

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

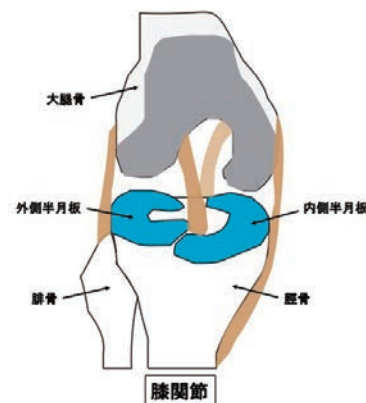
プロジェクト
責任者

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

半月板は膝関節内で衝撃吸収や関節安定化といった重要な役割を担っている。しかし、その大部分は無血管野であるため、一度損傷すると自然治癒が期待できず、多くの場合、切除が選択される。その結果、変形性膝関節症の発症リスクが高まることが大きな課題となっている。我々は、ナノレベルの線維構造（ナノファイバー）を有するシート状スキャフォールドを開発し、これを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おいて、無血管野を含む難治性損傷に対する修復効果を実証した。本プロジェクトでは、このナノファイバー・スキャフォールド技術を基盤とした新しい半月板再生治療の創出を目指し、将来的な製品化と臨床応用を見据えた研究開発を進める。これにより、難治性半月板損傷に対する革新的治療法を確立し、ひいては変形性膝関節症の発生率低下に寄与することを目指す。



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

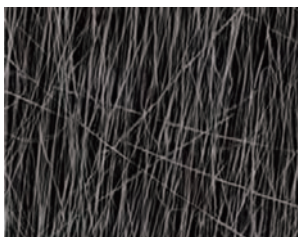
83105件（うち83.4%が切除術）

文献：Kawata M, PLoS One 2018.

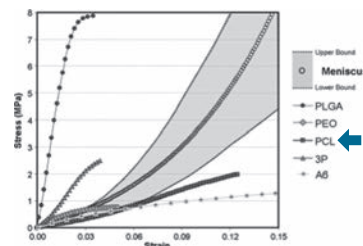
●変形性膝関節症

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



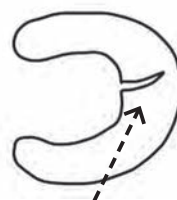
半月板と同等の伸長強度

参考文献

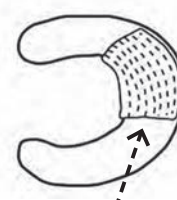
Mauck R, Tissue Eng Part B 2009.

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

2027年度中の非臨床POC取得を目指す

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

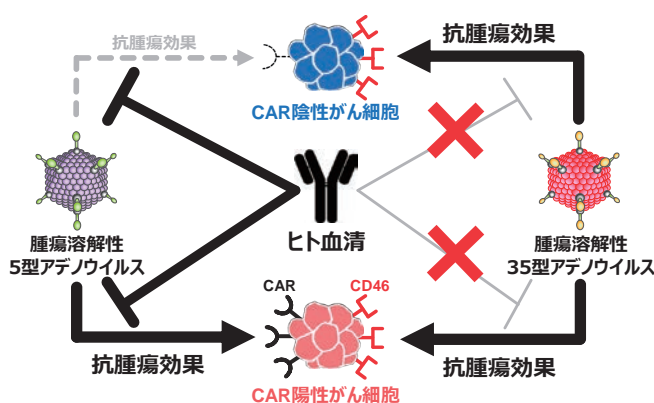
〈研究の概要〉

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。

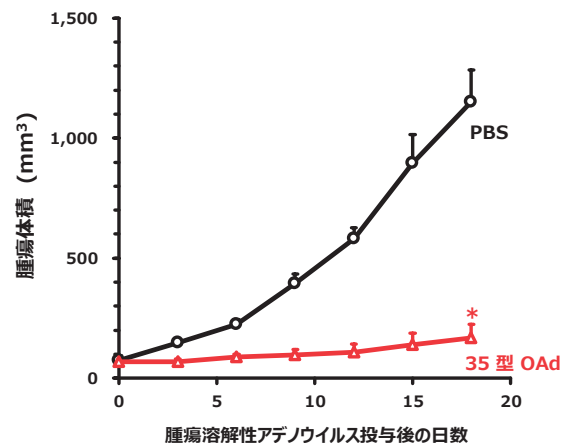
そこで我々は、B群に属する35型アデノウイルスを基本骨格とした新しい腫瘍溶解性アデノウイルスを開発しました。35型アデノウイルスに対する抗体を保有している人の割合は約20%以下と低いことから、抗体によって治療効果が減弱する可能性は低く、さらには腫瘍溶解性5型アデノウイルスでは困難であった静脈内投与による治療が可能になると期待されます。さらに35型アデノウイルスの感染受容体であるCD46は、ほぼ全ての細胞で発現しており、特に悪性度の高いがん細胞で高発現していることが知られています。したがって、腫瘍溶解性35型アデノウイルスは、悪性度の高いがん細胞を含む広範ながん種に対し効率よく感染し、高い治療効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

〈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、特願2025-027505

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

J. ImmunoTher. Cancer, 2025, 13, e006558. doi: 10.1136/jitc-2022-006558.

<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

不整脈原性右室心筋症に対する遺伝子治療開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

講師 肥後 修一郎

プロジェクト概要

【研究の背景】

心不全の生命予後は、薬物治療、非薬物治療を含む標準治療の進展により、大きく改善しました。一方、治療効果は一律ではなく、標準治療が奏功せず若くして重症化する**治療抵抗性心不全**が存在します。不整脈原性右室心筋症は、心筋細胞介在板構成遺伝子に生じたゲノム遺伝子バリエーションにより発症する希少疾患で、**右心室、左心室の機能がともに低下し、致死性不整脈をきたす難治性疾患**です。なかでも、**デスマグレイン2(DSG2)**は日本における原因遺伝子として最も多いことが知られています。私達は、若くして重症心不全を発症した患者さんが、遺伝子バリエーションを原因とする**デスマグレイン2欠損心筋症**であることを見出し、iPSC細胞由来分化心筋細胞(iPSC-CM)を用いて、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターによる**DSG2遺伝子補充を介した治療概念**を実証し報告しました(*Hum Mol Genet.* 2021 Jul 9;30(15):1384-1397)。更に、ゲノム解析、心筋病理解析、iPSC-CMを用いた解析を積み重ね、拡張型心筋症に加え、様々な治療抵抗性重症心不全において、**DSG2遺伝子バリエーションによる介在板障害が潜在化している**ことを見出しました(*Hum Genome Var.* 2024 Dec 20;11(1):47, 第89回日本循環器学会学術集会)。不整脈原性右室心筋症は、およそ5000名に1名の発症率とされていますが、私達のデータ、原因となる遺伝子バリエーションのアレル頻度を考慮すると、更に多くの治療抵抗性心不全に潜在化している可能性があります。DSG2遺伝子バリエーションが同定された症例では、一様に心臓組織におけるデスマグレイン2発現が低下することが明らかとなっており、**DSG2遺伝子を心臓へ補う遺伝子治療**の開発が必要です。

【現在の取り組み】

これまでに培ったiPSC細胞を用いた研究開発基盤(*Stem Cell Reports*, 2022. 17(2): p. 337-351, *Circ Genom Precis Med.* 2022 Jul 12, *JACC Basic Transl Sci*, Feb 08, 2023)をもとに、基礎、臨床の両方向から研究を進め、症例レジストリの構築、不整脈原性右室心筋症症例からのヒトiPSC-CM病態モデル樹立に加え、デスマグレイン2欠損心筋症を再現するマウスモデルを構築しました。更に、大阪大学医学系研究科医化学松岡研先生が開発された**心不全応答性エンハンサーを搭載した心臓遺伝子治療用AAVベクター**を使用しており、低用量のAAVでも心臓特異的に高発現が誘導されるため、高い有効性と安全性が期待できます。

【私たちが目指すこと】

大阪大学医学部附属病院では、標準的な治療が奏功しない、多くの重症心不全患者さんが診療を受けられています。私たちが目指しているのは、患者さんに、**基礎研究に根差した精密で安全な医療を届ける**ことです。AAV遺伝子治療の開発には、多くのインフラ、技術、産学連携体制が必要です。私たちが目指す医療にご協力頂ける企業との産学連携を希望いたします。私たちの詳しい研究内容については、こちら(→)をご参照ください。



対象疾患：DSG2遺伝子バリエーションを原因とする不整脈原性右室心筋症

特許情報：特願2022-508325 2025年11月18日 特許査定

技術の特徴：DSG2遺伝子バリエーションにより発症する不整脈原性右室心筋症に対する遺伝子治療薬

市場性、開発における課題：約5,000人に1人の希少疾患だが、更に多くの症例が重症心不全に潜在化している可能性がある。日本人、東アジアにおいて特有の遺伝子バリエーションを対象とした治療薬開発を目指している。

希望する企業連携の内容：共同研究、AAV遺伝子治療薬のGMP製造、ライセンスアウト

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。

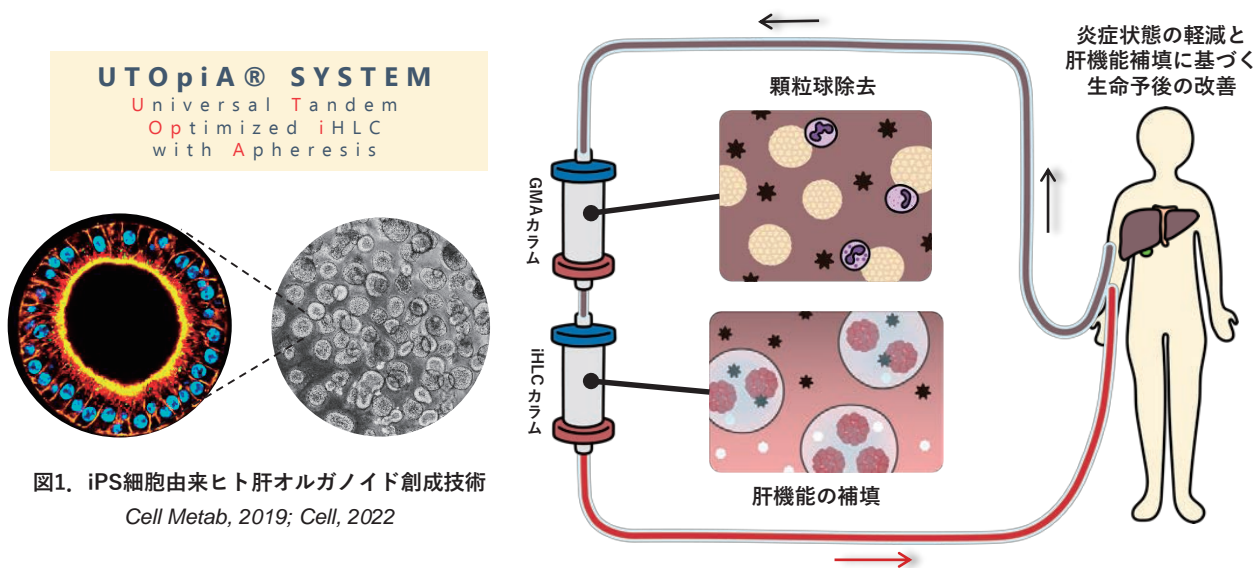


図1. iPS細胞由来ヒト肝オルガノイド創成技術
Cell Metab, 2019; Cell, 2022

【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