

ナノレベル線維構造を有するスキャフォールドを用いた 難治性半月板損傷に対する新たな治療法の確立

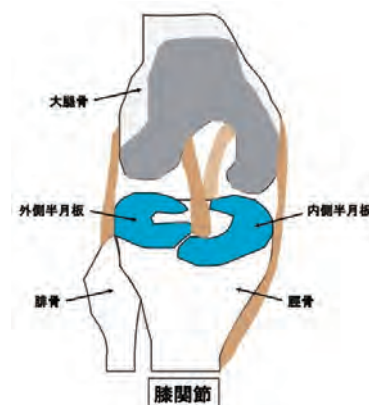
プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科

招へい教授 下村 和範

プロジェクト概要

半月板は膝関節内においてクッション機能や関節の安定化などの重要な機能を有するが、大部分が無血管野であり、一旦損傷すると修復が期待されず、多くの場合、切除を余儀なくされ変形性関節症の要因となる。我々は、ナノレベルの線維構造（ナノファイバー）を有するシート状のスキャフォールドを作製し、間葉系幹細胞と組み合わせることで、家兎半月板損傷モデルに於いて無血管野を含む難治性半月板損傷に対する有用性を示した。本プロジェクトでは、大動物を用いた前臨床試験においてナノファイバー・スキャフォールドが、半月板損傷に有用かどうかを調査し、さらに将来の製品化、臨床応用を目指す。これにより難治性半月板損傷に対する新たな治療法の確立を行い、将来の変形性関節症の発生頻度を低下させることを目指す。



従来の治療との比較

難治性半月板損傷に対する補強手術の報告として、筋膜（Henning, Am J Sports Med 1991）や動物由来コラーゲン膜（Piontek, Cartilage 2016）を使用した文献はあるが、一定の修復は得られるものの、素材の強度に乏しく、半月板機能の回復へは至っていない。一方で、本スキャフォールドは、特に伸張ストレスに強い構造となっており、半月板機能で最も重要である荷重に耐えられる強度を有しており、従来法よりも半月板機能改善が期待できる。

対象疾患

●半月板損傷

国内の半月板手術件数:

2007年～2014年

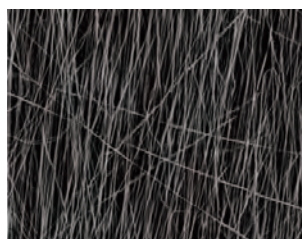
83105件（うち83.4%が切除術）

文献：Kawata M, PLoS One 2018.

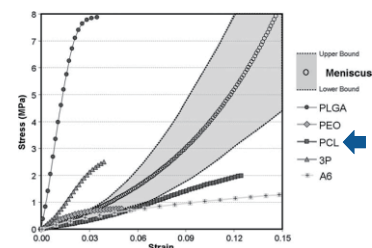
●変形性膝関節症

国内の患者数:推計2530万人

文献：Yoshimura N, J Bone Miner Metab 2009.



ε-カプロラクトン(PCL)より作成した
ナノファイバー・スキャフォールド
電子顕微鏡像



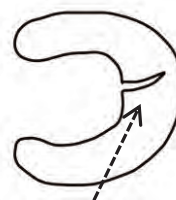
半月板と同等の伸長強度

参考文献

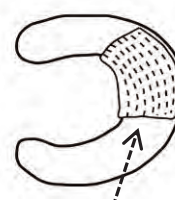
Mauck R, Tissue Eng Part B 2009.

Shimomura K, Tissue Eng Part A 2015.

Shimomura K, Biomaterials 2019.



半月板損傷



半月板の伸長方向に合わせた補強

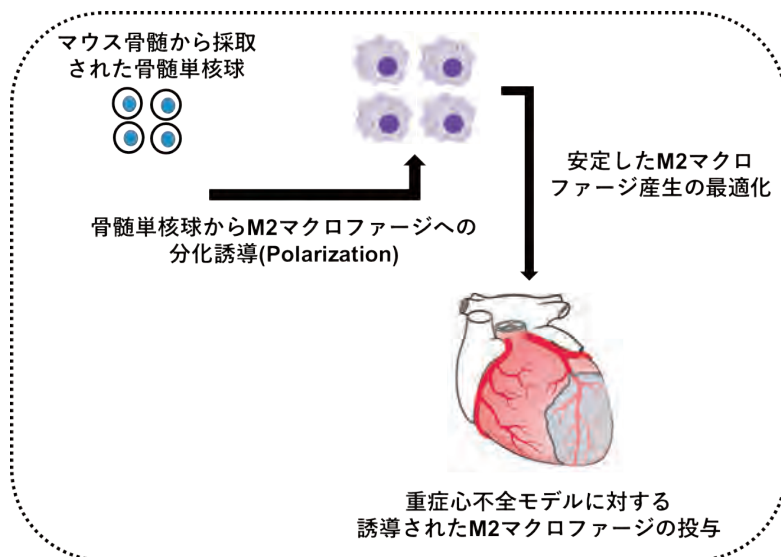
2025年度中の非臨床POC取得を目指す

自己骨髄由来M2マクロファージを用いた重症心不全に対する心筋再生治療の開発

プロジェクト 責任者	大阪大学医学部附属病院
	助教 山下 築

プロジェクト概要

心不全において障害心筋への過剰な炎症反応は有害な心筋リモデリングを起こし重症心不全の悪化因子となる。近年、有害な炎症反応を抑えるために種々の試みがなされているが、組織修復型(M2)マクロファージが心筋リモデリングにおいて重要な役割を果たすと考えられている。



一方で、M2マクロファージを用いた重症心不全への細胞治療はいまだ実現していない。本研究の目的は、in vitroおよびin vivoの実験データから重症心不全におけるM2マクロファージの有用性を解明し、臨床応用を目指すことである。

本研究によって今後患者数の増加が見込まれる末期重症心不全を有する患者に対して、自家M2マクロファージを用いた低侵襲かつ有効な細胞治療の実現が期待される。

基本特許の出願に向けた、重症心不全におけるM2マクロファージの最適化を図っている。共同研究、もしくはライセンスアウトを行う企業を求めている。

制御性T細胞を用いた α シヌクレイノパチーの新規治療法の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

医員（医師）林 友豊、教授 望月 秀樹

プロジェクト概要

パーキンソン病(PD)や多系統萎縮症(MSA)などは α シヌクレイン(α Syn)の異常凝集が見られる疾患であり α シヌクレイノパチーとよばれる。MSAはPDに比して進行が速く発症約5年で車椅子、約8年で寝たきり、約9年で致命的転帰となる神経難病である。 α シヌクレイノパチーに有効な根本治療はなく、特にMSAでは効果的な薬剤は極めて乏しく、治療法開発は高い患者・家族および社会的ニーズをもつ。

近年、 α シヌクレイノパチーの病態進行に対する免疫細胞の関与が報告されている。PD患者の黒質ではミクログリアの活性化や炎症細胞の浸潤が見られ、 α Synに反応するT細胞が存在する。MSAでも同様に α Synの凝集体を認める被殻や黒質での炎症性ミクログリアの反応、T細胞の存在が示されている。発症早期のPD患者の末梢血では健常人と比較して免疫細胞のプロファイルが炎症傾向に偏っていること、運動症状の重症度と相関していることが示されている。これらは神経炎症の抑制が α シヌクレイノパチーの進行抑制のための有望な治療ターゲットとなることを示唆している。

制御性T細胞(Treg)は研究分担者の坂口らにより同定された特異的T細胞群であり、自己組織と反応するリンパ球の活性化・増殖を抑制して炎症を防ぎ免疫自己寛容を誘導する作用を持つ。Tregの機能低下は自己免疫疾患等のみでなく神経変性疾患の発症にも重要な役割を果たしていると推測されている。PDの動物モデルではTregの機能不全が見られ、結果として炎症および神経変性が増悪するが、同様のTreg機能不全は患者でも確認されている。

以上より、Tregの活性化により効率的に神経炎症を抑えることができれば α シヌクレイノパチーの治療に応用できると考えられる。そこで本研究では坂口らにより確立された、高い免疫調節活性を維持した新たなTregの調製やIL-2等の投与を α シヌクレイノパチーモデルマウスに用いることにより、その発症あるいは症状進行抑制効果を検証し、治療応用の可能性を検討する。

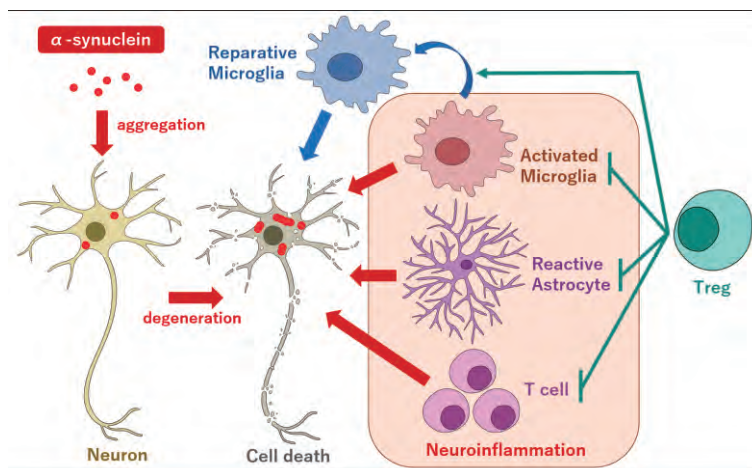


図. α シヌクレイン異常凝集に伴う神経炎症とTregの作用

対象疾患：パーキンソン病、多系統萎縮症

特許情報：なし

技術の特徴：新規治療法開発

市場性、開発における課題：Treg調製の必要時間、コスト

希望する企業連携の内容：現時点では不明

腫瘍溶解性ヒト35型アデノウイルス製剤の開発基盤研究

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院薬学研究科

教授 水口 裕之

プロジェクト概要

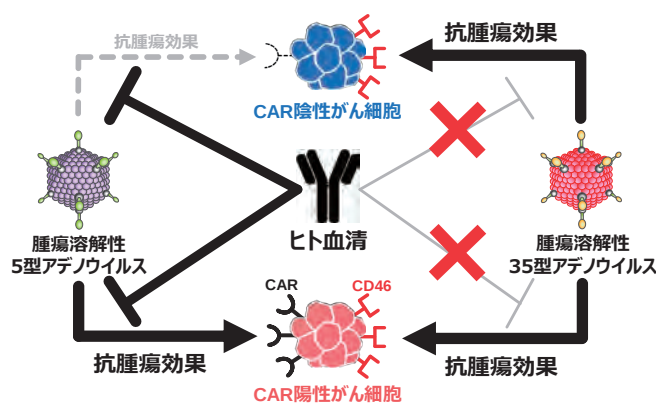
〈研究の概要〉

正常細胞には感染することなく、がん細胞特異的に感染し、がん細胞を効率よく死滅させる腫瘍溶解性アデノウイルスは、新たながん治療薬として期待を集めており、多くの臨床試験が行われています。これまでの腫瘍溶解性アデノウイルスは、C群に属する5型アデノウイルスを基本骨格としています。日本人を含め、成人の多く(90%以上)は自然感染により5型アデノウイルスに対する抗体を保有しているため、抗体により治療効果が減弱する可能性が指摘されています。また、5型アデノウイルスの感染受容体 (coxsackievirus-adenovirus receptor; CAR) は、悪性度の高いがん細胞をはじめとする一部のがん細胞では発現が低く、効率よく感染できないという課題がありました。

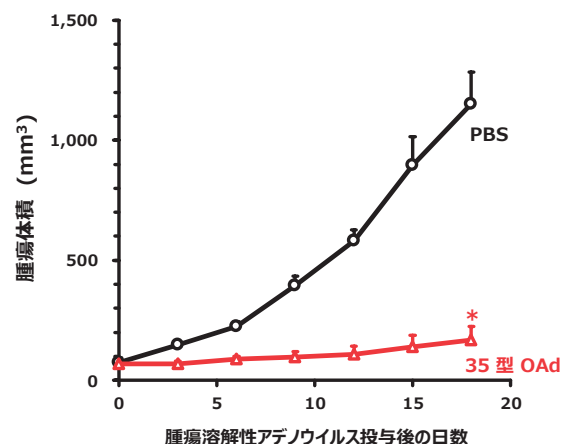
そこで我々は、B群に属する35型アデノウイルスを基本骨格とした新しい腫瘍溶解性アデノウイルスを開発しました。35型アデノウイルスに対する抗体を保有している人の割合は約20%以下と低いことから、抗体によって治療効果が減弱する可能性は低く、さらには腫瘍溶解性5型アデノウイルスでは困難であった静脈内投与による治療が可能になると期待されます。さらに35型アデノウイルスの感染受容体であるCD46は、ほぼ全ての細胞で発現しており、特に悪性度の高いがん細胞で高発現していることが知られています。したがって、腫瘍溶解性35型アデノウイルスは、悪性度の高いがん細胞を含む広範ながん種に対し効率よく感染し、高い治療効果が期待できます。

〈研究の意義と将来展望〉

腫瘍溶解性35型Adは、従来の腫瘍溶解性Adでは高い治療効果が期待できなかったがんに対しても高い治療効果を示すことから、新たな抗がん剤として期待されます。



腫瘍溶解性35型アデノウイルスの特長



腫瘍溶解性35型アデノウイルス (35型OAd) を担癌マウスに腫瘍内投与した後の腫瘍体積

対象疾患：がん一般

特許情報：特許第7508109、特願2023-138116、PCT/JP2024/28319

関連論文：Mol. Ther. Oncolytics. 2021, 20, 399-409. doi: 10.1016/j.omto.2021.01.015

bioRxiv, 2023. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.09.519732>.

開発における課題：より臨床に即したモデルでの前臨床試験の実施（現在実施中）

希望する企業連携の内容：臨床応用に向けた研究全般のサポートを希望

低免疫原性肝細胞システムを用いた肝機能補助療法の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科

教授 武部 貴則

プロジェクト概要

慢性肝不全急性増悪（ACLF：Acute-on-chronic Liver Failure）は、肝硬変などの慢性肝不全の患者が感染症や消化管出血、アルコール多飲など何らかの誘因により発症し、28日以内に急激な肝機能不全状態となる疾患です。ACLFは全身性炎症反応症候群（SIRS：Systemic inflammatory response syndrome）と多臓器不全を特徴とし、最も重症度の高いACLF Grade 3では死亡率が80%以上に達する重篤な疾患ですが、現在のところ肝移植以外に有効な治療法が存在せず、多くの患者さんの命を救うことができないのが現状です。

本プロジェクトでは、これまでの研究で得られた肝臓オルガノイド創出技術（図1）を元に、このような重篤な肝疾患を対象に低免疫原性の人工多能性幹細胞（iPS細胞）を原料として用いた肝臓オルガノイド（iHLC：induced Hepatocyte-Like Cells）をシステムに組み込んだ肝機能補助のための体外循環システム（UTOpiaシステム）を開発しています。UTOpiaシステムは、炎症により過剰に放出された好中球や炎症性サイトカインなどをトラップする顆粒球吸着（GMA：Granulocyte and monocyte adsorption apheresis）カラムと、肝臓が分泌するたんぱく質の補填・アンモニアやビリルビンなどの毒素を除去する役割を持つiHLCカラムを直列に連結したユニークな体外循環システムです。本製品の開発が成功すれば、重症肝不全患者にとっての肝移植以外の新たな治療選択肢となります。

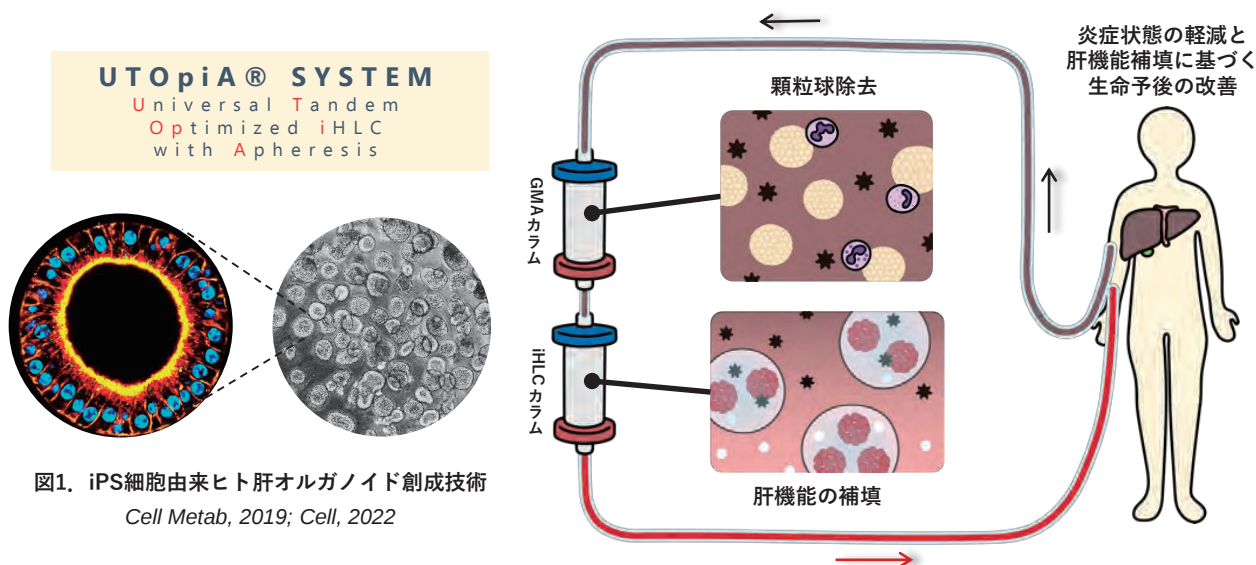


図1. iPS細胞由来ヒト肝オルガノイド創成技術
Cell Metab, 2019; Cell, 2022

【これまでの研究の成果と今後の開発予定】

胆管結紮ラットに菌体成分（LPS：Lipopolysaccharide）を投与し、急性肝不全状態を惹起したACLFモデルラットに2時間のUTOpia治療を行ったところ、UTOpia治療を行なわなかった群および各カラム単独群と比較して大幅な生存率の改善がみられました。現在、臨床応用可能な肝臓オルガノイドの製法のスケールアップを行い、患者さんに使うことのできるサイズのカラムを製造する技術の確立を進めています。製造方法の確立と非臨床安全性試験を経て、2～3年以内に安全性や忍容性を確認するための臨床研究の開始を目指しています。

対象疾患：慢性肝不全急性増悪、急性肝不全、肝切除後肝不全、重症アルコール性肝炎

特許情報：PCT出願済み

技術の特徴：ACLFモデルラットを用いた非臨床POC取得済み

市場性、開発における課題：肝不全患者の世界的増大により大きな市場が見込まれる。製造スケールアップが課題。

希望する企業連携の内容：横浜市立大学発ベンチャー KanzoBiomedicines, Inc.（米国）との共同研究