

九州大学／九州大学病院

タイトル	発表者	ページ数
九州大学 革新的医療技術創出拠点の取組み ～「総合知」による医療・健康イノベーションの推進～	池元 英樹	2
一回静脈投与で1型糖尿病を治療できる革新的な遺伝子治療法の開発	小賤 健一郎	18
安定した薬物送達を実現するナノゲルキャリア －点眼による後眼部への送達・経皮送達・創傷治癒－	井嶋 博之	32
眼内内視鏡画像による眼球のリアルタイム3次元復元	周 東博	48
深部で巧みな手技を実現する 脳神経外科用微細手術ロボットのディスプレイ化への挑戦	荒田 純平	54

九州大学 革新的医療技術創出拠点の取組み ～「総合知」による医療・健康イノベーションの推進～

九州大学病院 ARO次世代医療センター
九州大学 生命科学革新実現化拠点

船越公太
池元英樹

革新的医療技術創出拠点 令和5年度成果報告会



KYUSHU UNIVERSITY

指定国立大学、九州大学のビジョン：「総合知」による社会変革

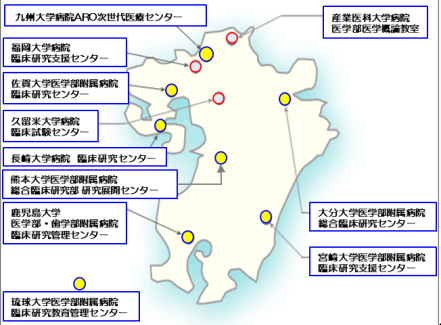


- 本拠点の役割 = 「総合知」による医療イノベーションの推進
- 学内で培ったノウハウを学外にも広げる

拠点の活動内容

2

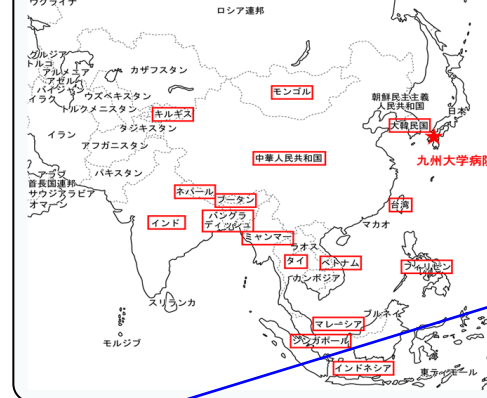
臨床試験体制



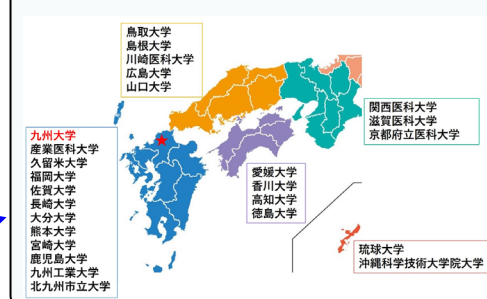
行政との連携

- ▶ ふくおか医療福祉関連機器開発・実証ネットワーク
- ▶ 福岡版CDC (Center for Disease Control Prevention)
- ▶ 飯塚医療イノベーション推進会議

国際連携



アカデミアネットワーク (WAT-NeW: 26大学)



九州大学病院 ARO次世代医療センター 九州大学 生命科学革新実現化拠点



ベンチャー創設

学内
ギャップファンド/ステップファンド
学内資金を活用した事業化支援

GAPファンドNEXTプログラム
大学間プラットフォームを活用した人材育成・事業化促進

学外
9創会：同意CEOによる起業支援
九州大学発ベンチャー振興会議
福岡市発証書フルサポート支援
福岡市研究開発型スタートアップ成長支援事業補助金 など

九州大学から生まれた医療ベンチャー

CYFUSE 株式会社サイエンス
再生医療等製品の研究・開発・製造・販売

株式会社ヘリオス
iPS細胞技術を活用した、iPS再生医療品による再生医療

株式会社ガイアバイオメディン
他家ナチュラルキラー(NC)細胞を用いたがん治療

NOVIGO Pharma株式会社
S/O技術を基盤とする新たな免疫療剤促進材料を使用した貼付剤開発

エディットフォース株式会社
独自の核酸 (DNA/RNA) 操作技術による遺伝子治療・細胞治療 など

AMED事業、創薬共同研究グラント公募支援事業



研究者教育、PMDA出張相談、MEDISO連携

第11回 TR推進合同フォーラム・ライフサイエンス技術交流会
企業とアカデミアのパートナーシップに求められるもの

2024.1.30
九州大学 医学部百年講堂

参加費 無料

URL: <https://event.kyushu-u.ac.jp/kyushu30348>

PMDA戦略出張相談
「レギュラリーサイエンス総合相談」(RS総合相談)

「PMDA」(独立行政法人医薬品医療機器総合機構) 戦略相談の受付窓口を、PMDA 福岡出張相談 (PMDA 福岡出張相談) としています。

相談時間：令和5年9月28日(水) 9:00~13:00
会場：アクロス福岡 7階 702会議室 (福岡市中央区天神1-1-1)

参加費：無料

相談内容：相談内容により異なります。

相談時間：相談時間30分程度です。

相談内容：相談内容により異なります。

相談時間：相談時間30分程度です。

相談内容：相談内容により異なります。

相談時間：相談時間30分程度です。

第5回 異分野融合の 始めかた
10.26 THU 18:15

オンライン開催

参加費：無料

講師：山崎 由貴

山崎 由貴 九州大学 医学部 薬学系 教授

山崎 由貴 九州大学 医学部 薬学系 教授

山崎 由貴 九州大学 医学部 薬学系 教授

Translational Science & Medicine Training Program 2023

9月22日(水) 10:00~17:35
9月23日(木) 10:00~15:45

日本橋ライフサイエンスビルディング9階

参加費：無料

参加人数：50名(オンラインのみ)

参加費：無料

参加人数：50名(オンラインのみ)

Translational Science & Medicine Training Program 2023

9月22日(水) 10:00~17:35
9月23日(木) 10:00~15:45

日本橋ライフサイエンスビルディング9階

参加費：無料

参加人数：50名(オンラインのみ)

参加費：無料

参加人数：50名(オンラインのみ)

iizuka medicolabo® = 医療現場 観察プログラム

よりよい医療機器の開発をサポートし、医療の質を向上することを目的としています。「Patient First」を合い言葉に、医療機器・材料・システム・アプリの開発およびサービスの創出を目指す方々に医療現場を観察する機会を提供するプログラムです。

医療現場の実験を観察を通じて、医療についての理解を深めたい方とともに、事務局のイノベーション推進本部が現場ニーズの的確な把握をサポートします。

経理メディコラボでは、医療機器・デバイスの開発に関わる企業や研究機関の方々に、医療機関の臨床現場をご自分の目で観察いただけます。

新しい製品やサービスを開発する上では、利用者にとって何が問題か、利用者が何を求めているかを知り、利用者のニーズに応えるアイデアを生み出すことが重要です。医療機器・デバイスの開発も同様です。臨床現場の観察を通じて見えてくる「ニーズ」や「問題」が新たな開発へのヒントです。

<https://aih-net.com/medicolabo/>

創薬基盤

発見・探索

総合コホートセンター
医学研究院プレジション医学分野

社会実装

ARO次世代医療センター

リバース・トランスレーショナルリサーチ

生体防御医学研究所
システム創薬リサーチセンター
グリーンファーム研究所

検証

医薬品

医師主導治験完了

高度管理医療機器

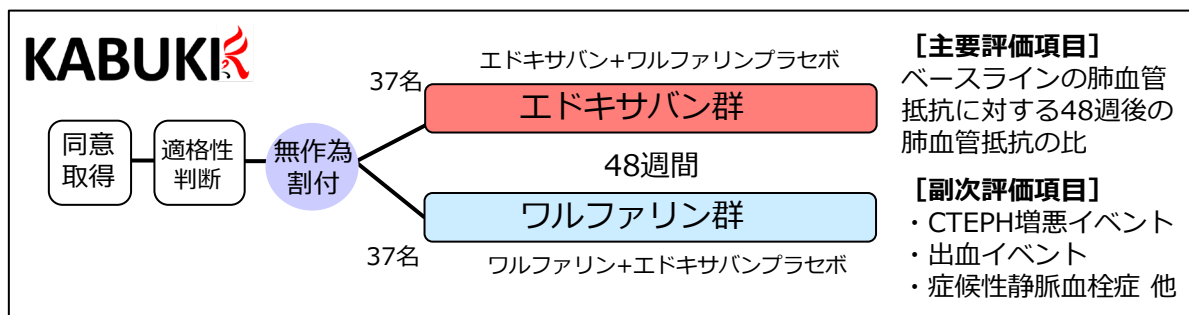
製造販売承認取得

慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）に対する エドキサバンの適応拡大

九州大学病院循環器内科 阿部 弘太郎 先生

- 阿部先生のグループでは、直接経口抗凝固薬※「エドキサバン」を、CTEPHに対して適応拡大することを目的とした医師主導治験「KABUKI trial」を実施。
- エドキサバンがワルファリンに比して、CTEPH患者の肺高血圧進展抑制において非劣性であると検証し、安全性も臨床上問題ないことを確認した。

※食事制限や頻回の採血といったワルファリンのデメリットを克服した抗凝固薬



- ワルファリン対照、多施設共同、無作為化、単盲検、ダブルダミー、エンドポイントブラインド、並行群間比較、非劣性検証試験
- 11の治験実施医療機関で74症例登録

本拠点の支援：薬事対応、治験調整事務局、データマネジメント、統計解析、安全性情報管理、研究費獲得、企業交渉

人工心膜用補綴材 「弁周囲逆流閉鎖セット」

血液・腫瘍・心血管内科 有田武史先生

- 人工心臓弁置換術後に人工弁周囲逆流（paravalvular leak, PVL）が起これると溶血性貧血、心不全を呈する場合がある。標準治療は再手術による人工弁入れ替えであるが、再開胸等に伴う合併症のリスクは高く、PVLを再び引き起こすこともある。
- 海外では侵襲の少ない経カテーテルPVL閉鎖術が行われている。
- 世界で唯一PVLを経カテーテル的に閉鎖する適応のあるOcclutech社（ドイツ）の本品（図）について本邦で承認取得するため、医師主導治験（RESEAL 試験）を九州大学病院AROを中心に設計し、九大他本邦の医療機関 5 施設において実施した。（30例登録）
- 医師主導治験の結果により2023年4月PVL目的で承認された。



本拠点の支援：薬事、医師主導治験の設計・実施支援、研究費獲得

令和3～5年度橋渡しシーズ応募・採択実績

4

研究者代表所属別

< R3～5年 >

		応募課題数	採択課題数	採択率
シーズA	九大	88	27	31%
	学外施設	168	55	33%
	合計	256	82	32%

< R4～5年 >

		応募課題数	採択課題数	採択率
シーズH	九大	28	9	32%
	学外施設	47	16	34%
	合計	75	25	33%

モダリティ別

< R3～5年 >

		応募課題数	採択課題数	採択率
シーズA	医薬品	139	45	32%
	医療機器	54	18	33%
	体外診断薬	24	9	38%
	再生医療等製品	22	8	36%
	その他/未定	17	2	12%
	合計	256	82	32%

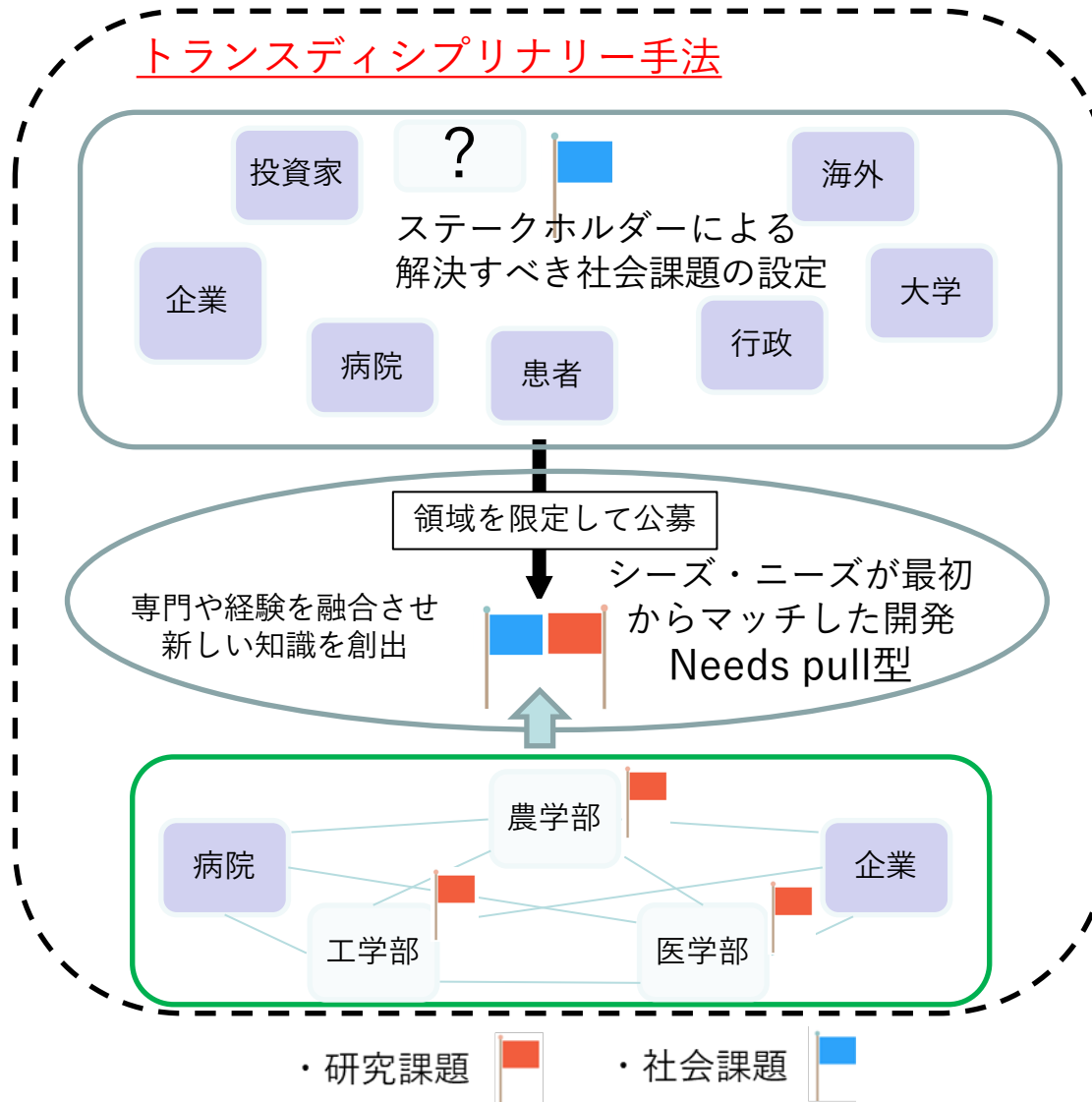
< R4～5年 >

		応募課題数	採択課題数	採択率
シーズH	医薬品	27	8	30%
	医療機器	29	12	41%
	体外診断薬	6	1	17%
	再生医療等製品	3	2	67%
	その他/未定	10	2	20%
	合計	75	25	33%

ステークホルダーを巻き込んだニーズプル型の開発基盤の創出

本拠点の目指す、異分野融合研究

トランスディシプリナリー手法



社会課題の解決に向け、研究者とステークホルダーが専門性や経験を融合させ新しい知識を創出する基盤

- ・必ず受け取り手がある形にする
- ・学学連携/共同研究に繋がる形にする
- ・医薬品、医療機器に限定しない
- ・ユーザビリティにウェイトを置く

医療系ベンチャー支援の体制と取り組みについて

①支援窓口の設置

開発前期(特許戦略策定～非臨床試験)から開発中後期(治験相談)まで幅広く支援

②医療機器

「福岡県開発相談コンシェルジュ、ふくおか医療福祉関連機器開発・実証コーディネーター」として県内・九州内企業とパートナーリングを実施

③学内助成事業の充実

〈学内〉	〈学内外〉
ギャップファンド（期間1年）	GAP NEXT2021（科学技術振興機構（JST）による、大学発新産業プログラム）
ステップファンド（期間2年）	PARKS（JSTによる、大学・エコシステム推進型スタートアップ・エコシステム形成支援）

④WAT-NeW（西日本アカデミアTRネットワーク）を使った学外研究者とのマッチング

シーズ発掘・育成、企業連携支援を目的としたアカデミアネットワーク 加入大学:26大学

⑤MEDISOとの連携強化

ミーティング開催（2021年9月16日「医療系ベンチャー育成支援」連絡会）

セミナー・相談会共同開催（2023年3月10日、2023年11月9日「ALL九州アカデミア×MEDISO」）

⑥ジャパン・ヘルスケアベンチャー・サミットへの出展

2021年10月13日～15日（横浜）、2022年10月12日～14日（横浜）、2023年10月11日～13日（横浜）出展。

⑦起業支援プログラム

TSMTP並びに、Research Studio,による研究者育成プログラムの活用

ベンチャー支援窓口の活動実績

年度	会社名	相談案件
2020	A株式会社	医療機器の研究開発
	設立前 九州大学教員 2021年B株式会社設立	DDSの実用化開発「 医工連携 」
	C株式会社 D株式会社	医療機器に係る企業治験実施 医療機器の独自開発
2021	設立前 九州大学教員 2021年合同会社E設立	試薬、培地の研究開発
	設立前 九州工業大学教員	医療機器の研究開発「 医工連携 」
	F株式会社	医薬品の研究開発
2022	合同会社E	試薬、培地の研究開発
	設立前 熊本大学教員	医薬品の研究開発
	G株式会社	医薬品の研究開発
	H株式会社	RNA編集技術の研究開発
	設立前 九州大学教員	医薬品の研究開発
	合同会社E	試薬、培地の研究開発
	F株式会社	医薬品の研究開発
	合同会社E	試薬、培地の研究開発
	設立前 九州大学教員	医薬品の研究開発

相談会参加・セミナー開催

PMDA戦略出張相談

「レギュラトリーサイエンス総合相談」(RS総合相談)

PMDA(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)戦略相談の担当官を招き、PMDA戦略出張相談(RS総合相談)を実施します。

PMDA戦略相談では、新技術の実用化する場合に、目的・安全性のために必要な試験は何か、どのように実施するか、などについて個別に具体的なアドバイスや、この機会を御利用ください。

日時: 令和5年3月10日(金) 13:00-13:40

会場: JR博多シティ会議室10階

相談費用: 無料

◆相談は、
◆相談時間
(相談開始時間)
◆当日午後
理解する!

<参加申込方法>
参加には、事前予約が必要
(希望者多数の場合は、相談
別紙様式1の「レギュラトリー
FAX又はメールでお申込み
※締切り: 令和5年2月10日

<お申込み・お問い合わせ先>
福岡県保健医療推進部 産業振興課
TEL: 092-643-8000 Mail: info@medinfo.jp
専用ホームページ: <https://www.medinfo.jp/>

MEDISOと連携した取り組み

「事業計画ってどこから始めたら?」「保険収載ってどうするの?」
これから起業を考えている方、
すでに起業された方に
ヒントをお話します!

日 時: 令和5年11月9日(木) 13:00-15:30

会 場: 九州大学 学術研究・産学官連携本部 会議室

相 談 費 用: 無料

◆相談は、
◆相談時間
(相談開始時間)
◆当日午後
理解する!

<参加申込方法>
参加には、事前予約が必要
(希望者多数の場合は、相談
別紙様式1の「レギュラトリー
FAX又はメールでお申込み
※締切り: 令和5年10月10日

<お申込み・お問い合わせ先>
九州大学 学術研究・産学官連携本部 産業振興課
TEL: 092-643-8000 Mail: info@medinfo.jp
専用ホームページ: <https://www.medinfo.jp/>

福岡県と連携した取り組み

「事業計画ってどこから始めたら?」「保険収載ってどうするの?」
これから起業を考えている方、
すでに起業された方に
ヒントをお話します!

日 時: 令和5年11月9日(木) 13:00-15:30

会 場: 九州大学 学術研究・産学官連携本部 会議室

相 談 費 用: 無料

◆相談は、
◆相談時間
(相談開始時間)
◆当日午後
理解する!

<参加申込方法>
参加には、事前予約が必要
(希望者多数の場合は、相談
別紙様式1の「レギュラトリー
FAX又はメールでお申込み
※締切り: 令和5年10月10日

<お申込み・お問い合わせ先>
九州大学 学術研究・産学官連携本部 産業振興課
TEL: 092-643-8000 Mail: info@medinfo.jp
専用ホームページ: <https://www.medinfo.jp/>

研究相談窓口

九州大学病院
ARO次世代医療センター

HOME ENGLISH 日本語
[サイトマップ](#) [リンク集](#)

研究支援

HOME センターのご案内 一般の方へ 治験 臨床研究 研究支援 採用情報

HOME > 研究支援体制

研究支援体制

施設利用のご案内
MCPC
データサイエンス室 ※各種相談のお申込み
監査モニタリング
生物統計解析室 ※統計相談のお申込み
倫理ユニット ※研究倫理相談のお申込み
統計ソフト「JMP」のご案内
現在支援中のシーズ
補助金公募情報 ※外部サイト
産学連携をお考えの企業の方へ
医療系ベンチャー支援

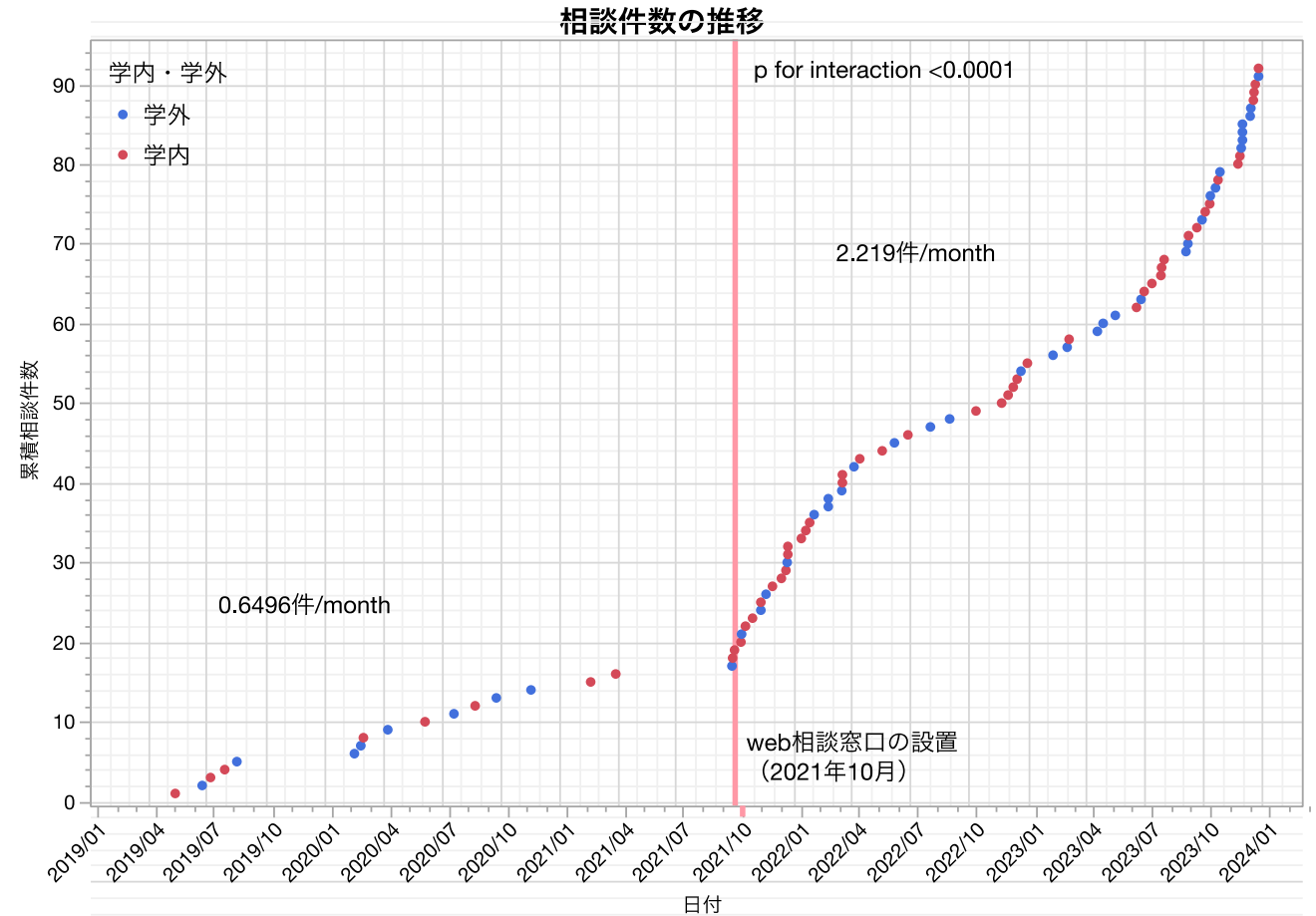
研究支援体制
ARO次世代医療センターでは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「[革新的医療技術創出拠点プロジェクト](#)」の拠点病院として様々な大学発の《シーズ》を探索・支援しています。
研究者、関連団体、企業の方を対象に、試験立案から出口戦略まで、研究ステージに応じて、下記をはじめとした研究支援を原則有料で行っています。
支援を希望する方は下記AROが行う支援内容をご確認のうえ、下記「総合相談窓口上記各業務のご依頼はこちら」へご相談内容をご登録してください。
ご相談内容はお分かりになる範囲のノンコン（非機密）レベルの簡単な記載で結構です。後ほど担当者よりご登録先にご連絡申し上げます。

研究開発に関する総合的なご相談および各支援のご依頼はこちら
※当初のご相談は無料です。

統計相談および倫理相談に関しては上記条件とは異なります。
必ず下記をご確認の上、各ページにございますフォームよりお申込みください。

【生物統計解析室】
統計相談のご依頼はこちらをご覧ください。
※統計相談は原則有料です。

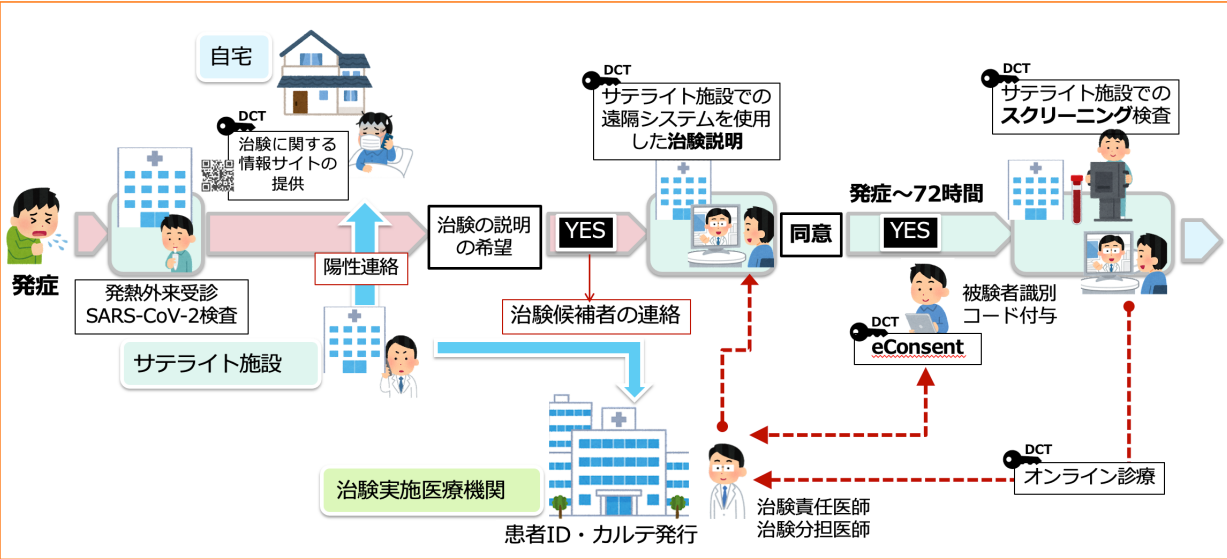
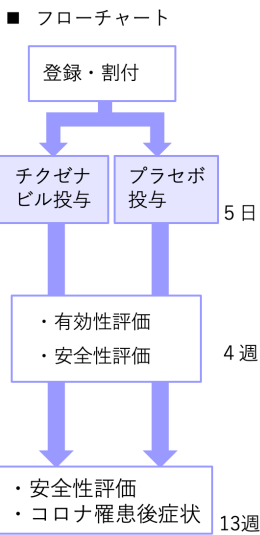
【倫理ユニット】
研究倫理に関するご相談はこちらをご覧ください。



web上に相談窓口を設置することで、メールベースの3.42倍に増加した($p < 0.001$)。

模擬治験を行うことで、DCT特有の「動線」を検証する

- 対象疾患:SARS-CoV-2感染症(COVID-19)(軽症)
- 被験薬:”チクゼナビル”錠75mg
[用法・用量]1回1錠を1日2回、5日間連続で経口投与する
- 治験の目的:軽症COVID-19に対する”チクゼナビル”経口投与の有効性と安全性を検証する(第Ⅲ相医師主導治験)
- 治験デザイン:プラセボ対照、多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較



	登録 割付	チクゼナビル or プラセボ	Day1 (入院)	Day 5	Day10	Day15	Day22	Day29	Day91
COVID-19症状			● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●	☆
バイタルサイン			▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	
体温			▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●	
SARS-CoV-2検査			× × × × × ×	× × × × × ×	× × × × × ×	× × × × × ×	× × × × × ×	× × × × × ×	
血液・尿検査			▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲
胸部レントゲン			▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	
心電図			▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	
有害事象の確認			☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆	☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆	☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆	☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆	☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆	☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆	☆
併用薬の確認			▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲	☆

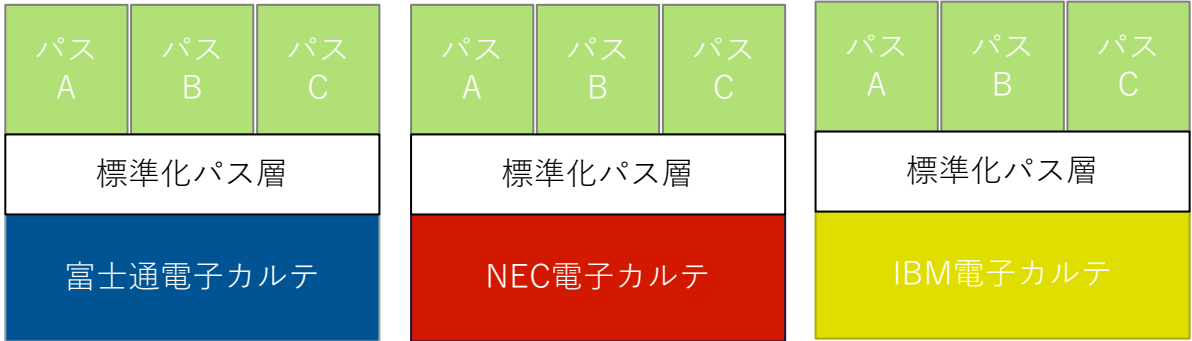
■ 治験実施医療機関 ■ 自宅 ■ 訪問看護 ■ サテライト施設 × 中央検査

● ePRO ■ eClinRO ★ オンライン診療 ◆ D to D ▲ ePath/eWorksheet (治験実施医療機関) ☆ 対面診療

横展開が容易な標準化電子クリニカルパス(ePath)をベースに電子ワークシート(eWS)を開発した

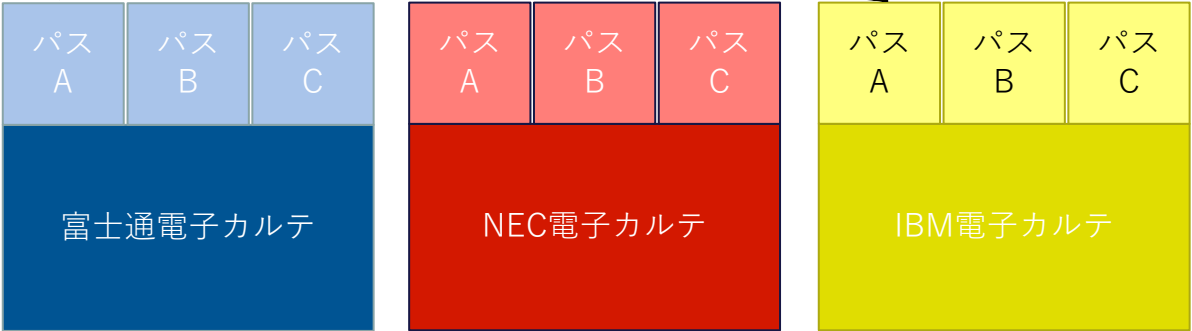
標準化電子パスがベンダの垣根を越える仕組み

標準化電子パス

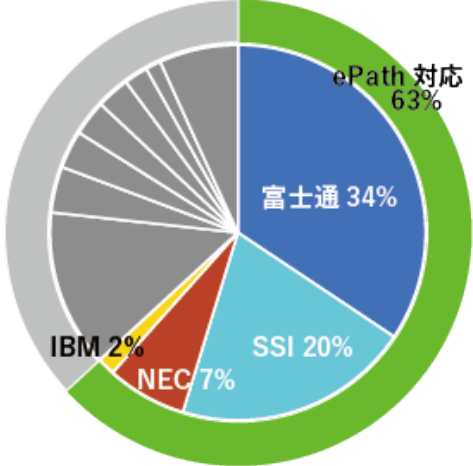


ベンダ毎にバラバラ

従来の電子パス



病院向け電子カルテベンダ別稼働状況(2020年度)



北海道大学病院	NEC
東北大学病院	富士通
東京大学医学部附属病院	富士通
千葉大学医学部附属病院	キャノン
慶應義塾大学病院	富士通
順天堂大学医学部附属順天堂医院	富士通
国立がん研究センター中央病院	富士通
国立がん研究センター東病院	富士通
名古屋大学医学部附属病院	富士通
京都大学医学部附属病院	日本IBM
大阪大学医学部附属病院	NEC
神戸大学医学部附属病院	日本IBM
岡山大学病院	富士通
九州大学病院	富士通

中核病院の電カルベンダは、ほぼePath対応

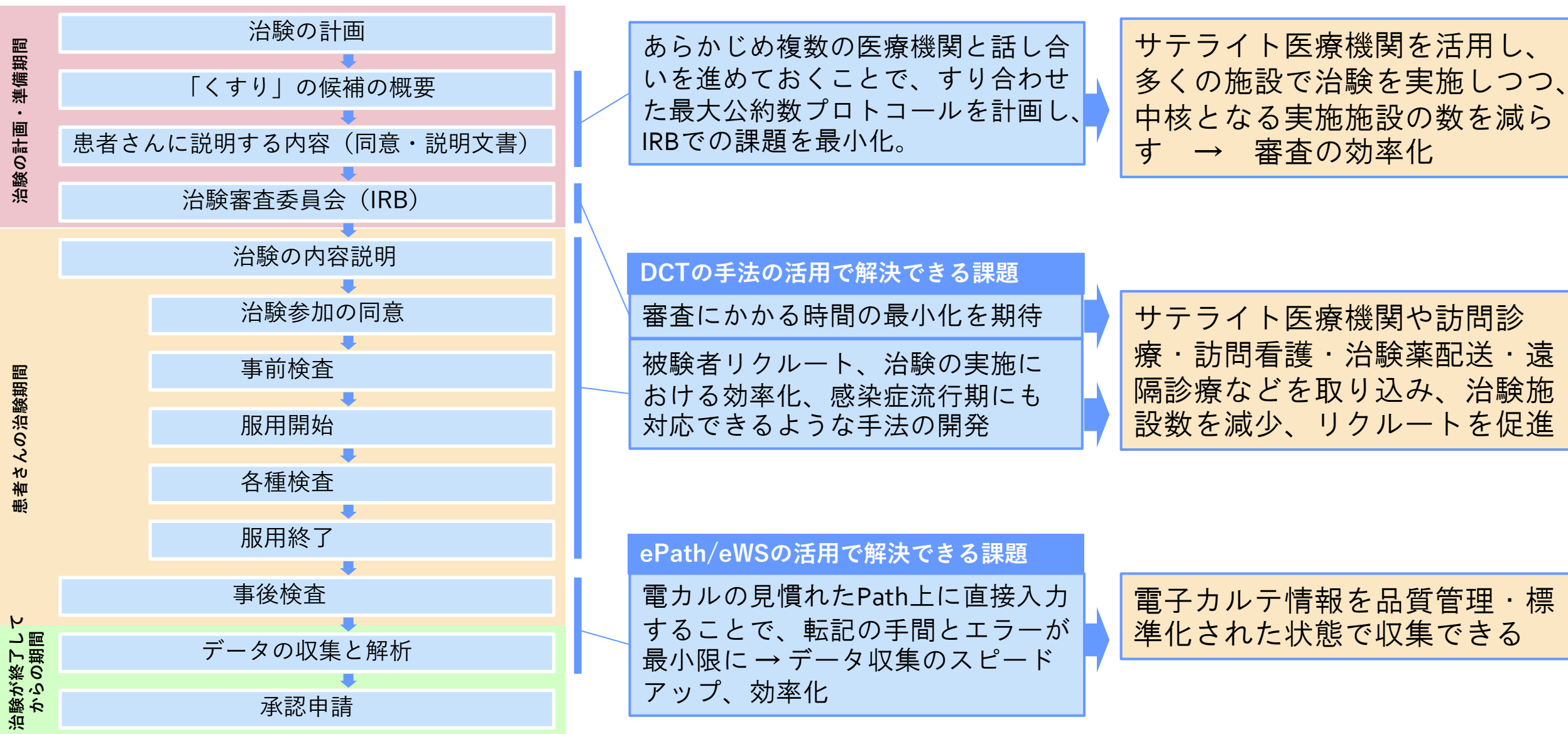
eWS適用開始後の 日数が明確

プロトコル治療開始後の日数が明確

修正履歴、修正理由の管理を行う

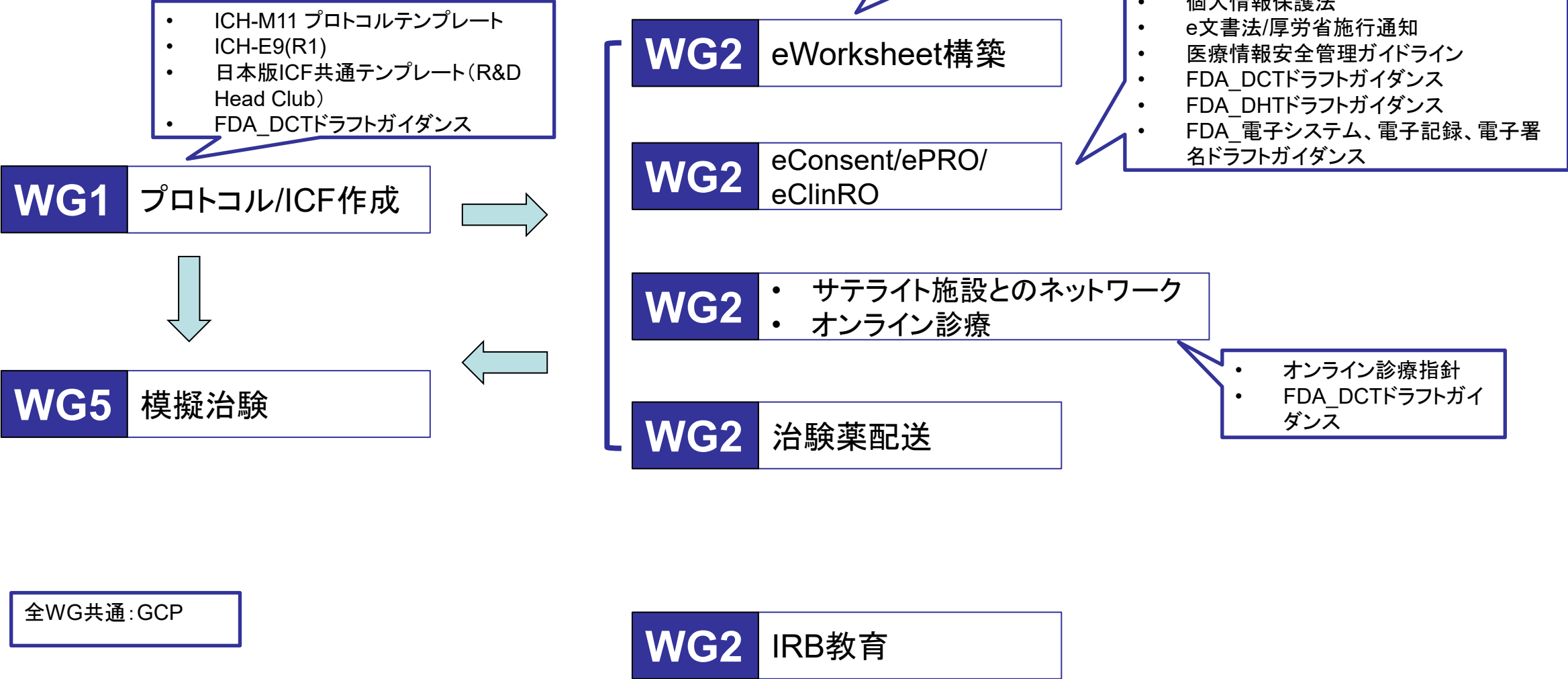
治験に参加していることが他科の医師にも一目瞭然であり、プロトコル逸脱が予防できる

本事業を通じて効率化する内容



[illegible]

参照する規制・ガイダンス



倫理審査委員会にかかる国際認証基準の取得、取得に向けた取組み

当院の臨床試験倫理審査委員会の国際認証取得に向けた取組に着手。具体的には、WHOの活動の一環で立ち上げられたFERCAP（アジア西太平洋地域倫理審査委員会連絡会議）による国際認証取得を目指し、情報収集を行うとともに受審に向けた準備を進めている。



<https://www.sidcer-fercap.org/>

FERCAP

Forum for Ethical Review Committees in Asia and the Western Pacific Region

アジア西太平洋地域倫理審査委員会連絡会議

➤2000年にアジア太平洋地域の有志により立ち上げられたNPO組織。

➤WHO支援による「倫理審査能力開発のための戦略的イニシアティブ」(Strategic Initiative for Developing Capacity in Ethical Review; SIDCER)のもと、倫理審査委員会の質向上に取り組む。

➤2020年の時点で、アジア太平洋地域に約240名の認証のための調査担当者を配置、14か国・270以上の医療機関等の倫理審査委員会に認証を与えている。

2022年度

- FERCAP事務局との折衝開始。同組織による認証取得経験のある長崎大学病院より情報提供いただく。
- 長崎大学病院認証更新サイトビジットの全日程見学の機会を得て、調査担当者と情報共有。
- FERCAPが求めるセリフチェックリスト（約160項目）に沿った自己点検開始。
- 倫理審査委員会の体制確認及び各種規程・SOP等のHP公開情報等をふまえた英文資料の作成等。

2023年度
2024年度

- FERCAP事務局との折衝の継続：受審方法の詳細（関係者へのインタビュー、各種規程・SOP、議事録レビュー等）について確認・準備。
- 認証スケジュール、審査期間中の役割分担・段取り等についての調整（～2023年度末）。
- FERCAP側の指摘があればアクションプラン作成。それを経て認証確定（2024年度の取得を目指す）。

認証後

- 今後の認証の更新（数年ごと）のサイトビジット等の対応の確認。
- FERCAP主催の各種研修会、国際シンポジウム等への継続的参加。
- WHO関係組織とIRB関係者間のネットワーク化、研究倫理分野における国際展開。

AMED 革新的医療技術創出拠点 令和5年度成果報告会

2024年2月21日（水） 14:20 – 14:50

一回静脈投与で1型糖尿病を治療できる 革新的な遺伝子治療法の開発

拠点 九州大学・A252, A288

鹿児島大学
小賤 健一郎

【研究の背景】現在の1型糖尿病(T1D)の治療法と問題点

◆ 外因性インスリンの補充

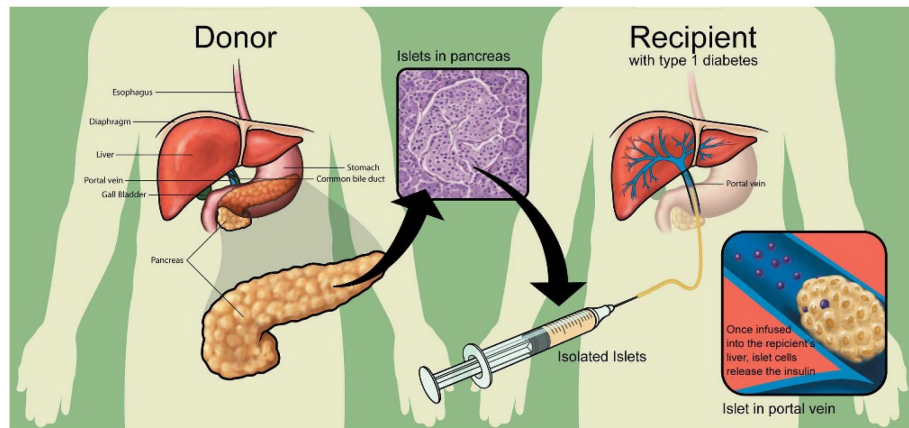
インスリン療法 → **重症を含む低血糖の頻度が高い**



<https://pro.novonordisk.co.jp>
<https://www.medtronic.com>

◆ 膵島移植

FDAは膵島細胞療法 米CellTrans社「Lantidra」を2023年6月に承認



Naftanel MA, et al. PLoS Med. (2004)

- 免疫抑制療法が必要
- 投与回数に上限がある（3回まで）
→インスリン注射の離脱は限定的
- 高侵襲
- 高額医療
- ドナー不足

→ **全ての患者への適用は困難**

T1Dへの治療戦略として

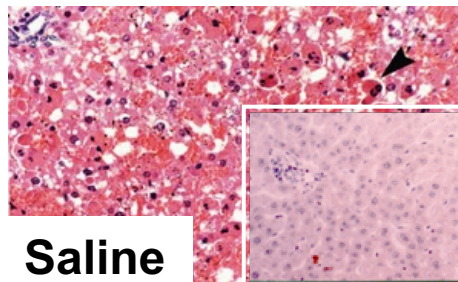
「生体内に残存するβ細胞を保護・増殖」の開発が理想的である

肝細胞増殖因子 Hepatocyte Growth Factor (HGF)

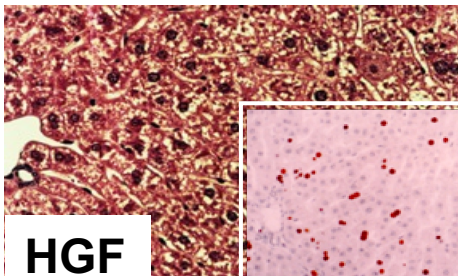
これまでにHGFによる難治性肝疾患への「生体内再生治療」という画期的な治療戦略を提唱している



T. Nakamura, et al., Nature (1998)

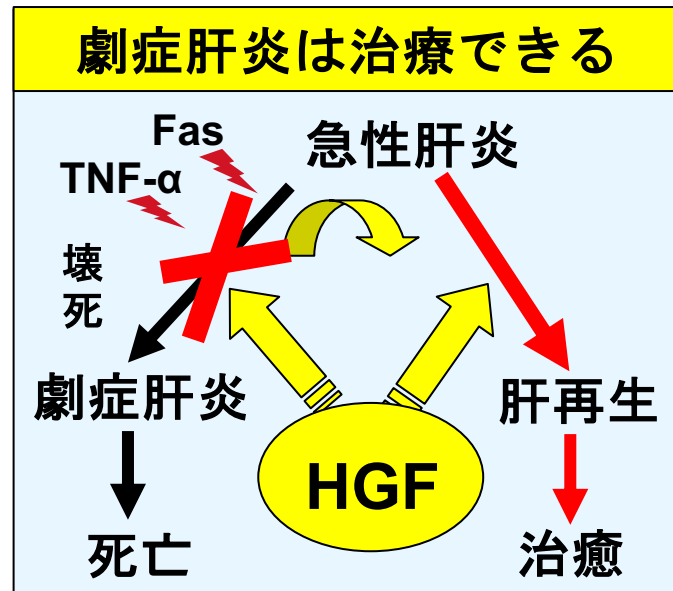


Saline



HGF

Kosai K, et. al. Hum Gene Ther (1998)



Kosai K. BBRC (1998), Kosai K. Hepatology(1999)

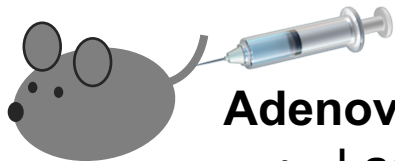
Hepatology ではEditorial も出されて重要性が大きく取り上げられた

- 強力な肝保護（抗アポトーシス）と肝再生促進の両作用を持つ
- 致死性の劇症肝炎の発症を阻止・再生治療できる

【本研究開発の目的】

HGFによる「**生体内再生医薬の全く新たな遺伝子治療**」
という治療戦略が、アンメット・メディカル・ニーズの
T1Dに対しても革新的な治療法になると考え、T1Dへの
HGF遺伝子治療の基礎研究開発を行なった

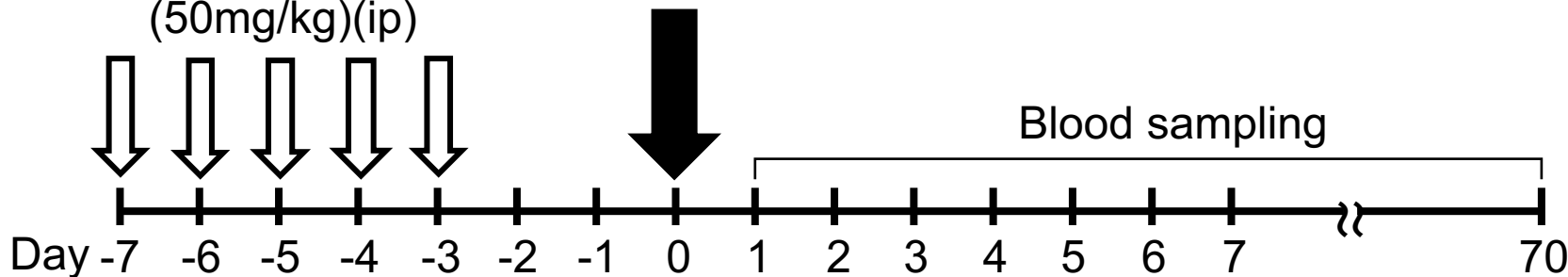
【方法】 HGF遺伝子治療 薬効薬理試験



Adenoviral injection(iv)

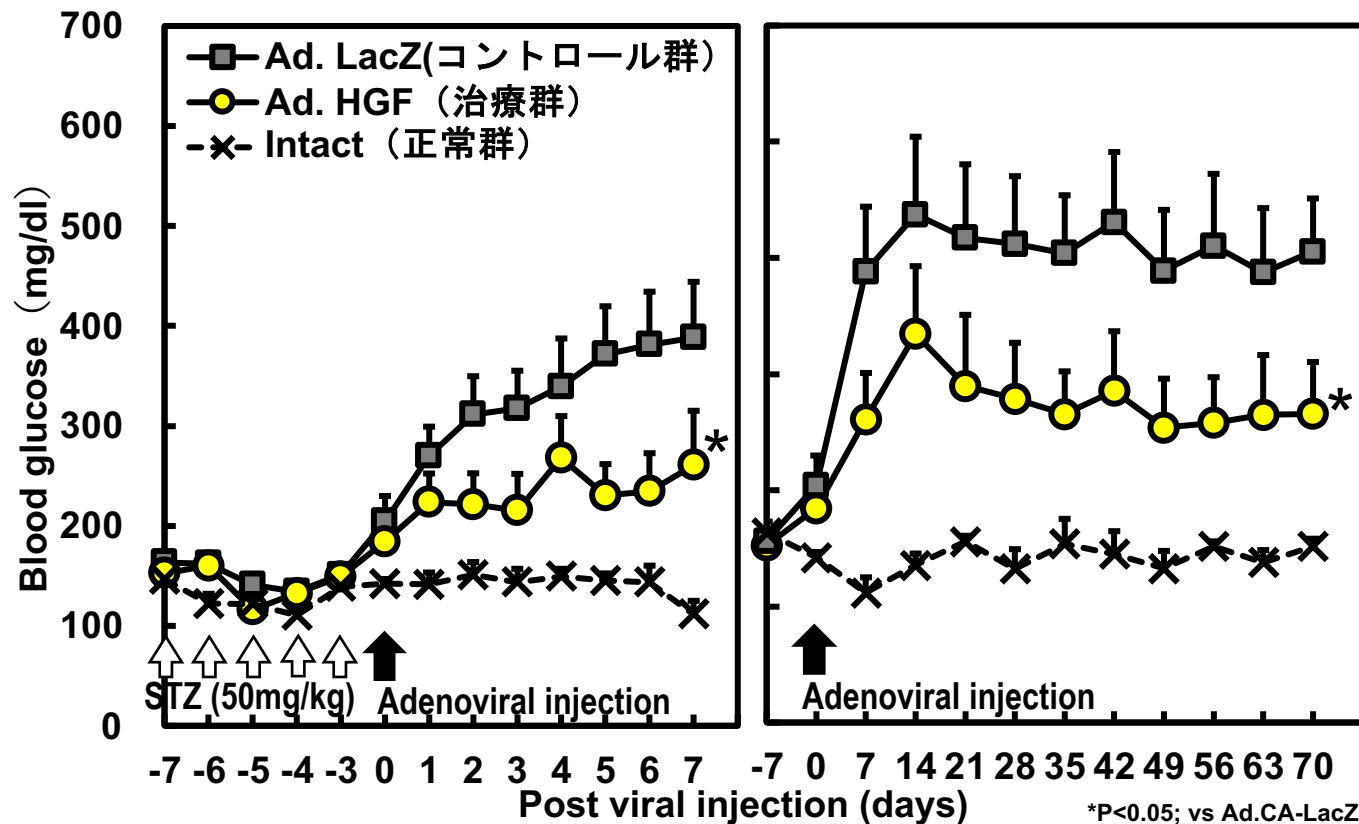
- LacZ遺伝子投与群（コントロール群）
- HGF遺伝子投与群（治療群）
- 未投与群（正常マウス）

Streptozotocin(STZ)
(50mg/kg)(ip)



STZの5日間連続投与でT1Dを誘発したマウスへHGF遺伝子を発現するアデノウイルスベクター(ADV)を尾静脈から単回投与し、経過観察を行なった

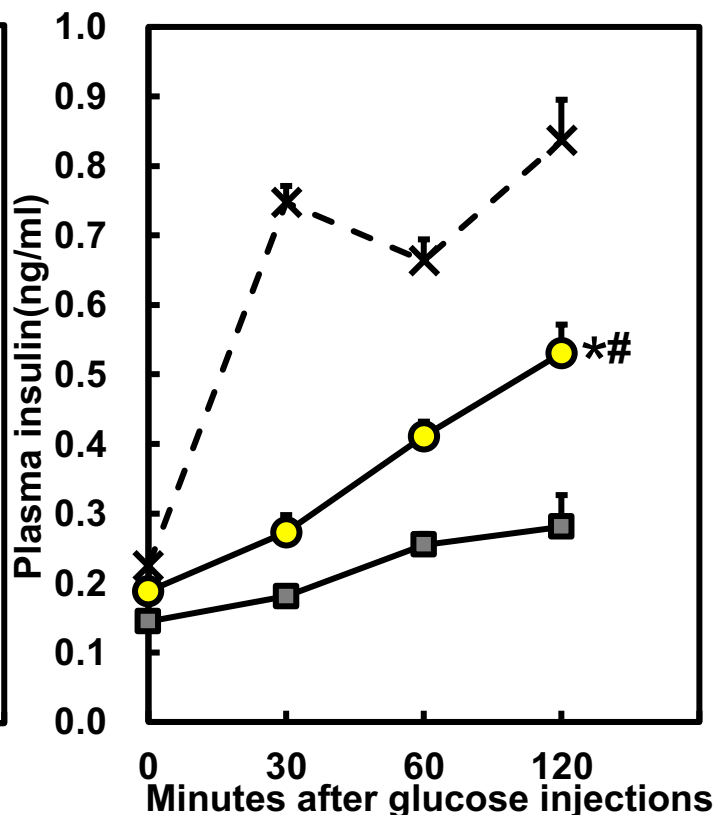
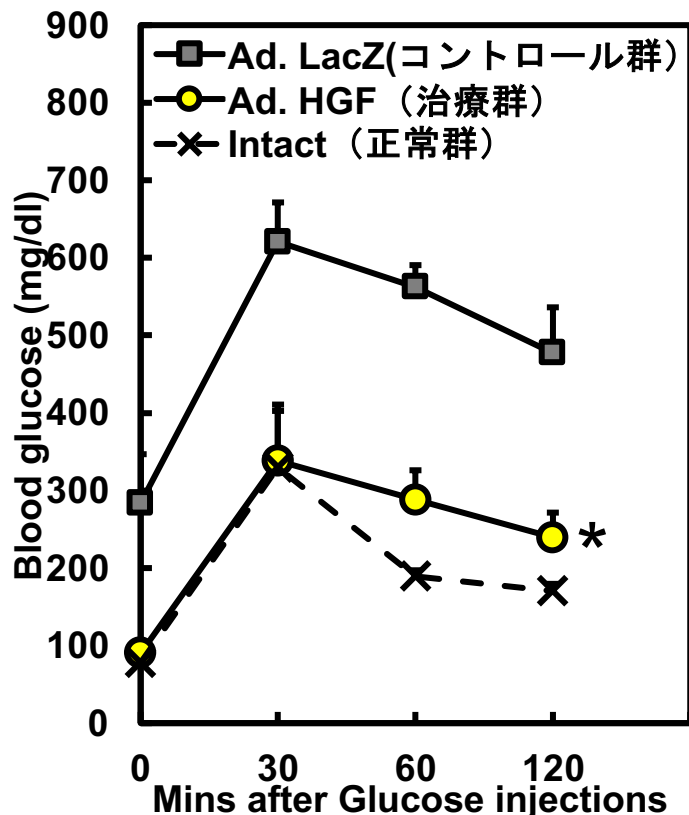
【結果】 HGF遺伝子治療後の随時血糖



- HGF遺伝子発現するADVを投与したT1Dマウスの随時血糖は、有意に血糖値の上昇を抑制した
- 高血糖を抑制する治療効果は、ADVの発現期間（約2-3週間）を大きく超えて持続した

単回静脈注射によるHGF遺伝子治療で長期持続的な血糖降下作用が得られた

治療16日目糖負荷試験後の血糖・血漿インスリン量

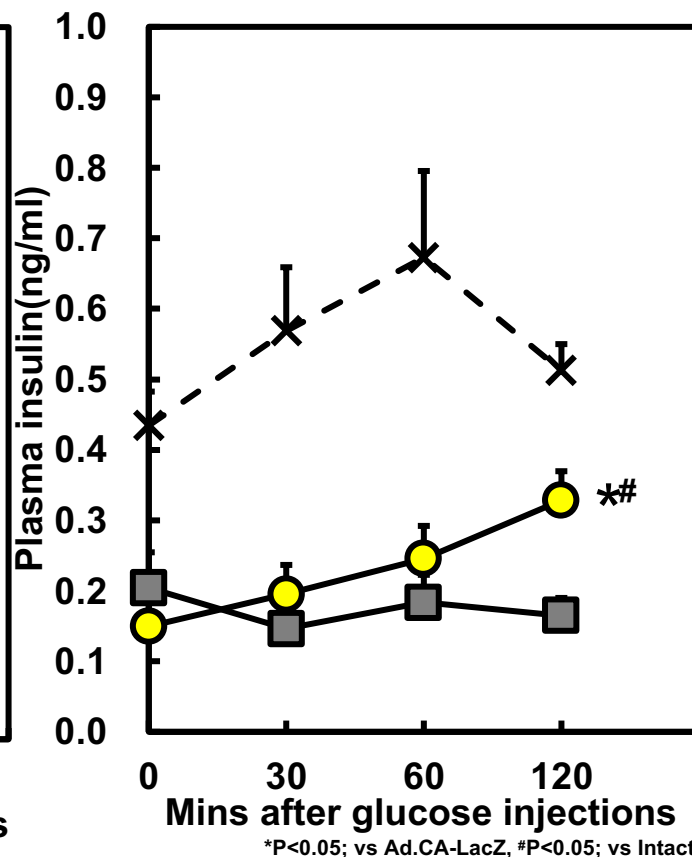
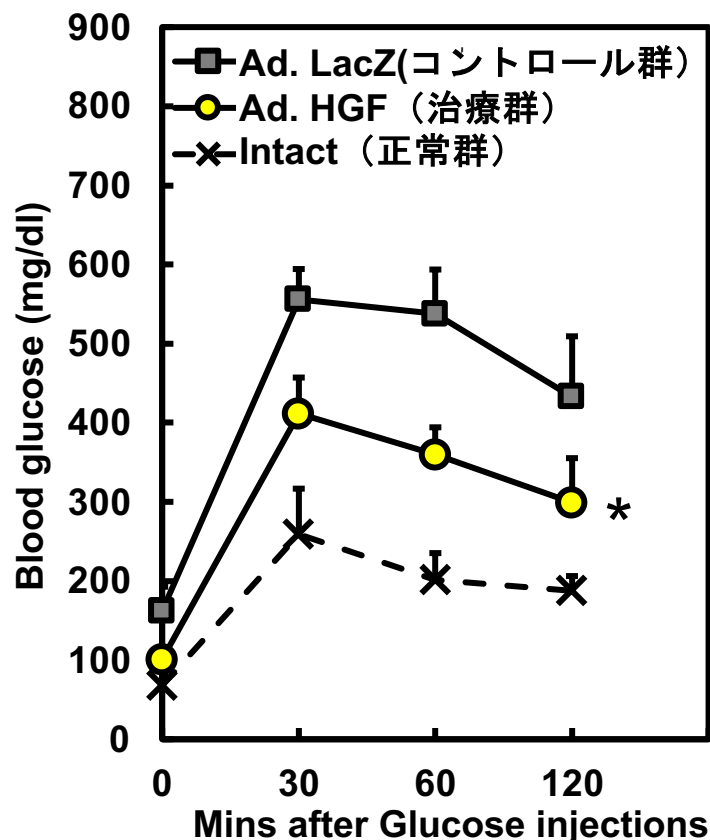


*P<0.05; vs Ad.CA-LacZ, #P<0.05; vs Intact

- HGF遺伝子治療は、T1Dマウスの空腹時血糖を正常レベルに改善した
- HGF遺伝子治療は、血漿インスリン量が正常マウスと比較して少ないにもかかわらず、糖負荷後の血糖上昇を抑制した

HGF遺伝子治療は糖負荷後の血糖上昇をインスリンに依存せずに抑制した

治療60日目糖負荷試験後の血糖・血漿インスリン量

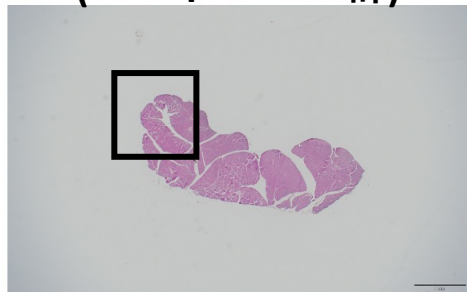


- HGF遺伝子治療による空腹時血糖の正常化は60日目も継続した
- 血漿インスリン量が少ないにも関わらず糖負荷後の血糖上昇抑制作用は治療60日目も継続した

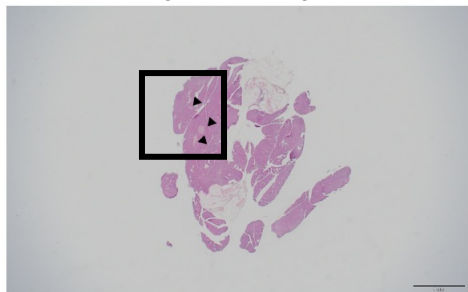
HGF遺伝子治療による糖負荷後の血糖上昇抑制作用は長期間継続した

治療70日目の膵臓の病理組織学的解析（HE染色）

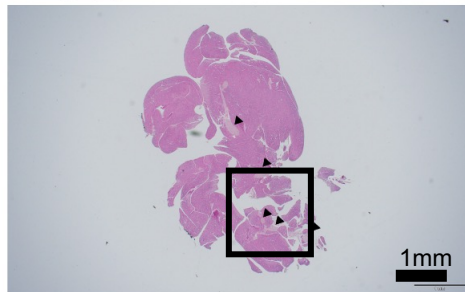
Ad. LacZ
(コントロール群)



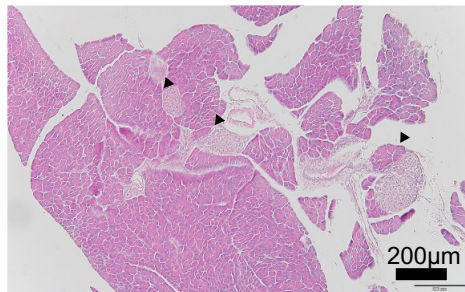
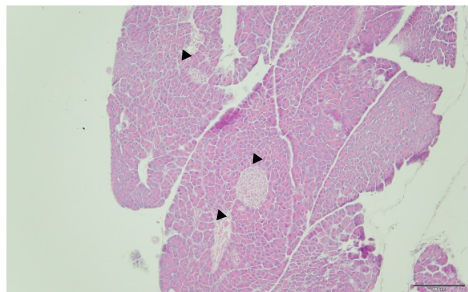
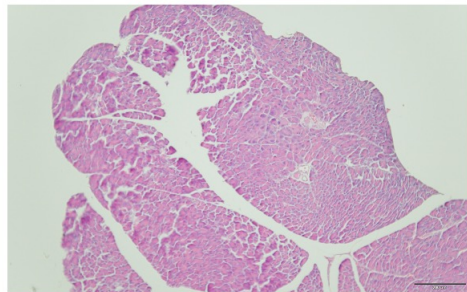
Ad. HGF
(治療群)



Intact
(正常群)



- コントロール群の膵臓では、STZによる膵島の破壊が進行していた



- HGF遺伝子治療群の膵臓では、膵島が残存していることを確認した

HGF遺伝子治療はT1Dマウスの膵島を「保護・増殖」した

小括

- 一回の静脈注射によるHGF遺伝子治療は、ADVの発現期間が2-3週間であるにも関わらず、長期持続的な血糖降下作用をもたらす
- HGF遺伝子治療は、糖負荷後の血糖上昇をインスリンに依存せずに抑制する
- HGF遺伝子治療は、膵島の「保護・増殖」作用を誘導する

HGFによる「生体内再生医薬の全く新たな遺伝子治療」という新治療戦略は、アンメット・メディカル・ニーズのT1Dに対する革新的な治療法になる

特徴（First in class, Best in class, 競合品との差別化）

		本シーズ	従来技術	競合技術①	競合技術②
		HGF遺伝子治療	インスリン療法	膵島移植	インスリン遺伝子治療
モダリティー		遺伝子治療	タンパク質医薬品	組織移植	遺伝子治療
適応の糖尿病型		1型、2型	1型、2型（一部）	1型のみ	1型、2型
問題点	低血糖発作（副作用）	-	++	+/-	+++ 発現の制御が困難
	侵襲	+/- 単回静脈注射	++ 自己注射を毎日・永続	+++ 手術	+
	医療費	+	+++	+++	+
	治療薬の入手困難	-	-	+++ ドナー患者不足	-
	その他	-	-	+++ 免疫抑制剤の永続使用	-

HGF遺伝子治療は従来技術・競合技術の問題点を克服する革新的治療である

想定される用途と展望

1. 本剤は、糖尿病におけるインスリン療法に代わる根治を目的としたADV遺伝子治療薬である
2. 本剤は、一回の静脈投与で、長期間に亘る血糖上昇抑制作用を持続することが可能である
3. この戦略（生体内で残存 β 細胞を保護と再生誘導を誘導）で、さらに新規の治療因子も発明した
4. 本戦略は、T1DだけでなくT2Dにも応用することが可能で、糖尿病全体の治療体系を根本的に変えてしまうような、極めて大きな波及効果が期待できる

小賤 健一郎 (取締役会長兼CSO、創業者)



- ・ 鹿児島大学大学院医学総合研究科遺伝子治療・再生医学分野教授
- ・ 革新的がん治療薬として世界的に期待される腫瘍溶解性ウイルスの分野で、次世代となるm-CRA (多因子増殖型アデノウイルス) プラットフォーム技術を独自開発。
- ・ 第一世代のSurv.m-CRA-1は第Ⅰ相試験で世界の競合技術の成績を凌駕し、承認に向け第Ⅱ相試験を進行中。第二世代以降も開発中。

山田 昌樹 (代表取締役社長)



- ・ 30年以上におよぶ医薬品研究開発経験
- ・ 田辺三菱製薬にて薬理研究所長、創薬本部創薬企画部長等を歴任、米国研究所Tanabe Research Lab.元社長
- ・ 戦略企画やプロジェクトマネジメント、オープンイノベーションの推進等における豊富な経験

高野 好広 (取締役CFO兼管理部長)

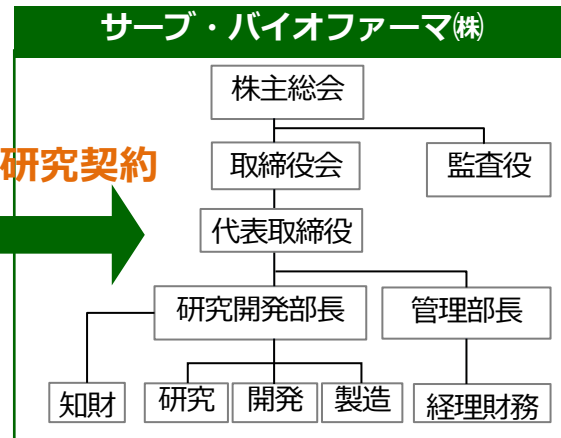


- ・ 公認会計士
- ・ CFOとしてヘルスケアテックベンチャーの東証グロス市場上場を果たしたほか、銀行、総合商社、大手小売業等の上場企業において、経営企画・事業開発等を中心とした幅広い実務経験を有する

高橋 真司 (取締役研究開発部長)



- ・ 理学博士
- ・ アステラス製薬や大正製薬等の大手製薬企業で、約30年間一貫して薬効薬理とトランスレーショナルサイエンス研究に従事
- ・ またアステラス製薬では、グローバルで遺伝子治療や腫瘍溶解性ウイルスなど、新モダリティの臨床開発プロジェクトもリード



松垣 幹夫 (常勤監査役)



- ・ 政府系銀行で30年以上勤務し、内部監査や財務・経理に精通
- ・ 常勤監査役として、バイオベンチャーの上場実務経験を有する

高谷 宗男 (監査役)



- ・ 鹿児島大学客員教授、薬学博士
- ・ 武田薬品工業にて、基礎研究から事業開発、経営まで幅広い業務を経験し、京都大学特任教授を歴任
- ・ 京都大学発バイオベンチャーの取締役を兼任

河田喜一郎 (監査役)

VC派遣役員 DCIパートナーズ

取締役 成田宏紀



取締役 早川典秀



連絡先



鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
遺伝子治療・再生医学分野
教授 小賤 健一郎

Mail: kosai@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

TEL: 099-275-5219

H P: <https://www3.kufm.kagoshima-u.ac.jp/anatomy2/>



革新的医療技術創出拠点 令和5年度成果報告会

安定した薬物送達を実現するナノゲルキャリア — 点眼による後眼部への送達・経皮送達・創傷治癒 —

¹九州大学、²金沢大学、³酪農学園大学

廣田祐也¹、土井亨太¹、張怡¹、池上康寛¹、宮庄拓³、樋口明弘²、井嶋博之¹



KYUSHU UNIVERSITY

薬剤の分類と問題点

薬剤のBCS分類*

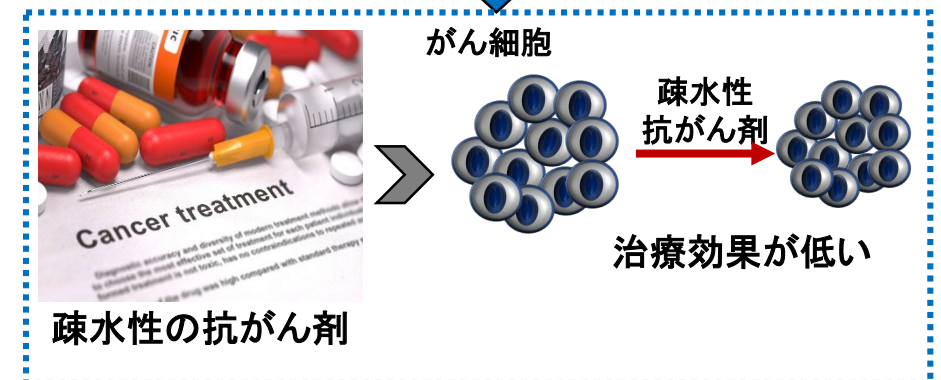
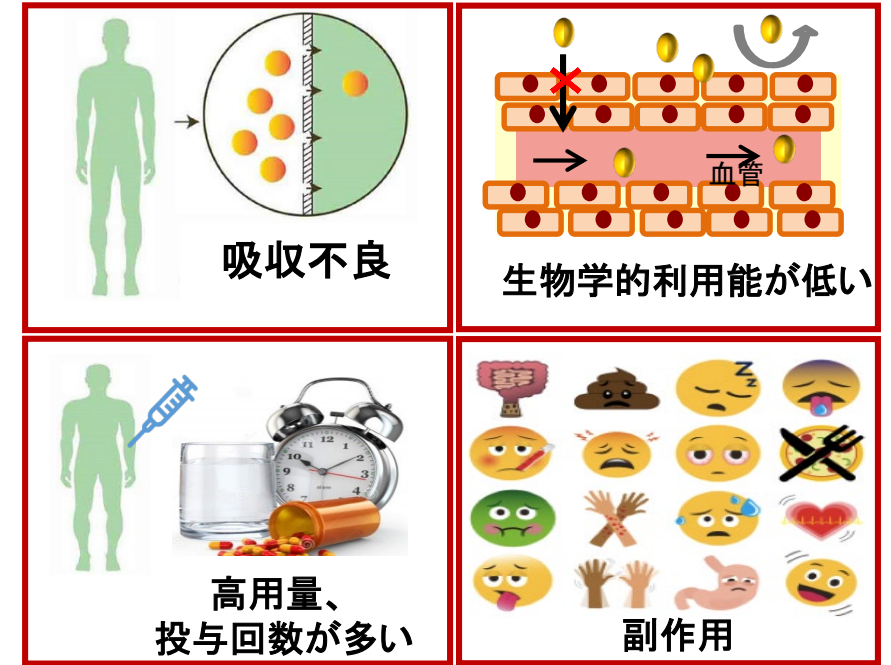
透過性	クラスI 溶解性 高い 透過性 高い 市販薬: 35% 候補薬剤: 5-10%	クラスII 溶解性 低い 透過性 高い 市販薬: 30% 候補薬剤: 60-70%
	クラスIII 溶解性 高い 透過性 低い 市販薬: 25% 候補薬剤: 5-10%	クラスIV 溶解性 低い 透過性 低い 市販薬: 10% 候補薬剤: 10-20%

溶解性

溶解性が低い薬剤は、**治療効果不足**と副作用を含む、いくつかの問題を引き起こす。

*Charalabidis, A., et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 2019 (566), p. 264–281;
 Nikolakakis, I., et al., *Pharmaceutics*, 2017 (9:4), p. 50

溶解性が悪い場合の問題†



†Kalepu, S., et al., *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2015 (5:5), p. 442–453

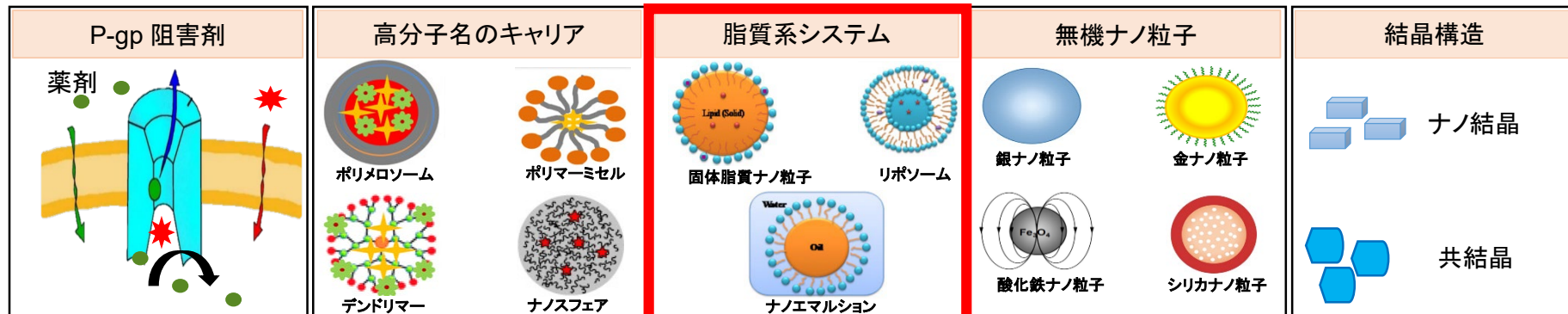
ナノ粒子に基づくDDS(薬物送達システム)

薬物送達システム

先端技術の活用

新しい薬物送達システム(NDDS)

現在利用可能なナノ粒子に基づいたDDS*



利点[†]:

- ✓吸収率の向上
- ✓生物学利用能の向上
- ✓親水性と疎水性、両方の薬剤の供給が可能
- ✓高い薬物充填量

欠点[†]:

- ✓安定性が低い
- ✓薬剤の即時放出
- ✓薬物の溶解度に依存する
- ✓非特異的局在

*Ghadi, R., et al., *J. Controlled Release*, 2017 (248), p. 71–95

†Ghasemiyeh, P., et al., *Research Pharma. Sci.*, 2018 (13:4), p. 288–303

ナノゲルエマルション

ナノエマルション

DDSを支える有効な送達キャリア



- ✓ 高効率な薬剤の封入
- ✓ 分散媒, 界面活性剤の選択によって様々な送達経路に応用

ゲル化

ナノゲルエマルション

ハイドロゲル

オルガノゲル

油相

水相

界面活性剤

Gel-in-Oil
(G/O)

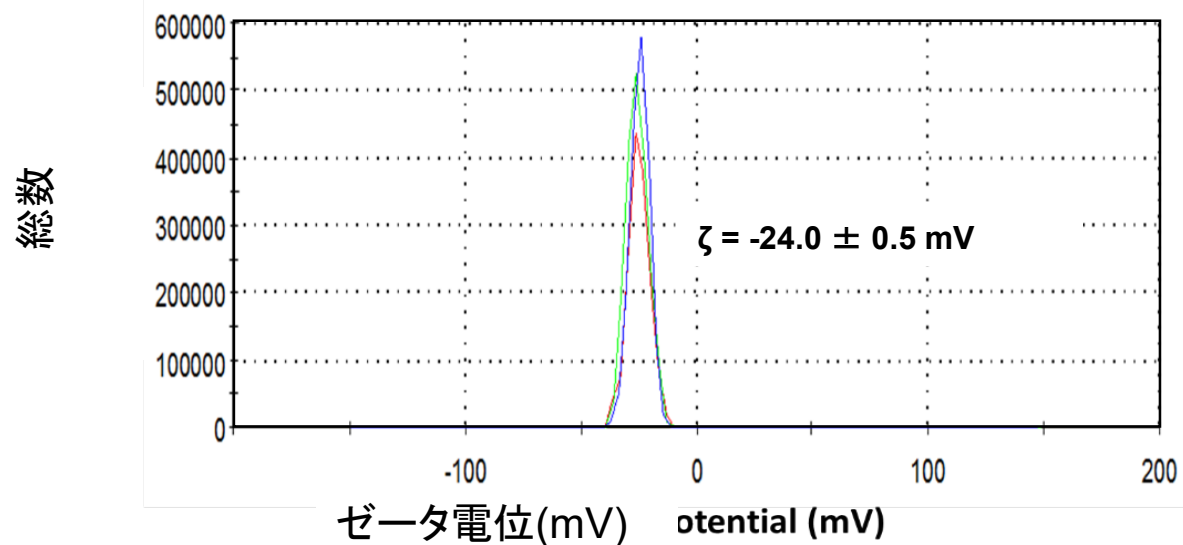
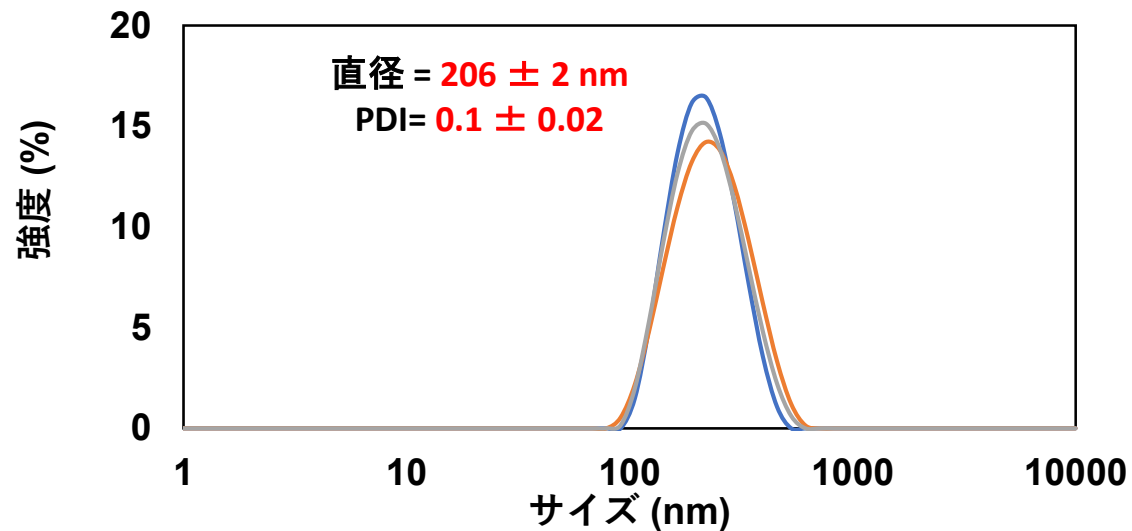
Gel-in-Water
(G/W)

ナノサイズ + ゲル による様々な利点が期待

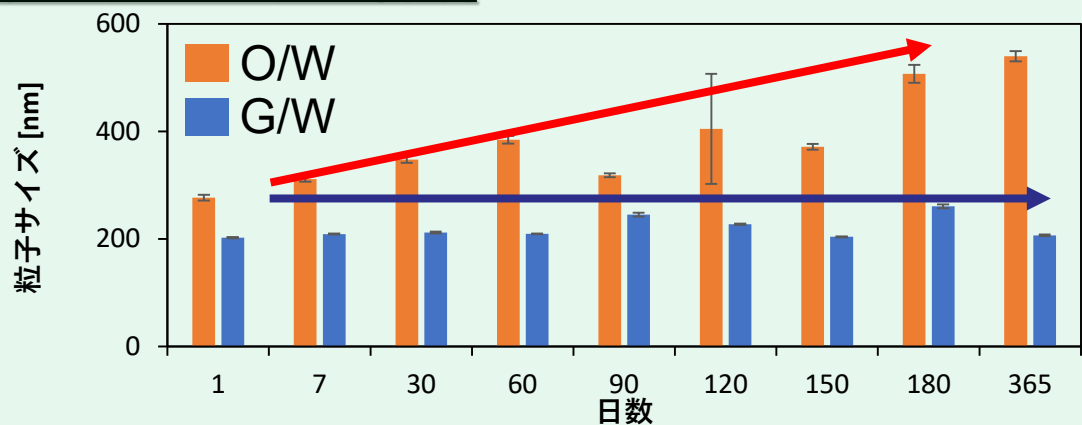
- ・粒子安定性の向上
- ・薬剤の即時放出の改善 など

ナノゲルエマルションの特徴と安定性

Ex) G/W

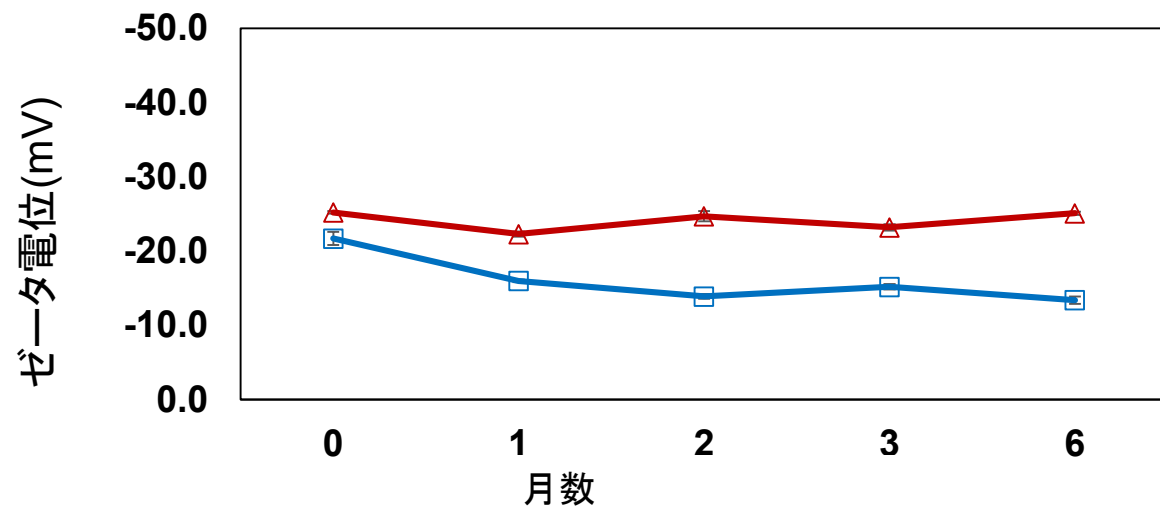


粒子同士の合一抑制

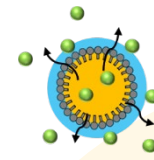
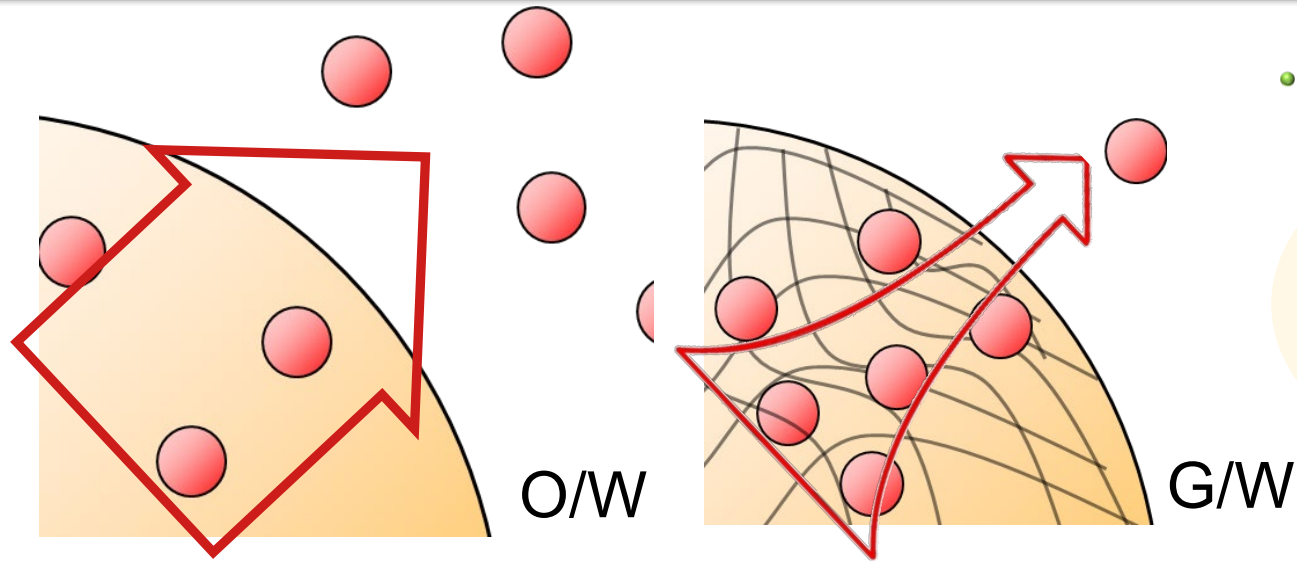


粒子径の経時的安定性

Fardous J, et al., Materials Science & Engineering C, Volume 124, 112076 (2021)

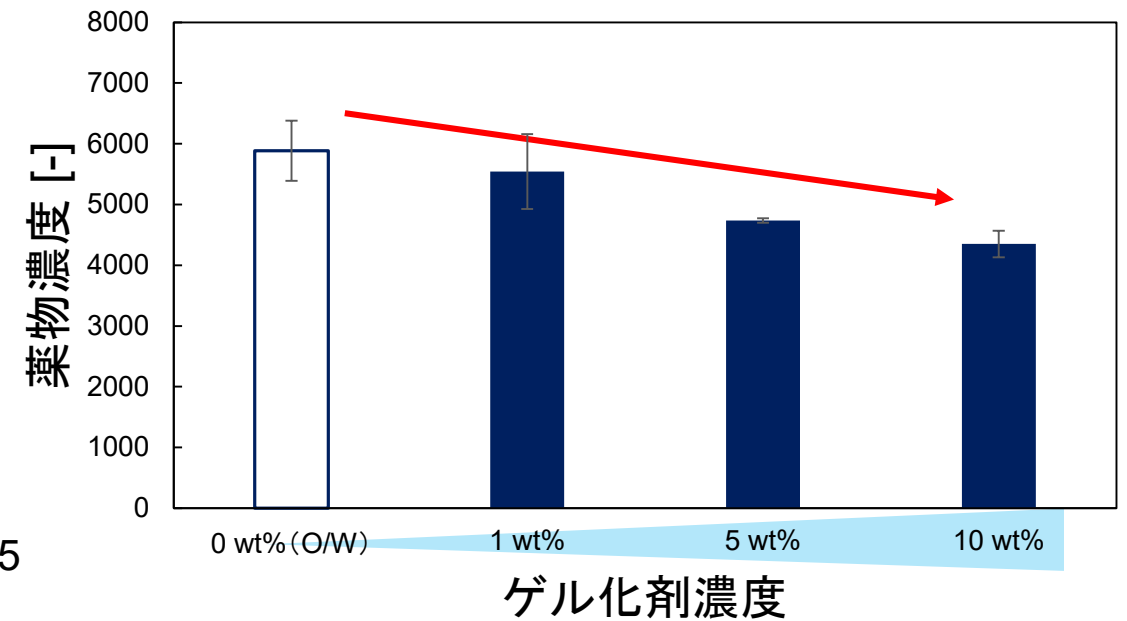
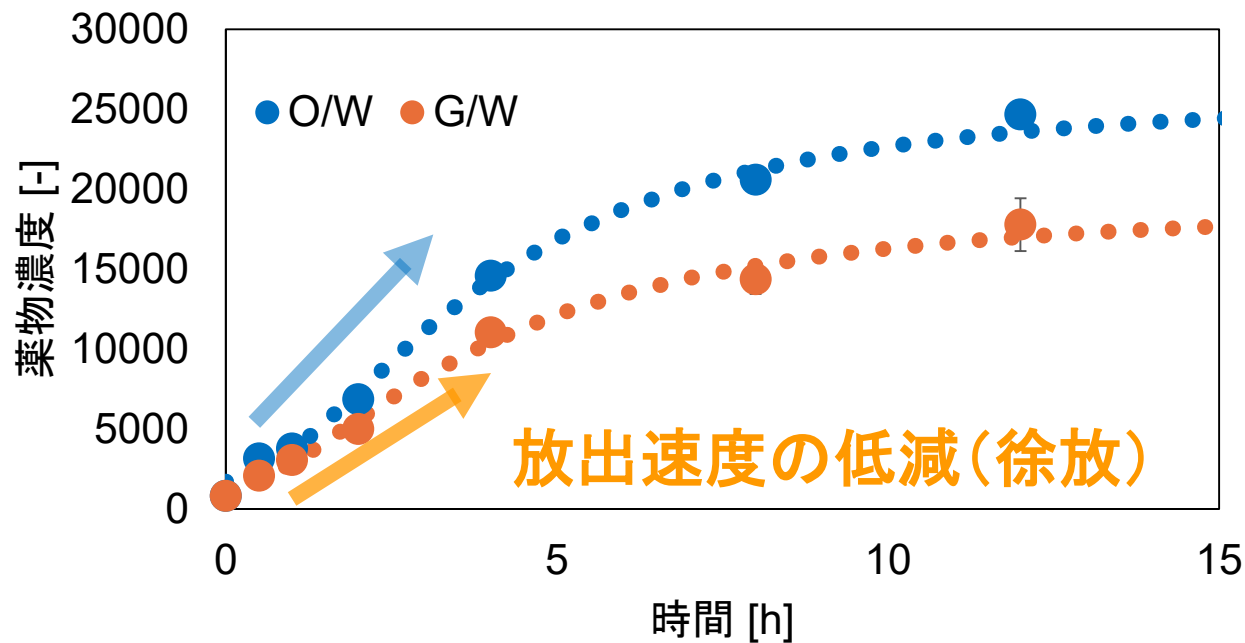
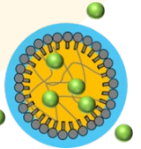


O/WおよびG/Wの内包物質放出試験



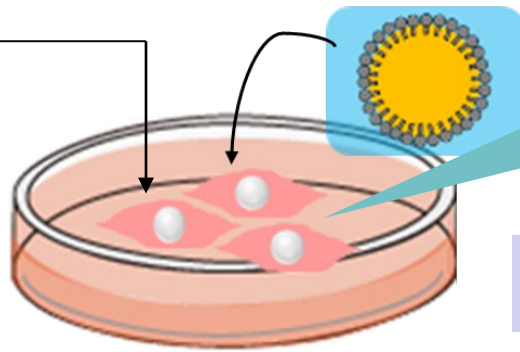
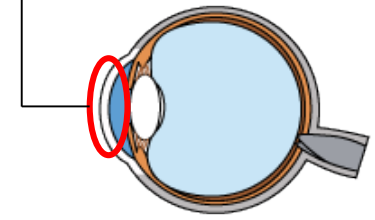
ゲルの3次元網目構造の密度が上昇し、
薬剤の保持力が向上

→ 分散相のゲル化により徐放性が付与 +
ゲル化度によって薬剤放出速度を制御可能

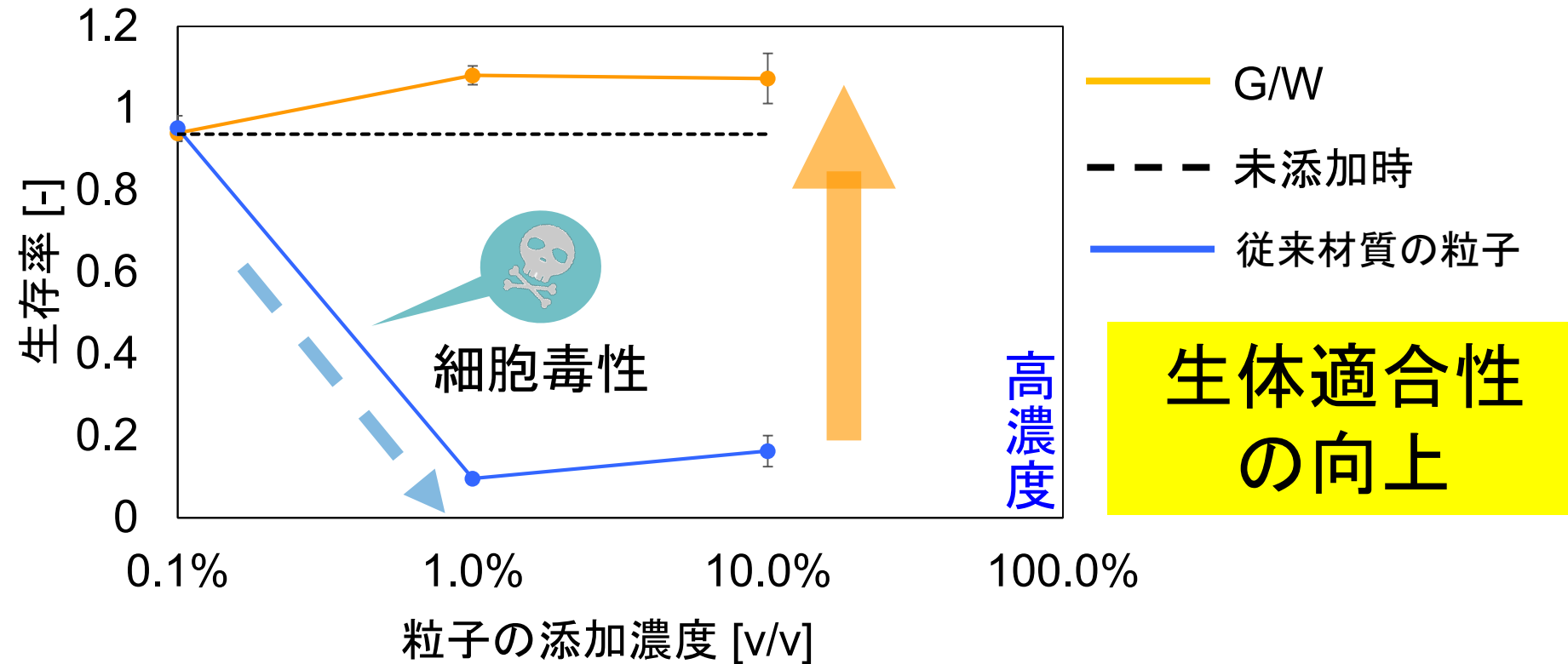


In vitro 生体適合性試験

ヒト角膜上皮細胞



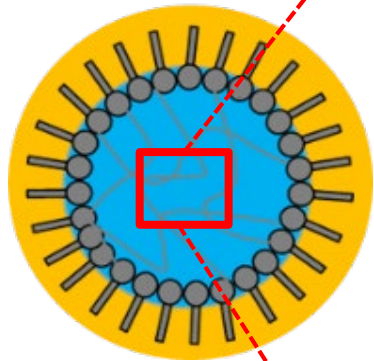
細胞への毒性を評価



→ 油相や界面活性剤の組成を変更することで低侵襲なキャリアを実現

生体適合性の向上

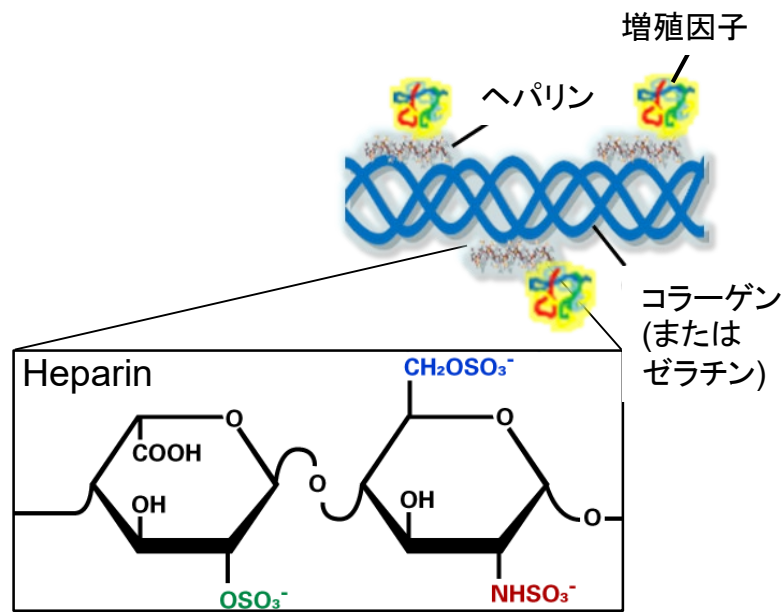
バイオ医薬品の固定化・活性維持



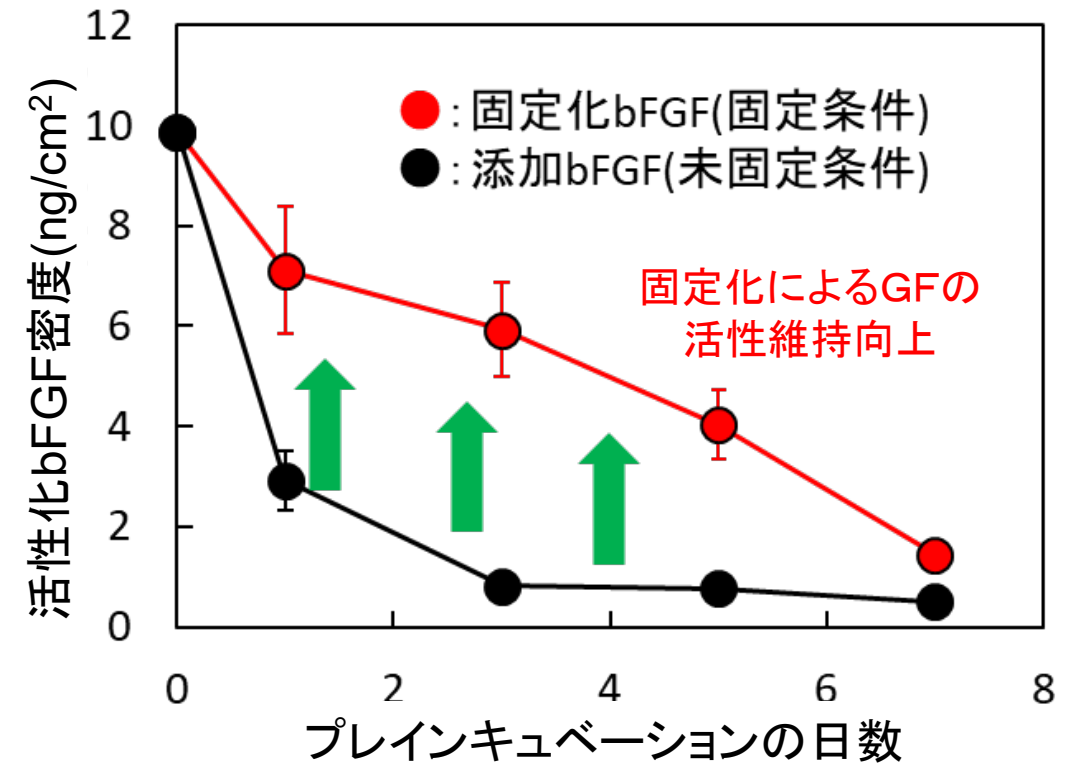
G/O

失活しやすいバイオ医薬品(増殖因子)を固定化
⇒薬理作用を維持したまま安定性を向上できる

ヘパリン導入ゲル



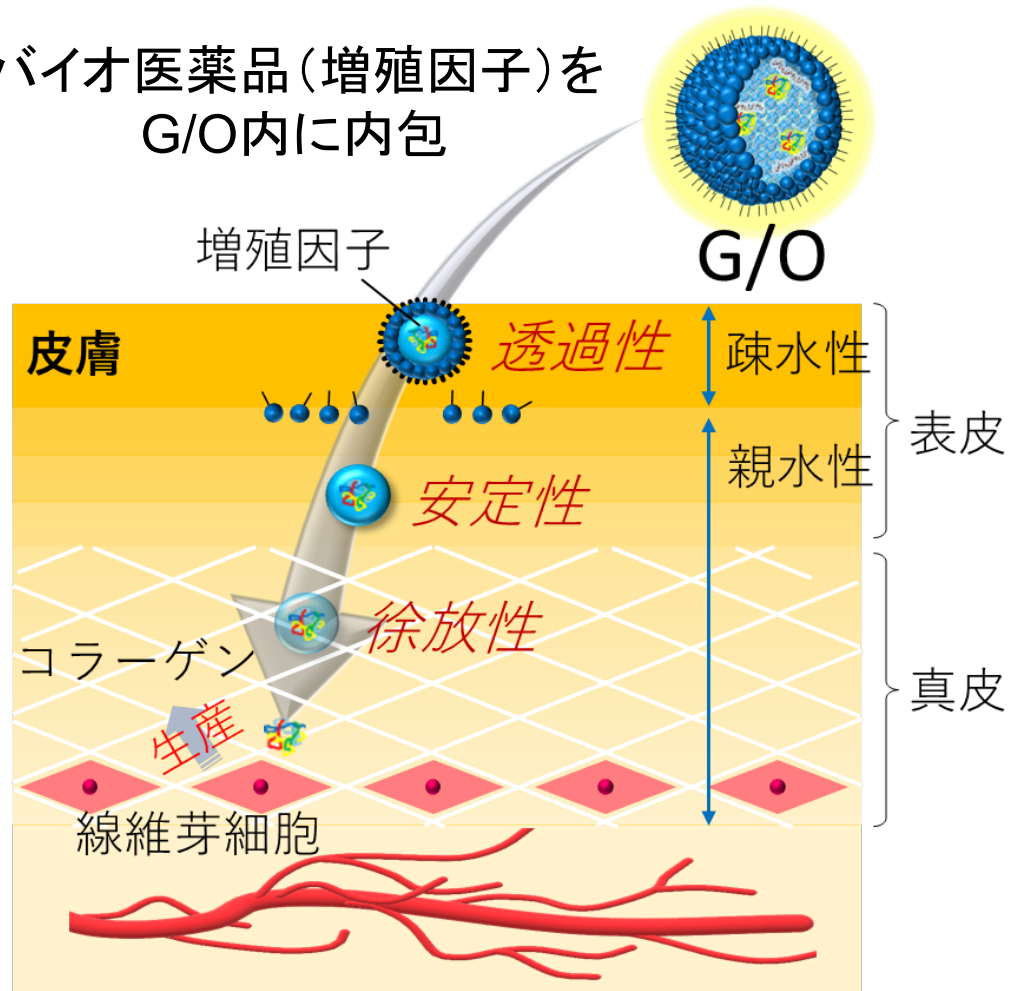
硫酸基に対して増殖因子が結合



H Mizumachi, et al., *Advanced Biomedical Engineering*, Volume 2, 130-136 (2013)

バイオ医薬品の経皮送達

バイオ医薬品(増殖因子)を
G/O内に内包

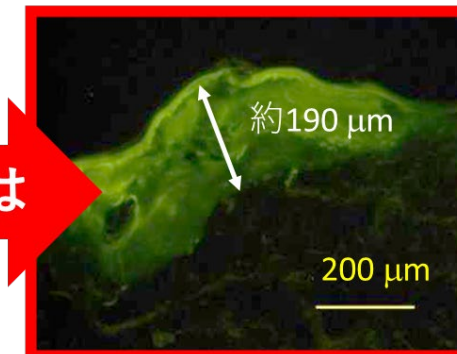


血管新生促進

EGFP水溶液



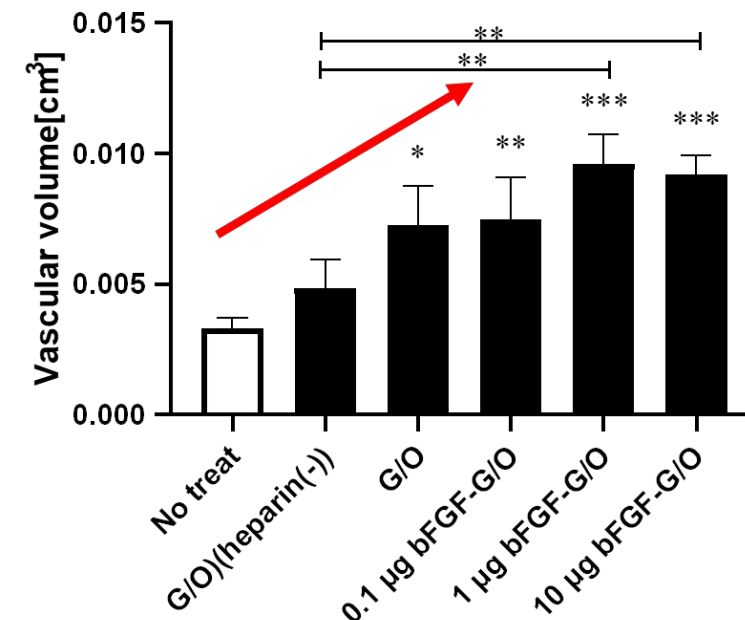
EGFP含有 G/O



→ 真皮層まで送達



増殖因子
内包G/O



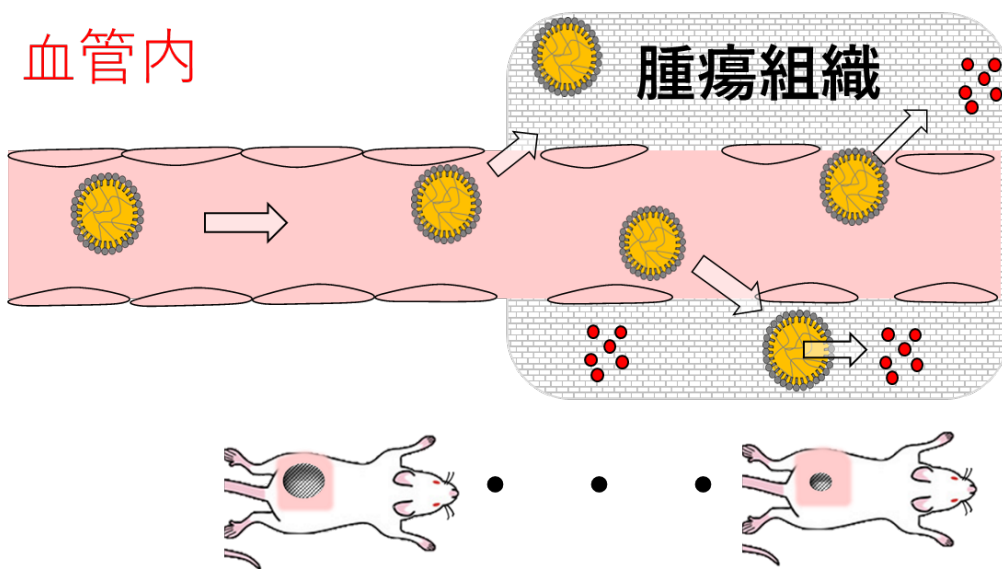
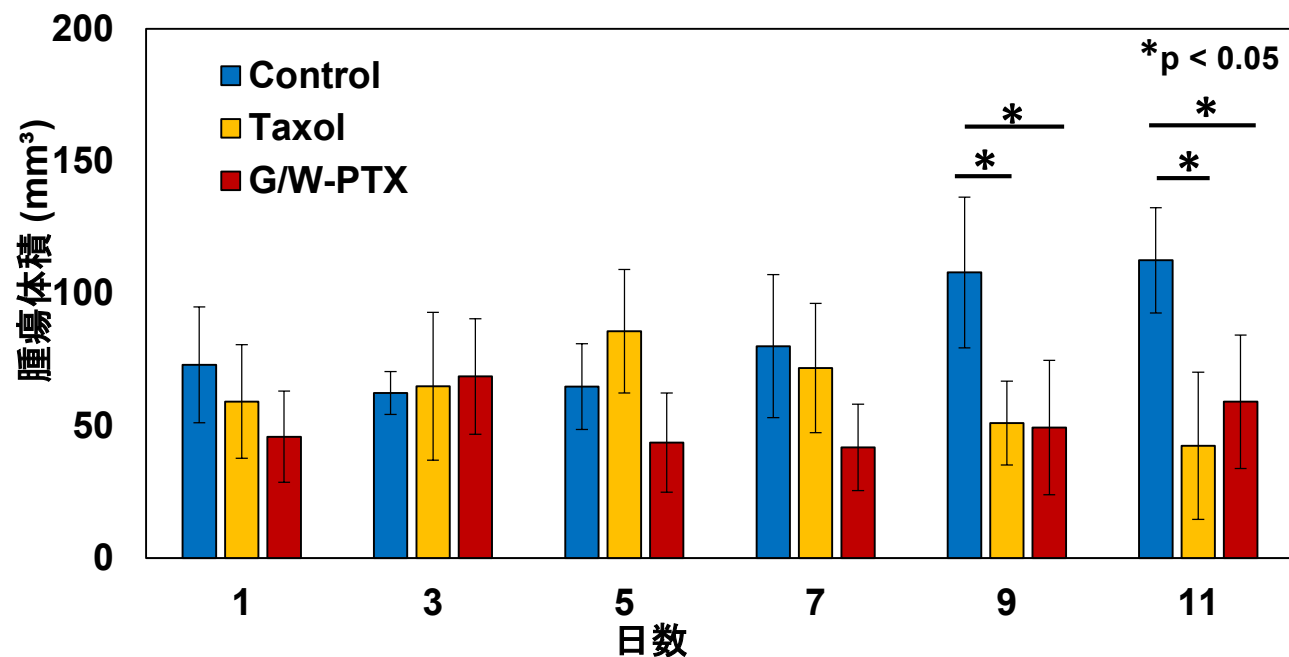
→ 豊富な血管新生の誘導

抗癌剤治療

6週齢のSCID mouseを以下の3群に分けた

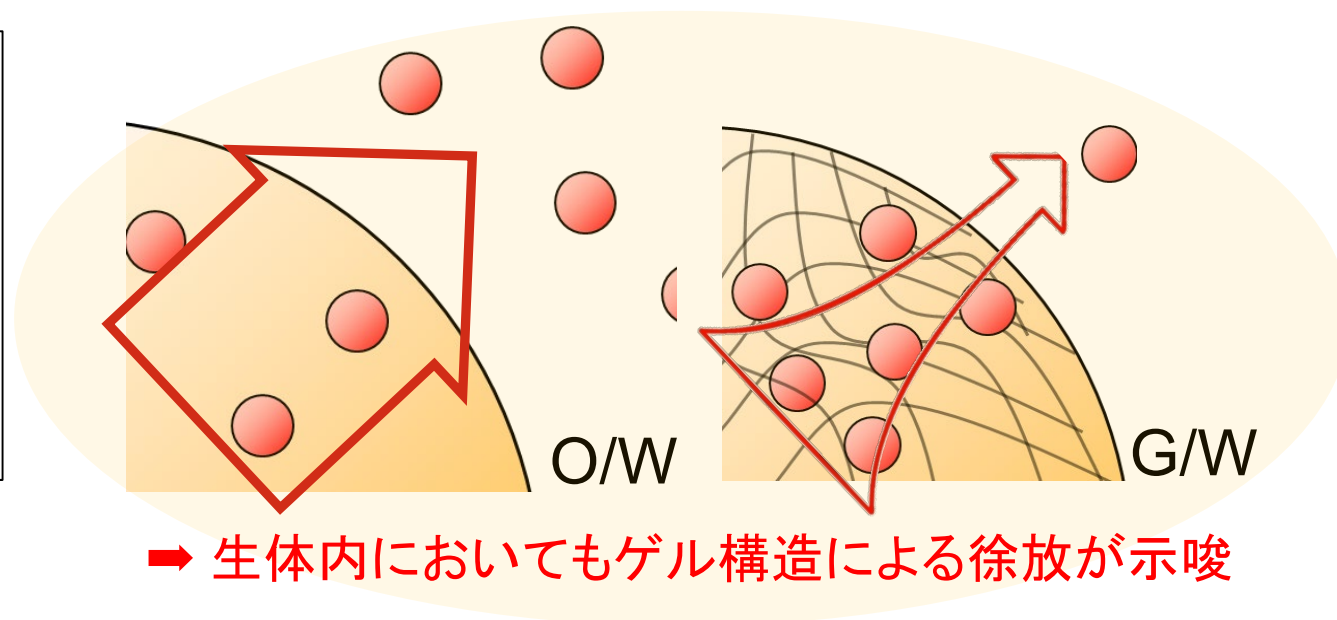
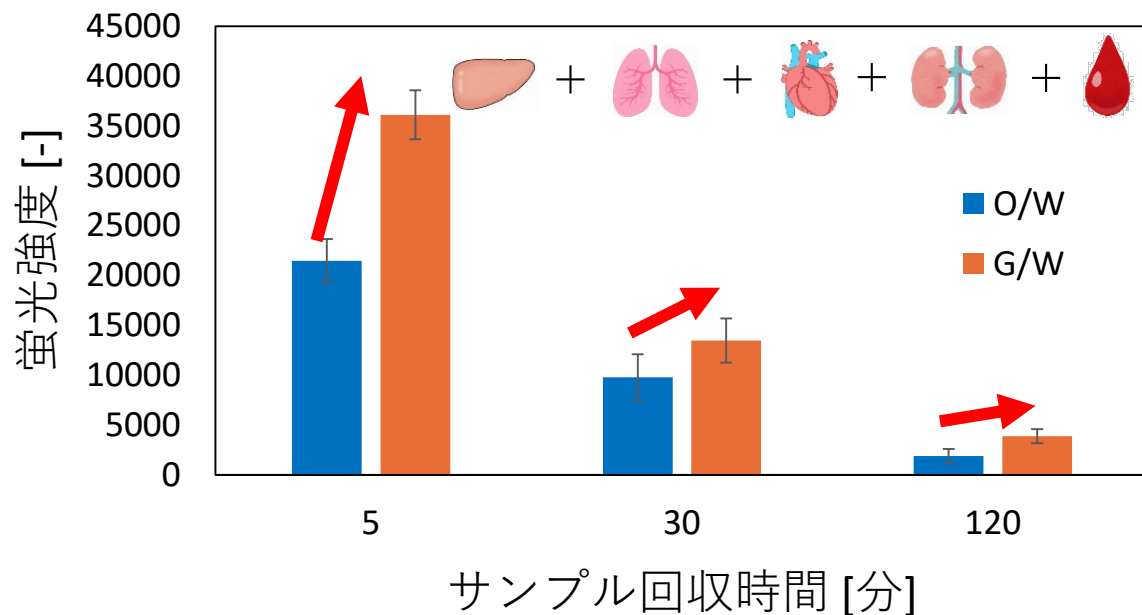
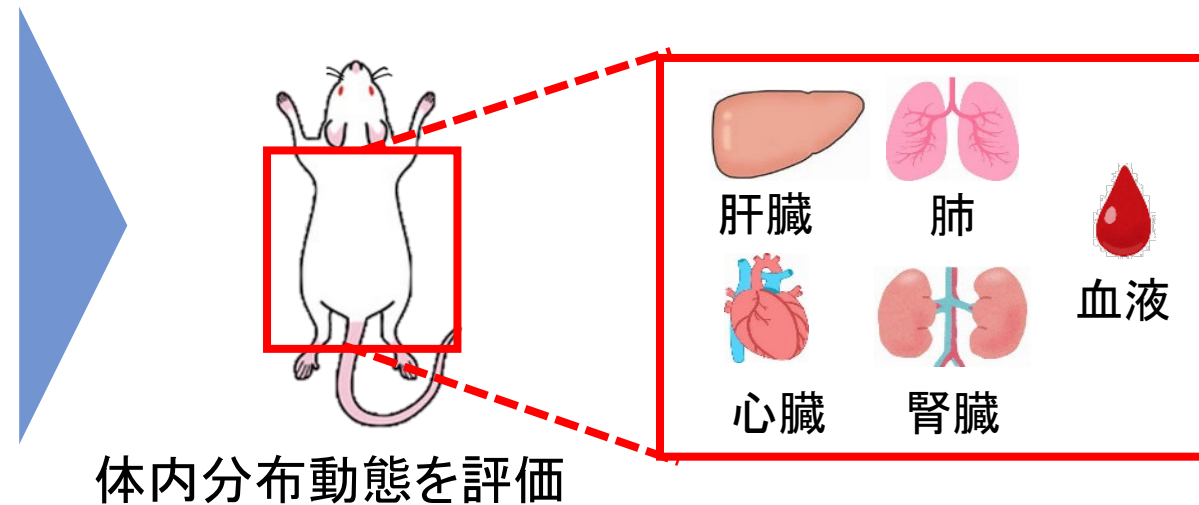
- i. ネガティブコントロール(PBS処理)
- ii. ポジティブコントロール (Taxol®処理)
- iii. G/W-PTX (パクリタキセル内包G/W)

n = 5



- ✓ パクリタキセル内包G/Wを尾静脈投与すると抗がん効果が見られた
- ✓ 腫瘍体積の有意な減少から、腫瘍部位への抗がん剤の送達に成功したことが示唆された

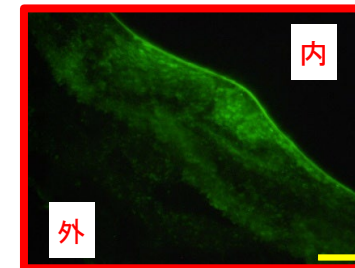
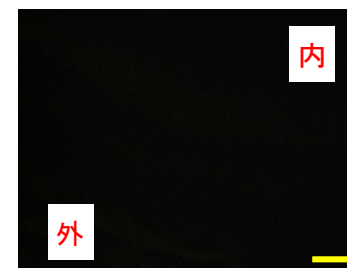
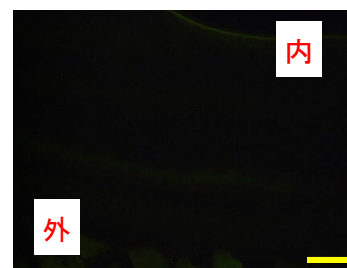
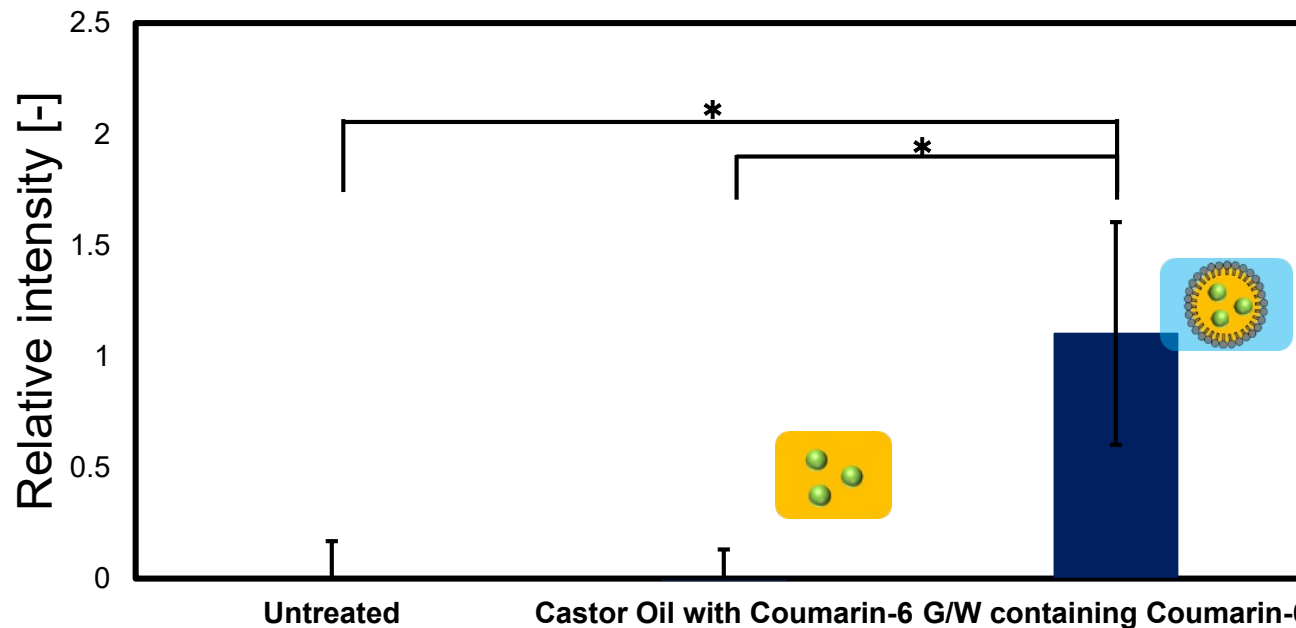
組織貯留性



点眼による疎水性薬剤の送達

樋口先生(金沢大学)との共同研究

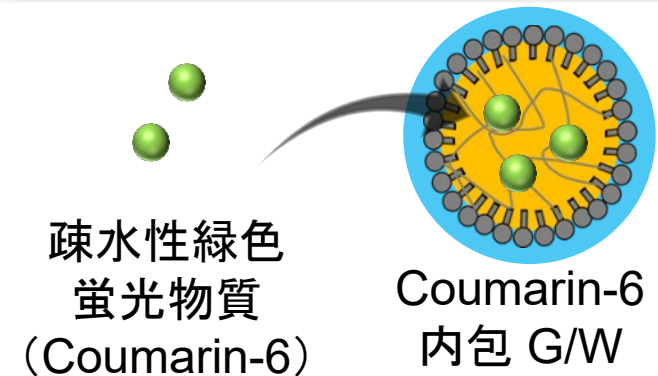
網膜に到達した疎水性薬剤の蛍光輝度



網膜画像

Magnification: $\times 20$
Bars: 50 μm

網膜到達



[点眼]
1日2回計3日間点眼

- ・眼球摘出
- ・包埋
- ・切片化



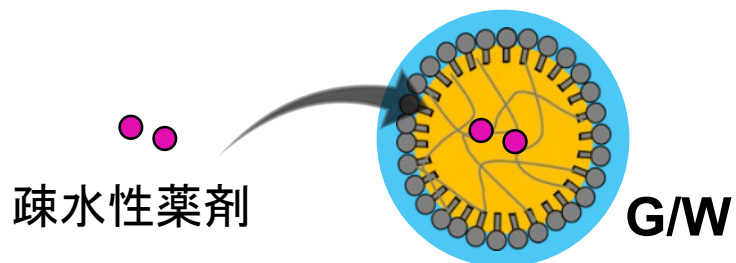
蛍光顕微鏡による観察

樋口先生(金沢大学)との共同研究



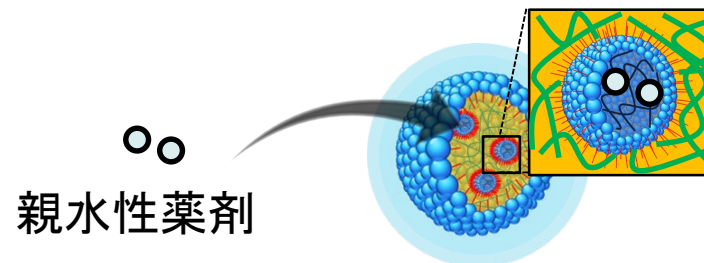
多重ナノゲルエマルションの開発

【粒子開発】

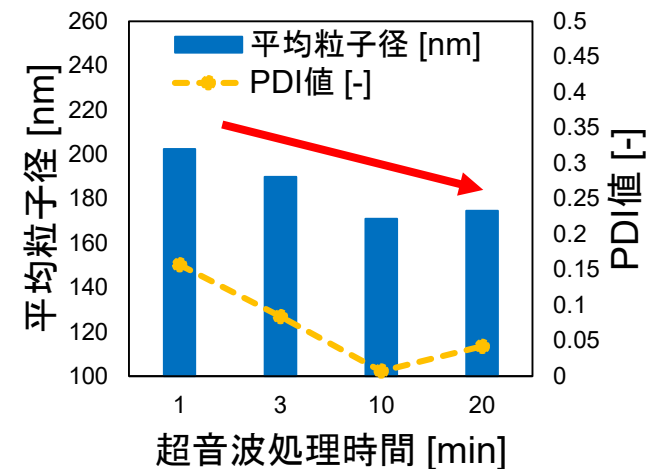
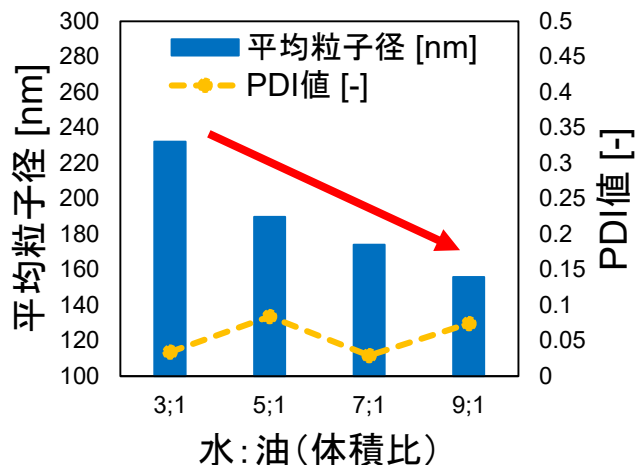
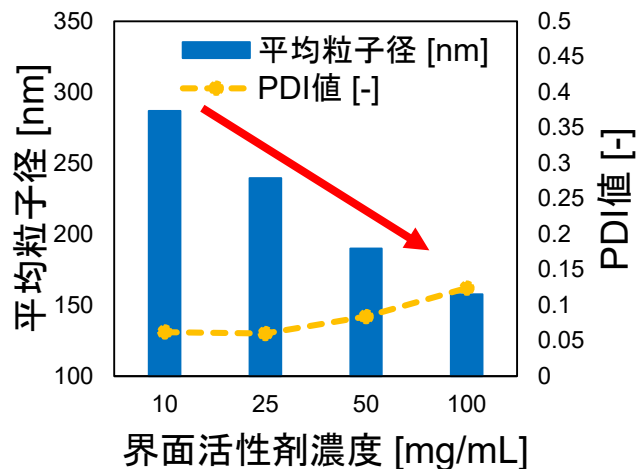


G/Wで送達できるのは疎水性薬剤のみ

Hydrogel-in-Organogel-in-Water : G/G/W



親水性薬剤を送達できる多重ナノゲルエマルション
(G/G/Wの開発)



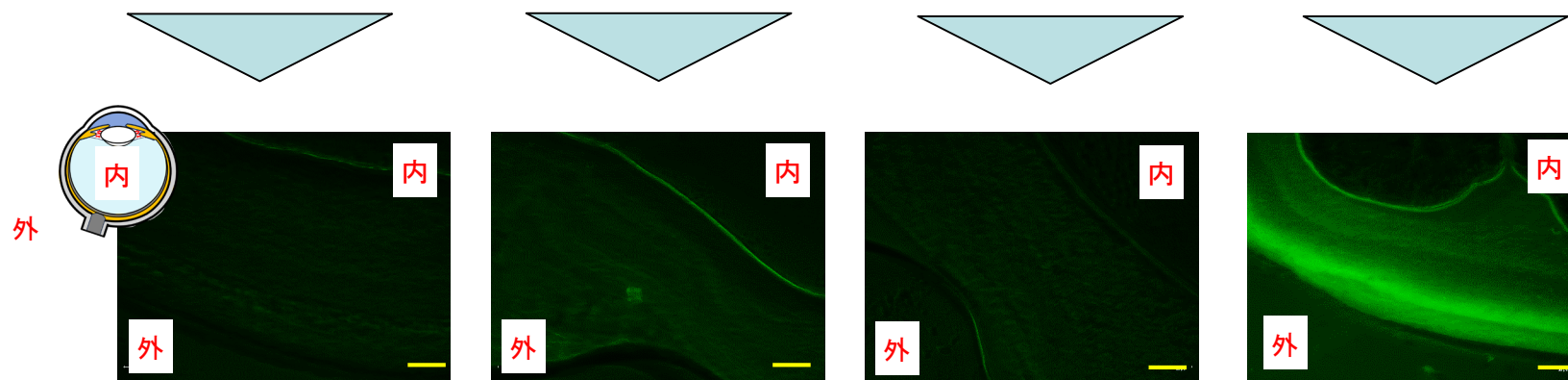
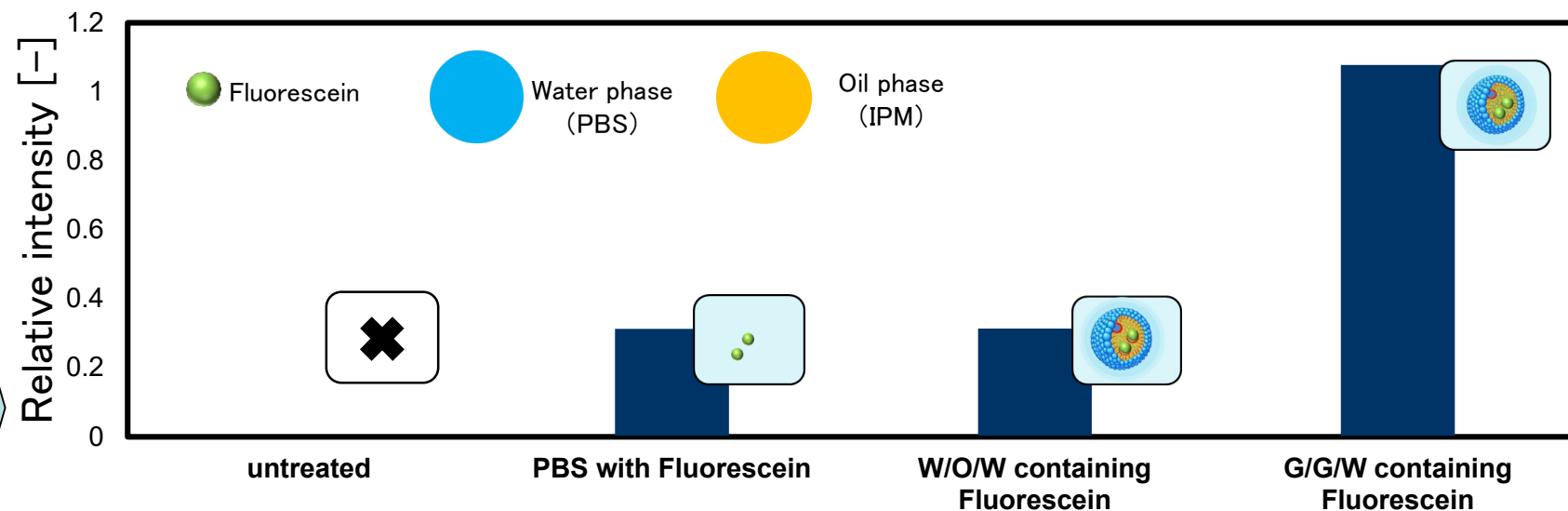
界面活性剤濃度や水と油の体積比、超音波処理時間を
操作変数とすることで150~300 nmに制御可能

点眼では200 nm程度を採用

点眼による親水性薬剤の送達

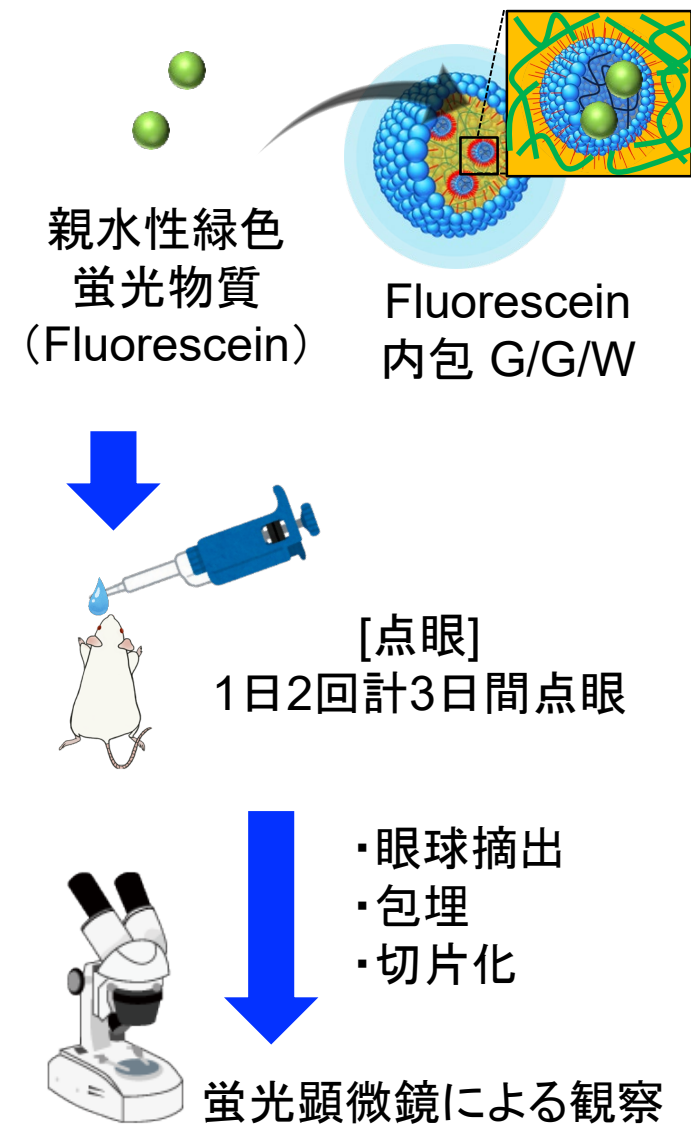
樋口先生(金沢大学)との共同研究

網膜に到達した親水性薬剤の蛍光輝度



網膜画像

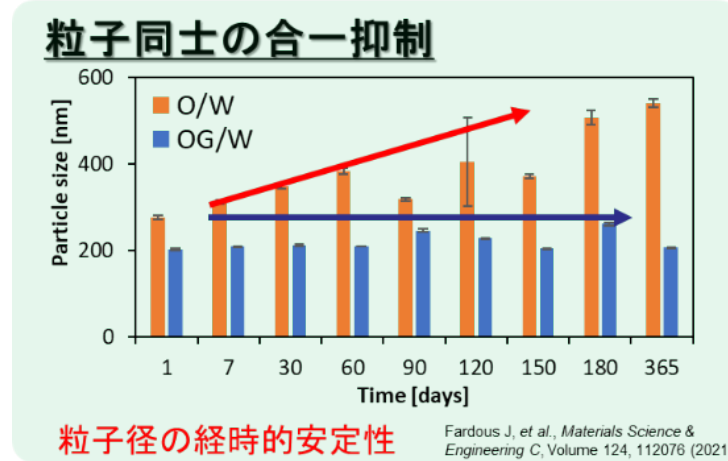
Magnification: $\times 20$
Bars: 50 μm



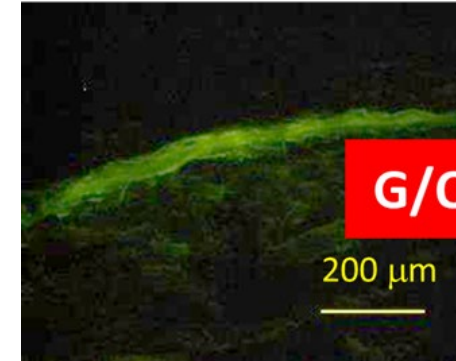
まとめ

ナノゲルエマルション

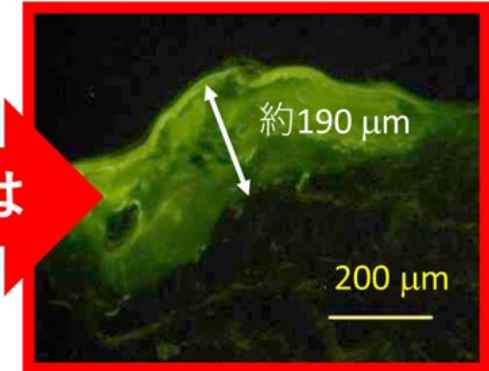
- ・生体適合性
- ・安定性
- ・薬物の安定性向上
- ・薬物の徐放性向上
- ・薬物の組織滞留性向上
- ・皮膚浸透性



EGFP水溶液



EGFP含有 G/O



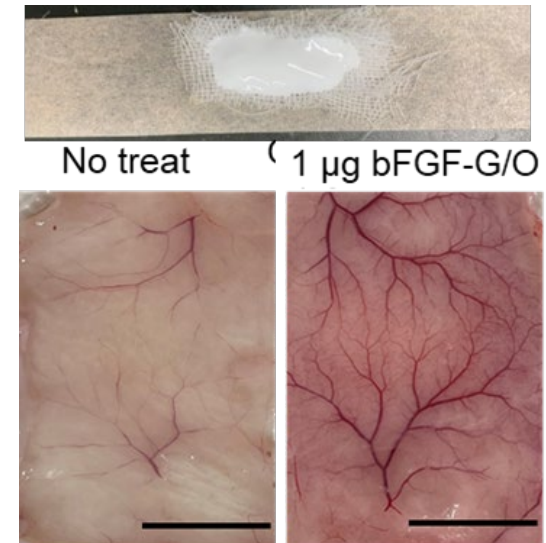
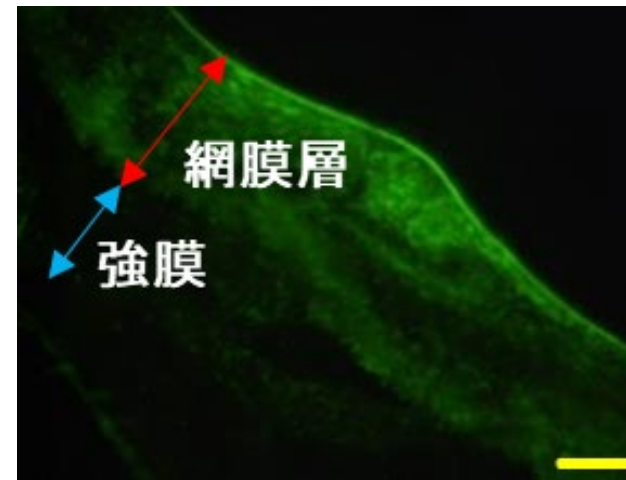
→ 真皮層まで送達

応用例

- ・経皮送達__皮下血管新生、創傷治癒
- ・静脈注射__抗がん剤
- ・点眼__後眼部への送達



DDS製剤としての有効性に期待



AMED 革新的医療技術創出拠点 令和5年度成果報告会

眼内内視鏡による眼球のリアルタイム3次元復元

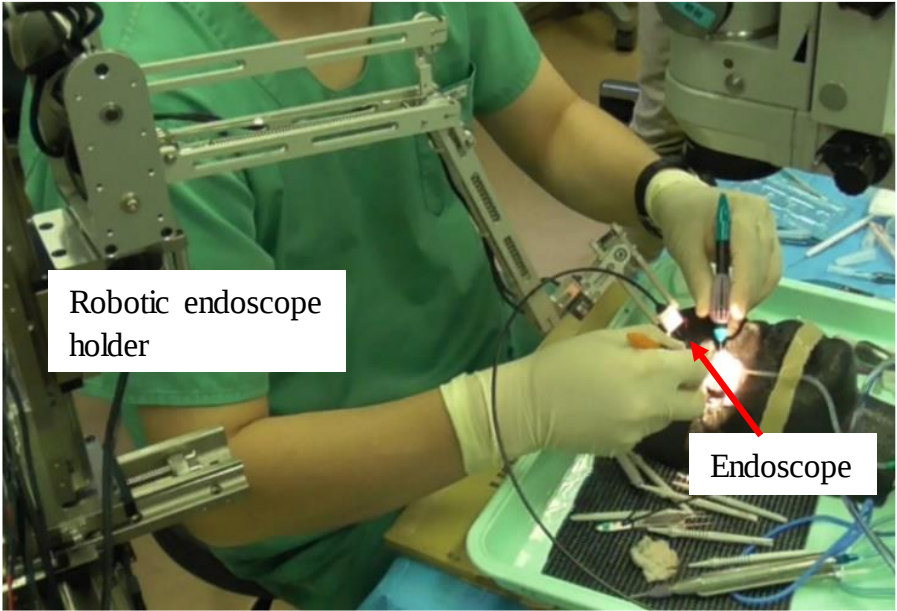
東京工業大学
周 東博

背景

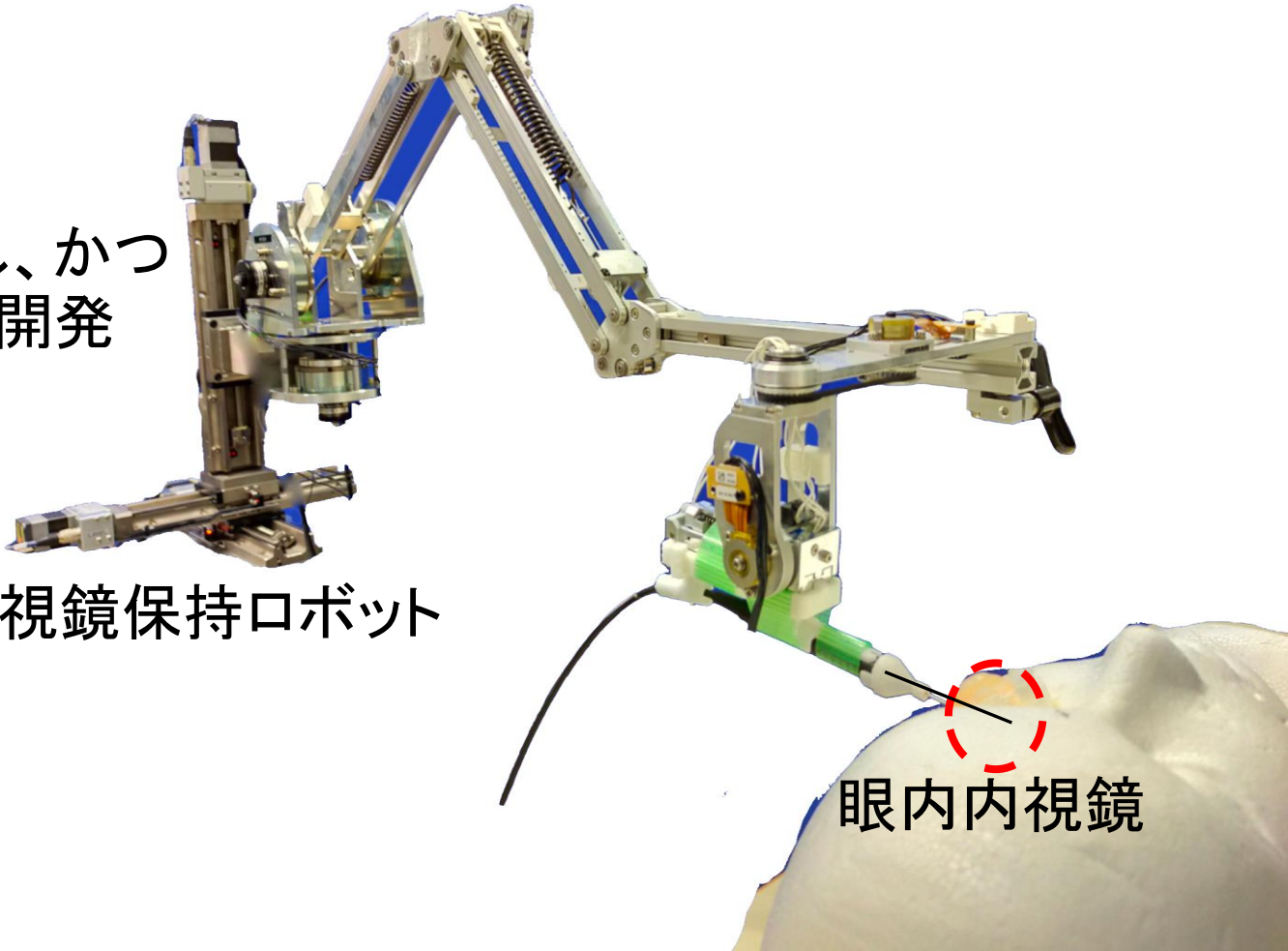
内視鏡眼科手術において、双手法施術を実現させる内視鏡保持ロボットを市販化している。しかし、眼内内視鏡の先端が眼球内部の位置を把握することが困難

目的

術中患者の眼球形状をリアルタイムに復元し、かつ内視鏡の眼内位置を術者に提示する機能を開発



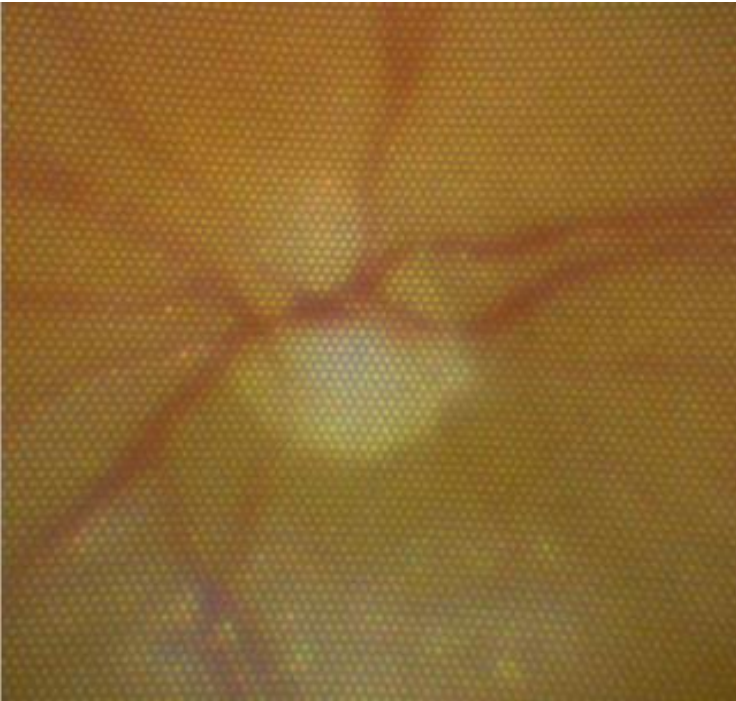
双手法施術



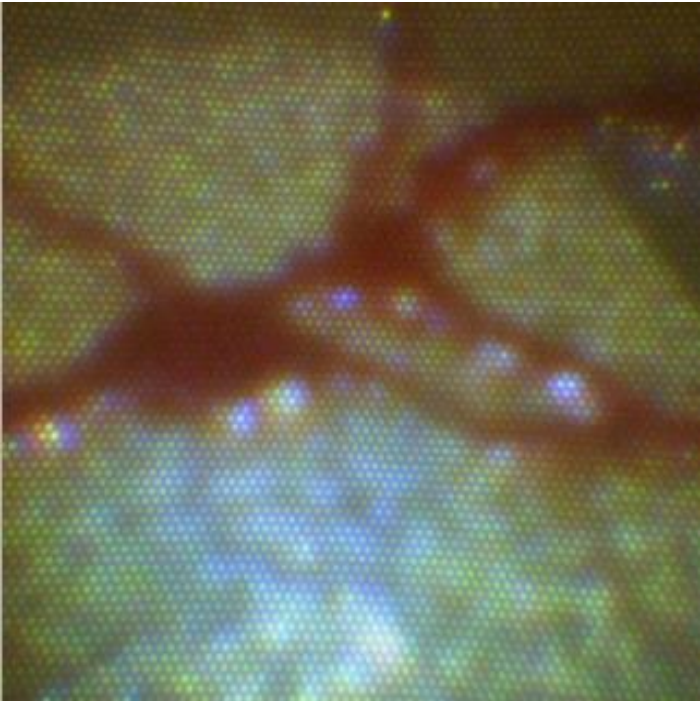
眼球形状および内視鏡の所在位置

問題点

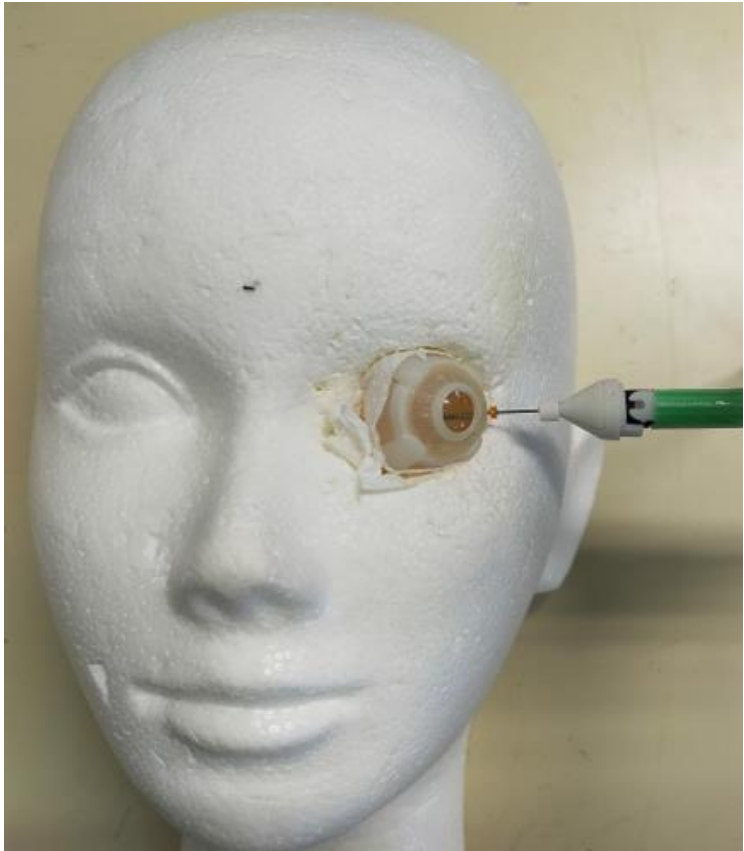
- ・ 眼内内視鏡の画像解像度が低い
 - ・ 照明光移動による画素値が変化するため、従来のRGB画像に基づいた形状復元方法が適用できない
 - ・ 外から非侵襲的に眼底位置を取得するのは困難
- 眼内内視鏡画像



解像度(300× 300)



照明光移動による画素値変化

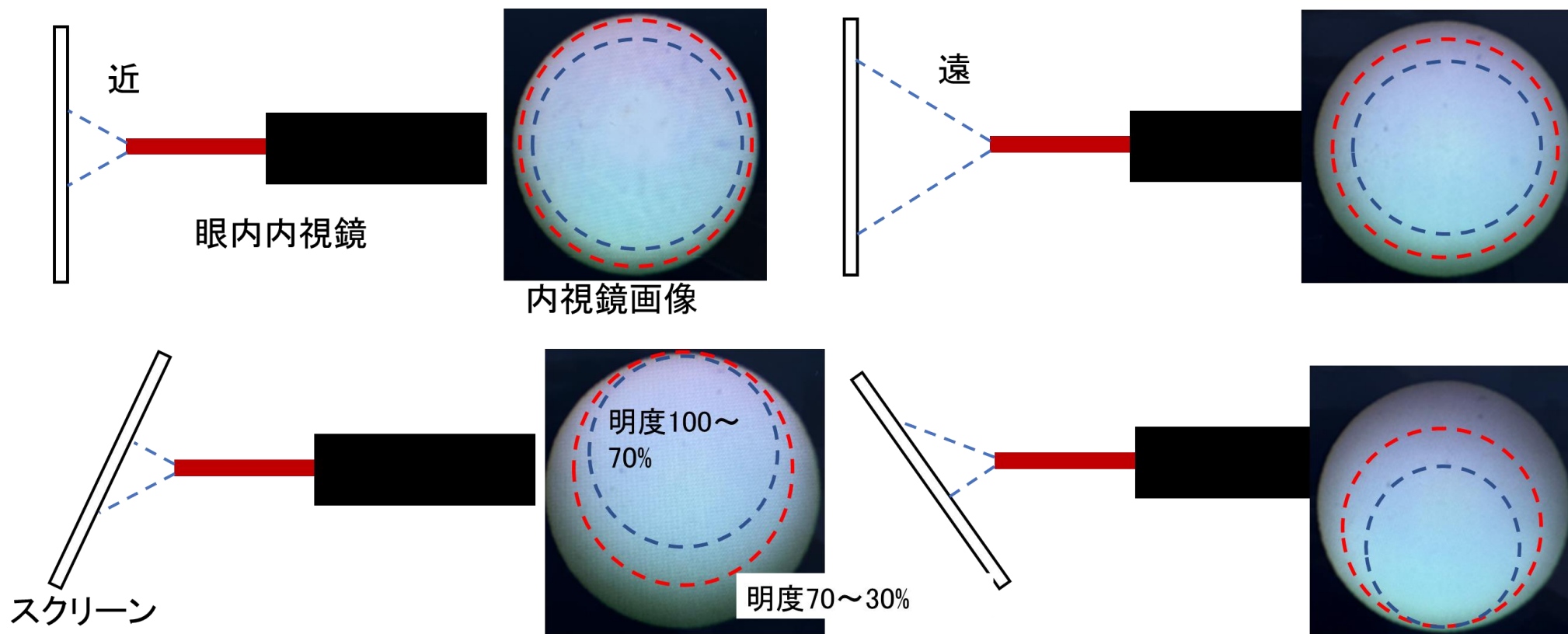


眼球は開けない

方法1

明度と距離の関係を構築

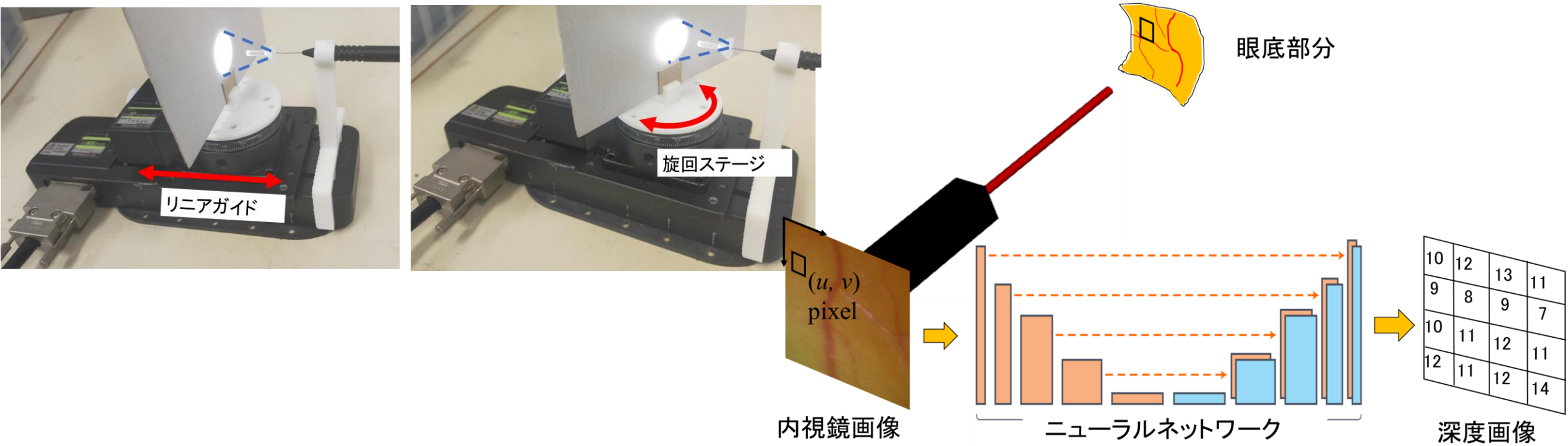
- ・ 内視鏡先端までの距離、角度によって内視鏡画像の明度の分布が異なる
- ・ 明度100%～70%, 70%～30%を占める区域を判断、それぞれを占める区域を楕円にフィッティング
- ・ 楕円の面積、中心位置、および区域内の明度値による距離および角度を判定



方法2

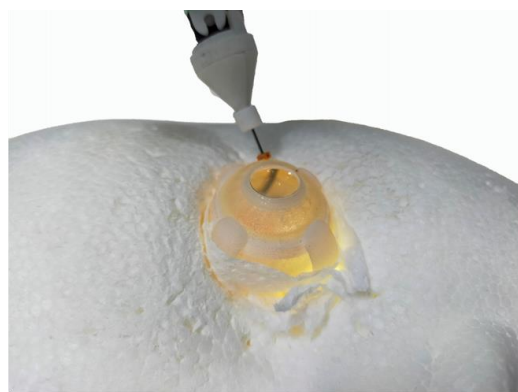
明度と距離・角度のデータセット取得とニューラルネットワーク訓練

- ・ 位置分解能が高いリニアガイドおよび旋回ステージを使用し、内視鏡先端まで多数の距離・角度がわかる内視鏡画像を取得
- ・ 内視鏡画像に各ピクセルの明度と内視鏡までの距離を表す深度画像と結ぶデータセットを作成
- ・ 内視鏡画像を入力し、各ピクセルの距離(深度画像)を出力するニューラルネットワーク(DenseDepth)を訓練

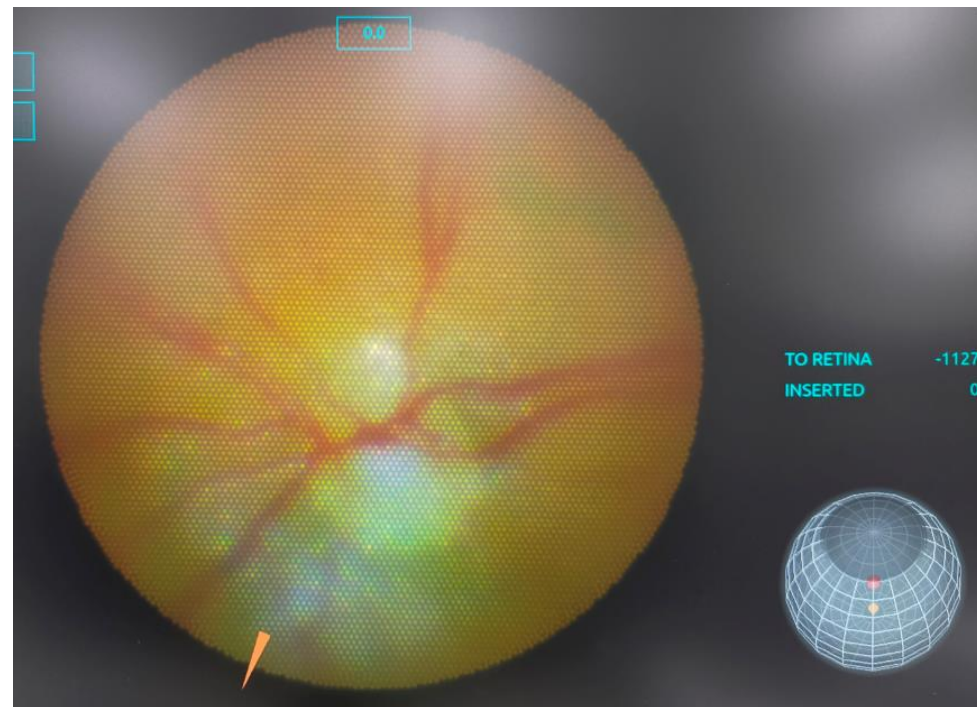
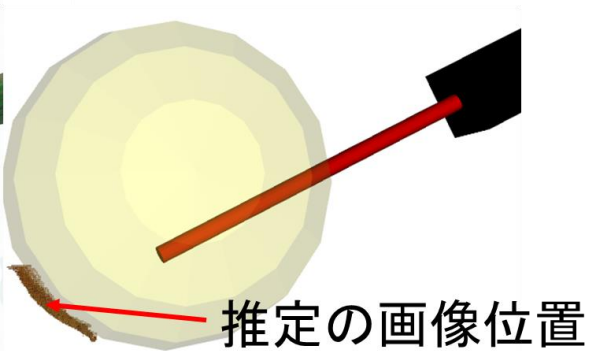
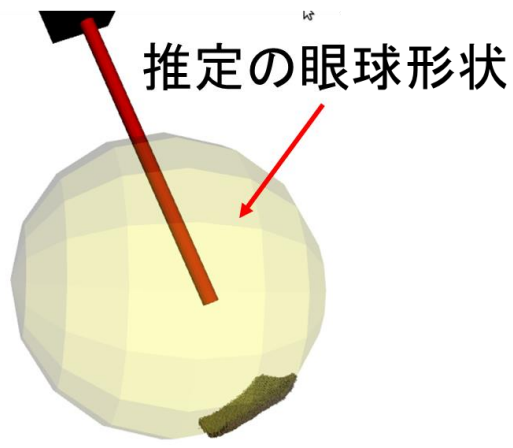


効果(予定)

- 眼内内視鏡保持ロボットに実装し、眼科医に評価
- 術中に患者の眼球形状および手術器具が眼球内の所在位置を内視鏡保持ロボットのGUIに表示することで、手術の効率・安全性を向上
- 従来の片手法施術からより効率や操作性が高い双手法施術への進化を促進



眼内内視鏡の操作



内視鏡保持ロボットの操作GUI

深部で巧みな手技を実現する脳神経外科用微細手術ロボットの ディスプレイ化への挑戦

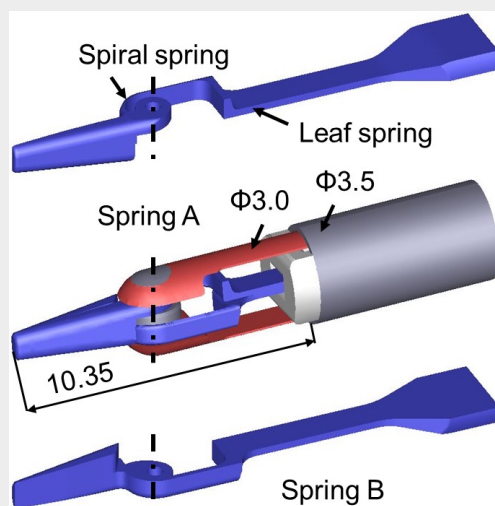
工学研究院機械工学部門 荒田純平 鶴田敢人 ○ 山口毅
医学研究院脳神経外科学 吉本幸司 空閑太亮

技術の概要

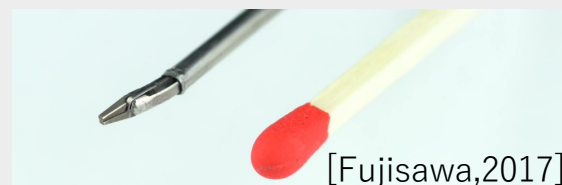
コンプライアントメカニズム

- 従来の機械構造における回転関節などの代わりに、柔軟な構造を配置し弾性変形を利用する構造
- 部品点数が少なく、構造がシンプルであるため、機構の小型化・軽量化の面で有利、製造コストの削減が見込める
- 機械的なガタがないため、動作精度が高い

4自由度ロボット鉗子への応用



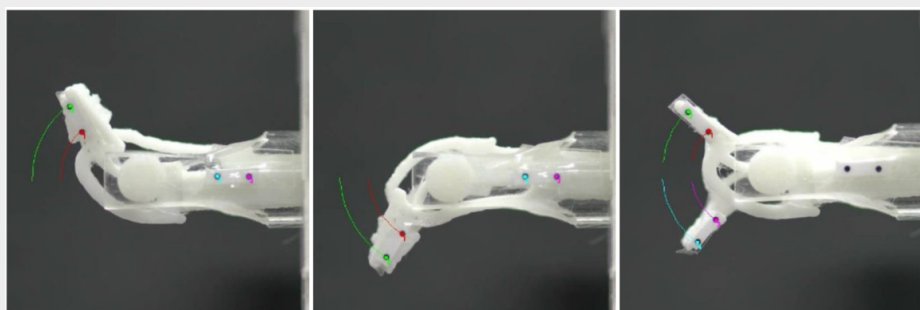
- コンプライアントメカニズムを手術支援ロボットへ搭載するロボット鉗子に利用
- 直径2mmの先端4自由度を有するNi-Ti製ロボット鉗子を試作
- コンプライアントメカニズムを用いることで、少ない部品点数で4自由度動作と細径化を両立し、小さな屈曲半径を実現



既存品・競合品との比較

疑似回転関節を用いたロボット鉗子

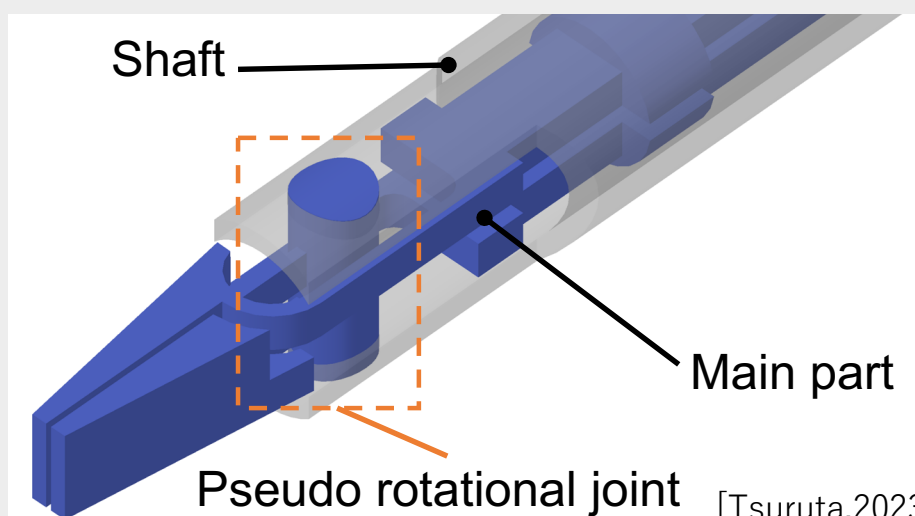
- 機構のさらなる発展により、コンプライアントメカニズムを用いた鉗子のディスプレイ化を目指す
- 疑似回転関節により、さらにシンプルな構造で開閉・屈曲の2自由度動作を実現、ディスプレイ化



上方向屈曲

下方向屈曲

開閉動作



← 高分子材料による試作機

想定される用途

手術ロボットシステム

- 医師は内視鏡から送られる映像をヘッドマウントディスプレイにより確認し、ロボット先端の鉗子を操作することで巧みな動作を実施し、手術を行う。

Leader device



Follower device

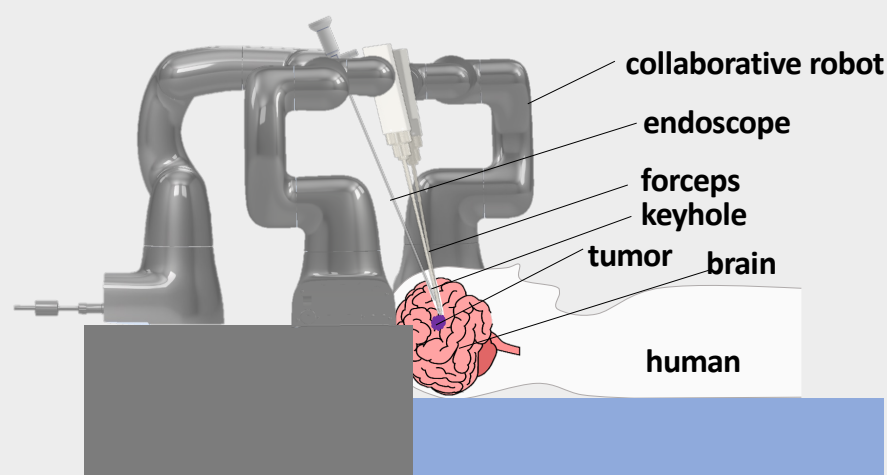


Control
signal

Feedback
signal

脳神経外科手術

- 脳神経外科手術における脳腫瘍摘出手術のように、深部へのアクセス後、多自由度な操作を求められる手術への適用を検討している。



謝辞「本研究は、九州大学病院 ARO 次世代医療センター（Center for Clinical and Translational Research of Kyushu University Hospital）のサポート（橋渡し研究プログラム シーズH、課題管理番号：23ym0126816j0002）を受けた。