

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

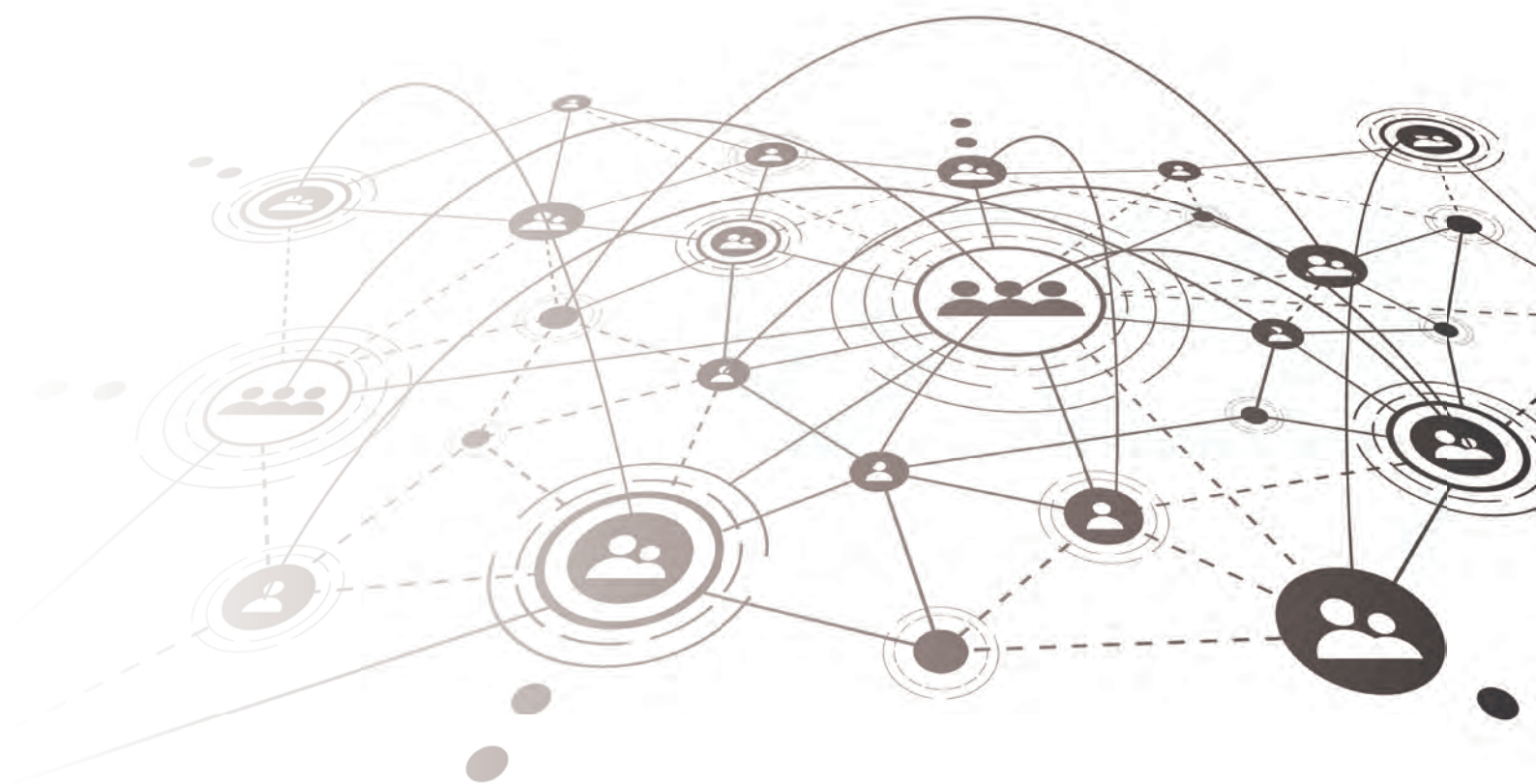
革 新 の 医 療 技 術 創 出 拠 点 プ ロ ジ ェ ク ト

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

東京大学／東京大学医学部附属病院



シリーズA			シリーズB		シリーズC
A18	A84	A109	B9	B56	C4
A31	A85	A110	B10	B57	C7
A37	A86	A111	B15	B58	C8
A38	A87	A112	B19	B59	C9
A39	A88	A113	B21	B60	C13
A43	A90	A114	B24	B62	C16
A49	A91	A115	B26	B63	C18
A50	A92	A116	B27	B64	C19
A53	A93	A117	B28	B66	C23
A54	A94	A118	B31		C24
A58	A95	A119	B36		C25
A59	A96	A120	B38		C26
A60	A97	A121	B40		C27
A61	A98	A122	B42		C30
A64	A99	A123	B43		C32
A68	A100	A124	B45		
A71	A101		B47		
A77	A102		B48		
A78	A103		B49		
A79	A104		B50		
A80	A105		B51		
A81	A106		B52		
A82	A107		B54		
A83	A108		B55		
43(21)			24(9)		10(5)

[illegible]

内視鏡的粘膜下層剥離術に用いる食道狭窄防止材料の開発



革新的医療技術創出拠点プロジェクト

東京大学拠点 支援シーズ紹介

平成30年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

シーズA79: 内視鏡的粘膜下層剥離術に用いる食道狭窄防止材料の開発

プロジェクト責任者: 東京大学大学院 医学系研究科 伊藤大知 准教授

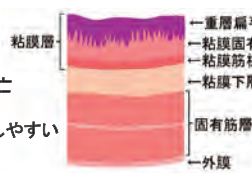
背景&目的

食道がん

- 年間1万人以上死亡
- 発見、治療が困難
- 進行、転移、再発しやすい

治療法

手術、化学療法、放射線療法、内視鏡治療



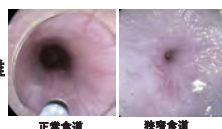
内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD)



食道3/4周(亜全周)以上の広範囲切除例では術後狭窄が高頻度にかかる¹⁾

食道狭窄

- ESD後約1ヶ月に狭窄発生
- 創傷部の治癒過程で肉芽組織が線維化し癒痕となり、収縮により食道の一部が狭くなり、食物が通過障害²⁾



狭窄治療の問題点

- ステロイド局注術: 複数回施術、遅発性穿孔³⁾
- バルーン拡張術(EBD): 複数回施術、痛み、穿孔⁴⁾
- ステント留置術: 痛み、炎症、ステント脱落⁵⁾



内視鏡的粘膜下層剥離術後の食道狭窄の予防が必要

狭窄予防材料の開発

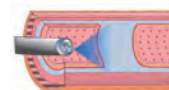
- コラーゲンビトリゲルパッチ⁶⁾
- ポリグリコール酸(PGA)シートとフィブリン糊⁷⁻¹⁰⁾
- ✓シート状材料の内視鏡でのデリバリーは難しい
- ✓シートをクリップで止めても脱落しやすい

シート材料クリップ止め⁶⁾



材料の固着が難点

- 食道蠕動
- 食物の通過
- 唾液呑込み
- 粘膜接着性



内視鏡の鉗子孔を通じて投与可能で、ESD後の創面に2~3週間固着し、4週間まで残ることが望ましい

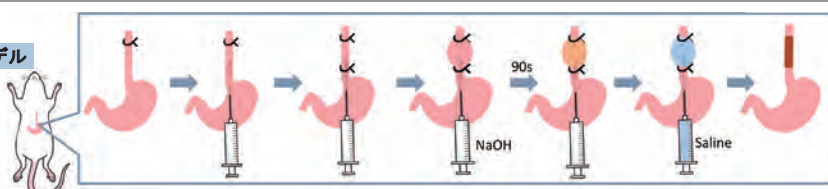
1) 山口ら, 食道亜全周・全周ESD後の狭窄予防, 2013 2) 小澤ら, 臨床食道学, 2015 3) Hashimoto et al. Gastrointestinal Endoscopy, 2011 4) Sato et al. Gastrointestinal Endoscopy, 2013 5) H.Y. Song et al. Radiology, 2000 6) Aoki et al. Gastrointestinal Endoscopy, 2016 7) Ono et al. Endoscopy, 2014 8) Sakaguchi et al. Endoscopy, 2015 9) Iizuka et al. Endoscopy, 2015 10) Nagami et al. Endoscopy International Open, 2016

実験&結果

既往の小型動物食道狭窄モデル

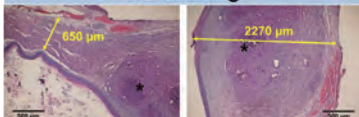
ラット食道粘膜層をNaOHで焼きとる方法¹¹⁻¹⁴⁾

筋層も損傷、腐食も起こり、適切なモデルでない

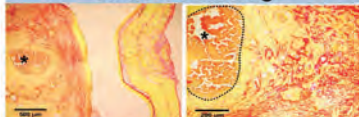


1週間後評価

HE staining



Sirius red staining



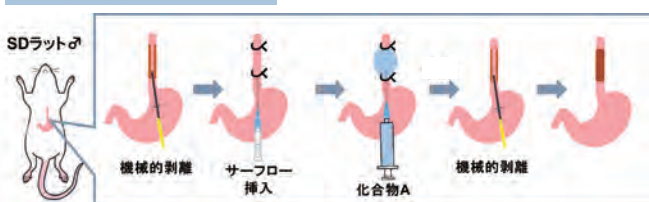
Immunostaining



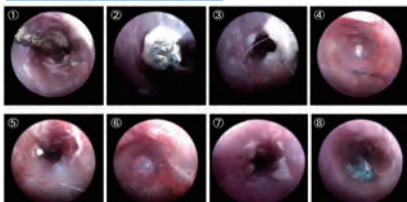
- 狭窄の原因は食道壁厚みの増加
- 細胞ネクロシスを引き起こし、筋層までのダメージが大きい

小型動物のESD様食道狭窄モデルを世界で初めて確立

食道粘膜下層剥離モデルの開発



小動物用内視鏡での観察



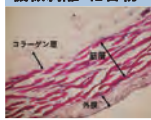
粘膜剥離の評価

機械的剥離のみ



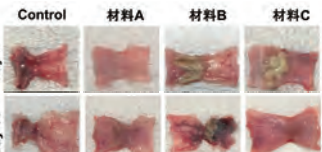
粘膜筋板がまだ存在

機械的剥離+化合物A

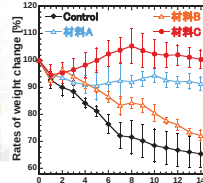


粘膜下層剥離に成功

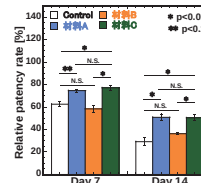
採材時の食道写真



体重変化率



食道開通率



ラット食道粘膜剥離モデルに材料Cを投与することによって、食道狭窄の重症度を軽減することができた

問い合わせ先: 伊藤大知 taichi@m.u-tokyo.ac.jp 03-5841-1425 / 東大TLO 岡本 知之 okamoto@todaytlo.jp

東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

東京大学拠点 支援シーズ紹介

THE UNIVERSITY OF TOKYO

平成30年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

A81 眼底写真自動判定による緑内障自動スクリーニングアルゴリズムの開発

プロジェクト責任者： 東京大学眼科 朝岡亮

目的：
 深層学習を利用した、緑内障眼底写真診断アルゴリズムを構築すること。
 その有用性を複数の眼底カメラで得られた眼底写真で検証すること。

方法：
 訓練データの眼底写真を用いて深層学習(residual Network: ResNet)を用いて緑内障診断を行うよう訓練し、検証データを用いてその診断精度を比較すること

・訓練データ(nonmyd WX®:コーワ社)、松江赤十字病院
 > 正常眼1,768枚、開放隅角緑内障眼1,364枚の眼底写真

nonmyd WX®
2144 x 1424 pixels, CCD

・検証データ1(nonmyd WX®)、松江赤十字病院
 > 正常眼49例49眼、開放隅角緑内障61例61眼
 > 緑内障を専門とする眼科専門医が光干渉断層計(ニデック社、RS3000®)を併用して判定。3人の判定が一致した写真を使用。

nonmyd WX®
2144 x 1424 pixels, CCD

> 高度近視群、非高度近視群別々に収集
 > 眼科専修医3人(3年目、4年目、5年目)が各々独立して検証データを読み影。

・検証データ2(nonmyd 7®:コーワ社)、町立飯南病院
 > 正常眼110例110眼、開放隅角緑内障95例95眼
 > 緑内障を専門とする眼科専門医が光干渉断層計(ニデック社、RS3000®)を併用して判定。3人の判定が一致した写真を使用。

nonmyd 7®
1920 x 1296 pixels, CMOS

・検証データ3(TRC-50DX®:トプコン社)、広島大学医学部附属病院
 > 正常眼78例78眼、開放隅角緑内障94例94眼
 > 緑内障を専門とする眼科専門医が光干渉断層計(ニデック社、RS3000®)を併用して判定。3人の判定が一致した写真を使用。

TRC-50DX®
1460 x 1424 pixels, CCD

・ResNetモデルの構造

(1) Layer Definition

Layer Definition	Output Size
Input (224x224x3)	224x224x3
Convolutional Layer 1	112x112x64
Max Pooling Layer 1	56x56x64
Convolutional Layer 2	56x56x128
Max Pooling Layer 2	28x28x128
Convolutional Layer 3	28x28x256
Max Pooling Layer 3	14x14x256
Convolutional Layer 4	14x14x512
Max Pooling Layer 4	7x7x512
Convolutional Layer 5	7x7x512
Max Pooling Layer 5	3x3x512
Convolutional Layer 6	3x3x512
Max Pooling Layer 6	1x1x512
Convolutional Layer 7	1x1x512
Max Pooling Layer 7	1x1x512
Convolutional Layer 8	1x1x512
Max Pooling Layer 8	1x1x512
Convolutional Layer 9	1x1x512
Max Pooling Layer 9	1x1x512
Convolutional Layer 10	1x1x512
Max Pooling Layer 10	1x1x512
Convolutional Layer 11	1x1x512
Max Pooling Layer 11	1x1x512
Convolutional Layer 12	1x1x512
Max Pooling Layer 12	1x1x512
Convolutional Layer 13	1x1x512
Max Pooling Layer 13	1x1x512
Convolutional Layer 14	1x1x512
Max Pooling Layer 14	1x1x512
Convolutional Layer 15	1x1x512
Max Pooling Layer 15	1x1x512
Convolutional Layer 16	1x1x512
Max Pooling Layer 16	1x1x512
Convolutional Layer 17	1x1x512
Max Pooling Layer 17	1x1x512
Convolutional Layer 18	1x1x512
Max Pooling Layer 18	1x1x512
Convolutional Layer 19	1x1x512
Max Pooling Layer 19	1x1x512
Convolutional Layer 20	1x1x512
Max Pooling Layer 20	1x1x512
Convolutional Layer 21	1x1x512
Max Pooling Layer 21	1x1x512
Convolutional Layer 22	1x1x512
Max Pooling Layer 22	1x1x512
Convolutional Layer 23	1x1x512
Max Pooling Layer 23	1x1x512
Convolutional Layer 24	1x1x512
Max Pooling Layer 24	1x1x512
Convolutional Layer 25	1x1x512
Max Pooling Layer 25	1x1x512
Convolutional Layer 26	1x1x512
Max Pooling Layer 26	1x1x512
Convolutional Layer 27	1x1x512
Max Pooling Layer 27	1x1x512
Convolutional Layer 28	1x1x512
Max Pooling Layer 28	1x1x512
Convolutional Layer 29	1x1x512
Max Pooling Layer 29	1x1x512
Convolutional Layer 30	1x1x512
Max Pooling Layer 30	1x1x512
Convolutional Layer 31	1x1x512
Max Pooling Layer 31	1x1x512
Convolutional Layer 32	1x1x512
Max Pooling Layer 32	1x1x512
Convolutional Layer 33	1x1x512
Max Pooling Layer 33	1x1x512
Convolutional Layer 34	1x1x512
Max Pooling Layer 34	1x1x512
Convolutional Layer 35	1x1x512
Max Pooling Layer 35	1x1x512
Convolutional Layer 36	1x1x512
Max Pooling Layer 36	1x1x512
Convolutional Layer 37	1x1x512
Max Pooling Layer 37	1x1x512
Convolutional Layer 38	1x1x512
Max Pooling Layer 38	1x1x512
Convolutional Layer 39	1x1x512
Max Pooling Layer 39	1x1x512
Convolutional Layer 40	1x1x512
Max Pooling Layer 40	1x1x512
Convolutional Layer 41	1x1x512
Max Pooling Layer 41	1x1x512
Convolutional Layer 42	1x1x512
Max Pooling Layer 42	1x1x512
Convolutional Layer 43	1x1x512
Max Pooling Layer 43	1x1x512
Convolutional Layer 44	1x1x512
Max Pooling Layer 44	1x1x512
Convolutional Layer 45	1x1x512
Max Pooling Layer 45	1x1x512
Convolutional Layer 46	1x1x512
Max Pooling Layer 46	1x1x512
Convolutional Layer 47	1x1x512
Max Pooling Layer 47	1x1x512
Convolutional Layer 48	1x1x512
Max Pooling Layer 48	1x1x512
Convolutional Layer 49	1x1x512
Max Pooling Layer 49	1x1x512
Convolutional Layer 50	1x1x512
Max Pooling Layer 50	1x1x512
Convolutional Layer 51	1x1x512
Max Pooling Layer 51	1x1x512
Convolutional Layer 52	1x1x512
Max Pooling Layer 52	1x1x512
Convolutional Layer 53	1x1x512
Max Pooling Layer 53	1x1x512
Convolutional Layer 54	1x1x512
Max Pooling Layer 54	1x1x512
Convolutional Layer 55	1x1x512
Max Pooling Layer 55	1x1x512
Convolutional Layer 56	1x1x512
Max Pooling Layer 56	1x1x512
Convolutional Layer 57	1x1x512
Max Pooling Layer 57	1x1x512
Convolutional Layer 58	1x1x512
Max Pooling Layer 58	1x1x512
Convolutional Layer 59	1x1x512
Max Pooling Layer 59	1x1x512
Convolutional Layer 60	1x1x512
Max Pooling Layer 60	1x1x512
Convolutional Layer 61	1x1x512
Max Pooling Layer 61	1x1x512
Convolutional Layer 62	1x1x512
Max Pooling Layer 62	1x1x512
Convolutional Layer 63	1x1x512
Max Pooling Layer 63	1x1x512
Convolutional Layer 64	1x1x512
Max Pooling Layer 64	1x1x512
Convolutional Layer 65	1x1x512
Max Pooling Layer 65	1x1x512
Convolutional Layer 66	1x1x512
Max Pooling Layer 66	1x1x512
Convolutional Layer 67	1x1x512
Max Pooling Layer 67	1x1x512
Convolutional Layer 68	1x1x512
Max Pooling Layer 68	1x1x512
Convolutional Layer 69	1x1x512
Max Pooling Layer 69	1x1x512
Convolutional Layer 70	1x1x512
Max Pooling Layer 70	1x1x512
Convolutional Layer 71	1x1x512
Max Pooling Layer 71	1x1x512
Convolutional Layer 72	1x1x512
Max Pooling Layer 72	1x1x512
Convolutional Layer 73	1x1x512
Max Pooling Layer 73	1x1x512
Convolutional Layer 74	1x1x512
Max Pooling Layer 74	1x1x512
Convolutional Layer 75	1x1x512
Max Pooling Layer 75	1x1x512
Convolutional Layer 76	1x1x512
Max Pooling Layer 76	1x1x512
Convolutional Layer 77	1x1x512
Max Pooling Layer 77	1x1x512
Convolutional Layer 78	1x1x512
Max Pooling Layer 78	1x1x512
Convolutional Layer 79	1x1x512
Max Pooling Layer 79	1x1x512
Convolutional Layer 80	1x1x512
Max Pooling Layer 80	1x1x512
Convolutional Layer 81	1x1x512
Max Pooling Layer 81	1x1x512
Convolutional Layer 82	1x1x512
Max Pooling Layer 82	1x1x512
Convolutional Layer 83	1x1x512
Max Pooling Layer 83	1x1x512
Convolutional Layer 84	1x1x512
Max Pooling Layer 84	1x1x512
Convolutional Layer 85	1x1x512
Max Pooling Layer 85	1x1x512
Convolutional Layer 86	1x1x512
Max Pooling Layer 86	1x1x512
Convolutional Layer 87	1x1x512
Max Pooling Layer 87	1x1x512
Convolutional Layer 88	1x1x512
Max Pooling Layer 88	1x1x512
Convolutional Layer 89	1x1x512
Max Pooling Layer 89	1x1x512
Convolutional Layer 90	1x1x512
Max Pooling Layer 90	1x1x512
Convolutional Layer 91	1x1x512
Max Pooling Layer 91	1x1x512
Convolutional Layer 92	1x1x512
Max Pooling Layer 92	1x1x512
Convolutional Layer 93	1x1x512
Max Pooling Layer 93	1x1x512
Convolutional Layer 94	1x1x512
Max Pooling Layer 94	1x1x512
Convolutional Layer 95	1x1x512
Max Pooling Layer 95	1x1x512
Convolutional Layer 96	1x1x512
Max Pooling Layer 96	1x1x512
Convolutional Layer 97	1x1x512
Max Pooling Layer 97	1x1x512
Convolutional Layer 98	1x1x512
Max Pooling Layer 98	1x1x512
Convolutional Layer 99	1x1x512
Max Pooling Layer 99	1x1x512
Convolutional Layer 100	1x1x512
Max Pooling Layer 100	1x1x512

(2) ResNet Model Structure

結果：

検証データ1

非高度近視 (N=50)

高度近視 (N=60)

検証データ2

検証データ3

結論：
 ResNet深層学習モデルを用いた緑内障眼底写真診断アルゴリズムを構築した。
 診断精度はAUC96.4～99.7%で、眼底カメラの種類、撮影施設やまた、高度近視の有無に依らず良好であった。

Development of a deep residual learning algorithm to screen for glaucoma from fundus photography. ci Rep. 2018 Oct 2;8(1):14665. doi: 10.1038/s41598-018-33013-w. PTC-196870
 画像処理装置及びプログラム、特願2017-196870、PTC-196870

問い合わせ先 東京大学医学部附属病院眼科 朝岡亮 rasaoka-ky@umin.ac.jp

56

結紮を必要としない微細縫合糸の研究開発



革新的医療技術創出拠点プロジェクト

東京大学拠点 支援シーズ紹介

平成30年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

B4: 結紮を必要としない微細縫合糸の研究開発

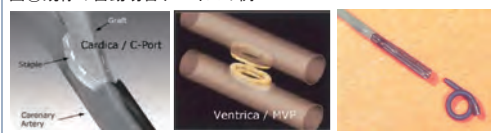
プロジェクト責任者: 小野 稔 東京大学医学部 心臓外科

1. 開発の着想

術後回復の迅速性や美容、整容上の希望により低侵襲心臓手術への期待が高まっており、内視鏡下手術やロボット支援手術などが試みられている。一方で冠動脈などの微細血管の吻合は高度な技術が必要で、低侵襲手術では困難である。

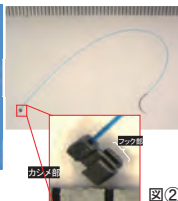
既存の自動吻合デバイス(図①)は、血管の開閉性、システムの複雑性、費用の面から汎用されておらず、内視鏡手術やロボット支援手術で使用可能な次世代縫合デバイスが望まれている。

図①既存の自動吻合デバイスの例



デバイス開発のコンセプト

- シンプルで「鉗」型デバイス(図②)
- 生体適合性ステンレスからレーザー成形
- 既存のpolypropylene 7-0 縫合糸に接続
- 縫合方法は外科医が最も慣れた手縫いの吻合
- 結紮手技が不要
- 連続縫合・結節縫合のいずれも可能
- 連続縫合でも糸が抜け落ちることがない
- 特に限られたスペース・術野での吻合に有利

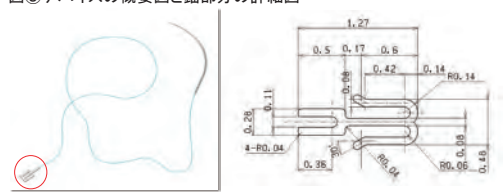


図②

2. 開発初期

- NEDO開発プロジェクト中に出たアイデア(2009~2010)
- 文科省科研費基礎研究(C)で実用性の確認に着手(2011~2013)
- デバイスの設計、作成、修正は企業と協力。
- 「鉗」部デザインの改良(1次から4次試作を経て完成、図③)

図③デバイスの概要図と鉗部分の詳細図



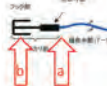
生体適合性及び剛性についての非臨床試験を実施

試験材料: 生体適合性ステンレス(SS316LS)

- コロニー形成阻害試験: **細胞毒性なし**
- 感作性試験(モルモット): **皮膚反応なし**
- 皮内反応試験(ウサギ): **紅斑・浮腫・出血・壊死なし**

試験材料: 縫合デバイス本体

- 引っ張り試験
 - デバイスと7-0縫合糸接続部 (n=10) 強度 **1.008 N**
 - 縫合糸カシメ部 (n=10) 強度 **1.531 N**

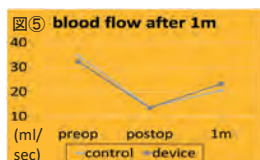
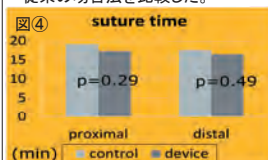


(Reference: 8-0縫合糸破断強度規格: 0.59 N)

3. 基礎実験

1. ウサギ頸動脈バイパスモデル(文科省基礎研究C)

ウサギ頸動脈を静脈による架橋する動物実験モデルを作成しデバイスと従来の吻合法を比較した。

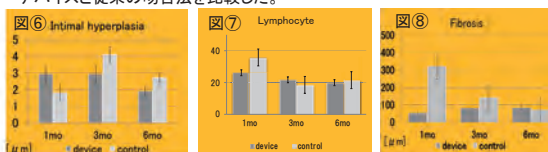


従来の連続縫合+結紮と比べて開閉性、吻合時間(図④)、血液流量(図⑤)、遠隔期病理所見(炎症反応)に有意差を認めず、本デバイスの非劣性が確認された。

2. フタ冠動脈バイパスモデル

(文科省橋渡し研究事業費→厚労科研医療機器開発推進研究事業)

心拍動下に左内胸動脈-前下行枝および右内胸動脈-右冠動脈吻合を行いデバイスと従来の吻合法を比較した。

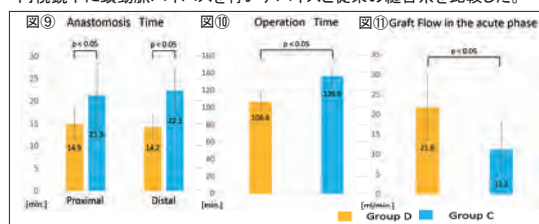


病理評価においてデバイスは従来の縫合糸と比べ、有意な内膜増殖(図⑥)、リンパ球浸潤(図⑦)、繊維化(図⑧)を認めず生体組織適合性が示された。

3. 内視鏡補助下頸動脈バイパスモデル

(厚労科研医療機器開発推進研究事業)

内視鏡下に頸動脈バイパスを行いデバイスと従来の縫合糸を比較した。



内視鏡下の手術野において、デバイスは従来の縫合糸に比べ吻合時間(図⑨)、手術時間(図⑩)を優位に短縮させ、術直後の血流量(図⑪)を優位改善させた。

4. 商品開発への道

- 7-0に加えて心臓弁手術用の**4-0縫合糸デバイス**も追加作成
- デバイス一個あたり7,000円~10,000円を予定
- 想定市場規模

手技	手技名	使用例数(国内)/年	使用例数(米国)/年	使用例数(欧州)/年
総人口		120,000,000	350,000,000	500,000,000
CABG数		17,000	250,000	300,000
share		30%	30%	30%
CABG	OPEN-CABG	15,300箇所	75,000箇所	90,000箇所
	MIDCAB	1,500箇所	20,000箇所	25,000箇所
	ロボCABG	< 1,000	5,000	6,000
弁形成	MICS	200cases x 14箇所	2000cases x 14箇所	2500cases x 14箇所
	Robotic	< 1,000	500 x 14	600 x 14
合計		21,600	135,000	166,900

- PMDAとの薬事戦略相談事前面談 1回目 2012年11月
2回目 2014年3月
3回目 2015年1月

- 2015年9月 河野製作所(株)と提携し
NEDO中堅・中小企業への橋渡し研究開発事業に採用

特許取得状況

「組織結紮デバイス」	国内	2014年5月27日
「ANATOMICAL-STRUCTURE-LIGATING DEVICE」	国際(PCT)	2015年5月27日
	米国	2016年11月28日
	欧州	2017年1月30日

- 2018年1月24日 医療機器製造販売承認を取得
- 2018年4月1日 販売開始 商品名: **Knotless OK suture**
- さらに7-0に加えて**4-0縫合糸デバイス**も追加販売

- 東京大学医学部附属病院での使用例
7-0縫合糸デバイス: 4例
4-0縫合糸デバイス: 10例

連絡先: 小野 稔 東京大学医学部心臓外科 ono-tho@h.u-tokyo.ac.jp



コンピュータビジョンと拡張現実ディスプレイを統合した手術支援システムの実用化



革新的医療技術創出拠点プロジェクト

東京大学拠点 支援シーズ紹介

平成30-31年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

B45: コンピュータビジョンと拡張現実ディスプレイを統合した手術支援システムの実用化

プロジェクト責任者: 東京大学医学部附属病院 口腔顎顔面外科・矯正歯科 末永 英之

【研究概要】

術野カメラの映像をマーカーレスでリアルタイムに画像認識して、CT画像(コンピュータ空間)と患者位置(現実空間)の空間的対応関係を求める処理(レジストレーション)を行い、ディスプレイ内にCTなどの3次元画像を拡張現実表示する。術者が直接見ることの出来ない部位(血管や神経、骨の位置等)を可視化し、立体的な位置関係を把握できる。

拡張現実(現実環境にコンピュータを用いて情報を付加提示する技術)により現実空間において可視化できる三次元CT画像(実物大立体映像)とコンピュータビジョン(計算機による視覚機能)を用いた画像認識による位置情報追跡を行う。



本課題の注目する点！

術中の骨や神経等の可視化による安全性向上や時間短縮に期待

【研究の背景】

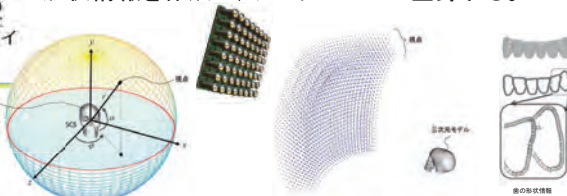
術野を素早く的確に認識するためには三次元的な空間認識は重要であり、CTデータから構築する術前のコンピュータシミュレーションや実物大立体モデルは手術を行う上で有益な情報である。手術ナビゲーション装置は直接見ることのできない体内の病変及び手術器具の位置をCT・MRIによる画像情報と位置センサにより検知し、外科医にわかりやすく提示することで正確で安全な手術を支援する。これには、CT・MRI画像(コンピュータ空間)と患者位置(現実空間)の空間的対応関係を求める処理(レジストレーション)が必要である。

【対象疾患】

口腔外科学領域では、顎変形症に対する顎矯正手術の三次元的な移動方向と固定位置、血管や神経などの三次元的な位置、顎骨内の腫瘍・嚢胞、埋伏歯、歯科インプラントの埋入位置・方向、根尖病巣と根管との関係、根管の状態など三次元的な位置の把握に用いることができる。歯以外をマーカーの代用あるいはマーカーを用いた場合は、他の診療科領域の応用も可能。

【類似技術の有無及びそれらに対する優位性】

従来の手術ナビゲーション装置では、CT画像(コンピュータ空間)と患者位置(現実空間)の空間的対応関係を求める処理(レジストレーション)を術野と反射ボールを取り付けたリファレンスフレーム等の位置関係を把握することで実行する。しかしながら、口腔領域では、リファレンスフレームの緩みや対象物との距離による誤差、リファレンスフレームによるワークスペースの拘束などにより、精度・再現性・操作性が不良となる。開発した画像レジストレーション(画像間の位置合わせ)アルゴリズムにより、マーカーを用いずに歯などの解剖学的特徴を画像認識し、カメラに対しての患者の位置と姿勢をリアルタイムに計測する。この方法では、患者の術前CTデータを用いて、歯や骨に関する形状情報を医用画像処理ソフトウェアにてモデリングする。作られた歯の三次元形状モデルよりコンピュータ空間におけるバーチャルカメラのあらゆる位置・角度から見たときの歯の二次元投影の形状情報を作成し、データベースに登録する。



術野カメラから取得した画像に映っている歯と事前に作られた形状情報とのマッチングを行い、最も一致する投影形状を探す。マッチングした投影形状を作った時のバーチャルカメラの位置と姿勢を用いて、更に最小二乗法による画像勾配と投影形状の一致度を最適化することで、統計的推定法により最尤の位置と姿勢を推定する。また、画像上で他の領域にあった物体の影響を最小化するため、患者の歯の領域を画像上でトラッキングする。それによって、マッチングを探す範囲を絞り込むことができ、本方法の頑健性を更に向上させる。本発明は「視点と視点対応画像との複数の組が、階層が高いほど視点の数が少なくなると共に視点対応画像の解像度が低くなるよう階層的にクラスタリングする」所に特徴がある。

【研究実施計画】

PMDAの事前面談では、汎用画像診断装置ワークステーション用プログラム(クラスⅡ認証)に該当すると助言されており、臨床試験が不要となる可能性が高く、早期の認証申請を見込んでいます。

【連絡先】東京大学医学部附属病院 口腔顎顔面外科・矯正歯科 末永 英之
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 TEL:03-5800-8669 FAX:03-5800-6832
E-mail: suenaga-ky@umin.net

気密環境下製造粘膜上皮シートの実用化



革新的医療技術創出拠点プロジェクト

東京大学拠点 支援シーズ紹介



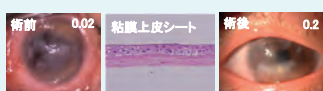
京都府立医科大学
KYOTO PREFECTURAL UNIVERSITY OF MEDICINE

平成30年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

B47: 気密環境下製造粘膜上皮シートの実用化

B47: Practical use of mucosal epithelial sheet produced in an airtight environment

プロジェクト責任者: 京都府立医科大学 眼科学教室 特任准教授 横尾 誠一



粘膜上皮による角膜再生医療
自家細胞を用いた再生医療
多寡感染症の心配なく安全性確保で有利

患者本人にしか使えない個別化医療

再生医療は多品種少量生産が特色です

生産に必要な細胞加工施設



数億円以上の整備費用が必要
医師主導治験物の製造は院内加工施設
同等性の課題により企業治験でやり直し

再生医療は産業基盤が成り立っていないプロジェクト事業

再生医療は超高額医療

多品種少量生産に対応し
高額な施設整備がいらす
安い運用費用で
誰もがどこでも作れて
施設・製造者が同一でなくても
製品の同等性が担保できる

安価な製造プロセスが必要です

本マッチングシーズ

再生医療事業を激安で実現する破壊的イノベーションを提供します

細胞加工施設を使い捨ての消耗品にしました！

再生医療用シングルユースシステム



数千円

模式図

シングルユースシステムの特徴

- ・袋の中に培養容器が密封された使い捨ての極めて安価なシステムです
- ・既存施設の老朽化に伴う設備更新の負担がありません
- ・製造に使用する機器は培養器のみ
- ・密封されたシステムの中で製造が完結します
- ・そのため重厚なクリーンルームは不要です
- ・出来た細胞シートはシステムごと輸送可能です

設備投資費用を最大100万円以下に削減可能です

従来型細胞加工施設5億円 → CO2インキュベーター 65万円

システムを支える培養技術

従来培養法



単一製造工程を支える新規培養法



無血清培養は低汚染リスク
品質管理費用が低減可能です

シングルユースシステムの汎用性



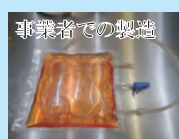
培養容器を密封する袋なので、様々な形態の密封培養に対応できます



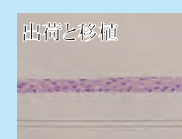
開発した無血清培地で
角膜・結膜シートの他
皮膚表皮シートの製造
も確認済みです



組織採取



事業者での製造



出荷と移植

1. 医療機関で細胞注入 2. 製造工程は保温のみ 3. 粘膜上皮シート製造可能

保温のみの単一工程で細胞シートが作成可能です

今後の予定

- ・現法令下で本システムによる安価な再生医療が提供可能か確かめる為に大学等研究機関と共に大型研究費を獲得し再生医療の実現に向けたプロジェクト事業を推進します。
- ・細胞加工受託業としての実用化や様々な再生医療シーズのシングルユース適用を進めていきます。

・本シーズを使用した安価な再生医療を実現する為のパートナーを募集しています

お気軽に！

連絡先

〒602-0841
京都府 京都市 上京区河原町通広小路上る梶井町465
京都府立医科大学 眼科学教室 / ミニマムラボ
TEL: 075-251-5578 FAX: 075-251-5663
syokoo-ty@umin.ac.jp

横尾 誠一



革新的医療技術創出拠点プロジェクト

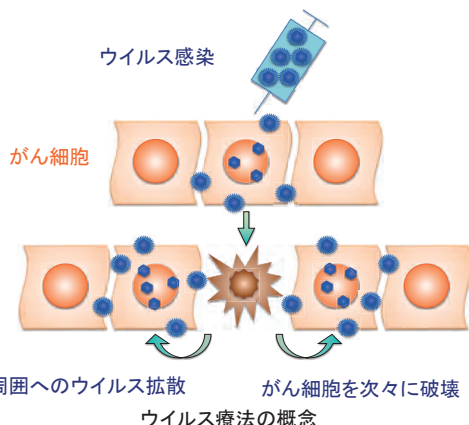
東京大学拠点 支援シーズ紹介

C07: 遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんのウイルス療法の臨床開発

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

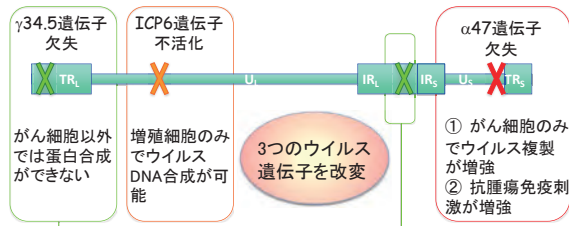
プロジェクト概要

がん特異的に複製するウイルスをがん細胞に感染させ、ウイルス複製による直接的な殺細胞作用を利用する「ウイルス療法」は、放射線治療や化学療法が効かないがん幹細胞をも根絶し得る革新的な治療法である。単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)はがん治療に有利な特長を多く有し、殊に我々が開発した第三世代HSV-1(G47Δ)は、人為的三重変異によって高い安全性と強力な抗腫瘍作用を実現した。G47Δはまた、効率の良いがんワクチン作用を有し、G47Δの腫瘍内投与が、免疫を介して全身に治療効果を及ぼす。本プロジェクトは、世界に先駆けてG47Δの臨床開発を行い、可及的早期に日本発のウイルス療法薬の実用化を目指す。



シーズの概要

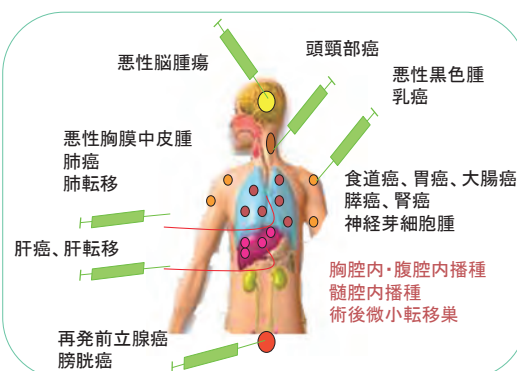
世界初の第三世代遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型: G47Δ



G47Δの特徴

- あらゆるがんに応用可能
- 少ないウイルス量で高い治療効果
- 高い安全性
- 抗がん免疫を引き起こす
- 抗体があっても治療効果が下がらない
- がん幹細胞をも殺す

さまざまな難治性がんに応用



現在の進捗

日本初のウイルス療法の臨床開発が進行中

2016年2月 先駆け審査指定品目に選定(第一三共(株)と共に申請)
2017年7月 悪性神経膠腫に対する希少疾病用再生医療等製品に指定

対象疾患	投与方法	開始・終了	試験相	治験/非治験
膠芽腫 (悪性脳腫瘍)	定位脳手術による腫瘍内投与 2週間以内に2回	2009年11月 2014年11月終了	I - II a	非治験 (終了)
膠芽腫 (悪性脳腫瘍)	定位脳手術による腫瘍内投与 4週間毎に繰り返し投与(最大6回)	2015年5月 2018年7月登録終了	II	治験(医師主導)
去勢抵抗性再発前立腺癌	経会陰的に前立腺内投与 2週間隔で2~4回	2013年5月 2016年10月終了	I	非治験 (終了)
再発嗅神経芽細胞腫	内視鏡下に経鼻的に腫瘍内投与 4週間毎に繰り返し投与	2013年9月	I	非治験
悪性胸膜中皮腫	胸腔内投与 4週間毎に繰り返し投与(最大6回)	2018年11月	I	非治験

今後の展望

- 膠芽腫(悪性脳腫瘍)の第II相医師主導治験における有効性POCの確立 → 製造販売承認申請
- 「先駆け審査指定品目」+「希少疾病用再生医療等製品」 → 早期の医薬品(再生医療等製品)承認
- 他の難治性がんへ適応拡大 → 前立腺がん、悪性胸膜中皮腫 ほか → 全ての固形がん
- G47Δを基本骨格にもつ次世代がん治療用ウイルスの開発

問い合わせ先: dctsm@ims.u-tokyo.ac.jp

完全切除された非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法後の S-588410 によるペプチドワクチン維持療法の第 2 相試験



革新的医療技術創出拠点プロジェクト

東京大学拠点 支援シーズ紹介

平成30年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

C13: 完全切除された非小細胞肺癌に対する術後補助化学療法後の S-588410 によるペプチドワクチン維持療法の第2相試験

プロジェクト責任者: 東京大学医科学研究所附属病院 抗体・ワクチンセンター
醍醐 弥太郎

研究開発の概要

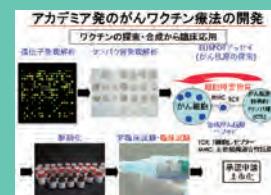
東京大学よりシーズ導出したペプチドワクチン製剤である S-588410 の臨床開発を行う **医師主導治験**を実施する。根治的切除された病理病期 Ib/II/IIIa 期・非小細胞肺癌 (60 例) の術後補助化学療法として白金製剤を含む全身化学療法を施行された HLA-A*24:02 保有患者を対象に、引き続き S-588410 による維持療法を施行し、本剤の有効性 (無再発生存期間) と安全性を評価する。

試験物の特徴

● 東京大学で同定された腫瘍特異抗原タンパク由来の **5 個のペプチドの製剤**。

● 東京大学で以下の特徴を確認。

- ・ 肺がん、食道がん、膀胱がんの **90% 以上の頻度で発現**
- ・ 腫瘍増殖・生存の必須分子
- ・ HLA-A24:02 拘束性に細胞障害性 T 細胞 (CTL) を強力に誘導



● 自主臨床試験、企業治験が製剤の一部を使用して先行。

- ・ 治験・開発実施に必要な各ペプチドの **知財確保**と**非臨床試験完了**
- ・ ヒトでの **安全性・忍容性**確認済、5 ペプチドの早期試験は他がん種で実施
- ・ ヒトでの **CTL 誘導能、腫瘍浸潤リンパ球数増** (POC の一部) を確認済
- ・ ペプチド単剤療法での **腫瘍縮小** (CR+PR) 例と **病勢制御** (CR+PR +SD) の報告
- ・ AMED 支援下に本研究課題で **医師主導治験 (第 II 相)**を実施中

対象疾患・治療学的ポジショニング・開発の進捗

- ① 世界の肺がん死亡数は **全がん死の 17% (年間 140 万人)** を占め最多。
- ② 完全腫瘍切除・補助化学療法後の肺がん患者の 2 年無再発生存率は 65% で予後不良であり **unmet needs** が存在。
- ③ がん治療用ワクチン S-588410 は比較的忍容性が高くかつ低コストであり、患者の QOL を保った **高い忍容性の維持療法**として投与可能。
- ④ 革新的医療技術創出拠点である **東京大学医科学研究所に治験調整事務局を設置し**、6 治験実施機関 (東京大学医科学研究所、国立がん研究センター東病院、神奈川県立がんセンター、北海道大学病院、福島県立医科大学病院、滋賀医科大学病院) 及び複数の協力機関に対応した症例集積、投与試験、モニタリング/DM、電子的原資料システム、安全性情報管理、バイオマーカー解析等の **ARO 機能を駆使した治験実施体制を強化**。
- ⑤ 医師主導 **治験実施中**、探索的バイオマーカー解析に向けた臨床試料収集 (腫瘍組織、末梢血リンパ球、血清、血漿)。
- ⑥ 探索的バイオマーカー解析に向けた基盤的成果の **国際学術誌報告** (ESMO Open 1: e000083, 2016, PLoS One 11: e0166626, 2016, Oncol Rep 38: 2189-2196, 2017, Oncol Lett 14: 283-292, 2017, 他)。

問い合わせ先: ydaigo@ims.u-tokyo.ac.jp

臍帯由来間葉系細胞を用いた重症急性GVHD治療



革新的医療技術創出拠点プロジェクト

東京大学拠点 支援シーズ紹介

平成30年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

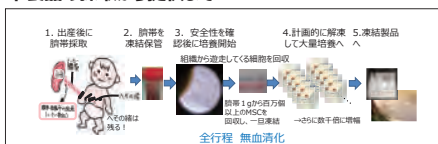
C25: 臍帯由来間葉系細胞を用いた重症急性GVHD治療

プロジェクト責任者: 東京大学医科学研究所 セルプロセッシング・輸血部/臍帯血・臍帯バンク 長村登紀子

概要

重症急性移植片対宿主病(GVHD)は、造血幹細胞移植ドナーのリンパ球が患者同種抗原に反応して増殖し、患者臓器を攻撃する過剰な免疫反応であり、造血幹細胞移植後の予後を左右する重要な因子です。新規免疫抑制剤が開発されているものの、未だ標準治療はステロイドであり、ステロイド治療抵抗性の重症急性GVHDの長期生存率は10%程度と極めて不良です。本研究は、国内ドナー同種臍帯由来間葉系細胞(Mesenchymal stromal cells; MSC)を再生医療等製品として製品化し、造血幹細胞移植(骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植)後のGrade II~IV重症急性GVHDに対する第1相医師主導治験を多施設共同、非盲検、単群試験として実施することを目的としています。

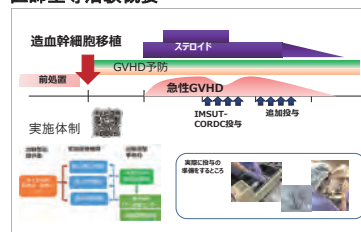
本製品の採取から提供まで



本製品の特徴

- ① 臍帯採取によるドナーへの身体的負担無し
→倫理的問題が少ない
- ② 国産による安定的供給
- ③ 臍帯を一旦凍結することにより、無駄な培養なし
→効率化とコスト削減
- ④ 採取から最終製品まで全工程の無血清化
→安全性の向上
- ⑤ 臍帯凍結技術により、将来、自家臍帯を用いた医療への応用できる可能性あり

医師主導治験概要



医師主導治験の概要と実施体制

造血幹細胞移植後にステロイド治療に抵抗性のGVHD(皮疹、黄疸、下痢等)が発生した時に、IMSUT-CORDを週2回静脈内投与します。主要評価項目は、安全性、副次評価項目は有効性で、投与後11週間観察します。臨床試験内容はUMIN-CTR(UMIN000032819)で検索できます。

成果と今後の展望

私どもの研究グループでは、臍帯の同意、採取等を行う産婦人科、臍帯由来MSC製品(IMSUT-CORD)の製造と品質・安全性試験を行う東大医科研臍帯血・臍帯バンクとそれを用いて治療抵抗性GVHDに対する医師主導治験を行う移植施設と調整事務局、支援するAMEDとそれらを引き継ぐ企業という学・官・産が一体となって事業を進めてきました。2018年7月より医師主導治験が開始され、患者さんへの投与が始まり、2019年度末までの予定です。

今後は、製品化の過程で培った多くのノウハウを企業に技術移管して、最終的には、より多くの患者さんに製品を提供できる体制にしていきます。また、他の研究機関や企業と共同研究を進め、GVHD以外の疾患への適応拡大を目指しています。臍帯を用いた基礎研究や臨床応用を目指した研究に役立てるべく、その供給体制を確立する計画です。

なぜ、臍帯なのか?

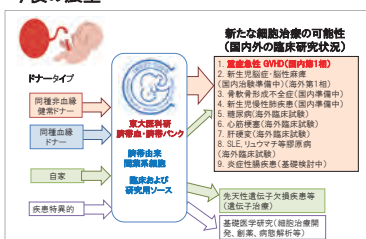
	臍帯	臍帯血	胎盤(絨毛膜)	羊膜
MSC含量	100%	5~10%以下	>90%	>90%
起源(胎児・母)	100%胎児由来	100%胎児由来	採取部位に依存	胎児由来
採取方法	容易	量の確保に難	単離採取に難	単離採取に難
利点	組織凍結保存が可能	臍帯血バンクを有効に使用できる	臍帯血採取後に採取が可能	臍帯血採取後に採取が可能

臍帯由来MSCの特徴



臍帯由来MSCは、炎症や組織障害部位へ遊走して、抗炎症効果や組織修復能を発揮する病態に応じた多角的機能を持っています。

今後の展望



臍帯由来MSCの特徴を活かして、GVHD以外にも新生児脳症、肺炎、脳神経疾患、膠原病や炎症性消化管疾患等への臨床応用を目指して研究を進めていきます。

連絡は臍帯血・臍帯バンク 長村登紀子へ
E-mail: tokikoni@ims.u-tokyo.ac.jp