

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

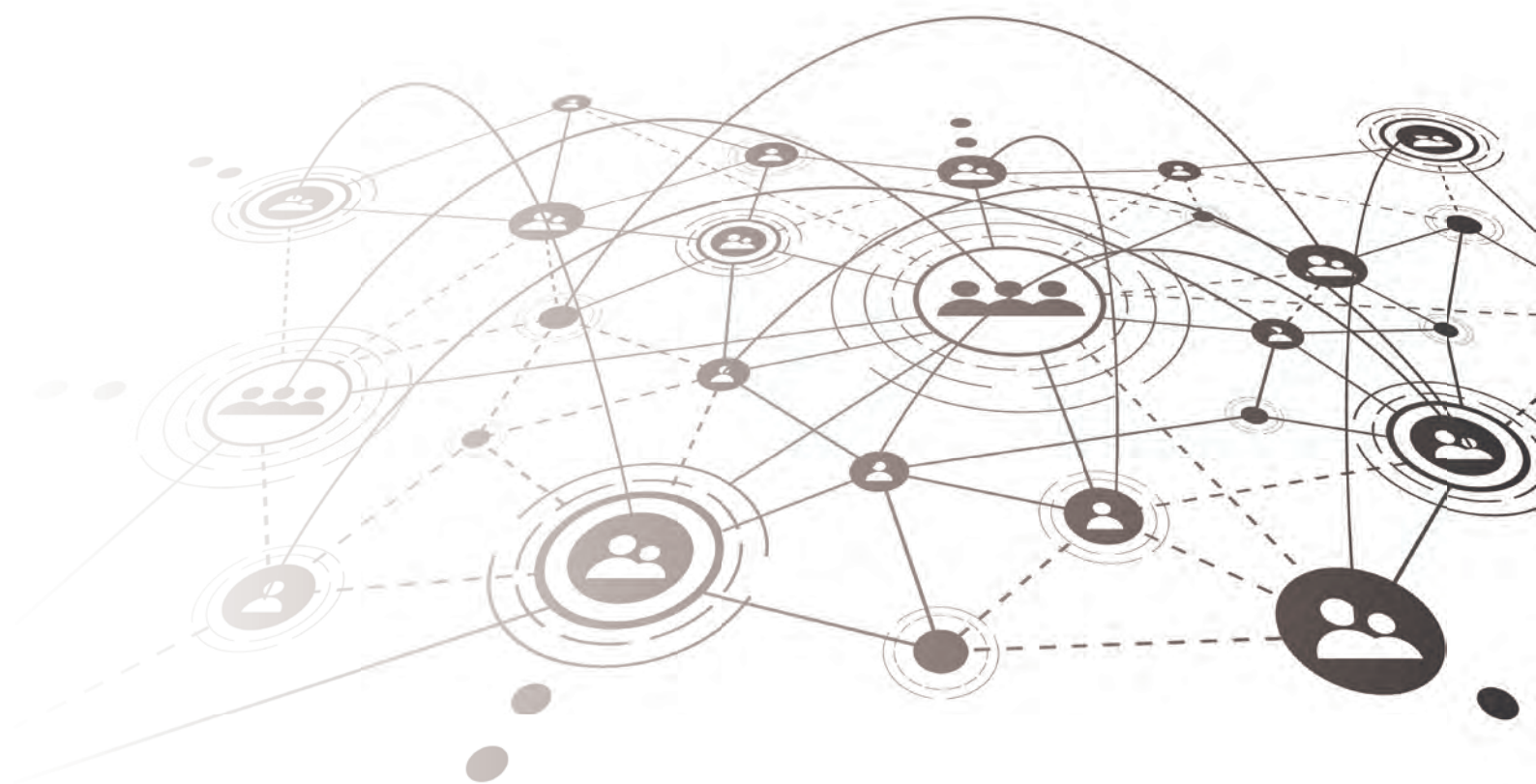
革 新 の 医 療 技 術 創 出 拠 点 プ ロ ジ ェ ク ト

平成30年度 成果報告会

革新的医療技術創出拠点
過去から未来 新たなステージへ

ポスター集

筑波大学



非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）動物モデル

A15-23 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)動物モデル

筑波大学 医学医療系 蕨 栄治



可溶性 CD155 を標的としたがんの新規治療法の開発

A15-28 可溶性CD155を標的としたがんの新規治療法の開発

筑波大学 医学医療系 免疫制御医学 渋谷 和子

背景 (1)

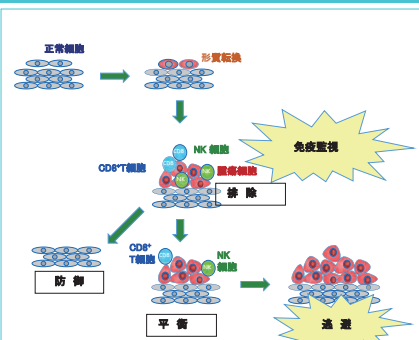


図1 腫瘍免疫監視と逃避

正常細胞が腫瘍化すると、免疫システムによって除去される。これを免疫監視という。一方、腫瘍は免疫監視からの逃避機構を有する。発がんは、免疫監視と逃避のバランスの結果であると考えられている。

背景 (2)

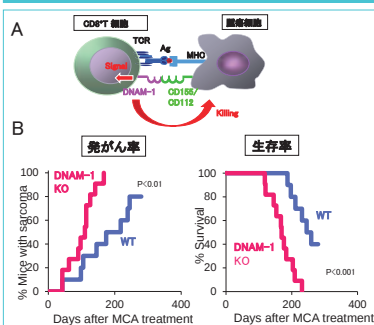


図2 活性化受容体DNAM-1と膜型CD155による免疫監視

私たちはこれまでに活性化受容体DNAM-1が腫瘍上のCD155と結合して腫瘍を殺傷することを見出した(A)。DNAM-1欠損マウスでは、発がん率が上昇し、生存率が下がった(B)。このことから、生体内にてDNAM-1が腫瘍免疫監視を行なっていることが明らかとなった。

背景 (3)

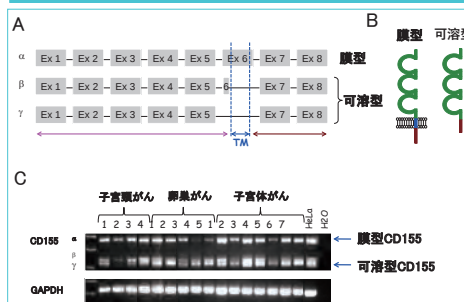


図3 ヒトの腫瘍は可溶性CD155を産生している

マウスCD155と異なり、ヒトCD155には膜貫通部位を欠損するスプライシングバリエーションが存在する(A)。このスプライシングバリエーションがコードする可溶性CD155の構造を示す(B)。私たちは、ヒト腫瘍細胞が可溶性CD155を発現していることを観察した(C)。

目的

ヒト腫瘍から産生される可溶性CD155 (sCD155) の腫瘍免疫における機能を明らかにする

結果 (1)

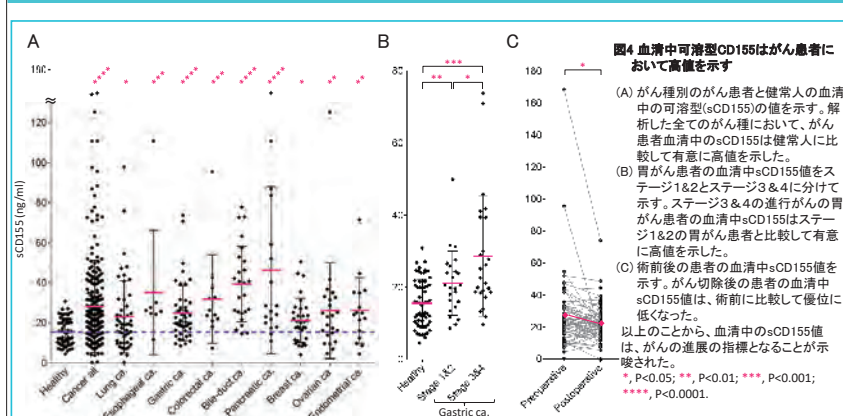


図4 血清中可溶性CD155はがん患者において高値を示す

(A) がん種別のがん患者と健康人の血清中の可溶性(sCD155)の値を示す。解析した全体的がん種において、がん患者血清中のsCD155は健康人に比較して有意に高値を示した。
(B) 胃がん患者の血清中sCD155値をステージ1&2とステージ3&4に分けて示す。ステージ3&4の進行がんの胃がん患者の血清中sCD155はステージ1&2の胃がん患者と比較して有意に高値を示した。
(C) 術前後の患者の血清中sCD155値を示す。がん切除後の患者の血清中sCD155値は、術前に比較して有意に低くなった。
以上のことから、血清中のsCD155値は、がんの進展の指標となることが示唆された。
*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001; ****P<0.0001.

考察

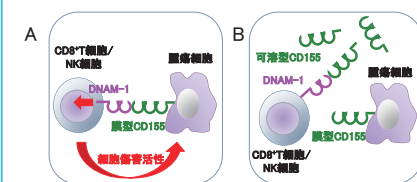


図5 可溶性CD155による腫瘍免疫逃避メカニズムの考察

免疫活性化受容体が腫瘍細胞上の膜型CD155と結合すると、活性化シグナルが伝達され腫瘍が排除される(A)。腫瘍から産生される可溶性CD155は、DNAM-1の膜型CD155結合部位に結合することにより、DNAM-1と膜型CD155の結合を阻害し、これにより免疫細胞の細胞傷害活性を阻害していると考えられる(B)。

今後の展開

(1) 新規がん治療法への応用

腫瘍から産生される可溶性CD155が、腫瘍の免疫逃避に関与していることを示した。このことから、がん患者の生体から可溶性CD155を除去すれば、腫瘍の免疫逃避が回避され、生体が本来有する腫瘍免疫応答によって腫瘍を排除できるようになると考えられる。今後は、可溶性CD155特異抗体等による可溶性CD155の除去方法の確立とその抗腫瘍効果を解析し、新規がん治療法への応用を目指す。

(2) 既存の免疫療法との作用機序の違い

昨今注目されている免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1をはじめとする抑制性受容体からの抑制シグナルを阻害することで、免疫システムを活性化させる。しかし、抑制シグナルを阻害しても、肝心の活性化シグナルが存在しなければ十分な抗腫瘍効果は得られない。本研究では、可溶性CD155が活性化シグナルを直接阻害していることが明らかになった。可溶性CD155の除去は活性化シグナルを増強する。すなわち、可溶性CD155除去による抗腫瘍効果は、従来の免疫チェックポイント阻害剤とは作用機序が全く異なる。したがって、免疫チェックポイント阻害剤の効果不十分な症例に対しても、可溶性CD155除去療法を併用することで、効果が高まることが期待できる。

文献

- Shibuya A. et al. 1996. DNAM-1, a novel adhesion molecule involved in the cytotoxic function of T lymphocytes. *Immunity* 4: 573-581.
- Shibuya K. et al. 1999. Physical and functional association of LFA-1 with DNAM-1 adhesion molecule. *Immunity* 11: 615-623.
- Shibuya K. et al. 2003. CD226 (DNAM-1) is involved in lymphocyte function-associated antigen 1 costimulatory signal for naive T cell differentiation and proliferation. *J. Exp. Med.* 196: 1829-1839.
- Tahara-Haraoka S. et al. 2004. Functional characterization of DNAM-1 (CD226) interaction with its ligand PVR (CD155) and receptor-2 (CD112). *Int. Immunol.* 16: 533-538.
- Tahara-Haraoka S. et al. 2006. Tumor rejection by the poliovirus receptor family ligands of the DNAM-1 (CD226) receptor. *Blood* 107: 1481-1496.
- Iguchi-Manaka A. et al. 2008. Accelerated tumor growth in mice deficient in DNAM-1 receptor. *J. Exp. Med.* 205: 2959-2964.
- Nabokura T. et al. 2010. Critical role of DNAM-1 accessory molecule-1 (DNAM-1) in the development of acute graft-versus-host disease in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 15593-15598.
- Nagumo Y. et al. 2014. Increased CD112 expression in methylcholanthrene-induced tumors in CD155-deficient mice. *PLoS ONE* 9(11): e12415.
- Yamashita-Kanemaru Y. et al. 2015. CD155 (PVR/Necl5) mediates a costimulatory signal in CD4+ T cells and regulates allergic inflammation. *J. Immunol.* 194: 5644-5653.
- Iguchi-Manaka A. et al. 2016. Increased soluble CD155 in the serum of cancer patients. *PLoS ONE* 11: e0152682.
- Takenaka E. et al. 2018. Selective DNAM-1 expression on small peritoneal macrophages contributes to CD4+ T cell costimulation. *Sci Rep.* 8(1): 15180.



筑波大学
University of Tsukuba

事業名: 橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点名: 国立大学法人筑波大学
問い合わせ先: つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625



T-CReDO
筑波大学つくば臨床医学研究開発機構
Tsukuba Clinical Research & Development Organization

気道上皮炎症応答の小動物モデルの開発とその制御法の開発

A17-02 気道上皮炎症応答の小動物モデルの開発とその制御法の開発

筑波大学 医学医療系 川口 敦史

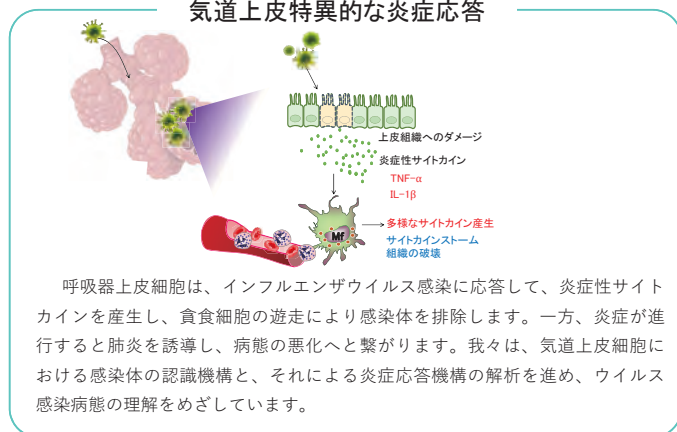
要旨

ウイルスや細菌など、病原体の感染に応答して、気道上皮細胞は物理的なバリアとして機能するだけでなく、炎症性サイトカインを産生することでマクロファージや好中球を遊走させ、感染早期での生体防御を惹起する。一方、遊走したマクロファージから連鎖的に炎症性サイトカインが産生され、気管支炎や肺炎の誘導、および発熱といった全身性の症状につながり、病態は増悪する。また、これらの過剰な炎症応答は、喘息など慢性呼吸器炎症性疾患を増悪させることも知られている。よって、感染病態を理解するには、気道上皮組織における感染初期の炎症応答と、マクロファージによって二次的に増幅された過剰な炎症応答（サイトカインストーム）を区別し、サイトカインストームのみを標的とした制御法を開発することが必要である。

これまでに、マウスを用いたウイルス感染モデル系では、気道上皮炎症応答を再現することができず、マクロファージからの炎症応答機構のみが明らかにされてきた。そこで我々は、ヒト気道上皮初代培養細胞などから、ウイルス感染を認識する上皮細胞特異的な新規病原体センサー分子の同定をめざした。その結果、新規遺伝子としてESIRを同定することに成功し、近交系マウスでは、エキソンの大規模欠失により、ESIRは発現していないことを明らかにした。また、ヒトESIRを発現するトランスジェニックマウスでは、ウイルス感染に対する気道上皮組織からの炎症応答を再構成することができ、この感染モデルは症に起因する病態を理解するのに有用であることが示唆された。現在、このマウスモデルをもとに、生体防御に必要な炎症応答は維持しつつも、サイトカインストームのみを抑制する手法の開発にも着手している。

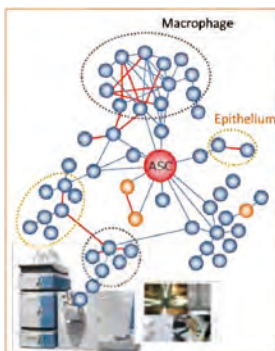
目的

気道上皮特異的な炎症応答

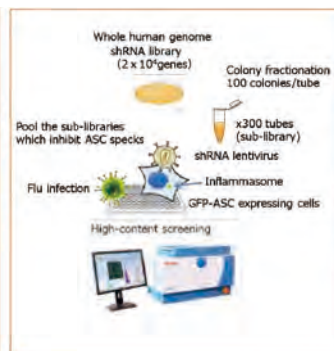


方法

Inflammasome Interactome

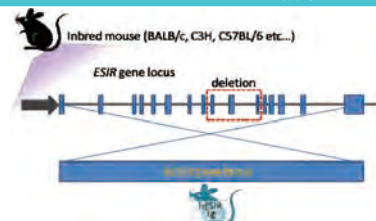


Human shRNA library screening



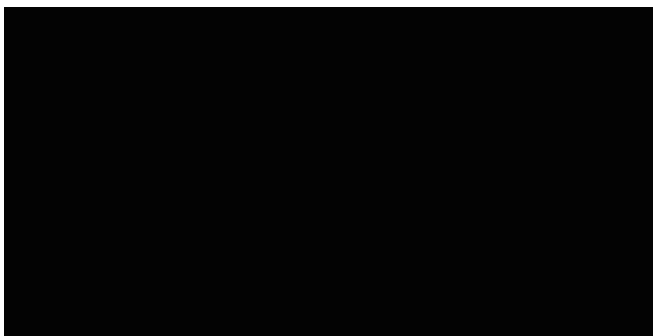
IP-LCMS解析によるインタラクトーム解析とshRNAライブラリーによる遺伝学的スクリーニングにより、上皮組織特異的な炎症応答制御分子を探索した。

結果1



スクリーニングの結果、近交系マウスではエクソンの欠損により、遺伝子が破壊されている *ESIR* 遺伝子が上皮特異的な炎症応答に必須であることが明らかになり、欠損した遺伝子を再導入した *ESIR-Tg* マウスでは、インフルエンザウイルス感染に応答した上皮からの炎症応答を再構成することができた。

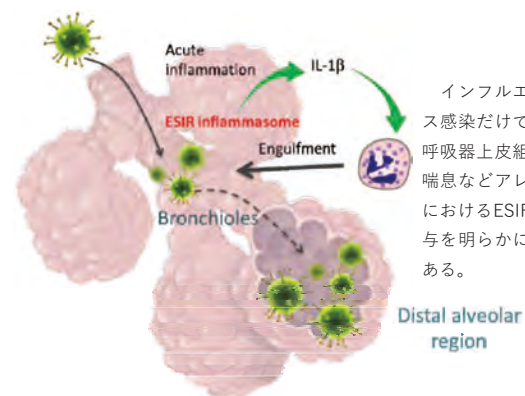
結果2



感染初期に上皮で炎症応答が惹起されることで感染拡大を抑制することができる

※ASCは炎症応答のマーカー
β-cateninは上皮のマーカー

今後の展開



インフルエンザウイルス感染だけでなく、他の呼吸器上皮組織感染症や喘息などアレルギー応答におけるESIR遺伝子の関与を明らかにする予定である。

口腔内間葉幹細胞より分化誘導した神経系細胞を用いた再生医療

A16-38

口腔内間葉幹細胞より分化誘導した神経系細胞を用いた再生医療

筑波大学 医学医療系 石川 博

Induced differentiated nerve cell from buccal fat pad stem cell transplanted into a rat model of Parkinson's disease

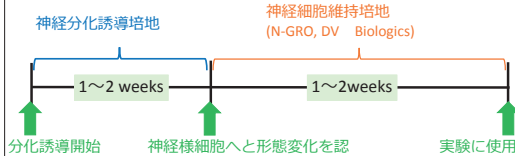
Ishikawa H¹, Takahashi H², Ohya A¹, Toyomura T¹, Matsumura H¹, Marushima A¹, Senaka A², Matsumura Y¹, Matsumura A²
¹Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan
²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nippon Dental University at Niigata, Niigata, Japan

背景

現時点で根本的な治療法がなく、細胞移植による神経の再生医療の検討が進められている疾患として、パーキンソン病 (PD) が挙げられる。PDは、ドパミン性 (DA) 神経細胞の変性脱落による神経変性疾患であり、現在是对症療法が主な治療法である。我々は、口腔内から容易に豊富な量を取り出せる脂肪体に着目し、そこから多分化能を有するヒト頬脂肪体由来幹細胞 (hBFPSC) が、発生学的に神経由来であり、容易に神経細胞への分化誘導が可能であると考えた。本研究では、ヒトの顎顔面領域から採取可能な外胚葉性間葉細胞であるhBFPSCがPDの細胞移植療法に応用可能かどうかを検討した。

方法

hBFPSCsの神経分化誘導法



神経分化誘導培地

- DMEM/F12
- 5%FBS
- 10μM MEM NEAA
- 2mM Glutamate
- 10nM ATRA
- 50μM Ascorbic acid
- 5μM Insulin
- 10nM Dexamethasone
- 20nM Progesterone
- 20nM Estradiol
- 10nM NGF-1
- 10ng/ml Th y roxine (T4)
- 50U/ml Penicillin
- 50μg/ml Streptomycin
- 0.25μg/ml Fungizone

hBFPSCsより分化誘導した神経系細胞のPDモデルラットへの移植

パーキンソンモデルラット

定位固定装置を用いて6-OHDAを右側内側前脳束(MFB)に注入して作製された片側パーキンソンモデルラットを使用した(オス、Wistar rats、300-350 g)。

〈細胞移植〉



マイクロインジェクションカニューレを用いて、MFBへ分化誘導した神経系細胞を移植し (2 x 10⁵ cells/2 μl N-GRO, 1 μl/min)、4週後に行動評価を行った。
Control群として、Hanks液を注入したラットを使用した。

〈行動評価〉

ドパミン受容体作用薬であるアポモルフィン(0.5 mg/kg, Wako)を腹腔内投与し、移植前後および移植群とcontrol群におけるモデルラットの回転数を比較した。7回以上/分の異常回転が生じたラットをPDモデルとして使用した。(手術側と反対方向(左側)へ回転する。)

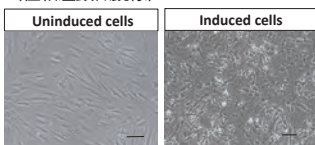
ガイドカニューレ



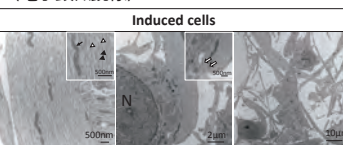
結果

hBFPSCsより神経分化誘導した細胞の同定

〈位相差顕微鏡像〉



〈電子顕微鏡像〉

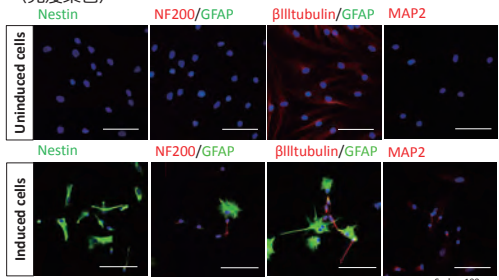


Scales: 100μm

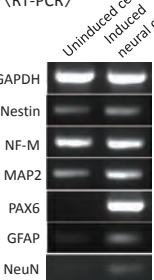
ミトコンドリア ▲: 微小毛 ▲: 微小毛 ▲: シナプス様小胞

hBFPSCsより神経分化誘導した細胞は、形態学的に神経系細胞に特有の所見を示した。

〈免疫染色〉

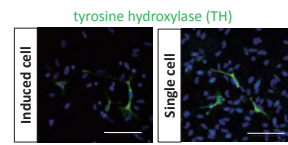


〈RT-PCR〉

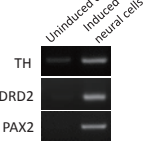


神経分化誘導細胞におけるドパミン性 (DA) 神経細胞関連マーカー

〈免疫染色〉



〈RT-PCR〉

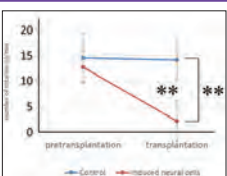


今回の方法で、hBFPSCsからDA神経細胞を含む神経系細胞へ分化誘導できることを示した。

hBFPSCsより分化誘導した神経系細胞のPDモデルラットへの移植

〈行動評価〉

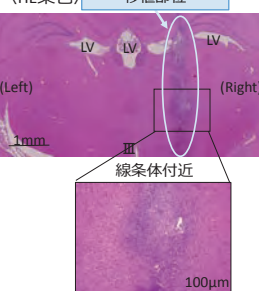
アポモルフィン投与5分後、回転数測定



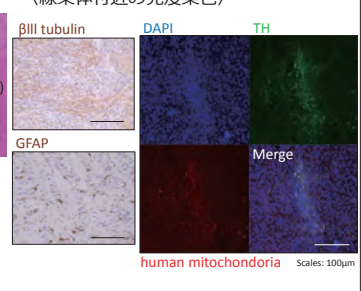
移植前およびコントロールと比較して、移植4週後の回転数は有意に減少していた。
(*p < 0.001, Control: n=10, Induced neural cell: n=12)
細胞移植群は、4週後運動症状が改善し、12匹中7匹は異常回転が消失した。

異常回転が消失したラットの脳組織像

〈HE染色〉



〈線条体付近の免疫染色〉



移植後に異常回転が消失したラットの脳組織像においては、移植部にヒト細胞由来のDA神経細胞が存在することを確認した。移植細胞の腫瘍化は全く認められなかった。

考察

今回の方法でhBFPSCsより分化誘導した細胞は、in vitroにおいてDA神経細胞を含んだ神経系細胞であることが証明された。神経分化誘導後にNF200とGFAPとともに発現する細胞を認めたことや、single cellより神経細胞とグリア細胞がともに増殖が認められたことから、未熟な神経系幹細胞に分化した後に、これが神経細胞とグリア細胞のどちらにも分化できる可能性が考えられた。またhBFPSCsより分化誘導した神経系細胞をPDモデルラットのMFBへ移植したところ、移植4週後において異常な回転運動が改善され、PDの治療に有用である可能性が示唆された。異常回転が消失したラットの脳組織像において、移植部にヒト細胞由来のDA神経細胞を含むことを確認した。自己の成人組織幹細胞を細胞源として使用することは、iPS細胞やES細胞、胎児の脳細胞と比較しても、免疫的・倫理的問題が少なく、腫瘍形成リスクも低く、安全であると考えられる。本研究においても、移植細胞の腫瘍化は全く認められなかった。成人の顎顔面領域の間葉性幹細胞は、神経由来細胞を多く含むとされており、hBFPSCsも同様に神経細胞に分化しやすい性質をもつことが考えられる。神経の再生医療において、顎顔面領域より採取可能な外胚葉性間葉幹細胞であるhBFPSCsは利用しやすく、極めて有用である可能性が示唆された。



筑波大学
University of Tsukuba

事業名: 橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点名: 国立大学法人筑波大学
問い合わせ先: つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625



T-CReDO
筑波大学つくば臨床医学研究開発機構
Tsukuba Clinical Research & Development Organization

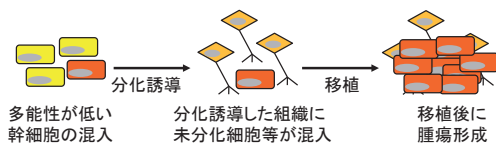
A16-43 再生医療や創薬研究を支援する高純度分化細胞選択法

筑波大学 医学医療系 遺伝子制御学 西村 健

背景

iPS細胞等から分化誘導した細胞の再生医療や創薬研究への実用化に向けた課題

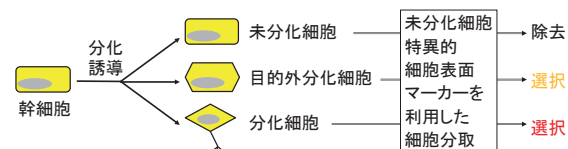
- ・iPS細胞誘導や維持培養において多能性が低い幹細胞が混入
- ・多能性が低い幹細胞は分化能が劣る
- ・残存未分化細胞等の混入は腫瘍形成のリスクや薬物試験への影響有り



従来法の問題点

未分化細胞特異的マーカーを用いた細胞分取方法等が開発

- 問題点**
- 目的外の細胞に分化したものを取り除けない
 - ソーティングではスケールアップが困難



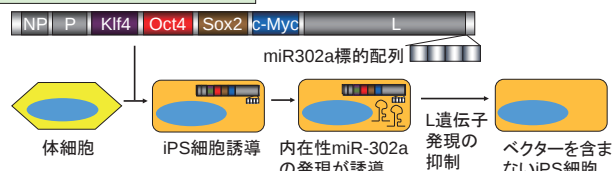
問題解決のための技術

持続発現型センドライウイルスベクター (SeVdpベクター) 技術
Nishimura K. et al. (2011) J. Biol. Chem.



- ・一度感染させるのみで、複数の遺伝子を持続的に発現可能
- ・染色体へのベクターゲノムの挿入が起きないため、安全性が高い
- ・L遺伝子の発現抑制により、持続感染しているベクターの人為的除去可能

自動除去型SeVdpベクター技術
Nishimura K. et al. (2017) Stem Cell Res.



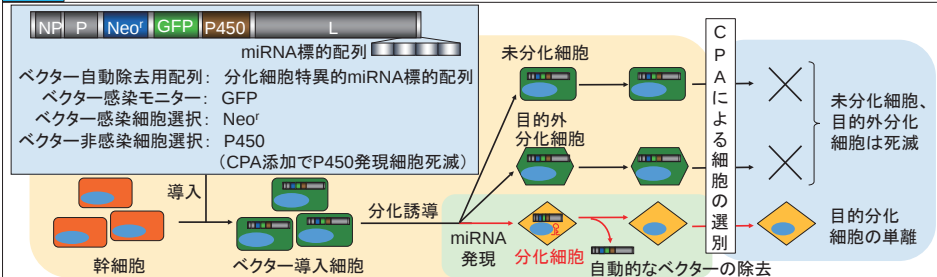
細胞特異的miRNAを利用してベクターの自動除去が可能

目的

持続感染しつつ細胞特異的に自動除去できる、我々の自動除去型SeVdpベクターシステムを生かし、高純度な分化細胞を容易に分取する方法を確立する

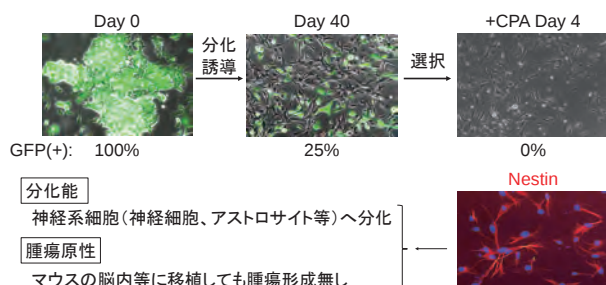
安全な分化細胞を再生医療、創薬研究に提供

方法



結果

iPS細胞から神経幹細胞を誘導する系をモデルにして、分化細胞選択系を構築



神経幹細胞特異的miRNAを利用した自動除去型SeVdpベクターによって神経幹細胞の選択に成功

今後の展開

分化誘導遺伝子の追加搭載により、分化誘導効率の向上と細胞選択を、一つのベクターを一度感染させるのみで可能に



現在、分化誘導が困難な細胞についても、分化誘導・選択を可能に

本技術の特徴

- ・選択用ベクターをすべての細胞に導入してから分化誘導
→分化細胞のみを確実に選択
- ・薬剤添加のみで細胞を選択
→安価でスケールアップが可能
- ・選択されてきた細胞からはベクター自動除去
→そのまま様々なアプリケーションに使用可能



筑波大学
University of Tsukuba

事業名: 橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点名: 国立大学法人筑波大学
問い合わせ先: つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625



T-CReDO
筑波大学つくば臨床医学研究開発機構
Tsukuba Clinical Research Development Organization

ポスト抗体医薬としての癌細胞糖鎖標的レクチン創薬： rBC2 レクチン -Drug 融合体による膵がん治療の前臨床試験

ポスト抗体医薬としての癌細胞糖鎖標的レクチン創薬：rBC2レクチン-Drug融合体による膵がん治療の前臨床試験
A novel cancer targeting therapy using lectin (=glycan binding protein)-drug conjugate (LDC), alternative to antibody drug strategies.
B16-37 筑波大学 消化器外科 小田竜也 産業技術総合研究所 館野浩章

膵癌はこの20年、ほとんど治療成績が変わっていない難治がん、全く新しい概念に基づく新規治療法の開発が熱望されている。本提案では、膵癌細胞の最外層を取り巻く糖鎖を標的するという、これまで誰も試みた事の無い新規がん治療の具現化を目指す。その為に、今まで生体に投与する事が出来なかったレクチン（糖結合タンパク）を薬剤キャリアーとして応用する革新的なアプローチを導入する。膵癌以外にも胃癌、大腸癌、肺腺癌、子宮癌、卵巣癌等のがん患者が治療対象になる可能性が高い。

目的：LDC（薬剤融合レクチン）の生体における安全性を評価する。

- 1) LDC（GLPグレード）でも同程度の抗腫瘍効果があるか
- 2) First in humanで想定される投与法と、げっ歯類、非げっ歯類での安全性が担保されるか
- 3) 異種タンパクであるLDCがどの程度の免疫毒性をもたらすか

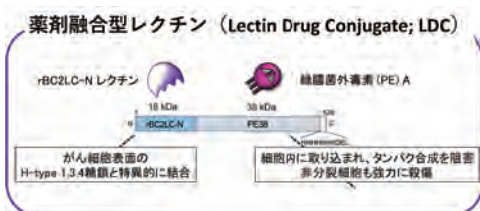


図1 レクチンの臨床膵癌への反応性
→70/70症例、全ての膵癌細胞に陽性

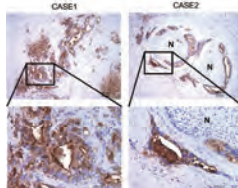


図2 薬剤融合型レクチンが膵癌腹膜播種を強力に制御
コントロール 薬剤融合型レクチン

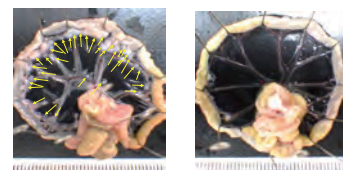


図3 膵がん腹膜播種モデルに対する予後延長効果

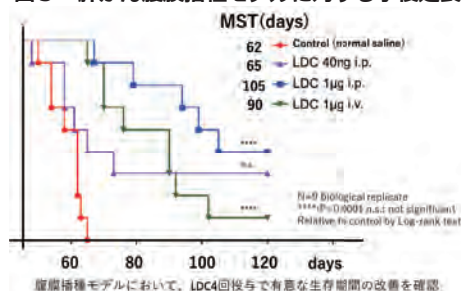
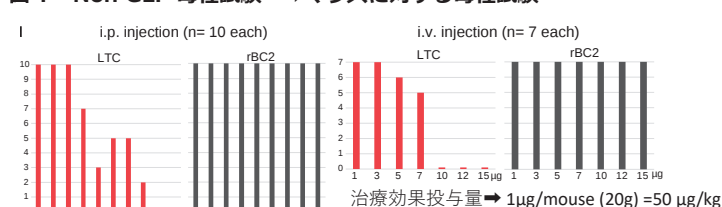
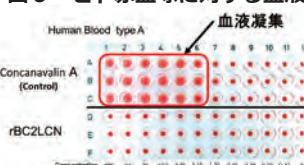


図4 Non GLP 毒性試験 →マウスに対する毒性試験



LDCの腹腔投与、血中投与ともに半数致死量（LD50）は約7µg/mouse (non-GLP) レクチン単独では一切マウスの死亡は確認されなかった。

図6 ヒト赤血球に対する血液凝集試験



全ての血液型のヒト赤血球に対してレクチン特有の凝集効果が無いことを確認。（コントロールのConcanavalinAレクチンが凝集を起こしているのに対し、rBC2LCNレクチンは凝集効果を持たない。）



レクチン免疫組織染色では、消化管粘膜や子宮頸上皮に反応性を有する

Non-GLP grade LDC 前臨床試験

・ラット 実施済（検証中） 試験内容

- i LDC単回静脈内投与毒性試験
- ii LDC単回静脈内投与及び腹腔内投与毒性試験
- iii LDC間欠静脈内投与毒性試験
- iv LDC間欠腹腔内投与毒性試験
- v レクチン単回静脈内投与及び腹腔内投与毒性試験

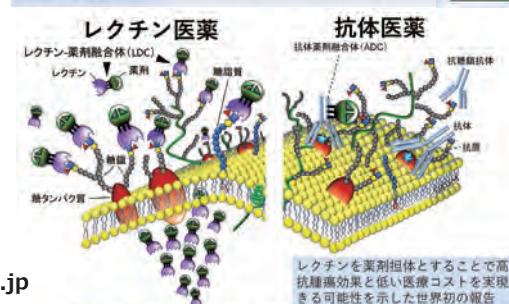
【検証項目】

LDCの最小致死量
死亡発現日数
血液検査
死亡原因（病理学的所見）
レクチン（rBC2LDC）単独での毒性評価

・サル 単回投与実験 現在実施中

レクチン融合薬(LDC:rBC2-PE38)：研究開発計画

試験項目	目標	H29年度費用(千円)	H29年度	H30年度	H31年度
(1) LDCの調整 ・ LDCの調整 ・ LDCの構造解析	Step1: 調製 Step2: 構造解析	20,000	non-GLP		
(2) LDCの薬効・薬理試験 ・ in vitroでの細胞毒性 ・ 各種細胞への反応性評価 ・ in vivo皮下注射モデルでの効果 ・ 毒力試験 ・ in vivo腹腔内投与モデルでの効果 ・ 自然免疫モデルでの抗腫瘍効果	細胞毒性評価 細胞毒性評価 細胞毒性評価 細胞毒性評価 細胞毒性評価 細胞毒性評価	40,000	non-GLP	GLP申請	
(3) LDC薬物動態/毒性試験 ・ トキシコキネティクスと薬物動態 ・ 毒性試験 ・ 免疫毒性試験	細胞毒性評価 細胞毒性評価 細胞毒性評価	20,000	non-GLP	GLP申請	
(4) LDCの企業導入					



レクチンを薬剤担体とすることで高い抗腫瘍効果と低い医療コストを実現できる可能性を示した世界初の報告

参考文献：Shimomura et al. Mol Cancer Ther. 2018

国立大学法人 筑波大学 消化器外科 小田竜也 tatoda@md.tsukuba.ac.jp
国立研究開発法人 産業技術総合研究所 館野浩章 h-tateno@aist.go.jp

B17-56 革新的放射線治療法：放射線力学療法の開発

産業総合研究所 高橋 淳子

高橋淳子¹, 井垣 浩², 成田善孝², 黒岩敏彦³, 梶本宜永³, 野々口直助³, 吉川信彦³, 山本淳孝⁴, 森 崇⁵, 神志那弘⁵, 岩橋 均⁵
1. 産業技術総合研究所, 2. 国立がん研究センター, 3. 大阪医科大学, 4. 産業医科大学, 5. 岐阜大学

がん放射線治療の限界打破を目指す

低分子有機化合物の放射応答を利用した治療法「放射線力学療法」

- 放射線とポルフィリン類の有機化合物の物理化学的応答 (=活性酸素生成) を発見
- 放射線増感剤として、がん選択性を有する低毒性のX線応答性有機化合物を使用
- 現行の放射線治療法のがん選択性を高め、抗がん効果の増強を狙う

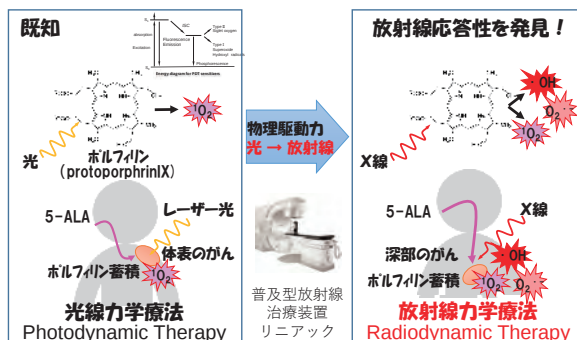
研究開発のねらい

高齢化に伴い侵襲性の低い放射線治療のニーズは年々高まっています。しかし、放射線の細胞殺傷作用のがんに対する選択性が低く、正常組織の安全のために定められた耐容線量（最大の許容線量）の制約により、抗がん効果に限界があり、十分な治療効果が得られない患者は極めて多いのが現状です。

そこで、革新的な放射線治療法「放射線力学療法 Radiodynamic Therapy (RDT)」を開発します。この方法は普及型の放射線治療装置リニアックによる治療が可能であり、放射線増感剤として用いる5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は、既に光線力学診断薬として使用されているアミノ酸の一種の安全な物質です。

基本原理

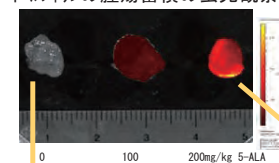
我々は、ポルフィリンにX線を照射すると活性酸素が発生することを見出しました。ポルフィリンの前駆体の5-ALAをヒトに経口投与すると、がん細胞特異的にポルフィリンが蓄積されます。その状態のがんにX線を照射すると、がん細胞の中で多量の活性酸素が生成され、抗がん効果が促進されます。約10000種類の低分子有機化合物ライブラリー（東京大学 創薬機構コア・ライブラリー）のスクリーニングにより、ポルフィリンの他にも放射線応答性を示す様々な有機化合物を見出し、さらに検証を進めています。



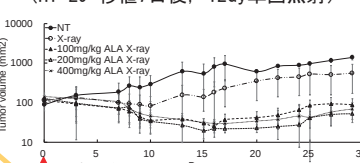
成果 1

現行の5-ALAのヒト投与量と等価な用量で顕著な抗腫瘍効果

5-ALA腹腔内投与4時間後のポルフィリンの腫瘍蓄積の蛍光観察



X線照射後30日間の腫瘍体積の推移 (HT-29 移植7日後, 12Gy単回照射)



A 0 mg/kg 5-ALA + 12Gy照射

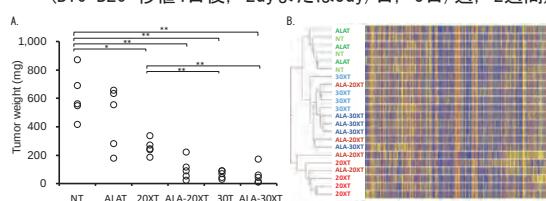


B 200 mg/kg ALA + 12Gy

成果 2

5-ALA併用により20Gyが30Gy相当の効果

X線照射後の腫瘍重量および遺伝子発現解析 (B16-BL6 移植4日後, 2Gyまたは3Gy/日, 5日/週, 2週間)



A. 腫瘍重量, B. マイクロアレイ解析
NT: no treatment, ALAT: 5-ALA 皮下50mg/kg/day, 20XT: total 20Gy, 30XT: total 30Gy, ALA-20XT: 5-ALA投与4-5時間後にX線照射, total 20Gy, ALA-30XT: 5-ALA注射, total 30Gy

成果 3

岐阜大学動物病院では動物臨床試験に着手

今後の展開

放射線治療プロトコールは単回照射, 分割照射等種々ありますが, 小線量を毎日照射して正常細胞の回復を促す分割照射法が多くのがんに用いられています。そこで, 分割照射治療法に対する放射線力学療法の臨床試験が進められる様に非臨床開発を進めます。



筑波大学
University of Tsukuba

事業名: 橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名: 国立大学法人筑波大学

問い合わせ先: つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625



T-CReDO

筑波大学つくば臨床医学研究開発機構
Tsukuba Clinical Research & Development Organization

Research Studio 2018 powered by SPARK



背景・課題

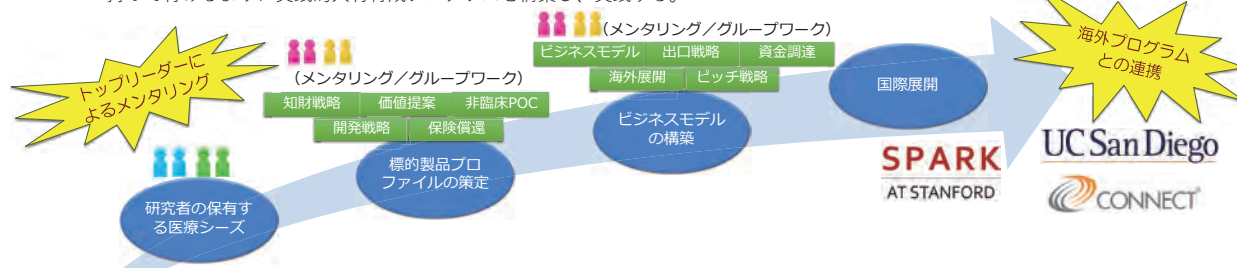
- 新薬は米国を起源とする製品が圧倒的に多く、**アカデミアシーズとスタートアップ**が新薬開発の推進力となっている。
- 医薬品を始めとする医療製品は事業企画段階から**世界市場を視野に開発**する必要がある。
- 起業チームの核となる**医療アントレプレナーが不足**しており、組織的な人材育成が急務である。

概要

- 国内初となる医療に特化した11週間（+海外1週間）の**アクセラレーションプログラム**。
- 臨床開発からビジネスモデルまで、海外事業も含め豊富なビジネス経験を有するメンターを多数起用し、グループワークを通じて**製品、事業開発の要素を徹底的に議論**。
- Stanford大学SPARK**プログラムやCalifornia大学San Diego校（UCSD）と国際展開を視野に連携。

プログラム

目的 アカデミア発の医薬品・医療機器・再生医療等製品等の革新的医療シーズを、海外展開も視野に技術移転または起業等の出口戦略に持って行けるように実践的人材育成プログラムを構築し、実践する。



方法 ● 2018年10月～12月の2.5ヶ月（筑波大学・慶應義塾大学）

● 2019年2月（1週間、国際展開、UCSD）



● アントレプレナーに必要な開発戦略・知財戦略・ビジネスモデルなどの講義



● 経験豊富なメンター、講師とともにビジネスモデルを週1回ハンズオンにて構築

主なメンターと講師陣			
荒川義弘 筑波大学特任教授、つくば臨床医学研究開発機構 (T-CReDO) 創設者、研究開発部長	松本正 株式会社シグマ代表取締役社長 株式会社学芸出版	Christian Elze Senior Partner, Gerson GmbH, Berlin, Germany	土屋裕 エーザイ株式会社 取締役
地野文昭 Stanford Medicine Program Director (U.S.) Japan, MedVenture Partners CEO, 筑波大学客員教授	小野賢典 T-CReDO TR 専任、教育センター長	Y. Jane Tseng Director, SPARK, Taiwan, Science and Technology Policy Research and Information Center, Taiwan	西子久仁子 筑波大学特任教授、国際経営学部長、臨床開発部長
Daria Mochly-Rosen Co-Director of the SPARK Program at Stanford University School of Medicine, Stanford University School of Medicine, Professor of Chemical & Systems Biology, MD, MBA	Kevin Grimes Co-Director of the SPARK Program at Stanford University School of Medicine, Professor of Chemical & Systems Biology, MD, MBA	Jean-Jacques Yarmoff International Strategy, Boston, Cambridge, USA	三澤裕 一橋大学入国・国際経営学部長、臨床開発部長
Greg McKee CEO, CONNET, San Diego	Dennis Abremski Executive Director, Institute for the Global Entrepreneur (IGE), Jacobs School of Engineering, UC San Diego	片田江舞子 東京大学大学院工学系研究科 教授、UTEC パートナー	井上隆子 オムロンヘルスケア株式会社 代表取締役社長
		津田真吾 INCEE Japan 代表取締役共同創業者	細田太郎 Benesse Corporation 株式会社 マーケティングパートナー
		牛田雅之 総合研究所・システム 代表社員	山本健行 T-CReDO 研究開発マネジメント部長
		長谷川宏之 三井物産株式会社 執行役員・システム・エンジニア	山本健行 T-CReDO 研究開発マネジメント部長
		野口昌亮 日本製薬株式会社 創薬部 (DMD)	野口昌亮 T-CReDO 研究開発マネジメント部長

成果

- 出口戦略を見据えた実践的計画
- 事業評価に耐えられるピッチ
- 国際的ネットワークの形成

Research Studio 2018 Grand Prize



ニーズ：重症心不全に対するデバイス治療の限界



3Dマッピングを利用した低侵襲心臓再生医療

すでに非臨床POCを達成し、資金調達開始

- プログラムの成果
- 細胞投与技術の特許戦略
- 臨床開発デザインの具現化
- 国際展開ポートフォリオ

Research Studio 2018 Global Entrepreneurship Award



Cardio Gas Technologies (北里大学)

ニーズ：心筋梗塞治療時の再灌流障害



NO/H₂ 混合ガス吸入による障害の低減

Phase I はすでに終了

- プログラムの成果
- 早期起業を軸に臨床開発計画を見直し
- チームの事業化意識が向上した

プログラムを通じて得られた知見

- Value Proposition (VP、製品価値) の見極めが最も重要**で、対象疾患、既存の治療との比較、患者数、競合状況等々を検討しつつ繰り返し議論が行われた。
- 臨床医メンターと毎回VPを検討し直しながら、規制、知的財産戦略の専門家との繰り返し深い議論を行うことで、**開発上の戦略立案改善を短期間で繰り返し行うことができた**。

- 2019年度は前年度のプログラムで得た知見を元に改善し、4-5月のトライアルプログラムから12月の最終ピッチまでのプログラムを企画している。

次年度開催情報は、T-CReDOホームページ（右記QRコード）を御覧ください。メールでのお問合わせも随時受け付けております。

【Research Studio 事務局】 E-mail: TR_info@md.tsukuba.ac.jp



筑波大学
University of Tsukuba

事業名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点名：国立大学法人筑波大学
問い合わせ先：つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625



T-CReDO
筑波大学つくば臨床医学研究開発機構
Tsukuba Clinical Research & Development Organization

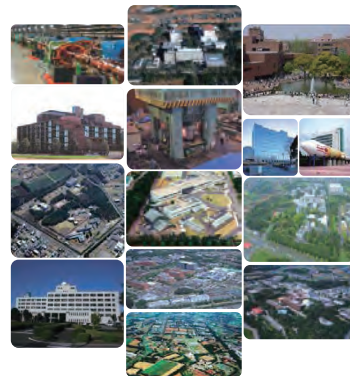
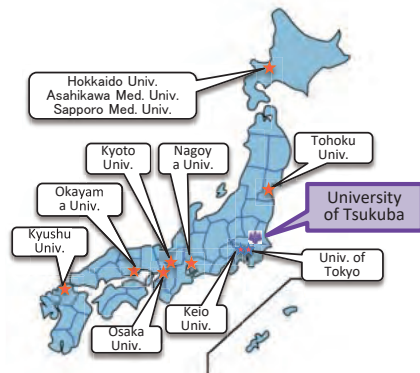
筑波大学つくば臨床医学研究開発機構（T-CReDO）

筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 (T-CReDO)

背景：つくば地区に集積する世界トップクラス研究機関の医療シーズの橋渡し支援をT-CReDOは担っている

筑波大学は、「橋渡し研究戦略的推進プログラム」拠点として2017年に採択

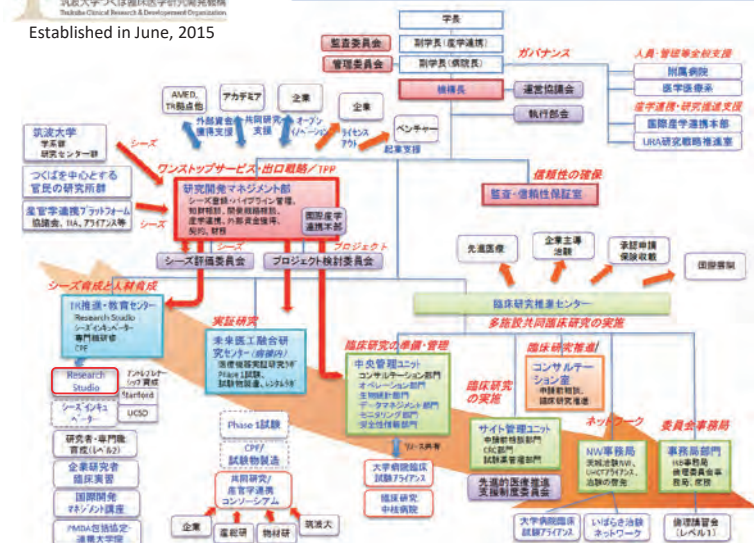
つくばには、29の国立研究所を始め約300の研究機関が集積しており、約20,000人の研究者が働いている。



実施体制：



知財・研究戦略相談から臨床開発・出口戦略まで充実した支援体制



スタッフ

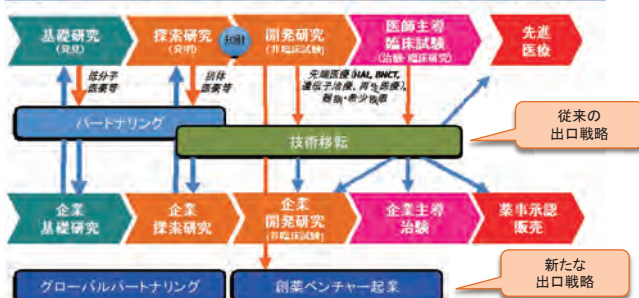
- 総スタッフ数(専任のみ): [65](#)
- ・ 教員: [17](#)
- ・ 企業等経験者
- 製薬企業R&D: [14](#)
- 医療機器会社R&D: [1](#)
- 厚労省・PMDA: [5](#)

パイプライン

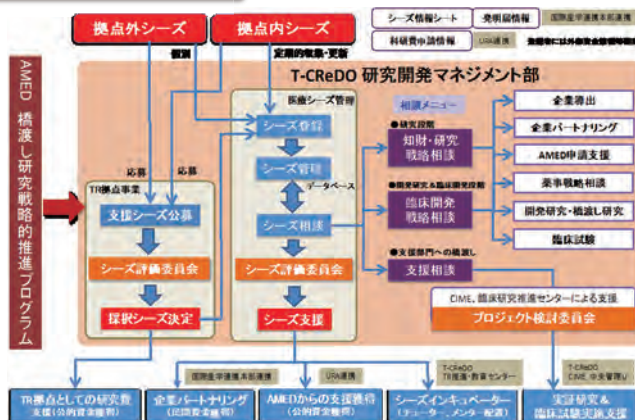
- パイプライン(2019年2月現在)
- ・ 医薬品・医療機器・再生医療
- ・ 総シーズ登録数: [148](#)
- in A (探索研究): [90](#)
- in B (非臨床POC): [36](#)
- in C (臨床POC): [22](#)

出口戦略

基本は、シーズごとに国内外の臨床ニーズを踏まえたTarget Product Profile (TPP) を策定し、オープンイノベーションの推進により早期技術移転を目指すことである。



シーズ相談・管理体制



事業名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠点名：国立大学法人筑波大学
問い合わせ先：つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625

