

Engine of Improving Health



大阪大学橋渡し研究支援機関・革新的医療技術シーズ
The University of Osaka Translational Research Support Hub, Innovative Medical Seeds

医薬品

●がん	セラノスティクス機能を持つ磁気ナノ微粒子の開発 教授 一柳 優子 (横浜国立大学)	5
	免疫モジュレーター因子を用いた新規抗がん剤開発 教授 二村 圭祐 (群馬大学未来先端研究機構)	6
	薬剤放出制御機能を有するタンパク質DDSにより難治性がん治療薬の創出を目指す研究 教授 乾 隆 (大阪公立大学大学院農学研究科)	7
	脂質代謝制御による卵巣癌に対する革新的抗体療法の開発 (卵巣癌に対する抗LSR抗体を用いた新規抗体療法の非臨床POCの取得) 教授 仲 哲治 (岩手医科大学医歯薬総合研究所 創薬・医療機器開発部門)	8
	難治性甲状腺がんに対する標的アルファ線治療 特任准教授 渡部 直史 (大阪大学 放射線科学基盤機構 臨床展開研究部門)	9
	化学療法抵抗性のトリプルネガティブ乳癌への新規治療法の開発 特任教授 谷山 義明 (大阪大学大学院医学系研究科 先端分子治療学)	10
	前立腺特異的膜抗原 (PSMA) を標的とした難治性前立腺癌に対する革新的α線治療 特任准教授 渡部 直史 (大阪大学 放射線科学基盤機構 臨床展開研究部門)	11
●脳と心	αシヌレイン抑制核酸による多系統萎縮症の治療研究 1. 特任講師 木村 康義 (大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学) 2. 院長 望月 秀樹 (国立病院機構大阪刀根山医療センター)	12
	感覚創薬：TRPA1作動性匂い分子による 人工冬眠・生命保護状態誘導原理に基づく革新的創薬技術 准教授 小早川 高 (関西医科大学附属生命医学研究所)	13
	新規の統合失調症治療薬の開発 教授 吾郷 由希夫 (広島大学大学院医系科学研究科)	14
●感染症	蚊の唾液を標的とした蚊媒介性感染症の新規感染制御法の開発に資する研究 准教授 鈴木 達也 (順天堂大学大学院医学研究科 微生物学)	15
	新規標的と機序で作用する対グラム陰性細菌抗生物質の開発 教授 溝端 知宏 (鳥取大学学術研究院 工学系部門)	16
	SE36-cVLPマラリアワクチンの開発 特任教授 堀井 俊宏 (大阪大学微生物病研究所 マラリアワクチン開発研究グループ)	17
●循環器	TRPC3／6を標的とした革新的肺高血圧治療薬L862の開発 1. 特任准教授 永田 龍 (大阪大学 薬学研究科) 2. 教授 桑原 宏一郎 (信州大学 医学部)	18
	心筋炎に対する新規コンパニオンPET診断薬及び治療薬の開発 准教授 松岡 研 (大阪大学大学院医学系研究科 医化学講座)	19
●難病	新規GAPDH凝集阻害剤による難治性脳神経疾患治療薬の開発 准教授 中嶋 秀満 (大阪公立大学)	20
●その他	細胞内1分子自動イメージングによる薬剤スクリーニング法の開発 教授 上田 昌宏 (大阪大学大学院生命機能研究科)	21

ペプチドによる神経障害性疼痛治療薬の創出を目指した研究	22
教授 芦高 恵美子 (大阪工業大学工学部生命工学科)	
ペプチドN末端修飾剤を利用した脂質ナノ粒子の組織ターゲティング	23
教授 小野田 晃 (北海道大学大学院地球環境科学研究院)	
新規リパーゼ反応生成物による皮膚バリア機能修復法の基盤確立	24
准教授 大垣 隆一 (大阪大学大学院医学系研究科 生体システム薬理学)	
機能性ペプチド (SVペプチド) を用いた骨格筋機能再生治療法の確立	25
教授 田中 晋 (大阪大学大学院歯学研究科 顎顔面口腔外科学講座)	
内在性NFκB阻害因子の活性部位を用いた副作用の少ない新規抗炎症薬の開発	26
特任准教授 岡本 一起 (大阪大学大学院生命機能研究科)	

医療機器

過硝酸を用いた新規殺菌装置の開発	27
准教授 北野 勝久 (大阪大学大学院工学研究科 環境エネルギー工学専攻)	
体液中キラルアミノ酸による尿路性器癌鑑別を目的とした新規診断法の確立	28
講師 河嶋 厚成 (大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座 (泌尿器科学))	
骨加工用ロボットアームの開発	29
講師 藤森 孝人 (大阪大学医学系研究科 器官制御外科学整形外科)	
低侵襲・精密医療の実現に資するラマン分光学的生体組織検知法の創出	30
准教授 熊本 康昭 (大阪大学先導的学際研究機構 フォトニクス生命工学研究部門)	
治療機序に基づき最適化した効率的な脳梗塞治療用幹細胞分離システムの研究開発	31
部長 田口 明彦 (神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 脳循環代謝研究部)	
歯の自己修復能を誘導するペプチドを応用した歯科用覆髄材の開発	32
講師 高橋 雄介 (大阪大学歯学部附属病院 保存科)	
自己組織化するハイブリッドシートを用いた弁付き心外導管の開発	33
教授 根本 慎太郎 (大阪医科薬科大学医学部 外科学講座胸部外科学)	
細胞診標本の光スペクトルのAI解析による癌診断技術の開発	34
教授 細川 陽一郎 (奈良先端科学技術大学院大学 メディルクス研究センター)	
ワイヤレス植込み型ブレインマシンインターフェースによる運動・意思伝達再建	35
特任教授 平田 雅之 (大阪大学大学院医学系研究科 脳機能診断再建学共同研究講座)	

再生医療

ヒト胃上皮組織幹細胞オルガノイド増殖培養技術	36
教授 栗崎 晃、助教 高田 仁実 (奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科)	
細胞の簡易大量製造を可能にする新規培養容器の開発	37
准教授 堀口 一樹 (秋田大学大学院理工学研究科物質科学専攻 応用化学コース)	

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 招へい教授 下村 和範 (大阪大学大学院医学系研究科)	38
ヒトiPS細胞由来代謝異常性肝疾患治療製剤の創出を目指した研究 講師 白水 泰昌 (関西医科大学医学部 iPS幹細胞再生医学講座)	39
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 教授 水口 裕之 (大阪大学大学院薬学研究科)	40
不整脈原性右室心筋症に対する遺伝子治療開発 講師 肥後 修一郎 (大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学)	41
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 教授 武部 貴則 (大阪大学大学院医学系研究科)	42
ウイルスベクターによる悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法の開発 (悪性胸膜中皮腫に対するAdSOCS3を用いた遺伝子治療の医師主導治験) 教授 仲 哲治 (岩手医科大学医歯薬総合研究所 創薬・医療機器開発部門)	43
ヒト再構成弾性軟骨を用いた小児顔面醜形に対する新規治療法の開発 教授 谷口 英樹 (東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 再生医学分野)	44

診断薬

肺癌予後予測因子の実用化研究 准教授 谷内 恵介 (高知大学医学部 消化器内科学講座)	45
---	-----------

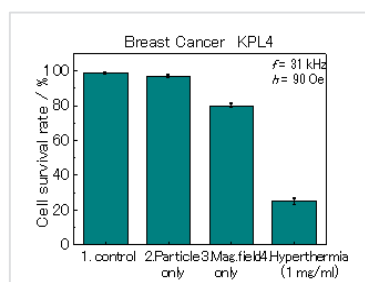
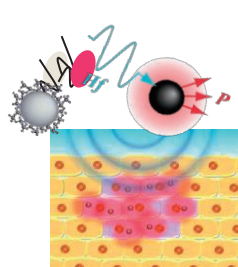
セラノスティクス機能を持つ磁気ナノ微粒子の開発

プロジェクト
責任者

横浜国立大学
教授 一柳 優子

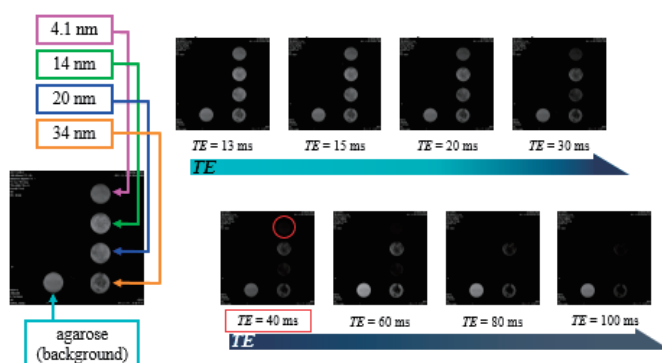
プロジェクト概要

セラノスティクスとはTherapy (治療) とDiagnostics (診断) を合わせた造語である。ナノサイズの磁気微粒子を創製し、がん細胞に選択的に導入される機能を付与する。これまでに、がん細胞には葉酸受容体が過剰に出現することに注目し、磁気微粒子に葉酸を修飾することで、がん細胞に選択的に導入されることを示した。この技術を発展させ、がん特異的・がん種非特異的、つまり全てのがん細胞に導入可能な磁気微粒子を開発する。初案としてPETの検査薬FDGに学ぶ発想により、微粒子にグルコース(ブドウ糖)を修飾する方法を開発する。その上で、弱い磁場でも体温から6度の以上の温度上昇を得られる磁気微粒子を用いて、温熱療法を試みる。同微粒子にてがん検出方法を創出し、治療と診断を同時に行うセラノスティクスを見据え、磁気ハイパーサーミア+イメージング手法を開発する。ナノテクノロジーと医学の融合により、がんの早期発見・早期治療手法を目指す。



磁気ナノ微粒子と交流磁場を用いた、がん温熱療法のイメージと、ヒト乳がん細胞を用いたin vitroのハイパーサーミア実験の結果。非常に弱い $f=31$ kHz, $h=90$ Oeの磁場を、わずか30分印加すると、がん細胞が20%程度まで抑制された。

◆ T_2 -weighted image of Co-ferrite Magnetic Nanoparticles



粒径が4-34nmの磁気ナノ微粒子を用いた、MR測定による T_2 緩和のファントムイメージ。4nmの試料では、わずか40msecのエコータイムでバックグラウンドのアガロースと比較して、クリアなコントラストが得られた。

対象疾患：がん

特許情報：特許第5670094号「マグネタイトナノ微粒子の製造方法」、PCT/JP2019/008494、

特許第7401864号「ナノ微粒子、及びナノ微粒子の製造方法、並びに抗腫瘍剤」

技術の特徴：診断と治療を同時に行うことが可能な磁気ナノ微粒子である。がん温熱療法、イメージング材料。

市場性、開発における課題：長寿国での市場性は高い。課題は水中分散性、表面修飾の確立。

希望する企業連携の内容：造影剤メーカーとの連携、交流磁場装置開発企業との連携を希望。量産化の技術委託。

免疫モジュレーター因子を用いた新規抗がん剤開発

プロジェクト
責任者

群馬大学 未来先端研究機構

教授 二村 圭祐

プロジェクト概要

開発中の新規抗がん剤の特徴

- 不活性化センダイウイルス（HVJ-E）は腫瘍内投与で高い抗腫瘍効果を示すが、製剤が難しい。
- 私達はHVJ-Eによる抗腫瘍効果のメカニズムを明らかにし、さらに、そのメカニズムの効果を高めることで、体内でがん特異的なT細胞を増幅・活性化できることを見出した。
- このメカニズムをmRNAとして実装し、新規に開発を進めている脂質ナノ粒子で腫瘍に導入することで、全身性の抗腫瘍免疫を誘導できる。

対象疾患

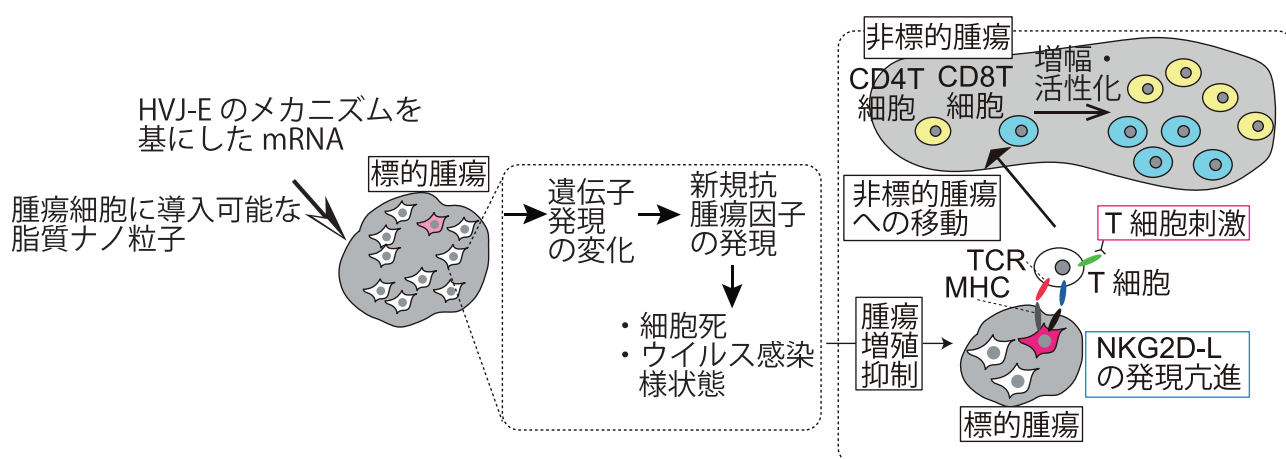
- 転移を伴い切除不能な腫瘍
- 感染症

市場性

- 新規のメカニズムを利用しており、がん特異的な免疫を誘導できるので、市場性は高いと考える。

開発における課題

- 脂質ナノ粒子とmRNA配列の最適化



対象疾患：腫瘍内投与可能ながん。転移巣のいくつかに投与可能であればよい。

特許情報：特願2020-155901

技術の特徴：mRNAによって腫瘍細胞で腫瘍免疫を惹起するタンパク質を発現させる。

市場性、開発における課題：これまでにない新規のメカニズムを基にしているので独自性は高い。

開発における課題は、脂質ナノ粒子とmRNA配列の最適化。

薬剤放出制御機能を有するタンパク質DDSにより難治性がん治療薬の創出を目指す研究

プロジェクト
責任者

大阪公立大学大学院農学研究科

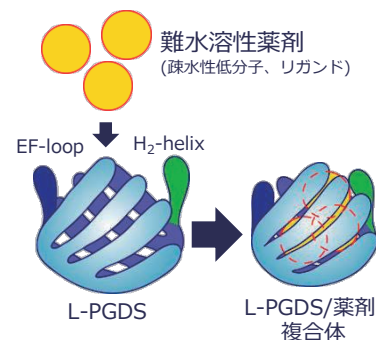
教授 乾 隆

プロジェクト概要

◆概要

本技術は、ヒト脳脊髄液中に存在し、疎水性低分子運搬タンパク質であるリポカリン型プロスタグランジンD合成酵素(L-PGDS)を用い、難水溶性薬剤をL-PGDSで包み込んで可溶化し、疾患部位へ運搬するDDS技術である。

L-PGDSは、疎水性低分子(リガンド)を包摂できる樽型の構造で、樽型構造内は疎水性、外は親水性となっている。リガンドを取り込むとL-PGDSのサイズは約1割程度小さくなり、コンパクトパッキングされる。また、アミノ酸置換によりL-PGDSの分子構造を改変することで、薬剤保持能力を高めることができる。さらに、L-PGDSの多量体化により腫瘍集積性や滞留性を向上させることで、治療効果の向上と副作用の軽減が見込める。本発明により難水溶性薬剤の再開発が可能になる。



◆本DDSの特徴

- 難水溶性薬剤(分子量: ~約850程度)の可溶化が可能
- L-PGDSのアミノ酸置換により、輸送中の薬剤漏出の防止が可能
- L-PGDSの多量体化により、腫瘍集積性や滞留性の向上が可能
- 組織特異的ペプチド配列の付加による薬物ターゲティングが可能
- 凍結乾燥により長期保存が可能
- 経口投与用、静脈内投与用のDDSとしての応用が可能

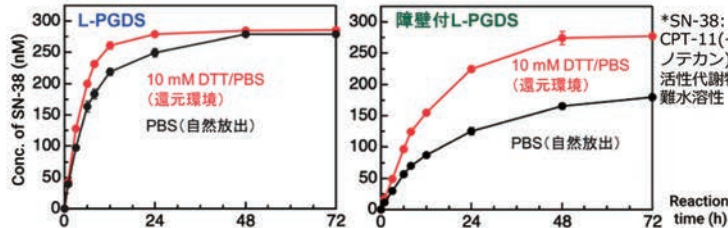
⇒ 他のDDSと比較しても優れた特長を複数有し、次世代ナノ医薬品としての応用範囲も広い

薬剤名	治療対象	薬剤濃度 (μM)		
		+ PBS	+ HP-β-CD* (1 mM, 1.5 mg/mL)	+ L-PGDS (1 mM, 19 mg/mL)
Telmisartan (Mr: 514.6)	高血圧症	9.0	15.2	1230
SN-38 (Mr: 392.4)	大腸癌 胃癌	6.3	19.1	126
Lapatinib (Mr: 581.1)	乳癌	不溶	不溶	234
MCC-555 (Mr: 381.4)	糖尿病	3.3	73.0	784

*HP-β-CD(2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin)
 ※薬剤の可溶化剤であり、β-cyclodextrinよりも水への溶解性が高い

【障壁付L-PGDSカプセルの薬剤の保持能と放出能のin vitro評価】

障壁付L-PGDS ※ L-PGDSの樽型構造の開口部のアミノ酸を障壁となるアミノ酸に置換



⇒ 障壁付L-PGDSカプセルは、内包したSN-38の薬剤の自然放出を抑制し、還元環境下でSN-38の放出を促進。

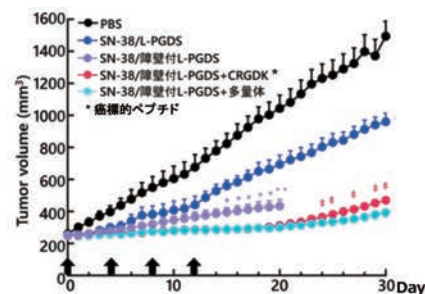
前立腺癌モデルマウスに各サンプル(PBS、SN-38を内包させた各L-PGDSサンプル)を4日に1度の計4回尾静脈より投与し、腫瘍体積を測定した。

障壁付L-PGDS+CRGDK投与群、障壁付L-PGDS+多量体(8量体)投与群:

実験開始から腫瘍成長を抑制。投与終了後の12日以降もしばらくは腫瘍成長を完全に抑制。

⇒ EPR効果の増強によりがん組織に薬剤が滞留し、長期にわたって薬効を発揮

【障壁付L-PGDSカプセルを用いたin vivo抗腫瘍評価】



対象疾患: 難治性がん(神経膠腫や膵臓がんなど)

特許情報: ①【発明の名称】化合物の溶解補助剤とそれを含む組成物【特許番号】特許第5099545号、②【発明の名称】カプセルタンパク質とその多量体組成物およびそれを用いた医薬組成物【出願番号】PCT/JP2020/019827

技術の特徴: 難水溶性薬剤に対するDDS技術

市場性、開発における課題: 製薬企業の保有する開発困難な難水溶性化合物をご提供頂き、当該技術との融合により新薬として開発し、市場導入を図ることを想定しています。

ライセンス契約を受けていただき本発明の実用化を目指していただける製薬企業を求めます。

脂質代謝制御による卵巣癌に対する革新的抗体療法の開発 (卵巣癌に対する抗LSR抗体を用いた新規抗体療法の非臨床POCの取得)

プロジェクト
責任者

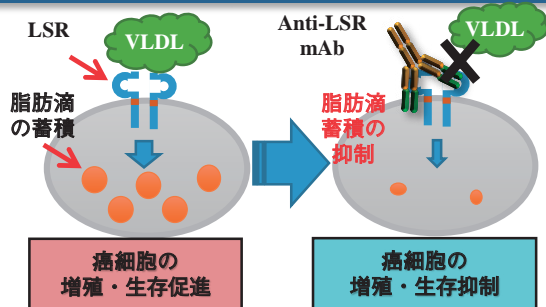
岩手医科大学医歯薬総合研究所 創薬・医療機器開発部門

教授 仲 哲治

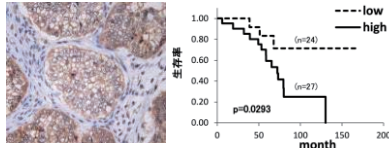
プロジェクト概要

卵巣癌は60%が進行癌として診断され、その5年生存率は20-30%と予後不良である。卵巣癌に対する化学療法の効果は限定的で、新たな作用機序を有する抗癌剤の開発が求められている。我々は、卵巣癌の新規標的抗原としてLipolysis stimulated lipoprotein receptor(LSR)を同定した。これまでに、ニワトリ・マウスキメラ抗LSR抗体が卵巣癌細胞株や動物モデルにおいて優れた抗腫瘍効果を示すことを明らかとした。本プロジェクトでは、ニワトリ・マウスキメラ抗LSR抗体のヒト化抗体を作成し、その薬効と安全性の評価を目的とする非臨床試験を行う。

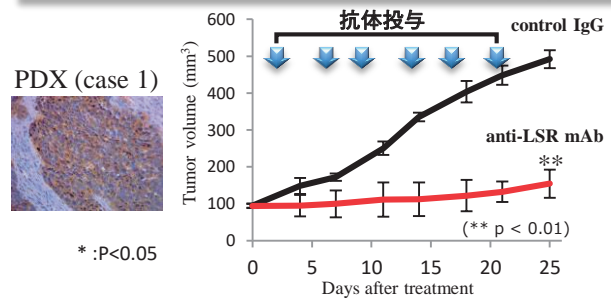
抗LSR抗体の作用機序のイメージ



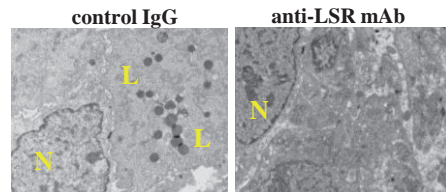
- 脂質代謝は癌の増殖、腹膜播種、転移において重要なエネルギー源となるため、脂質代謝制御は新規治療の良い対象と考える。
- LSRはVLDLなどのリポタンパク質の細胞内への取り込みに関連している。
- LSRの発現量は卵巣癌の予後と関連している。
- 抗LSR抗体によりリポタンパク質の取り込みを阻害することで細胞内の脂質を減少させ、癌細胞の増殖、生存を抑制することができる。



抗LSR抗体の卵巣癌に対する腫瘍増殖抑制効果

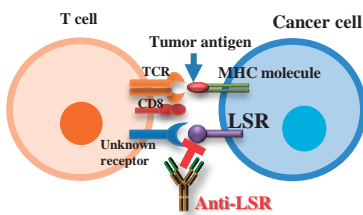


抗LSR抗体は、LSR陽性ヒト卵巣癌組織を免疫不全マウスに移植したPatient derived xenograft (PDX)マウスモデルにおいて腫瘍増殖を抑制する。

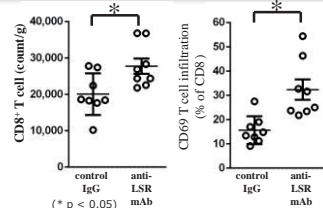
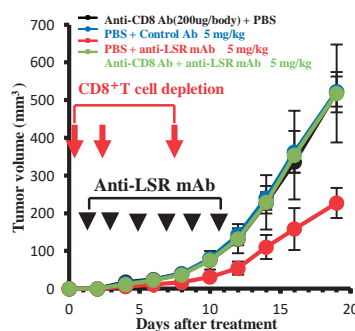


抗LSR抗体は、卵巣癌PDXモデルの腫瘍組織で細胞内の脂質を減少させる。

抗LSR抗体が発揮する抗腫瘍効果の作用機序には免疫チェックポイント阻害活性も有する



LSRはB7ファミリーに保存されるIg super familyのドメインを有するため、免疫チェックポイント分子として機能する可能性がある



抗LSR抗体は4T1シシエニックマウスに対してCD8陽性T細胞を介した抗腫瘍効果も発揮する。抗LSR抗体投与により腫瘍内浸潤CD8陽性T細胞数の浸潤と、活性化CD8陽性T細胞の割合が増加する。

参考文献)

Hiramatsu K, Naka T et al., LSR Antibody Therapy Inhibits Ovarian Epithelial Tumor Growth by Inhibiting Lipid Uptake. *Cancer Research* 2018; 78:516-727
Funauchi M, Naka T et al., Tumor cell-expressed lipolysis-stimulated lipoprotein receptor negatively regulates T-cell function. *Int J Cancer* 2023 In Press

対象疾患: 卵巣癌

特許情報: 特願2015-554577、特願2022-179712

技術の特徴: 脂質代謝を制御することで抗腫瘍効果を発揮する新たな分子標的薬。

市場性、開発における課題: 抗LSR抗体の有効性を予測するコンビナオン診断薬を同時開発することで、抗LSR抗体の治療奏効性を高めることが可能と考えられる

希望する企業連携の内容: 第I相医師主導治験実施後のライセンスアウト

現在の企業連携: ONSSI株式会社(研究開発代表者らが立ち上げたベンチャー企業)

難治性甲状腺がんに対する標的アルファ線治療

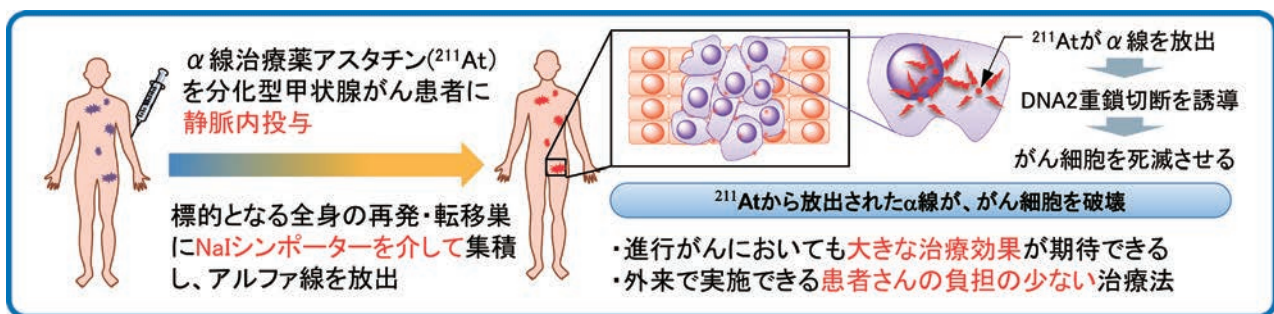
プロジェクト
責任者

大阪大学 放射線科学基盤機構 臨床展開研究部門

特任准教授 渡部 直史

プロジェクト概要

近年、アルファ線を用いたがん治療が注目を集めており、従来のベータ線では増悪傾向であった進行がんの治療において、良好な治療効果が報告されている。分化型甲状腺がんの治療においては、放射性ヨウ素 (^{131}I) を用いたベータ線治療が行われているが、治療効果が十分でないことがあり、また専用病室への隔離的入院が必要となっている。一方、アルファ線は短い飛程で大きなエネルギーを放出し、周囲への放射線の影響がほとんどないことから、外来通院での治療が可能である。アスタチン (^{211}At) はヨウ素によく似た性質を示すアルファ線放出核種であり、ヨウ素と同じ機序で甲状腺がん細胞に取り込まれる。これまでの非臨床試験において、アスタチン化ナトリウム (^{211}At] NaAt) 注射液の有効性と安全性を十分に検証した後に、大阪大学医学部附属病院において、難治性甲状腺癌を対象としたアスタチン (^{211}At) を用いた医師主導治験を実施し、忍容性と有効性を確認した。



「医師主導治験の概要」

放射性ヨウ素 (^{131}I) 抵抗性の分化型甲状腺がん患者を対象にアルファ線治療薬アスタチン化ナトリウム (^{211}At] NaAt) の安全性、薬物動態、有効性を確認するための第 I 相医師主導治験 (Alpha-T1試験) をヒト初回単回投与試験として実施した。低用量 (1.25MBq/kg) から開始し、2.5 MBq/kg、3.5MBq/kg と徐々に用量を増やしていき、合計11名の患者に単回投与を行った。

中・高用量群 (2.5または3.5MBq/kg、合計9名) のうち、3名で腫瘍マーカー (サイログロブリン) が投与開始前から50%以上の低下、また3名で放射性ヨウ素 (^{131}I) を用いた画像診断において、転移病変への ^{131}I 集積の消失 (1名は完全消失、2名はほぼ消失) を確認した (図1)。従来治療で抵抗性を示した患者であっても、アスタチンを用いた標的アルファ線治療の有効性を示すことができた。

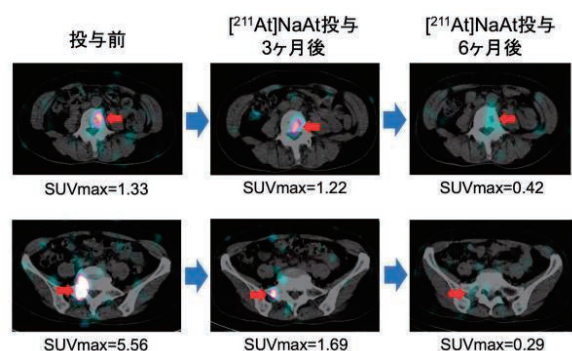


図1. アスタチン (^{211}At) 投与後の ^{131}I -SPECT画像: 病変がほぼ消失していることがわかる (矢印)

- ・アルファ線を体内から放出する新たながん治療薬「アスタチン」を用いた標的α線治療では放射性ヨウ素 (^{131}I) を用いた標準治療で効果が得られない難治性甲状腺がん患者であっても、治療効果の高いα線によってがん細胞の狙い撃ち治療を実現可能。RI病室への入院も不要。
- ・アスタチンは加速器を用いた国内製造が可能であり、将来的には様々ながんに対する標的アルファ線治療薬への展開が期待される。

化学療法抵抗性のトリプルネガティブ乳癌への新規治療法の開発

プロジェクト
責任者

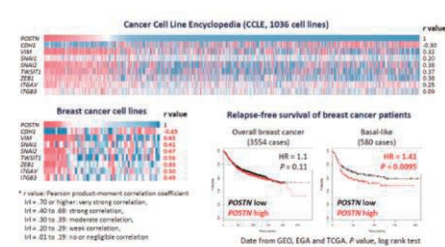
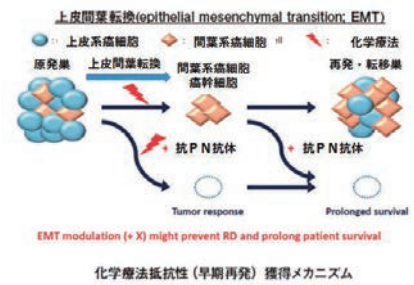
大阪大学大学院医学系研究科 先端分子治療学

特任教授 谷山 義明

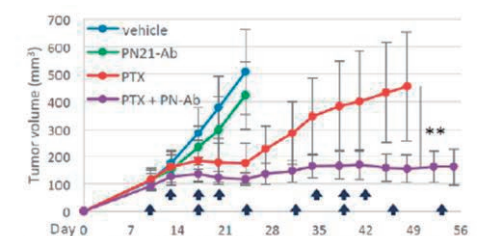
プロジェクト概要

現在、化学療法抵抗性の原因として上皮間葉転換が有力な機序と考えられている。抗がん剤抵抗性の間葉系癌細胞が後に間葉上皮転換を起こし蔵相すると考えられている(右図)。次に、具体的な標的を探索するため、米国UCSD校との共同研究から1000人以上の悪性腫瘍の症例の組織検体を用いて8つの間葉系マーカー最も強い相関のある因子を網羅的に探索した。その結果、ペリオスチン遺伝子を見出した。特に、乳癌においてはペリオスチン遺伝子の発現と上皮間葉転換の関係がより鮮明な関係を持っていた。さらには、Basal type (主にトリプルネガティブ乳癌: TNBC) においてはその予後とも強い相関があることが判明した。ペリオスチン遺伝子にはエクソンの脱落するスプライシングバリエーションがあるため化学療法抵抗性モデルでどのエクソンの発現が強く変化するか精査したところ、ペリオスチン・エクソン21であることが判明した(右図)。そこで、エクソン21を抗原とする病的ペリオスチン中和抗体を用いてTNBCを用いた化学療法抵抗性モデルに投与したとこと、再発を著明に抑制することを確認している。(特許獲得済み)さらには、血中病的ペリオスチンを測定する診断薬も開発(特許申請済み)し、コンパニオン診断薬としての可能性を検討する予定である。

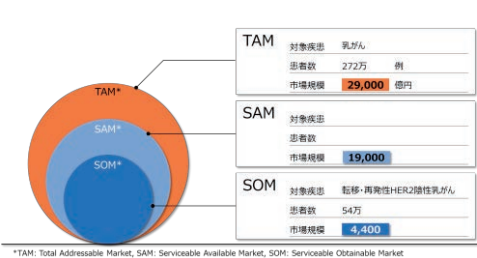
一方、TNBCだけでなくHER2陰性乳癌は転移・再発によってTNBC化される症例も多く同様に予後不良である。そこで、2025年3月より転移再発HER2陰性乳癌を対象として、大阪大学乳腺内分泌外科(島津研三教授)を中心に4施設で医師主導臨床試験Ph1/2aを開始している。その市場規模は右図に示す通り大きな市場を持っている。また、2026年12月には米国での治験を予定している。



抗がん剤治療後に残存する治療抵抗性乳がん(間葉系転換した癌)ではペリオスチンの発現が亢進しており、予後と逆相関する。



抗がん剤投与後再発はペリオスチンエクソン21中和抗体併用で著明に抑制され、同時にEMTの抑制を伴う。



対象疾患: HER2陰性乳癌
 特許情報: PCT出願済み
 技術の特徴: 既存の化学療法抵抗性を解除して、安全に有効な結果を誘導する
 市場性、開発における課題: 十分な市場があるが、FIHのためPhaseI/IIaの開発が求められている
 希望する企業連携の内容: ライセンスアウトする企業連携を求めている。

前立腺特異的膜抗原(PSMA)を標的とした難治性前立腺癌に対する革新的α線治療

プロジェクト
責任者

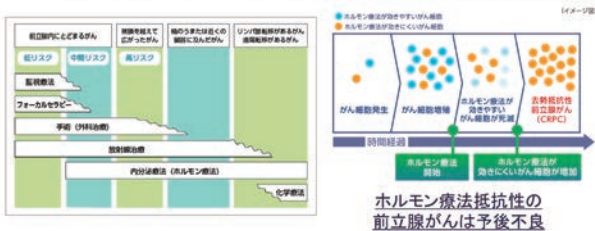
大阪大学 放射線科学基盤機構 臨床展開研究部門

特任准教授 渡部 直史

プロジェクト概要

前立腺がんにおけるunmet needs

- 患者データ(2018年、国内)
 - 新規患者数: 92,021人/年 (男性1位)
 - 死亡患者数: 12,544人/年
- 去勢抵抗性(ホルモン療法抵抗性)前立腺がん
 - 5年生存率: 42% (low risk), 24% (intermediate risk), 5% (high risk)

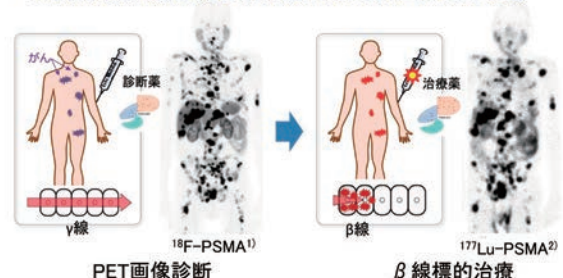


(国立がん研究センターがん情報サービス, <https://better.bayer.jp/>, Armstrong AJ, et al. Eur Urol. 2020)

前立腺特異的膜抗原(PSMA)について

(Prostate specific membrane antigen)

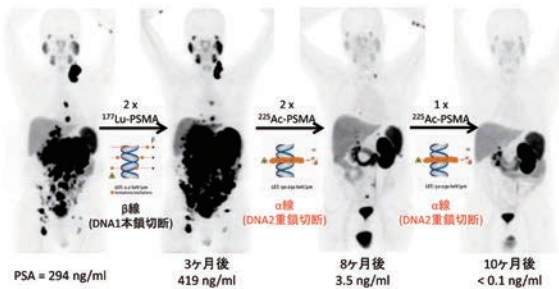
- 前立腺がん細胞の膜表面に高発現しているType II 内在性膜タンパク質
- 去勢抵抗性前立腺がんを含む前立腺がんの9割以上で発現している



(F. Giesel et al. EJNMMI 2016)

1) 2021年5月FDA承認, 2) 2022年3月FDA承認

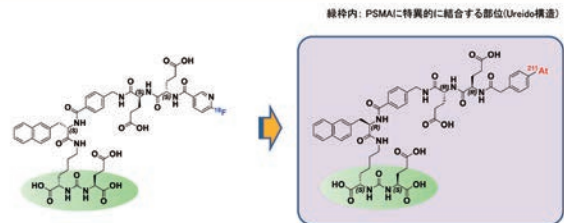
アクチニウム(²²⁵Ac)標識PSMAによるα線治療



β線治療(¹⁷⁷Lu)では増悪した症例でもα線治療(²²⁵Ac)が著効

(C.Kratochwil et al. J Nucl Med 2016)

本シーズ(²¹¹At-PSMA5)について



[¹⁸F]PSMA-1007 (PET診断薬)

(大阪大学にて臨床研究実施中)

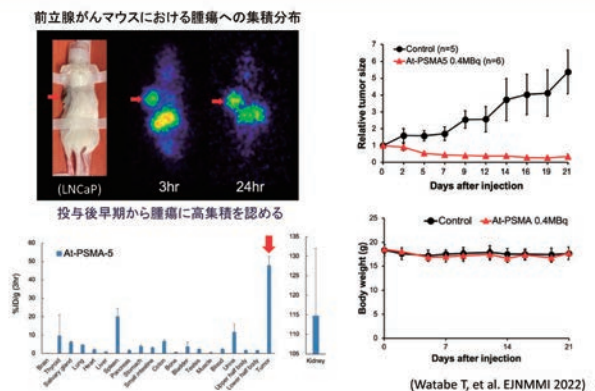
²¹¹At-PSMA5 (大阪大学発)

(特許出願済み)

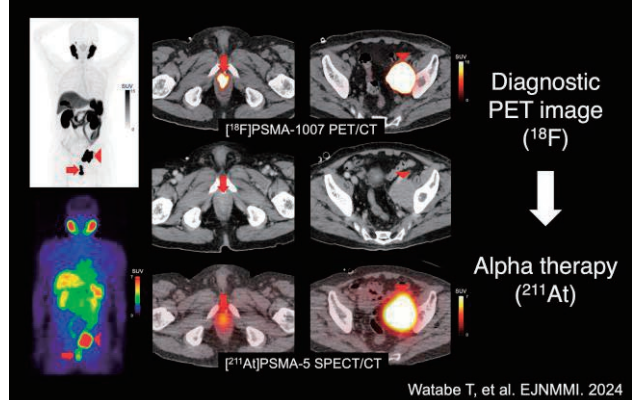
大阪大学では、放射性核種を²¹¹Atに置き換えた新規化合物を創製した(²¹¹At-PSMA5)
²¹¹Atは加速器で製造可能なα線放出核種であり、外来治療が可能、国内で一貫製造可能など、先行するβ線治療薬の¹⁷⁷Lu-PSMA617よりも優れた性質がある。

(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

²¹¹At-PSMA5: 新しい標的α線治療薬



難治性前立腺癌における高集積を確認



対象疾患: 前立腺がん 特許情報: 物質特許を出願済み (出願番号: 特願2021-125774)
技術の特徴: α線を放出する抗がん剤(放射性医薬品)であり、多発転移を伴う進行癌でも治療可能
現在の状況: 2022-2026年度AMED橋渡し研究(シーズF)にて、第I相医師主導治験を実施中。

αシヌクレイン抑制核酸による多系統萎縮症の治療研究

プロジェクト
責任者

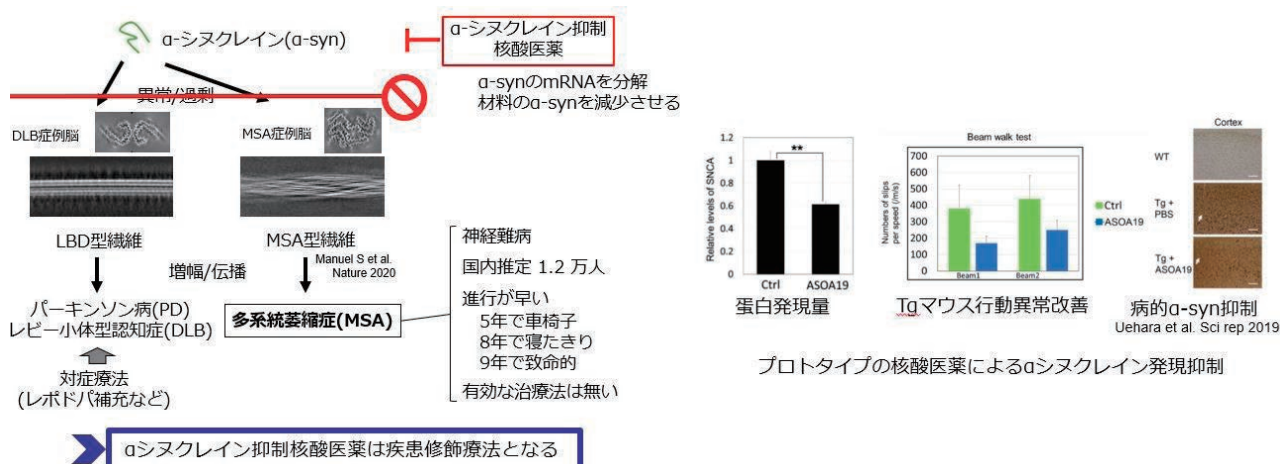
1. 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
 2. 国立病院機構大阪刀根山医療センター
- 特任講師 木村 康義¹
院長 望月 秀樹²

プロジェクト概要

多系統萎縮症 (MSA) は難治性神経変性疾患の一つで、国内で約1万2千名が罹患していると推定されている。多彩な症状が出現・悪化し寝たきりとなる進行性の疾患で、治療法はなく、治療法開発は高いニーズをもつ。MSAの患者の脳内ではパーキンソン病でも見られる異常なαシヌクレイン凝集体がグリア細胞に蓄積し拡大すると共に、神経細胞死が進行することが知られている。従って、αシヌクレインを抑制する治療法は、MSAの疾患修飾療法として期待されている。

我々はこれまで、αシヌクレインの発現を効果的に抑制する修飾核酸の開発を進めてきた。既にαシヌクレインの翻訳領域を標的とする候補配列の基本特許を取得しており、プロトタイプとなるAmNA配合修飾核酸がαシヌクレインの発現を効果的に抑制することを確認している。さらに、修飾核酸や架橋構造を改良し安定性を向上させた次世代核酸医薬の開発を進めている。これらの改良型αシヌクレイン抑制核酸はプロトタイプに比べて、安全性および有効性の面で改善していると期待しており、我々のもつMSA様パーキンソニズムを示す特許疾患動物モデルなどを用いて、有効性と安全性の検証を進めたい。非臨床POCが取得できれば、安全性試験および臨床試験への橋渡しを進める予定である。

本シーズは、αシヌクレインの発現抑制に基づくことから、MSAのみならず、国内20万人以上、世界で約600万人が罹患するとされるパーキンソン病やレビー小体型認知症に展開することも期待できる。



対象疾患：多系統萎縮症(本邦1.2万人)

特許情報：基本特許申請済

技術の特徴：新規修飾核酸を用い、配列を最適化したアンチセンスオリゴによる治療

市場性、開発における課題：より安全性・有効性の高い修飾核酸の開発

希望する企業連携の内容：共同研究、ライセンスアウトもしくは医師主導試験への移行など

感覚創薬：TRPA1作動性匂い分子による人工冬眠・生命保護状態誘導原理に基づく革新的創薬技術

プロジェクト
責任者

関西医科大学 附属生命医学研究所

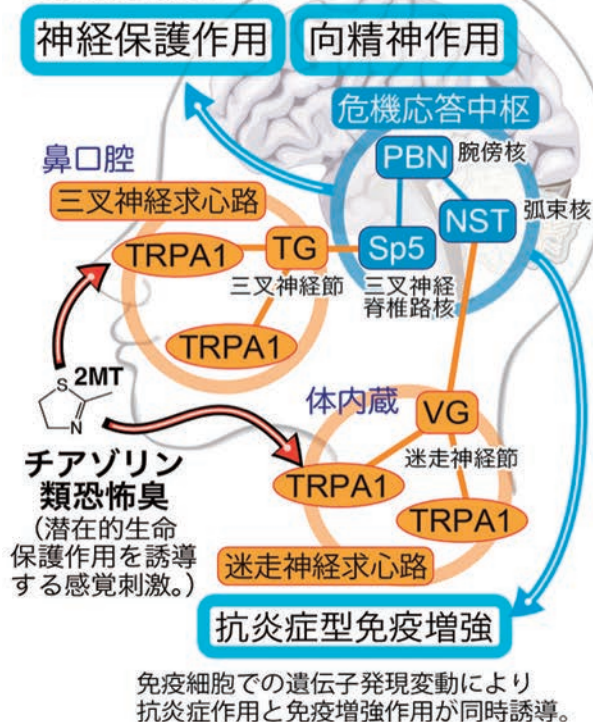
准教授 小早川 高

プロジェクト概要

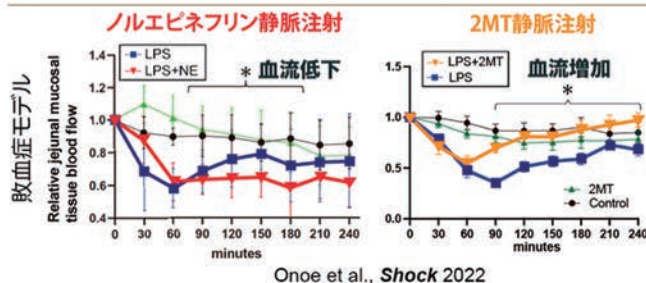
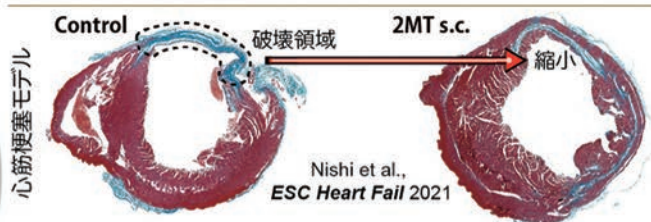
生物は潜在的な生命保護能力を進化させ生存競争を生き抜いた。生命保護能力の全貌は不明であり、また、それら能力を人為的に誘導する医薬品は未開発である。先天的恐怖情動は危機状態での生存確率を上昇させる生体反応を統合指揮する脳機能として進化したと考えられる。これら生命保護と先天的恐怖情動の進化的な関連から、何らかの感覚刺激が先天的恐怖情動の制御システムへ情報を伝達することで、潜在的な生命保護作用が誘導される可能性がある。

私たちは、この仮説に基づき、先天的恐怖情動システムに人為的に介入し、生死を決する潜在的な生命保護作用を誘導する感覚刺激とその受容体の組み合わせを初めて発見した。三叉・迷走神経のTRPA1をチアゾリン類恐怖臭で活性化すると、脳の危機応答中枢が活性化され、その結果、致命的な低酸素環境や敗血症状態での生存率が劇的に上昇する「人工冬眠・生命保護状態」が誘導できる。本研究開発では、適切なTRPA1作動性感覚刺激を利用して潜在的な保護作用を誘導する感覚創薬技術を利用し、敗血症、ARDS、脳梗塞などの救急疾患治療薬や臓器保存薬などを開発している。

感覚創薬概念図



病態モデルでの治療効果



COVID-19などの炎症性感染症の治療には、免疫増強と抗炎症作用の同時誘導が望ましいが、このような薬効を持つ医薬品は未開発である。チアゾリン類匂い分子刺激は、脳を介して免疫細胞の遺伝子発現を調節する作用を持つため、自然免疫の強化と抗炎症作用の同時誘導を可能にする。感覚創薬では匂い分子吸入以外にも静脈注射や経口投与などが利用でき、様々な疾患治療に応用できる。本技術の実用化のため、製薬や化学企業、匂い分子の新たな利用法の開発や臓器保存技術の開発を目指す企業などとのパートナーシップを進めたい。

新規の統合失調症治療薬の開発

プロジェクト
責任者

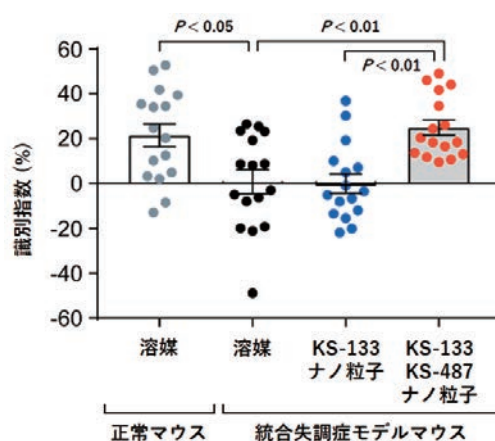
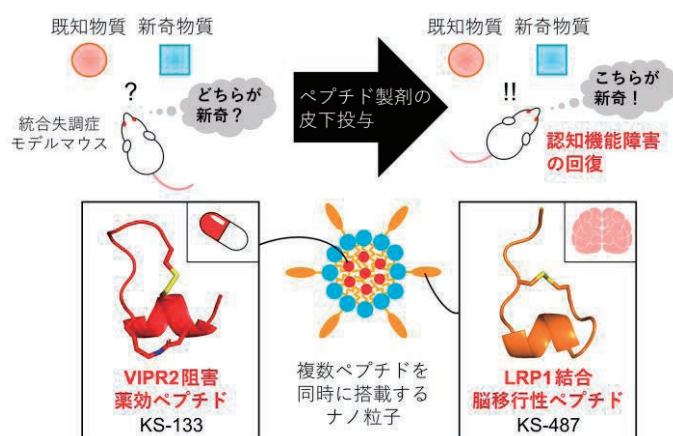
広島大学大学院医系科学研究科

教授 吾郷 由希夫

プロジェクト概要

統合失調症は、幻覚や妄想などの陽性症状、意欲の低下などの陰性症状、そして注意・集中力の低下や記憶力・判断力の低下といった認知機能障害などを特徴とする精神疾患で、人口の約1%に発症し、その罹患者は日本では約90万人、全世界では2400万人以上いると言われている。既存薬は、神経伝達物質の調節に関わるメカニズムを有するもののみであり、その治療効果は限定的であり、特に認知機能障害に対する効果が乏しい。近年、神経ペプチド受容体VIPR2の過剰な活性化が統合失調症の発症に関与することが臨床研究および非臨床研究で明らかとなり、新たなメカニズムの統合失調症治療薬につながるものが期待されている。本研究グループはこれまでに、in vivoで利用可能な世界初の選択的VIPR2阻害ペプチド(KS-133)を見いだしたが(Front Pharmacol 2021, 12:751587)、脳への移行性が低いことが課題であった。

本研究では、(1) KS-133を脳に送り届けるためのナノ製剤化と、(2) ドッキングシミュレーションを用いた低分子VIPR2アンタゴニストの取得を目指している。(1)に関して、血液脳関門に発現するLDL受容体関連タンパク質のLRP1は、物質を血中から脳組織に移行させる働きがある。本研究グループは、これまでにLRP1に結合するペプチドKS-487を見いだしていた(Biochem Biophys Rep 2022, 32:101367)。そこで、1. LRP1とKS-487の複合体の構造解析を分子動力学シミュレーションで実施、2. その構造を元にKS-487を表面に提示するナノ粒子をデザイン、3. バイオイメージング試験で皮下投与されたKS-487提示ナノ粒子が脳に移行することを確認、4. KS-487提示ナノ粒子にKS-133を内包させたペプチド製剤を調製し、その効果を動物モデルで確認した。これらの結果、KS-133とKS-487を同時に搭載するナノ粒子が、KS-133を脳に効果的に移行させ、動物モデルの認知機能障害を健常レベルまで回復させることが分かった(JACS Au 2024, 4:2811-2817)。本ペプチド製剤は、VIPR2阻害という既存薬とは全く異なるメカニズムを有しており、アンメットメディカルニーズである統合失調症の認知機能障害を対象とした新薬になることが期待される。



対象疾患: 統合失調症 (本邦88万人, 世界2400万人)

特許情報: 基本特許出願済

技術の特徴: 中分子創薬, 二環状構造ペプチド, 脳移行性ペプチドナノ製剤

市場性、開発における課題: 患者層別化, 安全性の確認・効果の範囲予測など

希望する企業連携の内容: 共同研究, ライセンスアウトもしくは医師主導治験への移行など

蚊の唾液を標的とした蚊媒介性感染症の新規感染制御法の開発に資する研究

プロジェクト
責任者

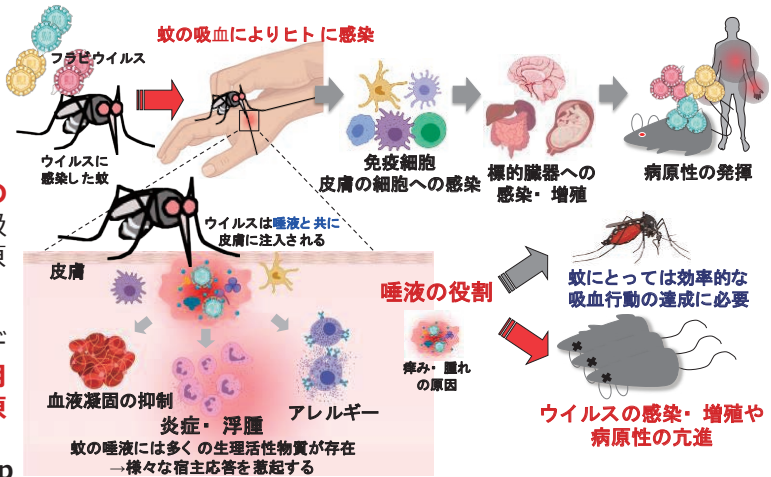
順天堂大学大学院医学研究科 微生物学

准教授 鈴木 達也

プロジェクト概要

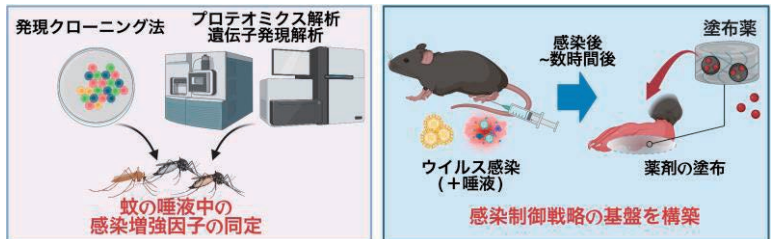
蚊の唾液を標的とした蚊媒介性感染症の新規制御戦略

- デングウイルスやジカウイルスのような蚊媒介性ウイルスは蚊の吸血の際に唾液とともに接種されることで感染が成立する。
- 古くからウイルスの単独接種よりも**蚊の唾液**との混合接種やウイルス感染蚊の吸血において効率的に感染が成立し、病原性が增强することが知られている。
- 我々は、フラビウイルス感染マウスモデルによる検討から、**蚊の唾液による作用を阻害することで、ウイルス増殖・病原性を抑制できることを見出した。**
(Suzuki. et al, Cell Reports, 2025 Sep 23;44(9):116210)



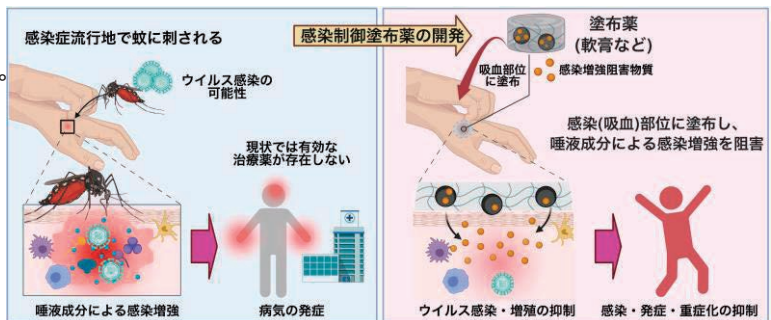
新規性・特徴/プロジェクトの目標と課題

- 蚊の唾液を標的とするため耐性ウイルスの出現リスクが低い。
- 蚊の唾液中に含まれる**新規の感染増強因子を同定**し、創薬の標的とする新規性の高い研究・シーズである。



期待される成果と最終目標

- 治療薬のないウイルス感染症に対して新しい感染制御薬候補としての提案が可能。
- 感染症流行地で蚊に刺されたときに、吸血(感染)部位に塗布することで、感染症の発症や重症化を防ぐことのできる外用薬の開発に繋げる。
- **広範な昆虫媒介性感染症への応用**と感染制御法の開発に資する研究への展開が可能である。



対象疾患: 昆虫媒介性フラビウイルス感染症(デング熱、ジカ熱など)
特許情報: 特許未申請
技術の特徴: ベクター昆虫(蚊)の唾液を標的とする新たな治療戦略

新規標的と機序で作用する対グラム陰性細菌抗生物質の開発

プロジェクト
責任者

鳥取大学学術研究院 工学系部門

教授 溝端 知宏

プロジェクト概要

1. 抗生物質は医療現場で感染症を戦う必要不可欠の道具であり、現代社会の発展は抗生物質の発見と利用に負うところが多い。一方、病原菌は抗生物質に対する耐性を出現させてこれに対抗しており、現在では複数の製剤に対する耐性を示す「多剤耐性病原菌」の台頭が大きな問題となっている。既存の抗生物質を改良してもすぐさま耐性が出現するため、全く新しい標的やユニークな作用機序で働く「真に画期的な抗生物質」のニーズは高い。ところが、世界中で開発中の新規抗生物質、とりわけ**グラム陰性細菌**に効果的な抗生物質の開発は充分とは言えない(右)。

本研究の背景: Antimicrobial Resistance (AMR)と多剤耐性菌の出現

"WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS (2024)"

Critical *Acinetobacter baumannii* (アシネトバクター) carbapenem耐性
Enterobacterales (腸内細菌目細菌) carbapenem, cephalosporin(3rd gen)耐性
Mycobacterium tuberculosis (結核菌) rifampicin耐性

High *Salmonella enterica* Typhi (腸チフス菌) fluoroquinolone耐性
Shigella spp. (赤痢菌) fluoroquinolone耐性
Enterococcus faecium (エンテロコッカス属) vancomycin耐性
Pseudomonas aeruginosa (緑膿菌) carbapenem耐性
non-typhoidal *Salmonella* (サルモネラ菌) fluoroquinolone耐性
Neisseria gonorrhoeae (淋菌) cephalosporin (3rd gen), fluoroquinolone 耐性
Staphylococcus aureus (黄色ブドウ球菌) methicillin耐性

Medium Group A streptococci (A群連鎖球菌) macrolide耐性
Streptococcus pneumoniae (肺炎レンサ球菌) macrolide耐性
Haemophilus influenzae (インフルエンザ菌) ampicillin耐性
group B streptococci penicillin耐性

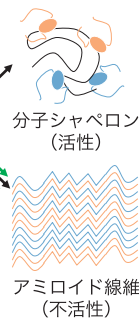
特に**グラム陰性細菌感染症の予防と治療**に効果的な抗菌薬ニーズが高い

分子シャペロンを標的とした新規抗生物質の開発: 本研究の着想

大腸菌を【低pH(酸)】から保護する分子シャペロンHdeAとHdeBは【変性構造】を使い大腸菌の蛋白質を守る(上)

pH 7ではHdeA,B共に【不活性】
pH低下! → 変性したHdeA,HdeB

変性構造は水中で不安定であり、簡単に【沈殿】(アミロイド線維)を作り活性を失う(下) → 本研究の基盤となる発見



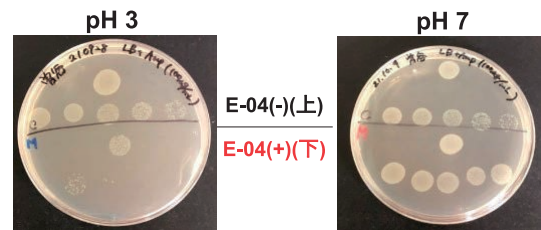
HdeAとHdeBの**線維化を促す薬剤**は大腸菌を酸に対し敏感に → 【分子シャペロン】の【線維化】を促す**新型抗生物質**

2. HdeAとHdeBは病原性大腸菌を胃の強い酸性から守る分子シャペロンである。菌の生育に大切な蛋白質を酸から保護するHdeAとHdeBは「変性構造」という不安定な構造を用いて働く変わった特徴を持つ。

我々はHdeAとHdeBが蛋白質の保護に用いる変性構造を「アミロイド線維」という沈殿に誘導して失活させることができる事を発見した(左)。大腸菌を酸から保護するHdeAとHdeBを「**線維化**」させて**失活させれば**大腸菌は胃の中で酸に敏感になり死滅するという発想のもと、HdeAとHdeBの線維化を促す低分子化合物を検索した。

3. 低分子化合物ライブラリーからHdeAの線維化を促す化合物を選抜したところ、その中のある候補(E-04, 右)がpH 3における大腸菌の生育を強く抑制した。興味深いことにE-04はpH 7では大腸菌の生育を抑制する事ができず、「HdeAの力が菌の生育に必要な環境に限り」抗菌効果を発揮した。

本研究で想定している「**HdeAを失活させて大腸菌の酸耐性を下げる**」作用機序をこの結果が裏付けると捉え、現在はE-04を中心とした詳細な評価、ならびにE-04の能力強化に向けた検討を進めている。



低pH感受性アップによる抗菌作用 (x10 連続希釈スポット培養アッセイ)

候補E-04はHdeAの保護が必要な「低pH」でのみ抗菌作用を見せる

対象疾患: 腸管出血性大腸菌感染症

特許情報: 特許出願準備中

技術の特徴: 新規の作用機序で既存の抗生剤とは異なる標的に作用する、グラム陰性細菌対象の抗菌薬市場性、開発における課題: 臨床試験や構造最適化などに積極的な共同開発パートナーの探索。

SE36-cVLPマラリアワクチンの開発

プロジェクト
責任者

大阪大学 微生物病研究所 マラリアワクチン開発研究グループ

特任教授 堀井 俊宏

プロジェクト概要

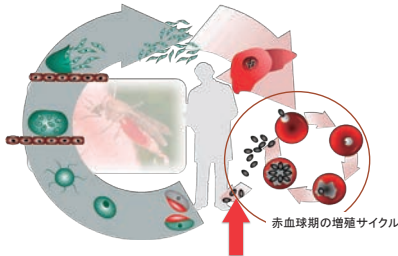
BK-SE36マラリアワクチンはSE36組換えタンパク質を水酸化アルミニウムゲル(AHG)を混合したものであり、ウガンダにおける臨床研究の結果72%の発症防御効果を示した。さらに、ワクチン誘導抗体価を上昇させることにより、より一層高い効果が期待できることが明らかとなった。そこで抗体価を上げるためBK-SE36マラリアワクチンに核酸アジュバントであるCpG-ODN(K3)を添加した。2018年5月にブルキナファソにおけるNPC-SE36/CpGのPhase Ibを開始し、2020年4月に最終観察を終了した。

一方、従来の製造方法ではアフリカ諸国で使用するにはコストが高すぎ、また年間の製造総本数も限られているため、剤型をSE36-cVLPに変更した。SE36-cVLPはSE36/CpGに比べて数倍の抗原性を示し、かつ、数十分の1のコストで製造できる。現在チュービンゲン大学で成人を対象とした人工感染によるPhase I/IIa試験(CHMI)を実施するためGMP製造を進めている。



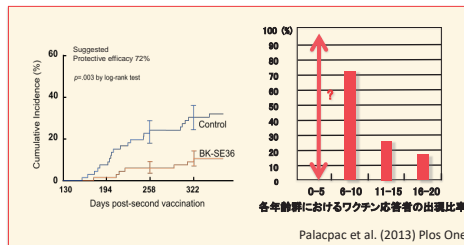
流行地での犠牲者は年間60万人

熱帯熱マラリア原虫の生活環



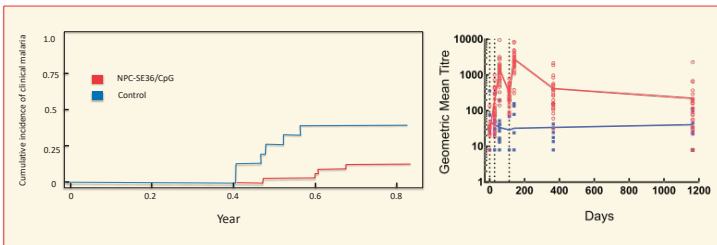
抗SE36抗体はマラリア原虫メロソイトを攻撃する。

ウガンダにおける第Ib相臨床試験のフォローアップでの結果



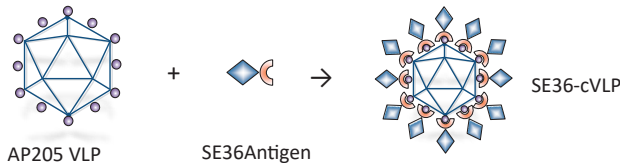
左の図は、ウガンダにおけるBK-SE36/AHGワクチンPhase Ibのフォローアップの結果を示す。ワクチン応答者は若年層に多く現れ、加齢とともに感染を繰り返し、免疫寛容が生じると考えられる。WHOがマラリアワクチン接種の対象と考える0-5歳児においては多くのワクチン応答者が現れると予測される。

NPC-SE36/CpGの第Ib相臨床試験におけるマラリア発症防御効果とワクチン誘導抗体価の経年変化



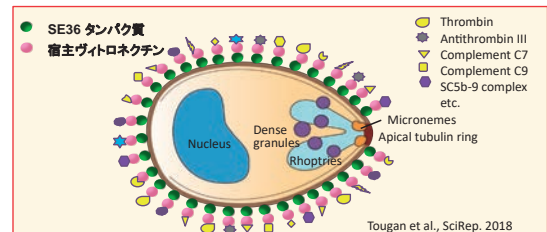
NPC-SE36/CpGの安全性試験(Phase Ib)を実施した結果、ワクチン接種による重篤な副作用は報告されていない。また、ワクチン接種より1年にわたりマラリア発症を計測した。その結果、74% (p=0.035)の発症防御効果が得られた。さらに、ワクチン接種による誘導抗体価を3年にわたり追跡調査した結果、ワクチン接種後3年を経ても高い抗体価が維持されていることが明らかとなった。

ファージキャプシドとSE36を結合させた新たな製剤型によるマラリアワクチンの開発



アフリカで実施した上記の臨床試験でSE36がマラリアワクチンの候補抗原として極めて優れていることが示された。一方、従来の製造方法ではアフリカ諸国で使用するにはコストが高すぎ、また年間の製造総本数も限られているため、大腸菌のRNAファージのキャプシドと生産菌を変更し生産性を高めたSE36タンパク質を結合させたSE36-cVLPに剤型を変更した。SE36-cVLPはSE36/CpGに比べて数倍の抗原性を示し、かつ、数十分の1のコストで製造できる。現在チュービンゲン大学でCHMIを実施するためGMP製造を進めている。

SE36タンパク質の生物学的機能



SE36は宿主タンパク質をハイジャックし、メロソイトの表面を分子カムフラージュすることで、免疫系からの攻撃を回避している。そして宿主ウイルスノックアウトと強固に結合することでSE36に対する免疫寛容を誘導する。一方、流行地では免疫寛容のため抗体応答が低く、宿主免疫による選択圧がかからないことが、SE36の遺伝子多型が低い原因と考えられる。

対象疾患: 熱帯熱マラリア
特許情報: 特許出願中

技術の特徴: マラリア・プラスモジウム抗原ポリペプチドSE36とcVLPを結合させたSE36-cVLP新規マラリアワクチン

市場性: 熱帯熱マラリアには年間2-3億人が感染し、5歳以下の幼児を中心に年間60万人以上が死亡する感染症である(WHO Report 2024)。その抜本的な対策として効果の高いワクチンの開発が期待されている。

開発における課題: 流行地域での大規模臨床試験を実施するための資金の獲得。

TRPC3/6を標的とした革新的肺高血圧治療薬L862の開発

プロジェクト
責任者

1. 大阪大学 薬学研究科 2. 信州大学 医学部

特任准教授 永田 龍¹ 教授 桑原 宏一郎²

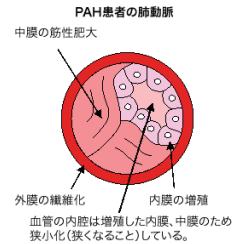
プロジェクト概要

肺動脈性肺高血圧症 (PAH、指定難病)

- 肺動脈が異常に狭くなり、また硬くなることで肺動脈圧が上昇する病態をいう。軽い動作で息切れや呼吸困難といった症状が現れる。
- 患者数は日本では約4,200人(R02年度)で年々増加し、世界市場の規模は2034年には93.4億米ドルと予測されている(Research and Markets.)。
- 特に強皮症に伴う肺高血圧症では予後は極めて不良であり、依然、unmet medical needsが高い。
- 肺高血圧の成因として肺動脈リモデリング(内膜の増殖、中膜の筋性肥大、外膜の線維化)があり、血管拡張薬である既存経口薬では進行した病変や静脈病変、強皮症等の膠原病合併肺高血圧への効果は得にくい。

→直接リモデリングに介入できる経口剤が必要

肺動脈リモデリング



(東京大学循環器内科HPより)

TRP (Transient Receptor Potential) C3/6について

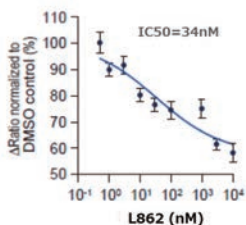
- TRPチャンネルは、脂質膜上に存在する膜タンパク質で、28種類のスーパーファミリーを形成。
- 4量体を形成しNaやCaイオンを透過させ非選択的なカチオンチャンネルとして機能。
- 細胞外の種々のシグナルを検出するセンサーとして作用。
- TRPC3/6がPAHとリモデリングに関する様々なエビデンス (Kawahara et.al. JCI 2006; 116: 3114) など。

→TRPC3/6阻害剤がPAHのリモデリングに直接関与する治療薬となる可能性

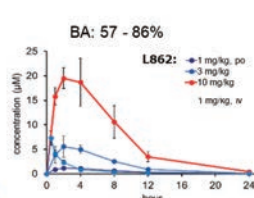
新規TRPC3/6阻害薬L862

- 新規TRPC3/6、デュアルのチャンネル阻害剤：L862の創製に成功。
- L862はTRPC3/6チャンネルを低濃度で阻害し、他TRP family、各種受容体、チャンネル、酵素等に対し高い選択性を示す。
- 物理化学的特性、薬物動態特性、安全性にすぐれ、製造に問題が無い。
- 物質特許出願 (WO2019208812) は日本、米国、欧州、中国で特許査定を受ける。
- L862を含む心不全および急性腎症関連用途特許は日、米、欧、中国に、蛋白尿関連用途特許は日、米、欧に移行済み。
- PMDA対面助言において、医師主導P1臨床試験のための非臨床試験の充足性、提示したP1臨床試験プロトコル案は受け入れ可能との回答をいただく。

Inhibition of TRPC6

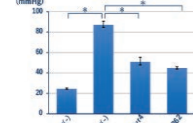


PK Profiles in Rats



肺高血圧モデルラット、及び肺高血圧患者由来肺動脈平滑筋細胞(PASMC)におけるL862の効果

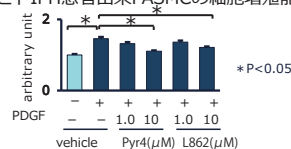
モノクロタリン誘発性肺高血圧モデル 収縮期肺動脈圧



L862(5mg/kg/day)

*

ヒトIPH患者由来PASMCの細胞増殖能



* P<0.05

L862の投与により肺高血圧モデルの肺組織における血管周囲線維化が抑制された
Moriuchi, Kuwahara et al. in preparation 2021

L862は確立した複数の肺動脈性肺高血圧症モデル動物において肺高血圧を改善した

対象疾患：肺動脈性肺高血圧症

現在の状況：GLP非臨床試験を完了し、医師主導P1臨床試験の準備中

技術の特徴：新規作用メカニズムに基づく経口低分子肺高血圧症治療薬

共同研究・ライセンスに関するお問い合わせ窓口：

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 笹嶋美知代 Email: michiyo.sasajima@dmi.med.osaka-u.ac.jp

心筋炎に対する新規コンパニオンPET診断薬及び治療薬の開発

プロジェクト
責任者

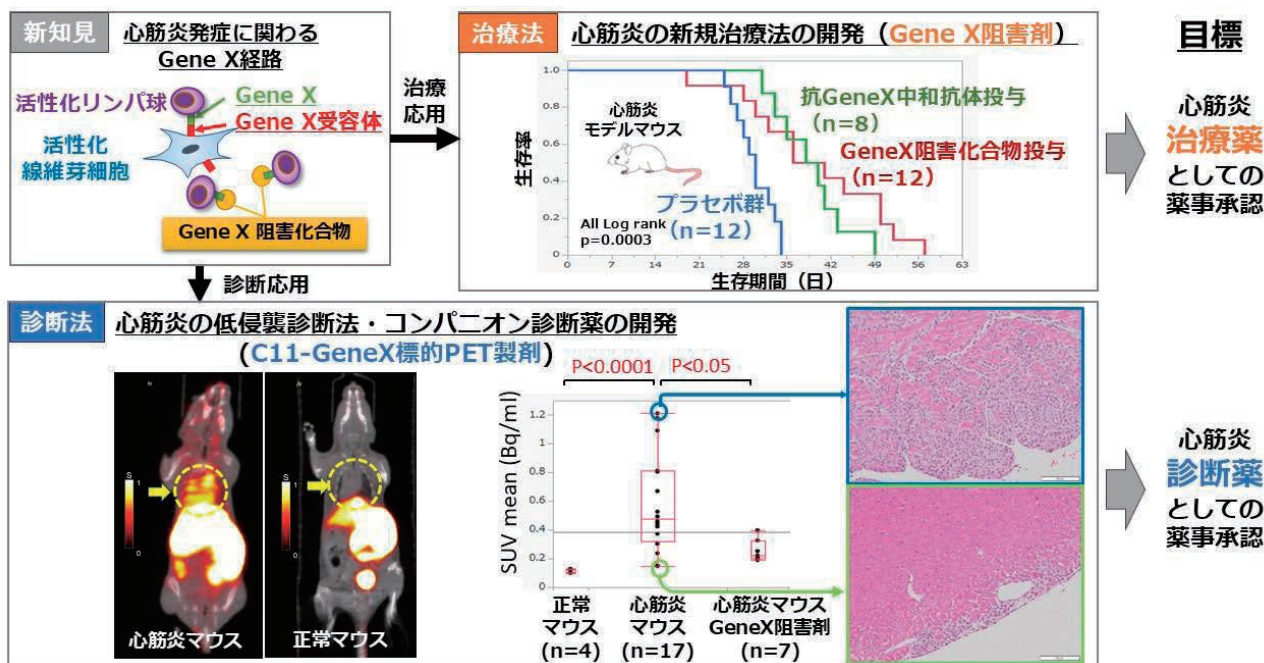
大阪大学大学院医学系研究科 医化学講座

准教授 松岡 研

プロジェクト概要

心筋炎は致死性が高く、現在も有効性を示した治療薬のないアンメットニーズな疾患です。近年Covid-19を含む重症感染症やmRNAワクチンに心筋炎が合併し、更に癌領域で頻用されている免疫チェックポイント阻害剤にも副作用として心筋炎が発症することから、心筋炎に対して有効な診断法及び治療法を確立する社会的重要性が増しています。

私達は心筋炎に対する新規診断法及び治療法を開発するために、心筋炎発症にGeneX⁺活性化リンパ球が関与し、GeneX阻害剤が心筋炎モデルの予後を改善させることを明らかにしました。更にこのGeneX阻害剤を放射性核種C11で標識した新規PETプローブを作製し、心筋炎モデルにおいて心筋に浸潤したGeneX⁺リンパ球をPET/CTにより検出することに成功しました。加えて、PET高集積心筋炎モデルは低集積心筋炎モデルと比較し、GeneX阻害剤が有効でした。以上より本PET製剤は従来の高侵襲な心筋生検に代わる心筋炎の低侵襲診断薬となるだけでなく、GeneX阻害剤のコンパニオン診断薬にもなるため、両シーズを組み合わせることで心筋炎の予後を著しく改善させることが期待されます。2025年度に健常人におけるPETプローブの安全性試験が終了し、2026～2027年度にかけて心筋炎患者におけるPETプローブの有用性検証試験を実施する予定です。今後本PET製剤と阻害剤を実用化するために、協力して頂ける企業を探しています。



対象疾患：心筋炎（国内2,200人/年、世界180万人/年）

特許情報：物質特許、用途特許

技術の特徴：コンパニオンPET診断薬と治療薬の両シーズを組み合わせることで著しい予後改善効果が期待できる

市場性、開発における課題：臨床POCを取得するための企業サポートが必要

希望する企業連携の内容：臨床治験実施の支援、及びライセンスアウト

新規GAPDH凝集阻害剤による難治性脳神経疾患治療薬の開発

プロジェクト
責任者

大阪公立大学

准教授 中嶋 秀満

プロジェクト概要

GAPDH凝集阻害剤：神経変性疾患治療薬、脳保護薬

ライセンスアウト、スタートアップ設立支援を希望しています

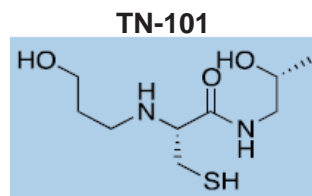
アルツハイマー病／パーキンソン病／ハンチントン病／筋委縮性側索硬化症（ALS）／多系統萎縮症（MSA）などの神経変性疾患治療薬および急性期脳卒中に対する脳保護薬の開発

◆背景

多くの難治性脳神経疾患では、疾患特異的なタンパク質が凝集・アミロイド化し、神経細胞死や神経炎症を惹起することが知られている。また、その病巣中には多機能性タンパク質グリセルアルデヒド3リン酸脱水素酵素（GAPDH）の凝集体が共存・沈着していることが多くの研究機関から報告されている。以上の知見から、我々は、GAPDH凝集体が様々な疾患特異的なタンパク質の凝集・アミロイド化のトリガーとなる共通のシード＝コモンシードであるという「コモンクロスシード仮説」を提唱し、GAPDH凝集阻害剤による難治性脳神経治療薬の開発を推進している。また、我々の先行研究により、急性期脳卒中病巣中にGAPDH凝集体が形成されること、GAPDH凝集阻害ペプチドが脳梗塞と麻痺を軽減させることが明らかとなった（iScience 2025, Vol.28(6) Itakura and Nakajima et al.）

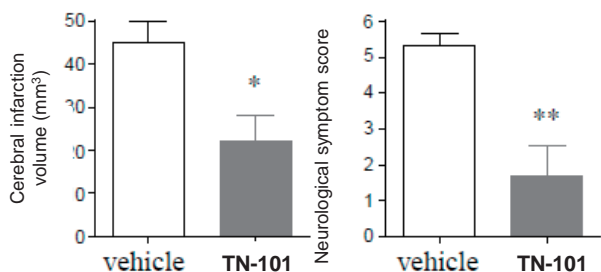
◆発明

GAPDHの凝集メカニズムを解析し、凝集に関わるアミノ酸配列からヒントを得て、GAPDHの自己凝集を阻害するペプチドをデザイン、さらにそこから新規の低分子化合物TN-101を創製した。この化合物は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋委縮性側索硬化症（ALS）、多系統萎縮症（MSA）脳卒中などの治療薬として開発が期待できる。



IC50 = 0.90 ± 0.11 μM
Amphiphile: cLogP = -1.25
BA ≒ 25% (30 mg/kg, p.o.)
MW = 237

◆TN-101の有効性評価 In-vivo 試験



マウス脳卒中モデルにおける保護効果

脳卒中モデルマウスにTN-101を脳脊髄内投与した。24時間後、脳梗塞巣は減少し、末梢のしびれなど神経症状スコアも改善した。GAPDH凝集阻害が、脳卒中において有効であることが分かった。

対象疾患: 神経変性疾患(アルツハイマー病、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳卒中)、がん、糖尿病関連疾患
特許情報: JP6838743B2 非ペプチド性GAPDH凝集阻害剤
技術の特徴: GAPDH凝集阻害作用を有する低分子化合物
市場性、開発における課題: アルツハイマー病、脳卒中の治療薬であり市場性、開発意義は大きい
希望する企業連携の内容: ライセンスアウト、スタートアップ設立支援を希望

細胞内1分子自動イメージングによる薬剤スクリーニング法の開発

プロジェクト
責任者

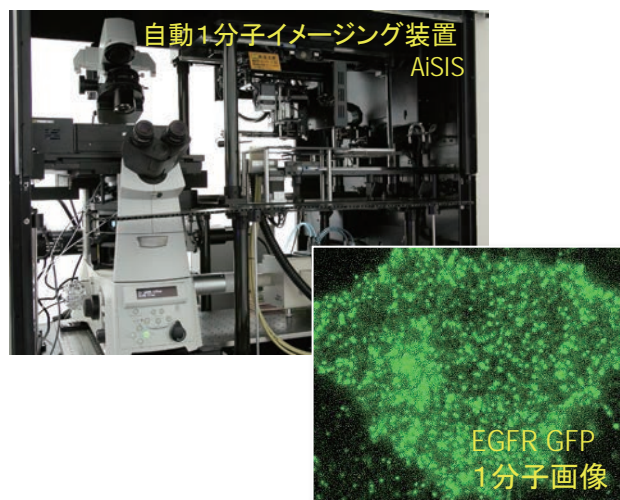
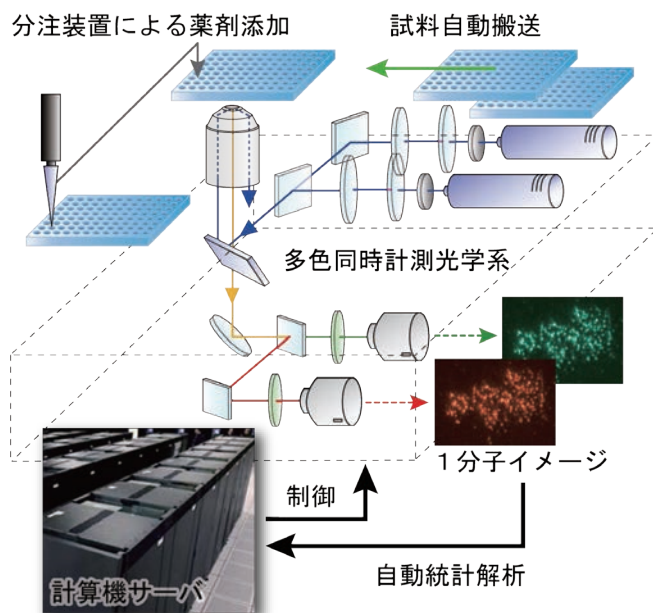
大阪大学大学院生命機能研究科

教授 上田 昌宏

プロジェクト概要

1分子薬剤スクリーニング法の実現 新規の創薬基盤技術

細胞内で機能する生体分子を1分子レベルで可視化できる「細胞内1分子イメージング法」を用いると、受容体などの膜蛋白質の拡散運動や多量体形成に関する定量値を得ることができる。我々はこれまでに細胞内1分子解析を全自動化した計測システム(AiSIS)を開発し、生細胞内での1分子大規模イメージング解析を実現した(右図)。この手法を、様々な癌の原因となっている上皮成長因子受容体(EGFR)に適用して、EGFRの1分子動態変化を指標とした薬剤スクリーニングを実施することで、新規の創薬基盤技術として確立しつつある。本手法は、酵素活性を持たない分子種やオーファン受容体にも適用できることから、既存法の適用が困難な標的分子に対する薬剤スクリーニングを実現できる可能性がある。



基盤となる技術

機械学習(AI)とロボット技術による 1分子イメージング解析の自動化

- 機械学習による細胞自動認識と自動観察
- 1日あたり8,000細胞の拡散運動と多量体形成を定量化
- 薬剤による分子動態変化を検出(1分子薬剤スクリーニング)
- 様々な受容体の自動1分子イメージング解析を実現

Yasui et al., *Nature Commun.* 9: 3061 (2018)
Watanabe et al., *Nature Commun.* 15:8975(2024)

対象疾患: 肺癌、大腸癌、脳・中枢神経系癌、膵癌 など

特許情報: 特許番号6952300、特許番号7226825、特願2023-31358、US Patent 11002728、US Patent 11567293B2

技術の特徴: 細胞内で機能する分子を1分子レベルで可視化して化合物をスクリーニング

市場性、開発における課題: 1分子スクリーニング後の薬剤候補分子の開発

ペプチドによる神経障害性疼痛治療薬の創出を目指した研究

プロジェクト
責任者

大阪工業大学 工学部 生命工学科

教授 芦高 恵美子

プロジェクト概要

神経損傷、糖尿病、帯状疱疹、癌などに伴う神経障害性疼痛は非ステロイド性抗炎症薬やオピオイド鎮痛薬でも著効しない難治性の慢性疼痛である。第一選択薬には傾眠や意識消失などの副作用が問題となっている。これまでに、ノシスタチン(NST)が、髄腔内投与により神経障害性疼痛に見られる触れることが痛みとなるアロディニアを抑制することを発見した。NSTに由来するペプチド誘導体(NST-P)を基軸に、副作用が少なく経口投与可能な鎮痛薬を開発している。本プロジェクトでは、NST-Pをリード化合物とする構造の最適化、ペプチドの標的分子の同定と作用機序の解明を行う。

ノシスタチン (NST) は脳室内・髄腔内投与により疼痛を抑制する

NSTは、オピオイドペプチド・ノシセプチンオーファンFQ (N/OFQ)と同じ前駆体タンパク質から作られるペプチドである(図1)。NSTは脳室内や髄腔内投与により多彩な疼痛を抑制する(図2)。

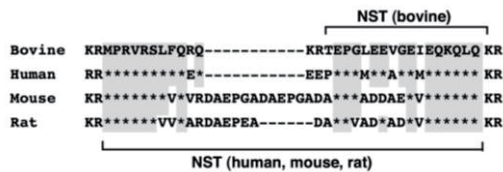


図1 NSTのアミノ酸配列

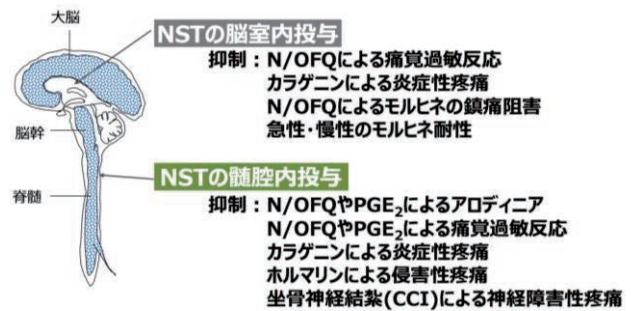


図2 NSTの疼痛抑制作用

特開平11-021298; 特開2001-354695
Nature 392:286-9, 1998; Curr Pharm Des 21:868-84,2015

NST由来ペプチド (NST-P) は糖尿病神経障害性疼痛を抑制する

ストレプトゾトシン(STZ)投与により糖尿病モデルマウスを作製した。STZ投与後、1-3週目に、von Frey試験による疼痛解析では、疼痛閾値が低下し、疼痛の発症が認められた。NSTに由来するペプチド誘導体 (NST-P) は、髄腔内投与と経口投与で疼痛を抑制した (図3)。

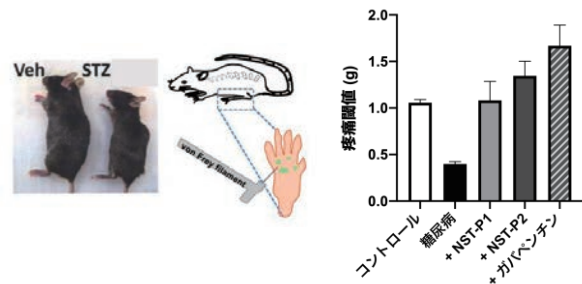


図3 糖尿病モデルマウスの疼痛に対するNST-Pの効果

対象疾患： 神経障害性疼痛 特許情報： 特許出願

技術の特徴： ペプチド鎮痛薬

市場性： 日本では600万人、世界の人口有病率は6.9%~10%

開発における課題： ノシスタチン由来ペプチドの疼痛制御の作用機序解明、ペプチドの最適化

希望する企業連携の内容： 共同研究

ペプチドN末端修飾剤を利用した脂質ナノ粒子の組織ターゲティング

プロジェクト
責任者

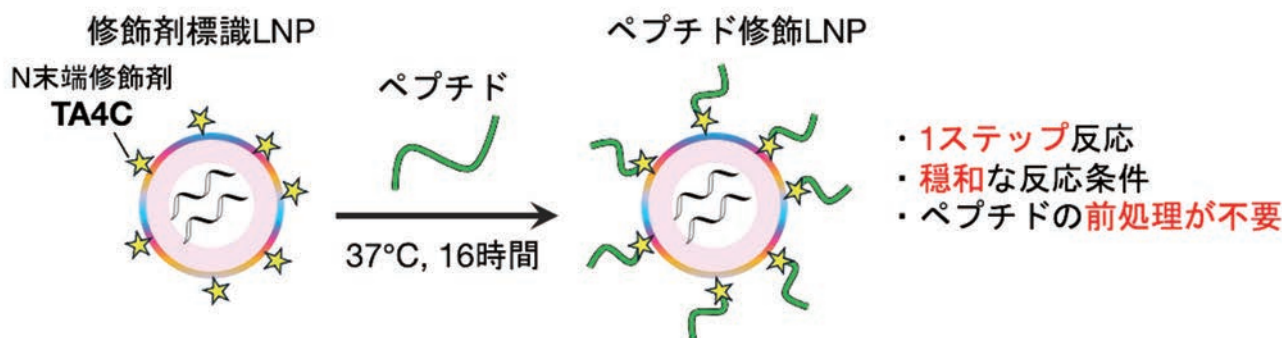
北海道大学大学院地球環境科学研究院

教授 小野田 晃

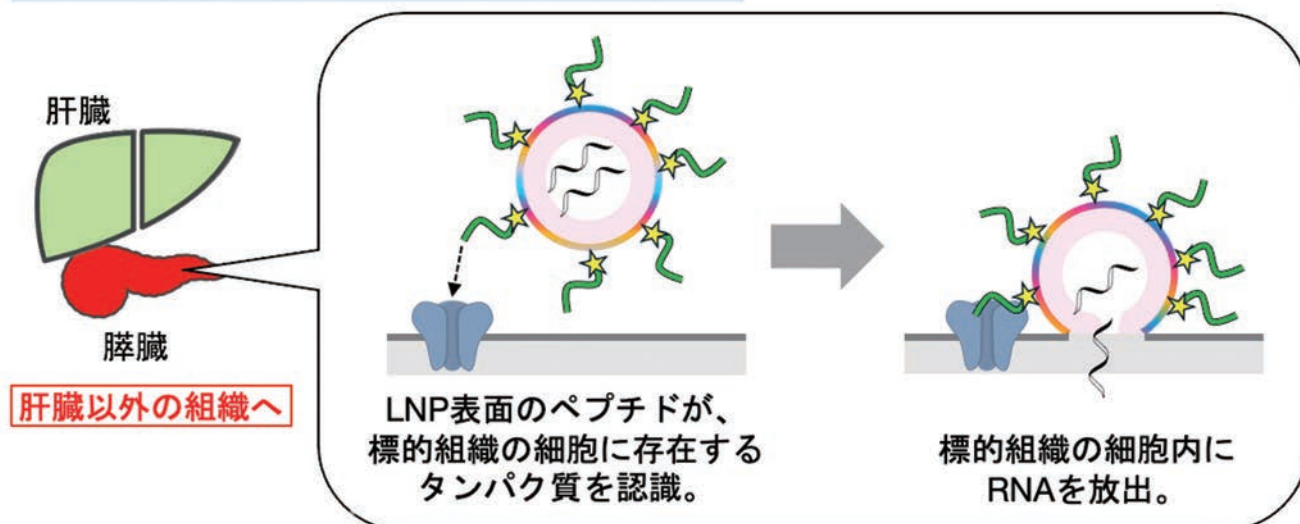
プロジェクト概要

脂質ナノ粒子 (LNP) は核酸医薬のキャリアとして注目されており、近年ではCOVID-19のワクチンに利用され、その有効性が実証されている。しかし、従来のLNPのターゲティングは肝臓に限られ、その他の組織へのターゲティング能力を有するLNPは実用化されていない。本技術では、ペプチドで表面修飾されたLNPを作製し、組織ターゲティングを可能にする。N末端修飾剤には当研究グループが開発した「1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒド (TA4C)」を用いる。TA4Cは1ステップ、37°Cの穏和な条件下で、ペプチドのN末端特異的に修飾可能な修飾剤である。TA4Cは汎用性の高いLNP表面修飾を実現するため、LNPの表面修飾を効率化し、幅広い疾患への適用が期待される。

(1) ペプチド修飾LNPの合成スキーム



(2) ペプチド修飾LNPの組織ターゲティング



対象疾患：遺伝性膵炎をはじめとする遺伝子疾患

特許情報：特願2024-172588

技術の特徴：LNP表面修飾による核酸医薬の組織ターゲティング。位置選択的で一段階でのペプチドの修飾技術

希望する企業連携の内容：非臨床・臨床試験での共同研究、ライセンス供与、ライセンスアウト

新規リパーゼ反応生成物による皮膚バリア機能修復法の基盤確立

プロジェクト
責任者

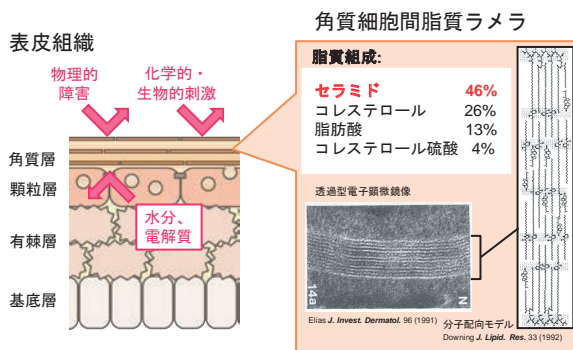
大阪大学大学院医学系研究科 生体システム薬理学

准教授 大垣 隆一

プロジェクト概要

皮膚バリア機能とセラミド

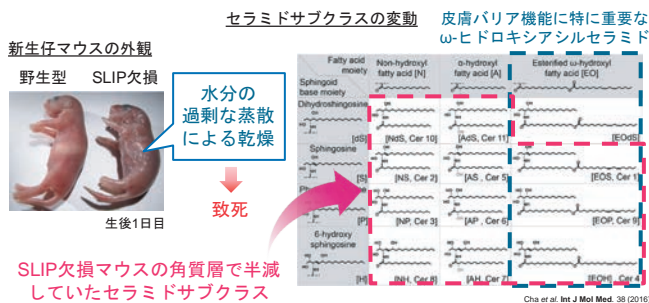
皮膚の表皮組織の最外層に位置する角質細胞間には、**セラミド**を主成分とする脂質がラメラ構造をもって充填しています。この**角質細胞間脂質ラメラ**は、物理的障害、化学的・生物学的刺激、水分や電解質の散逸を防ぐための「**皮膚バリア機能**」に必須の生体構造です。



皮膚バリア機能に必須の新規リパーゼ SLIP

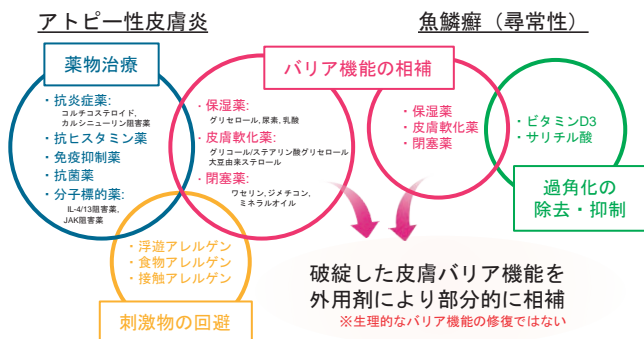
表皮組織に特異的に高発現する**新規リパーゼ様タンパク質SLIP(Skin-specific lipase protein)**の、遺伝子欠損マウスは、皮膚バリア機能の破綻を示し、異常な水分の蒸散により生後すぐに死亡します。同マウスの角質層では、脂質ラメラ構造が異常を示し、水および高分子の透過性も大きく亢進しています。また、**広範なサブクラス**のセラミド量が半減することが明らかになりました。

SLIP欠損による皮膚バリア機能の破綻



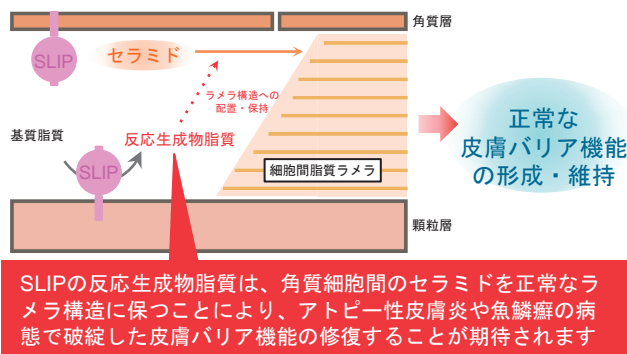
セラミドの異常が関連する皮膚疾患と既存治療

アトピー性皮膚炎や**魚鱗癬**などの皮膚疾患では、セラミドの異常を伴う皮膚バリア機能の破綻が見られます。既存の治療法では、皮膚バリア機能の異常を補うための保湿薬や閉塞薬を含んだ外用剤が広く用いられます。しかし、**セラミドの恒常性を回復して、生理的な皮膚バリア機能を修復するものは存在しません。**



SLIP の機能と臨床開発の可能性

SLIPは膜貫通型タンパク質であり、角質層を含む有棘層以降の細胞において活性ドメインを細胞外に提示することが示唆されています。本研究は、**角質細胞間のセラミドをラメラ構造に保つ機能が期待できるSLIPの反応生成物脂質分子を同定し、新たな皮膚バリア機能修復法の開発へと繋げることを目指しています。**



対象疾患： 皮膚バリア機能障害 (アトピー性皮膚炎、尋常性魚鱗癬など)

特許情報： 未出願

技術の特徴： 生理的な皮膚バリア機能を修復させるユニークな治療法

市場性： アトピー性皮膚炎の患者は人口の数%, 尋常性魚鱗癬の患者は250~300人に1人とされており、市場性は極めて広い

開発における課題： 反応生成物脂質分子種の同定の高コスト・疾患モデルでの非臨床POCの取得

希望する企業連携の内容： 共同研究-リポドミクス解析・疾患モデル

機能性ペプチド（SVペプチド）を用いた骨格筋機能再生治療法の確立

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院歯学研究科 顎顔面口腔外科学講座

教授 田中 晋

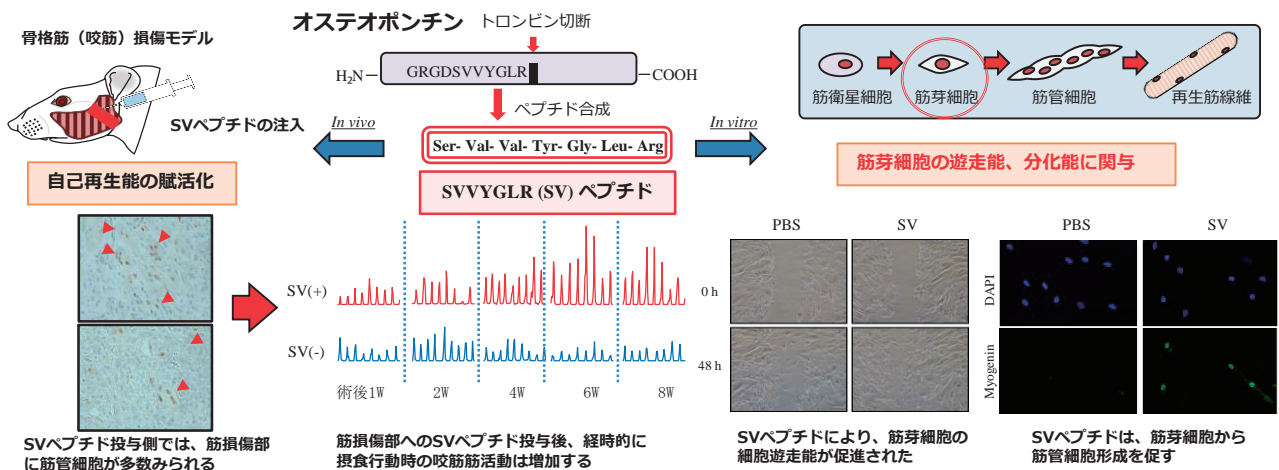
プロジェクト概要

骨格筋は、運動や軽微な損傷に対して速やかな修復・再生が行われるが、外傷、手術による筋組織の重篤な損傷や筋束の断裂、発育不全を有する先天性疾患においては、従来の治療、形成手術を行ったとしても十分な機能回復が得られないケースも少なくない。オステオポンチン由来のSVVYGLR (SV) ペプチドは、血管新生促進、III型コラーゲン分泌作用、間葉系幹細胞の活性上昇、線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化を誘導することで、心筋線維化をきたす疾病における心機能の改善をもたらすことが先行研究において明らかにされている。SVペプチドは他の増殖因子と比較して抗原性が低く、代謝が容易で高い安全性を有している。

本ペプチドが心筋と同じ横紋筋である骨格筋の損傷に際して、再生修復過程に如何なる作用を及ぼすかは未だ明らかとされていない。骨格筋損傷モデル、ヒト由来骨格筋前駆細胞を用いた予備研究において、SVペプチドは、骨格筋の再生修復過程を促進すること、筋活動量の増大を伴い機能回復の優位性が観察されること、損傷部の癒痕形成を抑制し、**筋芽細胞の分化誘導能を促進する作用を有する**ことが明らかとなっており、さらなる検証実験を行うことで、骨格筋損傷、癒痕線維化に伴い筋機能低下をきたした疾病に対する実効性の高い新規骨格筋機能再生療法（ペプチド製剤）の確立が期待される。

開発のロードマップ

	2025	2026	2027	2028	2029	2030
GMP治験薬の製造	効果検証 安全性試験 製造方法の検証・供試験体の規格検討					
非臨床試験	基礎研究（分子生物学、生理機能的検証） 動物実験 ADME試験 （薬物動態試験、薬理試験、毒性試験）					
Phase I			プロトコール作成、臨床試験・治験			
Phase II						
Phase III						
NDA						
承認申請						



対象疾患：手術、外傷や口唇裂・口蓋裂など顔面裂を含む先天異常による骨格筋運動機能不全をきたす疾病
 特許情報：発明の名称：骨格筋の損傷修復促進剤（特許第6912117号, US 11,077,167 B2）
 技術の特徴：本プロジェクトは、骨格筋損傷、癒痕線維化に伴い筋機能低下をきたした疾病に対する実効性の高い骨格筋機能再生療法（ペプチド製剤）の確立を目的とする

内在性NFκB阻害因子の活性部位を用いた副作用の少ない新規抗炎症薬の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院生命機能研究科

特任准教授 岡本 一起

プロジェクト概要

【Unmet Medical Needs】

1. 炎症抑制に免疫抑制剤やバイオ製剤等の新薬が次々と開発・実装されているが、それら新薬は重症・劇症例での寛解維持が難しく、ステロイド抗炎症薬(SAIDs)以外に有効な治療薬がない。
2. SAIDsはNFκB直接阻害により強力な抗炎症作用を持ち、重症・劇症例の寛解維持を可能にすることから、結果的に長期大量投与が行われるが、ホルモン作用に起因する重篤副作用と易感染性の出現が継続的な治療を困難にしている。また、ステロイド抵抗性の出現も解決が必要な問題である。
3. SAIDsと同じ作用機序(NFκB直接阻害作用)を持ち、安全性の高いNFκB阻害薬が求められている。

【技術の特徴】

- ① ヒト全組織に内在するNFκB直接阻害因子(図1)を発見し、その活性部位(6A)に細胞導入配列(CPP; 8R)を付加した抗炎症薬(6A-8R)を開発した。
- ② 6A-8RはNFκBを直接阻害するので、重症・劇症の長期寛解維持や治療に使用可能である。
- ③ 副作用が少なく安全性が高い(表1)ので、重篤副作用の問題を回避できる。
- ④ SAIDsとは異なる経路でNFκBを阻害するので、ステロイド抵抗性の克服が期待できる。
- ⑤ 臨床2教室との共同研究で、6A-8Rの疾患モデル動物での有効性を確認済み(表2)である。

【ペプチド薬(6A-8R)の特徴：低分子薬と同様に使いやすい薬になる】

- A) 1 g/mL濃度で生理的食塩水/TBS/PBS/蒸留水に易溶。この濃度で粘性は認められなかった。
- B) 水溶液は加熱(100°C, 5分)、酸性(約pH 2)及びアルカリ性(約pH 11)条件下でも変成・失活・分解しない。
- C) 軟膏基剤と混合しても変性や不活性化は起こらず、アトピー性皮膚炎のモデル動物で有効性を確認済。
- D) 抗原性は認められなかった(IEDB (Immune Epitope Database) Analysis Resourceにて確認済み)。
- E) 腸溶錠に包埋可能であり、小腸局所に送達ができることができ、経口薬としても使用可能。
- F) GMP規格にて製造が可能。

図1. 内在性のNFκB転写阻害因子MTI-II

- ヒト全組織に普遍的に発現
- 低分子量核内酸性タンパク質
- NFκBに結合して、転写活性を阻害 (NFκBの結合部位解析済⇒ファーマコフォアの決定)
- 作用中心は酸性アミノ酸領域(40A)
- 6アミノ酸配列(6A)に強い阻害活性(配列特異的) (ペプチド薬：6A+細胞導入配列⇒疾患モデル動物で有効性を確認済)

酸性アミノ酸領域(40A) 6A

表1. MTI抗炎症薬 動物POCまとめ

動物試験	投与経路	MTI抗炎症薬	投与量	比較対象
カラゲニン誘導脚浮腫	腹腔内投与	MTI-II + 細胞導入配列 (14.17 kDa)	0.4 μmol/injection	インドメタシン 1.1 μmol/injection
クロトン油誘導結膜炎	点眼	MTI-II + 細胞導入配列 (14.17 kDa)	14 nmol/drop	デキサメサゾン 13 nmol/drop
クロトン油誘導結膜炎	点眼	6A+細胞導入配列 6A-8R (1928 Da)	330 nmol/drop	デキサメサゾン 13 nmol/drop
ダニ抗原誘導アトピー性皮膚炎	塗布投与(軟膏と混合)	40A+細胞導入配列 40A-8R (5.88 kDa)	170 nmol/cm ²	ベタメタソン(140 nmol/cm ²)は重篤な皮膚萎縮を呈した。
コラーゲン誘導関節炎(リウマチ)	腹腔内投与(28日間連続)	40A+細胞導入配列 40A-8R (5.88 kDa)	0.6 μmol/injection	

ステロイド薬を持つ副作用を示さない 反復投与と毒性なし

1. 内臓に怒張・肥大や萎縮は認められない。
2. 消化管に出血・びらん・潰瘍は認められない。
3. 血液生化学検査はNC群と有意差なし→血糖値の上昇認めず。
4. 白血球数・分画はNC群と有意差なし→好中球遊走能の低下認めず。

表2. 動物試験で有効性確認済みの用途(6A-8R)

- 大阪大学医学部臨床教室(眼科・整形外科)との共同研究
1. 緑内障を伴わないぶどう膜炎治療薬(安全性試験済)
 2. 骨粗鬆症を誘発しないリウマチ治療薬
 3. 閉経後骨粗鬆症治療薬(JCIIInsight. 2023;8(22):e171962.)
- 他の臨床教室とのコネクションも可能です。

企業様へ：共同研究希望

共同で本ペプチド薬の非臨床・臨床試験から社会実装に向けた創薬をお願いできる企業様

対象疾患：変形性膝関節症、リウマチ、骨粗鬆症、ぶどう膜炎、その他のSAIDsの対象疾患。

特許情報：特許第6830651号, Patent No. US7,932,226 B2, 特許第4874798号。

技術の特徴：SAIDsと同じ作用機序(NFκB阻害)を持ち、かつ副作用が少なく安全性の高い抗炎症薬の開発は、これまで実現していません。内在性のNFκB阻害因子を利用した創薬で、これを実現しました。

市場性：現状のSAIDsに置き換わる市場性があります。SAIDsの副作用に苦しむ多くの患者さんを助けます。

希望する企業連携の内容：共同研究で、非臨床・臨床試験から社会実装に向けた創薬のご指導をお願い致します。

過硝酸を用いた新規殺菌装置の開発

プロジェクト
責任者

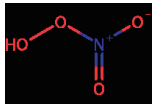
大阪大学大学院工学研究科 環境エネルギー工学専攻

准教授 北野 勝久

プロジェクト概要

過硝酸による殺菌

活性窒素種の1つであり過酸化化物であり反応性が高い



日本語名	過硝酸、ペルオキシ硝酸
英語名	Peroxynitric acid (PNA)
化学式	HNO_4 (HOONO_2)
CAS番号	26404-66-0

古くから存在は知られているが、不安定なため応用は皆無

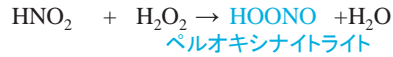
過硝酸を殺菌に利用する論文や特許は過去に無く世界初のオンリーワン技術[1]

特許
『殺菌方法、殺菌用製剤、および殺菌液の製造装置』
日本国特許第6,087,029号、米、英、独、伊、仏、西で登録済
【請求項1】 化学反応によって得られた過硝酸(HOONO_2)を含む液体を、pH4.8以下の酸性条件下で、殺菌対象に適用する、ことを特徴とする殺菌方法。

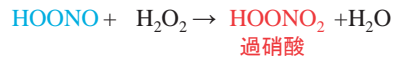
[1] S. Ikawa, A. Tani, Y. Nakashima, K. Kitano, Journal of Physics D: Applied Physics, 405401 (2016).

化学合成法

試薬を混ぜるだけで合成可能[2]



※低温&低pH条件は必須



[2] F. Raschig, Angewandte Chemie, 17, 1419 (1904).

用途(量や濃度)に応じた合成装置を提供可能

過硝酸連続合成装置

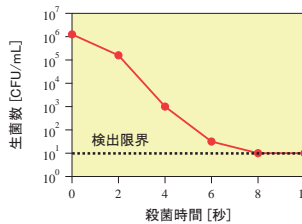
低温下で薬液を混合するだけで装置コストは低



※1Mの過硝酸を合成可

芽胞液の短時間殺菌

生菌数の変化(過硝酸6.5mMで35°C)



実験手順

- 1 枯草菌の芽胞液と過硝酸を混合
- 2 (殺菌処理)
- 3 培地を混合し殺菌活性を消去
- 4 コロニーカウント法により生菌数評価

D値(菌数を1桁低下させる時間)が1.1秒と世界最高レベル

過硝酸の濃度

殺菌剤は為害性が出るよりも低い濃度で利用する必要がある。過酸化水素3%はオキシドールとして消毒剤に用いられるが、10%オーダーになると化学熱傷を起こし、90%オーダーでは爆発の危険性がある。

	過硝酸濃度	H_2O_2 相当濃度
化学合成原液	1,000 mM	10,000 %
医療機器滅菌	~10 mM	100 %
生体消毒	~2 mM	20 %
芽胞菌の殺菌実験	~1 mM	10 %
大腸菌液の殺菌実験	~0.02 mM	0.2 %

殺菌剤は殺菌力と毒性の比が重要

動物を用いた安全性試験

	急性経口毒性試験	皮膚刺激性試験
実験動物種	ラット	ウサギ
準拠ガイドライン	OECD TG420	OECD TG404
実験写真		

100mMの過硝酸(1,000%相当の H_2O_2)で問題無く、滅菌レベルの殺菌力を生体へ適用可

素材適合性試験

様々な素材で耐久試験
殺菌、洗浄、乾燥工程を~1000回

SUS、Oリング、医療機器部品等へのダメージ無

排水基準

分解生成物は硝酸性窒素だが、相対的に低濃度

機器滅菌の濃度だと排水基準値以下で問題無

他殺菌剤との比較

枯草菌の芽胞液に対するCT値(濃度×接触時間)

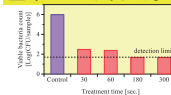
	過硝酸溶液 1M HOONO_2	オキシドール 3% H_2O_2	アンチホルミン 6% NaClO	過酢酸溶液 6% $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$
殺菌力	3300	1	9.6	400
コスト [円/L]	1100	1200	28000	27000
コスト [円/L/殺菌力]	0.33	1200	2900	68

過酢酸等と異なり過硝酸溶液は無臭 ※原価に電気代やpHバッファー代等が入っていないが、大量使用時はさらにコスト低減可

桁違いに高い殺菌力(過酸化水素10,000%相当)ならび低コストを実現可能
次亜塩素酸に比べ夾雑物耐性は約40倍であり、実使用においても有効な殺菌力

皮膚汚染モデル(ブタ皮)の消毒

栄養細胞(黄色ブドウ球菌)の無菌化は簡単のため、芽胞(枯草菌)を塗布したブタ皮に対して過硝酸溶液をスプレー噴射



消毒剤有効性の評価基準は ~2LogR

動物実験で安全性が確認された濃度の消毒薬で、皮膚汚染モデルにおける芽胞の無菌化に成功したのは世界初

世界初の殺菌剤である過硝酸は、安全性と殺菌力の比に優れ、生体消毒から医療機器滅菌まで様々な応用が考えられます。基本特許は国内外で権利化済みです。現在、複数の企業が参画する過硝酸応用研究開発コンソーシアム (<http://www.ppl.eng.osaka-u.ac.jp/pna/>) を構築しており、新規参画企業を募集中です。

体液中キラルアミノ酸による尿路性器癌鑑別を目的とした新規診断法の確立

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座 (泌尿器科学)

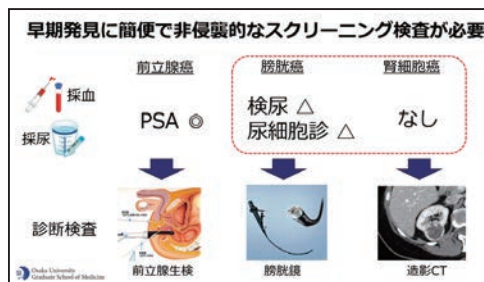
講師 河嶋 厚成

プロジェクト概要

●尿路上皮癌を含む尿路性器癌患者の鑑別診断の重要性

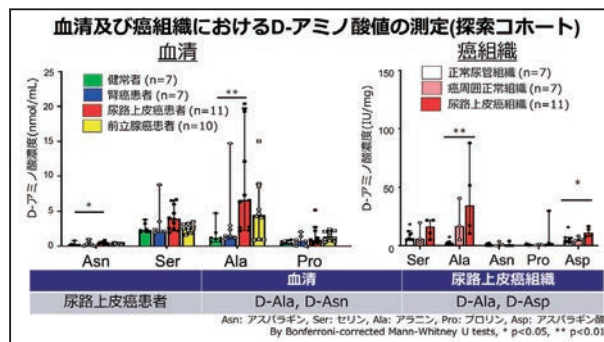
近年、高齢者社会により増加傾向にある尿路性器癌（前立腺癌・尿路上皮癌・腎細胞癌）患者さんの予後改善のために、早期発見・早期治療が重要なカギとなります。

しかし、尿路上皮癌や腎細胞癌では、前立腺癌での特異的腫瘍マーカーであるPSAのような簡便で、診断能の高い血液診断マーカーは現存せず、その開発が重要です。我々は、これまでにL-アミノ酸の鏡像体であり、ヒト生体内では生理活性を有しないと考えられてきたD-アミノ酸が、尿路性器癌の新規診断マーカーとなりうるか検討を行ってきました。



【癌組織・血液に共通して高発現するD-アミノ酸】

探索コホートとして、健常者、尿路上皮癌患者、腎細胞癌患者、前立腺癌患者からの癌組織、血清内D-アミノ酸濃度を比較検討したところ、右図に示すように尿路上皮癌患者の血清ではD-アラニン、D-アスパラギンが、癌組織内では、D-アラニン、D-アスパラギン酸がそれぞれ高発現していることを見出しました。癌組織内で高発現するD-アラニンならびにD-アスパラギン酸は癌細胞株に対して増殖能、浸潤能、遊走能を上昇させ、癌細胞に対してプラスの働きを有することが示されました。



【腫瘍診断薬としてのD-アミノ酸の可能性】

次に、血液内に高発現するD-アラニン、D-アスパラギンを用いて、尿路上皮癌の血液診断薬としての可能性を評価しました。その結果独立した計357サンプルからなる3コホートにおいて共通して高い診断能を示すことができました（左図）。また尿とのサンプル間比較や腎細胞癌との鑑別診断が可能となるかの検討も行った上で、血液D-アミノ酸を用いた尿路性器癌鑑別診断薬の開発に成功し、特許出願するに至り、臨床応用に取り組んでいます。

	探索コホート (n=35)	評価コホート1 (n=254)	評価コホート2 (n=69)
尿路上皮癌患者数	n=11	n=92	n=21
対照患者数	健常者 n=7 腎細胞癌 n=7 前立腺癌 n=10	健常者 n=60 腎細胞癌 n=98 腎良性腫瘍 n=4	健常者 n=16 腎細胞癌 n=32
尿路上皮癌診断能 (AUC)	0.784	0.851	0.853
尿路上皮癌診断			
感度	90.9%	78.4%	89.5%
特異度	66.7%	79.3%	68.0%
Youden's index	0.5758	0.5774	0.5747
自然尿細胞診			
感度	データなし	データなし	50%
特異度	データなし	データなし	100%

対象疾患：尿路上皮癌、腎細胞癌
 特許情報：特願2023-036041
 技術の特徴：現存しない血液を用いた尿路性器癌鑑別診断薬
 市場性、開発における課題：多施設共同研究による市場開発
 希望する企業連携の内容：ライセンスアウト

骨加工用ロボットアームの開発

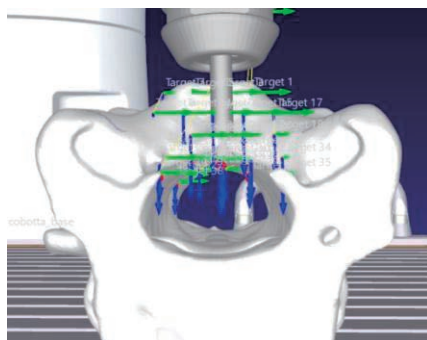
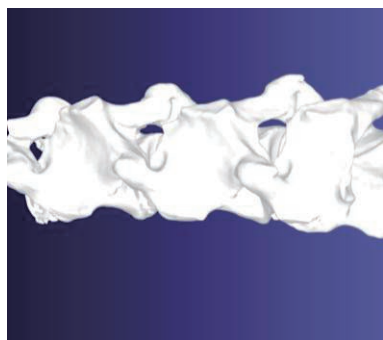
プロジェクト
責任者

大阪大学医学系研究科 器官制御外科学整形外科

講師 藤森 孝人

プロジェクト概要

骨の穴あけ、掘削、切除などは、基本的な手技であるが、手ぶれなどにより周りの組織（神経や血管）を損傷することがある。近年、ロボット技術が、従来の手作業よりメリットがあると認識され始めた。ロボット手術の世界的な普及と保険適応の拡大に伴い、手術支援ロボットの需要は今後も増加が見込まれる。



CT画像からCADを作成

シミュレーションソフトによる掘削シミュレーション

実機の動作ナビゲーション等、様々なデータを収集し制御

本研究では、産業ロボットをベースとして、骨の加工を自動化するAI制御ロボットを開発している。

【効果効能】 安全かつ迅速な骨切除の実現、および手技の標準化

【原理】 NDI Lyraトラッキングシステム、力覚センサーやモーター電圧値などの時系列データをAIが解析し、骨の切削状況をリアルタイムに推論。ROS2 (RoboToolOperatingSystem2) で制御されたロボットアームをフィードバック制御する。

対象疾患：腰部脊柱管狭窄症 頸髄症 変形性関節症 四肢骨折

特許情報：国内出願済み

技術の特徴：多種のセンサー情報をAIで統合処理

希望する企業連携の内容：第一種製造販売業取得企業との連携

低侵襲・精密医療の実現に資するラマン分光学的生体組織検知法の創出

プロジェクト
責任者

大阪大学先導的学際研究機構 フォトニクス生命工学研究部門

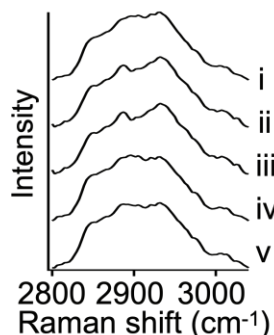
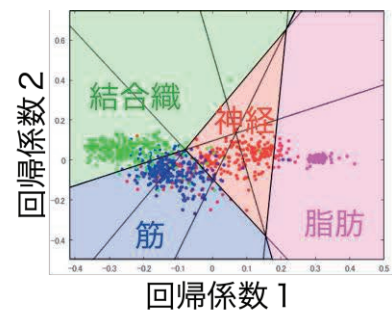
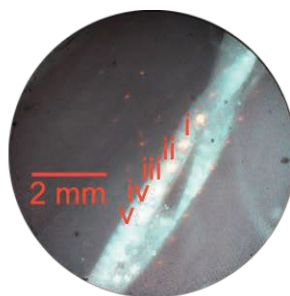
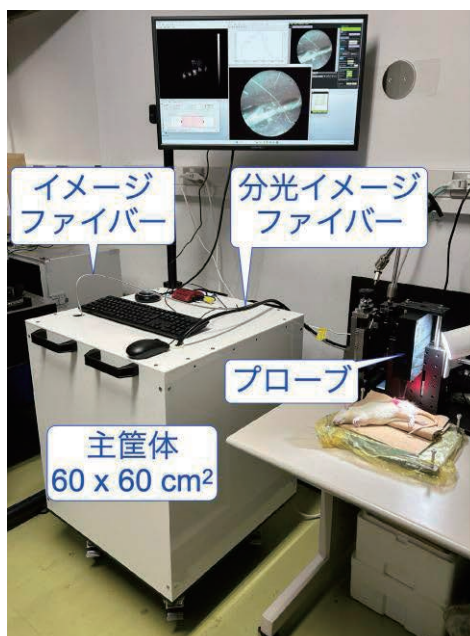
准教授 熊本 康昭

プロジェクト概要

ラマン分光法は、細胞や組織にレーザー光を照射し発生するラマン散乱光を測定・解析するだけで、対象を前処理することなく状態や種類により鑑別できる。しかし、ラマン散乱光は微弱であり、空間解析では長い時間を要するため、医療分野への応用は進んでいない。本研究では生体組織を迅速にラマンマッピングできる分光分析法を開発する。開発手法は、従来のラマンマッピング分光分析法とは違い、検査対象となる全領域を一括で測定する。光は検査対象となる領域にのみ照射するため、非検査対象領域への不要な光照射に伴う光毒性や測定精度の低下を回避する。

開発手法を発展させ、手術中に発生しうる重要組織の損傷や病変組織の取り残しの回避、手術時間の短縮を可能にする医療機器の実現を目指す。これにより、患者の術後QOLの向上、医師の精神的・身体的負担軽減などの医療課題解決に貢献する。まずは、目視による判別が難しい末梢神経の術中検知を目指し、生きたラットやイヌ、およびヒト臨床検体などを対象とし、神経検知性能の評価を実施している。

現在の開発段階は基礎研究～非臨床試験段階にあり、特許はラマンマッピングの方法及び装置に関するものと、可搬プローブ化に関するものをそれぞれ2022年1月国内（2024年7月米欧移行）と、2023年7月国内（2024年6月PCT）に出願済である。



		判別	
		神経	非神経
解剖	神経	48	4
	非神経	7	155

図.開発機器（左）を用いた末梢神経多点同時ラマン分光計測（中）による神経/非神経の判別（右）

治療機序に基づき最適化した効率的な脳梗塞治療用幹細胞分離システムの研究開発

プロジェクト
責任者

神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 脳循環代謝研究部

部長 田口 明彦

プロジェクト概要

本研究は、「全自動の幹細胞分離機器とディスプレイ分離キット」を開発し、「脳梗塞に対する造血幹細胞移植治療による経済的な再生医療の世界普及」を目指します。

造血幹細胞を含む単核球画分は脳梗塞に対して効果的であることが示されていますが、これまでは治療機序が不明で、細胞調製における必須プロトコルは曖昧でした。我々は、治療メカニズムや効果阻害物を明らかにしたことで、治療効果が高く、コストが安価な細胞分離システムの開発着手が可能となりました。

明らかになった治療メカニズムと効果阻害物

治療メカニズム

- ✓ シンプルな細胞間相互作用
- ✓ 細胞培養や複雑な分離工程が不要

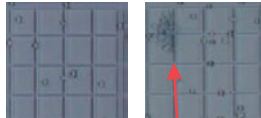


Kikuchi-Taura et al, stroke 2020.

効果阻害物

脳梗塞患者に投与した幹細胞の比較

奏効患者 非奏効患者



既存機器では除去不可

凝血塊由来変性細胞群

Okinaka et al, stroke 2019.

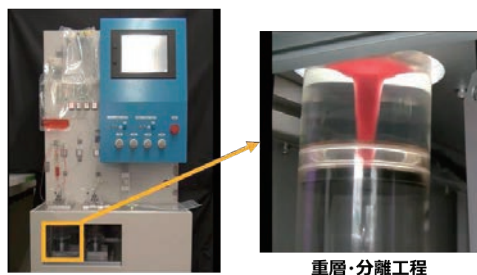
細胞調製の現状

CPC内で
手作業分離

- ✓ 高コスト
- ✓ 要熟練者



システム開発進捗状況



重層・分離工程

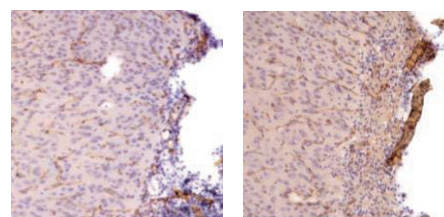
細胞分離作業の全工程（重層～洗浄）が自動制御可能な前臨床評価機とディスプレイ回路キットが完成

Saino et al, Tissue Eng Part C Methods 2025

システムによる分離細胞の効果

脳梗塞周辺部位の血管内皮細胞の再生

マウス脳梗塞モデル
脳組織染色
(CD31 = 血管内皮細胞)



コントロール

分離細胞移植

研究を進める中で、本システムは脳梗塞治療だけではなく造血幹細胞移植を行う再生医療の全ての分野において使用できる可能性を見出しています。多くの疾患治療に使用できるシステムとして、広く世界に普及したいと思っています。

共同企業：(株)ジェイテックコーポレーション

技術の特徴：脳梗塞だけでなく、認知症などの造血幹細胞移植治療が対象とする様々な疾患への使用が可能。

特許情報：特願2024-117408、PCT/JP2025/025125

コメント：医療機器メーカー、又は、再生医療の産業化を目指す企業との連携を希望している。

様々な疾患を対象とした造血幹細胞移植による臨床研究の共同研究を考えている。

歯の自己修復能を誘導するペプチドを応用した歯科用覆髄材の開発

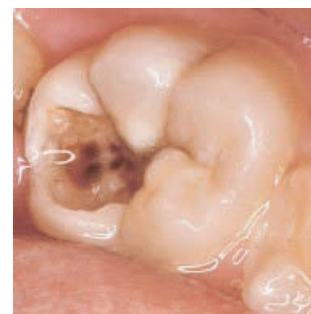
プロジェクト
責任者

大阪大学歯学部附属病院 保存科

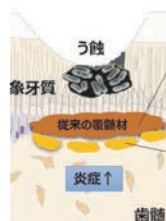
講師 高橋 雄介

プロジェクト概要

う蝕（むし歯）は現在でも世界中で蔓延している感染症であり、進行すると歯髄を除去する治療が行われることが多い。歯髄を喪失すると歯の寿命は短くなるため、歯髄保存を目指し覆髄材が用いられるが、現在の臨床における覆髄の成功率は60%程度で、その原因は現在用いられている覆髄材が生体の創傷治癒機転に基づくものではなく、硬組織形成に必要なカルシウム徐放を主目的とした材料であることに起因する。われわれはこれまで歯髄創傷治癒メカニズムの解明を目指した研究を展開し、歯髄の自己修復を促進するタンパク質の同定に成功した。本プロジェクトでは、同定されたタンパク質の中から機能配列を含むペプチド構造を決定し、歯の自己修復を促進するペプチドを用いた覆髄材を開発し、覆髄法の成功率向上を目指すものである。

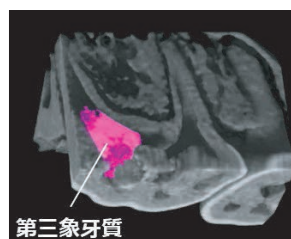


4千万人の国民が要治療う蝕を有している

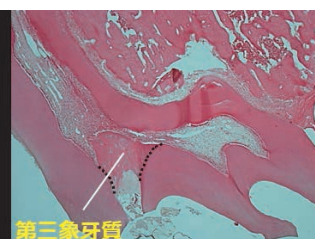


現在使用される覆髄材（CaOH, MTA等）
：Ca, Pなどの供給源としての材料

- ・炎症を惹起することで治癒を期待
- ・直接覆髄成功率は60%程度
- ・菲薄で欠損の多い第三象牙質形成



第三象牙質



第三象牙質

現在用いられる覆髄材では限界がある

現在使用されている覆髄材は、硬組織誘導を主目的とした無機物（Ca, Pなど）で構成され、成功率には限界がある（左上図）が、われわれが発見した歯髄の自己修復を促進するProtein S100A7を用いると、大量に良質な硬組織形成が認められ（右上図）、そのタンパク質由来の機能ペプチドを用いることで、覆髄の成功率の向上はもとより、安全性が高く、安価な生物学的作用を発揮する覆髄材の開発につながると考えられる（右図）。現在、すでに機能ペプチドの同定に成功し、製品化に向けて最適化を実施中である。

Protein S100A7を用いて覆髄後、良質な第三象牙質が形成（左：μCT像、右：HE染色像）



機能ペプチド覆髄材
：歯髄の創傷治癒を促進する機能

- ・歯髄独自の創傷治癒過程に着眼
- ・歯髄の修復を促進する物質の応用
- ・厚く、無欠損の第三象牙質を誘導
- ・覆髄成功率の上昇へ

歯髄創傷治癒機転に基づいたペプチド覆髄材を用いることで、成功率の大幅な上昇が可能に

う蝕（むし歯）治療における、歯髄の創傷治癒を促進するペプチドを用いた覆髄材の開発を目的とする。ペプチドに関する基本特許は出願済み、ペプチドの構造の最適化に向けて検証実験中。これまでに歯髄への生物学的作用を持つ覆髄材は存在せず、日本のみならず欧米において特にニーズが高いと考えられる。まずは企業と共同研究というスタイルで連携を開始し、上市の目途が立てば安全性試験などの実施、治験などに展開予定。

自己組織化するハイブリッドシートを用いた弁付き心外導管の開発

プロジェクト
責任者

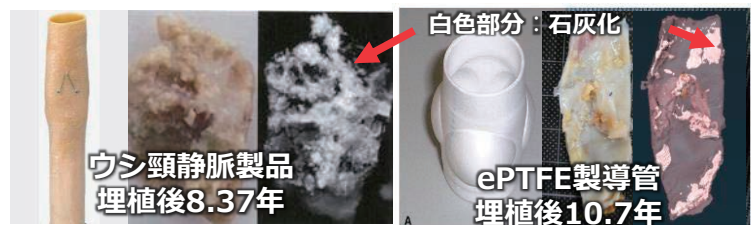
大阪医科薬科大学 医学部 外科学講座 胸部外科学

教授 根本 慎太郎

プロジェクト概要

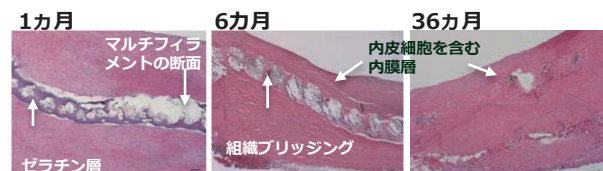
1. 目的・背景

小児先天性心疾患において右心室と肺動脈の連続性を再建するために用いられる“弁付き心外導管”の既製品は、石灰化を代表とする材料劣化と偽性内膜の過剰増生による弁機能不全や導管狭窄が起るため、術後5～7年で約半数が再手術による交換が必要との課題が残存する。これは患者とその家族にとって大きな身体的、経済的負担をもたらす。これら課題の解決によって再手術リスクの低減を目的に、本開発研究では長期に渡り機能を維持する弁付き心外導管を独自の自己組織化技術を応用して開発する。



2. 既存製品に対する優位性

先行研究として、製造販売承認の取得実績を持つ心臓・血管修復パッチであるシンフォリウム®を応用する。生分解性部分が耐劣化性に優れる自己組織に置換される特徴を有する。非分解性部分は強度保持に寄与する。このパッチ材を弁尖および外筒（導管）へ適合する技術改良を加えることで既製品の課題を解決する新たなコンセプトによる製品が期待できる。



動物大動脈埋植後のシンフォリウム®
自己組織化の経時的組織観察

直近達成目標とプロジェクトの課題

1. 直近達成目標

実験評価系として*in vitro*試験（耐久試験等）および*in vivo*試験（埋植試験）が先行するAMED/ACT-MS研究で確立された一方、課題となった弁尖部コーティングと導管の物性の最適化について、AMED/医工連携イノベーション推進事業を活用した技術的解決を実施中である。2年以内に製品仕様確立を目標とし、最終的にはRS戦略相談（対面助言）を通じてGLP準拠非臨床試験パッケージを確定することである。



開発候補品

2. 克服すべき課題

弁尖コーティングの最適化、導管補強付与、非臨床パッケージの確定

対象疾患：先天性心疾患；ファロー四徴症、両大血管右室起始症、完全大血管転位症（Ⅲ型）、修正大血管転位症、総動脈幹遺残症等の弁付き導管を使用する心臓手術症例

特許情報：WO2017/122795（移行国10カ国、国内特許6310167）、特許6537656

提携企業：帝人株式会社、福井経編興業株式会社

細胞診標本の光スペクトルのAI解析による癌診断技術の開発

プロジェクト
責任者

奈良先端科学技術大学院大学 メディルクス研究センター

教授 細川 陽一郎

プロジェクト概要

悪性腫瘍の診断方法のひとつに、疑いのある患者の組織切片を光学顕微鏡下で観察する病理診断があり、病理診断は医療現場で極めて重要な役割を担っています。しかし、光学顕微鏡による病理診断では、腫瘍細胞と正常（非腫瘍）細胞の区別が難しい場合が多々あり、熟練した病理医でも正常細胞と区別がつかない場合があります。近年、これらの問題を解決すべく、病理標本の光学顕微鏡観察像の機械学習に基づくAI（Artificial Intelligence）解析が注目されています。

腫瘍細胞と正常（非腫瘍）細胞の差異は、光学顕微鏡で観察されるマイクロメートルサイズの細胞や細胞内小器官の形態のみでなく、マイクロメートル以下のサイズ（ナノサイズ）の細胞骨格や細胞内小器官内の微細構造の乱れやタンパク質の変性などにも現れます。光学顕微鏡像に加え、光散乱スペクトルにより、これらのナノサイズの情報を検出し、解析できれば、病理標本の診断精度を向上させられると考えられます。しかし、光散乱スペクトルは細胞内微細構造との因果関係が高すぎるが故、膨大な情報が混ざりあって特徴のないスペクトルになることが知られており、その解析は半ば諦められていました。

我々は、細胞診標本の腫瘍細胞と正常細胞に可視光を照射し、分光器により光散乱スペクトルを得ました。得られた腫瘍細胞と正常細胞のスペクトル形状は極めて類似しており（図1）、単純な両者の比較でその違いは分かりません。そこで得られたスペクトルにAI解析の基礎である主成分解析を適用し、数値に含まれる情報量の大きさよりスペクトルの特徴量を抽出したところ、その特徴量が腫瘍細胞と正常細胞で異なることを発見しました（図2）。この特徴量を機械学習データとし、細胞の判別をテストし、95%以上の精度で腫瘍細胞を判別できる可能性が示されました。

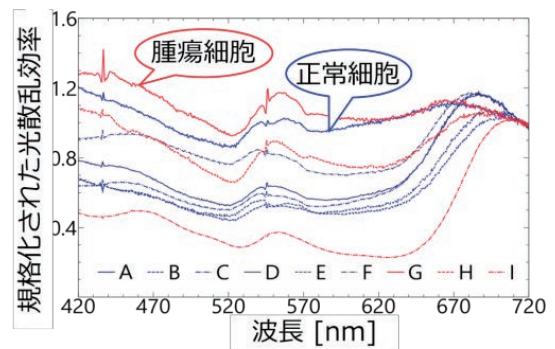


図1 腫瘍細胞と正常細胞の光散乱スペクトル

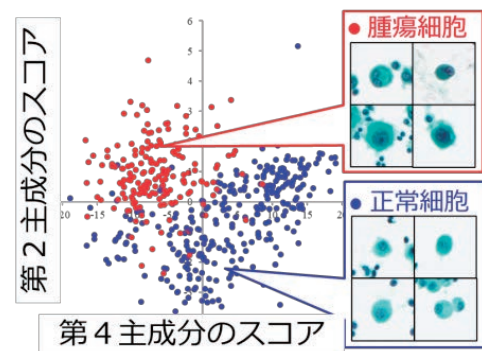


図2 主成分解析により抽出された特徴量の分散図。赤丸と青丸のそれぞれのプロットは、腫瘍細胞と正常細胞のスペクトルから抽出された主成分スコア

対象疾患：がん

特許情報：PTC/JP2024/027247（特願2023-125651）

技術の特徴：光学顕微鏡では判別が難しい細胞の違いを光散乱スペクトルにより見分けられる。

市場性、開発における課題：まずは癌細胞の病理診断の補助として有効な手段である。十分な学習データを蓄積し、高精度な教師データを作成することが課題であり、それが達成されれば病理診断を自動化できる。

ワイヤレス植込み型ブレインマシンインターフェースによる運動・意思伝達再建

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 脳機能診断再建学共同研究講座

特任教授 平田 雅之

プロジェクト概要



ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) とは脳信号から運動や意思疎通の内容を読み取り、ロボットアームや意思伝達装置をコントロールする技術で、身体障害者の障害された機能を代替する技術として期待されています。本シーズでは、私共が研究開発してきた、脳の表面においた電極から計測する正確な脳波（頭蓋内脳波）を用いたワイヤレス植込み型BMI装置の治験を行い、企業へ導出することを目指します。

これまでに有線装置の臨床研究を行い、重症ALS患者に対してリアルタイムロボット制御に成功するとともに、ワイヤレス体内埋込装置を開発し、非臨床試験を完了しました。令和7年度にはワイヤレス植込み装置を用いた検証治験を開始する計画です。



これまで、日本光電工業株式会社、株式会社村田製作所と共同研究にて開発を進め、本装置の製造販売を目指すベンチャー会社株式会社JiMEDを設立し、技術移転・企業化を進めています。

対象疾患：筋萎縮性側索硬化症、筋ジストロフィー、脊髄損傷等

特許情報：取得5件、公開1件、出願7件 PCT2件、米国4件、欧州2件、国内5件

技術の特徴：参入障壁の高い革新的体内植込み医療機器を国産で実用化し、高い付加価値と持続性のある収益性を確保する

ヒト胃上皮組織幹細胞オルガノイド増殖培養技術

プロジェクト
責任者

奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科

教授 栗崎 晃、助教 高田 仁実

プロジェクト概要

胃癌で胃を全摘出すると、胃の内分泌機能の低下や内因子の減少による巨赤芽球性貧血、消化吸収障害や体重減少などが起こり、多くの患者が胃切除症候群を発症する。胃切除術後には、食物を一時的に貯えるため、小腸の一部を利用して胃の再建が行われるが、胃の機能を再建する方法は開発されていない。

我々はこれまでに世界で初めてマウスES細胞から機能的な胃袋を作製することに成功し¹、マウス胃上皮幹細胞を増殖させる方法を開発して²特許申請しており³、これを応用して、胃再建のための様々な胃の機能性細胞への分化能を持つヒト胃上皮幹細胞増殖方法を開発中である。

1. Nat Cell Biol. 2015, 17(8):984-993. 2. Nat Commun. 2023, 14(1):3750. 3. 特願2023-99622

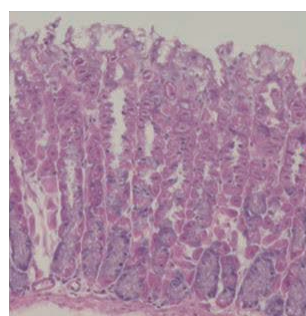


図1. 正常胃上皮組織

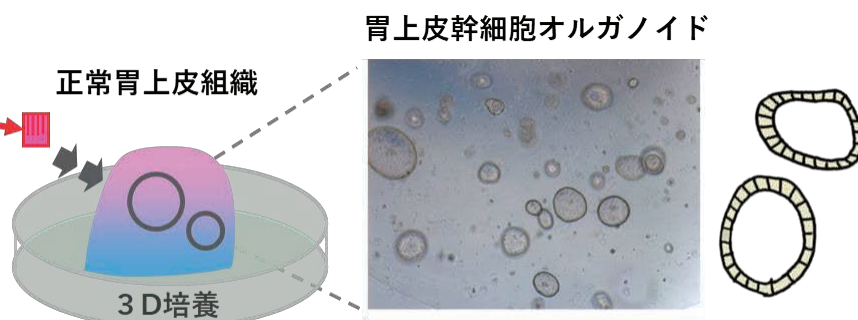
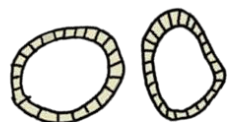
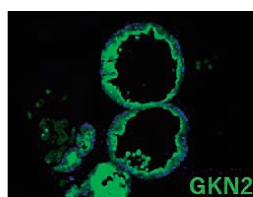
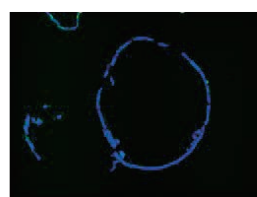


図2. 増殖中の胃上皮幹細胞オルガノイド



分化
7日



胃幹細胞オルガノイド

胃粘膜細胞

図3. 胃幹細胞オルガノイドから胃粘膜細胞を作製

開発中の技術

- ・ヒト胃上皮幹細胞を増殖方法
- ・ヒトの胃の機能性細胞分化培地
胃酸分泌細胞
消化酵素分泌細胞
胃粘液分泌細胞

対象疾患：胃癌

特許情報：特願2023-99622

技術の特徴：胃の様々な機能性細胞に分化できる胃上皮幹細胞オルガノイドの増殖技術、増殖培地、分化培地。

市場性、開発における課題：日本では毎年1万人以上が胃全摘出手術を受ける。効率的な拡大培養技術の開発が必要。

希望する企業連携の内容：共同研究開発の後に、ライセンスアウトを希望。

細胞の簡易大量製造を可能にする新規培養容器の開発

プロジェクト
責任者

秋田大学大学院理工学研究科 物質科学専攻応用化学コース

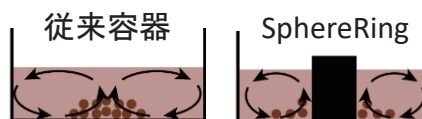
准教授 堀口 一樹

プロジェクト概要

○本プロジェクトのコンセプト

細胞や細胞生成物を用いた治療において、効果が得られる細胞数を得る手段の開発が求められている。

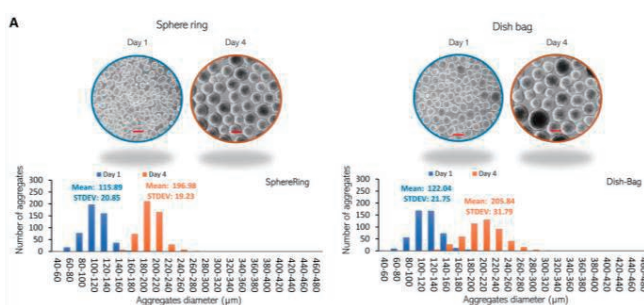
本プロジェクトでは、研究室での基礎研究で幅広く用いられる旋回震盪培養において、細胞懸濁液を均一かつ低剪断応力な攪拌を可能にする新型閉鎖系培養容器の開発を行っている。従来の容器では容器底部の中心部に向かう流れに乗り、細胞が一部に集中してしまう問題があったが、本容器では中心部を排除することにより、分散性を向上させることに成功した。



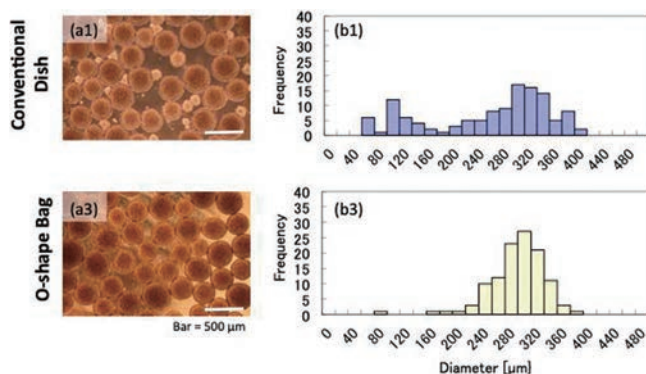
○本プロジェクトの応用・実施状況

本製品の開発において、凝集性を持つヒト胎児腎細胞株HEK293や再生医療への応用が期待されるヒトiPS細胞の浮遊培養において、従来の培養容器よりも均一な粒径を持つ凝集体を得られた。さらに、間葉系幹細胞・脂肪幹細胞の浮遊培養においても検討を進めており、脂肪幹細胞においては論文化され、今後変形性膝関節症に対する治療法・細胞調製法として確立を目指し、スケールアップ、SOP設計を行っている。

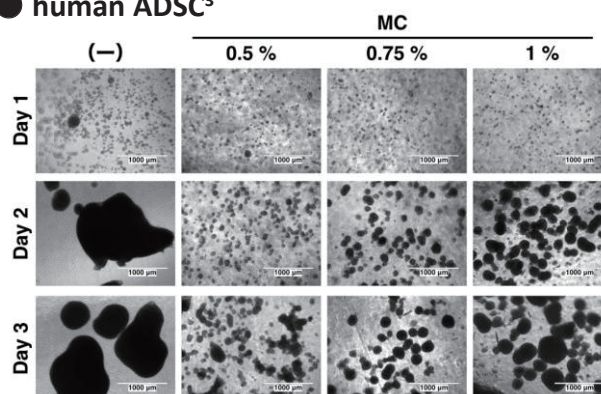
● human iPS cells²



● HEK293 cells¹



● human ADSC³



参考文献 1 : Ikki Horiguchi, Ikumi Suzuki, Takashi Morimura, Yasuyuki Sakai, *J Vis Exp*, e57922, 2019.

参考文献 2 : Fuad Gandhi Torizal, Seong Min Kim, et. al., *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, 2022, 16(3), 254-266.

参考文献 3 : Takuya Sakamoto, Hiroto Koma, Ayane Kuwano, et. al., *Biochem. Eng. J.*, 2026, 225, 109929

特許情報 : 特許第6814380号、細胞スフェロイドの製造方法

技術の特徴 : 安価な初期投資で簡易に実施可能な閉鎖系細胞製造システム、構造的に安定で輸送にも優位
市場性、開発における課題 : 大スケール化とそれに伴うSOP設計ならびに自動化システムの構築

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

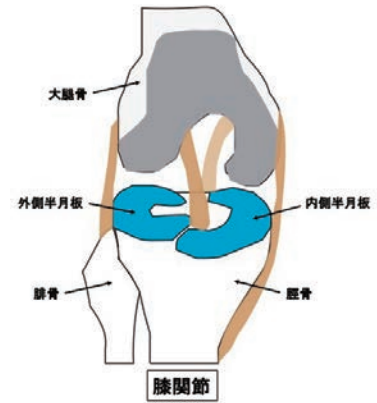
プロジェクト
責任者

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

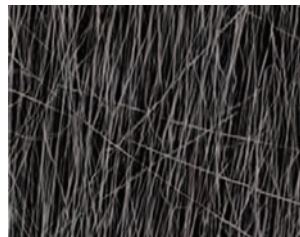
83105件（うち83.4%が切除術）

文献：Kawata M, PLoS One 2018.

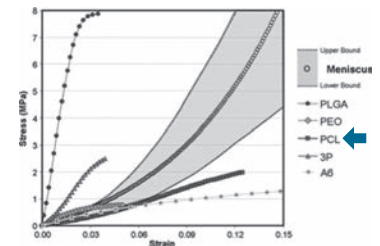
●変形性膝関節症

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



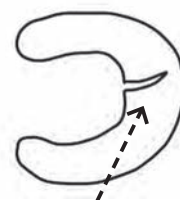
半月板と同等の伸長強度

参考文献

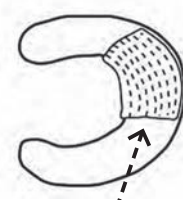
Mauck R, Tissue Eng Part B 2009.

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

ヒトiPS細胞由来代謝異常性肝疾患治療製剤の創出を目指した研究

プロジェクト
責任者

関西医科大学医学部 iPS幹細胞再生医学講座

講師 白水 泰昌

プロジェクト概要

尿素サイクル異常症は、体内で作られたアンモニアを肝臓に取り込んで尿素を生成する過程で、肝細胞が本来有する分解酵素が生まれつき存在しないために、有毒なアンモニアの代謝ができずに高アンモニア血症を呈する疾患群である。重症例では短期予後が不良である一方、非重症例であっても不可逆的な神経障害をきたす可能性があり、日本では8000～44000人に1人の頻度で発症する(Morioka D et al, Liver Transpl 2005; 11: 1332)。

日本においては生体肝臓移植が唯一の根治療法であるが、腹腔内容積の小さい小児、中でも体重6 Kg未満の乳児にとっては、速やかな治療の介入が困難な難度の高い治療法である(Shirouzu Y et al, Liver Transpl 2006; 12: 1224)。

一方ドナー肝臓由来の肝細胞、あるいはヒトembryonic stem cell (ESC) や induced pluripotent stem cell (iPSC)由来肝細胞を用いた細胞移植治療は、門脈カニューレーションにより実施可能な低侵襲治療である(図1)。新生児に対しても臍帯静脈を介して安全に施行でき、移植後の肝代謝異常の改善に寄与することも証明されている。一方、移植細胞が長期的に機能することは難しいことから、肝臓移植が可能になるまでの一時的機能補助を目的とした治療としての位置づけにとどまり、肝内に存在する組織幹細胞の重要性が示唆されている(Iansante V et al, Pediatr Res 2018; 83: 232)。

我々は、ヒトiPSC由来肝細胞から長期継代可能なiPSC由来肝幹細胞様細胞の作成に成功した(図1-3)。この細胞は肝前駆細胞として増殖する傍ら、培地組成を変更することで成熟肝細胞へと分化する(図4)。あらかじめ細胞を凍結保存し製品化することで、緊急性の高い代謝異常性肝疾患患者に対しても速やかな供給が可能であることから、新規の細胞治療製剤になりうると考え、現在実験的Proof Of Conceptの取得を目指し移植実験の準備中である。

図1 既存の治療法との比較

	肝臓移植	ドナー肝由来肝細胞移植	ヒトiPSC由来増殖性肝前駆細胞(肝幹細胞様細胞)移植
ドナー問題	必須	必須(一般に細胞の質不良)	なし
凍結保存	不可	可能	可能?
移植臓器(細胞)中の幹細胞	+	±	+
治療侵襲	大	小	小
治療成績	長期生存良好	短期間補助的に機能するが長期生存は困難	長期的に機能?
技術的難易度と治療侵襲	高(大)→生後早期の介入困難	低(小)→出産直後から介入可能	

図2 iPS細胞由来肝幹細胞様細胞の増殖曲線

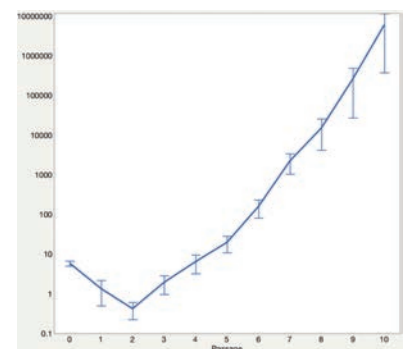


図3 細胞染色による長期継代後(146日目)の肝細胞特異的蛋白発現の確認

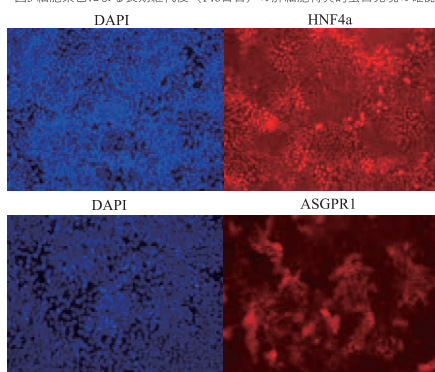
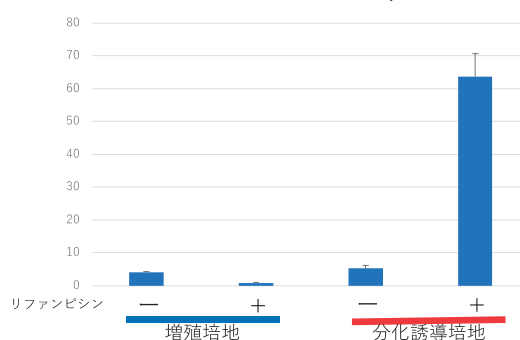


図4 長期継代後のCYP3A4 mRNA expression



iPSC由来肝幹細胞様細胞は、増殖培地ではなく、分化誘導培地におくことで、48時間Rifampicin treatment後にCYP3A4 mRNAの発現が誘導された。

対象疾患: 先天性代謝異常性肝疾患

特許情報: なし

技術の特徴: 血清や精製過程を必要とせずに長期にわたり継代培養可能なヒトiPSC由来肝前駆細胞
市場性、開発における課題: 対象疾患が少なく将来的な臨床POC取得の難しさ

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

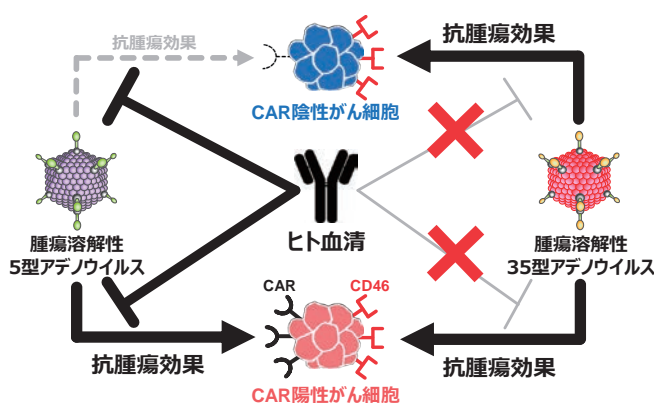
〈研究の概要〉

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。

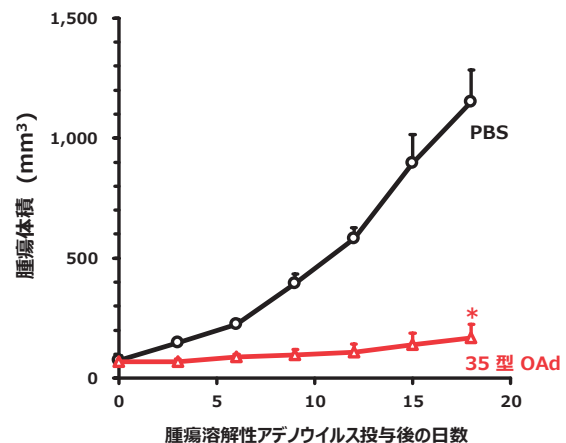
そこで我々は、B群に属する35型アデノウイルスを基本骨格とした新しい腫瘍溶解性アデノウイルスを開発しました。35型アデノウイルスに対する抗体を保有している人の割合は約20%以下と低いことから、抗体によって治療効果が減弱する可能性は低く、さらには腫瘍溶解性5型アデノウイルスでは困難であった静脈内投与による治療が可能になると期待されます。さらに35型アデノウイルスの感染受容体であるCD46は、ほぼ全ての細胞で発現しており、特に悪性度の高いがん細胞で高発現していることが知られています。したがって、腫瘍溶解性35型アデノウイルスは、悪性度の高いがん細胞を含む広範ながん種に対し効率よく感染し、高い治療効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

〈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。

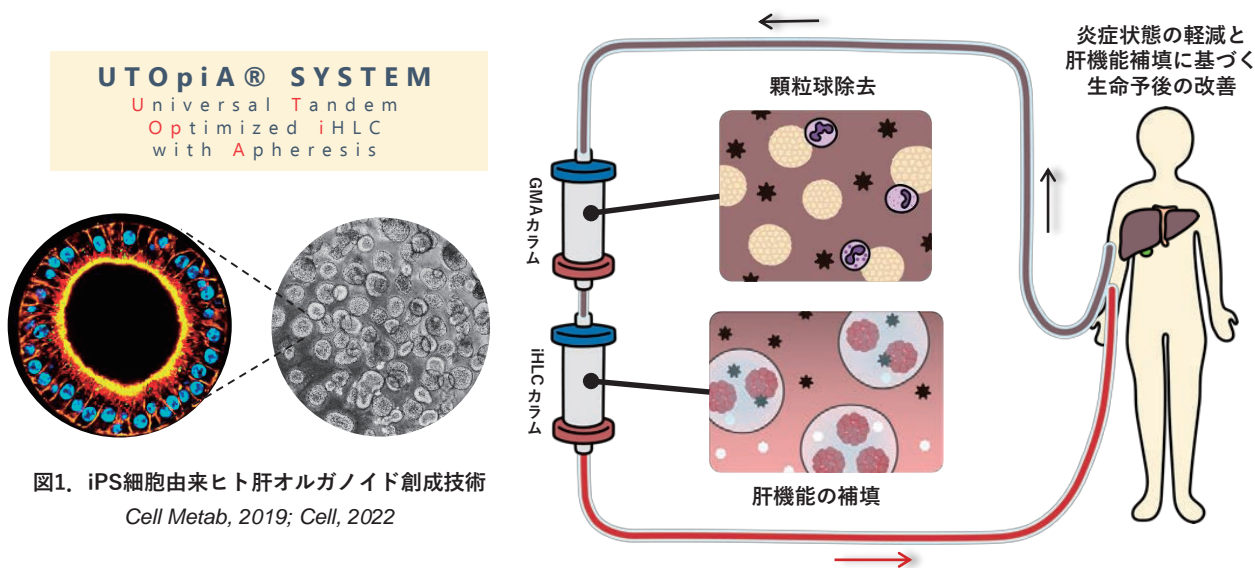


図1. iPS細胞由来ヒト肝オルガノイド創成技術
Cell Metab, 2019; Cell, 2022

【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

ウイルスベクターによる悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法の開発 (悪性胸膜中皮腫に対するAdSOCS3を用いた遺伝子治療の医師主導治験)

プロジェクト
責任者

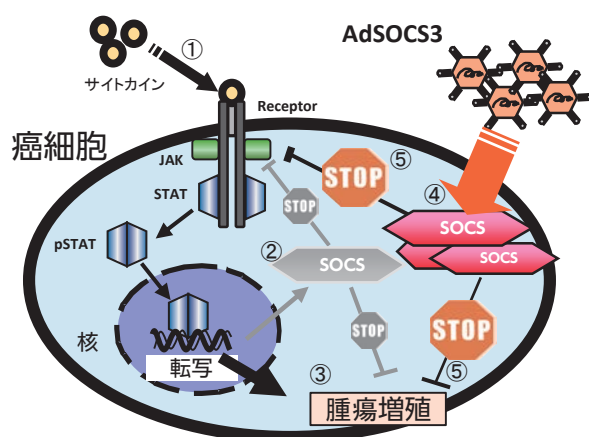
岩手医科大学医歯薬総合研究所 創薬・医療機器開発部門

教授 仲 哲治

プロジェクト概要

悪性胸膜中皮腫は石綿への暴露により発病する予後不良の癌である。我が国では1980年代半ばまでアスベストを使用していた経緯や、阪神大震災・東日本大震災の瓦礫処理時に生じた粉塵吸入により、2030年以降まで患者数が増加すると推定され、新規治療法の開発が求められている。AdSOCS3はサイトカインシグナル伝達抑制分子 (Suppressor of cytokine signaling-3; SOCS-3) をアデノウイルスベクターに組み込んだ新しい遺伝子治療である。AdSOCS3は悪性胸膜中皮腫胸膜中皮腫細胞株およびマウス悪性中皮腫モデルで高い抗腫瘍効果を示した。これまでに、GMP準拠のAdSOCS3の製造と非臨床試験 (品質試験、GLP試験) を完了した。本プロジェクトでは、AdSOCS3の安全性および有効性を評価する、医師主導治験を実施する。

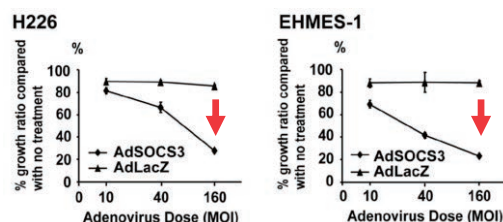
AdSOCS3による遺伝子治療の作用機序



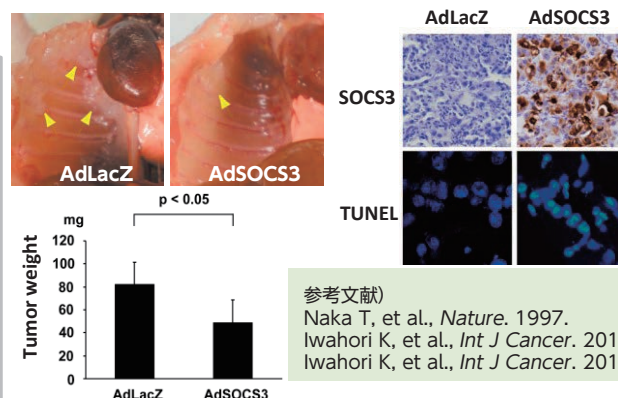
サイトカインの過剰な刺激は、細胞の異常増殖や癌化につながる。SOCS3はサイトカイン刺激 (①) で誘導されるJAK/STATシグナル抑制分子である (②)。悪性胸膜中皮腫では、内在性のSOCS3遺伝子が不活化し、その結果、癌増殖シグナルが亢進する (③)。AdSOCS3は、細胞内にSOCS3を過剰に発現させることで (④)、サイトカインシグナルに強力なブレーキをかけ、その結果として癌増殖シグナルを停止させる (⑤)。

AdSOCS3の悪性胸膜中皮腫に対する抗腫瘍効果

AdSOCS3は、悪性胸膜中皮腫細胞株に対して in vitro で抗腫瘍効果を発揮する。



悪性胸膜中皮腫、胸腔内移植モデルマウスに対して、AdSOCS3を投与すると、中皮腫細胞のアポトーシスが亢進し、腫瘍重量が縮小する。



参考文献)
Naka T, et al., *Nature*. 1997.
Iwahori K, et al., *Int J Cancer*. 2011.
Iwahori K, et al., *Int J Cancer*. 2013.

対象疾患：悪性胸膜中皮腫

特許情報：特願2008-301919

技術の特徴：アデノウイルスベクターによる遺伝子治療 (再生医療等製品)

市場性、開発における課題：悪性中皮腫は2030年頃に罹患者数が年間3,000人程と発生ピークを迎えるが有効な治療法が開発されていないため、新規治療薬の開発が望まれている

企業連携：タカラバイオ株式会社 (治験薬の製造)、田辺三菱製薬株式会社 (第 I 相試験終了後の導出先)
ONSSI株式会社 (研究開発代表者らが立ち上げたベンチャー企業)

ヒト再構成弾性軟骨を用いた小児顔面醜形に対する新規治療法の開発

プロジェクト
責任者

東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 再生医学分野

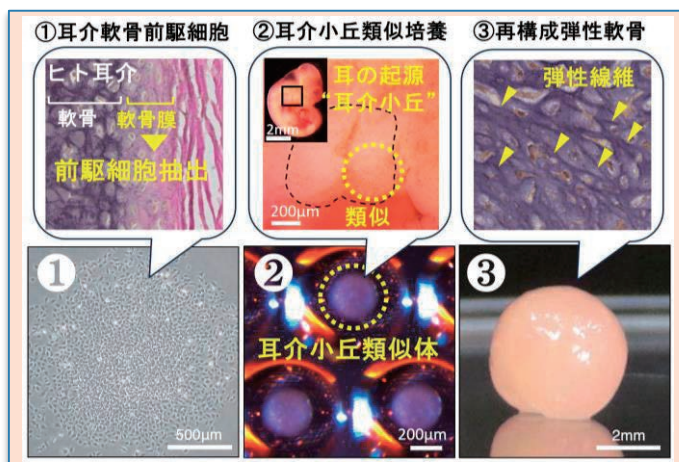
教授 谷口 英樹

プロジェクト概要

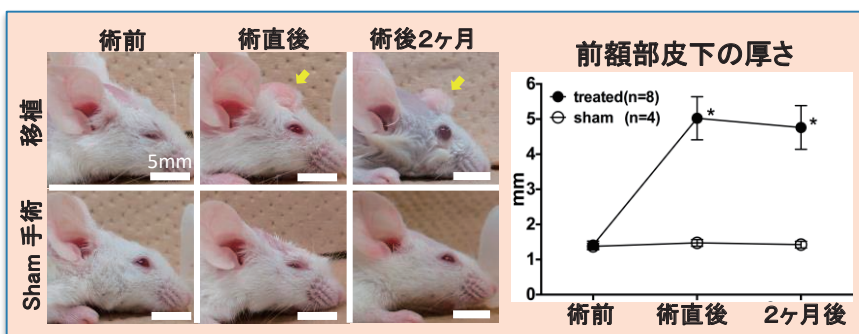
先天的奇形や交通外傷等に起因する小児顔面醜形は、外見的問題のみならず、いじめや不登校など小児精神発達上の重大な悪影響をもたらすことが大きな臨床的課題となっている。そのため、小児顔面醜形に対する低侵襲的かつ形態安定性の高い新規治療法の開発が求められている。

我々は、世界で初めて弾性軟骨への分化能を有するヒト軟骨前駆細胞の分離培養法の開発に成功している(右図①)¹。この独自性の高いヒト軟骨前駆細胞および三次元回転培養法を駆使して、足場材料を用いることなくヒト弾性軟骨デバイスを作製することに成功した²。最近、従来法における未解決課題であった移植後の軟骨成熟に伴うデバイス収縮を回避するため、耳介発生を模倣した革新的な新規的培養法(耳介小丘類似培養)を開発した(右図②)³。これらの新技術により、世界初となるin vitroで成熟可能な形態安定性の高いヒト弾性軟骨の開発を実現化している(右図③)³。

世界初の試験管内で創出可能な再構成弾性軟骨



移植後においても形態的安定性を示すヒト再構成弾性軟骨



治療を想定した免疫不全マウスの顔面へ移植されたヒト再構成弾性軟骨は、移植後においても安定的な隆起効果を示すことが確認されている(左図)³。本プロジェクトでは、小児顔面醜形に対する医師主導試験を実施し、臨床POC取得を目指す。

1 : Kobayashi, ...Taniguchi. Reconstruction of human elastic cartilage by a CD44+ CD90+ stem cell in the ear perichondrium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011

2 : Enomura, ... Taniguchi. Development of a method for Scaffold-Free Elastic Cartilage Creation. *Int J Mol Sci*. 2020

3 : Oba, ...Taniguchi. In Vitro Elastic Cartilage Reconstruction Using human Auricular Perichondrial Chondroprogenitor Cell-Derived Micro 3D Spheroids. *J Tissue Eng*. 2022

対象疾患：小児顔面醜形疾患

特許情報：「造形可能かつ足場不要な軟骨組織の創出法」特願2021-141210 (PCT/JP2022/25582)

企業連携：(株)ジャパン・ティッシュエンジニアリング、(株)ジェイテックコーポレーション

共同研究：横浜市立大学、神奈川県立こども医療センター

膵癌予後予測因子の実用化研究

プロジェクト
責任者

高知大学医学部 消化器内科学講座

准教授 谷内 恵介

プロジェクト概要

(概要)

- 膵癌は予後不良であり、予後改善のためには多方面からの知見を集約して取り組む必要がある。
- 一つの考え方として、臨床病期に加えて、より膵癌の予後を正確に予測することができれば、適切な治療計画を立てることが可能となり、予後改善に有用な情報と成り得る。
- 独自の基礎研究により膵癌細胞の浸潤・転移に関わるタンパク-Aとタンパク-Bを同定した。
- 手術摘出した膵癌組織の免疫組織染色を用いた発現解析により、タンパク-Aとタンパク-Bの組み合わせは、臨床ステージ分類よりも正確に手術後の予後を予測することができた。結果を下図に示す。
- 術前に超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）により採取した膵癌生検組織を用いて後ろ向き臨床試験を終了した（UMIN000032835）。1年生存率の解析の結果、臨床病期を調整した多変量cox比例ハザードモデルを用いた解析では、タンパク-Aとタンパク-Bの両方が組織染色にて高発現の症例の予後は統計的に有意に不良であった（ $P=0.04$ ）。
- EUS-FNAにより採取した膵癌組織を用いた場合、タンパク-Aとタンパク-Bの組み合わせは手術を受けたにもかかわらず予後不良であった症例を1年生存率という極めて早い段階で正確に予測できていた。

(今後の予定)

- 産学連携共同研究により抗体を作製する。
- 免疫組織染色キットを実用化する。
- 組織染色の染色スコアを自動で行うシステムを開発する。
- 膵癌術前治療が必要な膵癌患者を絞り込むバイオマーカーとして実用化するための前向き臨床試験を開始した（UMIN000034022）。
- PMDA相談により認可申請に向けた研究を進めていく。

手術検体の予後解析

COX比例ハザードモデルを用いた変数減少法による多変量解析を行い、効率的な組み合わせを求めた。

	ハザード比	95% CI	P
UICCステージ			
0 + IA + IB	0.2484	0.0877-0.7027	8.665e-03
IIA + IIB	Reference		
III + IV	3.0460	1.2510-7.4190	1.418e-02
ARHGEF4	2.5240	1.2750-4.9960	7.866e-03
ARHGEF4 + タンパク質B	0.2171	0.0803-0.5865	2.593e-03
タンパク-A+ タンパク-B	6.2670	2.5820-15.2100	4.964e-05
タンパク-A+ タンパク-C	3.9320	1.7360-8.9060	1.031e-03

タンパク質Aとタンパク質Bとの組み合わせは、臨床病期に比較して優れた感度と特異性で、膵癌患者の術後予後を予測できる。

赤いガーベラの花言葉は
「前向き」「限りなき挑戦」「情熱」

手のひらで大切に育てられているのは
未来へつながる研究の小さな種(シーズ)。

少しずつ芽を伸ばし 咲き進む花は
健康を改善し続ける原動力
= Engine of Improving Health
を象徴しています。

人の想いが力となり、挑戦が連なり、
やがて社会を支える大きな花となる ——

そんな願いを込めたイラストです。



Maya



大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

Department of Medical Innovation, The University of Osaka Hospital

2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

TEL:+81-06-6210-8289 FAX:+81-06-6210-8301

E-mail: mirai@hp-mctr.med.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.dmi.med.osaka-u.ac.jp/dmi/index.html>