号の特集号に掲載された（次頁参照）。

7) 拠点形成費等補助金の使途について（拠点形成のため効果的に使用されたか）

補助金の主たる使途は、若手研究者の支援に係る人件費（平均43%）、および移植実験に用いる動物等消耗品を含む事業推進費（平均43%）である。

人件費は主にリサーチアシスタントおよびポストドクトラルフェローの雇用費用に充て

られ、本拠点形成における重要課題である若手研究者の育成に有効に活用された。

本拠点の事業推進において、マウス、ラット等のモデル小動物、およびヒトモデルとしてのサル飼育と移植等の実験は必須であり、それらの購入・維持費用が消耗品費用の大きな部分を占める。

初年度は、上記動物実験を遂行するために必要な機器類を設備備品費にて購入し、研究成果の取得に貢献した。また、平成17年度～平成19年度には、臨床第I相試験および臨床第II相試験に向けた臨床プロトコルの作成における費用を事業推進費から拠出した。

②今後の展望

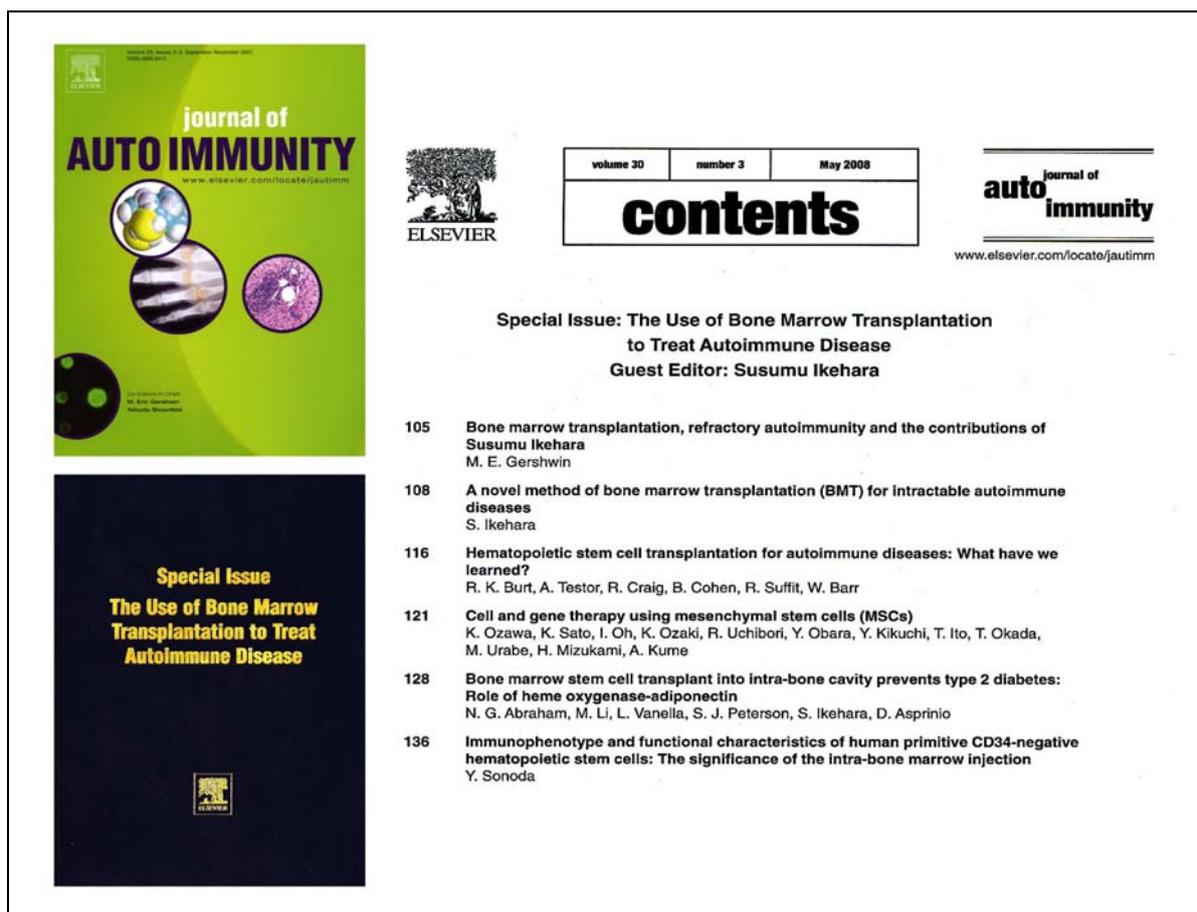
新しい骨髄移植の方法（灌流法+IBM-BMT）が臨床面でも広く応用されるようになれば、骨髄移植の適用疾患の範囲が拡大し、加齢に伴って発症する疾患（動脈硬化症、高血圧症、肺気腫、骨粗鬆症、糖尿病、メタボリック症候群、Alzheimer病、癌等の悪性腫瘍等）や、自己免疫疾患の根治療法に直結するものと考えられる。

臨床応用に関しても、拠点リーダーは、この度、厚生労働省の免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業「新しい造血幹細胞移植技術の開発に関する研究」の班長に選ばれ、臨床医との密接な連携を保つことが容易となり、臨床応用が加速されるものと期待される。

③その他（世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度）

平成19年の21世紀COEプログラム国際シンポジウムでは、本拠点が推進しているIBM-BMTが高く評価され、本学発信の移植法は、今や国際的にも早期実現可能な難病治療法として期待されている。ヒト応用に関しては、欧米（イタリア、米国等）で類似の試みもされているが、現在までのところ、臍帯血（MSCが少数しか含まれていない）を用いて腸骨（血管が豊富なため血管が傷害されると、ドナーの細胞が骨髄内に留まらず、血中へ流出する）内に注入する腸骨内臍帯血移植法であって、骨髄細胞を灌流法で採取して、脛骨へ注入する脛骨骨髄内骨髄移

植とは異なるものである。すでに国内骨髄移植実施医療機関と骨髄内骨髄移植研究会を2年前に設立して、ヒトへの臨床応用に向けて、本学でプロトコールを作成し、この臨床試験が着実に発展する基盤を整備している。したがって、本治療法の安全性と有効性を実証することにより、このIBM-BMTの方法を世界に普及することが、難病で苦しんでおられる患者さんを救うために、重要かつ急務といえる。



The image shows the cover and contents page of the Journal of Autoimmunity. The cover (left) features a green background with three circular images showing cellular structures. The title 'journal of AUTO IMMUNITY' is prominently displayed. The contents page (right) includes the Elsevier logo, volume and issue information (Volume 30, Number 3, May 2008), and a list of articles under the special issue 'The Use of Bone Marrow Transplantation to Treat Autoimmune Disease'.

journal of AUTO IMMUNITY
www.elsevier.com/locate/jautimm

ELSEVIER

volume 30 number 3 May 2008

contents

www.elsevier.com/locate/jautimm

Special Issue: The Use of Bone Marrow Transplantation to Treat Autoimmune Disease
Guest Editor: Susumu Ikehara

105 **Bone marrow transplantation, refractory autoimmunity and the contributions of Susumu Ikehara**
M. E. Gershwin

108 **A novel method of bone marrow transplantation (BMT) for intractable autoimmune diseases**
S. Ikehara

116 **Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: What have we learned?**
R. K. Burt, A. Testor, R. Craig, B. Cohen, R. Suffit, W. Barr

121 **Cell and gene therapy using mesenchymal stem cells (MSCs)**
K. Ozawa, K. Sato, I. Oh, K. Ozaki, R. Uchibori, Y. Obara, Y. Kikuchi, T. Ito, T. Okada, M. Urabe, H. Mizukami, A. Kume

128 **Bone marrow stem cell transplant into intra-bone cavity prevents type 2 diabetes: Role of heme oxygenase-adiponectin**
N. G. Abraham, M. Li, L. Vanella, S. J. Peterson, S. Ikehara, D. Asprinio

136 **Immunophenotype and functional characteristics of human primitive CD34-negative hematopoietic stem cells: The significance of the intra-bone marrow injection**
Y. Sonoda

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

| 機 関 名 | 関西医科大学 | 拠点番号 | F34 |
|---|---|------|-----|
| 拠点のプログラム名称 | 難病の革新的治療法の開発研究 - 骨髄内骨髄移植を用いた難病モデルでの検討 - (Novel strategies for treatment of intractable diseases using intra-bone marrow-bone marrow transplantation) | | |
| 1. 研究活動実績 | | | |
| この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】 | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ・事業推進担当者(拠点リーダーを含む)が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕 ・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの <p>著者名(全員)、論文名、著書名、学会誌名、巻(号)、最初と最後の頁、発表年(西暦)の順に記入 波下線(~~~~~) : 拠点からコピーが提出されている論文 下線(_____) : 拠点を形成する専攻等に所属し、拠点の研究活動に参加している博士課程後期学生</p> | | | |
| 発表論文名【公表】事業推進担当者 | | | |
| <u>池原 進(拠点リーダー)</u> | | | |
| 1. Zhang Y, Adachi Y, Suzuki Y, Minamino K, Iwasaki M, Kusafuka K, Hisha H, Song C-Y, Nakano K, Koh E, and Ikehara S: Simultaneous injection of bone marrow cells and stromal cells into bone marrow accelerates hematopoiesis in vivo. <i>Stem Cells</i> 22: 1256-1262, 2004. 2. Suzuki Y, Adachi Y, Minamino K, Zhang Y, Iwasaki M, Nakano K, Koike Y, and Ikehara S: A new strategy for treatment of malignant tumor: Intra-bone marrow-bone marrow transplantation plus CD4- donor lymphocyte infusion. <i>Stem Cells</i> 23: 365-370, 2005. 3. Wang X, Hisha H, Taketani S, Adachi Y, Li Q, Cui W, Cui Y, Wang J, Song C, Mizokami T, Okazaki S, Fan T, Fan H, Lian Z, Gershwin ME, and Ikehara S: Characterization of mesenchymal stem cells isolated from mouse fetal bone marrow. <i>Stem Cells</i> 24: 482-493, 2006. 4. Li Q, Hisha H, Yasumizu R, Fan TX, Yang GX, Li Q, Cui YZ, Wang X, Song CY, Okazaki S, Mizokami T, Cui WH, Guo K, Li M, Feng W, Katou J, and Ikehara S: Analyses of Very Early Hemopoietic Regeneration After Bone Marrow Transplantation: Comparison Between Intravenous and Intra-Bone Marrow Routes. <i>Stem Cells</i> 25: 1186-1194, 2007. 5. Ikehara S: A novel method of bone marrow transplantation (BMT) for intractable autoimmune diseases. <i>J. Autoimmun.</i> 30:108-115, 2008. | | | |
| <u>上山泰男</u> | | | |
| 1. Nakamura K, Inaba M, Sugiura K, Yoshimura T, Kwon A-Hon, Kamiyama Y, and Ikehara S: Enhancement of allogeneic hematopoietic stem cell engraftment and prevention of graft-versus-host diseases (GvHD) by intra-bone marrow-bone marrow transplantation plus donor lymphocyte infusion. <i>Stem Cells</i> 22: 125-134, 2004. 2. Koike Y, Adachi Y, Suzuki Y, Iwasaki M, Koike-Kiriyama N, Minamino K, Nakano K, Mukaide H, Shigematsu A, Kiyozuka Y, Tubura A, Kamiyama Y, and Ikehara S: Allogeneic Intra-Bone Marrow-Bone Marrow Transplantation plus Donor Lymphocyte Infusion Suppresses Growth of Colon Cancer Cells Implanted in Skin and Liver of Rats. <i>Stem Cells</i> 25: 385-391, 2007. | | | |
| <u>飯田寛和</u> | | | |
| 1. Takada K, Inaba M, Ichioka N, Ueda Y, Taira M, Baba S, Mizokami T, Wang X, Hisha H, Iida H, and Ikehara S: Treatment of senile osteoporosis in SAMP6 mice by intra-bone marrow injection of allogeneic bone marrow cells. <i>Stem Cells</i> 24:399-405, 2006. 2. Ueda Y, Inaba M, Takada K, Fukui J, Sakaguchi Y, Tsuda M, Kushida T, Iida H, and Ikehara S: Induction of senile osteoporosis in normal mice by intra-bone marrow-bone marrow transplantation from osteoporosis-prone mice. <i>Stem Cells</i> 25: 1356-1363, 2007. | | | |
| <u>松村美代</u> | | | |
| Minamino K, Adachi Y, Okigaki M, Ito H, Togawa Y, Fujita K, Tomita M, Suzuki Y, Zhang Y, Iwasaki M, Koike Y, Matsubara H, Iwasaka T, Matsumura M, and Ikehara S: Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) as well as granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) accelerates neoangiogenesis. <i>Stem Cells</i> 23: 347-354, 2005. | | | |
| <u>岡崎和一</u> | | | |
| Ando Y, Inaba M, Sakaguchi Y, Tsuda M, Guo K, Omae M, Okazaki K, and Ikehara S: Subcutaneous adipose tissue-derived stem cells facilitate colonic mucosal recovery from 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis in Rats. <i>Inflamm. Bowel Dis.</i> 14: 826-838, 2008. | | | |
| <u>岩坂壽二</u> | | | |
| Iwasaki M, Adachi Y, Minamino K, Suzuki Y, Zhang Y, Okigaki M, Nakano K, Taketani S, Takahashi H, Iwasaka T, and Ikehara S: Mobilization of bone marrow cells by G-CSF rescues mice from cisplatin-induced renal failure, and MCSF enhances the effects of G-CSF. <i>J. Am. Soc. Nephrol.</i> 16:608-666, 2005. | | | |

福原資郎

Adachi Y, Oyaizu H, Taketani S, Minamino K, Yamaguchi K, Shultz LD, Iwasaki M, Tomita M, Suzuki Y, Nakano K, Koike Y, Yasumizu R, Sara M, Hiramata N, Kubota I, Fukuhara S, and Ikehara S: Treatment and transfer of emphysema by a new bone marrow transplantation method from normal mice to Tsk mice and vice versa. *Stem Cells* 24: 2071-2077, 2006.

山下敏夫

Omae M, Inaba M, Sakaguchi Y, Tsuda M, Miyake T, Fukui J, Iwai H, Yamashita T, and Ikehara S: Long-term maintenance of donor-derived hemopoiesis by intra-bone marrow-bone marrow-transplantation. *Stem Cells and Development* 17: 291-302, 2008.

金子一成

Nakano K, Adachi Y, Minamino K, Iwasaki M, Shigematsu A, Kiriyama N, Suzuki Y, Koike Y, Mukaide H, Taniuchi S, Kobayashi Y, Kaneko K, and Ikehara S: Mechanisms underlying acceleration of blood flow recovery in ischemic limbs by macrophage colony-stimulating factor (M-CSF). *Stem Cells* 24: 1274-1279, 2006.

藺田精昭

Kimura T, Asada R, Wang J, Kimura T, Morioka M, Matsui K, Kobayashi K, Henmi K, Imai S, Kita M, Tsuji T, Sasaki Y, Ikehara S, Sonoda Y: Identification of long-term repopulating potential of human cord blood-derived CD34-flt3- severe combined immunodeficiency-repopulating cells by intra-bone marrow injection. *Stem Cells* 25:1348-1355,2007.

木梨達雄

Katagiri K, Imamura H, and Kinashi T: Spatiotemporal regulation of the kinase Mst1 by binding protein RAPL is critical for lymphocyte polarity and adhesion. *Nat. Immunol.* 7: 919-928, 2006.

藤澤順一

Matsuzaki K, Murata M, Yoshida K, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, Kaibori M, Kamiyama Y, Nishizawa M, Fujisawa J, Okazaki K, and Seki T: Chronic inflammation associated with hepatitis C virus infection perturbs hepatic transforming growth factor beta signaling, promoting cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 46: 48-57, 2007.

伊藤誠二

Moriuchi H, Koda N, Okuda-Ashitaka E, Daiyasu H, Ogasawara K, Toh H, Ito S, Woodward DF and Watanabe K: Molecular characterization of a novel type of prostamide/prostaglandin F synthase, belonging to the thioredoxin-like superfamily. *J. Biol. Chem.* 283: 792-801, 2008.

高橋伯夫

Yoshika M, Komiyama Y, Konishi M, Akizawa T, Kobayashi T, Date M, Kobatake S, Masuda M, Masaki H, and Takahashi H: Novel digitalis-like factor, marinobufotoxin, isolated from cultured Y-1 cells, and its hypertensive effect in rats. *Hypertension.* 49:209-214, 2007.

澤田 敏

Kariy S, Tanigawa N, Kojim H, Komemushi A, Shomura Y, Shiraishi T, Kawanaka T, and Sawadan S: Primary Patency with Cutting and Conventional Balloon Angioplasty for Different Types of Hemodialysis Access Stenosis. *RADIOLOGY* 243: 578-587,2007.

黒崎知博

Baba Y, Nishida K, Fujii Y, Hirano T, Hikida M. and Kurosaki T: Essential function for the calcium sensor STIM1 in mast cell activation and anaphylactic responses. *Nat. Immunol.* 9: 81-88, 2008.

Rainer F. Storb

1. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, Maloney DG, Blume KG, McSweeney PA, and Storb RF: Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. *Blood* 101: 1620-1629, 2003.

2. Nash RA, McSweeney PA, Nelson JL, Wener M, Georges GE, Langston AA, Shulman H, Sullivan KM, Lee J, Henstorf G, Storb R, and Furst DE: Allogeneic marrow transplantation in patients with severe systemic sclerosis. Resolution of dermal fibrosis. *Arthritis & Rheumatism* 54: 1982-1986, 2006.

国際会議等の開催状況【公表】

(事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数(うち外国人参加者数)、主な招待講演者(3名程度))

1. 開催時期・場所：March 27, 2004 ・Osaka International Convention Center
 会議の名称：The 21st Century COE Program International Symposium
 “ BMT and Regeneration Medicine ”
 参加人数：約200名(うち外国人参加者数：約30名)
 主な招待講演者：
 Rainer Storb (Professor, Fred Hutchinson Cancer Research Center, University
 of Washington,USA)
 Beverly Torok-Strob (Associate Head & Member, Fred Hutchinson Cancer Research
 Center, University of Washington, USA)
 Chunfu Li (Professor, Nanfang Hospital, China)
 Yoshihisa Kodera (Director, Bone Marrow Transplantation Center,Japan)

2. 開催時期・場所：August 9, 2004 ・The Westin Awaji Island Resort & Conference Center
 会議の名称：The 21st Century COE Program International Symposium
 “ New Strategies for Treatment of Intractable Diseases ”
 参加人数：約100名(うち外国人参加者数：約25名)
 主な招待講演者：
 Robert C. Gallo (Professor, Institute of Human Virology, University of Maryland
 Baltimore,USA)
 Martin J. Murphy, Jr (Executivr Editor, STEM CELLS, AlphaMed Press, USA)
 Young-Jun Liu (Professor, Center for Cancer Immunology Research, USA)
 M. Eric Gershwin (Professor, University of California, USA)

3. 開催時期・場所：October27, 2007 ・Osaka International Cinvention Center
 会議の名称：The 21st Century COE Program International Symposium
 “ Novel BMT Methods for Intractable Diseases: From Benching to Bedside ”
 参加人数：約130名(うち外国人参加者数：約25名)

 主な招待講演者：
 Martin J. Murphy, Jr (“ Stem Cells ” and “ The Oncologist ”, USA)
 Nader G. Abraham (Professor, New York Medical University, USA)
 Alberto M. Marmont (Professor, Azienda Ospedaliera-Universitaria San Martino,
 Italy)
 Richard K. Burt (Professor, Northwestern University Feinberg School of
 Medicine,USA)

2. 教育活動実績【公表】

博士課程等若手研究者の人材育成プログラムなど特色ある教育取組等についての、各取組の対象（選抜するものであればその方法を含む）、実施時期、具体的内容

大学院生発表会

大学院総合講義の一環として、3学年の大学院全員を対象にした研究発表会を、6月～7月の間に各専攻系単位で開催している。基本的にそれぞれの専攻系に属する学生および教員全員が出席し、3学年の学生の研究成果および学位論文の方向性に関して議論する。当初、2学年も対象としたが、会場および時間の制限から、学位論文のとりまとめの時期に相当する3学年に限定した。3学年学生にとっては、他研究グループの教員からの批判・指導を受ける良い機会であると同時に、他の大学院生および教員にとっては、他の研究グループの研究内容の詳細を学び議論する場として有効に機能している。

優秀学位論文表彰

学位取得後における若手研究者のモチベーションを維持・活性化する目的で、各年度末に、同年度に学位を取得した大学院生・若手研究者を対象に研究成果発表会を開催し、その発表内容および学位論文を、教授会選出の審査委員（5名）と各教室レベルで選出された審査委員（10名）が採点・顕彰している。毎年、10件前後の申請者中、得点上位3名が表彰され、本学の教員組織である医学会の基金からの賞金が授与される。過去の受賞者のほとんどは、本学の教員として教育・研究に活発な活動を続けている。

大学院実習コース

それぞれの研究グループが得意とする研究法、あるいは共同実験施設で整備されている先端機器の使用法に関して、小グループでの実習コースを大学院教育プログラムとして組み込んでいる。フローサイトメトリー、real time PCR、DNAマイクロアレイ、Ca²⁺-顕微鏡、パッチクランプ、GC-MS等、共同実験施設の機器を用いて行われる他、組織化学、抗体作成、ウイルスベクター作成、骨髄移植等のコースが、主に夏期休暇前後に開催され、好評を博している。特に本学COE拠点の基盤技術である骨髄内骨髄移植の実習は、学外参加者にも広く公開されており、本技術の広範な利用に貢献している。また、臨床研究のための教育として、Evidence-Based Medicineの実習コースも開催している。

リサーチアシスタント（RA）の採用

RAは大学採用の5名に加えて、COEの経費から10名程度が新たに採用された。選抜にあたっては、COE事業担当者から選出された4名の審査員による公開の審査会を開催し、各応募者の研究発表に対して、研究内容、研究内容の理解、研究遂行能力、研究に対する意欲の各項目の採点を行い、申請者の経済的困窮度を点数化したものを加えた得点合計をもって順位付けを行っている。最高、月10万円の支援を受けることにより、多くの学生が研究に専念できる環境が整ったと同時に、審査会を開催することにより、研究発表に対する学生のモチベーションおよび技術が年々目に見えて向上してきている。

ポストドクトラルフェロー（PD）の採用

本学では学位取得後もさらに研究を発展させることを目的とした特別研究員制度（2名、期限1年）が機能しているが、COE拠点事業の推進に特化したポストドクトラルフェロー（COE・PD、期限3年）を新たに10名程度採用した。選考は学術振興会特別研究員に準じた申請書をもとに、事業担当者全員が、研究課題とCOEプロジェクトとの整合性、研究計画の妥当性、研究者の研究推進能力、研究業績、これまでの研究内容（独創性・綿密性など）の5点に関して採点し、基準点（60点/100点満点）以上のものから順位を付けて採用した。PDの雇用は、流動性の少ない基礎系研究室の研究活性化に大きく役立つとともに、学位取得後も研究の継続を希望する臨床系大学院生の支援に機能している。平成18年度には、PD採用者を海外共同研究施設に長期派遣し、骨髄内骨髄移植を中心とする共同研究を進めた。

学内研究助成COE

本学には、若手研究者（25万円×約20件）大学院生（60万円×約10件）を対象に、研究計画書を「目的の明確さ」および「申請経費の合理性」の2点に重点をおいた審査の上、研究費を補助する学内研究助成制度が存在するが、平成19年度はCOE関連若手研究者を対象とする、学内研究助成COE（100万円×5件）を同学内研究助成制度内に設定し、若手研究者による研究のさらなる活性化を図った。

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的はある程度達成された

(コメント)

本拠点形成計画は、新しい骨髄移植技術（灌流法＋骨髄内骨髄移植）を用いて多くの難病を治療するという大変に野心的なものである。しかし、拠点リーダーの個人的研究の色彩が強く、拠点として成長するには更なる努力が必要である。

人材育成面については、学内の若手研究者により刺激を与えたことは評価できるが、単科大学の制約のためか、将来の独立研究者の育成という点では必ずしも充分とは言えない。

研究活動面については、サルなどのモデル動物を使い難病治療研究に対して新しい骨髄移植技術の導入・検討を具体的に進め、一部の難病（肺気腫、骨粗鬆症）について成果をあげ、さらに全国的に骨髄内骨髄移植研究会を組織して臨床第I相試験を開始するなど、設定された目的はある程度達成された。しかし、本技術は万能ではなく、従来の骨髄移植の対象疾患を越えてどのような難病に有効性があるのかを慎重に見極めないと、臨床応用は困難である。

補助事業終了後の持続的展開については、大学の更なる支援を期待する。