

シーズ一覧

実施機関	シーズ名	研究担当者
九州大学	虚血肢治療製剤に関する臨床開発	前原 喜彦(九州大学・第二外科) 松本 拓也(九州大学・第二外科)
九州大学	網膜色素変性症に対するバイオ医薬の開発	石橋 達朗(九州大学・眼科) 池田 康博(九州大学・眼科)
九州大学	小児悪性腫瘍治療用細胞医薬品	田口 智章(九州大学・小児外科) 田尻 達郎(九州大学・小児外科)
九州大学	樹状細胞・特異的活性化リンパ球を用いた進行固形腫瘍に対する強化養子免疫療法	谷 憲三朗(九州大学・先端分子細胞治療科) 岡崎 利彦(九州大学・先端分子細胞治療科)
愛媛大学 九州大学	キャリアー細胞を用いたオンコリティックアデノウイルスによる癌遺伝子治療	濱田 雄行(愛媛大学) 谷 憲三朗(九州大学・先端分子細胞治療学)
九州大学	超低電力無痛性植込み型除細動システムの開発	砂川 賢二(九州大学・循環器内科) 井出 友美(九州大学・循環器内科)
九州大学 脊損センター	脊髄損傷患者の血圧安定化システム開発	砂川 賢二(九州大学・循環器内科) 井出 友美(九州大学・循環器内科)
九州大学	血管内皮細胞選択的ナノDDS 技術開発を基盤とする革新的低侵襲治療的血管新生療法	砂川 賢二(九州大学・循環器内科) 江頭 健輔(九州大学・循環器内科)
九州大学	消化器外科手術用インテリジェント手術機器研究開発	橋爪 誠(九州大学・先端医療医学)
九州大学	自己間葉系幹細胞だけで形成された細胞構造体を用いた骨軟骨の再生医療	岩本 幸英(九州大学・整形外科) 中山 功一(九州大学・整形外科)
九州大学	重症肺高血圧症に対する低侵襲且つ安全安心な吸入ナノ医薬	砂川 賢二(九州大学・循環器内科) 江頭 健輔(九州大学・循環器内科)

虚血肢治療製剤に関する臨床開発

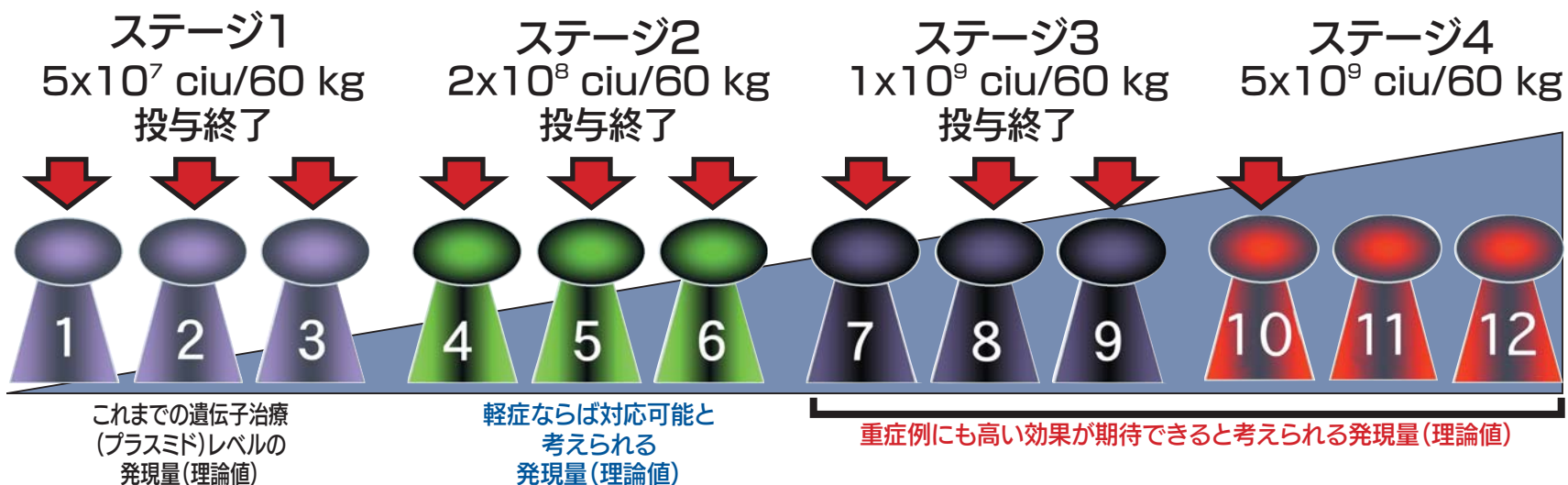
九州大学病院・消化器・総合外科：前原 喜彦 松本 拓也

他に有効な治療法がない慢性動脈閉塞症(重症虚血肢)症例に対してFGF(Fibroblast growth factor)を持つ組み換えウイルスを投与するもので、全く新しい概念に基づく血管新生誘導療法である。



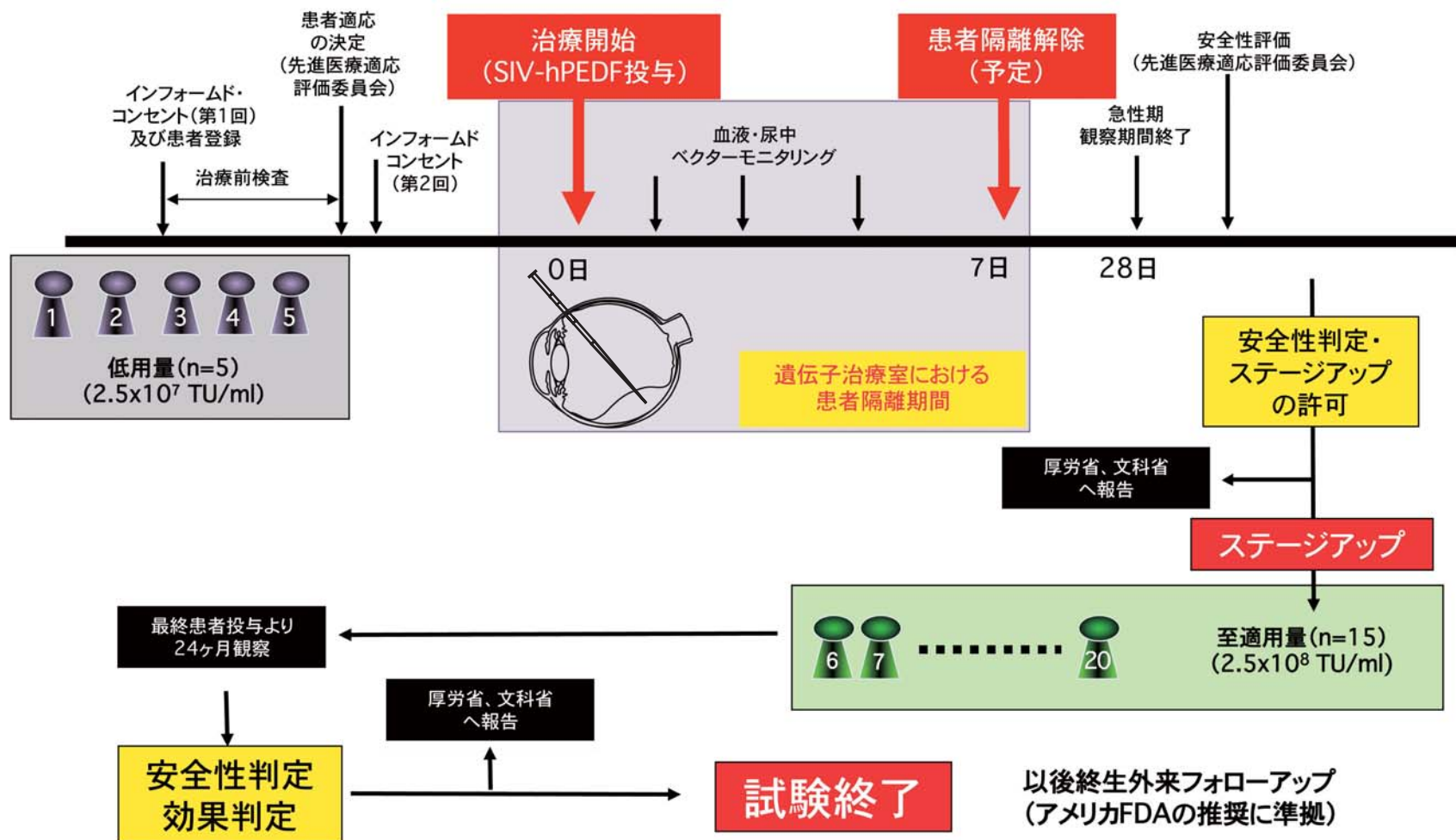
Case 201 (Stage 2)	pre	1 Mo	5 Mo
最大歩行距離 (m)	74	138 (186%)	>300 (完走)
跛行出現距離 (m)	43	118 (274%)	250 (581%)

— Dose Finding Study —



網膜色素変性症に対するバイオ医薬の開発

九州大学病院・眼科：石橋 達朗 池田 康博



小児悪性腫瘍治療用細胞医薬品に関する臨床開発

九州大学病院・小児外科・小腸移植外科：田口 智章

1) 内容

- 小児固形悪性腫瘍進行症例の予後は未だ不良であり、集学的治療を駆使しても難治性の症例が多い。
- 樹状細胞(DC)による免疫療法は、外科手術、放射線療法、化学療法に続く第4の選択肢として期待されているが、現行のDC療法の実績は満足行くレベルではない。
- 組換えセンダイウイルスは、DCに高効率に感染し、強力に活性化。その結果、極めて高い抗腫瘍免疫を誘導可能。
- 化学療法、放射線療法との相乗効果が見られる。
- サルによる安全性試験にて、短期・長期の安全性が担保された。
- 臨床研究を2008年秋に申請開始予定。

2) 学内共同研究講座

小児科(原 寿郎 教授)、保健学科(松崎 彰信 教授)
遺伝子治療臨床研究準備室(米満 吉和 特任教授)

3) 共同研究企業

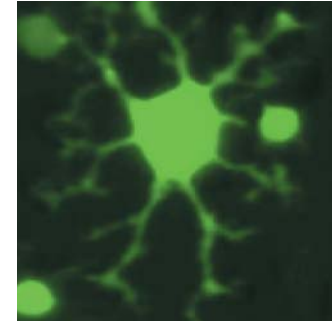
ディナバック株式会社(外部研究協力者)

4, 5, 6) その他の共同研究機関

研究協力：千葉県がんセンター(中川原章研究所長)
前臨床：独立行政法人医薬基盤研究所 霊長類
医科学研究センター(前臨床安全性試験)
臨床：BioReliance社(英国：被験薬生産拠点)
VGTC社(中国北京市：被験薬生産拠点)
テラ株式会社(樹状細胞作成への助言)

7) 関連グラント

2005-2008 文科省特別教育研究経費 158,800(千円)
(前臨床:田口 智章)



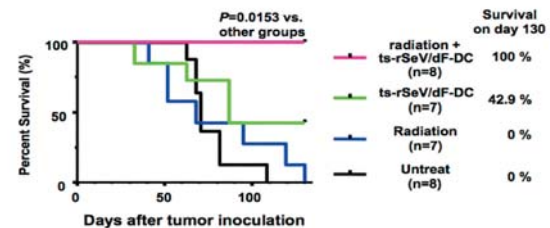
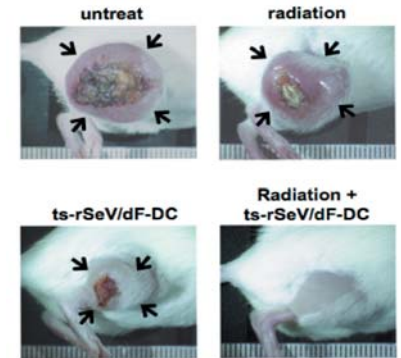
上: GFP遺伝子を発現するrSeVにて自律的に活性化された樹状細胞

rSeVの感染により、DCに対し以下の機能が付加される

1. インターフェロンを含む各種サイトカイン発現増強
2. 自律的な活性化
3. 抗腫瘍免疫発動に必要な各種インテグリンの発現
4. HN蛋白によるNK細胞の持続性の活性化
5. 強力な細胞性免疫の誘導

右: 外来遺伝子を発現しないrSeV/DCにより誘導される強力な抗腫瘍効果

7~9mm大に成長した悪性度の高い神経芽細胞腫(C1300)に対し、毎週1回、3週間rSeV/DCを投与した。特に放射線の前処置した場合、75%以上で腫瘍の完全消失が得られた。腫瘍が消失した個体は2次移植を完全に排除し、これはCD8依存性であることから、抗腫瘍免疫が成立したことが確認された。



上記前臨床試験個体の遠隔期成績

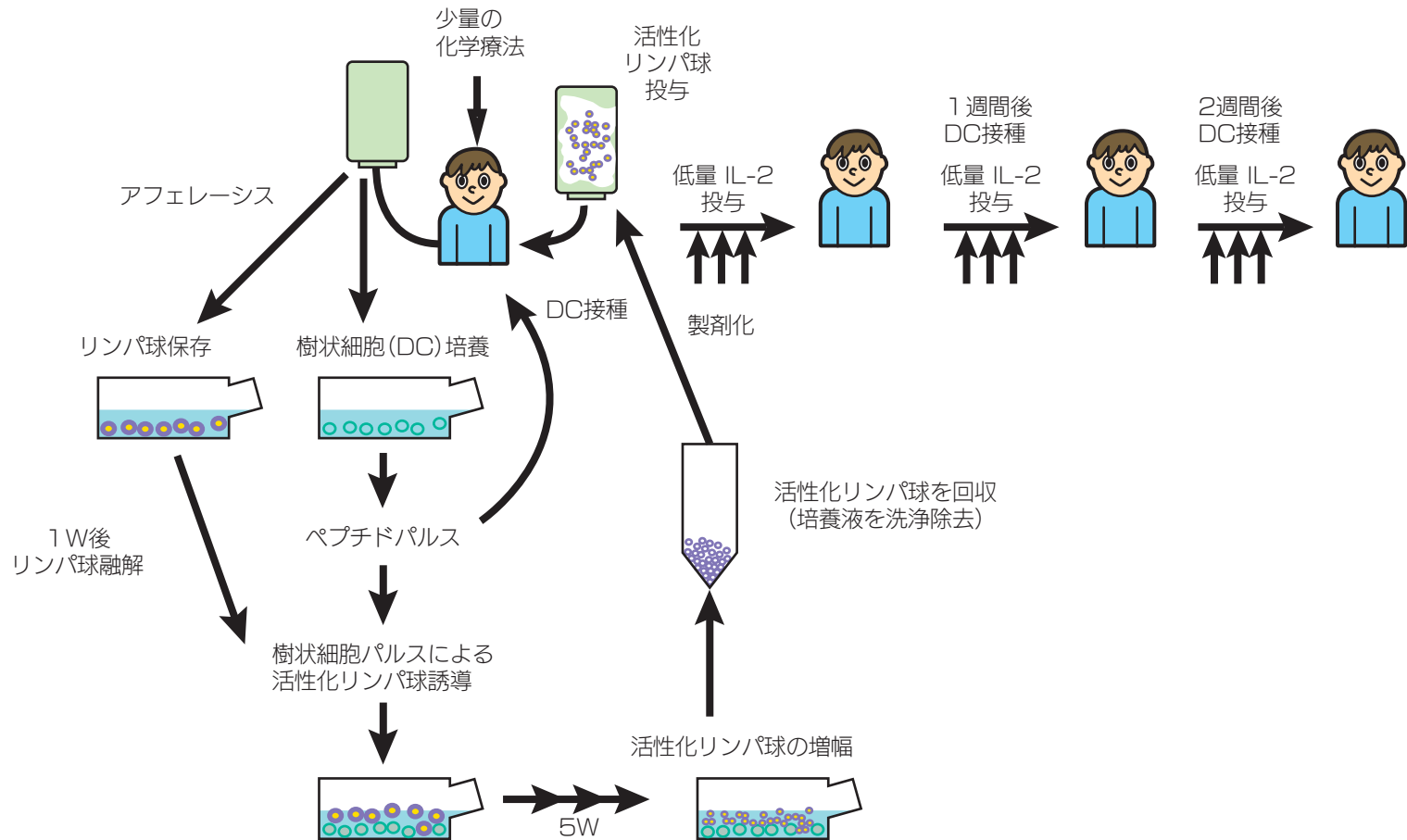
C1300は免疫療法に抵抗性が高く、rSeV/DCでも40%強の長期生存率であった。

放射線療法の併用により、全個体で長期生存が得られた。

樹状細胞・特異的活性化リンパ球を用いた進行固形腫瘍に対する強化養子免疫療法

九州大学病院・先端分子・細胞治療科：谷 憲三郎 岡崎 利彦

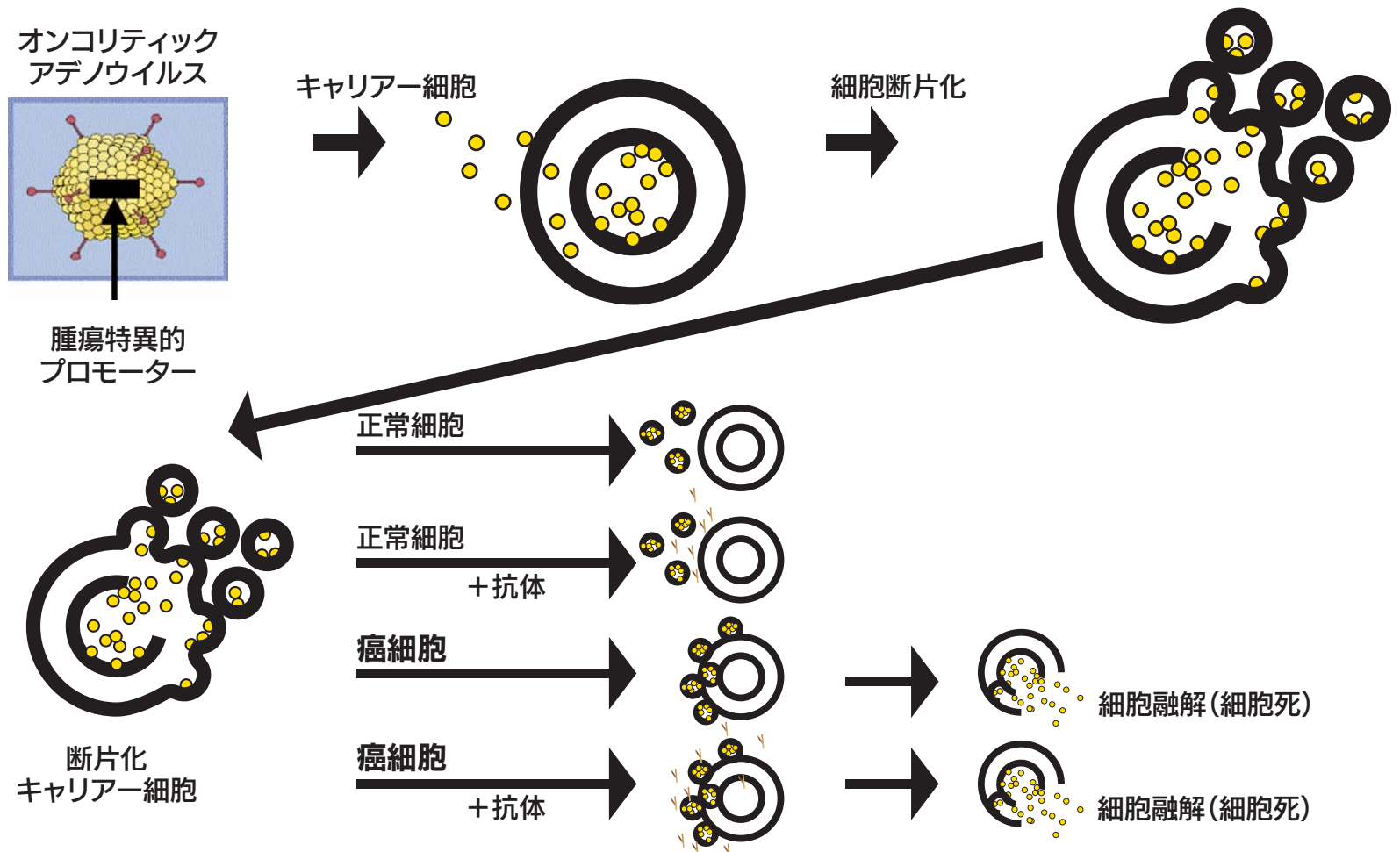
樹状細胞に新規腫瘍特異的抗原ペプチドであるRNF43ペプチドを提示させ、RNF43ペプチド特異的活性化リンパ球を誘導する。少量CPAで予め患者体内の制御性T細胞を特異的に排除後に活性化リンパ球を投与する。さらに投与時および1, 2週間後にRNF43ペプチドパルス樹状細胞とIL-2を投与する。



キャリアー細胞を用いたオンコリティックアデノウイルスによる癌遺伝子治療

愛媛大学・医学部産婦人科：濱田 雄行
実施機関：愛媛大学・九州大学

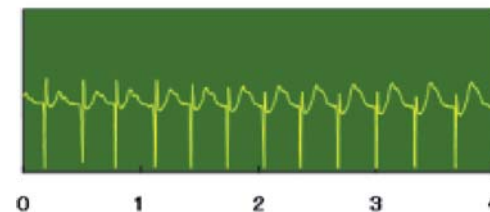
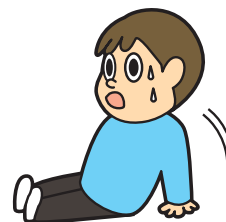
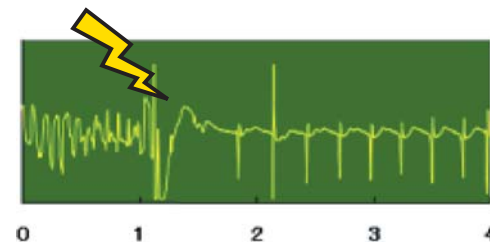
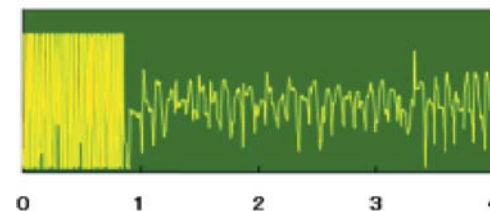
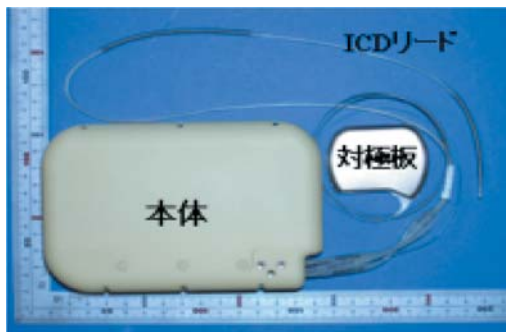
オンコリティックアデノウイルス感染キャリアー細胞では、形成された細胞断片が標的癌細胞に特異的に貪食され、これは抗体による感染抑制の影響を受けない。



超低電力無痛性植込み型除細動システムの開発

九州大学病院・循環器内科：砂川 賢二

高齢人口の増加に伴い慢性心不全患者が激増している。その予後は不良であるが近年植え込み型除細動装置や心室同期療法装置による慢性心不全の劇的な予後改善効果が報告されている。しかし、現在のシステムは誤作動時の耐え難い苦痛や意識消失を伴う。本研究では、苦痛を伴わない超低電力無痛性除細動装置を開発する。

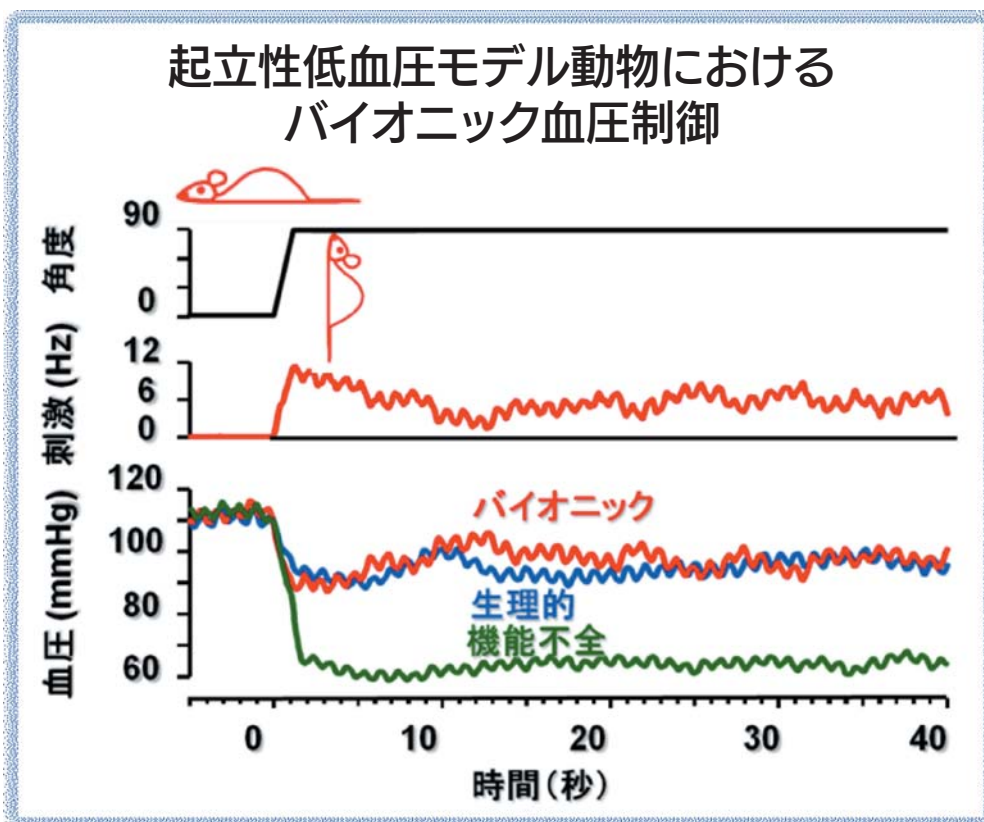


- 高齢人口の増加
- 急増する慢性心疾患
- 慢性心不全の劇的改善効果
- 従来 of 機器での耐え難い苦痛や意識消失の回避
- 知財の確保
- 企業との連携体制

脊髄損傷患者の血圧安定化システム開発

九州大学病院・循環器内科：砂川 賢二

脊損患者の自律神経を経皮的電気刺激で負帰還制御し血圧の安定化を図る。



- 脊損患者の70%に深刻な起立性低血圧
- QOLの悪化と肺炎などの頻発
- 自律神経系への電子的介入
- 人工脳を使った経皮的電気刺激による血圧安定化

血管内皮細胞選択的ナノDDS技術開発を基盤とする 革新的低侵襲治療的血管新生療法

九州大学病院・循環器内科：江頭 健輔

1) 内容

- 慢性動脈閉塞症(PAD)は、近年我が国でも著しい増加傾向(治療対象患者数：米国50万人、日本3-5万人)。国際シェア3-5%にて、予測市場規模：約1,000億円程度
- 2004年より、内皮細胞機能低下のため、現行のDVC1-0101(内因性血管新生因子群の協調的作用増強)に抵抗性である症例の出現の可能性に対処するため、あるいは新規治療法として**ナノDDS製剤の開発**を開始。
作用機序から、DVC1-0101との高い相乗効果を期待。
- 血管新生因子群の作用標的である血管内皮細胞に選択的に薬剤・遺伝子を送達できる「**血管内皮細胞選択的ナノDDS技術**」の開発に成功(特許国際出願)
- 血管新生の分子細胞メカニズムに即したアプローチである。

2) 学内共同研究講座

消化器・総合外科(前原 喜彦 教授)
遺伝子治療臨床研究準備室(米満 吉和 特任教授)

3) 共同研究企業

興和株式会社、ホソカワ粉体技術研究所など

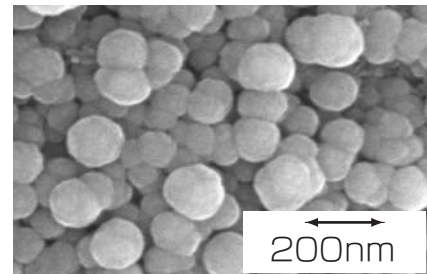
4, 5, 6) その他の共同研究機関

前臨床：プライメイト社(中国杭州市)
臨床：興和株式会社

7) 関連グラント

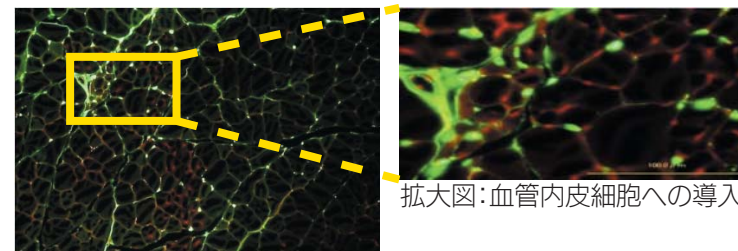
2008 - 2010 NEDO橋渡し研究
(前臨床：江頭 健輔、総額：2.4億円)

生体吸収性高分子ポリマー(PLGA)ナノ粒子



- ◆ 固形(粉体)製剤
- ◆ GMP基準製造
- ◆ ナノ粒子製造技術(特許審査中)

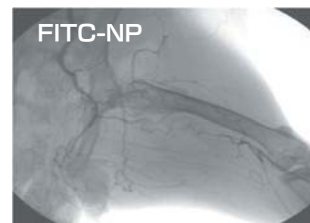
イノベーション創出をもたらすキーテクノロジーとしての 血管内皮細胞選択的ナノDDS技術



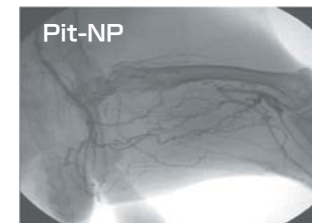
拡大図：血管内皮細胞への導入

FITC-ナノ粒子投与14日後の蛍光組織写真

ピタバスタチン封入ナノ粒子による機能的血管新生の誘導



ウサギ下肢虚血モデル



機能的側副血行路の誘導
1/100の用量で効果達成

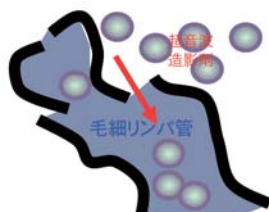
消化器外科手術用インテリジェント手術機器研究開発

九州大学病院・災害救急医学：橋爪 誠

超音波診断+収束超音波治療=診断と治療の融合 および内視鏡手術ロボットによる超低侵襲治療の実現

概要: 超音波診断と収束超音波治療、すなわち診断と治療を融合させる医工学技術、及び内視鏡手術ロボットによる超低侵襲治療の実現を目指したプロジェクトである。

センチネルリンパ節可視化 および転移診断技術



リンパ節内皮特異的抗体の開発によるリンパ節特異性の機能を持つ造影剤の開発とそれを用いた転移の診断技術

トレーニング技術



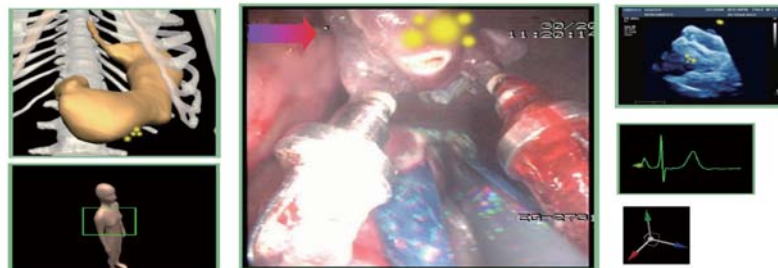
安全な内視鏡下手術を行うためのバーチャルなトレーニング技術

収束超音波治療および微細マニピュレーション技術



超音波内視鏡に一体化した収束超音波装置による治療およびNOTESに対応した微細マニピュレーション技術

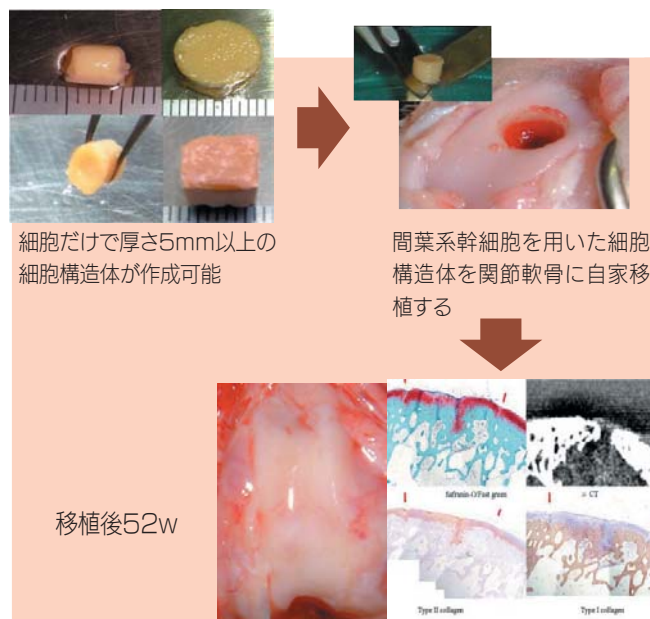
リアルタイムセンシング・情報統合・ナビゲーション技術



術中に得られる様々な情報をリアルタイムに取得・統合し、安全な手術のためのナビゲーションを行う技術

自己間葉系幹細胞だけで形成された細胞構造体を用いた骨軟骨の再生医療

九州大学病院・整形外科：中山 功一 岩本 幸英



細胞だけで厚さ5mm以上の細胞構造体が作成可能

間葉系幹細胞を用いた細胞構造体を関節軟骨に自家移植する

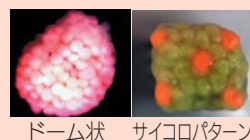
移植後52w

移植した組織特有の環境に応じて位置情報を受けて、幹細胞が目的の組織に分化する；軟骨と骨が同時に再生され、滑らかな硝子軟骨が長期に渡って維持されている。

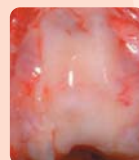
Scaffold free molding systemによる adult stem cellを用いた 骨・軟骨の同時再生 (国内特許取得済)

バイオ ラピッド プロトタイピング システム

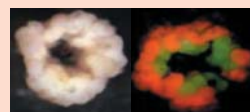
バイオマテリアルを用いずに任意のXYZの位置に多系統の細胞を配置可能(国際特許出願中)



ドーム状 サイコロパターン



関節軟骨や半月板の再生



2層のチューブ状：血管のイメージ 内部に空洞を与えることも可能

整形外科領域での臨床応用



Xmas gift box; tech. demo



鼻インプラント型軟骨細胞構造体

肝細胞や膵β細胞などを用いた創薬支援ツール

鼻軟骨や耳介軟骨など形成外科領域での臨床応用



ロボットによる自動化・微細化

自動化によるクリーン性の向上・GMP対応

患者自身の細胞、血清および、3Dデータを用いる事により、体格に応じた安全性の高いテーラーメイド再生医療が実現する

1. 多種類の細胞を配置、
2. バイオマテリアルを用いずに
3. 複雑な形状を持たせた細胞構造体の作成に成功

細胞移植を中心とした再生医療の実用化がすすんでいる。一般的に細胞だけで構造体を作る手法はシート状の細胞構造体しか作成できず、大型の細胞構造体を作るには生体親和性ポリマーやコラーゲンゲルなどのバイオマテリアルと細胞との組み合わせが必須とされていた。しかし、生体にとっての人工物の使用はアレルギーや感染症の潜在的リスクがあり、理想的な手法ではないと言える。

- ▶ 我々はバイオマテリアルなどを必要とせずに大型の細胞構造体を作ることに成功しており、Adult stem cellのみで骨と軟骨の同時再生が長期的に得られている。
- ▶ 現在、この手法を更に発展させ、理論的に生体臓器と同等のサイズの細胞だけからなる立体構造体を作る手法を開発した。
- ▶ 整形外科領域の臨床面のみならず、様々な分野に発展・応用できる可能性を秘めていると期待している。