

Engine of Improving Health 2025



大阪大学革新的医薬品・医療機器シーズ

The University of Osaka Biomedical R&D Seeds

医 薬 品

| | | |
|------|---|----|
| ●が ん | 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） | 10 |
| | Wntシグナル関連分子GREB1を標的とした新規医薬品の創出 特任教授 菊池 章 ¹ 、教授 松本 真司 ² （1. 大阪大学感染症総合教育研究拠点、2. 徳島大学大学院医歯薬学研究部） | 12 |
| | がん幹細胞とがん免疫をデュアルに標的化するエピゲノム創薬の知財整備と開発研究 特任教授（常勤） 石井 秀始（大阪大学大学院医学系研究科 疾患データサイエンス学） | 14 |
| | 画期的な核酸医薬品の臨床応用に向けてコンジュゲート修飾による対費用効果の最大化 特任教授（常勤） 石井 秀始（大阪大学大学院医学系研究科 疾患データサイエンス学） | 16 |
| | 骨転移性予後不良前立腺がんで高発現するGPCRに対する抗体療法の創出 教授 今井 祐記（愛媛大学プロテオサイエンスセンター） | 18 |
| | 脳腫瘍を標的とする抗体薬物複合体の開発 教授 伊藤 彰彦（近畿大学医学部 病理学教室） | 20 |
| | タンパク質N末端修飾技術を利用したデュアル修飾型バイオ医薬品の開発 教授 小野田 晃（北海道大学大学院地球環境科学研究院） | 22 |
| | 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） | 24 |
| | CKAP4を標的とする新規抗がん剤開発 特任教授 菊池 章（大阪大学感染症総合教育研究拠点） | 26 |
| | 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（岩手医科大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病・アレルギー内科分野） | 28 |
| | 難治性消化器がん幹細胞を標的とした特異的阻害薬の迅速な臨床応用 特任教授（常勤） 石井 秀始（大阪大学大学院医学系研究科 疾患データサイエンス学） | 30 |
| | 抗がん作用を有する核酸脂質ナノ粒子製剤の開発 招へい教授 ¹ 、教授 ² 青枝 大貴（1）大阪大学微生物病研究所、2）長崎大学医歯薬総合研究科） | 32 |
| | 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 講師 渡部 直史（大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学） | 34 |
| | 難治性甲状腺がんに対する標的アルファ線治療 講師 渡部 直史（大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学） | 36 |
| | 腸管免疫を利用した新規経口がんワクチンの開発 教授 白川 利朗（神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科 先端医療学分野） | 38 |
| | 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） | 40 |
| | 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） | 42 |
| ●脳と心 | 内臓感覚神経を作用標的とした脳機能（摂食・代謝・精神）の改善・治療法の開発を目指して 教授 岩崎 有作（京都府立大学大学院生命環境科学研究科） | 44 |
| | SSRI治療抵抗性うつ病に対する新規治療薬の開発 教授 近藤 誠（大阪公立大学大学院医学研究科 脳神経機能形態学） | 46 |

| | | |
|------|--|----|
| | 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） | 48 |
| | 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 | |
| | 助教 木村 康義、教授 望月 秀樹（大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学） | 50 |
| | 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） | 52 |
| | 副作用のない抗認知症薬の創出を目指した研究 | |
| | 教授 舟本 聡（同志社大学大学院生命医科学研究科 神経病理学） | 54 |
| ●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 | |
| | 助教 鈴木 達也（順天堂大学大学院医学研究科 微生物学） | 56 |
| | 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） | 58 |
| | シアン耐性呼吸を標的とした新規抗アフリカトリパノソーマ症薬の開発 | |
| | 教授 城戸 康年（大阪公立大学大学院医学研究科） | 60 |
| | NPC-SE36/CpGマラリアワクチンの臨床開発 | |
| | 寄附研究部門教授 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寄附研究部門） | 62 |
| ●循環器 | Npas4関連因子を用いた脳梗塞の新規予防・治療法の開発 | |
| | 教授 片山 泰一 ¹ 、招へい教授 坪井 昭夫 ² （1. 大阪大学大学院医学系研究科、2. 大阪大学大学院薬学研究科） | 64 |
| | TRPC3／6を標的とした革新的肺高血圧治療薬L862の開発 | |
| | 教授 桑原 宏一郎（信州大学学術研究院医学系） | 66 |
| | 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） | 68 |
| ●難 病 | 細胞の液液相分離現象にフォーカスした新規治療薬の開発 | |
| | 准教授 中嶋 秀満（大阪公立大学） | 70 |
| | 神経変性疾患に関わるタンパク質リン酸化酵素の阻害剤の開発とモデル動物での効果検討 | |
| | 特任助教 石谷 閑（大阪大学微生物病研究所 生体統御分野） | 72 |
| ●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） | 74 |
| | 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 | |
| | 教授 芦高 恵美子（大阪工業大学工学部生命工学科） | 76 |
| | 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 | |
| | 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） | 78 |
| | 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 | |
| | 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） | 80 |
| | 内在性NFkB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 | |
| | 招へい准教授 岡本 一起（大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学） | 82 |

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

博士研究員 小島 摩利子（北海道大学大学院地球環境科学研究院）

84

医療機器

過硝酸を用いた新規殺菌装置の開発

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）

86

分解しても中性を保つ新しい生体吸収性スtentを目指した生分解性高分子材料設計

教授 網代 広治（奈良先端科学技術大学院大学）

88

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

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）

90

簡易迅速なチップPCRを利用した腸内細菌計測と健康意識向上システムの創出

特任准教授 齋藤 真人（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）

92

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

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））

94

**ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の治療効果をリアルタイム計測する
SPECT装置の開発とその高度化研究**

教授 村田 勲（大阪大学大学院工学研究科 環境エネルギー工学専攻）

96

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

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）

98

統合失調症の眼球運動による診断法と治療法の開発

部長 橋本 亮太（国立精神・神経医療研究センター）

100

神経組織を再生させる機能を有する細胞足場マトリックスの創製

教授 森本 康一（近畿大学 生物理工学部）

102

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

講師 高橋 雄介（大阪大学歯学部附属病院 保存科）

104

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

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）

106

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

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）

108

骨加工用ロボットアームの開発

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）

110

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

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）

112

再生医療

**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）

114

自己骨髄由来M2マクロファージを用いた重症心不全に対する心筋再生治療の開発

助教 山下 築（大阪大学医学部附属病院）

116

| | |
|--|------------|
| 制御性T細胞を用いたαシヌクレイノパチーの新規治療法の開発 | 118 |
| 医員（医師） 林 友豊、 教授 望月 秀樹（大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学） | |
| 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 | 120 |
| 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） | |
| 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 | 122 |
| 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） | |
| 多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの開発（第Ⅰ相医師主導治験） | 124 |
| 臨床研究センター客員研究員 岡田 全司（独立行政法人国立病院機構 近畿中央呼吸器センター） | |
| 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） | 126 |
| 教授 仲 哲治（岩手医科大学医学部内科学講座リウマチ・膠原病・アレルギー内科分野） | |
| 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 | 128 |
| 教授 水口 裕之（大阪大学大学院薬学研究科） | |
| 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 | 130 |
| 教授 武部 貴則（大阪大学大学院医学系研究科） | |

診 断 薬

| | |
|-------------------------------------|------------|
| 母体免疫活性化の影響を診断する方法の開発 | 134 |
| 教授 島田 昌一（大阪大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学） | |
| 生体内ポリアミンの迅速・「その場」定量法 | 136 |
| 教授 椿 一典（京都府立大学 生命環境科学研究科） | |
| 病的ペリオスチン測定装置の開発 | 138 |
| 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） | |
| IgGの糖鎖解析による慢性炎症性疾患診断法の開発 | 140 |
| 教授 三善 英知（大阪大学大学院医学系研究科 生体病態情報科学） | |
| 膵癌予後予測因子の実用化研究 | 142 |
| 准教授 谷内 恵介（高知大学医学部 消化器内科学講座） | |
| 口腔癌頸部リンパ節転移の自動迅速診断法の開発 | 144 |
| 准教授 中城 公一（愛媛大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学講座） | |

Drugs

| | | |
|-----------------------|---|----|
| ●Cancer | Research aiming to develop refractory cancer therapeutics using protein-based drug delivery systems with drug release control function | |
| | Professor Takashi INUI (Graduate School of Agriculture, Osaka Metropolitan University) | 11 |
| | Development of the new anti-cancer medicine targeting GREB1, a novel Wnt signal-related molecule | |
| | Specially Appointed Professor Akira KIKUCHI ¹ , Professor Shinji MATSUMOTO ² (1.Center for Infectious Disease Education and Research, The University of Osaka 2.Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University) | 13 |
| | Research and development of intellectual property for epigenomic drug discovery that dually targets cancer stem cells and cancer immunity | |
| | Professor Hideshi ISHII (Department of Medical Data Science, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 15 |
| | Maximizing cost-effectiveness by conjugating modifications for clinical application of innovative nucleic acid drugs | |
| | Professor Hideshi ISHII (Department of Medical Data Science, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 17 |
| | Antibody drug discovery against GPCR highly expressing in progressive and bone metastatic prostate cancer | |
| | Professor Yuuki IMAI (Proteo-Science Center, Ehime University) | 19 |
| | Development of antibody-drug conjugates for the treatment of brain tumors | |
| | Professor Akihiko ITO (Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kindai University) | 21 |
| | Development of Dual-modified Biopharmaceuticals using N-terminal Protein Modification | |
| | Professor Akira ONODA (Faculty of Environmental Earth Science, Hokkaido University) | 23 |
| | Development of anti-cancer drug with immunomodulators | |
| ●Brain and Psychiatry | Professor Keisuke NIMURA (Initiative for Advanced Research, Gunma University) | 25 |
| | Development of anti-cancer drug targetting CKAP4 | |
| | Specially Appointed Professor Akira KIKUCHI (Center for Infectious Disease Education and Research, The University of Osaka) | 27 |
| | Development of innovative antibody therapy against ovarian cancer by controlling lipid metabolism (Acquisition of non-clinical POC for novel antibody therapy using anti-LSR antibody for ovarian cancer) | |
| | Professor Tetsuji NAKA (Division of Allergy and Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of medicine Iwate Medical School) | 29 |
| | Rapid clinical application of specific inhibitors targeting refractory gastrointestinal cancer stem cells | |
| | Professor Hideshi ISHII (Department of Medical Data Science, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 31 |
| | Development of Nucleic Acid Lipid Nanoparticles with Anticancer Effects | |
| | Guest Professor1), Professor2) Taiki AOSHI 1) Research Institute for Microbial Diseases, The University of Osaka 2) Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University | 33 |
| | Innovative alpha therapy targeting PSMA for refractory prostate cancer | |
| | Associate Professor (Lecturer) Tadashi WATABE (Department of Radiology, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 35 |
| | Targeted alpha-ray therapy for refractory thyroid cancer | |
| | Associate Professor (Lecturer) Tadashi WATABE (Department of Radiology, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 37 |
| | Development of new oral cancer vaccine with the use of intestinal tract immunity | |
| | Professor Toshiro SHIRAKAWA (Department of Advanced Medical Science, Graduate School of Science, Technology and Innovation, Kobe University) | 39 |
| | Development of a new treatment for chemotherapy-resistant triple-negative breast cancer | |
| | Professor Yoshiaki TANIYAMA (Department of Advanced Molecular Therapy, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 41 |
| | Development of magnetic nanoparticles for theranostics | |
| | Professor Yuko ICHIYANAGI (Yokohama National University) | 43 |
| | Development of Improved Treatment Methods for Brain Function-Related Diseases (eating, metabolism, and mental health), Targeting the Vagal Afferent Nerves | |
| | Professor Yusaku IWASAKI (Graduate School of Life and Environmental Sciences, Kyoto Prefectural University) | 45 |
| | Novel drug development for SSRI-resistant depression | |
| | Professor Makoto KONDO (Department of Anatomy and Neuroscience Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University) | 47 |
| | Development of a novel therapeutic drug for schizophrenia | |
| | Professor Yukio AGO (Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University) | 49 |

| | | |
|----------------------------------|--|-----------|
| | Development of ASOs for multiple system atrophy Assistant Professor Yasuyoshi KIMURA, Professor Hideki MOCHIZUKI (Department of Neurology, Graduate school of Medicine, The University of Osaka) | 51 |
| | Sensory medicine: Innovative therapeutics based on the principle of inducing the artificial hibernation / life-protective state by TRPA1 - activating odor molecules Associate Professor Ko KOBAYAKAWA (Kansai Medical University) | 53 |
| | Inhibition Aβ production by APP-targeting peptide Professor Satoru FUNAMOTO (Department of Medical Life Systems, Doshisha University) | 55 |
| ● Infectious disease | Development of therapeutic strategy for mosquito-borne diseases by targeting mosquito saliva Assistant professor Tatsuya SUZUKI (Department of Microbiology, Graduate School of Medicine, Juntendo University) | 57 |
| | Development of a novel antibacterial that targets a molecular chaperone Professor Tomohiro MIZOBATA (Faculty of Engineering, Tottori University) | 59 |
| | Development of a Novel Anti-African Trypanosomiasis Drug Targeting Cyanide-Resistant Respiration Professor Yasutoshi KIDO (Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University) | 61 |
| | Clinical Development of NPC-BKSE36/CpG Malaria Vaccine Endowed Chair Professor Toshihiro HORII (Department of Malaria Vaccine Development, Research Institute for Microbial Diseases, The University of Osaka) | 63 |
| ● Cardiovascular diseases | Novel therapeutic strategy for cerebral stroke using Npas4-related factors Professor Taiichi KATAYAMA ¹ , Guest Professor Akio TSUBOI ² 1. Graduate school of medicine, The University of Osaka 2. Graduate school of pharmaceutical sciences, The University of Osaka | 65 |
| | Development of L862, an Innovative Pulmonary Hypertension Treatment Targeting TRPC3/6 Professor Koichiro KUWAHARA (Department of Cardiovascular Medicine, School of Medicine, Shinshu University) | 67 |
| | Development of novel companion PET diagnostics and therapeutic agents for myocarditis Associate Professor Ken MATSUOKA (Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 69 |
| ● Intractable disease | Development of new therapeutic agents focused on the liquid-liquid phase separation phenomenon of cells Associate professor Hidemitsu NAKAJIMA (Osaka Metropolitan University) | 71 |
| | Development of inhibitors of protein phosphatases involved in neurodegenerative diseases and investigation of their effects in animal models Specially Appointed Assistant Professor Shizuka ISHITANI (The department of Biological Control, RIMD, The University of Osaka) | 73 |
| ● Others | Development of single-molecule imaging-based screening technology for drug discovery Professor Masahiro UEDA (Graduate School of Frontier Biosciences, The University of Osaka) | 75 |
| | Discovering Peptide-based Therapeutics for Neuropathic Pain Professor Emiko OKUDA-ASHITAKA (Department of Biomedical Engineering Osaka Institute of Technology) | 77 |
| | Development of repair therapy for skin barrier function by product lipids of novel lipase Associate Professor Ryuichi OHGAKI (Department of Bio-system Pharmacology, Graduate School of medicine, The University of Osaka) | 79 |
| | Establishment of a new strategy for the treatment of functional restoration in skeletal muscle injury by tissue engineering using osteopontin-derived SVVYGLR peptide Professor Susumu TANAKA (Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Dentistry, The University of Osaka) | 81 |
| | A new anti-inflammatory drug that utilizes the active site of an endogenous NFκB direct inhibitory protein Guest Associate Professor Kazuki OKAMOTO (Department of Obstetrics & Gynecology, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 83 |
| | Tissue targeting of lipid nanoparticles by N-terminal modification of peptides Postdoctoral fellow Mariko KOJIMA (Faculty of Environmental Earth Science, Hokkaido University) | 85 |

Medical devices

| | |
|---|-----|
| Development of a new disinfection device using Pernitric acid solution Associate Professor Katsuhisa KITANO (Division of Sustainable Energy and Environmental Engineering, Graduate School of Engineering, The University of Osaka) | 87 |
| Biodegradable polymer material design for new bioabsorbable stent using the materials maintain neutral after decomposition Professor Hiroharu AJIRO (Nara Institute of Science and Technology) | 89 |
| Raman spectroscopic tissue detection for minimally-invasive and precise medicine Associate Professor Yasuaki KUMAMOTO (Life and Medical Photonics Division, Institute for Open and Transdisciplinary Research Initiatives, The University of Osaka) | 91 |
| Construction of the rapid detection system of gut bacterium for health awareness improvement Specially Appointed Associate Professor Masato SAITO (Life and Medical Photonics Division, Institute for Open and Transdisciplinary Research Initiatives, The University of Osaka) | 93 |
| Novel diagnostic marker to differentiate urogenital carcinoma by chiral amino acids in body fluids Associate Professor (Lecturer) Atsunari KAWASHIMA (Department of Urology Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 95 |
| SPECT system for boron neutron capture therapy (BNCT-SPECT) for real-time measurement of therapeutic effect Professor Isao MURATA (Division of Sustainable Energy and Environmental Engineering, Graduate School of Engineering, The University of Osaka) | 97 |
| Development of highly efficient automatic bone marrow stem cell separate system for treatment of stroke patients Professor Akihiko TAGUCHI (Department of Regenerative Medicine Research, Institute of Biomedical Research and Innovation, Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe) | 99 |
| Development of diagnostic and therapeutic methods for schizophrenia using eye movements Director Ryota HASHIMOTO (National Center of Neurology and Psychiatry) | 101 |
| Development of a novel scaffold suitable for the regeneration of injured nerve tissues Professor Koichi MORIMOTO (Faculty of Biology-Oriented Science and Technology, Kindai University) | 103 |
| Development of "peptide" pulp capping agent promoting wound healing process of pulp tissue Associate Professor (Lecturer) Yusuke TAKAHASHI (The University of Osaka Dental Hospital) | 105 |
| Development of a valved extracardiac conduit using <i>in situ</i> tissue restoration Professor Shintaro NEMOTO (Osaka Medical and Pharmaceutical University, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery) | 107 |
| Restoration of Motor and Communication by Wireless Implantable Brain Machine Interfaces Specially Appointed Professor Masayuki HIRATA Department of Neurological Diagnosis and Restoration, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 109 |
| Development of a robot arm for bone processing Associate Professor (Lecturer) Takahito FUJIMORI (Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 111 |
| Tumor diagnosis technology using AI analysis of the light spectrum of cytological specimens Professor Yoichiro HOSOKAWA (Medilux Research Center, Nara Institute of Science and Technology (NAIST)) | 113 |

Regenerative medicine

| | |
|--|-----|
| Repair of incurable meniscal injuries using an aligned electrospun nanofibrous scaffold combined with mesenchymal stem cells Guest Professor Kazunori SHIMOMURA (Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 115 |
| Regeneration therapy using autologous bone marrow derived M2 macrophage for severe heart failure Assistant Professor Kizuku YAMASHITA (The University of Osaka Hospital) | 117 |
| Development of a novel therapy for α-synucleinopathy using regulatory T cells Attending Staff (Physician) Yuto HAYASHI, Professor Hideki MOCHIZUKI (Department of Neurology, Graduate school of Medicine, The University of Osaka) | 119 |
| Study aiming to produce human iPSC-derived cell formulation for metabolic hepatic disorder Associate Professor (Lecturer) Yasumasa SHIROUZU (Department of iPS Stem Cell Regenerative Medicine, Kansai Medical University) | 121 |
| Development of a novel treatment for pediatric craniofacial deformity using human reconstructed elastic cartilage Professor Hideki TANIGUCHI (Division of Regenerative Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo) | 123 |
| A Novel Therapeutic Vaccine against Multi-Drug Resistant Tuberculosis in the Clinical Trial (Investigator-initiated Clinical Trial (Phase I)) Visiting Senior Scientist Masaji OKADA (National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center Clinical Research Center) | 125 |

| | |
|--|------------|
| Development of novel treatment for malignant pleural mesothelioma using viral vector (Investigator-initiated clinical trial of gene therapy using AdSOCS3 for malignant pleural mesothelioma) | |
| Professor Tetsuji NAKA (Division of Allergy and Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of medicine Iwate Medical School) | 127 |
| Development of oncolytic adenovirus agents composed of human adenovirus type 35 | |
| Professor Hiroyuki MIZUGUCHI (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Osaka) | 129 |
| Development of Liver Assist Device Using Hypoimmunogenic Hepatocyte System | |
| Professor Takanori TAKEBE (Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 131 |

Diagnos tics

| | |
|---|------------|
| Development of a New Method for Detection of Effects Induced by Maternal Immune Activation | |
| Professor Shoichi SHIMADA (Department of Neuroscience and Cell Biology, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 135 |
| Rapid and “in-situ” determination method of polyamines | |
| Professor Kazunori TSUBAKI (Kyoto Prefectural University, Graduate School of Life and Environmental Sciences) | 137 |
| Development of pathological periostin measurement device | |
| Professor Yoshiaki TANIYAMA (Department of Advanced Molecular Therapy, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 139 |
| Development of a diagnostic method for patients with chronic inflammatory disease using analysis of sugar chains of IgGs | |
| Professor Eiji MIYOSHI (Department of Biopathological Information Science, Graduate School of Medicine, The University of Osaka) | 141 |
| Prognosis biomarkers that can discriminate early-stage pancreatic cancer patients with worse prognosis prior to surgery | |
| Associate Professor Keisuke TANIUCHI (Department of Gastroenterology and Hepatology, Kochi Medical School, Kochi University) | 143 |
| Development of automatic rapid diagnosis for cervical lymph node metastasis of oral cancer | |
| Associate Professor Koh-ichi NAKASHIRO (Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Medicine, Ehime University) | 145 |

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

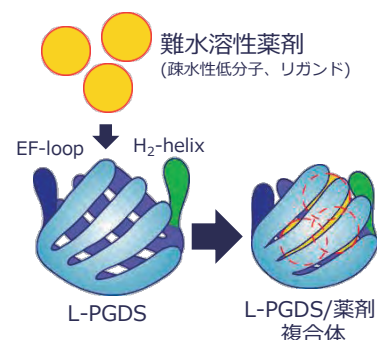
教授 乾 隆

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

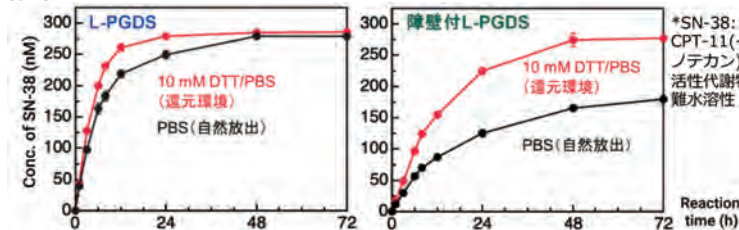
⇒ 他のDDSと比較しても優れた特長を複数有し、次世代ナノ医薬品としての応用範囲も広い

| 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。

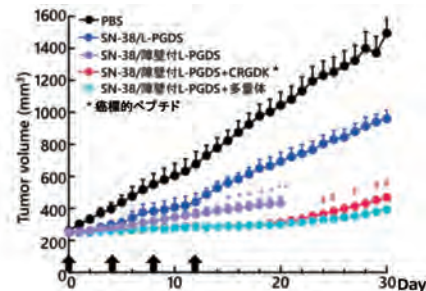
前立腺癌モデルマウスに各サンプル(PBS、SN-38を内包させた各L-PGDSサンプル)を4日に1度の計4回尾静脈より投与し、腫瘍体積を測定した。

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（神経腫瘍や膵臓がんなど）

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。

Research aiming to develop refractory cancer therapeutics using protein-based drug delivery systems with drug release control function

Principal Investigator

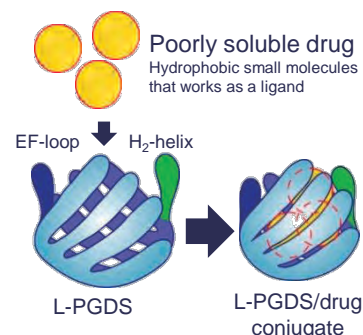
Graduate School of Agriculture, Osaka Metropolitan University

Professor Takashi INUI

Project Outline

◆ Description

The researchers found lipocalin-type prostaglandin D synthase (L-PGDS), a protein existing in human cerebrospinal fluid and physiologically transporting hydrophobic substances, to be applied for an innovative drug delivery system (DDS). L-PGDS has a unique barrel-like structure and hydrophilic properties as a whole, meanwhile, its internal hydrophobic domain can incorporate various hydrophobic small molecules such as poorly water-soluble chemical drugs. L-PGDS reduced its spatial size about 10% with capsulated drugs and acts as a drug carrier exhibiting favorable properties such as control release and well-distribution of capsulated drugs at the site of drug acting (e.g. tumor tissue). Interestingly multimerization of L-PGDS markedly improved its pharmacological activity of the capsulated drug suggesting a significant contribution of enhanced EPR effect.



◆ Advantages

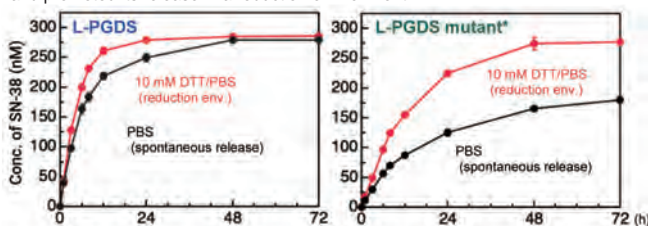
- Solubilizes poorly water-soluble chemical drugs (M.W. < 850)
- Prevents unwanted release of capsulated drug in blood circulation by amino acid substitutions of L-PGDS
- Enhanced drug exposure in tumor tissue by multimerization of L-PGDS
- Tissue specific drug targeting can be achievable by adding specific peptide motif
- Long-term storage by freeze drying
- Applicable for oral administration and intravenous injection

| Name | Therapeutic target | Drug concentration (μM) | | |
|--------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | | +PBS | +HP-β-CD* (1 mM, 1.5 mg/mL) | +L-PGDS (1 mM, 19 mg/mL) |
| Telmisartan (Mr : 514.6) | Hypertension | 9.0 | 15.2 | 1230 |
| SN-38 (Mr : 392.4) | Colon cancer Stomach cancer | 6.3 | 19.1 | 126 |
| Lapatinib (Mr : 581.1) | Breast cancer | Insoluble | Insoluble | 234 |
| MCC-555 (Mr : 381.4) | Diabetes | 3.3 | 73.0 | 784 |

*HP-β-CD(2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin) Currently-available solubilizing agent that has higher solubilizing ability than β-cyclodextrin.

[Drug release profiles of L-PGDS mutant capsule *in vitro*]

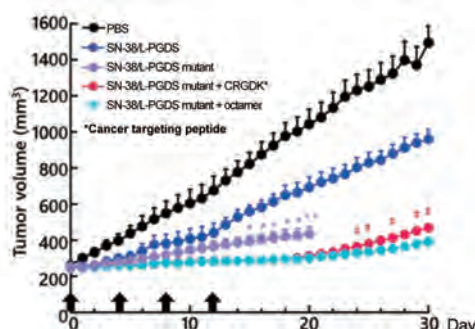
L-PGDS mutant capsule suppressed spontaneous release of encapsulated SN-38** and promoted its release in a reduction environment.



*L-PGDS mutant A certain amino acid in the opening of barrel-like L-PGDS structure was replaced with a sterically bulky amino acid to act as a temporary lid.

**SN-38: Active metabolite of CPT-11 (irinotecan), poorly water soluble

[*In vivo* anti-tumor evaluation using L-PGDS mutant capsule]



Each L-PGDS sample (L-PGDS sample encapsulating PBS or SN-38) was administered to prostate cancer model mouse by tail vein injection every 4 days (4 times in total). The tumor volume was measured every day. As a result, both **L-PGDS mutant group** and **L-PGDS mutant + octamer group** inhibited the tumor growth from the beginning of the measurement. Even some time after day 12 (=last administration), the tumor growth was completely inhibited. It is suggested that the enhanced EPR effect allowed the drug to be retained in the cancer tissues, resulting in long-lasting efficacy.

•**Target disease:** Intractable cancers (e.g. glioma, pancreatic cancer)

•**Patent information:** ① [Title] Compound solubilizing agent and composition containing the same [Patent number] Patent No. 5099545,

② [Title] Capsule protein and its multimer composition and pharmaceutical composition using the same [Application number] PCT/JP2020/019827

•**Features of technology:** DDS technology for poorly water-soluble drugs

•**Marketability and development issues:** We expect to receive poorly water-soluble compounds owned by pharmaceutical companies that are difficult to develop, and develop them as new drugs by combining them with the relevant technology, and introduce them into the market. We are looking for a pharmaceutical company that will receive a license agreement and aim to put this invention into practical use.

Wntシグナル関連分子GREB1を標的とした新規医薬品の創出

プロジェクト 責任者

1. 大阪大学 感染症総合教育研究拠点
2. 徳島大学大学院 医歯薬学研究部

特任教授 菊池 章¹、教授 松本 真司²

プロジェクト概要

GREB1(growth regulation by estrogen in breast cancer 1)は、エストロゲン受容体の補因子として同定され、乳がんや前立腺がん等の性ホルモン感受性がんが高発現することが知られていた。私共の研究により、小児がんの肝芽腫でもGREB1が高発現して、治療標的になることが明らかになった。本成果の学術上の重要な点は、①GREB1の新たな機能が明らかになり(図1)、②小児がんは成人がん比べて遺伝子変異が少なく発症するメカニズムが解明され(図2)、③GREB1がホルモン非感受性がんにも関与する可能性が示唆されたことである。事実、最近の私共の研究により、肝芽腫以外の肝細胞がんや悪性黒色腫等の性ホルモン非感受性がんにおいてもGREB1が発現することが明らかになった。さらに、GREB1を標的とする抗がん剤として修飾型アンチセンス核酸(ASO)を合成した。本修飾型ASOはこれまでの核酸医薬品の欠点とされていた血中安定性や腫瘍到達性が向上し、ドラッグデリバリーシステムがなくても皮下投与により、*in vivo*での腫瘍増殖を抑制した(図3)。本研究では、性ホルモン非感受性がんに対する新規の抗がん剤としてGREB1 ASOの開発を目指す。

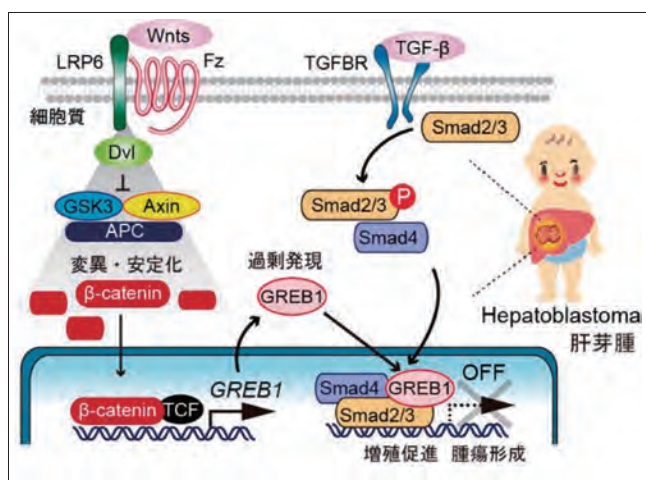


図1. 肝芽腫におけるGREB1の腫瘍増殖機構

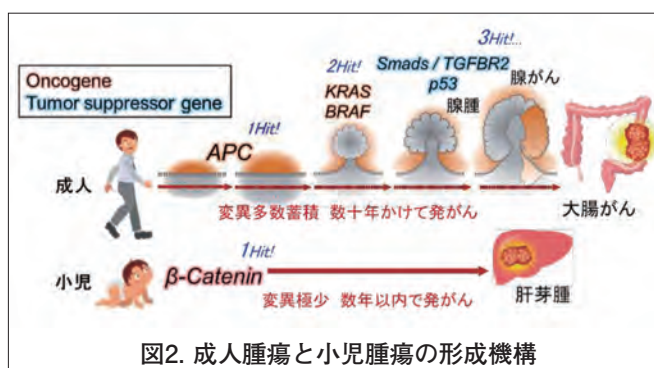


図2. 成人腫瘍と小児腫瘍の形成機構

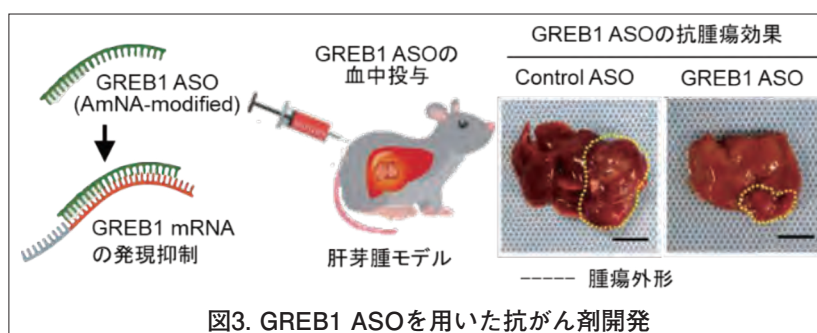


図3. GREB1 ASOを用いた抗がん剤開発

対象疾患：GREB1高発現性ホルモン非感受性がん（具体的内容は要連絡）

特許情報：PCT出願

技術の特徴、市場性：核酸医薬品を用いた小児がんから成人がんまで幅広い悪性腫瘍が対象であり、市場性は広い。COVID-19に対するRNAワクチンの有効性が証明されたことにより、核酸医薬品を用いたがん治療薬への期待が高まる

開発における課題：核酸医薬品合成の高コスト

希望する企業連携の内容（共同、ライセンスアウト等）、企業とアカデミアの役割分担を明確にする情報：

共同研究開発の後に、ライセンスアウト

Development of the new anti-cancer medicine targeting GREB1, a novel Wnt signal-related molecule

Principal Investigator

1. Center for Infectious Disease Education and Research, The University of Osaka
2. Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University

**Specially Appointed Professor Akira KIKUCHI¹,
Professor Shinji MATSUMOTO²**

Project Outline

GREB1(growth regulation by estrogen in breast cancer 1) is a co-factor of the estrogen receptor and highly expressed in hormone sensitive tumors, such as breast and prostate cancers. Our study revealed that GREB1 is highly expressed in hepatoblastoma, the hepatic neoplasm in infants and represents a molecular target. There are three points as important scientific achievements in our study: 1) identification of the new functions of GREB1(Fig. 1), 2) clarification of the underlying mechanism that genetic alterations in infant tumors are much less than those in adult tumors (Fig. 2), 3) proofs for the involvement of GREB1 in hormone insensitive tumors. In fact, we recently found that GREB1 is overexpressed in some hormone insensitive tumors, such as hepatocellular carcinoma and malignant melanoma, other than hepatoblastoma.

Further, we synthesized the modified anti-sense oligonucleotide (ASO) against GREB1 as the anti-tumor medicine. The GREB1 ASO is designed to be stabilized in the blood and efficiently reached to target organs. We showed that subcutaneous injection with the GREB1 ASO without any drug delivery system suppressed tumor growth of xenograft tumors *in vivo*. In this project we aim to develop the GREB1 ASO as the new anti-tumor medicine for hormone insensitive tumors.

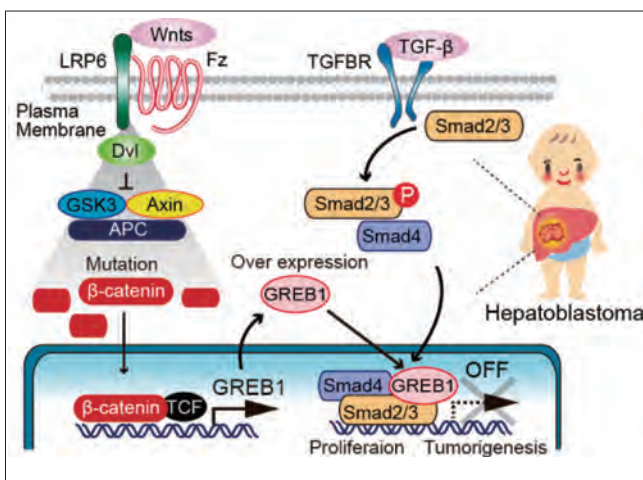


Fig. 1. Inhibition of TGFβ signaling by GREB1 in hepatoblastoma

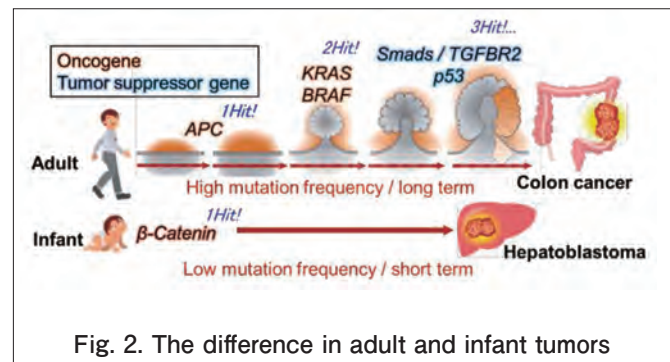


Fig. 2. The difference in adult and infant tumors

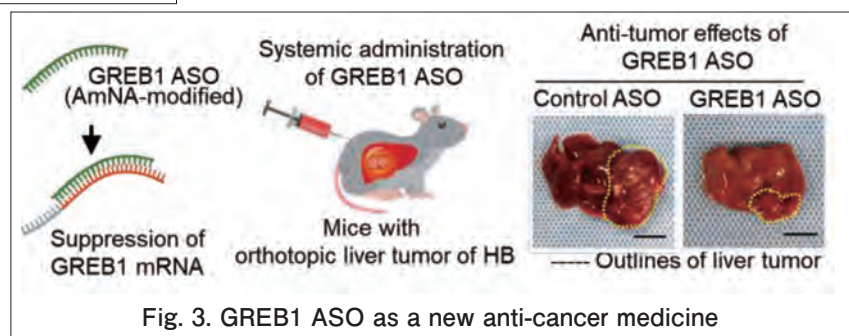


Fig. 3. GREB1 ASO as a new anti-cancer medicine

Target Diseases : Hormone insensitive tumors (Details will be available when you contact with me)

Patent Information : PCT pending

Technical Features & Marketability : The new GREB1 ASO targeting tumors covering from rare infant tumors to common adult tumors. Since RNA vaccines were very effective on COVID-19, nucleic acid medicines for cancer therapy could be expected to put to practical use more rapidly.

Issues in Development : High costs for synthesis of ASO

Possible Cooperate Collaboration : Joint development of GREB1 ASO and licensing business

がん幹細胞とがん免疫をデュアルに標的化するエピゲノム創薬の知財整備と開発研究

| | |
|---------------|---------------------------|
| プロジェクト 責任者 | 大阪大学大学院医学系研究科 疾患データサイエンス学 |
| | 特任教授（常勤） 石井 秀始 |

プロジェクト概要

■対象疾患：難治性消化器がん（膵がん、転移性大腸がん）

■コンセプト：

「がん幹細胞」と「周囲の免疫細胞」を同時に標的化します。

「がん幹細胞」は、腫瘍の中に埋もれています。標準的な抗がん剤や放射線療法に抵抗性を示して、難治性の根元になっています。

「周囲の免疫細胞」は腫瘍免疫環境を演出していて、いくつかのがんでは、すでに免疫チェックポイント阻害薬によって、がん医療で有効性が示されています。

本シーズは、大阪大学が中心となって開発したアカデミア発のシーズで、特許化されています。

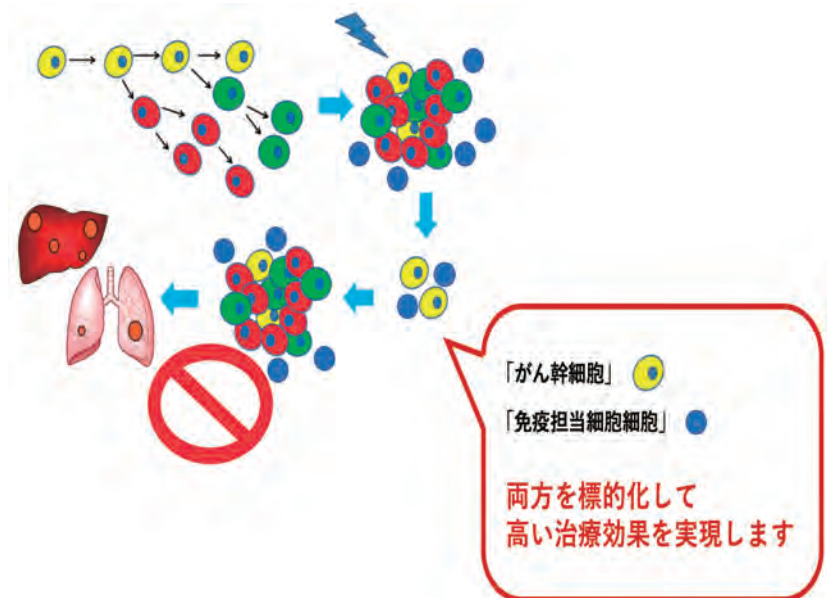
■市場とその動向：

がん医療全体で2020年グローバル市場規模予想は5000億ドル規模（50兆円）です。難治がんのようなプレシジョン医療が求められる領域では、「個別化戦略」が医薬品開発におけるKSF(Key Success Factor)です。

■現在の状況：

大阪大学では、難治がんの克服を目指して、新しいシーズ開発を目指してきました。

本技術はすでに特許化を進め、前臨床試験の迅速化、医師主導治験の推進で、製薬系やベンチャー系企業との協働が必要なフェーズにあります。



基本特許は申請済み。

契約に基づく情報共有で、開発を共同で進めていきます。

PMDAコンサルトを経て前臨床試験、医師主導治験に進めます。

Research and development of intellectual property for epigenomic drug discovery that dually targets cancer stem cells and cancer immunity

Principal Investigator

Department of Medical Data Science, Graduate School of Medicine,
The University of Osaka

Professor Hideshi ISHII

Project Outline

■ Target Disease: refractory gastrointestinal cancers (pancreatic cancer, metastatic colorectal cancer)

■ Concept:

Simultaneous targeting of cancer stem cells and surrounding immune cells.

Cancer stem cells are buried within tumors, where they show resistance to conventional anti-cancer drugs and radiation therapy, which is the root cause of their refractory nature.

Surrounding immune cells produce an environment of tumor immunity, and, in a number of cancers, it can appear that immune checkpoint inhibitor therapy is already effective.

This is an academia-born project, being developed primarily at Osaka University, and is patented.

■ Market Trends:

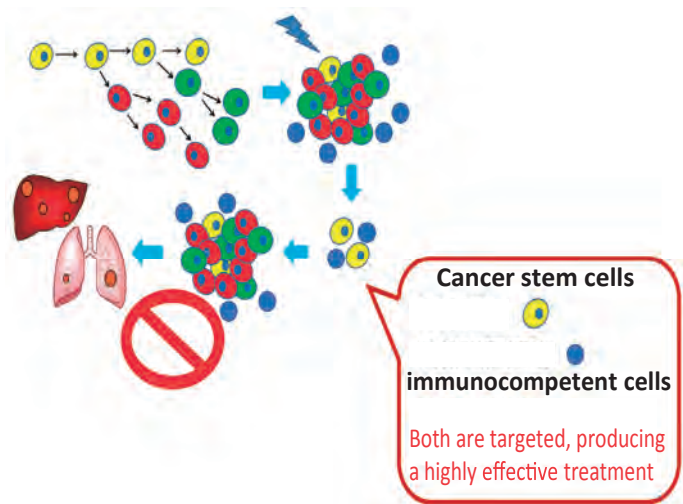
The global market for cancer treatments in 2020 is projected to reach 500 billion dollars.

"Personalized strategies" are a KSF (Key Success Factor) in drug development for areas like refractory cancer, which require precision medicine.

■ Current Status:

At Osaka University we aim to develop new solutions to help conquer hard-to-treat cancers.

We are already patenting this technology, ramping up preclinical trials, and advancing physician-led clinical trials, and we are now in a phase that requires cooperation from drug manufacturers and venture companies.



Basic patent pending.

We are continuing development jointly, sharing information under contract.

We are proceeding with preclinical trials and physician-led clinical trials through a PMDA consultant.

画期的な核酸医薬品の臨床応用に向けてコンジュゲート修飾による対費用効果の最大化

| | |
|---------------|---------------------------|
| プロジェクト 責任者 | 大阪大学大学院医学系研究科 疾患データサイエンス学 |
| | 特任教授（常勤） 石井 秀始 |

プロジェクト概要

- 標準的な治療法では治せない難治性消化器がんを対象とします。
- 大阪大学がもつ先進的なシーズとして、核酸医薬品を応用します。
- 核酸医薬は、精密な制御が可能な医薬品として、注目を集めています。
- 本シーズは核酸医薬品として、「がん幹細胞」とその微小環境を標的にします。
- すでに基本的な非臨床試験が進捗して、特許化されています。
- 製薬系企業の協働による開発の加速化が期待されます。

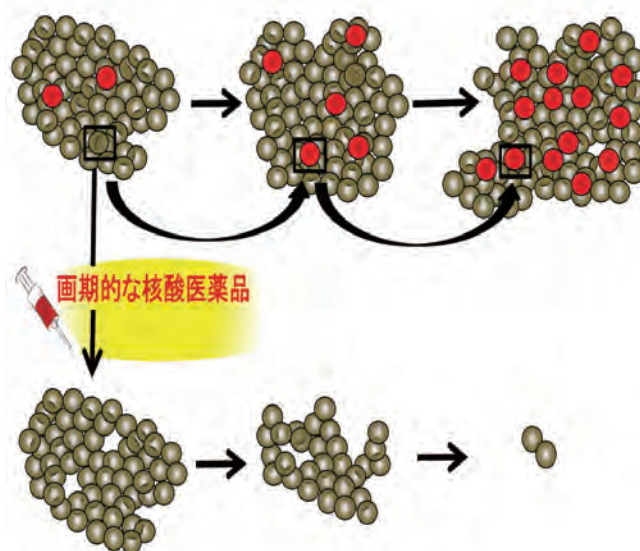
■戦略：

2020年グローバル市場規模予想が5000億ドル規模(50兆円)とされるがんの医薬品業界で、成功の鍵を握ることは、「差別化」です。

私たちの本シーズは、世界初のコンセプトです。

さらに、臨床応用を効率化するために、特殊な手法を用いています。

基本シーズは特許化し、さらに周辺を固めています。



世界初のがんに対するコンジュゲート修飾核酸医薬品の実現

腫瘍の微小環境にマッチさせる戦略で、既存法を超えるピンポイントの攻撃

基本的な前臨床試験は完了しています

Maximizing cost-effectiveness by conjugating modifications for clinical application of innovative nucleic acid drugs

Principal Investigator

Department of Medical Data Science, Graduate School of Medicine,
The University of Osaka

Professor Hideshi ISHII

Project Outline

- This project targets refractory gastrointestinal cancers that do not respond to conventional treatments.
- We are developing nucleic acid drugs as a part of an advanced seed project at The University of Osaka.
- Nucleic acid drugs have attracted attention for their potential for precise control.
- This project targets cancer stem cells and their microenvironments with nucleic acid drugs.
- Basic nonclinical testing is already underway, and patenting is complete.
- Development is expected to accelerate under cooperation with drug manufacturers.

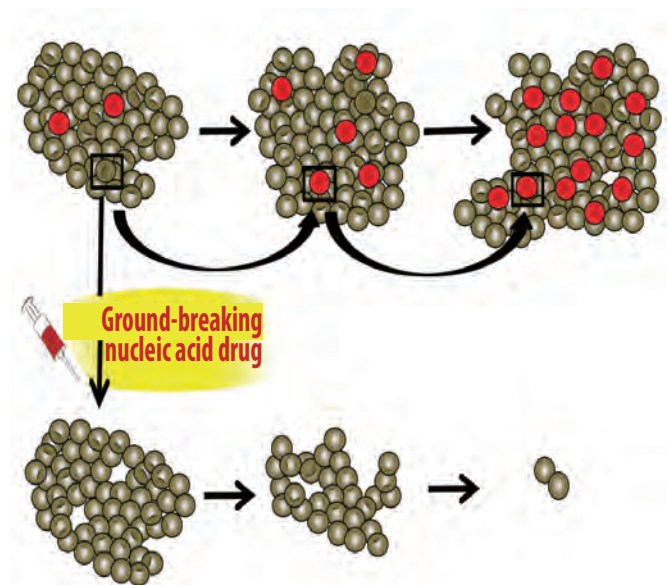
■ Strategy:

"Differentiation" is the key to success in the global anticancer drugs market, which is expected to reach 500 billion dollars in 2020.

This seed project of ours represents a worldfirst concept.

In addition, we use a special method for optimizing clinical applications.

We have patented this basic seed and are building on our success.



The world's first conjugate-modified nucleic acid drug for treating cancer.
The pinpoint attack surpasses existing treatments,
using a strategy that matches the tumors' microenvironments.
Basic preclinical tests completed.

骨転移性予後不良前立腺がんで高発現するGPCRに対する抗体療法の創出

プロジェクト
責任者

愛媛大学プロテオサイエンスセンター

教授 今井 祐記

プロジェクト概要

前立腺がんは、我が国を含めた先進諸国で患者数が増加の一途を辿っており、男性におけるがん患者数の第一位となっている。一般的に治療が奏功しやすく、生命予後が良いことが特徴である。ところが、一部に治療抵抗性や骨転移を伴う予後不良な前立腺がんが存在し、これらの予後不良前立腺がんに対する治療法の開発が求められている。我々は、遺伝子発現に関するビッグデータ解析と臨床サンプルの解析から、予後不良前立腺がんを高発現する細胞膜受容体GPCRXを同定した。このGPCRXの機能を抑制すると、前立腺がん細胞の増殖や転移が著明に抑制された。またGPCRX発現の高い前立腺がんでは、患者生命予後が悪く（図1）、疾患の悪性度も高かった（IntJ Cancer 2020）。

このことから、GPCRXの機能を抑制する薬剤、中でも抗体作製が、予後不良前立腺がんの新たな治療法になりうると考えた。しかしながら、GPCRの細胞外ドメインに対する抗体の作成は一般的に困難である。そこで本研究では、愛媛大学独自の技術であるコムギ無細胞膜タンパク質合成技術（図2）、GPCRX抗原大量生産・マウス/サメを用いたGPCRX抗体作製・抗体の薬理効果検証・取得抗体の最適化によって、予後不良前立腺がんに対する治療抗体作製を実施している。完成後は、in vitroおよびin vivoにおける効果検証を実施する。

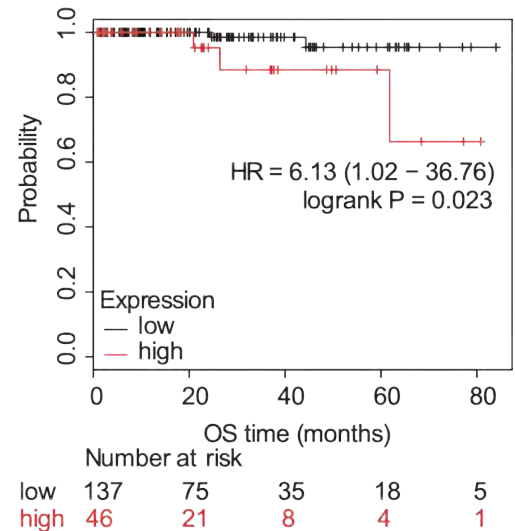


図1：GPCRX発現と生命予後の相関

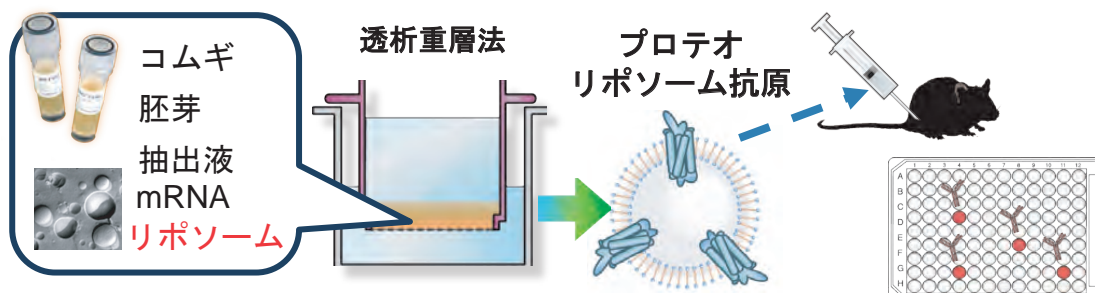


図2：コムギ無細胞膜タンパク質合成系を応用した抗膜タンパク質抗体作製技術

本シーズは予後不良前立腺がんを対象疾患としている。加えて、近年の報告や独自の解析から、当該GPCRXが膵臓癌などの他の悪性腫瘍の治療標的となる可能性も示唆されている。このため、抗体治療の対象疾患の拡大も期待できる。抗体医薬を得意とする企業との協業を希望している。

Antibody drug discovery against GPCR highly expressing in progressive and bone metastatic prostate cancer

Principal Investigator

Proteo-Science Center, Ehime University

Professor Yuuki IMAI

Project Outline

The number of prostate cancer patients has been increasing in the developed countries including Japan. In general, the prognosis of prostate cancer is better than other cancers except progressive and bone metastatic prostate cancer. We found that one G-protein coupled receptor (GPCR) is highly expressed in progressive prostate cancer and inhibition of this GPCR can decrease cancers' progressiveness. In addition, The expression levels of this GPCR is significantly associated with prognosis (Figure 1), malignancy and the presence of bone metastasis (Int J Cancer 2020).

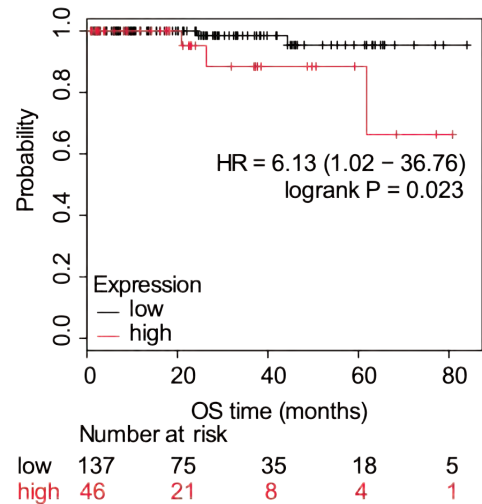


Figure 1: Prognosis of prostate cancer patients with GPCR expression

Therefore, in this research, we are planning to investigate antibody drug against this GPCR to inhibit its function. Generally, it is difficult to generate antibody against extracellular domain of GPCR because of the difficulty in antigen synthesis. Whereas Ehime University has original technology using wheat-germ cell-free membrane protein synthesis (Figure 2). Using this technology, we develop druggable antibody against the GPCR to treat progressive and bone metastatic prostate cancer.

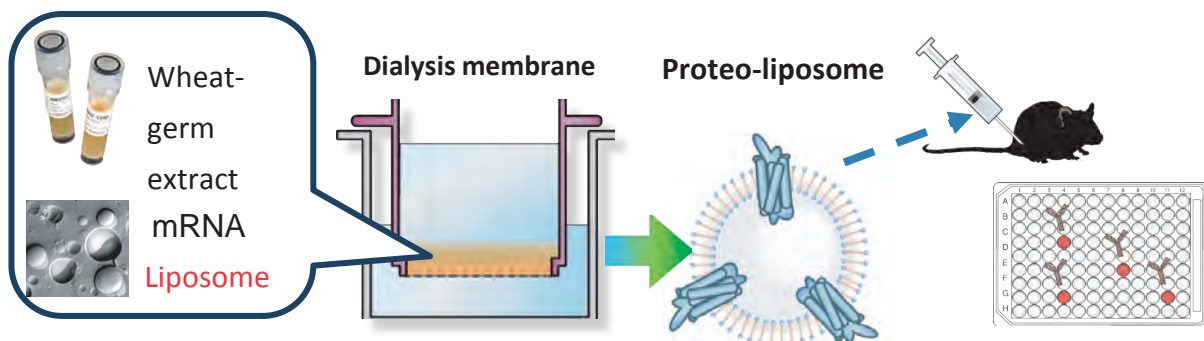


Figure 2 : antibody generation strategy using wheat-germ cell-free membrane protein synthesis

In this research, we are targeting on treatment for progressive and bone metastatic prostate cancer. Meanwhile, it has been exploring that the expression levels of GPCR could be related to other types of cancers including pancreatic cancer. Therefore, this drug discovery has more potential to treat wide range of cancers with unmet needs.

脳腫瘍を標的とする抗体薬物複合体の開発

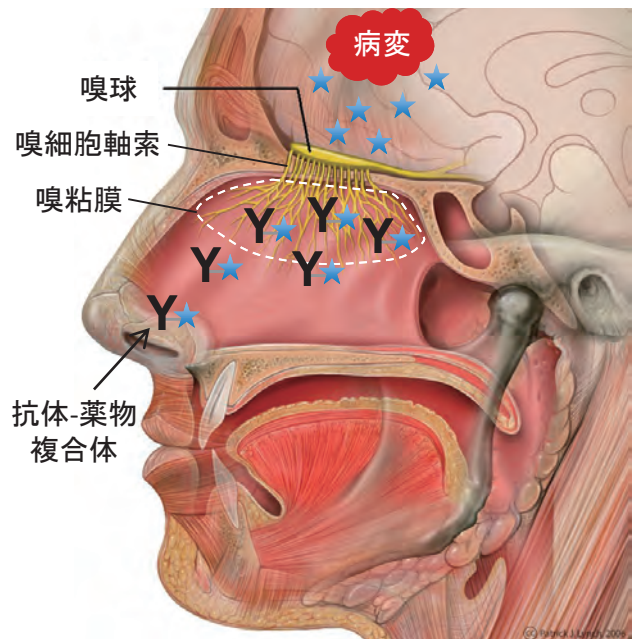
プロジェクト
責任者

近畿大学医学部 病理学教室

教授 伊藤 彰彦

プロジェクト概要

独自抗体を用いて頭蓋内に薬物を効率的に送達する方法を開発している。独自抗体は2つのユニークな性質を持っている。①点鼻すると嗅粘膜に集積し、長時間とどまる。②高効率に細胞内に取り込まれる。これらの性質から、本抗体は**経鼻的な頭蓋内薬物送達系のベクター**として有用と発想した。実際、本抗体に薬剤MMAEを結合（抗体薬物複合体）させてマウスに点鼻すると、頭蓋内で遊離MMAEを検出することが出来た。複合体やMMAEが嗅細胞の軸索（図中の黄色線）内を嗅球方向へ輸送され、MMAEが拡散したと考えられる。搭載薬剤としては、低～中分子化合物（表左）の他、抗体医薬品（表右）も想定され、対象疾患は種々の悪性脳腫瘍の他にアルツハイマー病などの神経変性疾患も挙げられる。



| 搭載薬剤 | 標的脳腫瘍 | 搭載薬剤 | 標的脳腫瘍・脳病変 |
|------------------------------|----------------------------------|---|-----------------------------------|
| MMAE | 原発性（膠芽腫・リンパ腫） 転移性（小細胞肺癌・乳癌等） | Nivolumab (PD-1 抗体) | 原発性（膠芽腫・リンパ腫） 転移性（肺・胃・腎・原発不明癌） |
| Temozolomide Methotrexate | 原発性（膠腫・膠芽腫・リンパ腫） 転移性（白血病等、全般） | Trastuzumab (HER2 抗体) | 転移性（乳癌） |
| Tyrosine kinase inhibitor | 転移性（非小細胞肺癌・白血病・ 頭頸部癌等） | Aducanumab Lecanemab (Amyloid β 抗体) | アルツハイマー病 |

対象疾患：種々の悪性脳腫瘍、アルツハイマー病

特許情報：基礎特許出願中

技術の特徴：ユニークな抗体の性質に依存

市場性、開発における課題：市場性は大きい。頭蓋内薬物量／投与量比を上げるため点鼻方法に工夫が必要

企業連携の内容、企業の役割分担：搭載薬剤の選定・提供、抗体-薬物複合体の作製、POC動物実験共同実施

Development of antibody-drug conjugates for the treatment of brain tumors

Principal Investigator

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kindai University

Professor Akihiko ITO

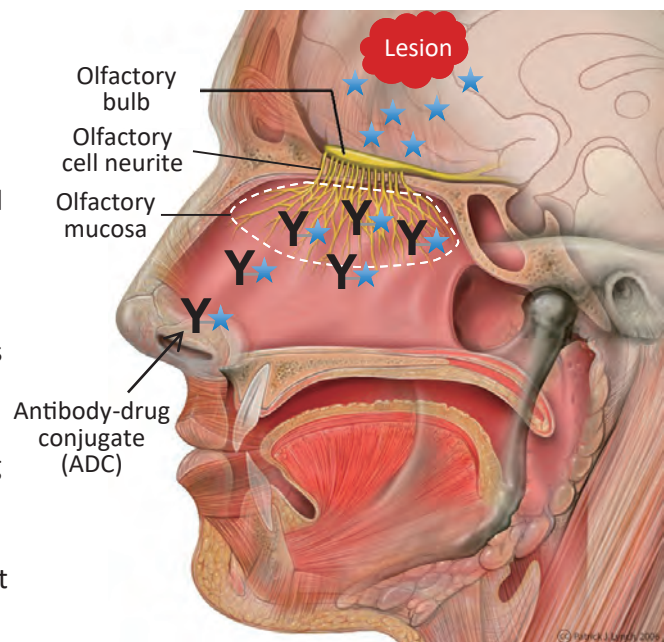
Project Outline

A new method for efficient drug delivery to the brain is currently under development using our original antibody. The antibody has two features.

- When it is administered nasally, it accumulates on the olfactory mucosa and remains for days.
- It enters into cells efficiently.

Based on these features, the antibody is suggested to be useful as a vector in the nose-to-brain drug delivery system. Actually, the antibody was conjugated with a cytotoxin MMAE, and was administered nasally to mice. Released MMAE was detected in the brain. The conjugate or MMAE appeared to be transported to the brain via the olfactory cell neurites (yellow lines in Figure) along with diffusion of released MMAE .

Various drug payloads are suggested, not limited to low to medium-molecular-weight chemicals (left Table) but including antibody drugs (right Table). Therefore, target diseases are not limited to malignant brain tumors but include Alzheimer's disease.



| Drug payload | Target brain tumor | Drug payload | Target brain tumor / brain lesion |
|------------------------------|--|--|--|
| MMAE | Primary (glioblastoma, lymphoma) Metastatic (small cell lung • breast cancer) | Nivolumab (PD-1 Ab) | Primary (glioblastoma, lymphoma) Metastatic (lung • gastric • renal cancer, cancer of unknown origin) |
| Temozolomide Methotrexate | Primary (glioma, glioblastoma, breast cancer) Metastatic (leukemia etc) | Trastuzumab (HER2 Ab) | Metastatic (breast cancer) |
| Tyrosine kinase inhibitor | Metastatic (non-small cell lung • head & neck cancer, leukemia etc) | Aducanumab Lecanemab (Amyloid β Ab) | Alzheimer's disease |

Target disease: malignant brain tumor, Alzheimer's disease

Patent: basic patent filed

Feature of technics: depends on unique features of our original antibody

Marketability and problems: marketability is big, but the intracranial/applied drug dose ratio is not fully analyzed.

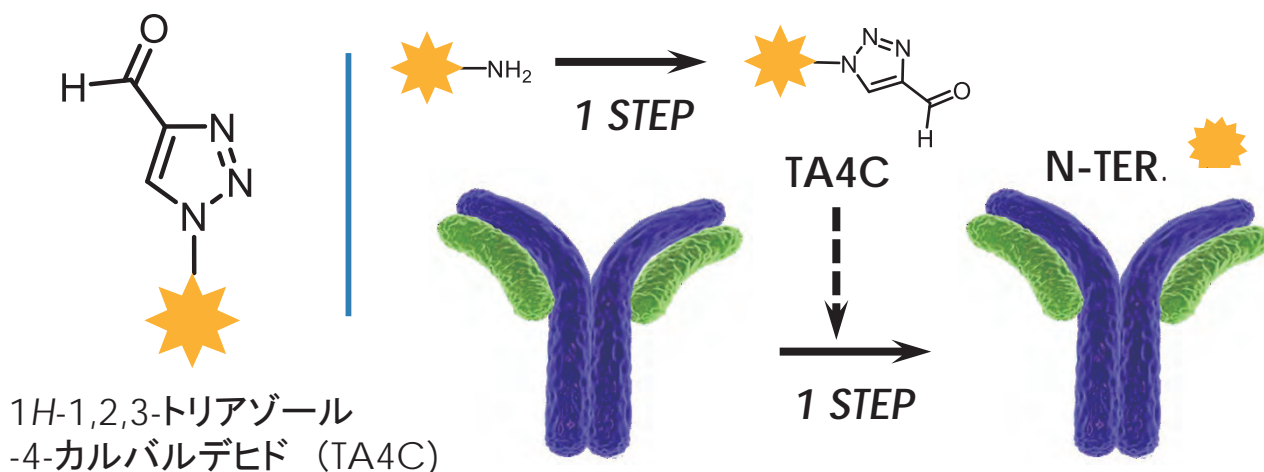
Role of business partners: supply of drug payloads, ADC production, animal experiments for POC

タンパク質N末端修飾技術を利用したデュアル修飾型バイオ医薬品の開発

| | |
|---------------|-------------------|
| 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

タンパク質と薬剤・高分子などを連結したタンパク質製剤は、バイオ医薬品として広く医療応用されている。抗体薬物複合体(ADC)は、タンパク質である抗体によってがん細胞を標的にすると同時に、抗体につないだ薬物をがん細胞内へ送達するがん治療薬である。これらのタンパク質製剤の薬効や品質管理の点で、タンパク質・ペプチドの化学修飾を位置特異的に自在に施す技術は、極めて重要性である。また、タンパク質製剤は、治療濃度域および治療可能時間領域の改善が求められている。本シーズ技術では、タンパク質N末端に対して特異的に1工程で化学修飾が可能であり、加えて、使用する修飾試薬を1工程と最短工程で製造可能な特徴をもつ。この技術を活用して、薬剤、小分子、ペプチド、タンパク質、核酸、高分子などの分子をN末端に特異的に修飾したタンパク質製剤の製造が可能である。所望の分子をN末端に連結することによって、血中安定性の向上、オフターゲット特性など機能面での改善を行ったデュアル修飾型タンパク質製剤を開発する。



特許情報: WO2020175680 (PCT/JP2020/008357)
 技術の特徴: 位置選択的なタンパク質の修飾技術。1工程での修飾試薬調製。プロドラッグ化への応用。
 企業連携の希望: 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。

Development of Dual-modified Biopharmaceuticals using N-terminal Protein Modification

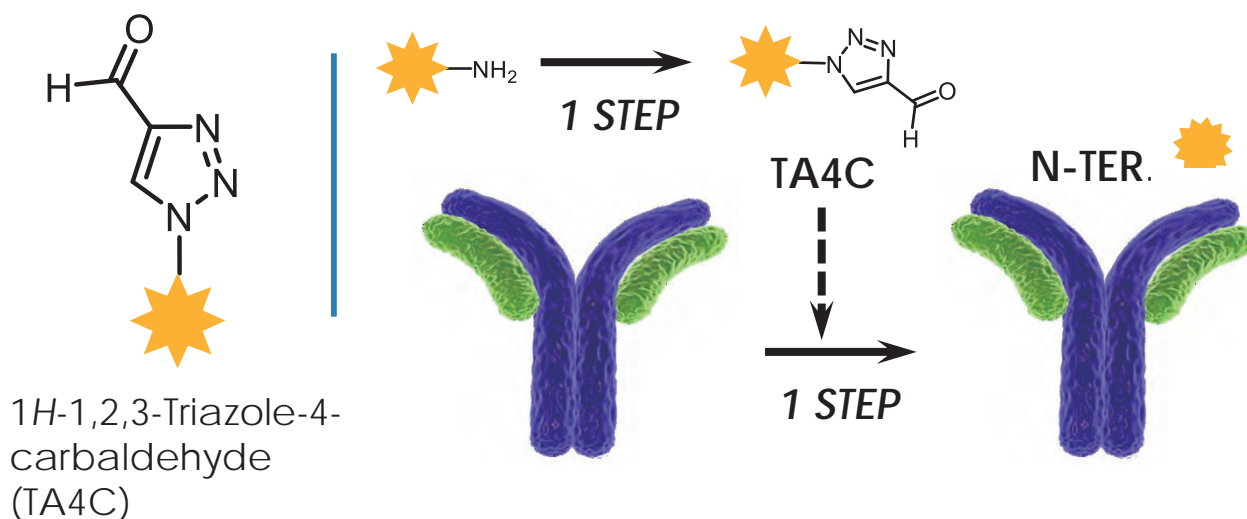
Principal Investigator

Faculty of Environmental Earth Science, Hokkaido University

Professor Akira ONODA

Project Outline

Protein-based drugs that link proteins with drugs or macromolecules are widely applied in medicine. Antibody-drug conjugates (ADCs) are promising cancer therapeutic agents that target cancer cells with the power of antibodies and deliver the drugs linked to the antibodies into the cancer cells. In terms of the medicinal properties and quality control of these protein-based drugs, the technique enabling site-specific chemical modification of proteins and peptides is extremely important. In addition, protein-based drugs are required to control the therapeutic plasma concentration range and the time in the therapeutic range. This technology enables site-specific N-terminal chemical modification of proteins in one step, and production of the modification reagent in one step as well. Utilizing this technology, it is possible to produce protein-based drugs that link molecules such as drugs, small molecules, peptides, proteins, nucleic acids, and macromolecules at the N-terminus. With this technology, we develop dual-modified protein-based drugs with functional improvements in blood stability and off-target properties.



Patent information :

WO2020175680 (PCT/JP2020/008357)

Features :

Site-specific modification of proteins in one-step. One-step production of modification reagents. Application in prodrugs.

Corporate collaboration :

Collaborative research in non-clinical and clinical trials, licensing, and licensing out

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

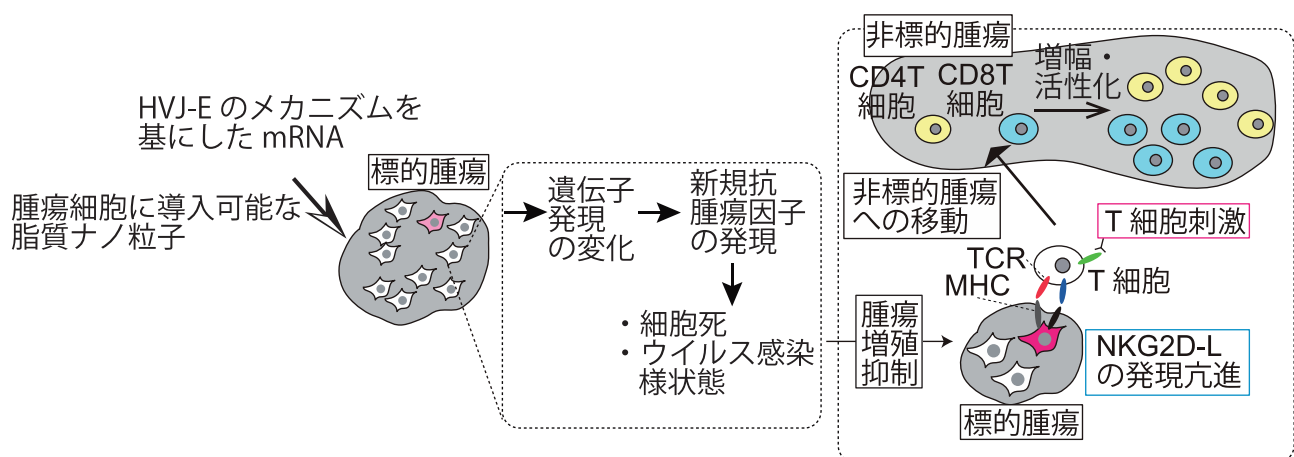
- 転移を伴い切除不能な腫瘍
- 感染症

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。

Development of anti-cancer drug with immunomodulators

Principal Investigator

Initiative for Advanced Research, Gunma University

Professor Keisuke NIMURA

Project Outline

Characteristics of the Novel Anticancer Drug Under Development

- Inactivated Sendai virus (HVJ-E) demonstrates a strong anti-tumor effect when administered directly into tumors but faces challenges in formulation.
- We have elucidated the mechanism of the anti-tumor effect of HVJ-E and further discovered that by enhancing the effectiveness of this mechanism, we can amplify and activate cancer-specific T cells in the body.
- We are implementing this mechanism as mRNA and introducing it into tumors using lipid nanoparticles, thereby inducing systemic anti-tumor immunity.

Targeted Diseases

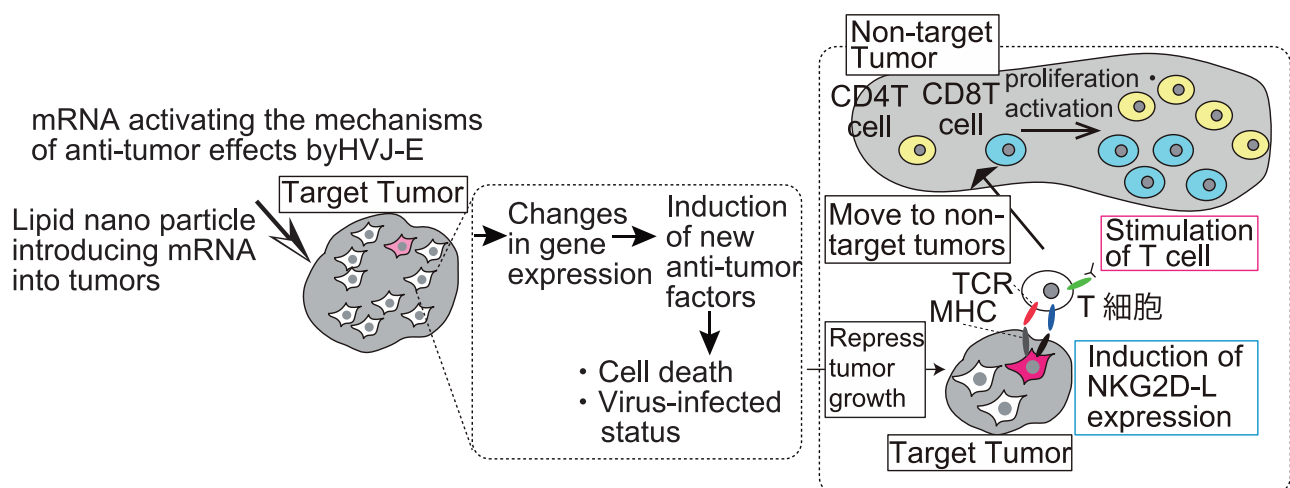
- Inoperable tumors with metastasis
- Infectious diseases

Market Viability

- Leveraging a novel mechanism, and the ability to induce cancer-specific immunity, we consider the market viability to be high.

Challenges in Development

- Optimization of lipid nanoparticles and mRNA sequences.



Targeted Diseases: Cancers that can be administered directly into the tumor. It is desirable if it can be administered to several metastatic lesions.

Patent Information: Patent application 2020-155901

Technical Features: Expressing proteins in tumor cells using mRNA/LNP to induce tumor immunity.

Market Viability and Development Challenges: It is highly unique as it is based on an unprecedented new mechanism. The challenges in development include the optimization of lipid nanoparticles and mRNA sequences.

CKAP4を標的とする新規抗がん剤開発

プロジェクト
責任者

大阪大学 感染症総合教育研究拠点

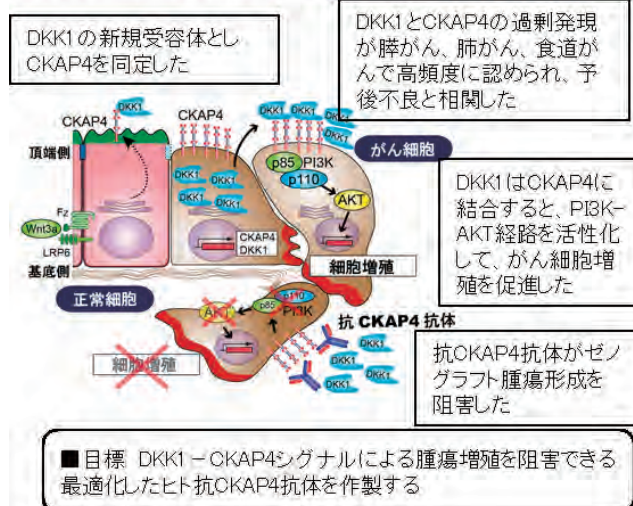
特任教授 菊池 章

プロジェクト概要

高齢化が進むわが国では、今後がんの罹患者数、死亡者数が増加すると予想されている。効果的ながん治療法の開発は国民全体の喫緊の課題であり、とりわけ、難治がんに対するがん細胞特異的な分子標的治療薬の開発が待ち望まれている。Wntシグナルに関連する分泌タンパク質Dickkopf1 (DKK1) は発がんに関与することが示唆されていたが、DKK1がどのような受容体と結合し、がんに関連するのは長年にわたって不明であった。私共は、2016年にDKK1の新規受容体としてCytoskeleton-associated protein 4 (CKAP4) を同定して、新規DKK1-CKAP4がんシグナルが、ホスファチジルイノシトール3リン酸キナーゼ (PI3K) -AKT経路を活性化することにより、膵がんや肺がん、食道がん等の難治がんの悪性化に関与することを明らかにした。さらに、2019年にマウス抗ヒトCKAP4モノクローナル抗体が、がん細胞株を移植したゼノグラフト皮下腫瘍形成モデルに対して、抗腫瘍活性を有することを見出した。また、2024年には、CKAP4を標的とするヒト化抗体を開発し、その薬効と安全性を評価した。

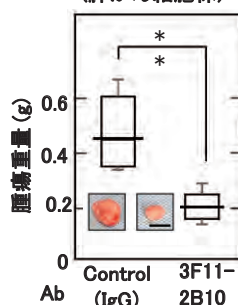
A

Dickkopf1 (DKK1) はWntシグナルを阻害するタンパク質で、がん抑制作用を有するとされていた。一方、がん促進作用があることも示されたが、その作用機構は不明であった。

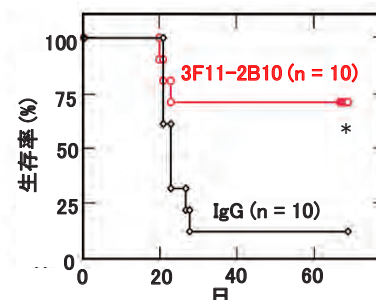


B

皮下腫瘍モデル
(膵がん細胞株)



腹膜播種モデル
(膵がん細胞株)



A. DKK1-CKAP4癌シグナル軸の概要

B. 抗CKAP4抗体 (3F11-2B10) の抗腫瘍効果 左、ヒト膵がんS2-CP8細胞をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍が100 mm³に達した時点で、対照又は抗CKAP4抗体を腹腔内に投与し、腫瘍増殖能に対する薬効を解析した。抗CKAP4抗体は、腫瘍増殖を抑制した。右、S2-CP8細胞をヌードマウスの腹腔内に注入した後に、対照又は抗CKAP4抗体を腹腔内に投与し、生存率に対する薬効を解析した。抗CKAP4抗体は、生存率を改善した。

対象疾患：難治がん（特に膵がん）。

特許情報：日本、アメリカ、ヨーロッパ、カナダで特許登録済み。

技術の特徴：CKAP4は新規標的分子である。

市場性、開発における課題：難治がんに対する需要は高い。間質の多い膵がんに対する抗体の腫瘍移行性。

希望する企業連携の内容（共同、ライセンスアウト等）：ヒト化（またはヒト）抗CKAP4抗体に関する基礎研究とライセンスアウト。

Development of anti-cancer drug targetting CKAP4

Principal Investigator

Center for Infectious Disease Education and Research,
The University of Osaka

Specially Appointed Professor Akira KIKUCHI

Project Outline

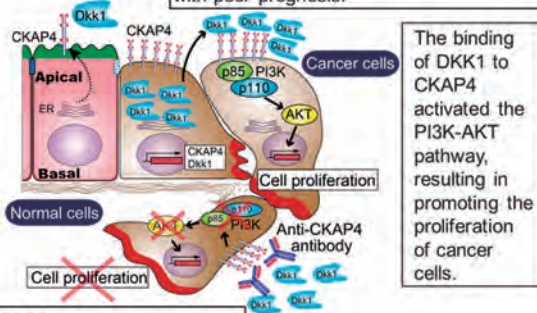
Since elder populations are increasing in Japan, numbers of cancer patients and cancer deaths are predicted to increase more in future. Therefore, novel anti-cancer drugs are required for curing various types of cancers, especially for intractable cancers, such as pancreatic, lung, and esophageal cancers. A secretory protein DKK1 functions as a Wnt antagonist and is essential for embryonic morphogenesis. DKK1 is little expressed in the adult normal tissues, whereas DKK1 has been reported to be expressed in the tumor lesions and to show oncogenic actions. However, the mechanism by which DKK1 is involved in tumorigenesis has been remained to be clarified for a long time. In 2016 we identified CKAP4 as a novel DKK1 receptor and showed that the binding of DKK1 to CKAP4 activates the PI3K-AKT pathway, followed by cancer cell proliferation and that DKK1 and CKAP4 are highly expressed in the tumor lesions of pancreatic, lung, and esophageal cancers, and their simultaneous expression is correlated with poor prognosis. In 2019 we succeeded in generating mouse anti-human CKAP4 monoclonal antibody and confirmed that the antibody suppresses xenograft tumor formation induced by human cancer cells expressing DKK1 and CKAP4. In this project we will develop humanized or human anti-CKAP4 antibody and test its pharmacological effects and safety as the non-clinical trials.

A

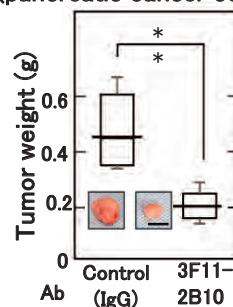
Dickkopf1 (DKK1) was originally identified as an antagonist of Wnt signaling, thus recognized to have anti-tumor actions. In contrast, evidence has been accumulated that DKK1 also shows an oncogenic action, but its molecular mechanism remained to be clarified.

CKAP4 was identified as a receptor of DKK1.

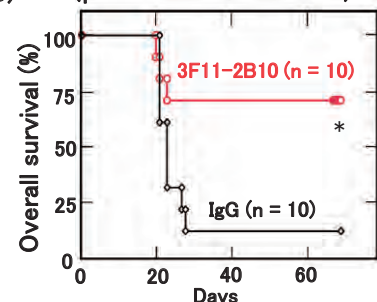
Overexpression of both DKK1 and CKAP4 was frequently detected in pancreatic, lung, and esophageal cancers, and their simultaneous expression was associated with poor prognosis.



B Subcutaneous xenograft tumor model (pancreatic cancer cells)



Peritoneal dissemination model (pancreatic cancer cells)



A. Outline of DKK1-CKAP4 cancer signal axis

B. Anti-tumor effects of anti-CKAP4 antibody (3F11-2B10). Left, human pancreatic cancer cells S2-CP8 were subcutaneously implanted into nude mice. When tumor was proliferated to 100 mm³, control Ig or anti-CKAP4 antibody was injected into the intraperitoneal cavity. Anti-CKAP4 antibody inhibited xenograft tumor formation. Right, S2-CP8 cells were injected intraperitoneally into nude mice and control Ig or anti-CKAP4 antibody was injected into the intraperitoneal cavity. Anti-CKAP4 antibody improved survival of the mice.

Target Diseases : Intractable cancer, especially pancreatic cancer.

Patent Information : Patent registration in Japan, Us. Europe, and Canada.

Technical Features & Marketability : CKAP4 is a novel molecular target for cancer.

Issues in Development : transferability of anti-CKAP4 antibody in pancreatic cancer cells surrounded by thick mesenchymal tissues.

Possible Cooperate Collaboration : Joint development of humanized or human anti-CKAP4 antibody and licensing business.

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

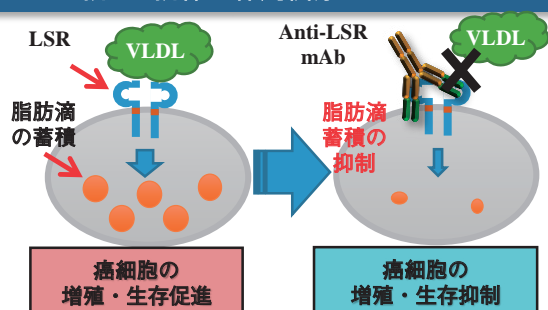
岩手医科大学医学部内科学講座 リウマチ・膠原病・アレルギー内科分野

教授 仲 哲治

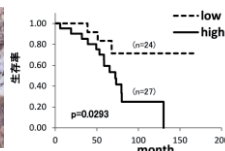
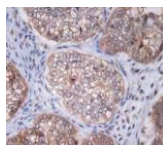
プロジェクト概要

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。

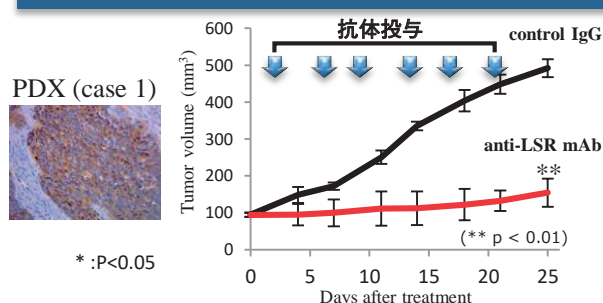
抗LSR抗体の作用機序のイメージ



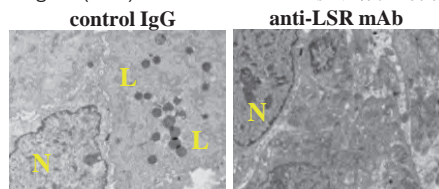
- 脂質代謝は癌の増殖、腹膜播種、転移において重要なエネルギー源となるため、脂質代謝制御は新規治療の良い対象と考える。
- LSRはVLDLなどのリポタンパク質の細胞内への取り込みに関連している。
- LSRの発現量は卵巣癌の予後と関連している。
- 抗LSR抗体によりリポタンパク質の取り込みを阻害することで細胞内の脂質を減少させ、癌細胞の増殖、生存を抑制することができる。



抗LSR抗体の卵巣癌に対する腫瘍増殖抑制効果

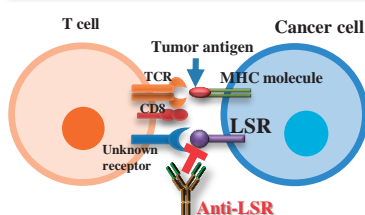


抗LSR抗体は、LSR陽性ヒト卵巣癌組織を免疫不全マウスに移植したPatient derived xenograft (PDX)マウスモデルにおいて腫瘍増殖を抑制する。

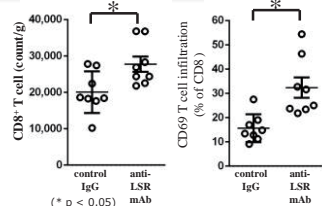
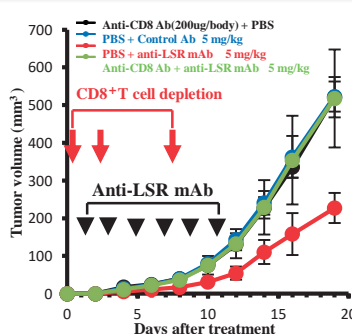


抗LSR抗体は、卵巣癌PDXモデルの腫瘍組織で細胞内の脂質を減少させる。

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パニ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)

Development of innovative antibody therapy against ovarian cancer by controlling lipid metabolism (Acquisition of non-clinical POC for novel antibody therapy using anti-LSR antibody for ovarian cancer)

Principal Investigator

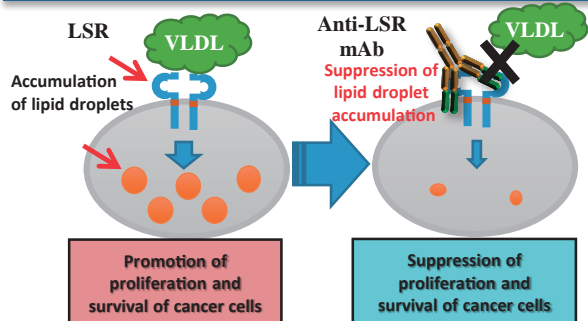
Division of Allergy and Rheumatology,
Department of Internal Medicine, School of Medicine Iwate Medical School

Professor Tetsuji NAKA

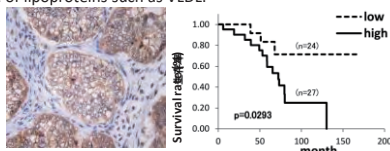
Project Outline

Sixty percent of ovarian cancers are diagnosed as advanced cancer, and the 5-year survival rate is 20-30%, which is a poor prognosis. The effect of chemotherapy on ovarian cancer is limited, and the development of anticancer agents with new mechanisms of action is required. We identified the lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) as a novel target antigen for ovarian cancer. So far, we have clarified that a chicken-mouse chimeric anti-LSR antibody exhibits excellent antitumor effects in ovarian cancer cell lines and animal models. In this project, we will create a humanized chicken/mouse chimeric anti-LSR antibody and conduct non-clinical trials to evaluate its efficacy and safety.

Image of mechanism of action of anti-LSR antibody

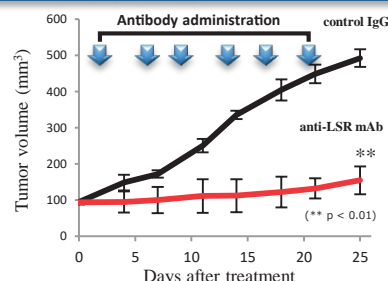
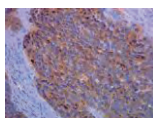


- Since lipid metabolism is an important energy source for cancer proliferation, peritoneal dissemination, and metastasis, lipid metabolism control is considered to be a good target for new therapies.
- LSR is involved in the cellular uptake of lipoproteins such as VLDL.
- LSR expression levels are associated with prognosis in ovarian cancer.
- Inhibition of lipoprotein uptake by anti-LSR antibodies reduces intracellular lipids and suppresses the growth and survival of cancer cells.

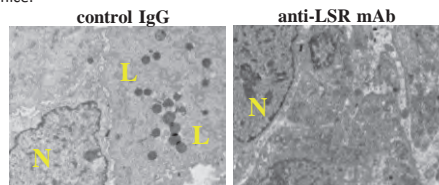


Tumor growth inhibitory effect of anti-LSR antibody on ovarian cancer

PDX (case 1)

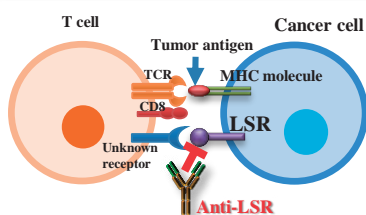


Anti-LSR antibody suppresses tumor growth in a patient derived xenograft (PDX) mouse model in which LSR-positive human ovarian cancer tissue is transplanted into immunodeficient mice.

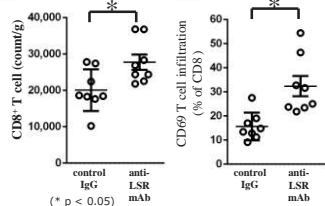
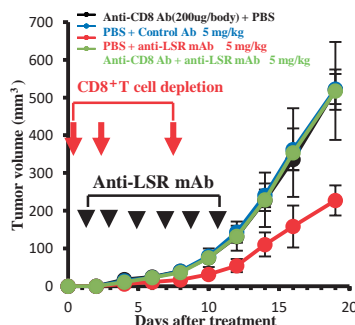


Anti-LSR antibody reduces intracellular lipids in tumor tissue of ovarian cancer PDX model.

The antitumor effect exerted by anti-LSR antibodies also has immune checkpoint inhibitory activity



LSR has an Ig super family domain that is conserved in the B7 family, so it may function as an immune checkpoint molecule.



Anti-LSR antibodies also exert antitumor effects on 4T1 syngeneic mice through CD8⁺ T cells. Administration of anti-LSR antibody increases the number of CD8⁺ T cells infiltrating into the tumor and the percentage of activated CD8 T cells.

References)

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

Target disease: Ovarian cancer

Patent information: Patent application 2015-554577, 2022-179712

Technology features: A new molecular-targeted drug that exerts an antitumor effect by regulating lipid metabolism.

Marketability and development issues: Simultaneous development of a companion diagnostic that predicts the efficacy of anti-LSR antibodies may increase the therapeutic efficacy of anti-LSR antibodies.

Details of desired corporate collaboration: Licensing-out after phase I investigator-initiated clinical trials

Current corporate collaboration: ONSSI Co., Ltd. (venture company launched by R&D representatives)

難治性消化器がん幹細胞を標的とした特異的阻害薬の迅速な臨床応用

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 疾患データサイエンス学

特任教授（常勤） 石井 秀始

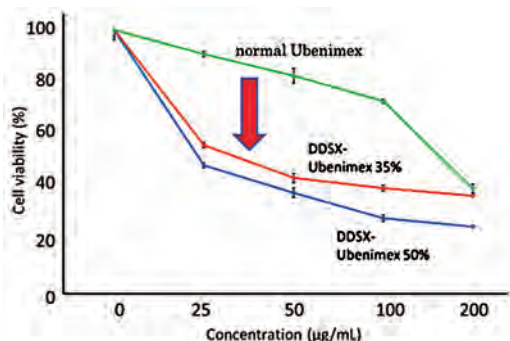
プロジェクト概要

難治性消化器がんを標的とするCD13阻害剤の新規薬物送達システム

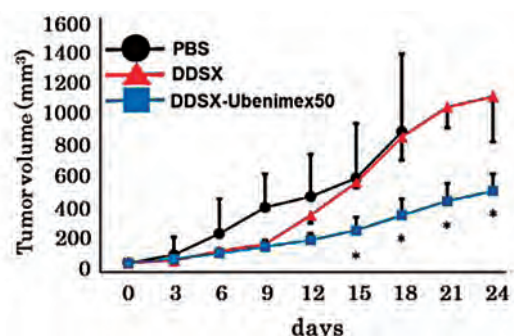
背景

- ・ これまでに肝がんにおけるがん幹細胞のマーカーとしてCD13を報告した。
(*J Clin Invest* 2010)
- ・ CD13阻害剤ウベニメクスは国内で成人急性非リンパ性白血病（ANLL）に使われてきた。
- ・ 予備検討から、肝がんに対してウベニメクスで効果的な治療を行うためには、ANLLに対する用量よりもかなり高用量が必要であることが示唆された。

CD13阻害剤ウベニメクスの効果を高める
新規薬物送達システム(DDS)を開発した。



新規DDSによってウベニメクスの効果が増強された。



DDSX-ウベニメクスは腫瘍増大を抑制した。

公開情報

- ・ 特許
 - 国内：2018-013678
 - 国外：出願中
- ・ 投稿論文
 - *J Clin Invest* 2010;120(9):3326–3339.
 - *Oncogene* 2019;38(2):244-260.

希望する連携内容

- ・ 共同研究
 - 非臨床安全性試験（サルなど）
 - 製造（GLP, GMP grade）
 - 臨床試験
- ・ 成果物の価値に対する投資

連絡先 TEL：06-6210-8406 / FAX：06-6210-8407 E-mail：hishii@gesurg.med.osaka-u.ac.jp

対象疾患、特許情報、技術の特徴、市場性、開発における課題、希望する企業連携の内容（共同、ライセンスアウト等）、企業とアカデミアの役割分担を明確にする情報等をすすめている。

Rapid clinical application of specific inhibitors targeting refractory gastrointestinal cancer stem cells

Principal Investigator

Department of Medical Data Science, Graduate School of Medicine,
The University of Osaka

Professor Hideshi ISHII

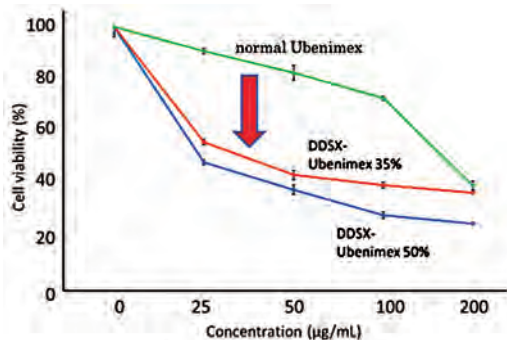
Project Outline

A Novel DDS loaded with Ubenimex, a Specific CD13 Inhibitor, to Target Refractory Gastrointestinal Cancer Stem Cells

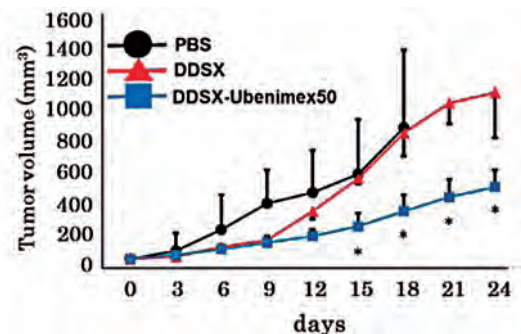
Background

- We reported CD13 as a marker of cancer stem cells (CSCs) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). (*J Clin Invest* 2010)
- As a specific CD13 inhibitor, Ubenimex has been used as a maintenance therapy for adult acute non-lymphatic leukemia (ANLL) in Japan.
- The effective dose of Ubenimex for HCC needs to be much higher than the currently used dose for ANLL.

We developed a novel drug delivery system (DDS) loaded with Ubenimex to enhance its efficacy for CSCs in HCC.



The anti-cancer effect of Ubenimex was enhanced.



DDSX-Ubenimex suppressed tumor growth.

Reference

- Patents
 - Japan: 2018-013678
 - Global: Applying
- Journals
 - *J Clin Invest* 2010;120(9):3326–3339.
 - *Oncogene* 2019;38(2):244-260.

Business Opportunity

- Collaboration
 - Nonclinical safety experiments (monkey etc.)
 - Manufacturing (GLP, GMP grade)
- Funding
 - Clinical development

Contact to: TEL : 06-6210-8406 / FAX : 06-6210-8407 E-mail : hishii@gesurg.med.osaka-u.ac.jp

Works are underway with regard to: target disease, patent information, technical features, marketability, development challenges, business opportunity sought (joint development, licensing-out, etc.), information to clarify the division of roles between companies and academia.

抗がん作用を有する核酸脂質ナノ粒子製剤の開発

プロジェクト 責任者

1) 大阪大学 微生物病研究所、2) 長崎大学 医歯薬総合研究科

招へい教授¹⁾、教授²⁾ 青枝 大貴

プロジェクト概要

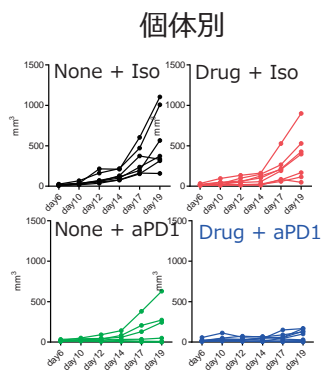
がんに対する免疫チェックポイント阻害剤によるがん免疫治療が実現し大きな注目を集めている。しかしながら、その奏功率は概ね2割程度に留まり、その恩恵を受けることのできる患者は限られている。我々はこの問題に自然免疫の観点からアプローチすることを試み、免疫を活性化するアプセルとして機能し、かつ安全性に優れた免疫賦活化CpG核酸であるD35を陽性電荷脂質でナノ粒子 (Lipid Nano Particle) 化したD35LNPを開発した。D35LNPはマウス腫瘍モデルにおいて腫瘍排除に有効な1型自然免疫反応を惹起し、抗PD-1抗体との併用によって、D35LNPや抗PD-1抗体の単剤治療と比べて有意な抗腫瘍効果を誘導した。他にもCpG核酸をがん免疫に適応する試みは複数存在しているが、それらは効果を発揮するには腫瘍内投与が必須である一方で、D35LNPは静脈内による全身投与でも抗腫瘍効果を発揮でき、他のCpG核酸製剤にくらべて、より幅広い適応 (年齢やがん腫) が考えられる。

「自然免疫」は最初の「きっかけ」

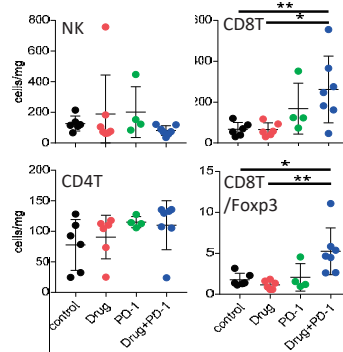


1型の自然免疫応答を惹起する
免疫賦活化薬剤で腫瘍排除に
向かうきっかけを誘導する

核酸脂質製剤の静脈内投与+抗PD-1抗体による併用治療効果

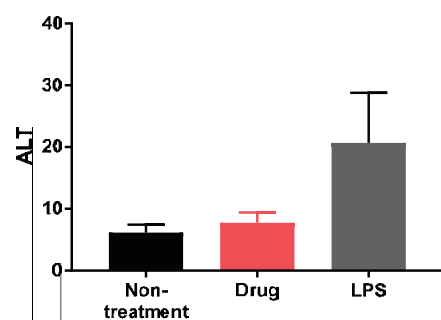


TIL細胞変化



静脈内投与後の肝障害性評価

治療に伴う低い生体負荷



論文: Lipid nanoparticles of Type-A CpGD35 suppress tumor growth by changing tumor immune-microenvironment and activate CD8 T cells in mice. Munakata L, Tanimoto Y, OsaA, Meng J, Haseda Y, Naito Y, Machiyama H, Kumanogoh A, Omata D, Maruyama K, Yoshioka Y, Okada Y, Koyama S, Suzuki R, Aoshi T. J Control Release. 2019 Nov 10;313:106-119. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.09.011.10.1016/j.jconrel.2019.09.011. Epub2019 Oct 16. PMID: 31629036

特許: PTC/JP2019/028269: AタイプCpGオリゴデオキシヌクレオチド含有脂質粒子

Development of Nucleic Acid Lipid Nanoparticles with Anticancer Effects

Principal Investigator

1) Research Institute for Microbial Diseases, The University of Osaka
2) Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Guest Professor¹⁾, Professor²⁾ Taiki AOSHI

Project Outline

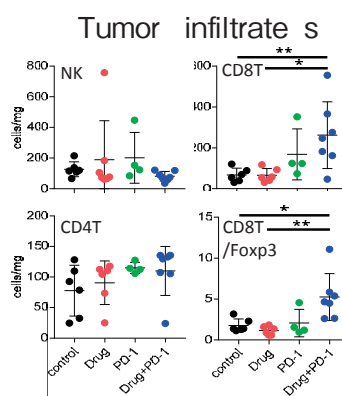
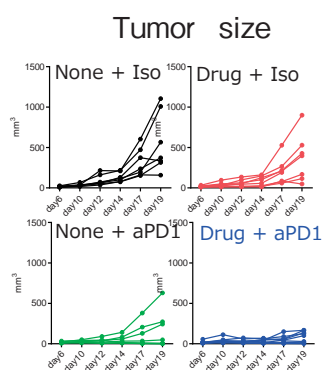
Cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors has received much attention. However, the response rate is generally only about 20%, and the number of patients who can benefit from the therapy is still limited. We have attempted to approach this problem from the viewpoint of innate immunity and developed D35LNP, a lipid nanoparticle formulation of D35 (a safe and effective immunostimulatory CpG nucleic acid), which functions as an accelerator to activate cancer immunity. It elicited an effective type 1 innate immune responses, and in combination with anti-PD-1 antibodies induced a significant anti-tumor effect compared to monotherapy with D35LNP or anti-PD-1 antibodies. Several other CpG nucleic acids have been used for cancer therapy, but they require intratumoral administration to be effective, while D35LNP is effective even by administered systemically, indicating that a broader range of age and carcinoma can be treated by D35LNP than other CpG nucleic acid drugs.

“Innate immune response” is the first “ignition” to start cancer immunity

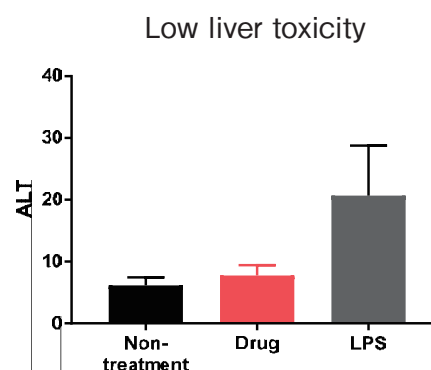


D35LNP activates Type I innate immune responses in the host, and then resulting in tumor eradication by activating immune responses against tumor

D35LNP + PD-1 therapy in mice tumor model



Liver toxicity after i.v. injection



Reference: Lipid nanoparticles of Type-A CpGD35 suppress tumor growth by changing tumor immune-microenvironment and activate CD8 T cells in mice. Munakata L, Tanimoto Y, Osa A, Meng J, Haseda Y, Naito Y, Machiyama H, Kumanogoh A, Omata D, Maruyama K, Yoshioka Y, Okada Y, Koyama S, Suzuki R, Aoshi T. J Control Release. 2019 Nov 10;313:106-119. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.09.011.10.1016/j.jconrel.2019.09.011. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31629036

Patent: PTC/JP2019/028269

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

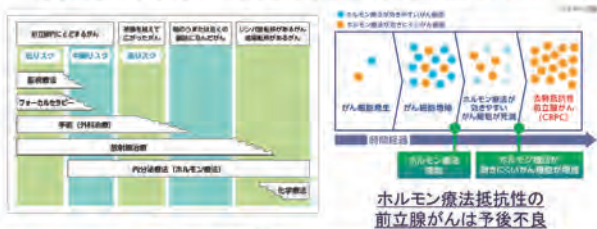
大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学

講師 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)

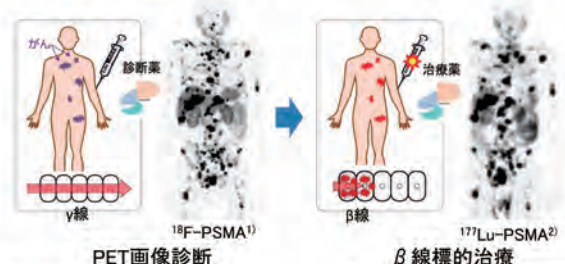


(国立がん研究センターがん情報サービス, <https://better.bayer.jp/>, Armstrong AJ, et al. Eur Urol. 2020)

前立腺特異的膜抗原(PSMA)について

(Prostate specific membrane antigen)

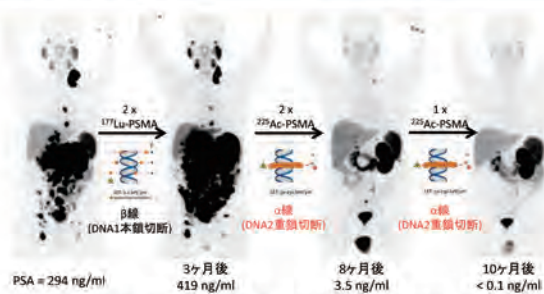
- 前立腺がん細胞の膜表面に高発現しているType II 内在性膜タンパク質
- 去勢抵抗性前立腺がんを含む前立腺がんの9割以上で発現している



(F. Giesel et al. EJNMMI 2016)

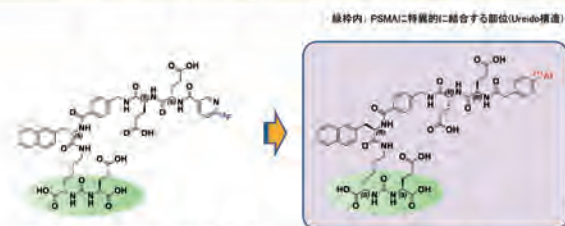
1) 2021年5月FDA承認, 2) 2022年3月FDA承認

アクチニウム(^{225}Ac)標識PSMAによるα線治療



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

本シーズ(^{211}At -PSMA5)について



(大阪大学にて臨床研究実施中)

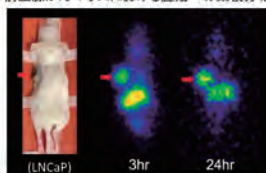
(特許出願済み)

大阪大学では、放射性核種を ^{211}At に置き換えた新規化合物を創製した(^{211}At -PSMA5)。 ^{211}At 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 ^{177}Lu -PSMA617よりも優れた性質がある。

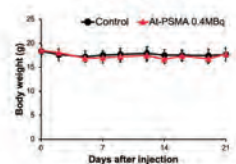
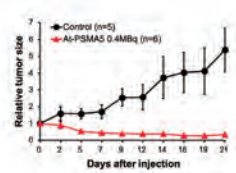
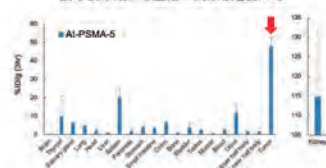
(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

^{211}At -PSMA5: 新しい標的α線治療薬

前立腺がんマウスにおける腫瘍への集積分布



投与後早期から腫瘍に高集積を認める



(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

競合との比較による優位性

| | ^{177}Lu -PSMA (ルテチウム) | ^{225}Ac -PSMA (アクチニウム) | ^{211}At -PSMA5 (アスタチン) |
|-------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 放射線の種類 | β線 | α線 | α線 |
| 半減期 | 7日 | 10日間 | 7.2時間 |
| 治療効果 | △~○ | ◎ | ◎ |
| 周囲への被ばく | 比較的多い | 極めて少ない | 極めて少ない |
| 専用病室への入院 | 必須 | 必要なし | 必要なし |
| 外来治療 | × | ○ | ○ |
| 国内製造 | × | △ | ◎ |
| サイクロトロンでの製造 | × | △ | ◎ |
| 体内分布 | ○ | × | ○ |
| イメージング | | | |
| 承認状況 | FDA承認あり | 未 | 未 |

対象疾患: 前立腺がん

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

2024年度より去勢抵抗性前立腺癌患者を対象とした第1相医師主導治験(first in human)を開始

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2024/20240527_1

AMED橋渡し研究(シーズF)採択課題(2022-2026年度) 特許情報: 物質特許を出願済み(出願番号: 特願2021-125774)

Innovative alpha therapy targeting PSMA for refractory prostate cancer

Principal Investigator

Department of Radiology, Graduate School of Medicine,
The University of Osaka

Associate Professor (Lecturer) Tadashi WATABE

Project Outline

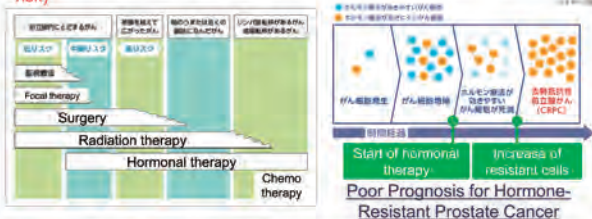
Unmet needs in prostate cancer

□ Patient data (2018, Japan)

- Number of new patients: 92,021/year (1st in male)
- Number of deaths: 12,544/year

□ Castration-resistant prostate cancer

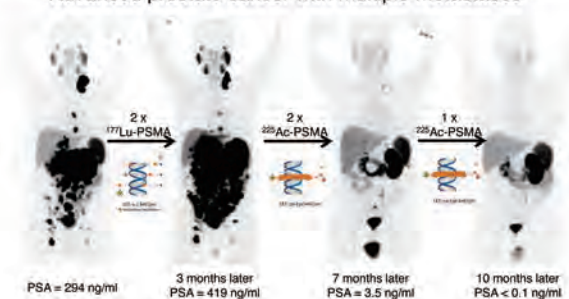
- Five-year survival rate: 42% (low risk), 24% (intermediate risk), 5% (high risk)



(National Cancer Center Cancer Information Service <https://better.bayer.jp/>, Armstrong AJ, et al. Eur Urol. 2020.)

Alpha-ray therapy with actinium(^{225}Ac)-PSMA

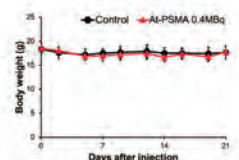
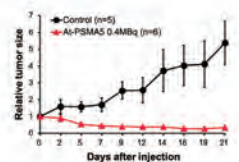
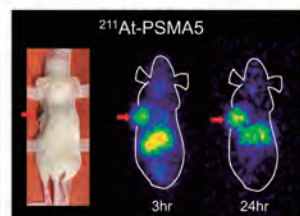
Advanced prostate cancer with multiple metastases



α -therapy (^{225}Ac) is remarkably effective in refractory cases in β -therapy (^{177}Lu).

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

^{211}At -PSMA5: new alpha therapy

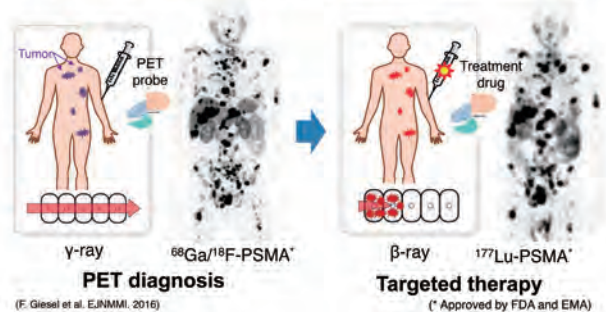


(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

PSMA theranostics

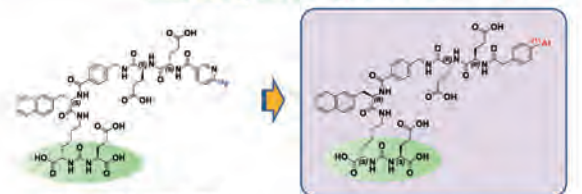
(Prostate specific membrane antigen)

- Membrane protein highly expressed on the membrane surface of prostate cancer cells
- Expressed in most of prostate cancers, including castration-resistant prostate cancer



^{211}At -PSMA5: new alpha therapy

Green area: Specific binding site to PSMA (Ureido structure)



In Osaka University, we developed a new drug ^{211}At -PSMA5 by replacing the radionuclide with ^{211}At . ^{211}At is an alpha-emitting nuclide that can be produced in an accelerator, which can be used on an outpatient basis and manufactured domestically.

(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

Comparison (^{177}Lu , ^{225}Ac , and ^{211}At)

| | ^{177}Lu -PSMA | ^{225}Ac -PSMA | ^{211}At -PSMA5 |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Radiation | β | α | α |
| Half-life | 7 days | 10 days | 7.2 hrs |
| Therapeutic effect | $\Delta \sim \bigcirc$ | \odot | \odot |
| Exposure to surroundings | Relatively high | very low | Very low |
| Isolation | Required | Not required | Not required |
| Outpatient treatment | x | \bigcirc | \bigcirc |
| Domestic production | x (Reactor) | Δ | \odot |
| Cyclotron manufacturing | x | Δ | \odot |
| Imaging | \bigcirc | x | \bigcirc |
| Approval status | FDA approved | No | No |

Target disease: prostate cancer

Technology features: An anticancer drug that emits alpha rays for advanced cancer with multiple metastases

A first-in-human phase 1 investigator-initiated clinical trial targeting patients with castration-resistant prostate cancer began in FY2024

https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2024/20240527_1

AMED Translational Research (Seeds F) Selected Project (FY2022-2026) Patent Application Number: JP 2021-125774

難治性甲状腺がんに対する標的アルファ線治療

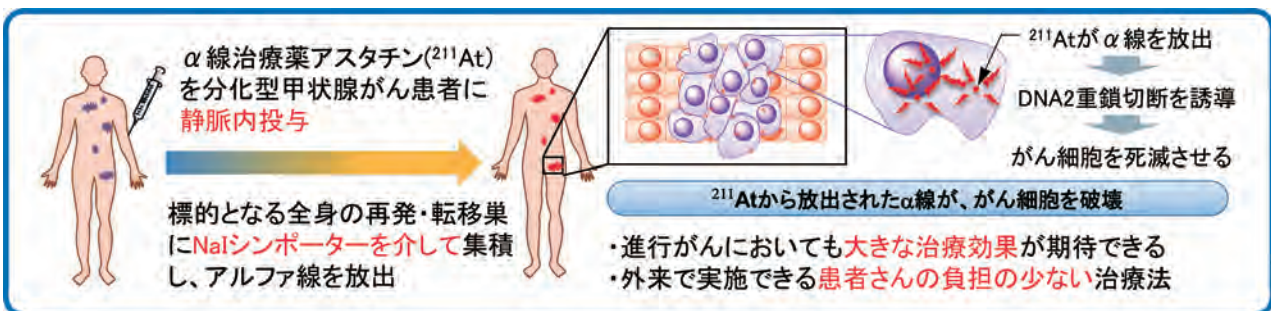
プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学

講師 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、大阪大学医学部附属病院において、治験薬としての安定製造(院内製造)を行っている。現在、治験審査委員会等の承認を得て、アルファ線核種のアスタチン(^{211}At)を用いた医師主導治験を実施しており、患者さん・医療機関の両者にとって負担の少ない治療薬としての実用化を目指している。



特許情報

- ①出願特許: 特願2017-255109 (PCT/JP2018/048442)
発明の名称: アスタチン溶液およびその製造方法
出願日: 2017年12月29日 (PCT出願日: 2018年12月28日)
- ②出願特許: 特願2017-235141 (PCT/JP2018/045068)
発明の名称: アスタチンの製造方法
出願日: 2017年12月09日 (PCT出願日: 2018年12月07日)
- ③出願特許: 特願2018-048560 (PCT/JP2019/008043)
発明の名称: 放射性核種製造システム、放射性核種製造プログラム、放射性核種製造方法、及び端末装置
出願日: 2018年03月15日 (PCT出願日: 2019年03月14日)

既存薬との比較

| | ^{131}I (ヨウ素) | ^{211}At (アスタチン) |
|----------|------------------------|---------------------------|
| 放射線の種類 | ベータ線 | アルファ線 |
| 生物学的効果比 | 1 | 5 |
| 治療効果 | △～○ | ◎ |
| 飛程 | 短い | 極めて短い |
| γ線の放出 | 多い | 少ない |
| 投与量(MBq) | 多い | 少ない |
| 周囲への被ばく | 比較的多い | 極めて少ない |
| 半減期 | 約8日 | 7.2時間 |
| 副作用 | 軽度 | 軽度 |
| 専用病室への入院 | 必要 | なし |
| 外来治療 | × | ○ |

「医師主導治験(Alpha-T1試験: Phase I)」(2021年11月～2025年3月)

対象: 標準的治療にて治療効果が得られない、あるいは標準的治療の実施・継続が困難である分化型甲状腺がん(乳頭がん、濾胞がん)の患者(予定症例数: 最大32例)

目的: アスタチン化ナトリウム注射液(^{211}At NaAt)を静脈内単回投与し、安全性、薬物動態、吸収線量、有効性を評価し、Phase II 試験以降における推奨用量を決定する。

Targeted alpha-ray therapy for refractory thyroid cancer

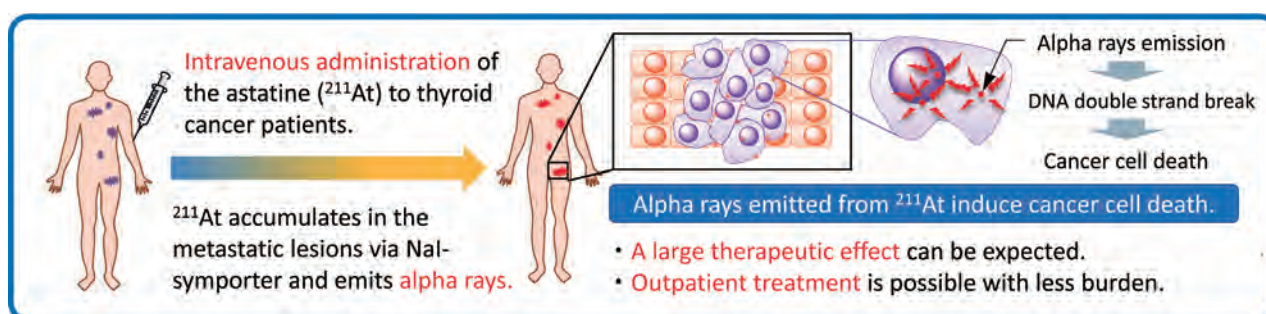
Principal Investigator

Department of Radiology, Graduate School of Medicine,
The University of Osaka

Associate Professor (Lecturer) Tadashi WATABE

Project Outline

Cancer treatment using alpha rays has garnered attention, with excellent therapeutic effects reported in the treatment of advanced cancers. In the treatment of differentiated thyroid cancer, beta-ray therapy involving radioactive iodine (^{131}I) is commonly employed, but the therapeutic effect may prove insufficient. In addition, it needs isolated hospitalization in dedicated rooms due to regulation. Conversely, alpha rays emit a substantial amount of energy within a short range and have minimal radiation impact on their surroundings, making them suitable for outpatient treatment. Astatine (^{211}At) is an alpha-emitting nuclide that exhibits properties similar to iodine and accumulates in thyroid cancer cells. In preclinical studies, we have confirmed the efficacy and safety of [^{211}At]NaAt and have successfully established stable production as an investigational drug at Osaka University Hospital. We are conducting an investigator-initiated clinical trial using the alpha-ray nuclide astatine (^{211}At), with the goal of practical application as a therapeutic drug that places less burden on both patients and medical institutions



Patent information

(1) Japanese Patent Application No. 2017-255109 (PCT / JP2018 / 048442)

Astatine solution and method for producing the same.
Filing date: Dec 29, 2017 (PCT filing date: Dec 28, 2018)

(2) Japanese Patent Application No. 2017-235141 (PCT / JP2018 / 045068)

Method for producing astatine
Filing date: Dec 09, 2017 (PCT filing date: Dec 07, 2018)

(3) Japanese Patent Application No. 2018-048560 (PCT / JP2019 / 008043)

Radionuclide production system, radionuclide production program, radionuclide production method, and terminal device
Filing date: Mar 15, 2018 (PCT filing date: Mar 14, 2019)

Comparison with existing drugs

| | ^{131}I (Iodine) | ^{211}At (Astatine) |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Types of radiation | Beta ray | Alpha ray |
| Biological effect ratio | 1 | 5 |
| Therapeutic effect | Mild to moderate | High |
| Range | Short | Extremely short |
| Gamma ray emission | Large | Small |
| Dosage (MBq) | Large | Small |
| Half-life | About 8 days | 7.2 hours |
| Side effects | Mild | Mild |
| Hospitalization in a dedicated room | Necessary | No |
| Outpatient treatment | × | ○ |
| Domestic self-sufficiency | × | ○ |

Investigator-initiated clinical trial (Alpha-T1 trial: Phase I) (November 2021 to March 2025)

Target: Patients with differentiated thyroid cancer who cannot obtain therapeutic effect with standard treatment or who have difficulty in implementing and continuing standard treatment (planned number of cases: maximum 32 cases)
Objective: A single intravenous dose of [^{211}At]NaAt will be administered to evaluate safety, pharmacokinetics, absorbed dose, and efficacy to determine recommended doses after the Phase II study.

腸管免疫を利用した新規経口がんワクチンの開発

プロジェクト
責任者

神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科 先端医療学分野

教授 白川 利朗

プロジェクト概要

近年、ビフィズス菌と腸管免疫の相互作用について多くの知見が集積されている。ビフィズス菌をマウスに経口投与した場合、菌体が1時間後にパイエル板で、24時間以内に樹状細胞(DC)と共に腸間膜リンパ節(MLN)で検出される。我々は、腸管免疫系への抗原デリバリーシステムとしてビフィズス菌を用いた経口ワクチンプラットフォームを世界で初めて開発し、腫瘍関連抗原として評価の高いWT1タンパクを表面発現するWT1経口癌ワクチンを作製した(Cancer Immunol Immunother 2017: 66,p787-)。WT1タンパクを表面発現したビフィズス菌が(図1)、腸管上皮のM細胞を通じてパイエル板のDCに取り込まれ、WT1タンパクを細胞内に取り込んだDCがMLN内で各種リンパ球に作用し、強力なWT1特異的細胞性免疫を誘導する(図2)。現在までに、WT1発現ビフィズス菌の抗腫瘍効果と抗PD-1抗体との併用効果をマウス前立腺癌TRAMP-C2および膀胱癌MBT-2モデルで確認している(Molecular Therapy -Oncolytics 2021: 22, p593-, 図3. B. longum 2021:WT1非発現ビフィズス菌(コントロール)、B. longum 420:マウスWT1発現ビフィズス菌、B440:ヒトWT1発現ビフィズス菌死菌凍結乾燥粉末(原薬))。

注: ヒトWT1発現ビフィズス菌を製剤化した原薬B440(死菌凍結乾燥粉末)の薬効も動物実験で確認し、2023年1月より尿路上皮癌を対象とした医師主導治験を開始した。

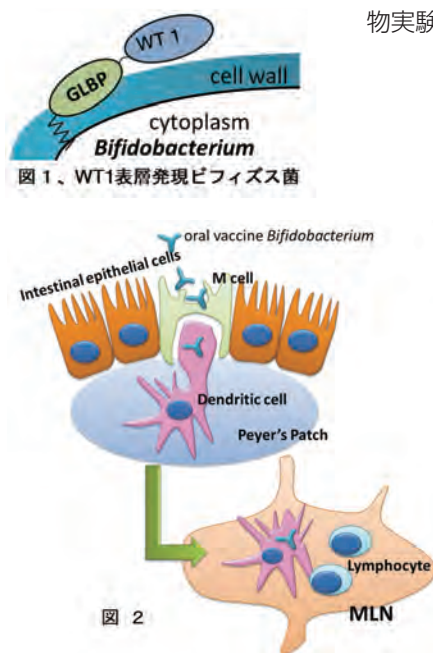


図 2

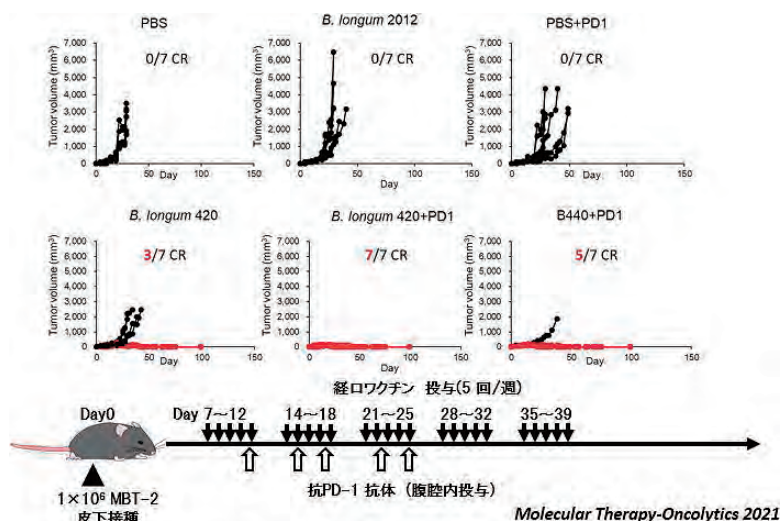


図 3、マウス膀胱癌MBT-2モデルの腫瘍増殖曲線

【開発のロードマップ】

現在、非臨床POCおよびCMC開発を全て確立し、2023年1月に医師主導治験を開始した。第2相の医師主導治験の終了後、大手製薬企業へのLicensing導出を実施し、その後は企業主導で治験を進めていき、2028年までの薬事承認を目指す。

【知財権の状況】

- I. 基盤技術特許「ビフィズス菌表面提示融合タンパク質発現遺伝子」神戸大学、森下仁丹(株)、日本特許5561681号、米国8,354,113、(出願 2010年9月17日)
- II. 開発物質特許「経口腫瘍ワクチン」神戸大学、大阪大学、日本特許6770269号、米国10,695,385 (出願 2016年5月30日)
- III. 用途特許「経口腫瘍ワクチンと免疫抑制阻害剤との併用によるがん治療」神戸大学、大阪大学、日本特許6810877号 (出願 2017年12月8日)

【研究者らの目指すところ】

本経口癌ワクチンは、WT1タンパクほぼ全長をDCに処理させ最適なWT1エピトープを選択提示するので、強力なCTL誘導が可能で、ペプチドワクチンに比較して抗腫瘍効果の劇的な向上を確認している。大量生産・精製も簡便・低コストで経口剤という利便性も有する。WT1を発現する、尿路上皮癌、肺癌、脳腫瘍、前立腺癌等に低副作用で長期薬効が期待でき、抗PD-1抗体等の免疫チェックポイント阻害剤とも併用できる汎用性の高い世界初の経口癌免疫療法 (IO) 剤の開発を目指す。

Development of new oral cancer vaccine with the use of intestinal tract immunity

Principal Investigator

Department of Advanced Medical Science, Graduate School of Science, Technology and Innovation, Kobe University

Professor Toshiro SHIRAKAWA

Project Outline

In recent years abundant knowledge on the interaction between Bifidobacteria and gut immunity has been accumulated. When Bifidobacteria are orally administered to mice, bacterial cells will be detected on a Peyer's patch an hour later, and within 24 hours they will be detected at mesenteric lymph node (MLN) with dendritic cells (DCs).

We have developed the world's first oral vaccine platform using *Bifidobacterium* as an antigen delivery system to the gut immune system. We have also developed WT1 oral cancer vaccine that expresses WT1 protein, which is highly ranked as a tumor-associated antigen (*Cancer Immunol Immunother*2017: 66, p787-). The *Bifidobacterium* displaying WT1 protein (Fig.1) is incorporated into DC in the Peyer's patch through M cells of the intestinal epithelial cells, and then DC containing WT1 protein acts on lymphocytes in MLN, thus inducing powerful WT1 specific cellular immunity (Fig. 2).

Up until now, we have verified antitumor effect of *Bifidobacterium* displaying murine WT1 (B.longum420) as well as the synergistic effect of combination with anti-PD-1 antibody in the mouse prostate cancer tumor model (*Molecular Therapy-Oncolytics* 2021: 22, p593-, Fig.3. B. longum 2021:WT1 non-expressing Bifidobacterium (Mock control), B. longum 420: mouse WT1-expressing Bifidobacterium, B440: human WT1 expressing Bifidobacterium (Drug Substance)).

Note : B.longum 2012 is *Bifidobacterium* not expressing WT1. Efficacy of B440 formulated from *Bifidobacterium* displaying human WT1 (freeze-dried killed bacteria powder) has already been verified by an animal testing and a P1 clinical trial for advanced urothelial cancer has been started from January, 2023.

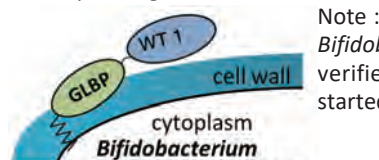


Figure 1:
Bifidobacterium displaying WT1 protein

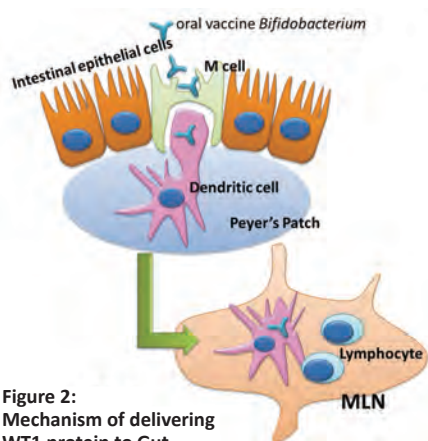


Figure 2:
Mechanism of delivering
WT1 protein to Gut
immune system

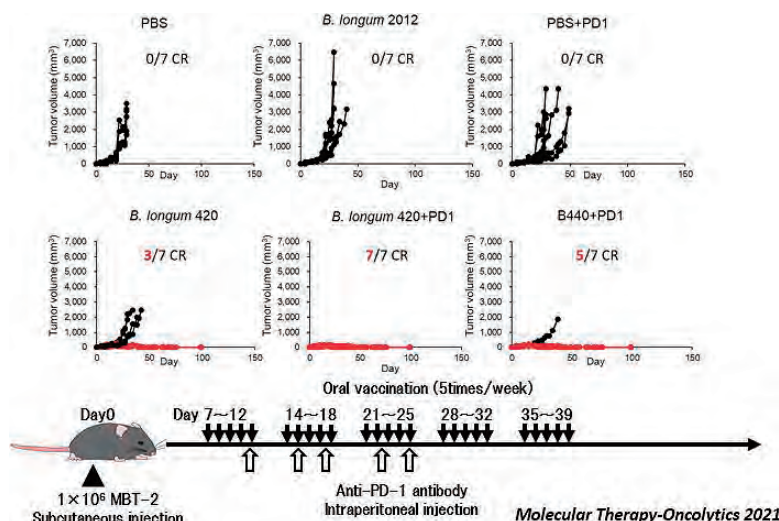


Fig.3 Tumor growth curves in Urinary bladder cancer MBT-2 model with mice

[Roadmap of the development]

Up to now, we established all non-clinical POC and CMC, and then started an investigator initiated clinical trial from Jan, 2023. After a Phase II clinical trial is completed, we will seek for an alliance with a major pharmaceutical companies will derive licensing, and then sponsor initiated clinical trial will be pursued to obtain a pharmaceutical approval by 2028.

[Current status of intellectual property rights]

- I. Core technology patent "Bifidobacterium displaying protein on cell surface gene" Kobe university, Morishita Jintan Co., Ltd. Japanese Patent No.5561681, the US No.8,354,113.
- II. Developed substance patent. "Oral cancer vaccine" Kobe university, Osaka university, JP6770269, US10695385
- III. Use patent Cancer therapy by concomitant use of oral tumor vaccine with immunosuppressant inhibitor" Kobe university, Osaka university, JP6810877

[Researchers' goal]

This oral cancer vaccine allows DCs to process almost whole length of WT1 protein and select/present the optimal WT1 epitope. Therefore, it is capable of inducing CTL powerfully with various types of HLA. We have verified that it has dramatically improved anti-cancer effect as compared with conventional peptide vaccine. It suits for mass production and purification is possible at low cost, beside it has a great convenience as a oral preparation. We can expect that it has long-lasting efficacy to WT1 expressing cancers such as prostatic cancer, Gastrointestinal cancer and lung cancer, and its has only mild side effects. Our goal is to develop the world's first Immunotherapy by oral that allows a combined use with immune check point inhibitors such as anti-PD-1 antibody.

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

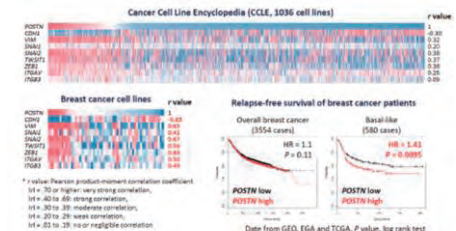
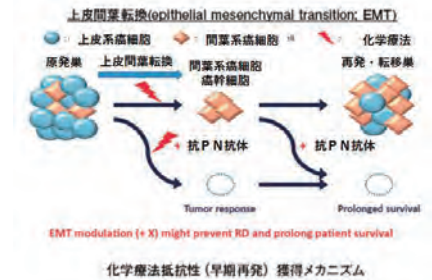
大阪大学大学院医学系研究科 先端分子治療学

特任教授 谷山 義明

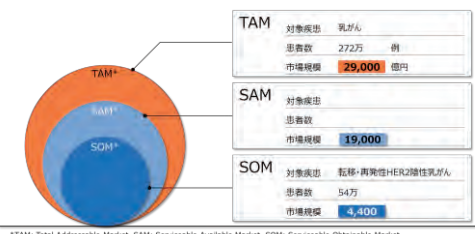
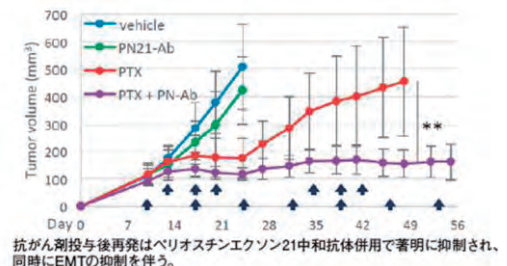
プロジェクト概要

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2月には転移再発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を予定している。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。



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。



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。

Development of a new treatment for chemotherapy-resistant triple-negative breast cancer

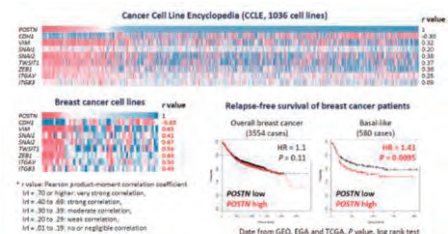
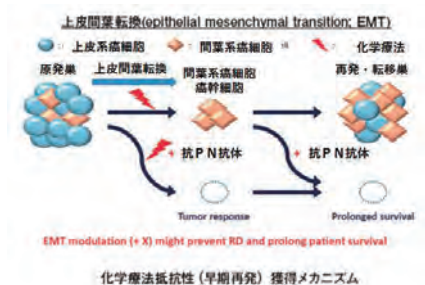
Principal Investigator

Department of Advanced Molecular Therapy,
Graduate School of Medicine, The University of Osaka

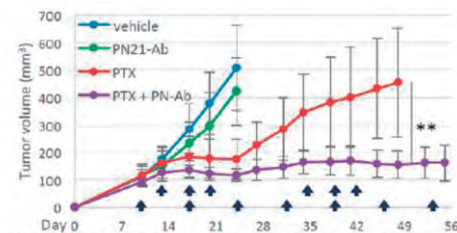
Professor Yoshiaki TANIYAMA

Project Outline

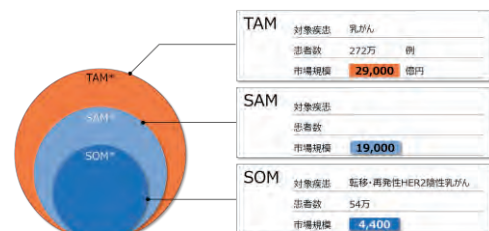
Epithelial -to -mesenchymal transition (EMT) is currently considered to be a major mechanism responsible for chemoresistance. It is thought that mesenchymal cancer cells that are resistant to anticancer drugs later undergo mesenchymal -epithelial transition and become stagnant (figure on the right). Next, in order to search for specific targets, we conducted a joint research with UCSD in US, using tissue samples from more than 1,000 cases of malignant tumors to comprehensively identify the gene of eight mesenchymal markers that have the strongest correlation. As a result, we discovered the periostin gene. In particular, in breast cancer, there was a clearer relationship between periostin gene expression and EMT. Furthermore, it was found that there is a strong correlation with the prognosis of basal type (mainly TNBC). The periostin gene has a splicing variant in which an exon is dropped, so when we investigated which exon's expression was strongly altered in a chemotherapy -resistant model, we found that it was periostin exon 21 (see figure on the right). Therefore, we administered a pathological periostin -neutralizing antibody that uses exon 21 as an antigen to a chemotherapy -resistant model of TNBC, and confirmed that it significantly suppressed recurrence. (Patent already obtained) Furthermore, we have developed a diagnostic agent to measure blood pathological periostin (patent applied for), and plan to study its potential as a companion diagnostic agent. On the other hand, in addition to TNBC, many cases of HER2-negative breast cancer develop into TNBC due to metastasis or recurrence, and the prognosis is similarly poor. Therefore, in 2025/2, an investigator-initiated clinical trial Phase 1/2a is planned at four institutions led by Osaka University Department of Breast Endocrine Surgery targeting metastatic and recurrent HER2 -negative breast cancer. The market size is large as shown in the figure on the right.



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。



*TAM: Total Addressable Market, SAM: Serviceable Available Market, SOM: Serviceable Obtainable Market

Target disease: HER2 negative breast cancer

Patent information: PCT applied Technology features: Release existing chemoresistance and safely induce effective results

Marketability and development issues: There is a sufficient market, but Phase I/IIa development is required for FIH Desired corporate collaboration details: We are looking for a licensing -out corporate collaboration.

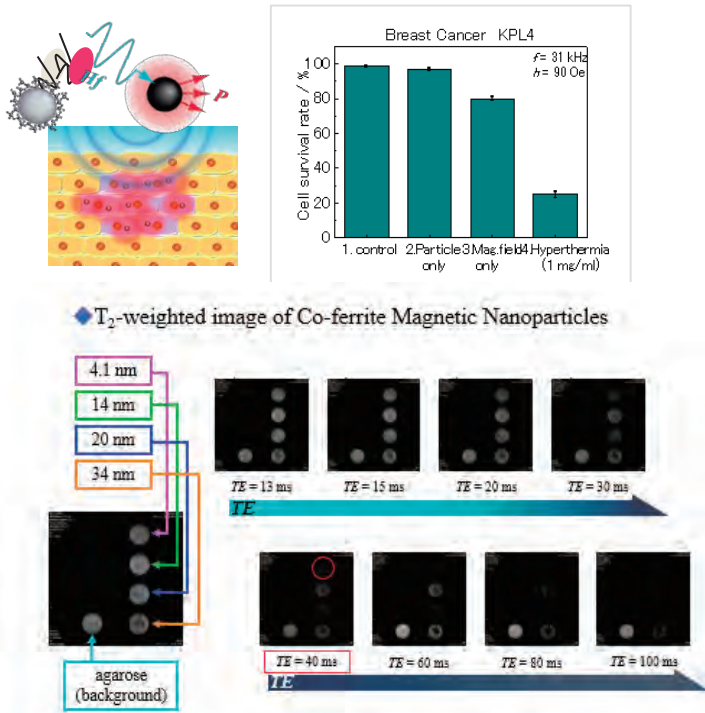
セラノスティクス機能を持つ磁気ナノ微粒子の開発

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 $f=31 \text{ kHz}$, $h=90 \text{ Oe}$ 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。

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。

Development of magnetic nanoparticles for theranostics

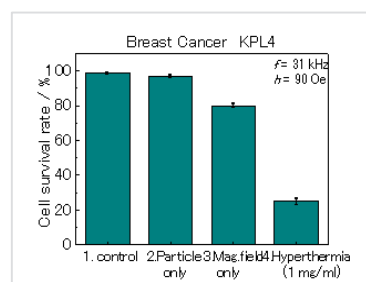
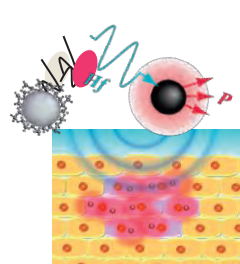
Principal Investigator

Yokohama National University

Professor Yuko ICHIYANAGI

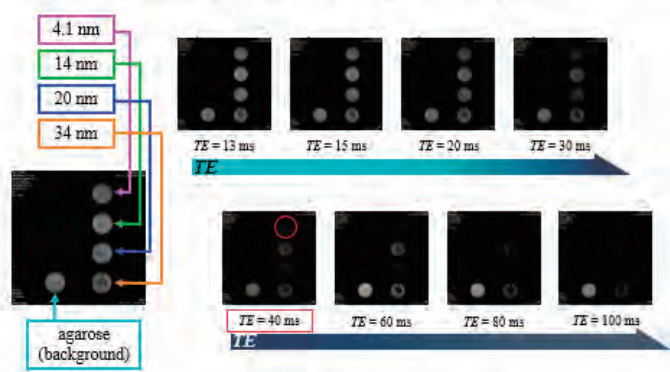
Project Outline

Theranostics is a coined word that combines the words "therapy" and "diagnostics". We create magnetic nanoparticles and give them the ability to selectively pass into cancer cells. We have previously shown that by modifying magnetic nanoparticles with folic acid, they can be selectively introduced into cancer cells. We will develop cancer cell-selective magnetic nanoparticles, by developing this technology. As a first idea, we will develop a method for modifying the nanoparticles with glucose based on the idea of learning from FDG, a PET imaging agent. We will then attempt to use magnetic particles that can generate a temperature increase of 6 degrees or more above body temperature even in a weak magnetic field to perform thermotherapy. We will also develop magnetic hyperthermia + imaging techniques with a view to creating a method for detecting cancer using the same particles and performing "theranostics", therapy and diagnosis simultaneously.



An image of hyperthermia therapy for cancer using magnetic nanoparticles and an alternating magnetic field, and the results of an in vitro hyperthermia experiment using human breast cancer cells. When a very weak magnetic field of $f=31 \text{ kHz}$, $h=90 \text{ Oe}$ was applied for just 30 minutes, the number of cancer cells was suppressed by around 20%.

◆ T_2 -weighted image of Co-ferrite Magnetic Nanoparticles



Phantom images of T_2 relaxation measured by MR using magnetic nanoparticles with a particle size of 4-34 nm. For the 4 nm sample, a clear contrast was obtained compared to the background agarose gel with an echo time of only 40 msec.

Target disease: Cancer, Patent information: PCT/JP2019/008494,

Technical features: Magnetic nanoparticles that can be used for both diagnosis and treatment.

Cancer thermotherapy, imaging materials,

Marketability and development issues: Marketability is high in countries with a long life expectancy. Issues include establishing dispersibility in water and surface modification,

Desired Collaboration: contrast media manufacturers and companies developing alternating magnetic field devices. Technology consignment for mass production.

内臓感覚神経を作用標的とした 脳機能（摂食・代謝・精神）の改善・治療法の開発を目指して

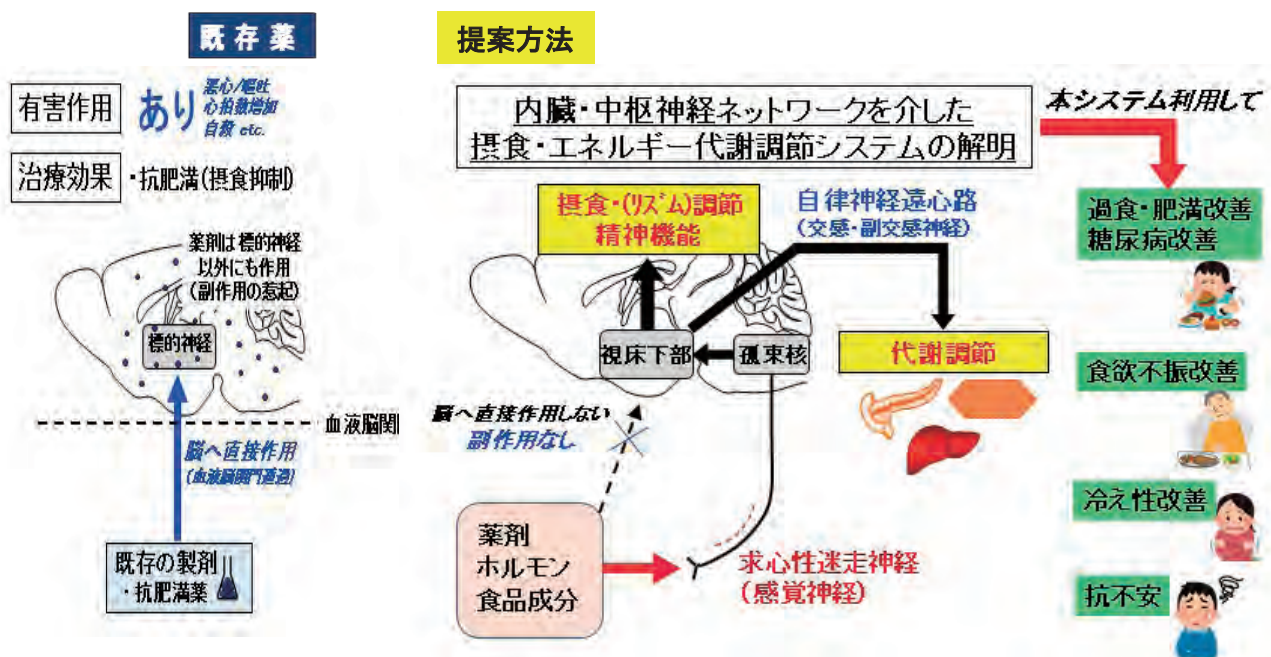
プロジェクト
責任者

京都府立大学大学院生命環境科学研究科

教授 岩崎 有作

プロジェクト概要

脳機能関連疾患（過食性肥満、糖尿病、抑うつ）に対する既存治療薬は、直接脳に作用する故、目的神経以外への副作用による有害作用（嫌悪、精神、循環）が避けられず、他の機序を用いたより良い製剤開発が急務である。研究代表者は、求心性迷走神経（内臓感覚神経）の選択的活性化が、摂食・代謝・精神機能を司る視床下部神経Xを賦活することを見出した。求心性迷走神経を作用標的とした新規脳機能関連疾患治療法の開発を目指す。



対象疾患：過食、拒食、肥満、糖尿病、フレイル、不安・うつ病など
基礎研究段階であるが、新しい概念に興味のある方、ご連絡下さい。
関連特許、関連論文あり。

Development of Improved Treatment Methods for Brain Function-Related Diseases (eating, metabolism, and mental health), Targeting the Vagal Afferent Nerves

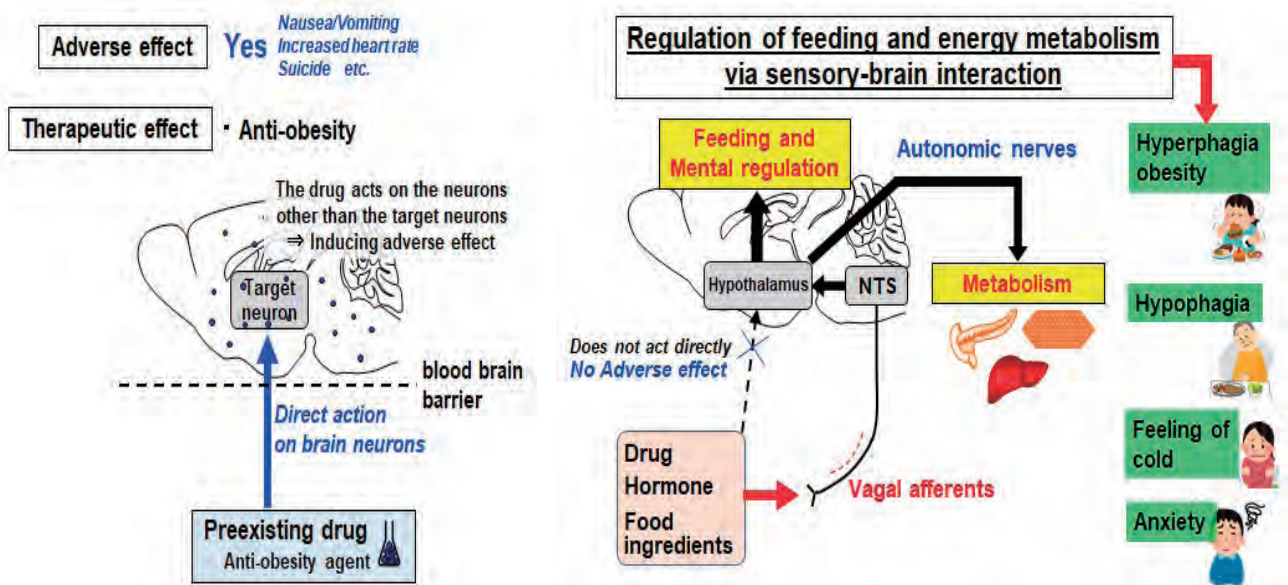
Principal Investigator

Graduate School of Life and Environmental Sciences,
Kyoto Prefectural University

Professor Yusaku IWASAKI

Project Outline

Since existing drugs for brain function-related diseases (including hyperphagia obesity, diabetes, and depression) act directly on the brain, adverse effects –e.g., aversion, psychosis, and circulation –due to impacts on non-target nerves, are unavoidable. In the field of pharmacology, there is an urgent need to develop and create more improved formulations using other mechanisms of action (MOA). Research by the principal investigator (PI) has determined that selective activation of the vagal afferent nerves (visceral sensory nerve) activates ‘hypothalamic nerve X’, which controls eating, metabolism, and mental functions. This research aims to develop new therapies for brain function-related diseases by targeting the vagal afferent nerves.



Target diseases: hyperphagia obesity, hypophagia, Obesity, Diabetes, Frailty, Anxiety, Depression, etc. We are in the basic research stage, but if you are interested in this new concept, please contact us.

Related patents and related articles available.

SSRI治療抵抗性うつ病に対する新規治療薬の開発

プロジェクト
責任者

大阪公立大学大学院医学研究科 脳神経機能形態学

教授 近藤 誠

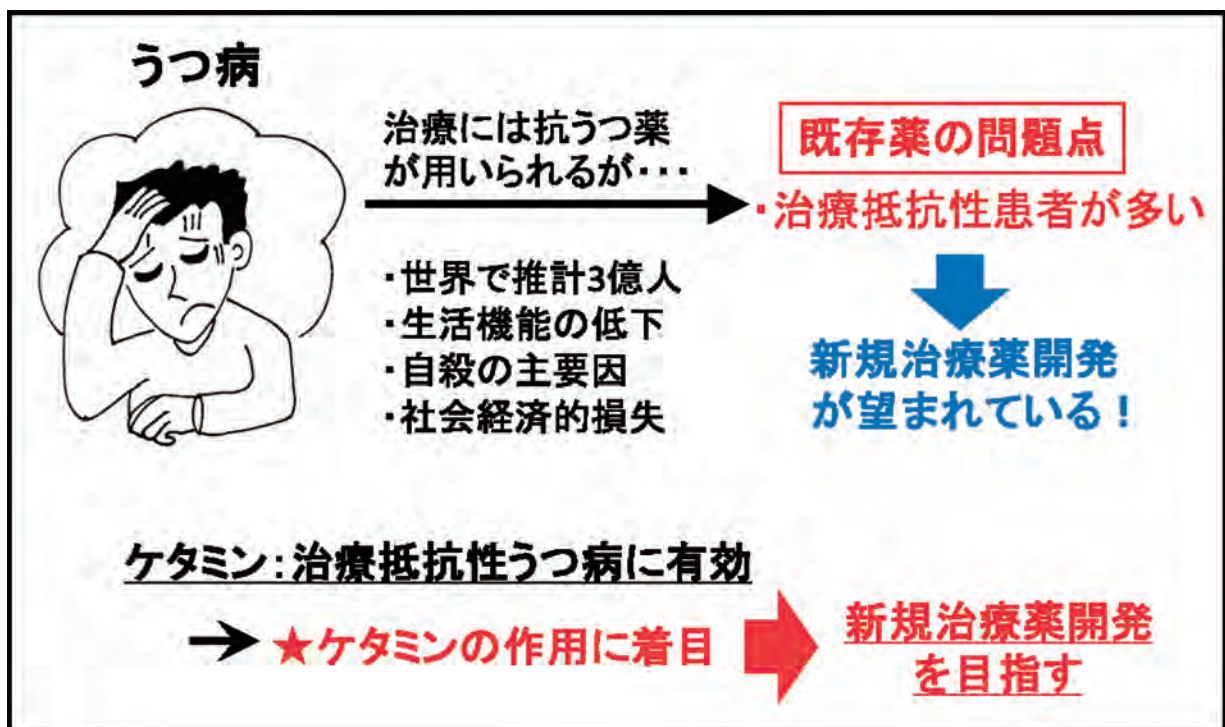
プロジェクト概要

うつ病患者は世界で推計3億人を超えると報告されている。うつ病は我々にとって身近な精神疾患である。

現在、最も使用されているうつ病治療薬は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)であるが、治療に抵抗性を示す患者は少なくない。したがって、SSRI治療抵抗性うつ病に対する新規治療薬が望まれている。

近年、ケタミンが治療抵抗性うつ病に有効であることが明らかとなったが、ケタミンには副作用などの問題がある。

本研究では、ケタミンの抗うつ作用に着目し、SSRI治療抵抗性うつ病に対する新たな治療薬の開発を目指す。既存薬が効かないうつ病患者に対し、有効な治療薬となることが期待される。



対象疾患: SSRI治療抵抗性うつ病

特許情報: 出願済み

市場性: SSRIを主とする既存薬治療に抵抗性を示すうつ病患者は多い。

企業との連携: 希望

Novel drug development for SSRI-resistant depression

Principal Investigator

Department of Anatomy and Neuroscience
Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University

Professor Makoto KONDO

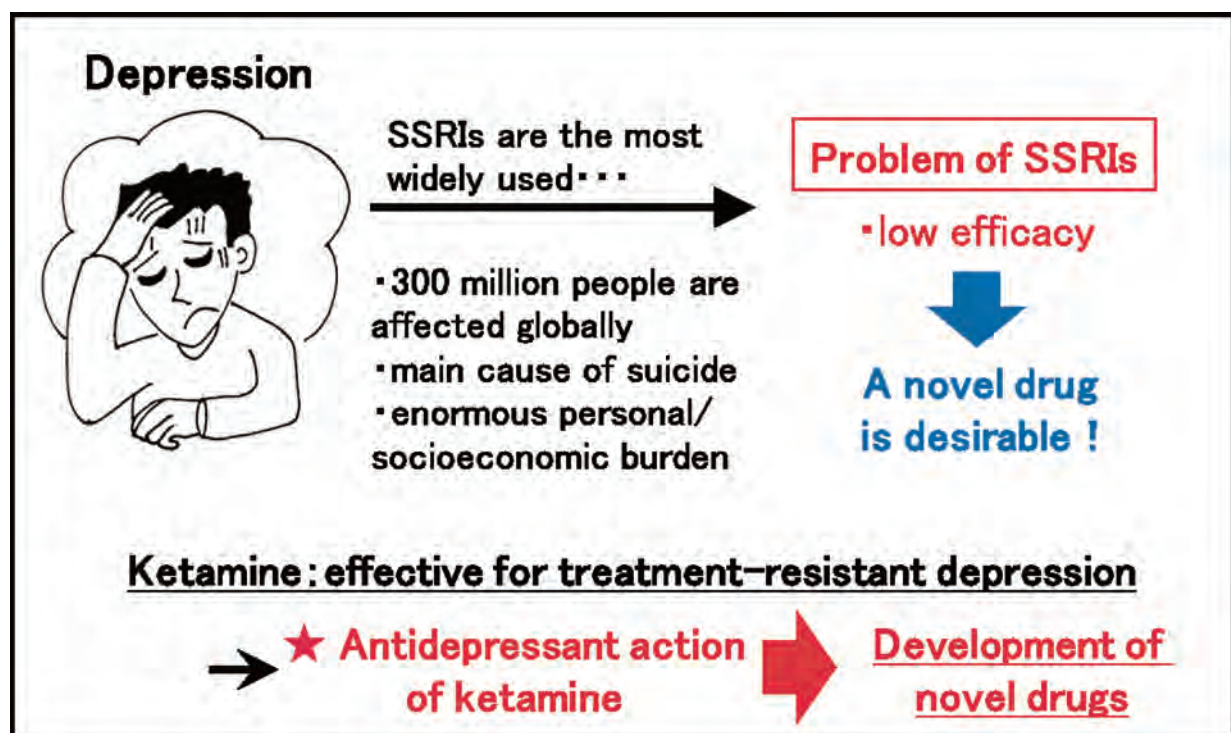
Project Outline

Depression is a common mental disorder. According to a WHO report, around 300 million people of all ages suffer from depression globally.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the most widely used antidepressants. However, a significant proportion of depressed patients do not achieve remission with SSRIs. Therefore, development of novel and effective antidepressants is highly desirable, particularly for SSRI-resistant patients.

Recent studies reveal that ketamine produces antidepressant actions in patients with treatment-resistant depression. However, ketamine could cause unwanted side effects.

In this study, we investigate the antidepressant action of ketamine, and try to develop a novel drug for SSRI-resistant depression.



Conditions : SSRI-resistant depression

Patent information: one patent application submitted

Marketability : A significant proportion of depressed patients do not achieve remission with SSRIs.

Collaboration : We are looking for the collaborator.

新規の統合失調症治療薬の開発

プロジェクト
責任者

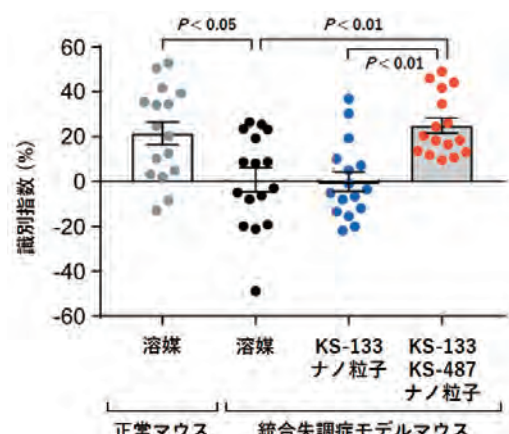
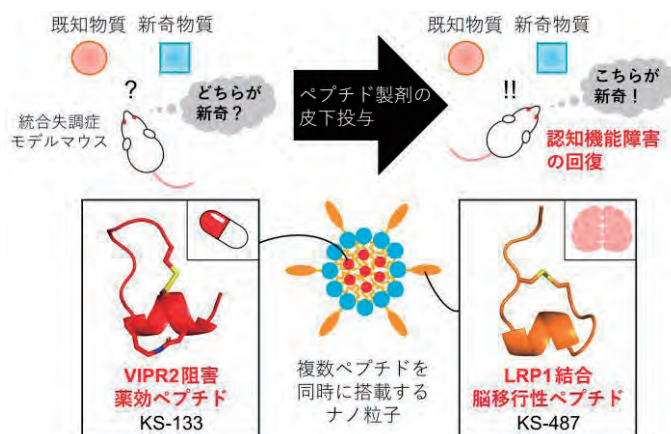
広島大学大学院医系科学研究科

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事が期待されている。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 Res Commun 2022, 521:101367)。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

Development of a novel therapeutic drug for schizophrenia

Principal Investigator

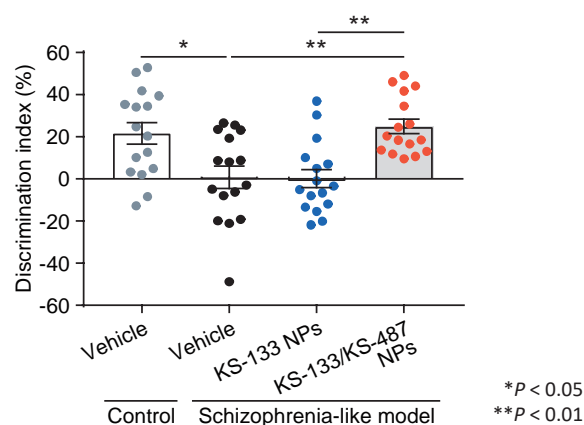
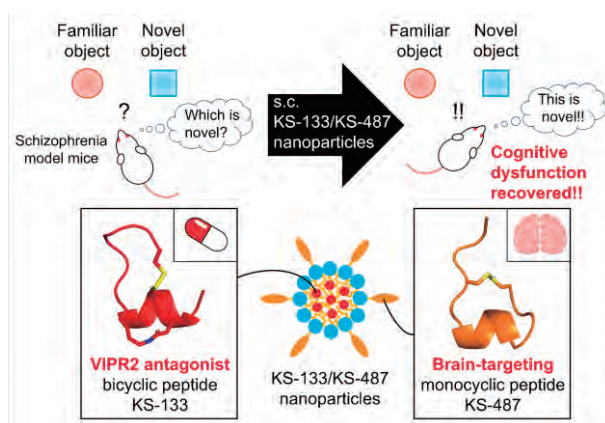
Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

Professor Yukio AGO

Project Outline

Schizophrenia is a psychiatric disorder characterized by positive symptoms, negative symptoms, and cognitive dysfunctions. It affects approximately 1% of the population, with an estimated 900,000 patients in Japan and over 24 million worldwide. Existing drugs only target mechanisms related to neurotransmitter regulation, offering limited therapeutic effects, particularly in addressing cognitive dysfunction. Recent clinical and preclinical research has revealed that excessive activation of the neuropeptide receptor VIPR2 is involved in schizophrenia. This research group previously identified KS-133, the first selective VIPR2 inhibitory peptide usable in vivo (Front Pharmacol 2021, 12:751587), but its low brain permeability posed a challenge.

In this study, the aims are (1) the development of a nanodrug formulation to deliver KS-133 to the brain, and (2) the identification of low-molecular-weight VIPR2 antagonists using docking simulations. For (1), the LRP1 protein expressed at the blood-brain barrier is known to facilitate the transfer of substances from the bloodstream into brain tissue. This research group had previously identified the LRP1-binding peptide KS-487 (Biochem Biophys Rep 2022, 32:101367). Consequently, the following steps were undertaken: Structural analysis of the LRP1 and KS-487 complex using molecular dynamics simulations. Designing nanoparticles that display KS-487 on their surface based on the analyzed structure. Confirming the transfer of KS-487-displaying nanoparticles to the brain *via* subcutaneous injection using bioimaging experiments. Preparing peptide formulations containing KS-133 encapsulated within KS-487-displaying nanoparticles and testing their effects in animal models. These results demonstrated that nanoparticles carrying both KS-133 and KS-487 effectively delivered KS-133 to the brain and restored cognitive dysfunction in animal models to healthy levels (JACS Au 2024, 4:2811-2817). This peptide formulation employs a completely novel mechanism, VIPR2 inhibition, distinct from existing drugs, and is anticipated to become a new drug addressing the unmet medical need of cognitive dysfunction in schizophrenia.



Targeted disease: Schizophrenia (approx. 24 million people worldwide)

Patent information: Application submitted

Characteristics of the technology: mid-size molecular drug, a bicyclic peptide, nanoparticles conjugated with brain-targeting peptides

We are seeking for: Collaboration, license-out, and/or support for transfer to investigator-initiated clinical trial(s)

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

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

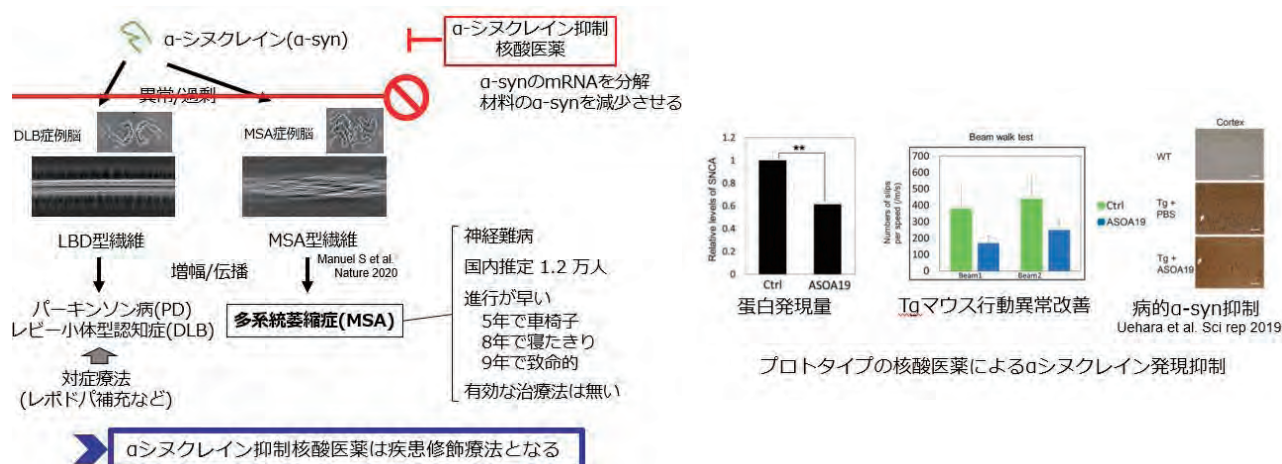
助教 木村 康義、教授 望月 秀樹

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治験への移行など

Development of ASOs for multiple system atrophy

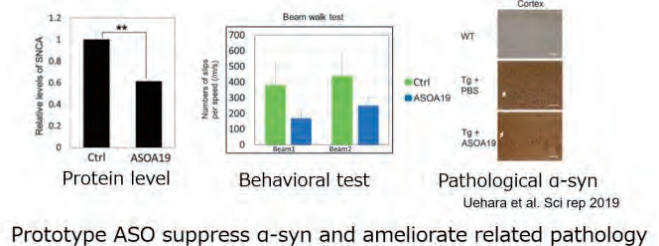
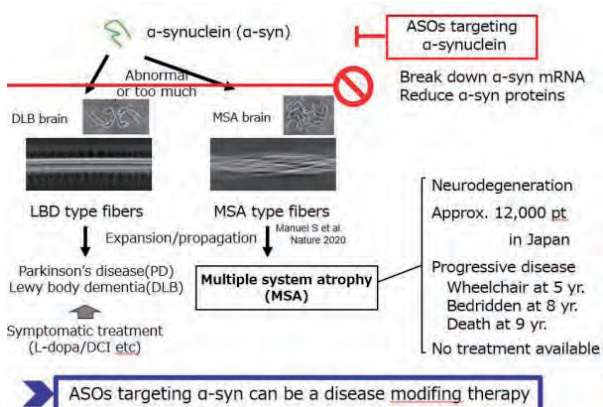
Principal Investigator

Department of Neurology, Graduate school of Medicine,
The University of Osaka

Assistant Professor Yasuyoshi KIMURA, Professor Hideki MOCHIZUKI

Project Outline

Multiple system atrophy (MSA) is the neurodegenerative disorder affecting about 12,000 people in Japan. Multiple symptoms including motor and autonomic symptoms progress, and patients eventually become bedridden. Currently, no effective treatment is available, thus vigorous researches have been conducted to elucidate the mechanism and develop treatment of MSA all over the world. Cumulative evidences indicate that pathological alpha-synuclein aggregates accumulate in oligodendrocytes and spread through brain, leading to neuronal death in MSA. That's why therapies targeting alpha-synuclein are considered as one of the promising strategies, and among them is the antisense-oligonucleotide(ASO). We have developed ASOs targeting the coding sequences of alpha-synuclein. We've already had patents and found sequences that effectively suppress human alpha-synuclein *in vitro* and *in vivo*. The prototype ASO ameliorated the Parkinson's disease phenotype in transgenic mice model and suppressed alpha-synuclein expression in primates. Recently, we have developed next-generation ASOs that may be safer and more potent than the original version. We now test these ASO(s) to reveal whether they can suppress human alpha-synuclein in transgenic mice and ameliorate the disease progression and phenotype of mutant alpha-synuclein preformed fibrils-injected mice model with MSA-like parkinsonian pathology. Once we prove the concept that these modified ASO(s) are effective against alpha-synucleinopathy, we will transfer this seed to the stage of clinical evaluation. Finally, our seeds could be applied to Lewy body diseases including Parkinson's disease and Lewy body dementia which suffer more than 6 million people worldwide.



Targeted disease : Multiple system atrophy (approx. 12,000 persons in Japan)

Patent information : Application submitted

Characteristics of the technology : Antisense oligonucleotide containing modified nucleic acids with optimized sequences

We are seeking for : Collaboration, license-out, and/or support for transfer to investigator-initiated clinical trial(s)

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

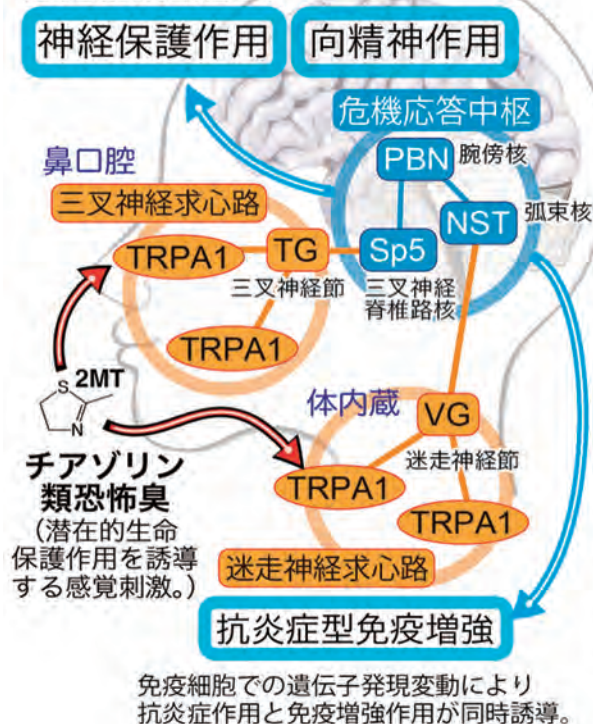
准教授 小早川 高

プロジェクト概要

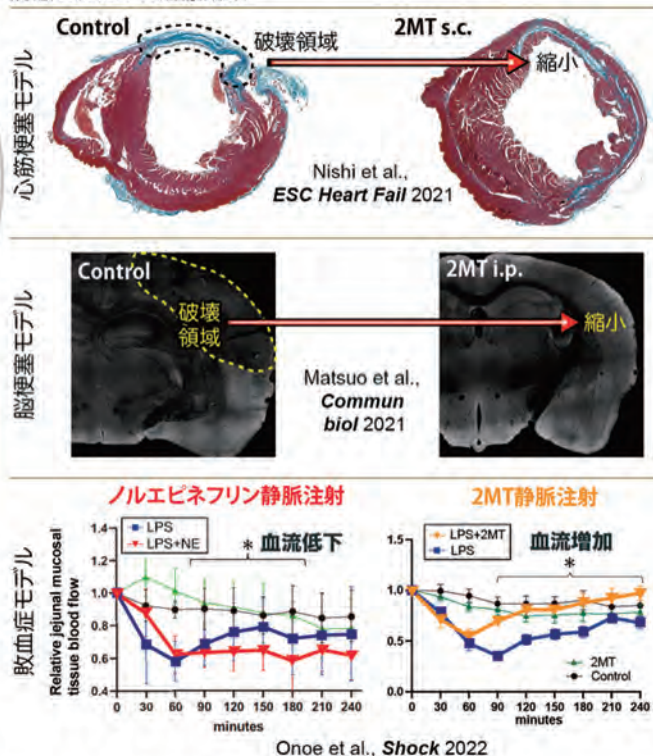
生物は潜在的な生命保護能力を進化させ生存競争を生き抜いた。生命保護能力の全貌は不明であり、また、それら能力を人為的に誘導する医薬品は未開発である。先天性恐怖情動は危機状態での生存確率を上昇させる生体反応を統合指揮する脳機能として進化したと考えられる。これら生命保護と先天性恐怖情動の進化的な関連から、何らかの感覚刺激が先天性恐怖情動の制御システムへ情報を伝達することで、潜在的な生命保護作用が誘導される可能性がある。

私たちは、この仮説に基づき、先天性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、致死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。

Sensory medicine: Innovative therapeutics based on the principle of inducing the artificial hibernation / life-protective state by TRPA1 - activating odor molecules

Principal Investigator

Kansai Medical University

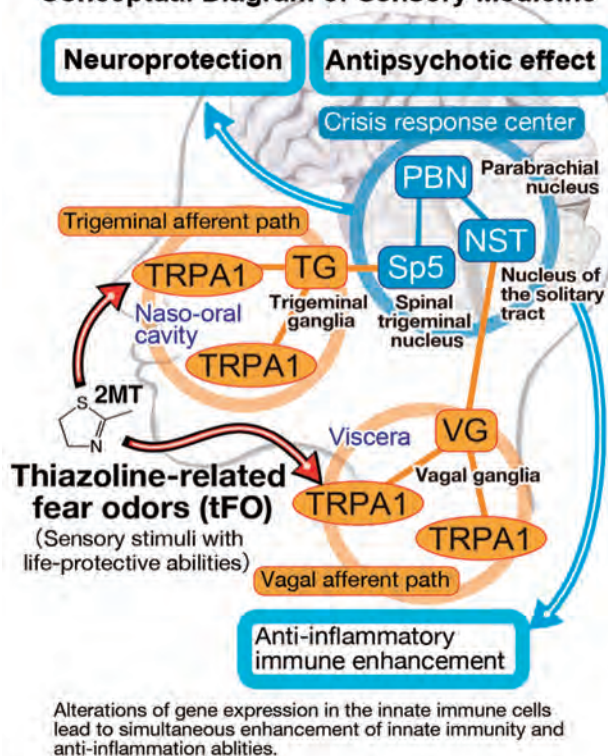
Associate Professor Ko KOBAYAKAWA

Project Outline

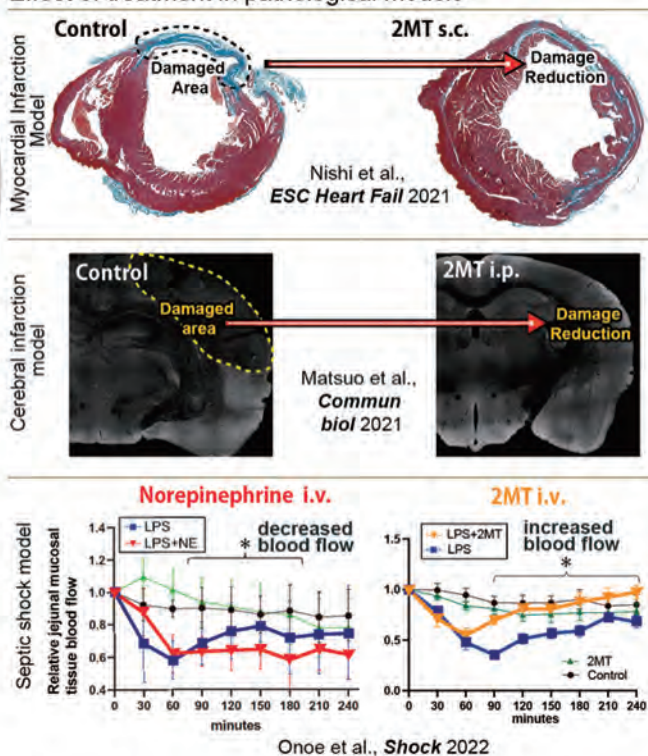
Organisms have evolved latent life-protective capabilities and survived the race for existence. The whole picture of these life-protective abilities is unknown, and the drugs that artificially induce these abilities have yet to be developed. Innate fear is thought to have evolved as a function of the brain that integrates physiological responses to increase the chance of survival in crisis situations. Given the evolutionary link between life-protective abilities and innate fear emotions, it is hypothesized that some sensory stimuli may induce latent life-protective effects by transmitting information to the central regulatory system of innate fear emotions in the brain.

Based on this hypothesis, we have discovered combinations of odor molecules and their receptor that artificially interfere with the innate fear system to induce life-protective effects that can determine life-or-death in critical situations. Activation of TRPA1 in the trigeminal and vagus nerves with thiazoline-related odor molecules activated the central crisis pathway in the brain, resulting in life-protective effects, including a dramatic increase in survival rate in a lethal hypoxic environment and in septic conditions. In this research and development, we are developing emergency drugs for sepsis, ARDS, ischemia-reperfusion injury, etc., and organ preservation drugs by using "sensory medicine" technology, a method to induce innate fear-induced life-protective effects through sensory stimulation.

Conceptual Diagram of Sensory Medicine



Effect of treatment in pathological models



Simultaneous induction of immune-enhancing and anti-inflammatory effects is desirable for the treatment of inflammatory infections such as COVID-19, but drugs with such medicinal properties have yet to be developed. Thiazoline-related odorants modulate gene expression of immune cells through the brain circuit to enable simultaneous induction of innate immunity enhancement and anti-inflammatory effects. Sensory medicine utilizes a new route of drug administration, in which drugs are delivered in the nasal cavity as odors, and can be applied to treat various diseases. In order to put this technology to practical use, we would like to promote partnerships with pharmaceutical manufacturers, companies that develop functional gas generators, and companies that develop organ preservatives.

副作用のない抗認知症薬の創出を目指した研究

プロジェクト
責任者

同志社大学大学院生命医科学研究科 神経病理学

教授 舟本 聡

プロジェクト概要

アルツハイマー病 (AD) は主要な認知症で、脳内の①老人斑、②神経原線維変化、③神経細胞の脱落の特徴がある。老人斑の構成成分であるアミロイドβ (Aβ) が原因物質として知られ、現在これの凝集体を標的とした抗体医薬が上市されている。しかし、副作用の観点から投与対象が制限されている。本プロジェクトでは、副作用のないAβ産生抑制ペプチド (S4RR) を開発している。

S4RRはAβ産生基質を標的とする

S4RRは非天然アミノ酸を含む13残基のペプチドで、Aβ産生基質のAPPに特異的に結合し、Aβ産生酵素(βセクレターゼとγセクレターゼ)との相互作用を阻止することで切断(Aβ産生)を抑制する(図1)。βセクレターゼとγセクレターゼ活性を阻害しないので、他のタンパク質の切断不全がなく、副作用の軽減が予想される。

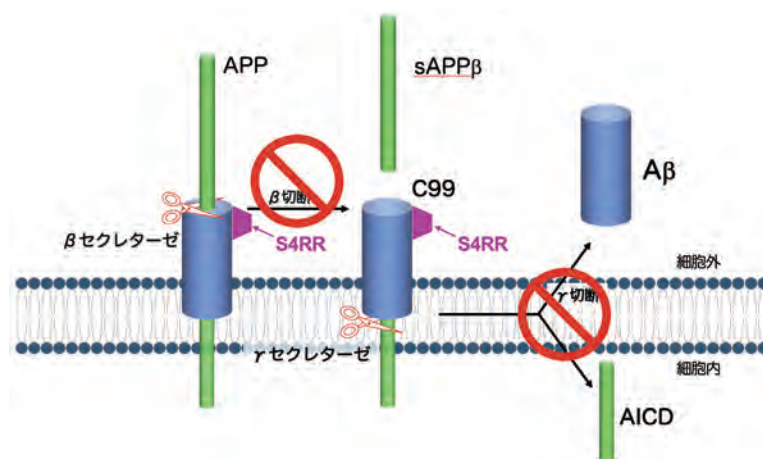


図1 Aβ産生機序とS4RRの作用

S4RRはAβ産生を抑制しモデルで改善を示した

ADモデルマウスにS4RRを経鼻投与(毎週)し、10週後の脳内Aβ量が有意に低下していた(図2A)。S4RR投与ADモデルマウスは、モリス水迷路反転試験で認知機能に有意な改善を示した(図2B)。

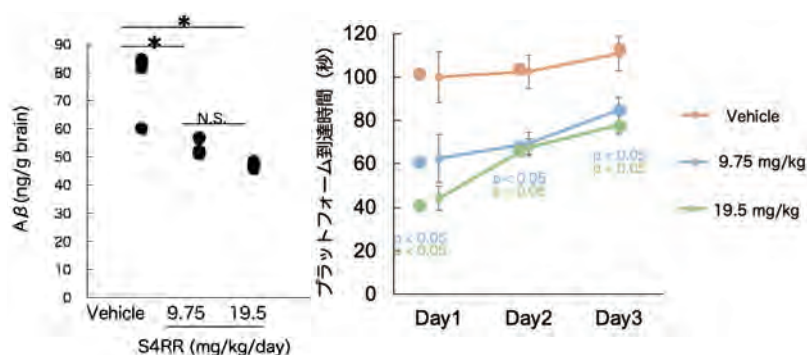


図2 Aβ産生抑制と認知機能改善

対象疾患：アルツハイマー病

特許情報：特許第6168998号、特許第7315964号

技術の特徴：基質に結合してAβ産生を抑制するペプチド

市場性、開発における課題：患者数 国内600万人 世界5,500万人、安定性の向上

希望する企業連携の内容：共同研究、ライセンスアウト

Inhibition A β production by APP-targeting peptide

Principal Investigator

Department of Medical Life Systems, Doshisha University

Professor Satoru FUNAMOTO

Project Outline

Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia and is characterized by senile plaques, neurofibrillary tangles, and neuronal loss. Amyloid β (A β), the major component of senile plaques, is a real culprit of AD. Currently, anti-A β antibodies are on the market. However, several side effects are reported. We developed APP-targeting peptide (S4RR) to inhibit A β production without harmful side effect.

S4RR is designed to bind APP, the substrate for A β production

S4RR is composed of 13 residues, containing non-natural amino acid. S4RR binds to APP specifically and inhibit APP interaction with β -/ γ -secretases (Fig. 1). S4RR exhibits no interference with activity of secretases. We expect no harmful side effect with S4RR.

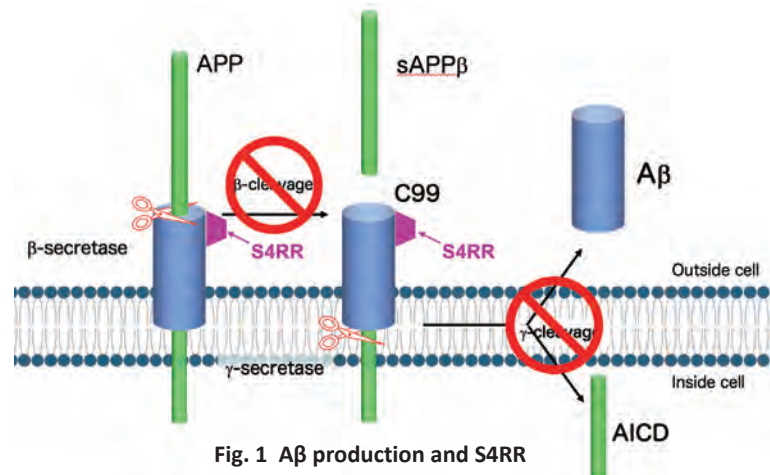


Fig. 1 A β production and S4RR

S4RR exhibits inhibition of A β production and improvement of cognitive impairment

We administrated S4RR to AD model mice (QW). Levels of A β in AD mice brains administrated for 10 wk reduced significantly (Fig. 2A). S4RR-administrated AD model mice exhibited improvement of cognitive impairment (Fig. 2B).

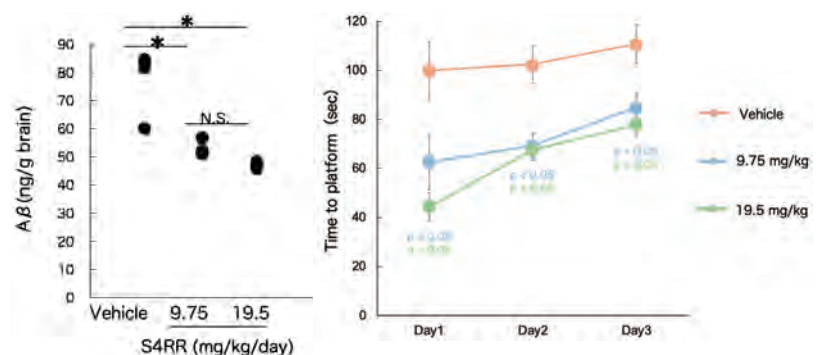


Fig. 2 Inhibition of A β production and improvement of cognitive impairment by S4RR

Target disease : Alzheimer's disease

Patent information : 6168998、7315964

Technical features : Peptide

Marketability and issues in development : 55 million, stability

Desired nature of corporate collaboration : Joint research and license out

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

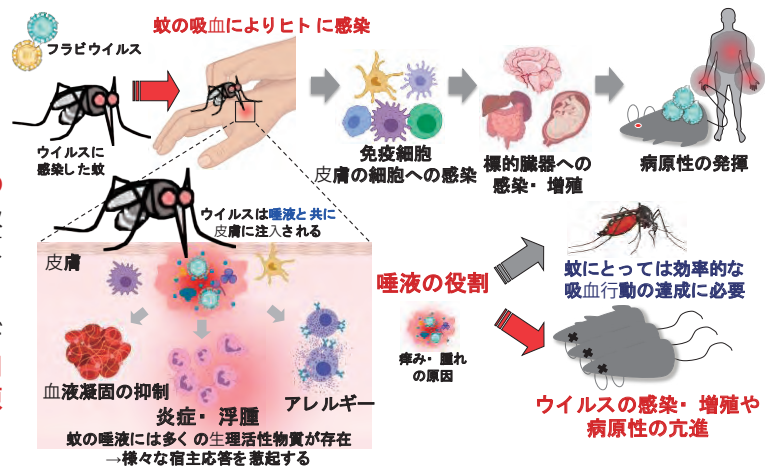
順天堂大学大学院医学研究科 微生物学

助教 鈴木 達也

プロジェクト概要

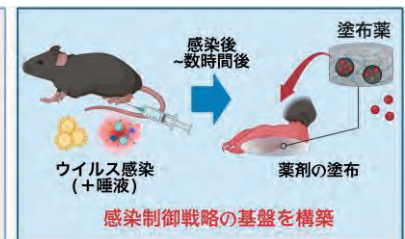
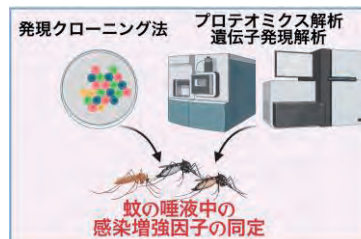
蚊の唾液を標的とした蚊媒介性感染症の新規制御戦略

- 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、病原性が増強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。**



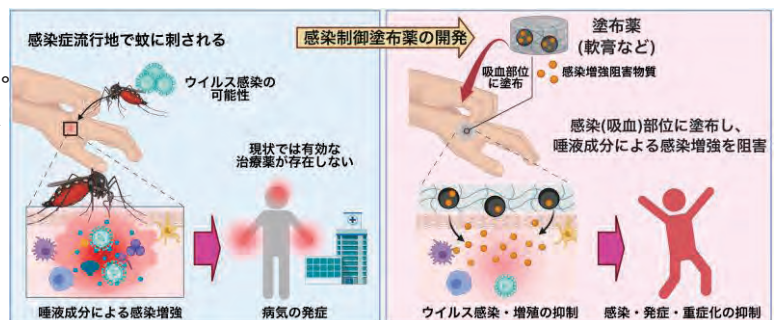
新規性・特徴/プロジェクトの目標と課題

- 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

Development of therapeutic strategy for mosquito-borne diseases by targeting mosquito saliva

Principal Investigator

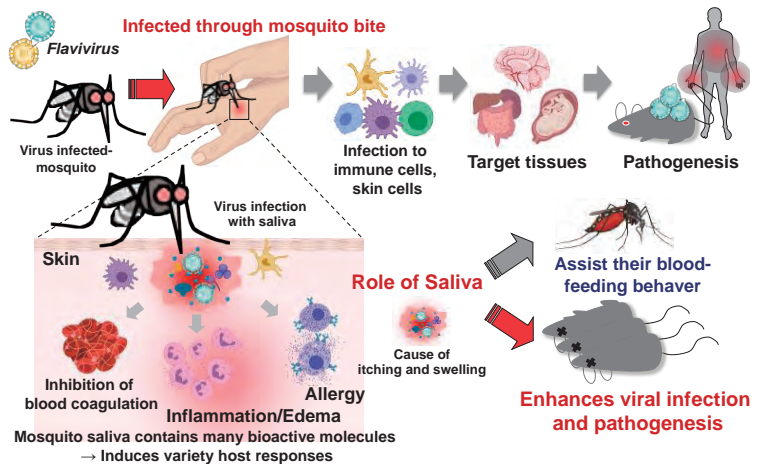
Department of Microbiology, Graduate School of Medicine, Juntendo University

Assistant professor Tatsuya SUZUKI

Project Outline

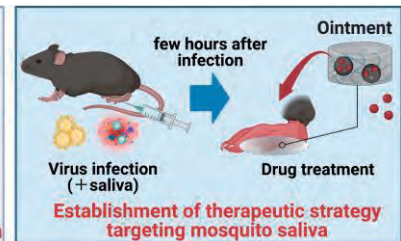
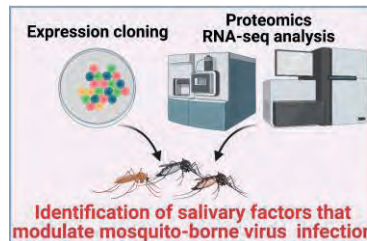
Mosquito saliva is potential therapeutic target for mosquito-borne diseases

- Mosquito-borne viruses such as Dengue virus or Zika virus are injected human with mosquito saliva during blood feeding.
- It has been shown that infection through mosquito bites or injection with **mosquito saliva** enhanced disease severity in several mosquito-borne viruses.
- We found **that targeting for mosquito saliva inhibit viral propagation and pathogenicity in vivo.**



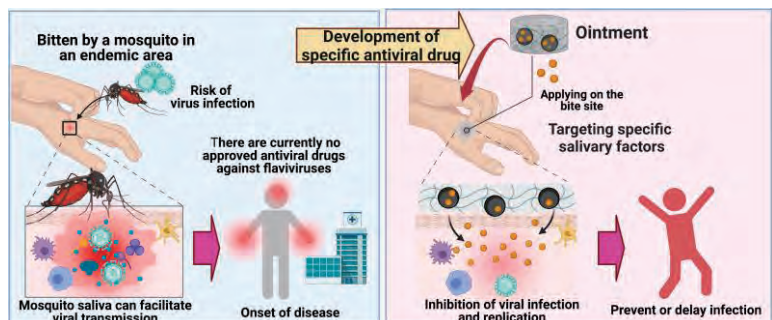
Target of project / Significance

- Drug-resistant virus is less likely to emerge.
- Novel study to develop the antiviral drug through **identification of new salivary factor** that modulate virus infection and pathogenicity.



Aim of this study / In terms of Social impact

- There are no currently available antiviral drug against flaviviruses.
- Our aim is development of specific antiviral drug for targeting mosquito saliva.
- It can be **applied to the study of other mosquito-borne diseases.**



Target diseases: Mosquito-borne flavivirus diseases (Dengue fever, Zika fever)

Patents: Not applied

Characteristics: New therapeutic approach to target mosquito saliva

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)。

多剤耐性病原菌の出現

"WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS (2017)"

Critical

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Enterobacteriaceae

多剤耐性病原菌、とりわけグラム陰性細菌の細菌の出現が著しく【真に画期的な新型抗生物質】の開発ニーズが極めて高い

High

Enterococcus faecium
Staphylococcus aureus
Helicobacter pylori
Campylobacter
Salmonella spp.
Neisseria gonorrhoeae

WHOによれば真に画期的な標的・機序を持つ開発中の抗生物質は2020年現在で7種、そのうちグラム陰性細菌を対象とするものは**わずか2種**

Medium

Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Shigella spp.

Highlight:
Gram-negative Bacteria

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】

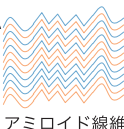
pH低下!

変性したHdeA,HdeB



分子シャペロン(活性)

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



アミロイド線維(不活性)

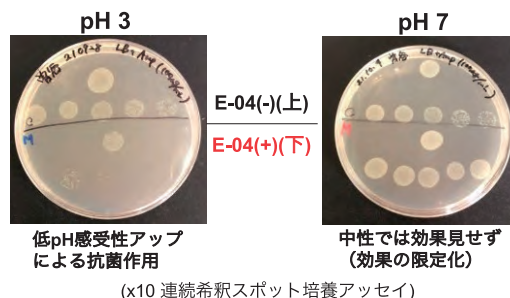
HdeAとHdeBの**線維化を促す薬剤**は大腸菌を酸に対し敏感に→【分子シャペロン】の【線維化】を促す**新型抗生物質**

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。



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。

Development of a novel antibacterial that targets a molecular chaperone

Principal Investigator

Faculty of Engineering, Tottori University

Professor Tomohiro MIZOBATA

Project Outline

1. Antibiotics are an important and necessary tool in the fight against bacterial infections, and the discovery and development of potent antibiotics have contributed greatly to the quality of life in modern society. Antibiotic resistance, and especially the accelerating emergence of bacterial strains that are immune to multiple antibiotics, threatens our society. However, present efforts to develop a novel, truly innovative antibiotic, in particular an antibiotic that targets Gram-negative bacteria, fall short of the level needed to combat this problem (Right).

The Emergence of Multi-Drug Resistant Bacteria

"WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS (2017)"

Critical *Acinetobacter baumannii*
Pseudomonas aeruginosa
Enterobacteriaceae

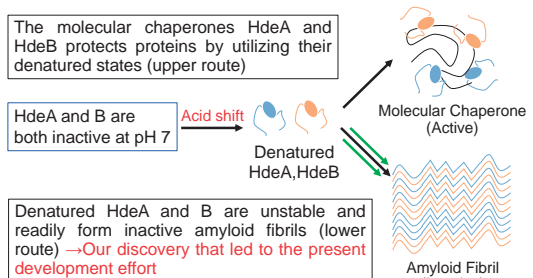
High *Enterococcus faecium*
Staphylococcus aureus
Helicobacter pylori
Campylobacter
Salmonella spp.
Neisseria gonorrhoeae

Medium *Streptococcus pneumoniae*
Haemophilus influenzae
Shigella spp.
Highlight:
Gram-negative Bacteria

The emergence of multi-drug resistant Gram-negative bacteria, highlights the need for the development of novel, truly innovative antibiotics

As of 2020, only seven truly innovative, novel antibacterials are under development, and only two of these target Gram-negative species (WHO)

Concept: The search for a novel antibacterial that targets a molecular chaperone



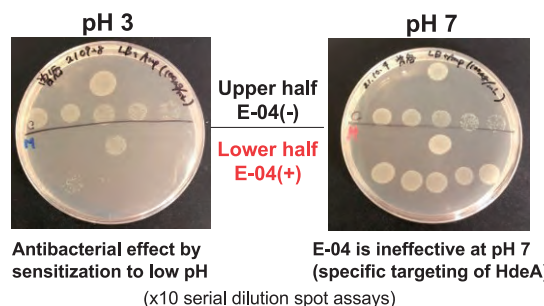
Compounds that promote HdeA/B fibril formation will render bacteria sensitive to acidic conditions
→ The search for a novel antibacterial that targets molecular chaperones by promoting their fibrillation

2. The *E. coli* molecular chaperones HdeA and HdeB protect the bacterium from strongly acidic conditions by binding to and stabilizing protein clients from irreversible denaturation and inactivation. Paradoxically, HdeA and HdeB achieves this by utilizing their own acid-denatured structures to recognize and bind clients. We discovered that in this denatured state, both chaperones readily form insoluble fibrils that lead to inactivation (Left).

The present developmental effort searches for compounds that promote this fibrillation and lead to inactivation of HdeA and HdeB, which would render *E. coli* sensitive to acidic conditions.

3. A preliminary search led to the identification of a candidate compound (compound E-04, Right) that promoted the fibrillation of HdeA. Interestingly, E-04 sensitized model *E. coli* cells to transient acid treatment. Curiously, adding E-04 to normal (pH 7) cultures resulted in negligible effect.

Interpreting this result as a proof that validates our concept of using HdeA as target and promotion of fibrillation as mechanism of action of a novel antibacterial, we are presently trying to improve on the initial E-04 candidate for antibacterial potency.



Target: Enterohemorrhagic Escherichia coli ; EHEC

Patent submission process: In preparation

Novelty of technology: An eventual development of a novel antibacterial that acts on molecular chaperones as unique target and inactivation through fibrillation as unique mechanism of action

Factors to accelerate development: Finding suitable partners to test candidate compounds in a clinical setting

シアン耐性呼吸を標的とした新規抗アフリカトリパノソーマ症薬の開発

プロジェクト
責任者

大阪公立大学大学院医学研究科

教授 城戸 康年

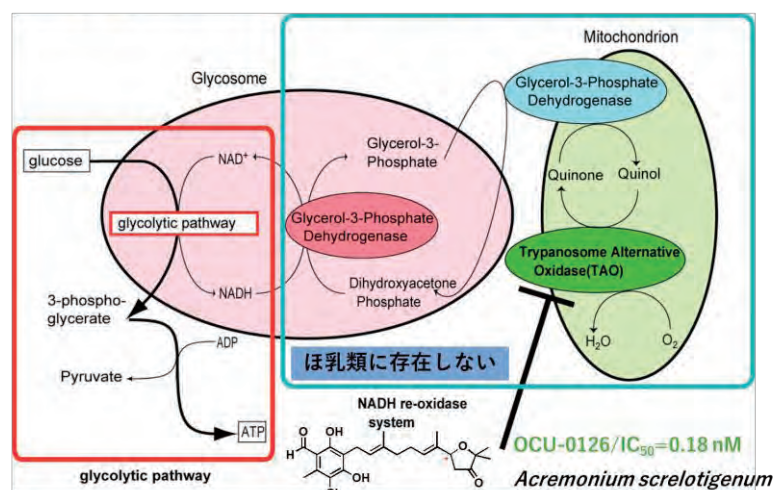
プロジェクト概要

寄生性原虫 *Trypanosoma brucei* は、ヒトではアフリカ睡眠病 (Human African Trypanosomiasis: HAT) の、家畜ではナガナの病原体となる。未治療では中枢神経へ感染が進展し致命的となり、アフリカ大陸で甚大な被害をもたらしている。標準治療である7～14日の静脈注射はアフリカでは完遂が難しい上、骨髄抑制や痙攣など副作用が重篤である。近年開発された経口薬も未だ副作用が強く、根絶のための集団投薬には使用できないことから、安全性の高い新規薬剤開発が望まれている。

我々は、*T. brucei* が生存するための特殊なエネルギー代謝系を標的とする薬剤開発を進めてきた。この原虫はATP合成を解糖系のみに依存し、解糖系を駆動する末端酸化酵素

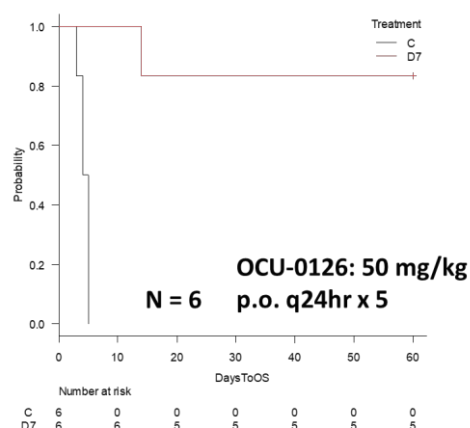
Trypanosome alternative oxidase (TAO) が必須である。TAOによるシアン耐性の酸素呼吸は原虫の生存に必須である一方、宿主の哺乳類には存在しないため恰好の薬剤標的である。これまで、低濃度でTAOを阻害する糸状菌由来アスコフラノン をリード化合物として研究を行い、200以上の誘導体の中から最も薬効の高いOCU-0126を見出した。

T. brucei 特異的シアン耐性呼吸の阻害



Shiba T*, Kido Y*, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 19;110(12):4580-5
Saimoto H, Kido Y*, et al. J Biochem. 2013 Mar;153(3):267-73

50 mg/kg (マウス)の単剤経口投与 (5日連続)で治癒が得られる一方、経口投与3,000 mg/kgでも2週間以内の死亡や明らかな毒性を認めなかった。現在は治験届提出を見据え、治験薬準備のためのCMC研究と非臨床試験パッケージの実施中である。



対象疾患 アフリカトリパノソーマ症

特許情報 国際出願番号 PCT/JP2011/075216、国際公開番号 WO2012/060387 A1

技術の特徴 病原性原虫特異的な代謝系を標的とする安全性の高い薬剤開発

市場性 HAT新規感染者は減少をみせているが、ナガナによる家畜被害は年間\$100億の試算 (Prev Vet Med. 2014 Feb 1;113(2):197-210)

希望する企業連携 共同研究、ライセンスアウト

Development of a Novel Anti-African Trypanosomiasis Drug Targeting Cyanide-Resistant Respiration

Principal Investigator

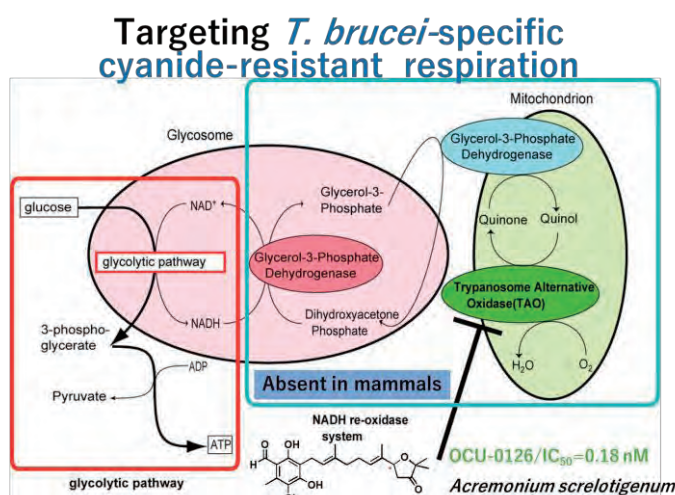
Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University

Professor Yasutoshi KIDO

Project Outline

The parasite *Trypanosoma brucei* is the pathogen of Human African Trypanosomiasis (HAT) in humans and Nagana in livestock. Untreated, the infection can spread to the central nervous system and be fatal, causing extensive damage on the African continent. The standard treatment of 7-14 days of intravenous infusion is difficult to complete in Africa, and side effects are severe. Oral drugs that have been developed in recent years still have strong side effects and cannot be used for mass drug administration to eradicate the disease.

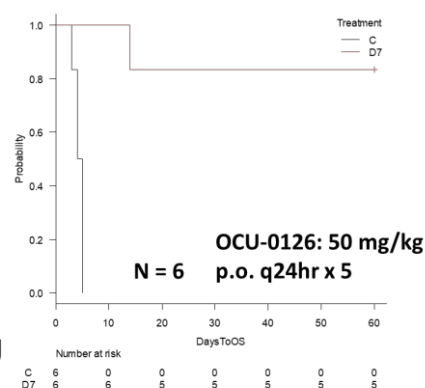
We have been developing drugs that target the specialized energy metabolism system that allows *T. brucei* to survive. Cyanide-resistant oxygen respiration by TAO is essential for the survival, but is absent in its mammalian host, making it an ideal drug target. We have studied ascofuranone from filamentous fungi, which inhibits TAO at low concentrations, as a lead compound and found OCU-0126 to have the highest drug efficacy among more than 200 derivatives.



Shiba T*, Kido Y*, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 19;110(12):4580-5
Saimoto H, Kido Y*, et al. J Biochem. 2013 Mar;153(3):267-73

A single oral dose of 50 mg/kg (mice) (5 days) produced a cure, while oral doses of 3,000 mg/kg did not cause death or apparent toxicity within 2 weeks.

Currently, a CMC study for preparation of the investigational drug and a non-clinical study package are underway in anticipation of submitting a notification of clinical trial.



Target disease: African trypanosomiasis

Patent information: International application number PCT/JP2011/075216, International publication number WO2012/060387 A1

Technology features: Development of a safe drug that targets the pathogenic protozoan-specific metabolic system

Marketability: new HAT infections are declining, but livestock damage due to Nagana is estimated at \$10 billion per year (Prev Vet Med. 2014 Feb 1;113(2):197-210)

Preferred corporate partnerships: joint research, out-licensing

NPC-SE36/CpGマラリアワクチンの臨床開発

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寄附研究部門

寄附研究部門教授 堀井 俊宏

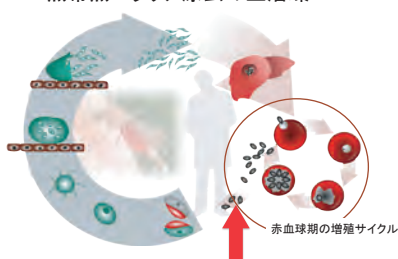
プロジェクト概要

BK-SE36マラリアワクチンはSE36組換えタンパク質に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)を添加したところ、本プロジェクトによる日本での治験において3-4倍の抗体価の上昇を観察した。また、2015年にはブルキナファソにおいて1-5歳を対象としたPhase Ibを実施した。これはワクチン接種対象者を1歳児にまで低年齢化するための安全性試験である。重篤な副作用は観察されず、高い抗体価の上昇が見られた。さらに、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。また、ドイツにおいて成人を対象とした人工感染によるPhase IIa試験の準備を進めている。スポンサーがノーベルファーマ社となり、BK-SE36はNPC-SE36へとコードネームを変更した。



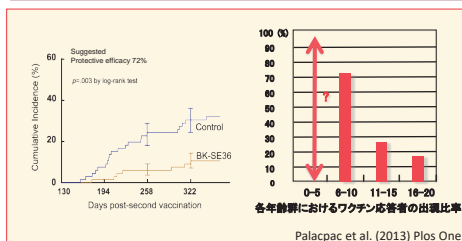
流行地での犠牲者は年間40万人

熱帯熱マラリア原虫の生活環



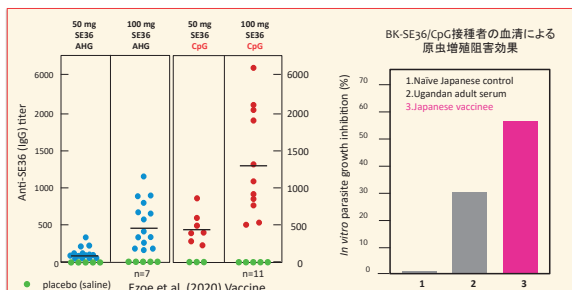
抗SE36抗体はマラリア原虫メロゾイトを攻撃する。

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



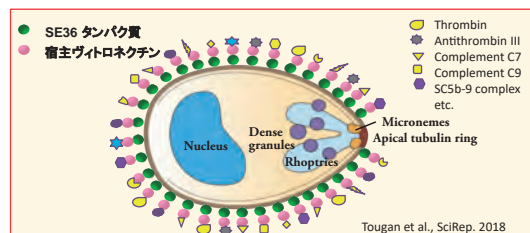
左の図は、ウガンダにおけるBK-SE36/AHGワクチンPhase Ibのフォローアップの結果を示す。ワクチン応答者は若年層に多く現れ。加齢とともに感染を繰り返し、免疫寛容が生じると考えられる。WHOがマラリアワクチン接種の対象と考える0-5歳児においては多くのワクチン応答者が現れると予測される。

新規アジュバントとの組み合わせ BK-SE36/CpG第Ia相臨床試験



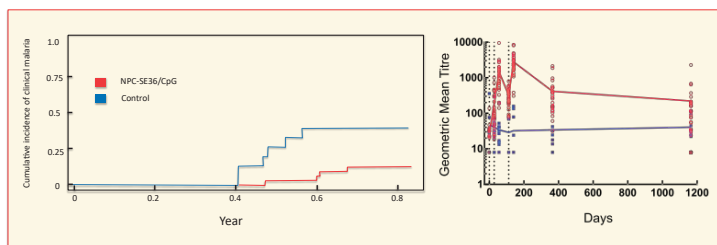
左の図は、日本において実施したBK-SE36/CpGとBK-SE36/AHGワクチンのPhase Iaにおける誘導抗体価の比較である。日本人成人男性に3週間隔で2回接種後3週間目の抗体価を比較したところ、CpGを添加することによって3倍以上の抗体価の上昇を見た。さらにBK-SE36/CpGワクチン接種者の抗血清をマラリア原虫の培養液に添加することにより、原虫増殖を阻害することが示された。

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、メロゾイトの表面を分子カモ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。そして宿主サイトロネクチン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。

NPC-SE36/CpGのブルキナファソ第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。

対象疾患：マラリア 特許情報：①特許第4145145号（2008年6月27日）、②第4145348（2008年6月27日）、③特許5748658号（2015年5月22日） 技術の特徴：①②マラリア・プラスモジウム抗原ポリペプチドSE36及びその変異体、それらの精製方法、並びにこれより得られる抗原を用いるワクチン及び診断剤 ③マラリア・プラスモジウム抗原ポリペプチドSE36及びその変異体にアジュバントCpGODN(K3)を加えた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40万人以上が死亡する感染症である(WHO Report 2018)。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。 企業とアカデミアの役割分担を明確にする情報：ノーベルファーマ社との共同研究契約（2019年3月18日締結）

Clinical Development of NPC-BKSE36/CpG Malaria Vaccine

Principal Investigator

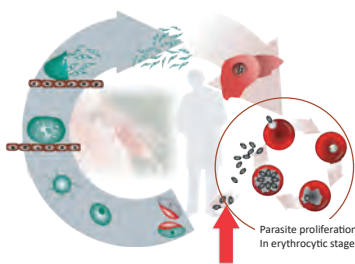
Department of Malaria Vaccine Development,
Research Institute for Microbial Diseases, The University of Osaka

Endowed Chair Professor Toshihiro HORII

Project Outline

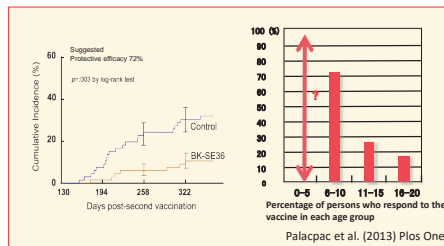
BK-SE36 malaria vaccine is a combination of recombinant SE36 protein and aluminum hydroxide gel (AHG). From a clinical study in Uganda, a 72% protective efficacy could be obtained, with children from 6-10 years old responding more to the vaccine. A study in children 1-5 years old was also successfully carried out in Burkina Faso. In further clinical trials with Japanese adults, adding CpG-ODN(K3), a nucleic acid adjuvant, to BK-SE36 malaria vaccine resulted in 3-4 times increase in the antibody titer. We have completed a BK-SE36/CpG clinical trial in Burkina Faso from adults to 1 year-old child without vaccine related severe side effects and we are now under analysis of obtained data. We also plan to carry out a Phase I/IIa trial utilizing controlled human malaria infection to have supporting efficacy data. BK-SE36 was renamed as NPC-SE36, reflecting the development of the vaccine with Nobelpharma Co., Ltd. as sponsor.

Life cycle of the falciparum malaria parasite



anti SE36 antibody targets the late stages of the blood-stage life cycle.

Results of BK-SE36/AHG Phase Ib trial in Uganda



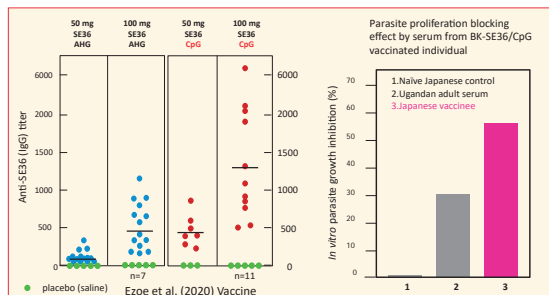
In Uganda a promising 72% protective efficacy against high parasitemia and fever was obtained. A larger number of vaccine responders were observed in the younger age group, suggesting immune tolerance occurs with repeated malaria infection. Children, 0-5 years old, the target age group under WHO, are expected to respond favorably to the vaccine.



Patients in Apac, Uganda.

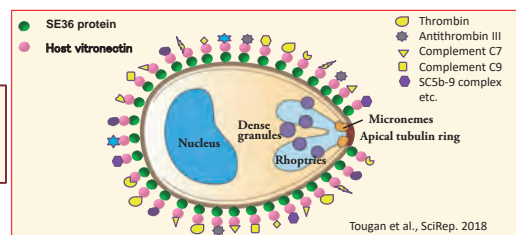
In 2018, there were roughly 400,000 deaths due to malaria.

Results of BK-SE36/CpG Phase Ia clinical trial



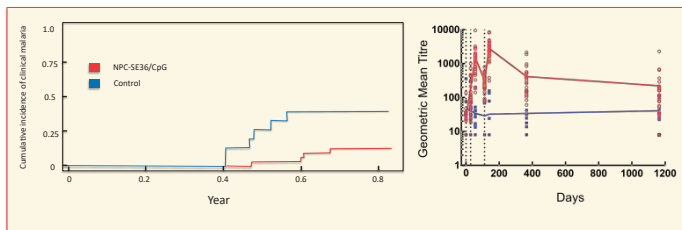
A comparison of vaccine induced antibody titers from Japanese male adults vaccinated with BK - SE 36 and BK-SE 36/CpG (left panel), highlights the increase in antibody titer 3 weeks after the second vaccine dose. Combination of CpG enhanced antibody titer resulted in more than 3 times higher antibody titer compared to BK-SE36 alone. Furthermore, using serum obtained from 1 volunteer vaccinated with BK-SE36/CpG, *in vitro* growth inhibition assay (GIA) showed inhibition of parasite proliferation.

Biological function of SE36 protein



SE36 protein tightly binds to host vitronectin that binds to other host proteins, components of complement. These complex camouflage the surface of merozoite to evade host immune attack. The complex of SE36 with host vitronectin causes immune tolerance against SE36. Thus resulted immune tolerance causes low antibody response in the endemic area, then the observed low genetic polymorphism of SE36 gene is thought to be by this low host immune pressure.

NPC-SE36/CpG in Burkina Faso Phase Ib clinical trial; Protective efficacy and duration of vaccine-induced antibody titer over 3 years



In Phase Ib of NPC-SE36/CpG in Burkina Faso, no serious side effects due to vaccination were reported. Malaria onset was measured for one year after vaccination. As a result, a prevention effect of 74% ($p=0.035$) was obtained. Furthermore, a three-year follow-up study of the antibody titers induced by vaccination revealed that high antibody titers were maintained even three years after vaccination.

Target disease: Malaria; Patent information: (1) Patent No. 4145145 (June 27, 2008), (2) No. 4145348 (June 27, 2008), (3) Patent No. 5748658 (May 22, 2015); Technical features: New malaria vaccine of plasmodium antigen polypeptide SE36 and its variants combined with adjuvant CpGODN (K3); Marketability: Falciparum malaria is an infectious disease that infects 200-300 million people annually and kills more than 400,000 people, mainly infants under the age of 5 (WHO Report 2018). The development of a highly effective vaccine is expected as a drastic measure. Development challenges: Obtaining funding to conduct large-scale clinical trials in endemic areas. Information to clarify the division of roles between companies and academia: Joint research agreement with Nobelpharma Co., Ltd. (concluded on March 18, 2019).

Npas4関連因子を用いた脳梗塞の新規予防・治療法の開発

プロジェクト 責任者

1. 大阪大学大学院医学系研究科、2. 大阪大学大学院薬学研究科

教授 片山 泰一¹、招へい教授 坪井 昭夫²

プロジェクト概要

脳血管疾患は、本邦死因の4位となる発生頻度の高い疾患です。しかし、脳血管疾患の多くを占める脳梗塞(脳虚血)により脳が損傷した場合、失われた神経細胞や回路を補填するのに有効な治療法は未だに確立されていません。また、脳血管疾患は認知症と並び、要介護者を生む最大の要因です。そこで、「脳梗塞により破綻した脳の構造や機能を、どのようにして再構築し、修復するのか？」は、超高齢化社会において極めて重要な問題です。

これまでに、脳梗塞の発症初期において転写因子Npas4の発現が、梗塞部位の周囲の神経細胞で著しく誘導され、神経細胞の生死に重要な役割を果たすことは示唆されていましたが、Npas4の下流で細胞の生死を制御する遺伝子については、ほとんど究明されていませんでした。

私共は、マウスを通常のホームケージから移し、遊具などを加えた刺激の多い、新規のケージ(刺激の豊富な環境)で40日間飼育した後に、脳梗塞手術を行うと、驚くべきことに神経細胞死が、コントロールと比べて顕著に減少することを見出しました。これは、マウスを刺激の豊富な環境にさらすことで、大脳皮質ニューロンにおいてNpas4の発現が著しく増加したことに依ると考えられました。さらに、*in vitro* 脳虚血様負荷モデルを用いて、Npas4の下流因子を系統的に検索した結果、神経細胞死の抑制(神経保護)に関与する低分子量Gタンパク質に属するGemを同定しました。また、マウスの脳であらかじめGemを一過性に発現させると、脳梗塞後の神経細胞死が顕著に減少したことから(図1)、Npas4により誘導されるGemは、L型電位依存性Ca²⁺チャネルの局在を阻害することで、細胞内へCa²⁺流入を減少させ、神経細胞死を抑制することがわかりました。

ヒトの大脳皮質オルガノイド培養に対して、脳虚血様負荷を与えた際にも、Gemのオーソログ遺伝子の発現が誘導されることから、脳梗塞治療の新たな創薬ターゲットとして期待されます(Takahashi *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 118: e2018850118, 2021)。

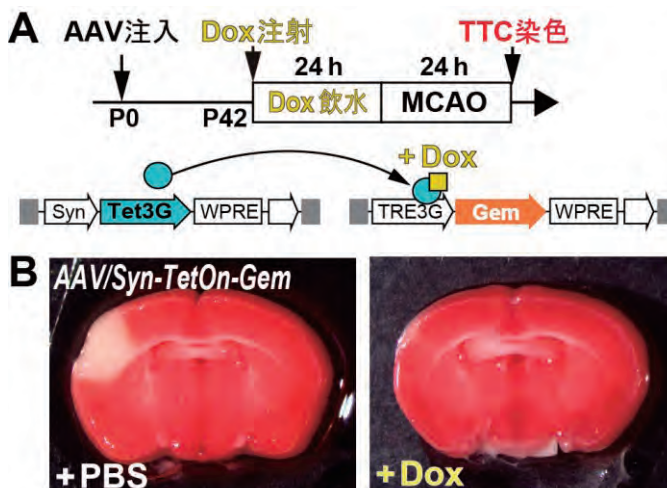


図1. マウス脳で予めGemを一過性に発現させると脳梗塞後の神経細胞死が著しく減少した

A) 脳梗塞手術前に、アデノ随伴ウイルスAAV/Syn-Tet3Gシステムを用いて、Gem遺伝子を過剰発現させた実験の模式図。生後0日目(P0)の仔マウスの脳室に、2種類のアデノ随伴ウイルス(AAV/Syn-Tet3GとAAV/TRE3G-Gem)を同時に注入した。42日後にマウスをPBS(phosphate-buffered saline)またはDox(doxycycline)で処理した後に、脳梗塞手術を行った。その24時間後にTTC染色を行い、梗塞巣のサイズを測定した。

B) マウスの脳であらかじめGem遺伝子を一過性に発現させると、脳梗塞後の神経細胞死が著しく減少することがわかった。

対象疾患のほかに特許情報：脳血管障害、特許出願準備中
技術の特徴、市場性、開発における課題：標的化合物の探索
希望する企業連携の内容：共同研究
企業とアカデミアの役割分担：製品開発、及び、その基盤研究

Novel therapeutic strategy for cerebral stroke using Npas4-related factors

Principal Investigator

1. Graduate school of medicine, The University of Osaka
 2. Graduate school of pharmaceutical sciences, The University of Osaka
- Professor Taiichi KATAYAMA¹, Guest Professor Akio TSUBOI²**

Project Outline

Cerebrovascular diseases are the fourth leading cause of death in Japan, with a high incidence. However, when the brain is damaged by cerebral stroke (ischemia), which accounts for the majority of cerebrovascular diseases, an effective treatment to replace the lost neurons and circuits has not yet been established. In addition, cerebrovascular diseases, along with dementia, are the biggest causes of people requiring nursing care. Therefore, "how to reconstruct and repair the brain structure and functions that have been disrupted by cerebral infarction?" is an extremely important question in our super-aging society.

It has been suggested that the expression of the transcription factor *Npas4* is strongly induced in neurons surrounding the infarct foci in the early stage after stroke and regulates the survival and death of neurons; yet the genes acting downstream of *Npas4* remain unknown.

We found that when mice were transferred from a home cage to expose them for a short time into a new cage containing play equipment (an enriched environment), and then subjected to stroke surgery, neuronal death in the mice was surprisingly reduced. This appeared to be because exposure of the mice to the enriched environment caused a marked increase of *Npas4* expression in cortical neurons. Furthermore, based on an *in vitro* ischemia-like stress model, we systematically searched for genes downstream of *Npas4* to successfully identify *Gem*, which encodes a Ras-like small GTPase directly involved in neuroprotection. In addition, when *Gem* was transiently expressed in the mouse brain, neuronal death after stroke was markedly reduced (**Fig. 1**). This reveals that *Gem*, downstream of *Npas4*, plays an important role in suppression of neuronal death (neuroprotection) via mis-localization of L-type voltage-gated Ca^{2+} channel.

Since an orthologue of *Gem* is also induced in human cortical organoids by ischemic-like stress, *Gem* is expected to be a novel drug target for the therapy of stroke (Takahashi *et al.*, **Proc Natl Acad Sci USA**, 118: e2018850118, 2021).

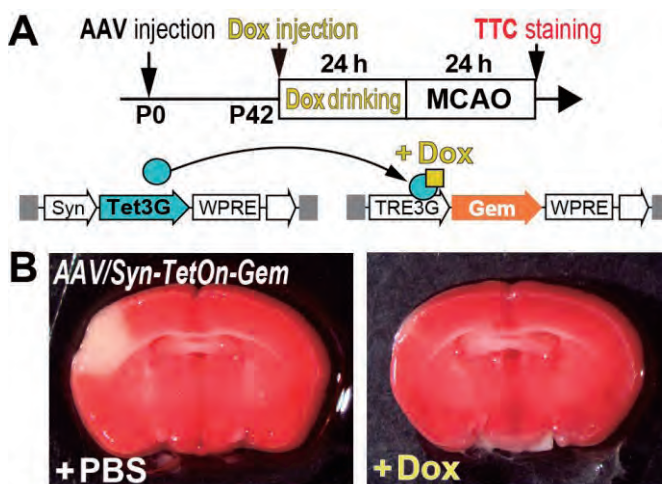


Figure 1. Transient expression of *Gem* in the mouse brain markedly reduced neuronal death after stroke.

(A) Schematic diagram of the experiment in which *Gem* was overexpressed using the adeno-associated virus AAV/Syn-TetOn system before stroke surgery. Two viruses (AAV/Syn-Tet3G and AAV/TRE3G-*Gem*) were simultaneously injected into the ventricles of pup mice at postnatal day 0 (P0). Forty-two days later, mice were treated with either PBS (phosphate-buffered saline) or Dox (doxycycline) and then subjected to stroke surgery. Twenty-four hours later, TTC staining was performed to measure the size of the infarct foci.

(B) Transient expression of *Gem* in the mouse brain markedly reduced neuronal cell death after stroke.

Patent information in addition to target diseases: cerebrovascular disorders, preparing patent application
 Characteristics of the technology, marketability, and issues in development: Search for target compounds
 Desired nature of corporate collaboration: Joint research
 Division of roles between companies and academia: Product development and basic research

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

信州大学 学術研究院医学系

教授 桑原 宏一郎

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4千人（R01年度）で年々増加し、世界市場の規模は2031年には110.6億米ドルと予測されている（SDKI Inc.）。
- 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薬剤が必要

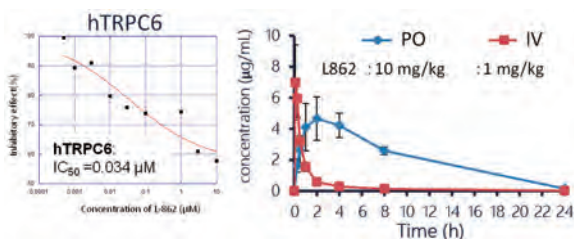
TRP（Transient Receptor Potential）C3/6について

- TRPチャネルは、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与する様々なエビデンス（Kuwahara et.al. JCI 2006; 116: 3114）など。

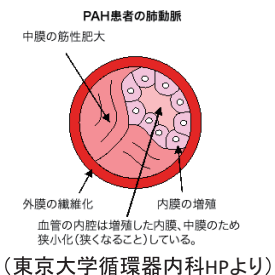
→TRPC3/6阻害剤がPAHのリモデリングに直接関与する治療薬となる可能性

新規TRPC3/6阻害薬L862

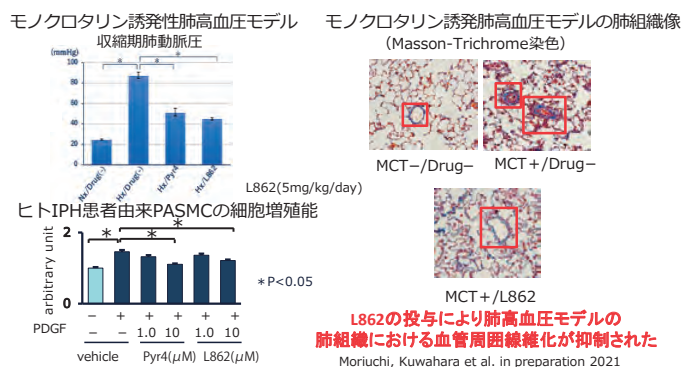
- WO2019208812（日本、米国、欧州で特許査定、中国は審査中）
- 優れた物理的、化学的安定性（常温で1年間、37度溶液で1週間分解されず）
- リビンスキーの法則を満たす化学特性（分子量：427、logD:3等）
- GLP試験用サンプルを5.4kg製造済み
- 高い選択性（他TRP family、各種受容体、チャネル、酵素等）
- 優れた薬物動態特性（Bio Availability（ラット）：57%）
- 有害となるレベルのCYP阻害を起こさない（CYP 3A4,2D6,2C9,2C19 等）
- 心筋細胞毒性が弱い（hiPS由来心筋細胞での心毒性評価陰性）
- 変異原性を認めない（AMES試験陰性）
- ラット2週間反復投与毒性試験で十分な安全域（無毒性用量400mg/kg）



肺動脈リモデリング



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



L862は確立した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：AMEDの支援を受けてGLP非臨床試験を実施中

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：

大阪大学共創機構 神林 Tel: 06-6105-6977 Email: kambayashi.yoshikazu.oi@osaka-u.ac.jp

Development of L862, an Innovative Pulmonary Hypertension Treatment Targeting TRPC3/6

Principal Investigator

Department of Cardiovascular Medicine, School of Medicine, Shinshu University

Professor Koichiro KUWAHARA

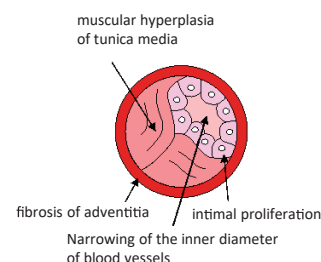
Project Outline

Pulmonary arterial hypertension (PAH, designated as an intractable disease)

- It is a condition in which the pulmonary arteries become abnormally narrowed and stiffened, resulting in increased pulmonary artery pressure. Symptoms such as shortness of breath and dyspnea appear with light movements.
- The number of patients in Japan is approximately 4,000 (FY 2019) and increasing every year. The global market size is projected to be USD 110.6 billion by 2031 (SDKI Inc.).
- The prognosis of PAH associated with systemic sclerosis is particularly poor, and unmet medical needs are still high.
- PAH is caused by pulmonary artery remodeling (intimal proliferation, muscular hyperplasia of tunica media, and fibrosis of adventitia), and existing vasodilator drugs are not effective in treating PAH associated with advanced lesions, venous disease, and collagen diseases such as systemic sclerosis.

→ Drugs that can directly intervene in remodeling are needed.

Vascular remodeling In PAH patients



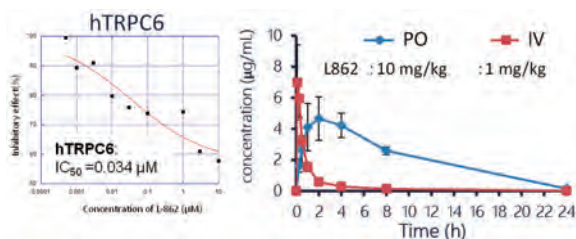
About TRP (Transient Arrester Potential) C3/6

- TRP channels are membrane proteins that exist on lipid membranes and form a superfamily of 28 types.
- They form tetramers and function as non-selective cation channels by permeating Na and Ca ions.
- It acts as a sensor to detect various extracellular signals.
- Various evidences that TRPC3/6 is involved in PAH and remodeling (Kuwahara et.al. JCI 2006; 116: 3114, etc.).

→ TRPC3/6 inhibitors may be therapeutic agents directly involved in PAH remodeling.

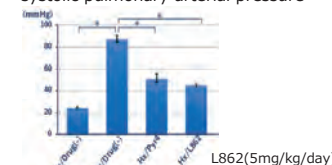
L862, Novel TRPC3/6 inhibitor

- WO2019208812 (Granted in JP, US and EU, and under review in CN)
- Excellent physical, chemical stability and chemical properties that satisfy Lipinski's law
- A sample (5.4 kg) for GLP studies were manufactured
- High selectivity (other TRP family, various receptors, channels, enzymes, etc.)
- Excellent pharmacokinetic properties (Bio Availability in rats:57%)
- No evidence of mutagenicity (AMES test negative)
- Sufficient safety margin in 2week repeated-dose toxicity study in rats (NOAEL: 400 mg/kg)

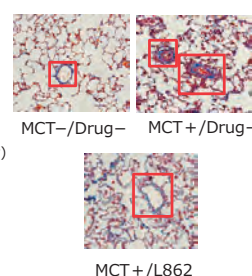


Effects of L862 on PAH model rats and patient-derived pulmonary arterial smooth muscle cells

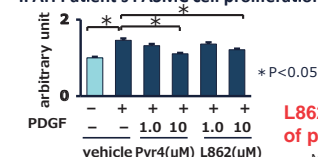
Monocrotaline induced PAH model Rats



Monocrotaline-induced PH rats (Masson-Trichrome Staining)



IPAH Patient's PASMC cell proliferation



L862 administration suppressed fibrosis of perivascular tissues in the PH model.
Moriuchi, Kuwahara et al. in preparation 2021

L862 improves pulmonary hypertension in an established animal model of PAH

Target disease: Pulmonary arterial hypertension

Current status: GLP-preclinical studies are underway with support from AMED.

Description of technology: Oral small molecule therapeutic agent for PAH based on a novel mechanism of action
Contact for inquiries regarding joint research and licensing: Co-creation Bureau, The University of Osaka, Kambayashi Tel: 06-6105-6977 Email: kambayashi.yoshikazu.oi@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

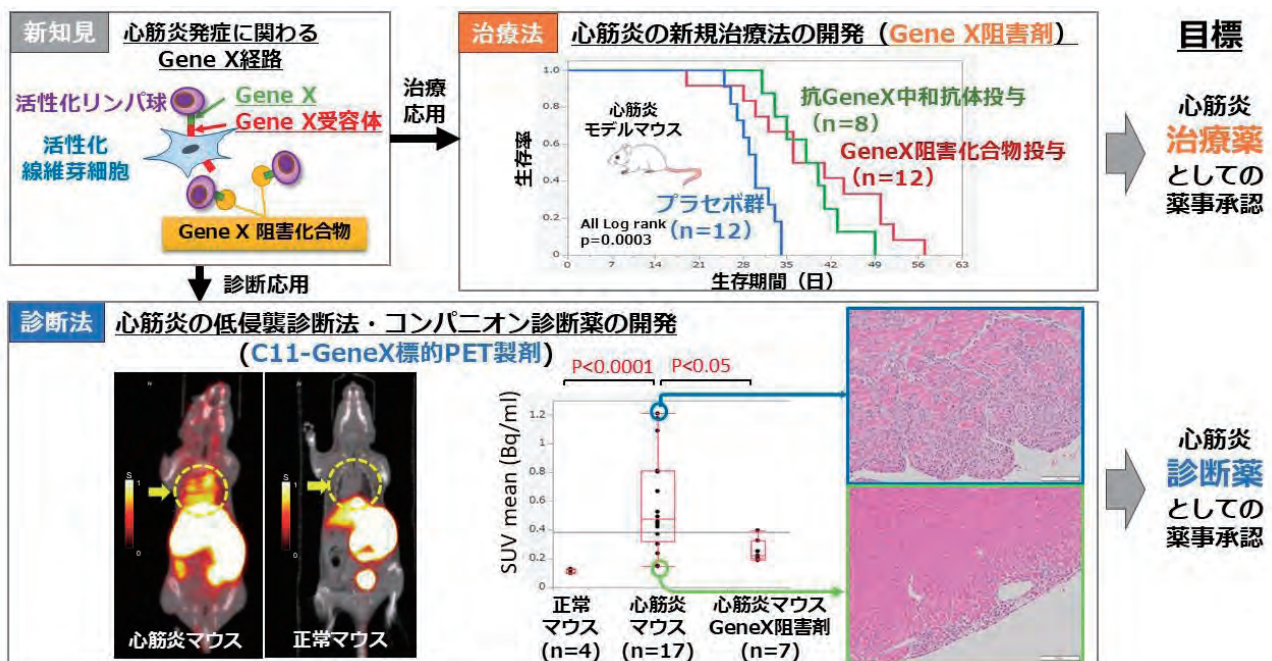
大阪大学大学院医学系研究科 医化学講座

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。今後本PET製剤とGeneX阻害剤の臨床POCを取得するために、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

Development of novel companion PET diagnostics and therapeutic agents for myocarditis

Principal Investigator

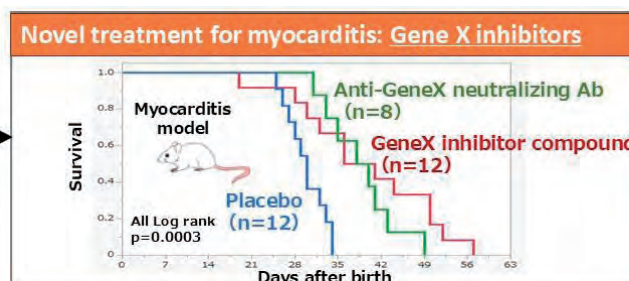
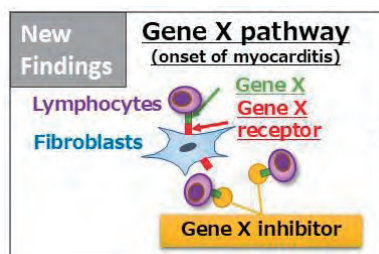
Department of Cardiovascular Medicine,
Graduate School of Medicine, The University of Osaka

Associate Professor Ken MATSUOKA

Project Outline

Myocarditis is a fatal disease with currently no effective treatments. In recent years, myocarditis has been accompanied with severe infections including Covid-19, mRNA vaccines, and immune checkpoint inhibitors, which are frequently used in the cancer field. Therefore, there is an extremely high need for the development of effective diagnostic and therapeutic methods for myocarditis.

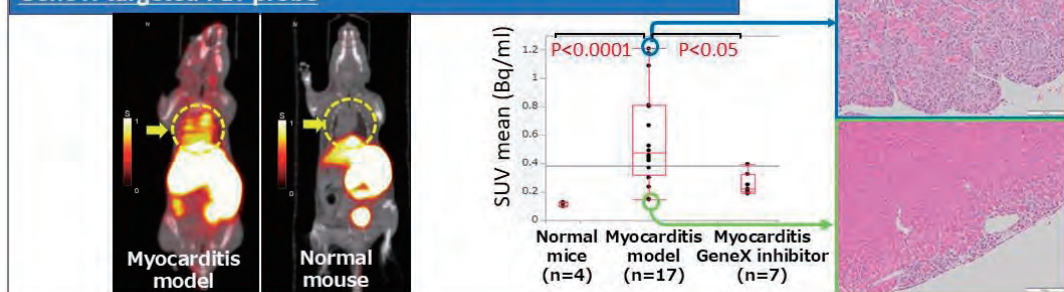
In the previous study, we have clarified that activated lymphocytes expressing Gene X are involved in the onset of myocarditis, and that Gene X inhibitors improve the prognosis of myocarditis models. Furthermore, we have created a novel PET probe by labeling the Gene X inhibitor with the radioactive C11 nuclide, and successfully detected Gene X-positive lymphocytes infiltrating the myocardium in a myocarditis model by PET/CT. In addition, Gene X inhibitors were more effective in the myocarditis model with high accumulation of the PET probe. From the above, this PET probe is not only a non-invasive diagnostic agent for myocarditis that replaces the conventional highly invasive myocardial biopsy, but also a companion diagnostic agent for Gene X inhibitors. Therefore, it is expected that the combination of these two seeds will significantly improve the prognosis of myocarditis. We are now looking for companies that will cooperate with us to obtain clinical proof of concept for this PET formulation and Gene X inhibitors.



Goals

Approval for the **treatment** of myocarditis

Novel non-invasive and companion diagnostics for myocarditis: Gene X-targeted PET probe



Approval for the **diagnostic** of myocarditis

Target disease: Myocarditis (2,200 people/year in Japan, 1.8 million people/year worldwide)

Patent information: Substance patent, application patent

Features: Combination of companion PET diagnostic and therapeutic drug can significantly improve prognosis

Issues: Need company support to obtain clinical POC

Desired company collaboration: Support for clinical trials and licensing out

細胞の液液相分離現象にフォーカスした新規治療薬の開発

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

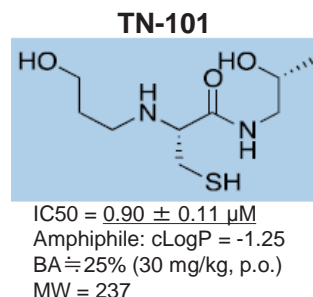
アルツハイマー病／パーキンソン病／ハンチントン病／筋萎縮性側索硬化症（ALS）／多系統萎縮症（MSA）などの神経変性疾患治療薬および急性期脳卒中に対する脳保護薬の開発

◆背景

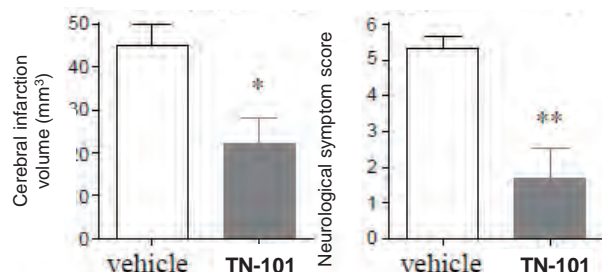
低酸素の条件では、細胞内の解糖系酵素群が凝集しG-bodyを形成することが知られてきた。液液相分離に基づくこの凝集体は、細胞質で膜のないオルガネラとして機能し生物学上のトピックとして注目されている。Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) は、一般に解糖系酵素として知られている。一方でGAPDHは酸化ストレスに応答して細胞死を誘導することも知られている。GAPDHは自己凝集してアミロイド様構造体を形成するが、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳卒中など多くの脳神経疾患の病変部には、これらの構造体が検出されることが知られており、病態形成に深く関与すると考えられている。

◆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、筋萎縮性側索硬化症（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。



◆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

Development of new therapeutic agents focused on the liquid-liquid phase separation phenomenon of cells

Principal Investigator

Osaka Metropolitan University

Associate professor Hidemitsu NAKAJIMA

Project Outline

GAPDH Aggregation Inhibitor for the Treatment of Cranial Neuropathy

We are seeking companies to develop it further through licensing.

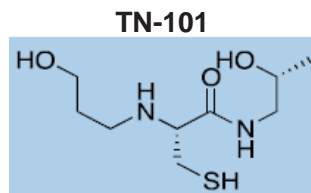
Potential preventive/therapeutic agent for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, ALS, MSA and stroke

◆Background

Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) transphosphorylates glyceraldehyde-3-phosphate (G3P) to reversibly convert G3P to 1,3-Bisphosphoglycerate (1,3-BPG). It is reported that GAPDH induces apoptosis in response to oxidative stress. Dr. Nakajima's group at Osaka Prefecture University has been investigating this GAPDH-induced apoptosis cascade and found that GAPDH self-assembles to form an amyloid-like aggregate, which later triggers to promote amyloid fibrosis in various neurodegenerative diseases.

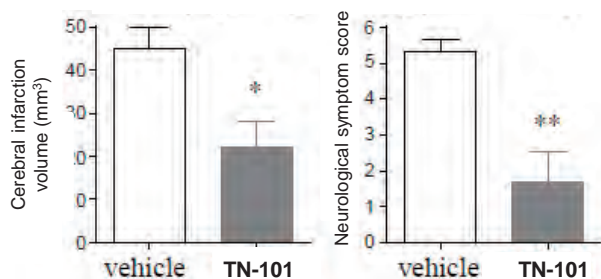
◆Description

The research group developed a novel compound **TN-101** that targets GAPDH aggregation to prevent, treat and improve cranial neuropathy such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, ALS, MSA and stroke.



IC50 = $0.90 \pm 0.11 \mu\text{M}$
 Amphiphile: cLogP = -1.25
 BA \approx 25% (30 mg/kg, p.o.)
 MW = 237

◆In-vivo evaluations of TN-101



Cerebral protective effect of TN-101 in ischemic model mice

TN-101 was administrated to ischemic model mice intraventricularly. At 24 hours post-administration, the infarction volume decreased and neurological symptoms improved. These results show that inhibiting GAPDH aggregation can effectively prevent, treat, or improve neurological symptoms caused by blood flow disorders such as stroke.

Indication : Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, ALS, MSA and stroke.

Patent : JP6838743B2 , Non-peptidic GAPDH aggregation inhibitor

Modality : New Chemical Entity

We are seeking companies to develop it further through licensing.

神経変性疾患に関わるタンパク質リン酸化酵素の阻害剤の開発とモデル動物での効果検討

プロジェクト
責任者

大阪大学 微生物病研究所 生体統御分野

特任助教 石谷 閑

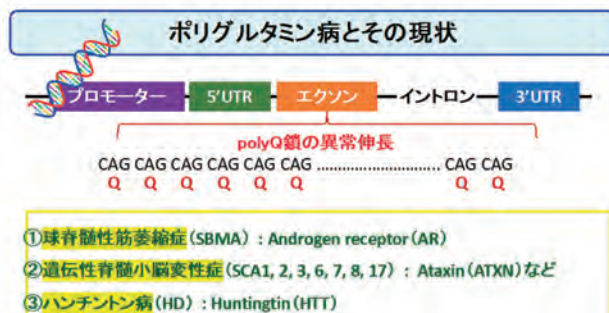
プロジェクト概要

ポリグルタミン病は、球脊髄性筋萎縮症や脊髄小脳変性症、ハンチントン病を代表とする遺伝性の神経変性疾患である。ポリグルタミン病では、原因遺伝子中でグルタミンをコードするCAG配列の反復回数が異常に増加しており、その結果として異常に長いポリグルタミン配列を持つタンパク質が発現し、これが加齢とともに神経細胞に蓄積して変性を導く。いずれのタイプのポリグルタミン病も重篤な障害を引き起こし、発症から10年ほどで自立生活が不能になるが、現在のポリグルタミン病治療は、抗精神病薬による運動症状や神経症状の改善や、神経系の活性化薬による失調症状の改善、運動療法、生活指導、合併症治療といった対症療法が一般的である。一方で、神経変性そのものを対象とした有効な原因療法の確立は進んでおらず、喫緊の課題となっている。近年、異常ポリグルタミンタンパク質が神経変性を導く機序の一端が明らかにされ、現在それらの知見を基盤とした治療法開発が国内外で進められている。一部の方法については既に臨床試験が開始されているが、現時点では有効な治療効果は確認されていない。

本プロジェクトでは、異常ポリグルタミンタンパク質をリン酸化してその細胞毒性を促すタンパク質リン酸化酵素Xに注目し、その活性阻害を介して神経変性を阻止する薬剤を創出する。私たちが注目するリン酸化酵素Xは異常ポリグルタミンタンパク質をリン酸化して“直接的”に制御する。このため、本薬剤により治療戦略の幅を広げることが期待できる。

これまでに実施した大規模スクリーニングおよび構造展開により、私たちは強力かつ選択的なX阻害剤の作出に成功した。このX阻害剤は、細胞内におけるXタンパク質の基質リン酸化活性を阻害し、かつ細胞内における異常ポリグルタミンタンパク質の蓄積を阻害した。このことは、X阻害剤がポリグルタミン病の根本的治療薬となりうることを示す。

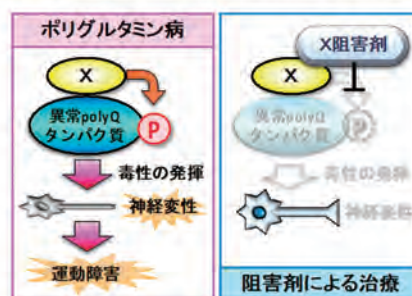
現在私たちは、ポリグルタミン病モデルマウスによるX阻害剤の治療効果の検証を行うとともに、医薬品としての物性改善のためにさらなる構造展開を行なっている。本プロジェクトが、ポリグルタミン病の有効な原因療法の開発につながることを期待している。



ポリグルタミン病の共通の特徴

- (1) 進行が遅いが、発症から10年ほどで自立生活が不能になる。
- (2) 治療法は対症療法が基本で、神経変性の進行を止める方法の開発はあまり進んでいない。

ポリグルタミン病の根本的治療薬の開発



対象疾患: ポリグルタミン病

特許情報: 特許出願予定

技術の特徴: ポリグルタミン病の根本的治療薬の開発

市場性、開発における課題: ポリグルタミン病は遺伝性疾患であるが、現時点で対症療法しか存在しない。この為、発症を未然に防いだり、症状の進行を抑制する根本的治療薬の開発が待たれている。

Development of inhibitors of protein phosphatases involved in neurodegenerative diseases and investigation of their effects in animal models

Principal Investigator

The department of Biological Control, RIMD, The University of Osaka

Specially Appointed Assistant Professor Shizuka ISHITANI

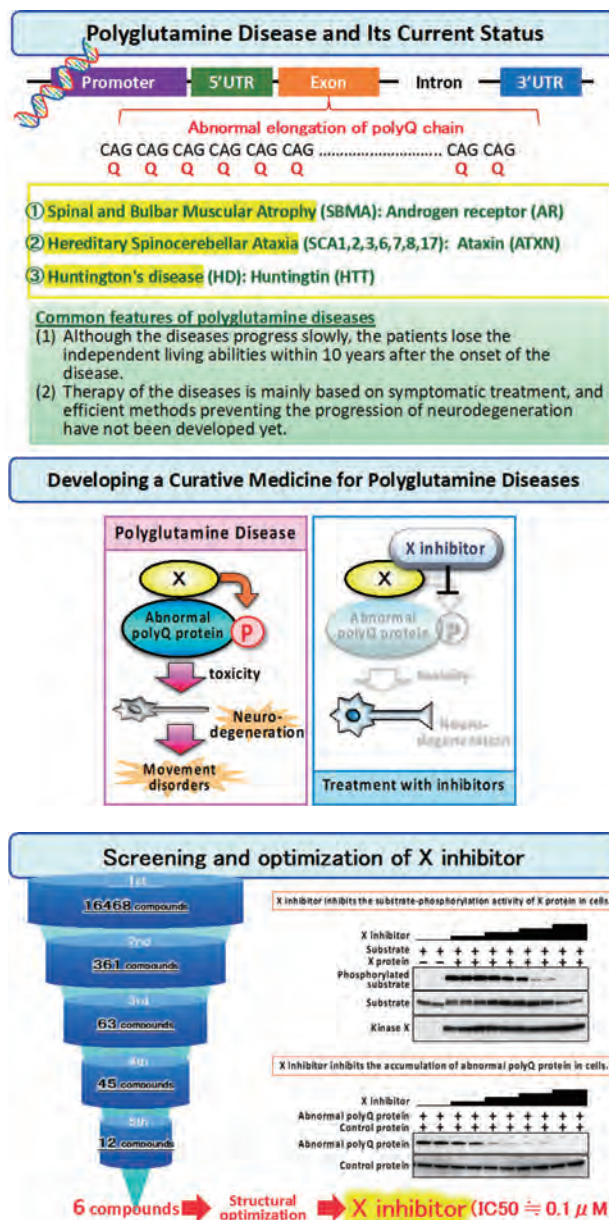
Project Outline

Polyglutamine disease is an inherited neurodegenerative disorder including SBMA (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy), Sca (Spinocerebellar ataxia), and Huntington's disease. In polyglutamine diseases, the number of repeats of the CAG sequence encoding glutamine is abnormally increased in the genes responsible for each disease, resulting in the expression of proteins with abnormally long polyglutamine sequences, which accumulate in neurons along aging and lead to degeneration. All types of polyglutamine disease cause severe disability, and independent living becomes impossible within 10 years after onset. However, current treatment of polyglutamine disease generally consists of symptomatic therapies such as improvement of motor and neurological symptoms with antipsychotic drugs, improvement of ataxic symptoms with drugs that activate the nervous system, exercise therapy, lifestyle guidance, and treatment of complications. On the other hand, the development of effective therapies targeting neurodegeneration itself has not progressed and remains as an urgent issue. In recent years, the mechanism by which abnormal polyglutamine proteins lead to neurodegeneration has been partially clarified, and the development of therapeutic methods based on these findings is gradually progressing both in Japan and overseas. Evaluation of some of these methods have already been initiated, but sufficient therapeutic effects have not been confirmed at this time.

In this project, we will focus on protein kinase X, which phosphorylates abnormal polyglutamine proteins and promotes its cytotoxicity, and create a drug that prevents neurodegeneration through inhibition of its activity. Because kinase X "directly" regulates abnormal polyglutamine proteins, our approach is expected to broaden the range of therapeutic strategies.

Through our extensive screening and structural modification, we have succeeded in creating a potent and selective X inhibitor. The X inhibitor inhibited the substrate-phosphorylation activity of X protein and inhibited the accumulation of abnormal polyglutamine proteins in the cell. This indicates that the X inhibitor has the potential to be a fundamental therapeutic agent for polyglutamine disease.

We are currently testing the therapeutic efficacy of the X inhibitor in mouse models of polyglutamine diseases and further modifying its structure to improve its properties as a drug. We hope that this project will lead to the development of definitive therapies for polyglutamine disease.



Target disease: Polyglutamine disease

Patent information: Under planning

Characteristics of the Technology: Development of a curative medicine for polyglutamine diseases

Marketability and challenges in development: Polyglutamine disease is a genetic disorder, for which only symptomatic treatment currently exists. Therefore, it is expected to develop a curative medicine that prevents the onset of the disease or suppresses the progression of symptoms.

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

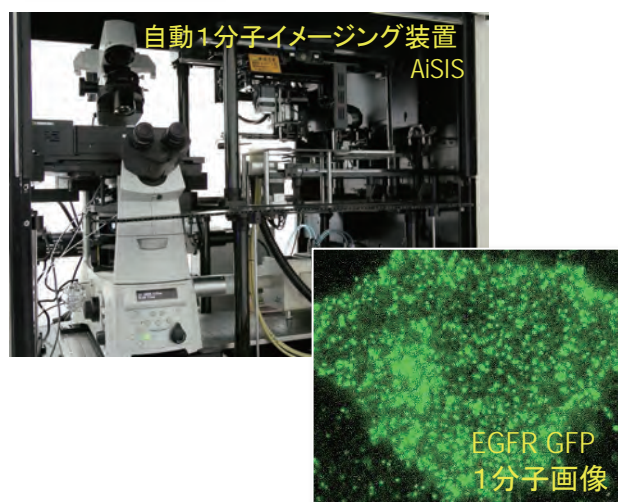
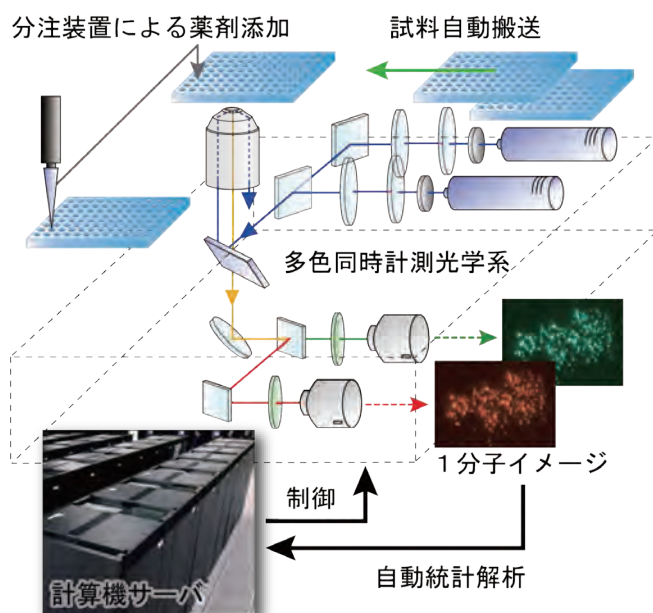
教授 上田 昌宏

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

Development of single-molecule imaging-based screening technology for drug discovery

Principal Investigator

Graduate School of Frontier Biosciences, The University of Osaka

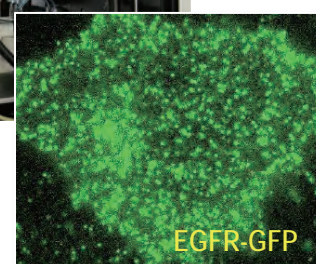
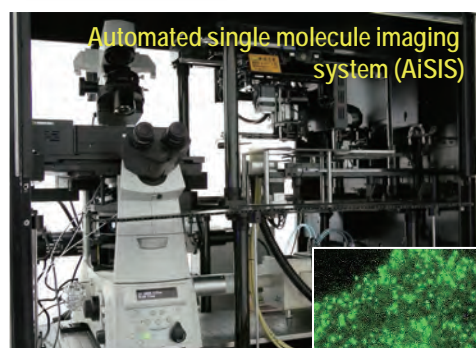
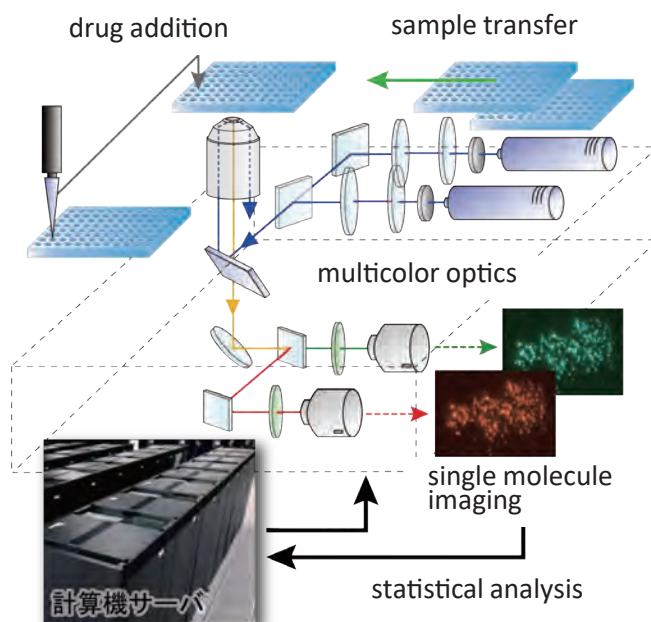
Professor Masahiro UEDA

Project Outline

Single-molecule imaging-based screening for drug discovery

- Novel platform technology -

Single molecule imaging analysis enables us to visualize biomolecules functioning in cells, and to obtain quantitative values related to the diffusion and oligomerization of membrane proteins. We have developed a fully automated single molecule imaging system (AiSIS) and have realized large-scale analysis in living cells (right figure). By applying this method to epidermal growth factor receptor (EGFR), which is the cause of various cancers, we are establishing it as a novel basic technology for drug discovery. Since this approach can be applied to molecular species without enzymatic activity and orphan receptors, it has the potential to realize drug screening for target molecules to which existing methods are difficult to be applied.



Core Technologies

Machine learning (AI) and robotics-assisted automated imaging analysis

- Automatic cell recognition and observation by using machine learning
- Analysis of diffusion and oligomer formation of 8,000 cells per day
- Detection of drug-induced changes in molecular dynamics
- Automated single molecule imaging analysis of various receptors

Yasui et al., *Nature Commun.* 9: 3061 (2018)

Watanabe et al., *Nature Commun.* 15:8975(2024)

Target diseases: Lung cancer, colorectal cancer, brain and central nervous system cancer, pancreatic cancer, etc
Patent information: Patent 6952300, Patent 7226825, Patent Application 2023-31358, US Patent 11002728、US Patent 11567293B2

Characteristics of technology: Drug screening by visualizing single-molecules functioning in cells

Marketability, challenges in development: Development of drug candidates after single molecule screening

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、带状疱疹、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)。

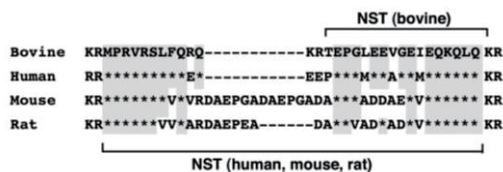


図1 NSTのアミノ酸配列

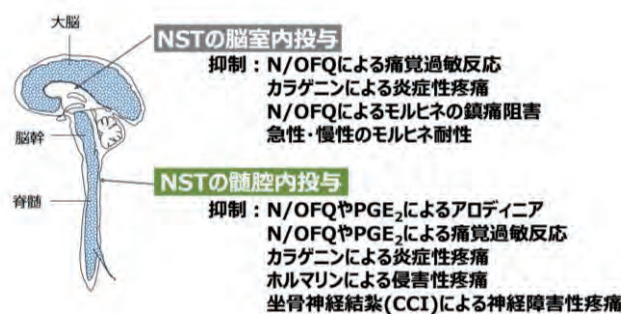


図2 NSTの疼痛抑制作用

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

streptozotocin(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)。

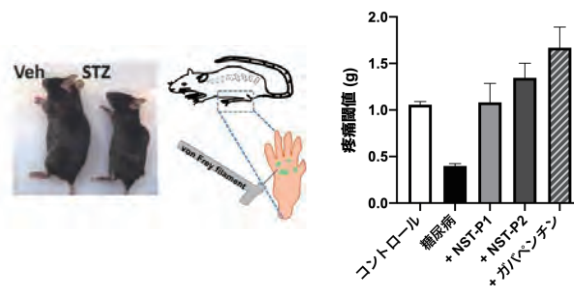


図3 糖尿病モデルマウスの疼痛に対するNST-Pの効果

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

Discovering Peptide-based Therapeutics for Neuropathic Pain

Principal Investigator

Department of Biomedical Engineering Osaka Institute of Technology

Professor Emiko OKUDA-ASHITAKA

Project Outline

Neuropathic pain associated with nerve damage, diabetes, herpes zoster, and cancer is a chronic intractable pain that does not respond significantly to non-steroidal anti-inflammatory drugs or opioid analgesics. We have previously discovered that nocistatin (NST) inhibits allodynia, which is the pain to the touch seen in neuropathic pain, when administered intrathecally. Based on peptides derived from NST (NST-P), we are developing orally administrable analgesics with minimal side effects. This study will optimize the structure of NST-P as a lead compound, identify the target molecule of the peptide, and elucidate its mechanism of action.

Intraventricular and intrathecal administration of NST inhibits pain

NST is a peptide derived from the same precursor protein as the opioid peptide nociception/orphan FQ (N/OFQ) (Fig. 1). Intraventricular (icv) and intrathecal (it) administration of NST inhibits a wide variety of pain (Fig. 2).

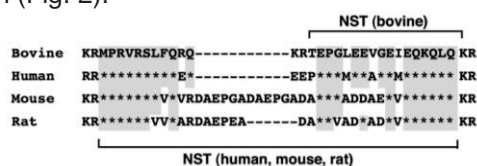


Fig.1 Amino acid sequence of NST

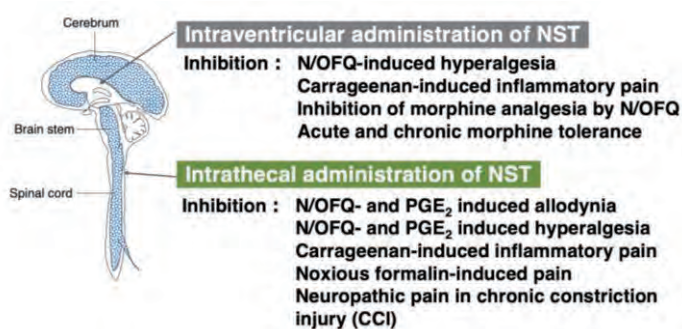


Fig.2 Inhibition of pain by NST

Japanese Unexamined Patent Publication H11-021298, 2001-354695
Nature 392:286-9, 1998; *Curr Pharm Des* 21:868-84, 2015

NST-derived peptides (NST-P) inhibit diabetic neuropathic pain

A mouse model of diabetes mellitus was prepared by the administration of streptozotocin (STZ). At 1-3 weeks after STZ administration, pain threshold was lowered by pain analysis using the von Frey test, and onset of pain was observed. Intrathecal and orally administration of NST-P to mice after STZ demonstrated the inhibition of pain (Fig. 3).

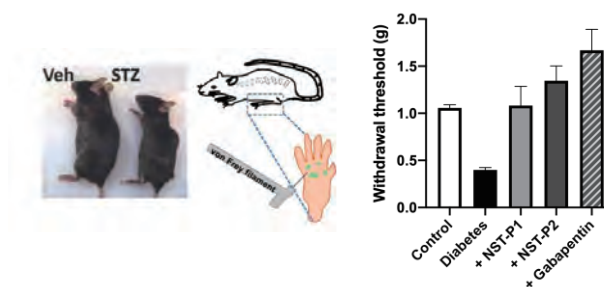


Fig. 3 Effect of NST-P on pain in a diabetic mice model

Target Disease : Neuropathic pain Patent Information : Japanese Patent Application
Technical Features : Peptide based analgesic
Marketability : 6,000,000 individuals in Japan, approximately 6.9%-10% of the world population
Issues in Development : Mechanism of pain regulated by nocistatin-derived peptides,
Optimization of these peptides
Desired nature of corporate collaboration : Joint Research

Development of repair therapy for skin barrier function by product lipids of novel lipase

Principal Investigator

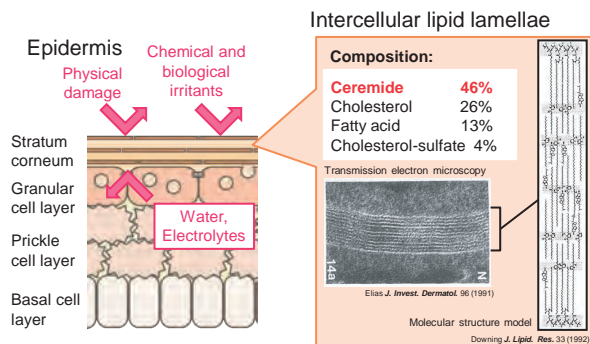
Department of Bio-system Pharmacology,
Graduate School of medicine, The University of Osaka

Associate Professor Ryuichi OHGAKI

Project Outline

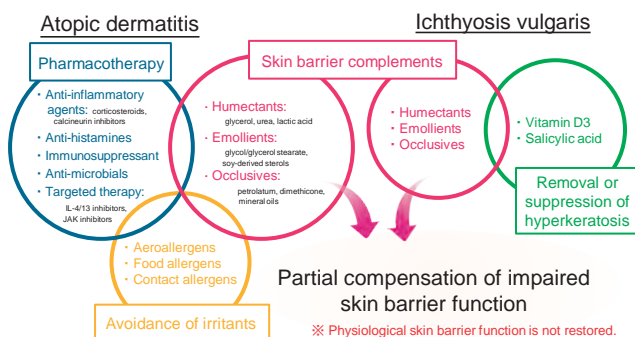
Skin barrier function and ceramides

Intercellular space of stratum corneum, which locates at the outermost layer of the epidermis in skin, is filled with lamellar structures of lipids mainly composed of **ceramides**. This **intercellular lipid lamellae** is essential for the "Skin barrier function" to protect our body from physical damage, chemical and biological irritation, and dissipation of water and electrolytes.



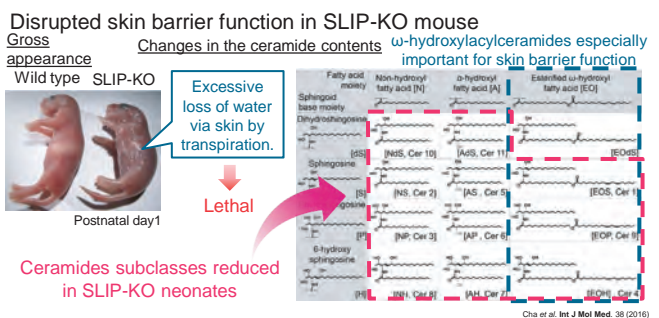
Current therapeutic approaches to pathologically impaired skin barrier function

In diseases such as **atopic dermatitis** and **ichthyosis**, the skin barrier function is disrupted due to abnormalities in the homeostasis of ceramides in epidermis. Topical agents containing humectants, emollients, and occlusives are widely used to compensate for the impaired skin barrier function. However, these treatments do not restore the physiological skin barrier function.



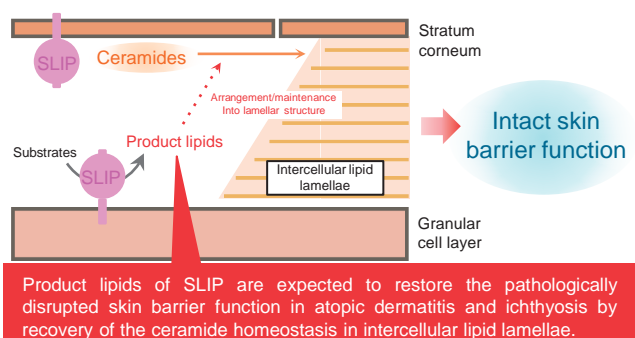
Novel lipase-like protein SLIP, an essential factor for skin barrier function

Gene knockout of **SLIP** (Skin-specific lipase-like protein), a novel lipase specifically expressed in epidermis, causes disruption of the skin barrier function and death shortly after birth due to excessive water evaporation in mouse. In the stratum corneum of SLIP-KO mice, the lipid lamellar structure becomes unclear, and the permeability of water and macromolecules is enhanced. **Ceramides in a wide range of subclasses are reduced considerably.**



Drug discovery for novel skin barrier repair therapy

SLIP is a putative transmembrane protein presenting its lipase domain extracellularly in cell layers including stratum corneum. We are aiming to identify product lipid molecules of **SLIP**, which are expected to have a function of arranging or maintaining ceramides in the lamellar structure, and to **develop a novel repair therapy for skin barrier function.**



Target diseases: Impaired skin barrier function (Atopic dermatitis, ichthyosis vulgaris, etc.)

Patent information: Not applied

Technical features: Unique treatment that restores the physiological skin barrier function

Marketability: Atopic dermatitis – prevalence rate is up to a few percent of the population in worldwide
Ichthyosis vulgaris – prevalence rate is 1 patient in 250 to 300 person.

Challenges in development: Cost for identification of product lipids, Acquisition of non-clinical POC in disease models

Proposal for collaboration: Joint research and development-lipidomics analysis, disease models

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

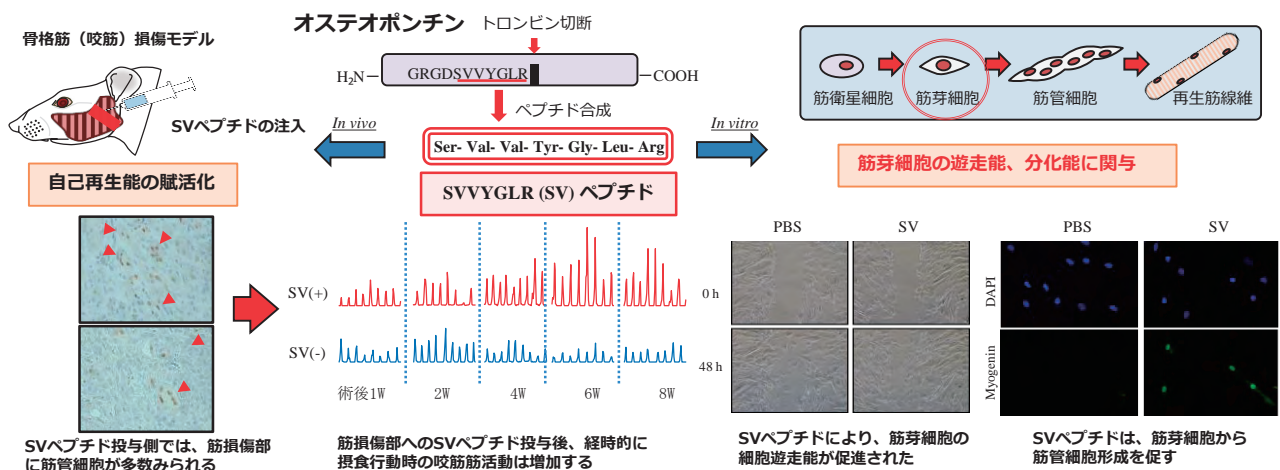
プロジェクト概要

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、損傷部の癒着形成を抑制し、**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、癒着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

| | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|---------------|---|------|------------------|------|------|------|
| GMP治験 薬の製造 | 効果検証 安全性試験 製造方法の検証・供試薬体の規格検討 | | | | | |
| 非臨床 試験 | 基礎研究（分子生物学、生理機能学的検証） 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、癒着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

Establishment of a new strategy for the treatment of functional restoration in skeletal muscle injury by tissue engineering using osteopontin-derived SVVYGLR peptide

Principal Investigator

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Graduate School of Dentistry, The University of Osaka

Professor Susumu TANAKA

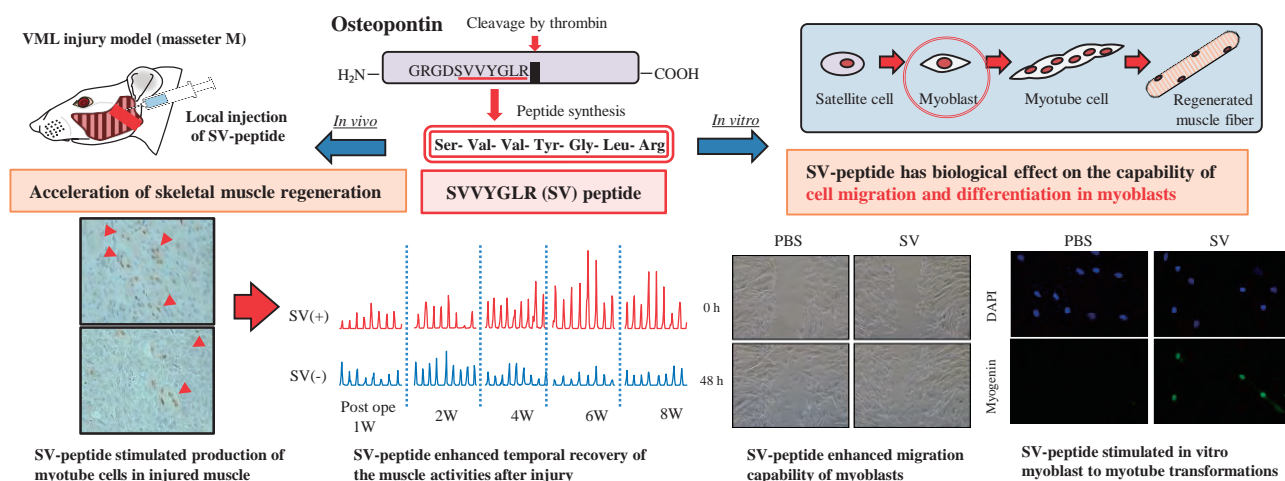
Project Outline

Skeletal muscle dysfunction with serious damages caused by injury or surgery, and congenital diseases with deformed or poorly developed muscular tissue such as cleft palate, conventional treatments including plastic surgery occasionally fail to obtain an adequate functional recovery. SVVYGLR (SV), amino-acid sequence derived from osteopontin (SV peptide) has previously demonstrated strong angiogenic activity, enhancement of the synthesis of collagen type III in myocardial fibrosis and capability for improvement of cardiac function through the differentiation of fibroblasts to myofibroblasts. This peptide was also revealed to be easily degraded by peptidase and show less adverse effects, indicating high biocompatibility. Like myocardium, skeletal muscle is striated, but it is voluntary, composed of multi-nucleated muscle fibers regenerated by tissue-specific muscle stem cells called satellite cells which proliferate and differentiate to form mature myoblasts.

Given the potent role of SV peptide on the repair of injured skeletal muscles like myocardium, it might also contribute to functional restoration after the injury. Our preliminary study using rat volumetric muscle loss (VML) injury model in masseter muscles demonstrated that local injection of SV peptide immediately after the injury increased EMG activities recorded from injured muscles and suppressed fibrosis by the generation of scar tissues compared with injection of PBS or inactive form of SV. In addition, cultured human skeletal muscle precursor cells containing SV-peptide promoted the migration and differentiation of myoblasts.

Development roadmap

| | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 |
|------------------------------|---|------|---|------|------|------|
| GMP peptide synthesis | Estimation of efficacy Safety evaluation and pharmacokinetics Manufacturing process, quality control | | | | | |
| Non-clinical | Basic research (biological and physiological) Animal testing ADME discovery screening research (pharmacodynamics, pharmacokinetics, toxicity test) | | | | | |
| Phase I | | | Preparation of protocol, clinical study | | | |
| Phase II | | | | | | |
| Phase III | | | | | | |
| NDA | | | | | | |
| Approval | | | | | | |



Target diseases in this project: Skeletal muscle injuries with irreversible motor dysfunction in oral and maxillofacial surgery, trauma, and congenital abnormalities including orofacial clefts such as cleft lip and palate. Title of the Invention: Restorative materials for skeletal muscle injury, Patent No. JP 6912117, US 11,077,167 B2 2017-229688. Aim of this project is to identify and develop a new novel peptide therapeutics with small molecule suited for functional regeneration in skeletal muscle injuries.

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

大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学

招へい准教授 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。だが、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。
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している。
2. 結果的にSAIDsの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)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3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。

図1.内在性のNFκB転写阻害因子MTI-II

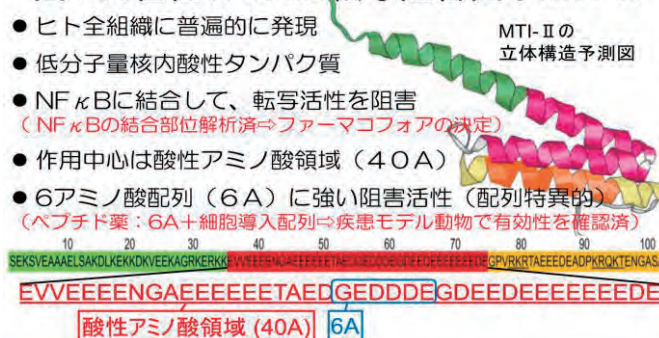


表1. MTI抗炎症薬 動物POCまとめ

| 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 (皮膚萎縮を認めず) | ベタメタゾン(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
反復投与毒性なし

1. 内臓に膨張・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(産婦人科・眼科・整形外科)との共同研究の成果

1. 全身のホルモンバランスに影響せず、妊娠に向けての治療と両立する子宮内膜症治療薬
(ヒト子宮内膜症上皮細胞HMOsisの増殖抑制を確認済)
 2. 炎症関連性妊娠合併症の一つである早産の治療薬
(動物試験済)
 3. 緑内障を伴わないぶどう膜炎治療薬(安全性試験済)
 4. 閉経後骨粗鬆症治療薬(JCI Insight. 2023;8(22):e171962.)
- 他の臨床教室とのコネクションも可能

今後の展開

- (1) MTIの活性部位(6A)を用いたペプチド薬⇒最適化
- (2) 6Aのファーマコフォア⇒低分子ケミカルの開発
ペプチドで十分な薬効があるが、低分子への展開も可能。
* NFκB結合(Kd)評価系とin vitro阻害活性評価系は構築済み。

企業様へ：共同研究希望

- ▶ 共同で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のご指導をお願いできる企業様
- ▶ 低分子ケミカルの合成を共同で担当できる企業様

対象疾患: 変形性膝関節症、リウマチ、ぶどう膜炎、子宮内膜症、早産、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。

A new anti-inflammatory drug that utilizes the active site of an endogenous NFκB direct inhibitory protein

Principal Investigator

Department of Obstetrics & Gynecology,
Graduate School of Medicine, The University of Osaka

Guest Associate Professor Kazuki OKAMOTO

Project Outline

【Unmet Medical Needs】

1. In severe or fulminant cases, there is no effective drug other than steroid anti-inflammatory drugs (SAIDs). SAIDs have a strong anti-inflammatory effect by directly inhibiting NFκB.
2. Long-term and megadose administrations of SAIDs cause serious side-effects and susceptibility to infection, both make it difficult to continue the therapy. Also, the emergence of steroid-resistance makes it difficult to continue the therapy.
3. An NFκB inhibitory drug that has the strong anti-inflammatory action as SAIDs together with the high safety is highly recommended, but has not yet been developed.

【Superiority of this new drug seed against SAIDs】

- A) The investigator found an intrinsic NFκB inhibitor (MTI-II, Fig. 1). The active domain (6A) in MTI-II with cell permeable peptide (CPP; 8R) shows an anti-inflammatory action.
- B) As 6A-8R directly inhibits the transcriptional activity of NFκB, it has as strong action as SAIDs.
- C) As it has few side-effects (Table 1), it can be used for long-term therapy for fulminant cases.
- D) As it inhibits NFκB by a different pathway from SAIDs, it will overcome the steroid-resistance.
- E) Table 2 shows the applications of 6A-8R with confirmed therapeutic efficacy in animal models.

Fig 1. Intrinsic NFκB Inhibitor, MTI- II

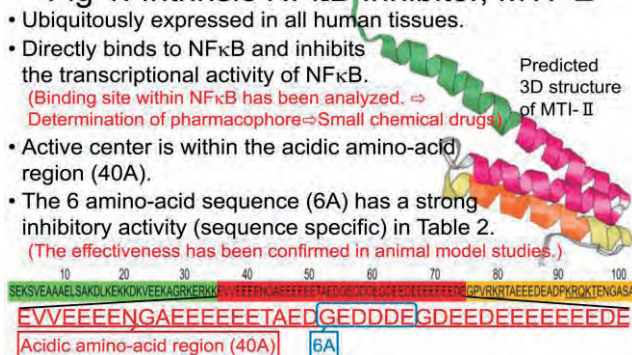


Table 1. Animal POC of MTI Anti-Inflammatory Drugs

| Animal Tests | Routes | MTI Anti-Inflammatory Drug | Dose | Control |
|--|---|---|--|---|
| Carrageenan-induced foot edema | intra-peritoneal | MTI-II with CPP* (14.17 kDa) *cell permeable peptide | 0.4 μmol/ injection | Indomethacin 1.1 μmol/ injection |
| Croton oil-induced conjunctival inflammation | binocularly instilled | MTI-II with CPP (14.17 kDa) | 14 nmol/ drop | Dexamethasone 13 nmol/ drop |
| Mite antigens induced atopic dermatitis | binocularly instilled | 6A with CPP 6A-8R (1928 Da) | 330 nmol/ drop | Dexamethasone 13 nmol/ drop |
| Collagen-induced arthritis | mixed with ointment base and applied | 40A with CPP 40A-8R (5.88 kDa) | 170 nmol/ cm ² (without skin atrophy) | Betamethasone (140 nmol/ cm ²) Show severe skin atrophy. |
| | intra-peritoneal (The 28 days consecutive dosage) | 40A with CPP 40A-8R (5.88 kDa) | 0.6 μmol/ injection | |

Do not show the side effects of SAIDs.
No toxicity after repeated injection.

1. No swelling, hypertrophy or atrophy is observed in the internal organs.
2. No bleeding, erosion, nor ulcer was found in the gastrointestinal tract.
3. Blood biochemical test showed no significant difference from NC group
→ No increase in blood glucose level.
4. White blood cell count and fraction showed not significantly different from NC group → No decrease in neutrophil migration ability.

Table 2. Applications of MTI anti-inflammatory drug (6A-8R) with confirmed therapeutic efficacy in animal model studies.

Results of joint study with the clinical departments of Osaka University School of Medicine (obstetrics gynecology, ophthalmology, orthopedics).

1. Therapeutic agent for **Endometriosis** that does not affect the hormone balance and is compatible with treatment for pregnancy (confirmed suppression of proliferation of human endometriosis epithelial cell HMOs).
2. Therapeutic agent for **Premature birth** (animal tested).
3. Therapeutic agent for **Uveitis** without glaucoma (safety tested).
4. Therapeutic agent for **Postmenopausal osteoporosis**.
(JCI Insight. 2023;8(22):e171962.)

The connections with other clinical departments are possible.

Next Plans :

- (1) Optimization of 6A-8R. (I have done stabilization.)
- (2) Pharmacophore of 6A-8R → Low MW chemicals
* Evaluation systems for NFκB-binding (Kd) and for in-vitro inhibition activity (HTS) have been built.

Call for Collaborations :

- Arrangement of non-clinical and clinical tests of 6A-8R.
- Synthesis of new chemicals that mimic the pharmacophore of 6A peptide. (When you want chemical drugs.)

Target diseases: osteoarthritis, rheumatism, uveitis, endometriosis, preterm birth and target diseases of SAIDs.

Patents: Patent No.6830651, Patent No. US7,932,226 B2, Patent No.4874798.

Characteristics: An anti-inflammatory drug which has the same actions (NFκB inhibition) as SAIDs with few side-effects has not yet been developed. Using endogenous NFκB inhibitor, we have developed a new drug.

Market Superiority: This drug will replace SAIDs, and help many patients suffering from side effects of SAIDs.

Desired Collaboration: Arrangement of non-clinical and clinical tests for 6A-8R. Synthesis of new chemicals.

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

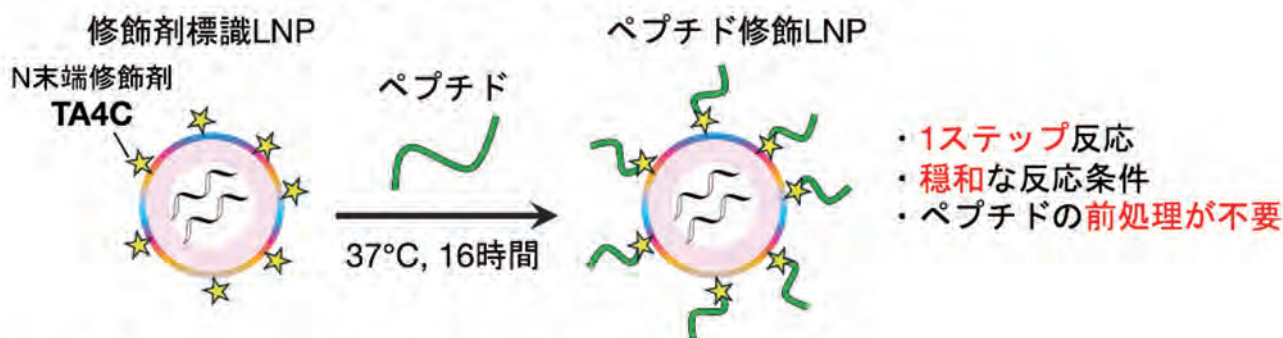
北海道大学大学院地球環境科学研究院

博士研究員 小島 摩利子

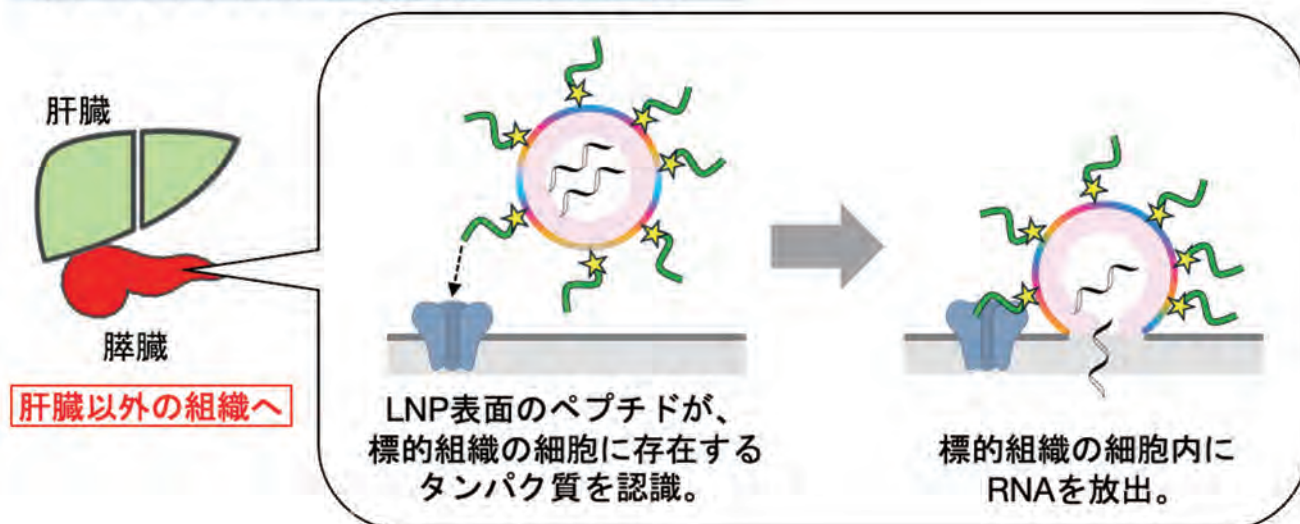
プロジェクト概要

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℃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：遺伝性脾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

Tissue targeting of lipid nanoparticles by N-terminal modification of peptides

Principal Investigator

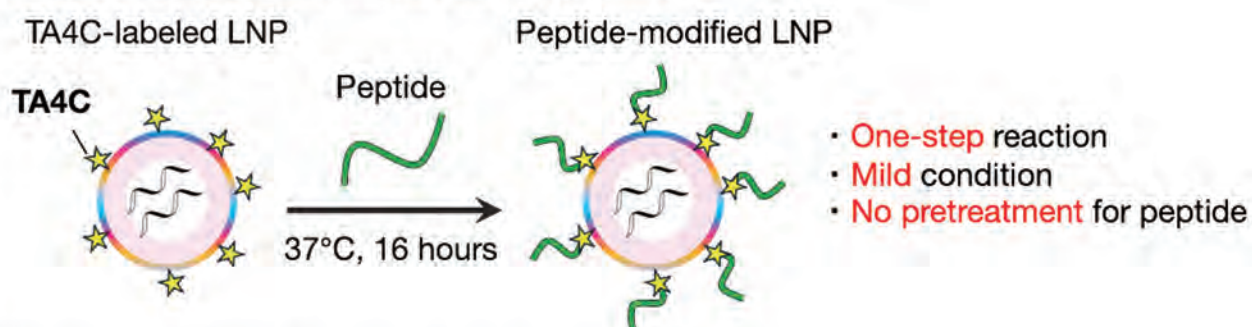
Faculty of Environmental Earth Science, Hokkaido University

Postdoctoral fellow Mariko KOJIMA

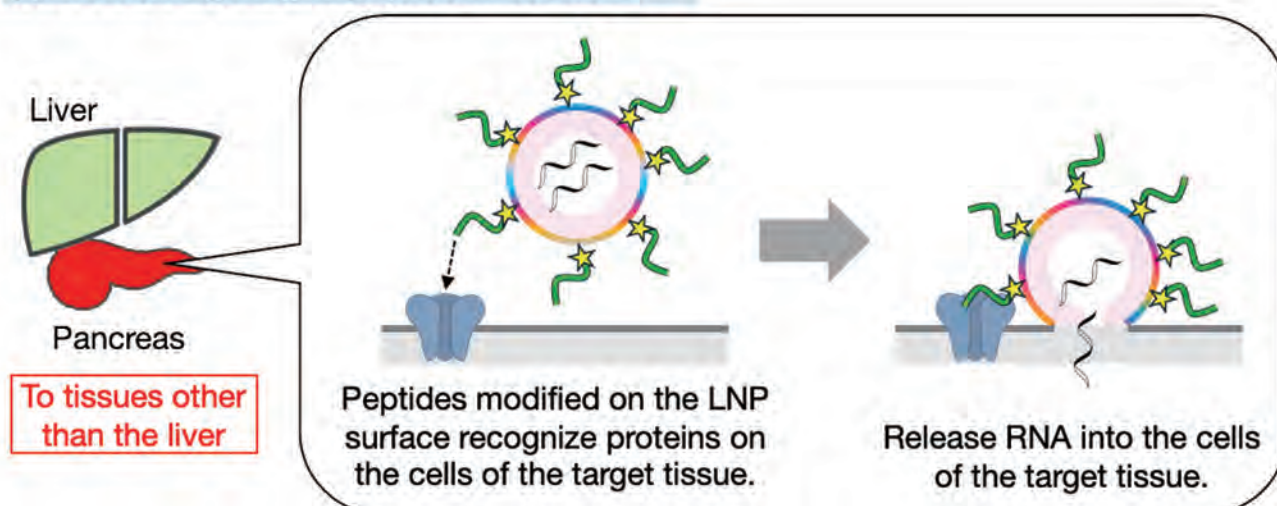
Project Outline

Lipid nanoparticles (LNPs) are attracting attention as carriers for nucleic acid medicine and has been used as COVID-19 vaccines in clinical application. However, the tissue targeting of LNPs is limited to the liver. Our technology will enable to control the tissue targeting of LNPs by surface modification of LNP with peptides using a site-specific modification reagent, "**1H-1,2,3-triazole-4-carbaldehyde (TA4C)**". **TA4C** developed in our group is a reagent that efficiently modifies N-terminus of a peptide in one-step at 37°C. Targeting using **TA4C** has a potential to be applied to a broad spectrum of diseases due to its simple reaction process and compatibility with various peptides.

(1) Scheme of peptide-modified LNP synthesis



(2) Tissue targeting of peptide-modified LNP



Target disease: Genetic disease (ex. hereditary pancreatitis)

Patent information: JP Patent Application No. 2024-172588

Features: Tissue targeting of nucleic acid drugs by LNP surface modification. Site-specific modification of peptide in one-step.

Corporate collaboration: Collaborative research in non-clinical and clinical trials, licensing, and licensing out

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

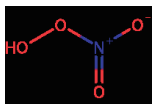
大阪大学大学院工学研究科 環境エネルギー工学専攻

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

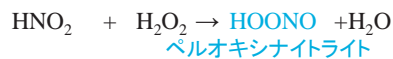
過硝酸を殺菌に利用する論文
や特許は過去に無く世界初の
オンリーワン技術[1]

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。

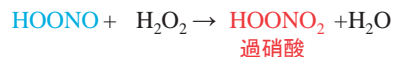
[1] S. Ikawa, A. Tani, Y. Nakashima, K. Kitano, Journal of Physics D: Applied Physics, 405401 (2016).

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

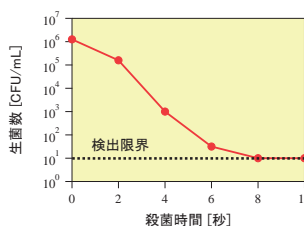
過硝酸連続合成装置

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℃)



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

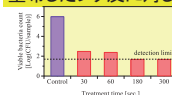
他殺菌剤との比較

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。

Development of a new disinfection device using Pernitric acid solution

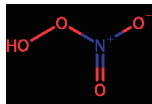
Principal Investigator

Division of Sustainable Energy and Environmental Engineering,
Graduate School of Engineering, The University of Osaka

Associate Professor Katsuhisa KITANO

Project Outline

Sterilization by Peroxynitric acid (PNA)



| | |
|------------|-------------------------------------|
| Name | Peroxynitric acid (PNA) |
| Formula | HNO_4 (HOONO_2) |
| CAS number | 26404-66-0 |

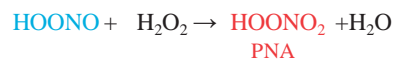
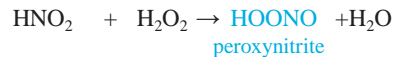
It has been known to exist, but has no applications due to its instability.

There has never been a paper or patent on the use of PNA for sterilization, making it the world's first and only technology [1].

Patent
Sterilization method, preparation for sterilization, and device for producing bactericidal liquid
Patented in Japan, US, UK, Germany, Italy, France, Spain

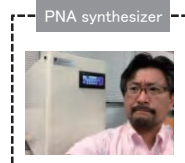
[1] S. Ikawa, A. Tani, Y. Nakashima, K. Kitano, Journal of Physics D: Applied Physics, 405401(2016).

Chemical synthesis



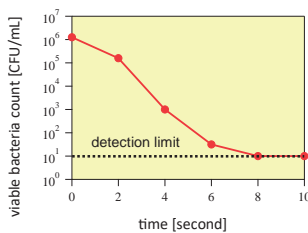
[2] F. Raschig, Angewandte Chemie, 17, 1419 (1904).

Many types of synthesizer can be provided ※~1M PNA



Sterilization of spore

6.5mM PNA



The D value (time to reduce the bacteria count by one digit) is 1.1 seconds, which is the highest level in the world.

Concentration of PNA

There is a need for disinfectants to be used at lower concentrations than can be harmful. Hydrogen peroxide at 3% is used as oxydol in disinfectants, but at concentrations on the order of 10% it can cause chemical burns, and at concentrations on the order of 90% there is a risk of explosion.

| | PNA conc. | equivalent H_2O_2 conc. |
|------------------------------|-----------|---|
| undiluted solution | 1,000 mM | 10,000 % |
| Medical device sterilization | ~10 mM | 100 % |
| Disinfection | ~2 mM | 20 % |

For fungicides, the ratio of fungicidal power to toxicity is important.

Safety studies with animals

| | Acute oral toxicity test | Skin irritation test |
|-----------|--------------------------|----------------------|
| animal | rat | rabbit |
| guideline | OECD TG420 | OECD TG404 |
| photo | | |

Sterilization level of disinfection can be applied to living organisms without any problem with 100 mM PNA (1,000% H_2O_2 equivalent).

Material compatibility test

Endurance testing with various materials
Sterilization, washing and drying process ~1000 times

No damage to SUS, O-rings, medical device parts, etc.

Comparison with other bactericides

using spore solution

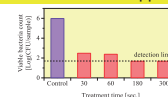
| | PNA 1M HOONO_2 | Oxydol 3% H_2O_2 | Antiformin 6% NaClO | Peracetic acid 6% $\text{CH}_3\text{COO}_2\text{H}$ |
|------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--|
| relative bactericidal activity | 3300 | 1 | 9.6 | 400 |
| cost [JPY/L] | 1100 | 1200 | 28000 | 27000 |
| cost [JPY/L/bactericidal activity] | 0.33 | 1200 | 2900 | 68 |

PNA solution is odorless.

Unprecedentedly high sterilizing power (equivalent to 10,000% H_2O_2) at low cost

Disinfection of a skin contamination model (pig skin)

Sterilization of vegetative cells (*Staphylococcus aureus*) was simple. Spray jet of PNA solution was applied to pig skin contaminated with spores (*Bacillus subtilis*).



The evaluation criteria for disinfectant efficacy are ~2LogR

The world's first successful sterilization of spores on skin contamination models to the detection limit using disinfectants at concentrations that have been confirmed safe in animal studies

The world's first disinfectant, PNA has an excellent ratio of safety and disinfecting power, and can be applied to various fields from biological disinfection to medical equipment sterilization. The basic patent has been granted in Japan and overseas. Currently, we are building a consortium for research and development of PNA application (<http://www.ppl.eng.osaka-u.ac.jp/pna/>), in which several companies are participating, and we are looking for new companies to join us.

分解しても中性を保つ新しい生体吸収性ステントを目指した生分解性高分子材料設計

プロジェクト
責任者

奈良先端科学技術大学院大学

教授 網代 広治

プロジェクト概要

図1から、循環器疾患を治療する新しい医用材料の開発は高いニーズがあるといえる。例えば現在、冠状動脈治療を生体吸収ステントで処方することが困難、とされている。この現状を踏まえると、本研究課題は、新しい高分子材料を創出することによって、新しい冠状動脈治療の生体吸収ステントなどの開発を可能とすることが期待される。

生体吸収ステントに利用されている既存の高分子材料は、ポリ乳酸をはじめとするポリエステル系など、医療用に認可が認められているものに限定されている（「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 生体吸収性ステント審査WG」厚生労働省2016年3月など）。しかし現状では多岐にわたって要求される生体吸収性ステントの物理的特性および化学的特性を満たすことはできない。本研究課題では、分解物の観点に立った新しい分子設計「エステルフリー型」によって、新しい高分子素材を創出する。したがって、既存の生体吸収性ステントと比べてはるかに安全性の高い新しい高分子素材が使用可能とすることを目指している。

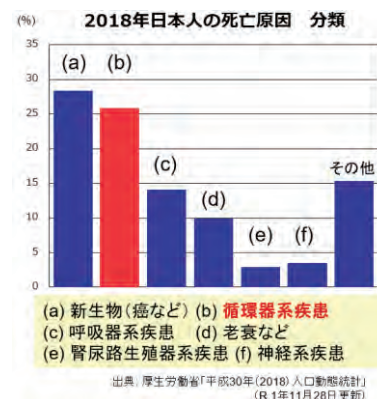


図1.2018年日本人の死亡原因

図2に、エステルフリー型ポリトリメチレンカーボネート (PTMC誘導体(A)と、同じ機能性置換基を導入した、エステル基を含有するPTMC誘導体(B)) について、高分子化学構造と分解生成物の化学構造を示す。Bでは酸性有機化合物が生成する。図3はそのpH変化を追跡した結果であり化学構造の優位性が分かる。現在様々な形態の高分子材料を構築している。

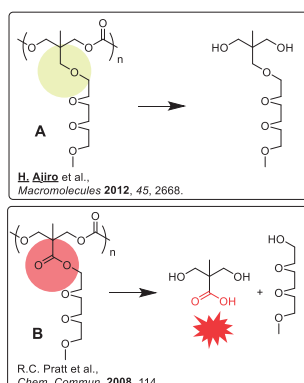
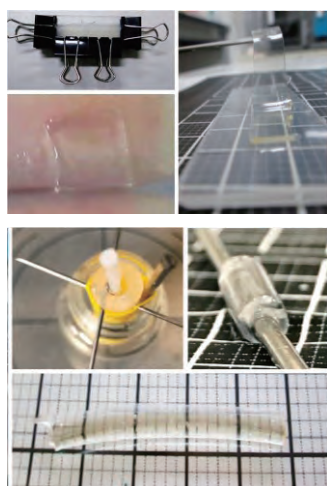


図2.側鎖の化学構造と分解生成物の化学構造

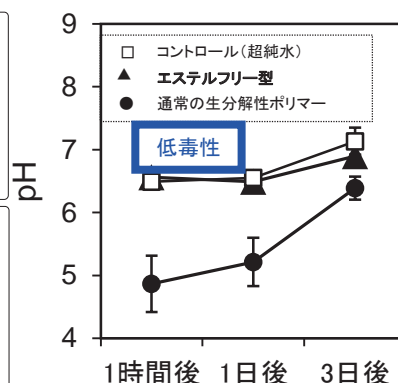


図3.高分子素材の分解後におけるpH変化の様子



- ・生分解性高分子を化学修飾した新しい高分子素材で、分解しても酸性有機化合物を生成しない。
- ・従来しなやかな特性の高分子素材を化学修飾して力学的強度をコントロールすることが可能。
- ・薬物を担持し、高分子素材が分解するについて薬物を除法させることが可能。
- ・循環器疾患を治療するステントコーティング等、生分解性が求められる高分子材料に応用可能。

Biodegradable polymer material design for new bioabsorbable stent using the materials maintain neutral after decomposition

Principal Investigator

Nara Institute of Science and Technology

Professor Hiroharu AJIRO

Project Outline

From Fig. 1, The development of new medical materials for treating cardiovascular diseases is required by the data of cause of death (Fig. 1). For example, it is still difficult to prescribe coronary artery therapy with a bioabsorbable stent. Therefore, in this project, it is expected to develop new bioabsorbable stents for coronary artery treatment by creating new polymer materials. The conventional polymer materials used for bioabsorbable stents are limited to those approved for medical use, such as polyester-based materials like polylactic acid ("Next-generation medical devices, regenerative medicine, etc." Product evaluation index creation business Bioabsorbable stent examination WG "Ministry of Health, Labor and Welfare, March 2016, etc.). However, at present, it is not possible to meet a wide range of required physical and chemical properties of bioabsorbable stents. In this project, we will create a new polymer material by a new molecular design "ester-free type" from the viewpoint of decomposition products. Therefore, we aim to enable the use of new polymer materials that are much safer than existing bioabsorbable stents. Figure 2 shows the polymer chemical structure and decomposition products of the ester-free poly (trimethylene carbonate) (PTMC) derivative (A) and the ester group-containing PTMC derivative (B) bearing the same functional substituent. Fig. 3 shows the superiority of the chemical structure of A by monitoring the pH change. Currently, various forms of polymer materials are being constructed.

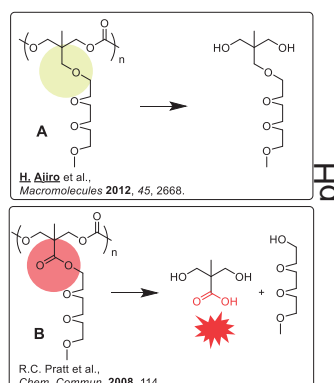
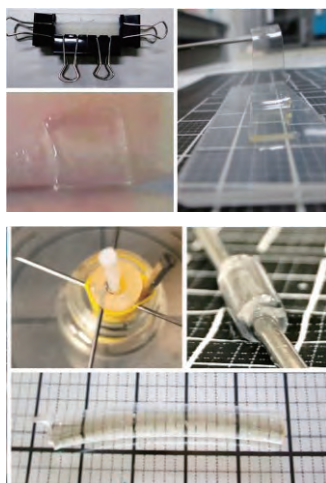


Fig. 2. Chemical structure of polymers.

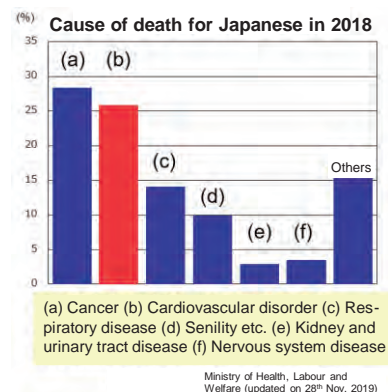


Fig. 1. Cause of death.

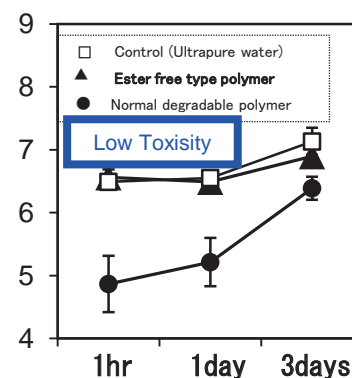
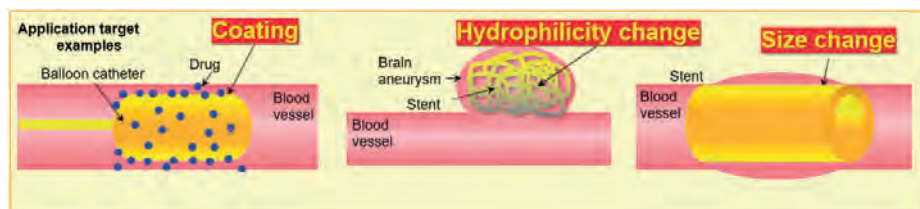


Fig. 3. pH changes after degradation of polymers.



- A new polymer material that is a chemically modified biodegradable polymer that does not produce acidic organic compounds even when decomposed.
- It is possible to control the mechanical strength by chemically modifying a polymer material with supple properties.
- It is possible to load a drug and release the drug by the decomposition of the polymer material.
- It can be applied to polymer materials that require biodegradability, such as stent coatings for treating cardiovascular diseases.

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。

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（2023年1月PCT）と、2023年7月国内に出願済である。

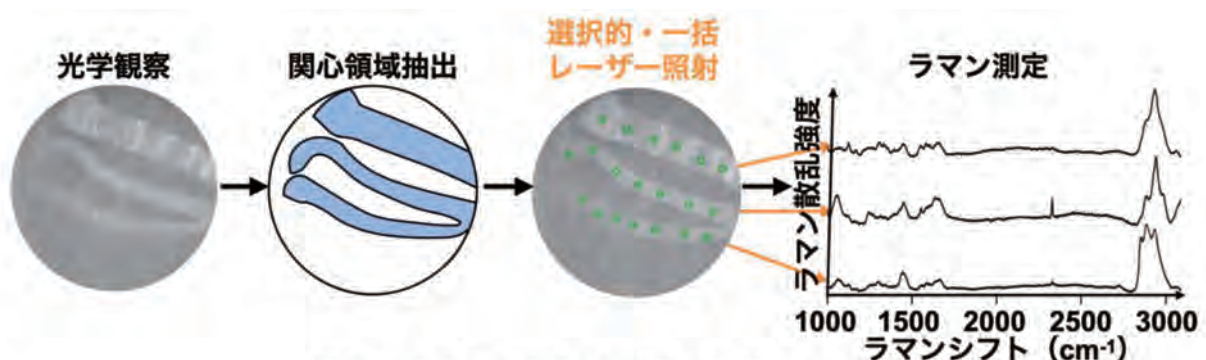


図1：開発するラマンマッピング技術の概略

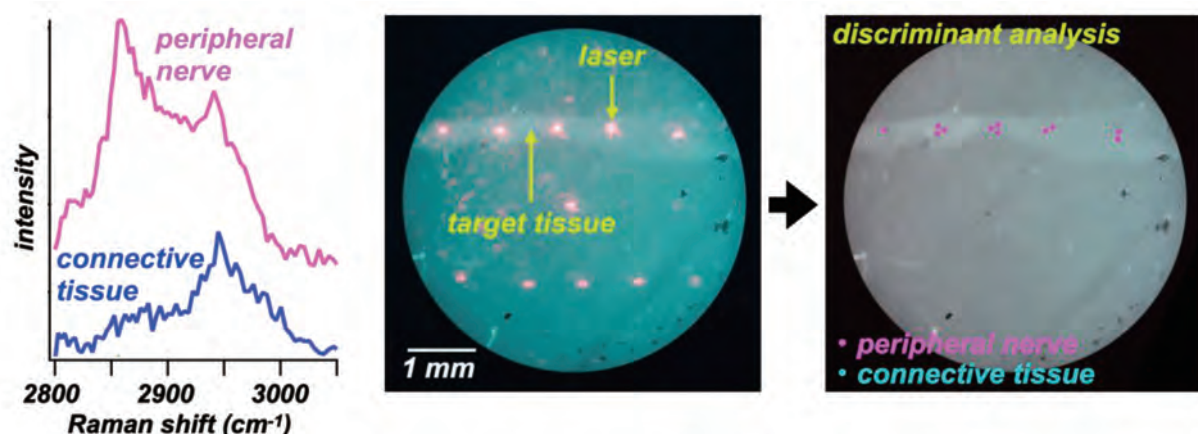


図2：開発中の機器による神経検知の結果

Raman spectroscopic tissue detection for minimally-invasive and precise medicine

Principal Investigator

Life and Medical Photonics Division, Institute for Open and Transdisciplinary Research Initiatives, The University of Osaka

Associate Professor Yasuaki KUMAMOTO

Project Outline

Raman spectroscopy allows cell and tissue analysis and discrimination by irradiating them with laser light and measuring Raman scattering light generated from the samples, requiring no treatment prior to measurement. However, Raman scattering light is weak and spatial analysis takes a long time, and hence Raman spectroscopy is not used in medical applications. In this research, we will develop a spectroscopic analysis method that enable rapid Raman mapping of biological tissue. The developed method employs single exposure for measuring the entire area of interest. Since the laser light is applied only to the area to be inspected, it is possible to reduce the risk of tissue damage by laser irradiation. It is also possible to avoid the deterioration in measurement accuracy due to the light coming from non-inspection areas.

We aim to realize a medical device that can avoid tissue damage that can occur during surgery, avoid leaving diseased tissue behind, and shorten the operation time. This will contribute to resolving medical issues, such as improving the postoperative QOL of patients, and reducing the mental and physical burden on doctors.

The current development stage lies in the range between basic research and non-clinical testing. We filed two Japan patents in January 2022 and July 2023 a Raman mapping method/device and a Raman probe method/device, respectively. One PCT patent is also applied in January 2023.

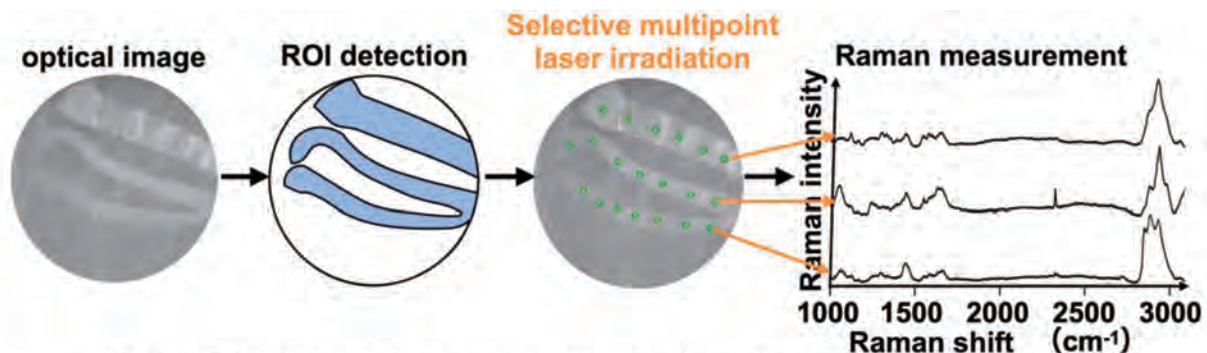


Figure 1: A schematic representing the developed Raman mapping technique.

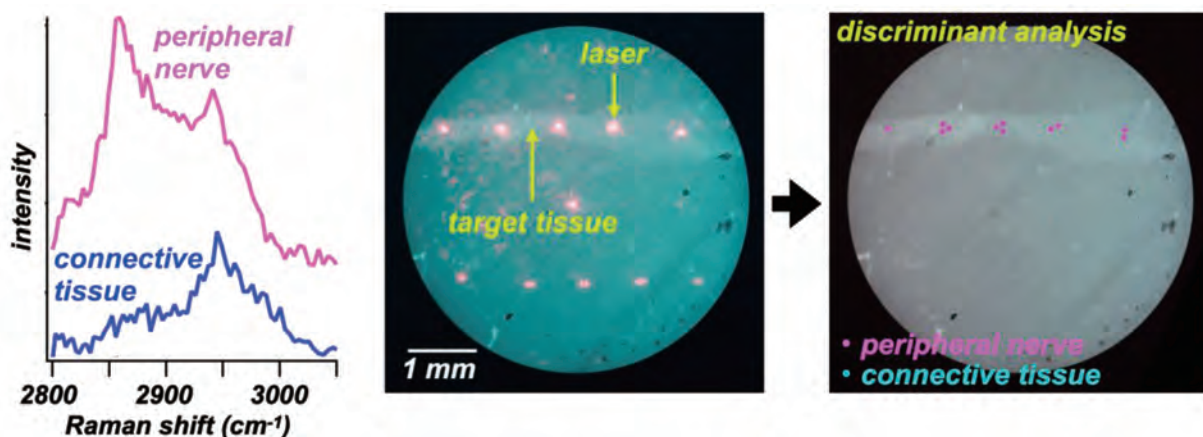


Figure 2: Nerve detection result by the developing Raman apparatus

簡易迅速なチップPCRを利用した腸内細菌計測と健康意識向上システムの創出

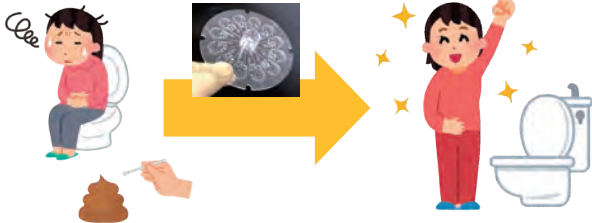
プロジェクト
責任者

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

特任准教授 齋藤 真人

プロジェクト概要

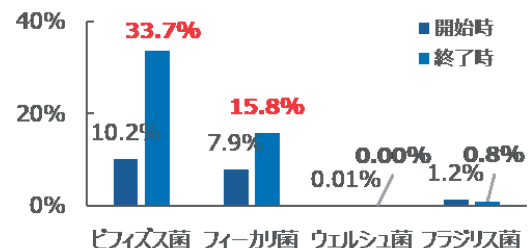
目指す社会実装案



腸内細菌叢の重要性について一般においても注目が高まっています。しかし、その計測にはハードルが高いままです。そこで、独自の遠心熱対流DNA検出技術を基に、ヒト常在菌比率をユーザーへ即時提供可能なシステムの構築に取り組んでいます。これにより、食改善など健康のための行動変容を促すことを目指しています。

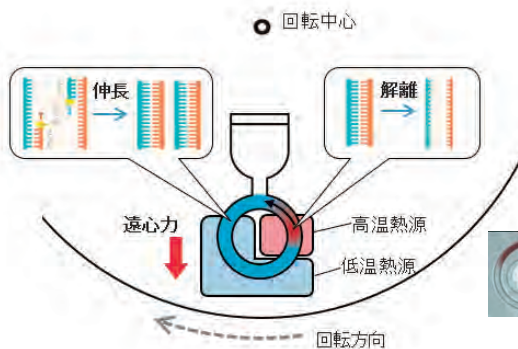
プロトタイプによるPoC実施(46名、2019年)

食物繊維食品と発酵食品の摂取前後の便を計測
ビフィズス菌、乳酸菌、フェリカス菌、フィーカリ菌、
クロストロジウム菌、フラジリス菌、ウェルシュ菌

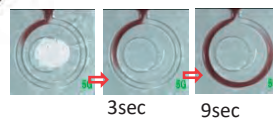


便の計測から善玉菌が増加し、悪玉菌が減少。
また、アンケート結果から、調子の改善や食事・
健康意識の変化を引き出す可能性を示唆も。

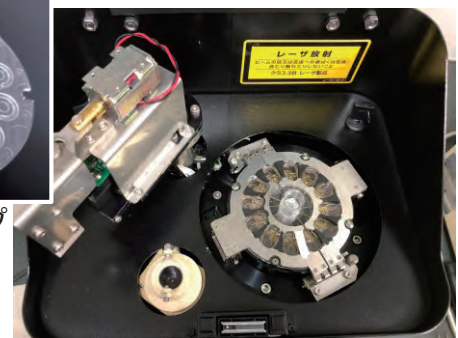
遠心熱対流による簡便迅速な細菌DNA検出技術



試作流路チップ



3sec 9sec



回転温調計測装置プロト機
(A4シートサイズ)

出口へ向けての
進捗状況

プロト機を作製し、便検体よりモデル菌の比率計測を可能にしている
腸内細菌と健康との関係を調査し、ヘルスケアサポート手法の確立を目指す

対象疾患: 腸内細菌計測による健康増進・予防目的

特許情報: JP第5967611号、EP:3045523、US:10946384、US:10493416、JP:6714277、EU:3141592、他

技術の特徴: ヒト便より直接的に簡便迅速に核酸増幅検出が可能。腸内細菌だけでなく、感染症や衛生関係、疾患関連のSNP検出などへの展開も可能。

市場性、開発における課題: 共同研究開発パートナーとして、より小型な回転温調装置の開発に向けた試作会社様、腸内環境改善に向けた食品関連企業様を探しています。

Construction of the rapid detection system of gut bacterium for health awareness improvement

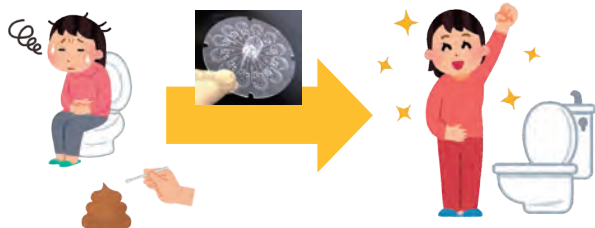
Principal Investigator

Life and Medical Photonics Division, Institute for Open and Transdisciplinary Research Initiatives, The University of Osaka

Specially Appointed Associate Professor Masato SAITO

Project Outline

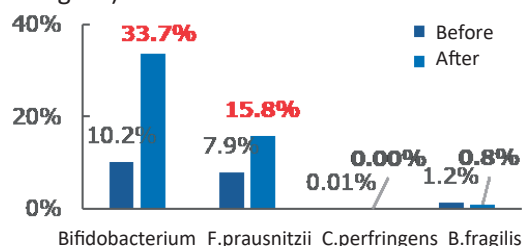
Goal of social implementation



The importance of the gut microbiome has been attractive. However, the measurement of them remain the issue. Therefore, based on our unique centrifugal thermal convection PCR technology, we are trying to construct a system that can provide the ratio of gut bacterium ratio with rapidity. Through this, we aim to encourage behavioral changes for health, such as improving diet.

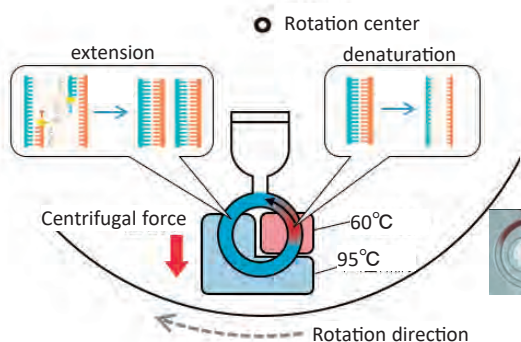
PoC trial test by prototype (46 people, 2019)

Measurement of human stools before and after ingestion of dietary fiber foods and fermented foods. (Bifidobacterium, Lactobacillus, Fericus, Faecali, Clostridium, Fragilis, Clostridium perfringens)

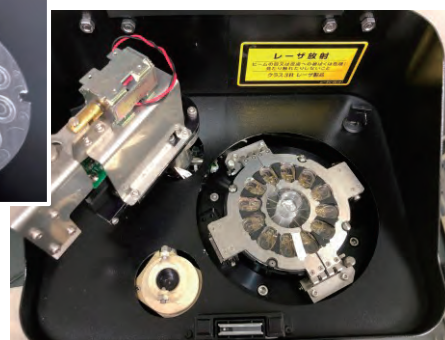
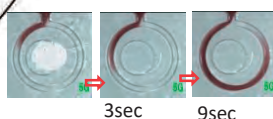


Visualized the increment of beneficial bacterium and decrement of bad bacterium by measuring human stool. In addition, the results of the questionnaire also suggest changes in diet and health awareness.

Centrifugal thermal convection technology-based DNA detection device with rapidity and handily



Microfluidic chip



Prototype of centrifugal thermal convection (A4 paper size)

Progress toward the goal

Constructed prototype system and succeeded measurement of the ratio of model bacterium from human stool sample. We are investigating the relationship between gut bacterium and health, and aiming to establish a healthcare support method.

Target disease: Health promotion and disease prevention by measuring intestinal bacteria

Patent information: JP/5967611, EP/3045523, US/10946384, US/10493416, JP/6714277, EU/3141592, etc.

Technology features: this device can be detected DNA directly, handily and rapidly from human stool. It is also possible to apply the detection of SNP, infection pathogen, hygiene.

Issue for market and development: We are looking for partners for developing more compact device and food-related company for improving the intestinal environment.

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）

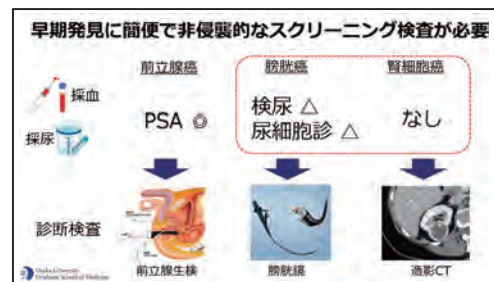
講師 河嶋 厚成

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

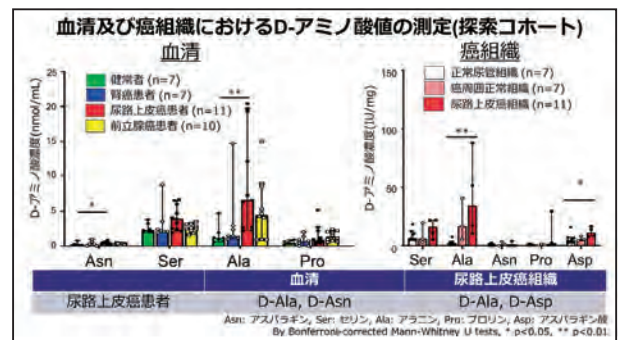
近年、高齢者社会により増加傾向にある尿路性器癌（前立腺癌・尿路上皮癌・腎細胞癌）患者さんの予後改善のために、早期発見・早期治療が重要なカギとなります。

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 腎臓良性腫瘍 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

Novel diagnostic marker to differentiate urogenital carcinoma by chiral amino acids in body fluids

Principal Investigator

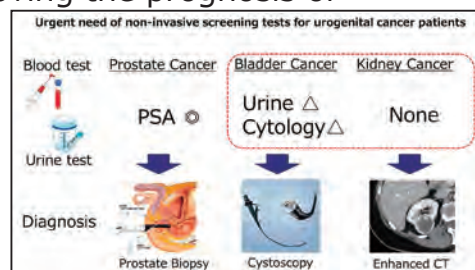
Department of Urology Graduate School of Medicine, The University of Osaka

Associate Professor (Lecturer) Atsunari KAWASHIMA

Project Outline

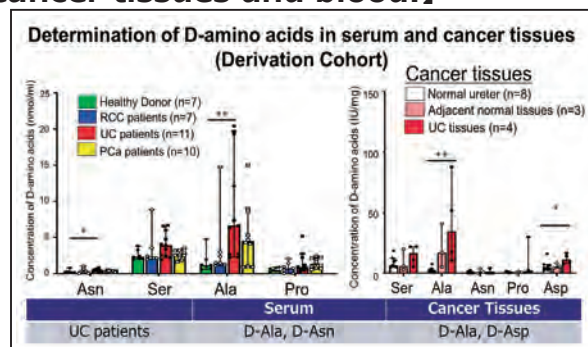
● Importance of differential diagnosis for patients with urogenital cancers including urothelial carcinoma

Early detection and early treatment are key to improving the prognosis of patients with urogenital cancers which have been on the rise in recent years due to the aging society. However, for urothelial carcinoma and renal cell carcinoma, there is no simple and highly diagnostic blood. We have been investigating whether D-amino acids, which are mirror images of L-amino acids and have been thought to have no bioactivity in vivo in humans, could be a novel diagnostic marker for urogenital carcinoma.



【D-amino acids are highly expressed in cancer tissues and blood.】

D-alanine and D-asparagine were highly expressed in the serum of urothelial carcinoma patients, while D-alanine and D-aspartic acid were highly expressed in cancer tissues, respectively. D-alanine and D-aspartic acid were shown to have positive effects on cancer cells by increasing their proliferative, invasive, and migratory capacities against cancer cell lines.



【D-Amino Acids as Potential Tumor Diagnostic Agents】

The results showed that the three independent cohorts of 357 samples had high diagnostic performance in common (left figure). In addition, after comparing the results with urine samples and examining the possibility of differential diagnosis with renal cell carcinoma, we have succeeded in developing a diagnostic agent using blood D-amino acids to differentiate urogenital cancer, and have applied for a patent for this development. (Patent Application No. 2023-036041).

| Diagnostic ability of urothelial carcinoma patients using serum D-Asparagine | | | |
|--|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Derivation Cohort (n=35) | Validation Cohort 1 (n=254) | Validation Cohort 2 (n=69) |
| Urothelial carcinoma | n=11 | n=92 | n=21 |
| Diagnostic Ability (AUC) | 0.784 | 0.851 | 0.853 |
| Sensitivity | 90.9% | 78.4% | 89.5% |
| Specificity | 66.7% | 79.3% | 68.0% |
| Youden's index | 0.5758 | 0.5774 | 0.5747 |
| Urine Cytology | | | |
| Sensitivity | ----- | ----- | 50% |
| Specificity | ----- | ----- | 100% |

Target disease: Urothelial carcinoma, renal cell carcinoma

Patent information: Patent application 2023-036041

Characteristics of the technology: Novel blood-based urogenital carcinoma differential diagnostic agent

Marketability, challenges in development: Market development through multicenter collaborative research

Desired corporate collaboration: Licensing out

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の治療効果をリアルタイム計測するSPECT装置の開発とその高度化研究

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

教授 村田 勲

プロジェクト概要

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、世界で普及が望まれている新しいがん治療法である。しかし、その治療効果を治療中(中性子照射中)に知することは困難であることが知られている。日本中性子捕捉療法学会では、ホウ素の中性子反応に伴い放出される即発ガンマ線(478keV)をSPECT的に計測することで、その場観察することが提案されているが、その技術の実現は難しい。通常のSPECTと異なり、BNCTは診断ではなく治療だからである。具体的には、①治療に使うPrimary放射線は中性子であり、Secondary放射線である非常に強度が弱いガンマ線を精度よく計測する必要がある。しかも、②治療においては、様々な制約が存在するため、X線CTやMRIなどの診断とは異なり、計測機器を360°動かすことができない。以上のことから、高精度測定をすることは極めて難しいとされている。技術的困難性は非常に高いが、日本が世界を主導している加速器BNCTが治験通過した今、その治療効果をその場観察できる装置(BNCT-SPECT)の実用化を進めることが急務となっている。

開発状況(上記の問題に対する解)

①下記の科研費のサポートにより、下の2つの表に示す通り、世界で初めてBNCT臨床医が示す性能(空間分解能5mm、精度5%)に到達する設計を実現した。

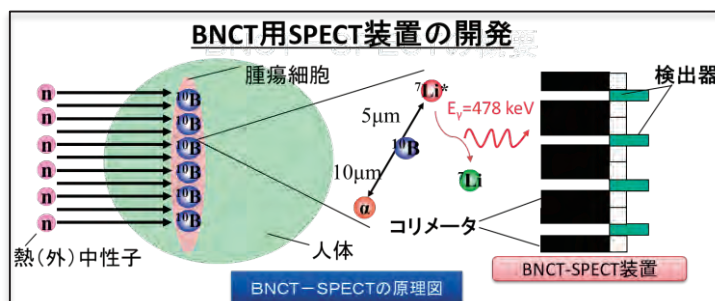
・基盤研究(B) 22360405 (2010年～2014年)、代表
「BNCTのための治療効果リアルタイム測定用SPECT装
置の開発研究」

・基盤研究(B) 15H04242 (2015年～2019年)、代表
「BNCTのためのホウ素濃度比(T/N:腫瘍・正常細胞比)
リアルタイム測定手法開発」

②「孫正義育英財団」の援助により、限定された撮像角度でも、Bayes推定法を用いることにより画像再構成ができることを確認した。H. Inamoto et al., "A New Image Reconstruction Technique with Limited View-angle Projection Data for BNCT-SPECT" 2020 IEEE NSS MIC, Boston, USA, M-08-149 (2020).

③精度のさらなる向上のため、同時計数、非同時計数、Veto検出器を同時使用した、S/N比向上化を進めた。
(特願 2022-210091「BNCT治療効果リアルタイム計測用SPECT装置」)

④2023年度は、経産省のサポートにより、プロトタイプ
のSPECT装置の開発を進めた。また同時に、実際の装
置のデータから画像を再構成するシステムの開発も進
めた。これらについては、名古屋大学の加速器BNCT
装置により実証実験を実施する予定。



BNCTとは ホウ素 ^{10}B を含有する薬剤(BPA,BSH)を点滴により投与し、腫瘍にのみ蓄積させる。外部から中性子を照射することで上記の核反応($n + {}^{10}\text{B} \rightarrow \alpha + {}^7\text{Li}$)を誘起する。発生する荷電粒子(α 線と ${}^7\text{Li}$ 粒子)により腫瘍細胞を選択的に死滅させる。荷電粒子の飛程が短く、ホウ素が腫瘍細胞にのみ蓄積した場合、隣の正常細胞を救うことができるため、他の放射線治療よりも非常に切れ味が鋭い(腫瘍細胞選択性がある唯一の)治療法と言われている。

BNCT-SPECTとは 上記の反応により生成する ^7Li から即発的に放出される γ 線をSPECT装置により計測することで、上記の反応の発生数が3次元的に計測できる。この反応の個数は、そのまま治療効果であるため、リアルタイムで治療効果を知ることが可能になる。

Table Design examples of SPECT for BNCT in the world.

| Author | Institute | Year | Detector element | | |
|---------------|-------------------------------|------|-------------------|--------------------|-------------|
| | | | Material | Size | Material |
| Kobayashi, T. | Kyoto University | 2000 | CdTe | (not mentioned) | Tungsten |
| Ishikawa, M. | Hiroshima University | 2001 | BGO | 5 mm Φ x 5 cm | Heavy metal |
| Minsky, D.M. | San Martin University | 2011 | LaBr ₃ | 1 in x 1 in ϕ | Lead |
| Hales, B. | Tokyo Institute of Technology | 2017 | CZT | 1 x 1 x 1 cm | Lead |
| I. Kanno | Kyoto University | 2019 | TlBr | 0.5x0.5x1cm | Tungsten |
| Murata, I.*1 | Osaka University | 2019 | GAGG | 3.5 x 3.5 x 30 mm | Tungsten |

*1 From the present result, *2 From detector pitch

| Design item | | Design result |
|----------------------|---------------|--------------------------------|
| Scintillator | Material | GAGG(Ce) |
| | Dimensions | 3.5 x 3.5 x 30 mm ³ |
| Collimator | Material | Tungsten |
| | Hole pitch | 4.0 mm |
| | Hole diameter | 3.5 mm |
| | Length | 26 cm |
| Design goal item | | Performance (Goal) |
| Statistical accuracy | | 4.4 % (5 %) |
| Spatial resolution | | 5.1 mm (5 mm) |

←BNCT-SPECTの設計
結果と性能。下記論
文から引用。
I. Murata et al.,
“Design of SPECT for
BNCT to measure local
boron dose with
GAGG scintillator“,
Applied Radiation and
Isotopes, **181**, 110056
(2022).

↑IAEAが編纂中の加速器BNCT設計指針(BNCT用SPECT装置)(2021年)から抜粋。

BNCTは現在、加速器中性子源を用いた加速器BNCTの普及が進められている（以前は原子炉を使用していた）。特に日本は、世界をリードしており、5つの加速器BNCTプロジェクトが動いている。我々のグループもその一つである。加速器BNCTは、小型で安価であり、各県に1台以上の設置が見込まれる。つまりそれに必要なBNCT-SPECT装置は、日本で50台程度、世界では少なくともその10～100倍の市場があると考えられる。我々は、基礎研究を終え、プロトタイプ製作を行っている。今後パートナー企業と実機の製作を行っていきたいと考えている。

SPECT system for boron neutron capture therapy (BNCT-SPECT) for real-time measurement of therapeutic effect

Principal Investigator

Division of Sustainable Energy and Environmental Engineering,
Graduate School of Engineering, The University of Osaka

Professor Isao MURATA

Project Outline

Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) is a promising and quite new cancer therapy. However, the therapeutic effect cannot be known easily during the treatment (neutron irradiation). The basic technique for that is to measure promptly emitted 478 keV gamma-rays from boron neutron capture (BNC) reaction with a SPECT system. However, it is known to be very difficult. This is due to the fact that BNCT is a treatment, not a diagnosis such as MRI and CT. More practically, **①Primary radiation for BNCT is neutron, however, the SPECT measures secondary radiation of extremely weak 478 keV gamma-rays.** In addition, **②The SPECT system cannot move 360 deg. like X-ray CT due to various constraints, e.g., a patient should contact the neutron exit wall.** As the result, it is known that the technical difficulty is critically serious, and it is thus very hard to obtain accurate images. Now, Japan lead BNCT in the world and Japan has first started an accelerator based BNCT in a hospital. Considering this situation, we should put the SPECT system for BNCT (BNCT-SPECT) into practical use in BNCT treatment as soon as possible.

Present status for difficulties ① and ②

①Examination carried out under the support by the following two JSPS KAKENHI. The tables below show the design result which meets requirements of BNCT clinical doctors (spatial resolution of 5 mm and accuracy of 5 %) first in the world.

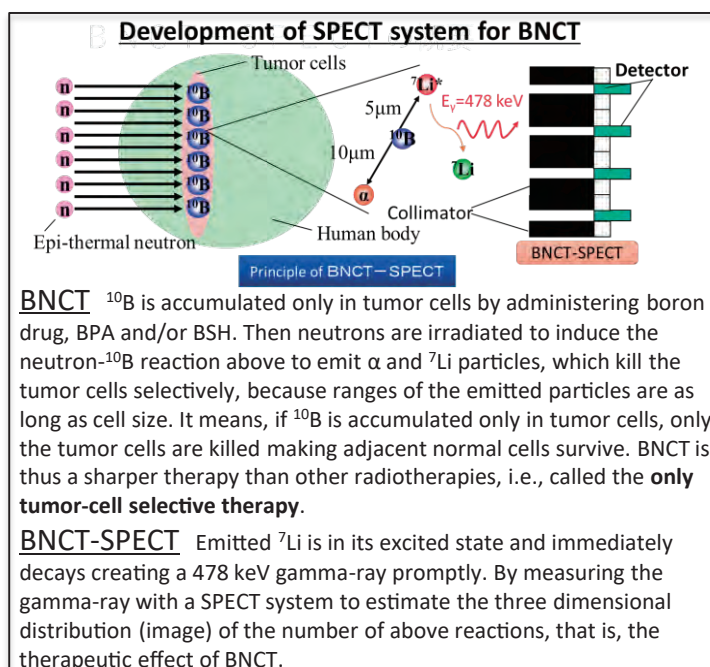
• Grant-in-Aid for Scientific Research (B), Grant Number 22360405 (2010~2014), I. Murata

• Grant-in-Aid for Scientific Research (B), Grant Number 15H04242 (2015~2019), I. Murata

②Supported by 「Masason Foundation」, reconstruction of image was successfully performed even in case of limited projection angles of 180 deg. with Bayesian estimation. (H. Inamoto et al., “A New Image Reconstruction Technique with Limited View-angle Projection Data for BNCT-SPECT”, 2020 IEEE NSS MIC, Boston, USA, M-08-149 (2020).)

③For further improvement of the accuracy, we employed coincidence, anti-coincidence and veto detector simultaneously to increase S/N ratio, (Patent pending, 2022-210091, “SPECT system for real-time measurement of local boron dose for BNCT”)

④Under the support of METI, Japan, the prototype SPECT system is being developed now. In parallel, the image reconstruction system was investigated to reproduce images with practically measured data.



BNCT ^{10}B is accumulated only in tumor cells by administering boron drug, BPA and/or BSH. Then neutrons are irradiated to induce the neutron- ^{10}B reaction above to emit α and ^7Li particles, which kill the tumor cells selectively, because ranges of the emitted particles are as long as cell size. It means, if ^{10}B is accumulated only in tumor cells, only the tumor cells are killed making adjacent normal cells survive. BNCT is thus a sharper therapy than other radiotherapies, i.e., called the **only tumor-cell selective therapy**.

BNCT-SPECT Emitted ^7Li is in its excited state and immediately decays creating a 478 keV gamma-ray promptly. By measuring the gamma-ray with a SPECT system to estimate the three dimensional distribution (image) of the number of above reactions, that is, the therapeutic effect of BNCT.

Table Design examples of SPECT for BNCT in the world.

| Author | Institute | Year | Detector element | | |
|---------------|-------------------------------|------|-------------------|--------------------|-------------|
| | | | Material | Size | Material |
| Kobayashi, T. | Kyoto University | 2000 | CdTe | (not mentioned) | Tungsten |
| Ishikawa, M. | Hiroshima University | 2001 | BGO | 5 mm Φ x 5 cm | Heavy metal |
| Minsky, D.M. | San Martin University | 2011 | LaBr ₃ | 1 in x 1 in Φ | Lead |
| Hales, B. | Tokyo Institute of Technology | 2017 | CZT | 1 x 1 x 1 cm | Lead |
| I. Kanno | Kyoto University | 2019 | TlBr | 0.5x0.5x1cm | Tungsten |
| Murata, I.*1 | Osaka University | 2019 | GAGG | 3.5 x 3.5 x 30 mm | Tungsten |

*1 From the present result, *2 From detector pitch

| Table 6 Design result and performance. | |
|--|--|
| Design item | Design result |
| Scintillator | Material: GAGG(Ce) |
| | Dimensions: 3.5 x 3.5 x 30 mm ³ |
| Collimator | Material: Tungsten |
| | Hole pitch: 4.0 mm |
| | Hole diameter: 3.5 mm |
| Length: 26 cm | |
| Design goal item | Performance (Goal) |
| Statistical accuracy | 4.4 % (5 %) |
| Spatial resolution | 5.1 mm (5 mm) |

← Design and performance of BNCT-SPECT, cited from the paper: I. Murata et al., “Design of SPECT for BNCT to measure local boron dose with GAGG scintillator”, Applied Radiation and Isotopes, **181**, 110056 (2022).

↑ Cited from design criteria of BNCT compiled by IAEA (2021).

We aim to spread BNCT by employing an accelerator based neutron source instead of nuclear reactor. Japan is leading in BNCT and five projects are underway in Japan, including our group. Accelerator based BNCT system is small and cheap compared to conventional nuclear reactor based BNCT, and thus one machine in one prefecture is aimed. It means, 50 BNCT-SPECT machines are required inside Japan and ten to hundred times are required commercially in the world. We completed the basic performance characterization of the machine and now making the prototype machine to verify the real performance. Then we are aiming at producing the real machine with a partner company.

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。

明らかにし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



Taguchi 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

Taguchi 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



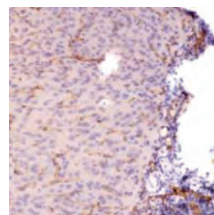
重層・分離工程

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

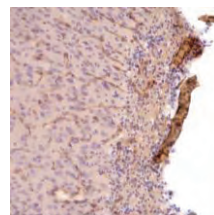
システムによる分離細胞の効果

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

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。

Development of highly efficient automatic bone marrow stem cell separate system for treatment of stroke patients

Principal Investigator

Department of Regenerative Medicine Research, Institute of Biomedical Research and Innovation, Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe

Professor Akihiko TAGUCHI

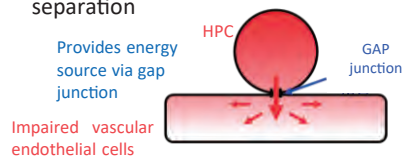
Project Outline

This research aims to “develop an automated stem cell separation device and disposable separation kit” and to “promote economical regenerative medicine through hematopoietic stem cell (HPC) transplantation therapy for cerebral infarction worldwide”. Mononuclear cells containing HPCs have been shown to be effective against cerebral infarction, but until now the therapeutic mechanism was unknown and essential protocols for cell preparation were vague. Our identification of the therapeutic mechanism and inhibitors has enabled us to begin development of a highly effective and low cost cell separation system.

Treatment mechanisms and inhibitors

mechanism

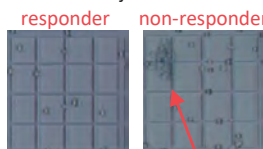
- ✓ Simple cell-cell interaction
- ✓ No need for cell culture and complex separation



Taguchi et al, stroke 2020.

inhibitors

Comparison of HPCs injected into stroke patients



Cannot be removed with existing equipment

Taguchi et al, stroke 2019.

Current status of cell preparation

Manual separation in CPC



- ✓ High cost
- ✓ Skilled person required

System Development Progress



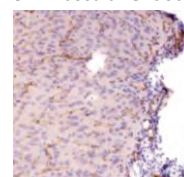
Layering process

Automated preclinical evaluation device and disposable kit completed

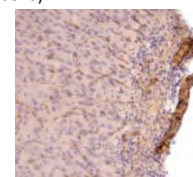
Effect of isolated cells by system

Regeneration of vascular endothelial cells around cerebral infarction

Cerebral infarction model mouse
Brain tissue staining
(CD31 = vascular endothelial cells)



control



Treatment with isolated cells by system

In the course of our research, we have found that this system has the potential to be used in the treatment not only of cerebral infarction but also of all diseases targeted by regenerative medicine using HSCs. We hope to spread this system widely throughout the world as a system that can be used in the treatment of many diseases.

Joint companies : JTEC CORPORATION

Technology : Applicable for various diseases, including dementia, targeted by HSC transplantation therapy.

Patent information : Japanese Patent Application No. 2024-117408

We hope to collaborate with medical device manufacturers or companies aiming to industrialize regenerative medicine.

We are considering collaboration on clinical research on HSC transplantation to various disease.

統合失調症の眼球運動による診断法と治療法の開発

プロジェクト
責任者

国立精神・神経医療研究センター

部長 橋本 亮太

プロジェクト概要

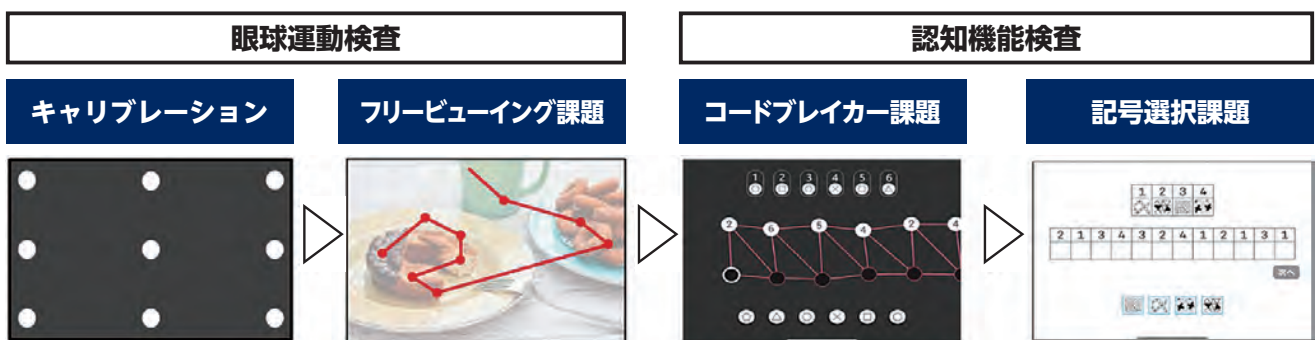
統合失調症を代表とする精神疾患においては、診断は医師が症状を診ることによりなされており、客観的な検査等による診断法は未だ確立していない。そのため、診断の精度は医師の経験に大きく左右され、他の疾患のように患者やその家族に客観的な検査値などでわかりやすく説明することができないことが、大きな問題となっている。

我々は、神経生理学的検査の一つである眼球運動検査を行い、統合失調症と健常者を88%以上の正しさに判別するスコアを開発した (Miura et al., 2014)。さらに、そのスコアと患者の認知・社会機能が関連するという知見を得ている (Morita et al., 2018)。

また過去の研究で収集した研究用機器による眼球運動検査と紙で行われた認知機能検査について統合失調症と健常者の合計1590名のデータより、眼球運動検査と認知機能検査の組合せが統合失調症と健常者の判別に有効であることを見出した (Okazaki et al., 2023)。

更に上記の結果を踏まえて眼球運動検査と認知機能検査を組み合わせで開発した汎用タブレット端末用の検査アプリケーションプログラムを用い、統合失調症と健常者における判別率0.85の性能が見出され、また他の精神疾患患者との判別の可能性も見出した (Morita et al., 2024)。

検査 (約20分)



本プロジェクトでは、2021年度AMEDに採択後、これらの一連の基礎研究の成果を基盤としてAIを用いた客観的診断法が可能となるプログラムの完成・薬事申請に向けた取り組みを進めている。

対象疾患：統合失調症

特許情報：特許第6455656号 (名称：精神疾患判定装置、及び、精神疾患判定方法)、特願2023-217104 (名称：補正装置、補正方法、及び、補正プログラム)

技術の特徴：眼球運動と認知機能による客観的かつ自動的な診断補助

市場性：国内で約79.5万人の患者数

企業とアカデミアの役割分担：診断補助プログラムの開発 (フューチャー株式会社)、基礎・臨床研究 (アカデミア)

Development of diagnostic and therapeutic methods for schizophrenia using eye movements

Principal Investigator

National Center of Neurology and Psychiatry

Director Ryota HASHIMOTO

Project Outline

Current diagnosis of psychiatric disorders such as schizophrenia is made by examining subjective symptoms, and diagnostic methods based on objective tests have not been established. Therefore, the accuracy of the diagnosis depends largely on the experience of the physicians. In addition, physicians cannot explain to patients and their families using objective test results, unlike the diseases in the other clinical field.

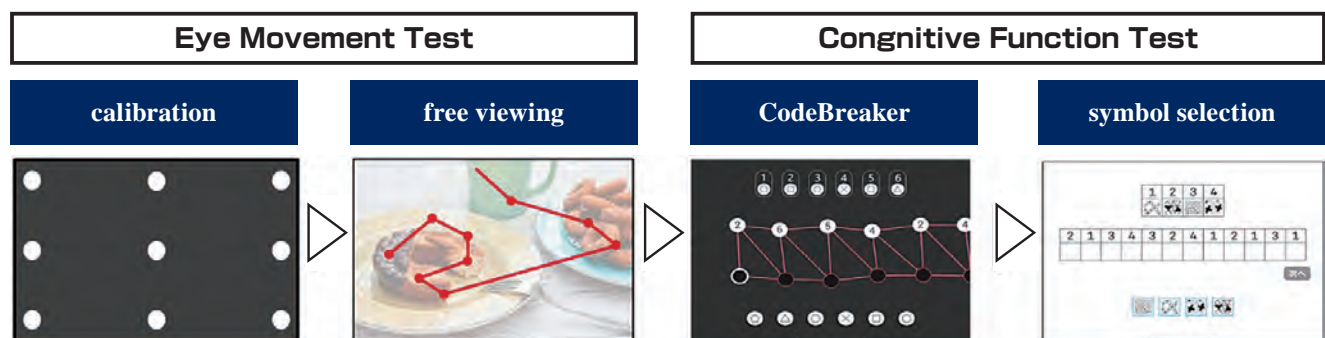
Besides, there is no effective treatment derived from diagnosis by objective examinations at present.

In the previous studies, we performed eye movement tests and developed an eye movement score that discriminates schizophrenia patients from healthy individuals with more than 88% accuracy (Miura et al., 2014). In addition, we have found that the score is closely related to the patient's cognitive and social functions (Morita et al., 2018).

In addition, based on data collected from a total of 1,590 schizophrenic and healthy subjects on eye movement tests using research instruments and cognitive function tests conducted on paper in previous studies, we found that the combination of eye movement tests and cognitive function tests was effective in discriminating schizophrenic and healthy subjects (Okazaki et al., 2023).

Based on the above results, this project used a testing application program for general-purpose tablet terminals developed by combining eye movement and cognitive function tests, and found a discrimination rate of 0.85 for schizophrenia and healthy subjects, and also found the possibility of discriminating patients with other psychiatric disorders (Morita et al. Morita et al. 2024).

All Tests (Approx. 20 min)



After being adopted by the AMED in FY2021, this project is working toward the completion and pharmaceutical application of a program that will enable objective diagnostic methods using AI based on the results of these series of basic research.

Target disease: Schizophrenia

Patent information: Patent No. 6455656 (Title: Mental disorder determination device and method for determining mental disorder), Patent Application 2023-217104 (Title: Correction device, correction method, and correction program)

Technical features: Objective and automatic diagnostic assistance by eye movement and cognitive function

Marketability: Approximately 795,000 patients in Japan

Division of roles between companies and academia: development of diagnostic assistance programs (Future Corporation), basic and clinical research (academia)

神経組織を再生させる機能を有する細胞足場マトリックスの創製

プロジェクト
責任者

近畿大学 生物理工学部

教授 森本 康一

プロジェクト概要

断裂神経束の治療において中枢神経の再建は未だ困難であり、損傷部位への神経幹細胞の誘導、増殖と分化、神経突起の伸長などに働く材料開発とその検証が急務である。我々はこれまでに海馬由来初代神経細胞が強く接着し、神経軸索の伸長などを促進する細胞低接着性コラーゲン(LASCol, Low Adhesive Scaffold Collagen)を開発し、LASColはアテロコラーゲンにはない細胞機能を亢進させることを明らかにしてきた(図1)。本研究課題では、LASCol上で培養した神経細胞で発現するタンパク質をLC-MS/MSで新たに同定し、さらにラット損傷脊髄の再生効果を示すLASColの最適濃度などを調べ、細胞移植に頼らない神経再生を目指した。

【神経細胞の培養】

ラット新生仔海馬由来の神経細胞をLASCol, アテロコラーゲンまたはポリ-L-リジン(PLL)を塗布した培養皿に播種して経時的に観察した結果、LASCol上の神経細胞はアテロコラーゲン上やPLL上と比較して、神経突起の伸長が誘導される(図2)とともに特有のタンパク質の発現が主成分分析で示された(図3)。

【脊髄損傷モデルラットを用いた動物実験】

LASColゲルをラットの脊髄損傷部に埋入し、in vivoでの神経再生効果を免疫組織化学的に解析した結果、LASColを埋入したラットの脊髄損傷部に再生神経の伸長を示すpGAP-43陽性の軸索が認められた。また、脊髄損傷ラットの運動能回復の指標となるBBBスコアで、LASCol埋植群はコントロール群に比べて有意な回復上昇が認められた(図4)。

【結論】

神経再生を促して損傷脊髄を修復する新しい機能性コラーゲンを見出した。間葉系幹細胞などの移植以外の治療の可能性を示した。

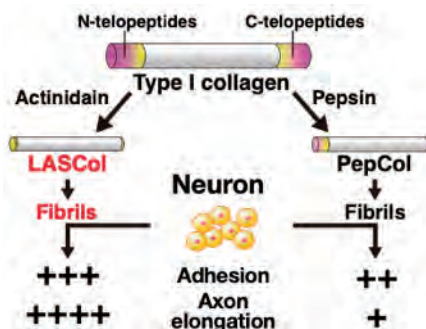


図1 LASColで培養したラット海馬由来神経細胞は接着性が増加し、神経軸索が太く長く伸長した。

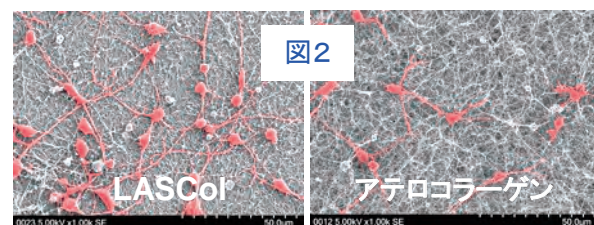


図2

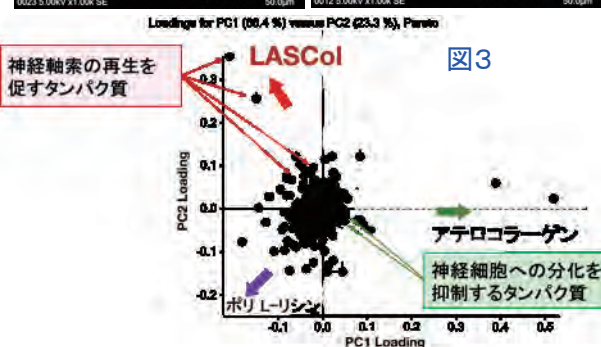
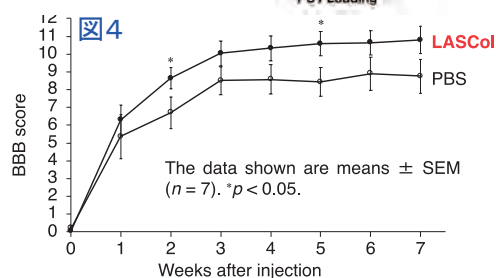


図3



3 脊髄損傷ラットの歩行運動の評価。挫滅損傷ラットの損傷部にLASColゲル(コントロール群はPBS)を注入し、7週間にわたってBBB(Basso-Beattie-Bresnahan)スコアによる評価を行った。

【共同研究機関】近畿大学生物理工学部、藍野大学中央研究施設、
神戸医療産業都市推進機構医療イノベーション推進センター

【対象疾患】

末梢神経断裂・欠損(手根管開放手術等:国内1.5万人/年、世界不明)

中枢神経断裂・欠損(脊髄損傷:国内10万人、250万人)

【出願特許】国内特許成立 第7012970号、米国と中国に出願中、2者共願(近畿大学・藍野大学)

【希望する企業連携の内容】引き受け企業を探しています(LASColの製造企業は確保)

Development of a novel scaffold suitable for the regeneration of injured nerve tissues

Principal Investigator

Faculty of Biology-Oriented Science and Technology, Kindai University

Professor Koichi MORIMOTO

Project Outline

We succeeded in developing low adhesive scaffold collagen from porcine skin (**LASCol**). The cells on LASCol coated-dish collide each other one after another and get to form cell aggregates (spheroids) larger (**Fig. 1**). In this study, we report that LASCol markedly activates function of neuron *in vitro* and facilitates new axon regeneration in rat spinal cord injury part.

We analyzed the effects of LASCol on neuronal cells in culture system. At first, neurons derived from newborn rat hippocampus were seeded on a culture dish coated with LASCol, atelocollagen or poly-L-lysine (PLL). As a result, it was revealed that neurons on LASCol have increased cell viability and remarkably elongated neurites as compared with cells on atelocollagen or PLL (**Fig. 2**). On the other hand, astrocytes derived from rat brain rarely adhered on LASCol and the proliferation was suppressed compared with astrocytes on other coated dishes. Therefore, it was suggested that LASCol is a scaffold that acts specifically on nerve cells.

Furthermore, axon regeneration was evaluated *in vivo* using a contusion model of spinal cord injury in the rat. LASCol gel or PBS as control was injected in the lesion site a week after injury. As a result of immunohistochemical analysis, pGAP-43-positive regenerating axons were markedly extended into the lesion site in the LASCol-treated group. Additionally, in the LASCol-treated group, the locomotor behaviors evaluated by the Basso-Beattie-Bresnahan score were markedly improved (**Fig. 3**).

Therefore, LASCol would be a promising candidate as a scaffold for the treatment of spinal cord injury.

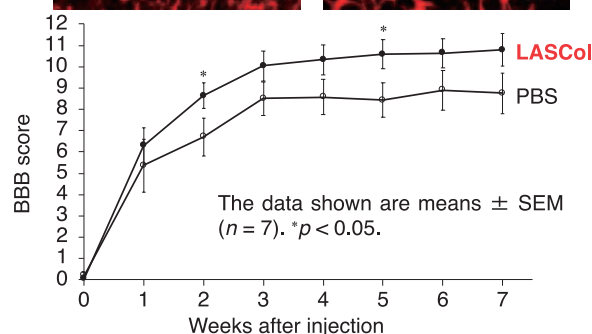
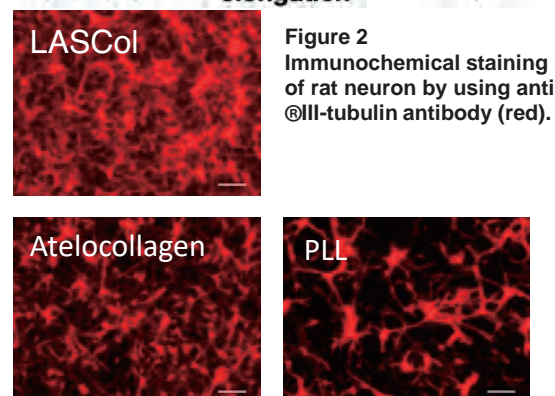
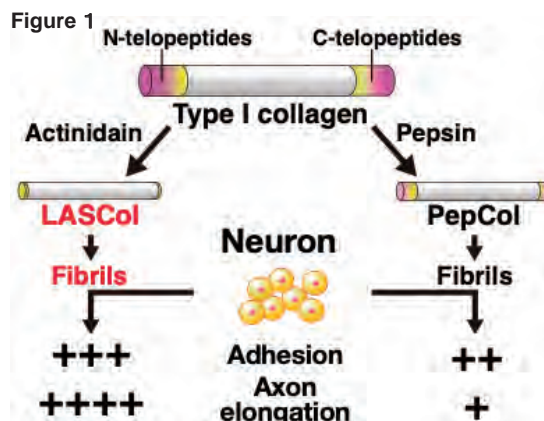


Fig. 3 Evaluations of locomotor behaviors. The Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) scores were evaluated over 7 weeks after injection of LASCol. A severe contusion injury was employed in the present study.

Research & Development: Kindai University, AinoUniversity, & Research Center for Medical Innovation

Patent: Patent No. 7012970 (Japan), pending in USA & China, PCT/JP2019/003502

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

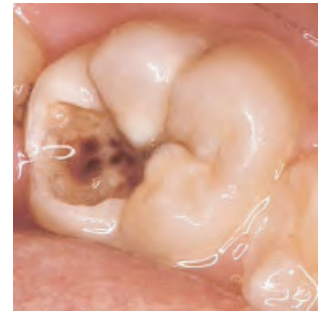
プロジェクト
責任者

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。

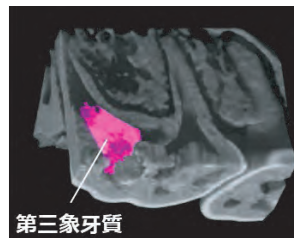


4千万人の国民が要治療う蝕を有している

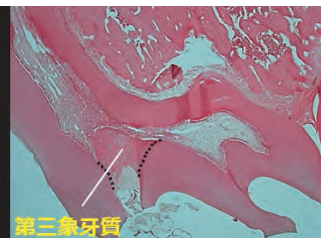


現在使用される覆髄材（CaOH, MTA等）
：Ca, Pなどの供給源としての材料

- ・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

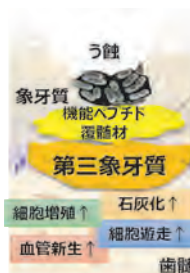


第三象牙質

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。

Development of “peptide” pulp capping agent promoting wound healing process of pulp tissue

Principal Investigator

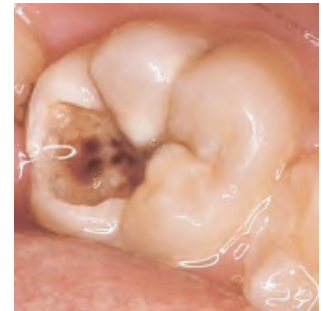
The University of Osaka Dental Hospital

Associate Professor (Lecturer) Yusuke TAKAHASHI

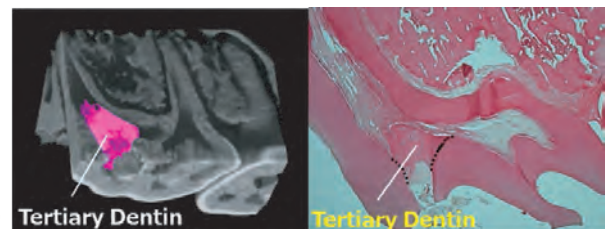
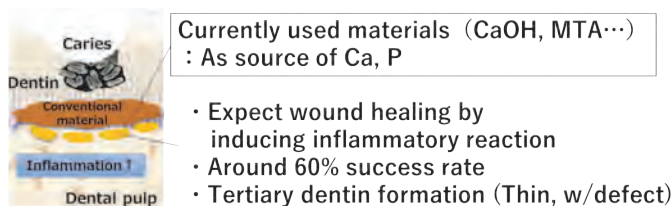
Project Outline

Dental caries is still spread world wide and pulp tissue is often removed when becoming severe. Once pulp tissue is lost, longevity of the tooth must be shorter. To conserve this tissue, pulp capping procedure is performed and the current success rate is around 60% using conventional materials which were not developed upon the mechanism of wound healing process of pulp.

We have performed our research to investigate the pulpal wound healing process and we could identify a critical protein which promoted pulpal repair. In this project, we focus to develop a “peptide” structured pulp capping materials based on the functional domain from the above mentioned protein to enable higher success rate of pulp capping procedure.



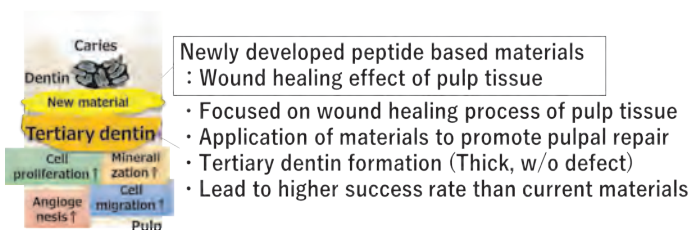
40% of Japanese people have untreated caries.



Current pulp capping material have limitations

Currently used pulp capping materials consist of inorganic substances (eg. Ca, P) and success rate of pulp capping procedure is around 60%. Protein S100A7 which we discovered induced tertiary dentin with higher volume and better quality. Peptide structure derived from this protein can show much higher success rate with safer and cheaper compared with the recombinant proteins. This peptide enables to develop a novel biological evidence based pulp capping agent.

Formation of high quality tertiary dentin after pulp capping with Protein S100A7
(Left: micro CT image, Right: HE staining image)



Peptide materials based on the wound healing process enable higher success rate of pulp capping

This project aims to develop a novel biological pulp capping agent which can be a next generation Mineral Trioxide Aggregate (MTA) and other calcium silicate cements. We have finished to determine a basic structure of the critical peptide and already applied a patent, now searching for an optimal structure of this peptide. We would like to find a company to collaborate with us to develop this agent.

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

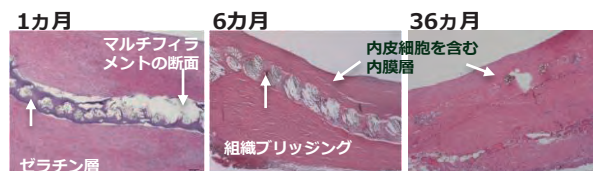
1. 目的・背景

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こるため、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

Development of a valved extracardiac conduit using *in situ* tissue restoration

Principal Investigator

Osaka Medical and Pharmaceutical University,
Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery

Professor Shintaro NEMOTO

Project Outline

1. Purpose/Background

Currently available valved extracardiac conduits, which are used to reconstruct the continuity between the right ventricle and pulmonary artery in pediatric congenital heart surgery, often result in valve dysfunction and conduit stenosis due to material deterioration (calcification, etc.) or excessive growth of pseudointima. Approximately half of the cases require reoperation for replacement of the deteriorated conduit within 5 to 7 years after surgery. This poses a significant physical and financial burden to patients and their families. In order to solve these problems and reduce the risk of reoperation, this research project will apply our own self-tissue-assembly technology to develop a new valved conduit that maintains its function over a long period of time.



2. Advantages over existing products

We will apply our own technology in a previous research and development of *SYNFOLIUM*®, a hybrid patch for congenital cardiovascular surgery that obtained manufacturing and sales approval in Japan. It has the characteristic that the biodegradable part is gradually replaced by autologous tissue with excellent resistance to deterioration. By adding technical improvements to adapt this patch material to the valve leaflets and outer tube (conduit), we can expect to see a product based on a new concept that solves the problems of existing products.



Time-lapse histological observation of self-organization of *SYNFOLIUM*® after implantation in canine aorta

Nearest goals and project challenges

1. Most recent goals

While experimental evaluation systems, i.e. *in vitro* durability and *in vivo* biological reaction testing, were established in the preceding AMED/ACT-MS research, the physical properties of the valve leaflet and conduit remained to be improved. Regarding optimization, technical solutions are currently being implemented using the AMED/Medical-Engineering Collaborative Innovation Promotion Project. The goal is to establish product specifications within two years, and ultimately finalize a GLP-compliant non-clinical test package through RS strategy consultation with PMDA.

2. Project challenges

Optimizing coating valve leaflet and reinforcement of conduit,
confirmation of non-clinical packaging in regulatory process



Target diseases: Congenital heart disease, in which a valved conduit is used to repair, ie, Tetralogy of Fallot, Double outlet right ventricle, Transposition of the great arteries (type III), Corrected transposition of great arteries, and Persistent truncus arteriosus.

Patent information: WO2017/122795 (10 transition countries, domestic patent 6310167), patent 6537656

Partner companies: Teijin Co., Ltd., Fukui Tateami Co., Ltd.

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6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

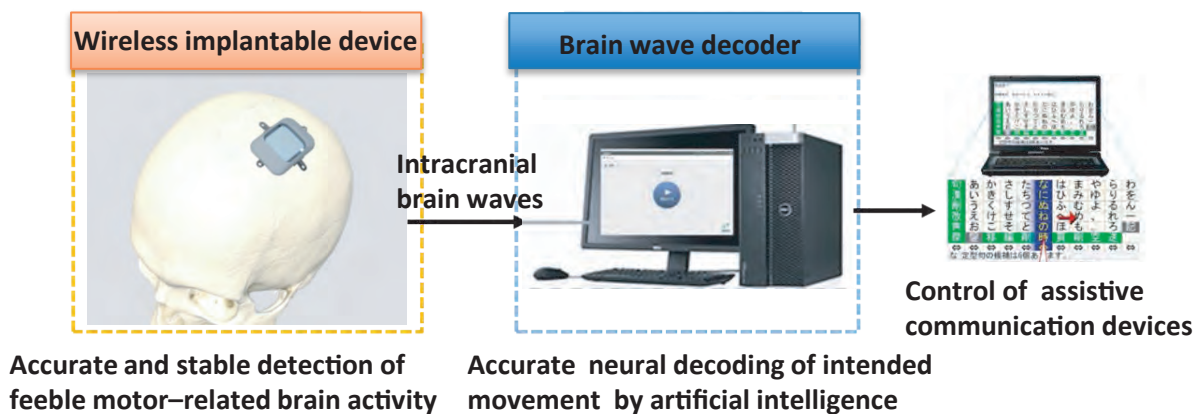
Restoration of Motor and Communication by Wireless Implantable Brain Machine Interfaces

Principal Investigator

Department of Neurological Diagnosis and Restoration,
Graduate School of Medicine, The University of Osaka

Specially Appointed Professor Masayuki HIRATA

Project Outline



A brain-machine interface (BMI) is a technology used to read the contents of motions and communication from brain signals and to control robot arms and communication devices. This is expected as a technology to restore the impaired functions of disable people. In this project, we aim to perform a clinical trial of an implantable BMI device that records accurate brain waves using brain surface electrodes and to license it to a medical company.

In our previous clinical research using wired BMI system, a severely disabled patient with ALS successfully controlled a robot hand. We also developed an implantable wireless device, and completed non-clinical tests. We aim to start a pivotal clinical trial of the implantable wireless device in 2024.



We have developed the implantable device collaborating with Nihon Kohden Corporation and Murata Manufacturing Corporation. We established a start-up company, JiMED Co.Ltd. and now proceed technological transfer, aiming to commercialize the device .

Target diseases : Amyotrophic lateral sclerosis , muscular dystrophy , spinal cord injury

Patents : patented 5, published 1, applied 7 , ; PCT 2, USA 4, EU 2, Japan 5

Technologically appealing points : innovative implantable device, Japan quality, high entry barrier, high added value, sustainable profitability

骨加工用ロボットアームの開発

プロジェクト
責任者

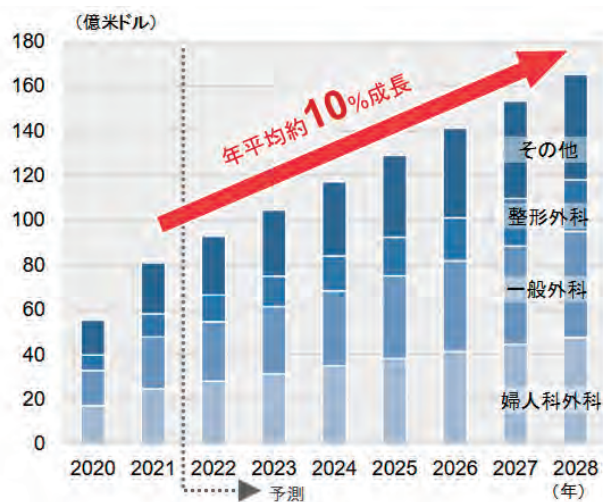
大阪大学医学系研究科 器官制御外科学整形外科

講師 藤森 孝人

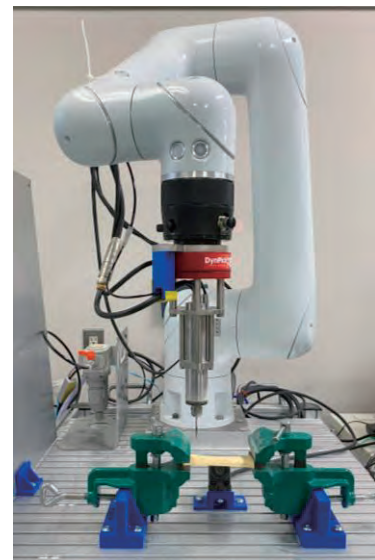
プロジェクト概要

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高まっていくと期待されている。

手術支援ロボットの市場規模



Inkwood Research



開発中のロボット

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】 迅速、簡単、安全な骨切除

【原理】 カセンサー情報を時系列モデルで解析することで、加工終了のタイミングを予測するAIモデルを構築している。

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

Development of a robot arm for bone processing

Principal Investigator

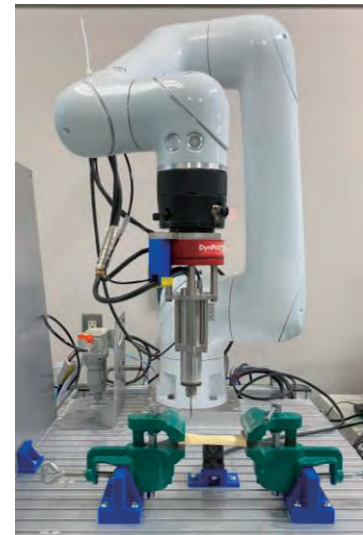
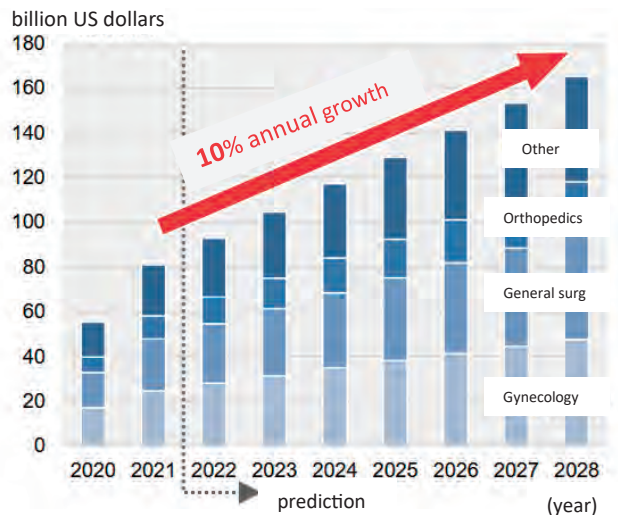
Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine,
The University of Osaka

Associate Professor (Lecturer) Takahito FUJIMORI

Project Outline

Hole drilling, drilling, and resection of bones are basic techniques, but there is a risk of damage to surrounding tissue (nerves and blood vessels) due to hand tremors, etc. In recent years, robot technology has begun to be recognized as having advantages over conventional manual work. With the global spread of robot surgery and the expansion of insurance coverage, demand for surgical support robots is expected to increase.

Market size of surgical robots



A robot under development

In this research, we are developing an AI-controlled robot that automates the processing of bones, based on an industrial robot.

[Effectiveness] Rapid, simple, safe bone resection

[Principle] By analyzing force sensor information using a time series model, we have constructed an AI model that can predict the timing of completion of processing.

Target : lumbar spinal canal stenosis, cervical myelopathy, osteoarthritis, limb fractures

Patent information: Domestic application filed

Technical features: AI-based integrated processing of information from various sensors

Desired type of corporate collaboration: collaboration with companies that have obtained

Type 1 manufacturing and sales licenses

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。

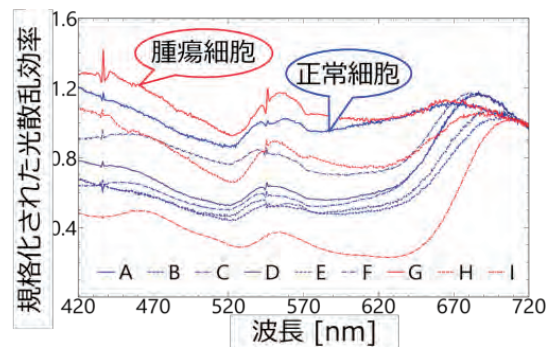


図1 腫瘍細胞と正常細胞の光散乱スペクトル

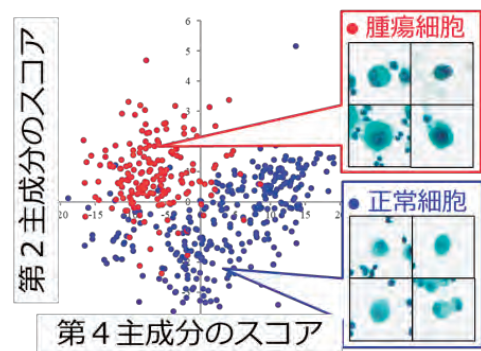


図2 主成分解析により抽出された特徴量の分散図。赤丸と青丸のそれぞれのプロットは、腫瘍細胞と正常細胞のスペクトルから抽出された主成分スコア

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、それが達成できれば病理診断を自動化できる。

Tumor diagnosis technology using AI analysis of the light spectrum of cytological specimens

Principal Investigator

Medilux Research Center,
Nara Institute of Science and Technology (NAIST)

Professor Yoichiroh HOSOKAWA

Project Outline

A major method of pathological diagnosis is to distinguish tumor cells under an optical microscope. The bottleneck is that even skilled pathologists sometimes have difficulty distinguishing between tumor cells and normal cells. In recent years, artificial intelligence (AI) analysis has attracted attention to solve this problem. The machine learning analysis is about to be applied to the optical microscope images of the pathological specimens.

In the optical microscope, the differences between tumor cells and normal cells are observed in the morphology of cells and intracellular organelles at the micrometer scale. In addition to the microscale changes, the tumor disrupts fine structures of the cytoskeleton and intracellular organelles, including protein denaturation, at the sub-micrometer scale (nanoscale). The light scattering spectrum includes the nanoscale information, which expects to improve the accuracy of the pathological diagnosis. However, the spectral shape is known to be broad and featureless (Fig. 1) due to the highly causal relationship between the light scattering spectrum and the nanoscale structure.

For the spectral analysis, we applied Principal Component Analysis (PCA), which is the basis of machine learning analysis. Although the spectral shape had no feature in the difference between tumor cells and normal cells, we found that some of the PCA scores had obvious differences (Fig. 2). We used these PCA scores as training data to discriminate cells and showed that it was possible to discriminate tumor cells with over 95% accuracy.

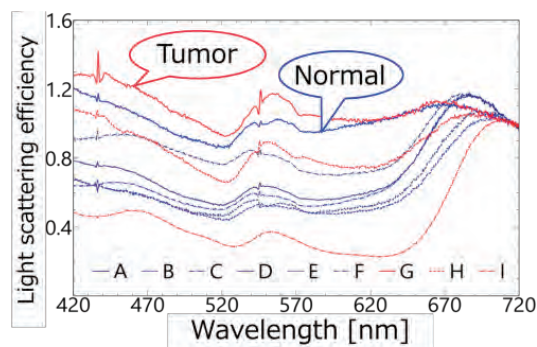


Fig. 1 Light scattering spectra of tumor and normal cells.

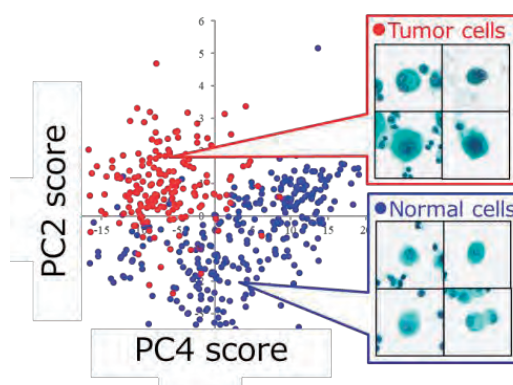


Fig. 2 Scatter plots of the second (PC2) and fourth (PC4) principal components. Each red and blue circle was calculated from light scattering spectra of tumor and normal cells.

Target: Tumor diagnosis

Patent: PTC/JP2024/027247 (JPA No. 2023-125651)

Technical features: Light scattering spectrum was used to distinguish between cell types.

Marketability: This technology is effective as an aid to pathological diagnosis. The challenge is to make accurate training data to realize automatic pathological diagnosis.

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

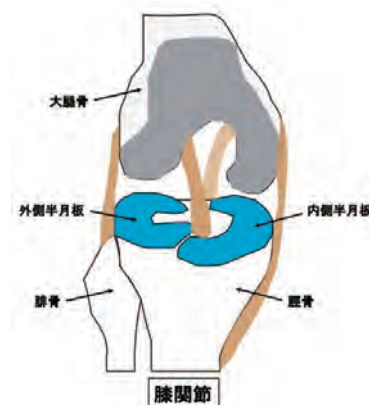
プロジェクト
責任者

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

半月板は膝関節内においてクッション機能や関節の安定化などの重要な機能を有するが、大部分が無血管野であり、一旦損傷すると修復が期待されず、多くの場合、切除を余儀なくされ変形性関節症の要因となる。我々は、ナノレベルの線維構造（ナノファイバー）を有するシート状のスキャフォールドを作製し、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於いて無血管野を含む難治性半月板損傷に対する有用性を示した。本プロジェクトでは、大動物を用いた前臨床試験においてナノファイバー・スキャフォールドが、半月板損傷に有用かどうかを調査し、さらに将来の製品化、臨床応用を目指す。これにより難治性半月板損傷に対する新たな治療法の確立を行い、将来の変形性関節症の発生頻度を低下させることを目指す。



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

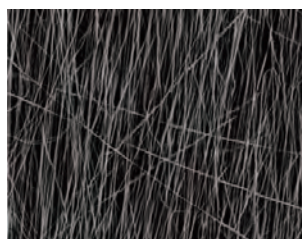
83105件（うち83.4%が切除術）

文献：Kawata M, PLoS One 2018.

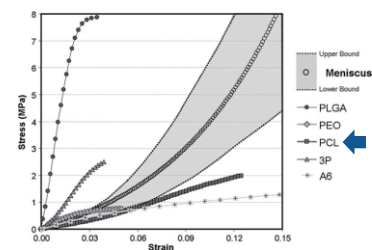
●変形性膝関節症

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



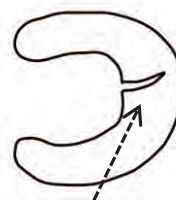
半月板と同等の伸長強度

参考文献

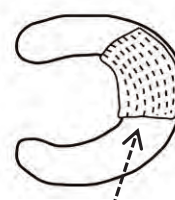
Mauck R, Tissue Eng Part B 2009.

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

2025年度中の非臨床POC取得を目指す

Regenerative medicine

Repair of incurable meniscal injuries using an aligned electrospun nanofibrous scaffold combined with mesenchymal stem cells

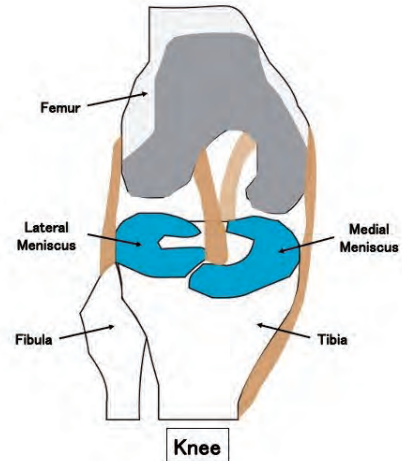
Principal Investigator

Department of Orthopaedic Surgery,
Graduate School of Medicine, The University of Osaka

Guest Professor Kazunori SHIMOMURA

Project Outline

The meniscus plays important roles in the knee joint. Meniscal tears are the most common injury in the knee regardless of age and effective treatments remain challenging. Part of this challenge is due to the meniscus having limited healing potential, owing to its hypocellularity, hypovascularity as well as its complex structure. It is recognized that damaged menisci lose function in the absence of adequate treatment and such knees are at high risk of development of osteoarthritis. However, there have been no established, effective treatments for meniscal tears. As a result, meniscectomy has been commonly advocated for such injuries. Recently, we reported the feasibility of mesenchymal stem cell-seeded electrospun nanofibrous scaffolds to repair the incurable damaged meniscus along with the prevention of subsequent cartilage degeneration using a rabbit model. Thus, the aim of this project is to develop a new meniscal repair technique using our novel tissue engineering method.

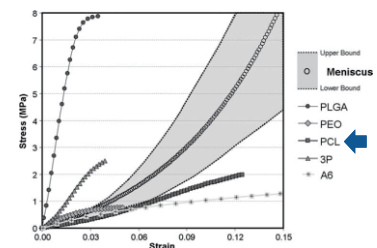


Electrospun nanofibrous scaffold

- Aligned fiber
- Biocompatibility
- Slow bioabsorbability
- High tensile strength



SEM image of poly(ϵ -caprolactone) (PCL)-based electrospun scaffold



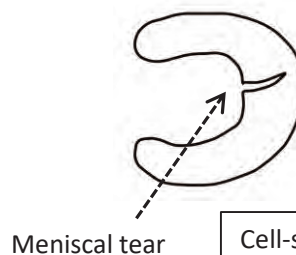
Similar tensile strength w/ meniscus

Target

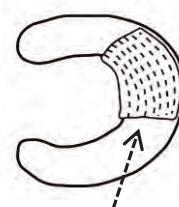
- Meniscal tear:
07'-14' No. of meniscal surgery in Japan: 83,105
- Knee osteoarthritis:
Estimated No. of Pts. in Japan: 25 million

References

Mauck R, Tissue Eng Part B 2009.
Shimomura K, Tissue Eng Part A 2015.
Shimomura K, Biomaterials 2019



Meniscal tear



Cell-seeded aligned nanofibrous scaffold
- Reinforcement for meniscal injured site
- Enhancement of meniscal repair

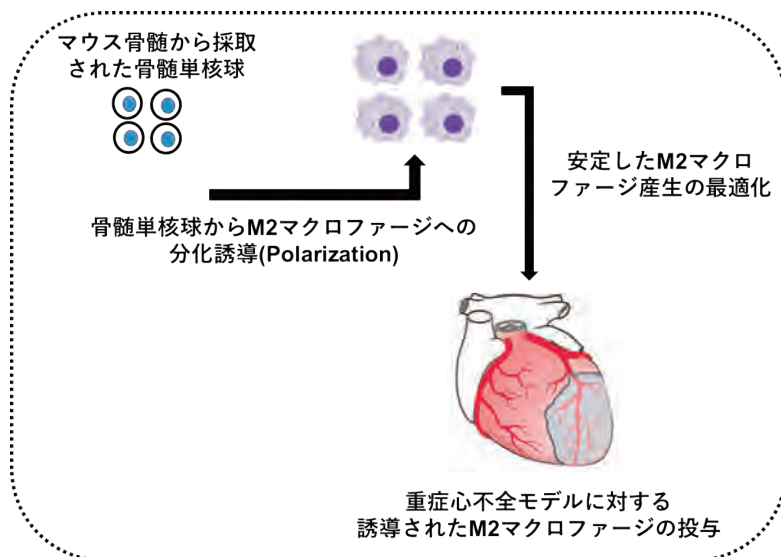
The preclinical POC study aim to be completed until March 2026.

自己骨髄由来M2マクロファージを用いた重症心不全に対する心筋再生治療の開発

| | |
|---------------|------------------------|
| プロジェクト 責任者 | 大阪大学医学部附属病院 助教 山下 築 |
|---------------|------------------------|

プロジェクト概要

心不全において障害心筋への過剰な炎症反応は有害な心筋リモデリングを起こし重症心不全の悪化因子となる。近年、有害な炎症反応を抑えるために種々の試みがなされているが、組織修復型(M2)マクロファージが心筋リモデリングにおいて重要な役割を果たすと考えられている。



一方で、M2マクロファージを用いた重症心不全への細胞治療はいまだ実現していない。本研究の目的は、in vitroおよびin vivoの実験データから重症心不全におけるM2マクロファージの有用性を解明し、臨床応用を目指すことである。

本研究によって今後患者数の増加が見込まれる末期重症心不全を有する患者に対して、自家M2マクロファージを用いた低侵襲かつ有効な細胞治療の実現が期待される。

基本特許の出願に向けた、重症心不全におけるM2マクロファージの最適化を図っている。共同研究、もしくはライセンスアウトを行う企業を求めている。

Regeneration therapy using autologous bone marrow derived M2 macrophage for severe heart failure

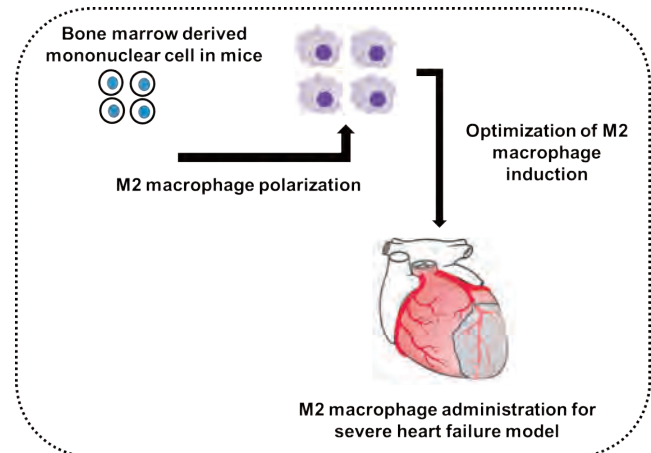
Principal Investigator

The University of Osaka Hospital

Assistant Professor Kizuku YAMASHITA

Project Outline

Excessive inflammation in heart failure causes adverse remodeling and accelerates the devastating situation. To date, various attempts of cell therapy have been done for this pathology. Of these, M2 macrophage is expected to be more effective as cell source.



However, the cell therapy with M2 macrophage has not been conducted so far. The aim of this study is to clarify its efficacy and safety in animal testing and try to move on clinical application in the future.

Following this experiment, we believe that many patients suffering from severe heart failure will be relieved by this less invasive cell therapy.

In order to apply basic patent, optimization of M2 macrophage cell therapy for severe heart failure is now in progress.

We are looking forward to seeing collaborators and companies aiming license out of our seeds.

制御性T細胞を用いた α シヌクレイノパチー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 神経内科学

医員（医師）林 友豊、教授 望月 秀樹

プロジェクト概要

パーキンソン病(PD)や多系統萎縮症(MSA)などは α シヌクレイン(α Syn)の異常凝集が見られる疾患であり α シヌクレイノパチーとよばれる。MSAはPDに比して進行が速く発症約5年で車椅子、約8年で寝たきり、約9年で致命的転帰となる神経難病である。 α シヌクレイノパチーに有効な根本治療はなく、特にMSAでは効果的な薬剤は極めて乏しく、治療法開発は高い患者・家族および社会的ニーズをもつ。

近年、 α シヌクレイノパチーの病態進行に対する免疫細胞の関与が報告されている。PD患者の黒質ではミクログリアの活性化や炎症細胞の浸潤が見られ、 α Synに反応するT細胞が存在する。MSAでも同様に α Synの凝集体を認める被殻や黒質での炎症性ミクログリアの反応、T細胞の存在が示されている。発症早期のPD患者の末梢血では健常人と比較して免疫細胞のプロファイルが炎症傾向に偏っていること、運動症状の重症度と相関していることが示されている。これらは神経炎症の抑制が α シヌクレイノパチーの進行抑制のための有望な治療ターゲットとなることを示唆している。

制御性T細胞(Treg)は研究分担者の坂口らにより同定された特異的T細胞群であり、自己組織と反応するリンパ球の活性化・増殖を抑制して炎症を防ぎ免疫自己寛容を誘導する作用を持つ。Tregの機能低下は自己免疫疾患等のみでなく神経変性疾患の発症にも重要な役割を果たしていると推測されている。PDの動物モデルではTregの機能不全が見られ、結果として炎症および神経変性が増悪するが、同様のTreg機能不全は患者でも確認されている。

以上より、Tregの活性化により効率的に神経炎症を抑えることができれば α シヌクレイノパチーの治療に応用できると考えられる。そこで本研究では坂口らにより確立された、高い免疫調節活性を維持した新たなTregの調製やIL-2等の投与を α シヌクレイノパチーモデルマウスに用いることにより、その発症あるいは症状進行抑制効果を検証し、治療応用の可能性を検討する。

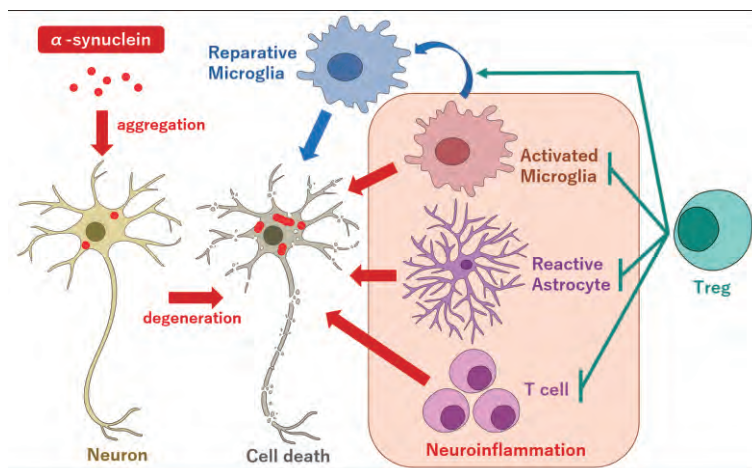


図. α シヌクレイン異常凝集に伴う神経炎症とTregの作用

対象疾患：パーキンソン病、多系統萎縮症

特許情報：なし

技術の特徴：新規治療法開発

市場性、開発における課題：Treg調製の必要時間、コスト

希望する企業連携の内容：現時点では不明

Development of a novel therapy for α -synucleinopathy using regulatory T cells

Principal Investigator

Department of Neurology, Graduate school of Medicine,
The University of Osaka

Attending Staff (Physician) Yuto HAYASHI, Professor Hideki MOCHIZUKI

Project Outline

Parkinson's disease (PD) and multiple system atrophy (MSA) are diseases with abnormal aggregation of α -synuclein (α Syn) and are called α -synucleinopathies. MSA is a neurological intractable disease that progresses more rapidly than PD, with a wheelchair in about 5 years, bedridden in about 8 years, and fatal outcome in about 9 years. There is no effective curative treatment for α -synucleinopathy, and effective drugs are extremely scarce, especially in MSA. Patients, families and society are eagerly awaiting the development of treatments for these diseases.

Recently, the involvement of immune cells in the pathological progression of α -synucleinopathy has been reported: in the substantia nigra of PD patients, microglial activation and inflammatory cell infiltration are observed, and T cells that react to α Syn are present in them. Similarly in MSA, inflammatory microglial responses and the presence of T cells in the putamen and substantia nigra, where aggregates of α Syn are found, have been shown. In the peripheral blood of PD patients with early onset PD, the immune cell profile has been shown to be biased toward inflammatory tendencies and correlated with the severity of motor symptoms, compared to healthy controls. These suggest that suppression of neuroinflammation is a promising therapeutic target for inhibiting the progression of α -synucleinopathy.

Regulatory T cells (Tregs) are a group of specific T cells identified by co-investigator Sakaguchi et al. that prevent inflammation and induce immune self-tolerance by suppressing the activation and proliferation of lymphocytes that react with self-tissue. In animal models of PD, Treg dysfunction is observed, resulting in increased inflammation and neurodegeneration, and similar Treg dysfunction has also been observed in patients.

Thus, we believe that the efficient suppression of neuroinflammation by activation of Tregs could be applied to the treatment of α -synucleinopathy. In this study, we will examine the possibility of suppressing the onset or progression of α -synucleinopathy by administrating of novel Tregs with high immunomodulatory activity and IL-2 to a mouse model of α -synucleinopathy.

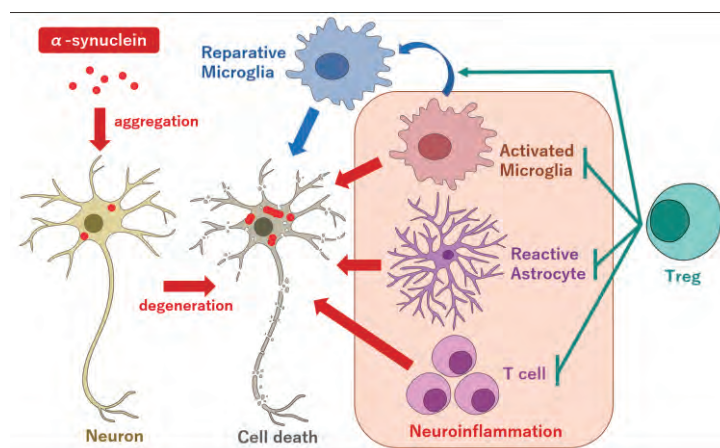


Figure. Neuroinflammation and Treg actions associated with abnormal alpha-synuclein aggregation.

Target diseases: Parkinson's disease, multiple system atrophy

Patent Information: None

Technology features: Development of new treatment methods

Marketability and development challenges: Time and cost required for Treg preparation

Details of desired corporate collaboration: Unknown at this time

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

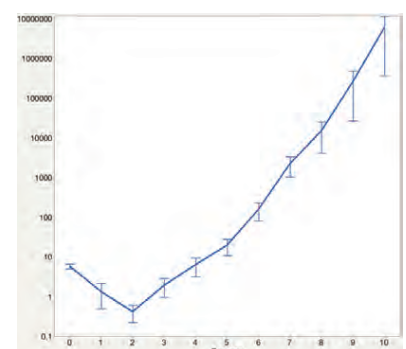


図3 細胞染色による長期継代後 (146日目) の肝細胞特異的蛋白発現の確認

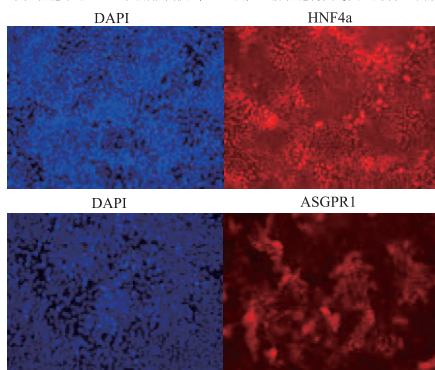
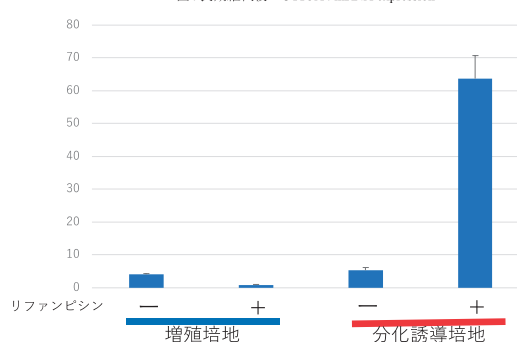


図4 長期継代後のCYP3A4 mRNA expression



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

Regenerative medicine

Study aiming to produce human iPSC-derived cell formulation for metabolic hepatic disorder

Principal Investigator

Department of iPS Stem Cell Regenerative Medicine,
Kansai Medical University

Associate Professor (Lecturer) Yasumasa SHIROUZU

Project Outline

Urea cycle disorder exhibits the symptoms of hyperammonemia caused by the inborn error of the metabolic enzyme of urea cycle. Severe cases show the short-term poor prognosis, while non-severe cases may also show the irreversible nerve system damage. The prevalence is considered to be 1: 8,000–44,000 live births (Morioka D et al, Liver Transpl 2005; 11: 1332). Living donor liver transplantation (LDLT) is a complicated treatment for infants less than 6 Kg who have smaller abdominal cavity, and the earlier introduction of LDLT is supposed difficult although it is only a curative therapy in Japan (Shirouzu Y et al, Liver Transpl 2006; 12: 1224).

Meanwhile, cell transplantation using hepatocytes from deceased donor livers or hepatocytes differentiated from embryonic stem cells (ESC) and induced pluripotent stem cells (iPSC) is regarded as minimally invasive treatment by intraportal administration (Figure 1). Even new born babies can undergo the hepatocyte transplantation therapy via the umbilical vein, and it brings about the revision of hepatic metabolic disorders. However, it remains only a temporal or adjunctive treatment before liver transplantation suggesting the importance of hepatic stem cells as transplanted cells don't work for a long time (Iansante V et al, Pediatr Res 2018; 83: 232).

We successfully developed iPSC-derived hepatic stem cell-like cells which can be proliferated under chemically defined condition and maintained for a long time (Figure 2, 3). They can self-renew as the hepatic progenitors and are differentiated into matured hepatocytes by the alteration of the medium composition (Figure 4). Cryopreserving them as the products make the emergent transplantation feasible because the infants suffering from the severe hepatic metabolic disorders require the immediate revision. Transplantation experiments are currently being prepared aiming to find the proof of concept.

Figure 1 The comparison with the existing treatments

| | Liver transplantation | Hepatocyte transplantation | iPSC-derived hepatic stem cell-like cell transplantation |
|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--|
| Problems about donors | Yes | Yes (Quality is usually poor) | No |
| Cryopreservation | No | Yes | Yes |
| Inclusion of stem cells | Yes | No | Yes |
| Treatment invasion | Highly | Minimally | Minimally |
| Effectiveness | Permanent | Short-term | Long-term ? |
| Technical difficulty | Yes→Not applicable to new born babies | | No→Applicable to new born babies |

Figure 2. Growth curve of iPSC-derived hepatic stem cell-like cells

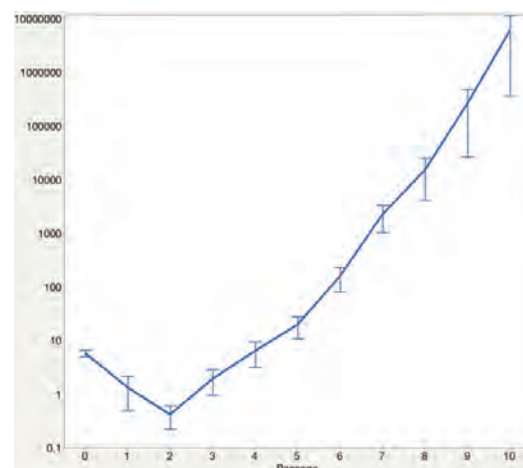


Figure 3. Immunostaining of iPSC-derived hepatic stem cell-like cells after 146-day culture

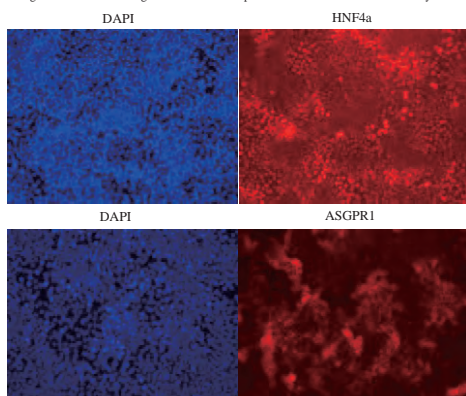
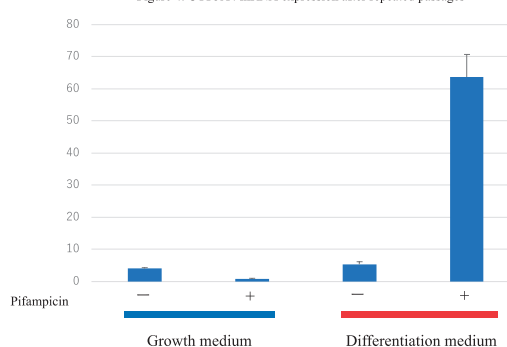


Figure 4. CYP3A4 mRNA expression after repeated passages



iPSC-derived hepatic stem cell-like cells expressed CYP3A4 mRNA following 48-hour Rifampicin treatment not in growth medium but in differentiation medium.

Object: Congenital metabolic hepatic disorder

Patent: No

Characteristics: iPSC-derived hepatic progenitors that are expandable with neither serum nor purification

Development subject: Difficulties of clinical trials for a scarcity of patients

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

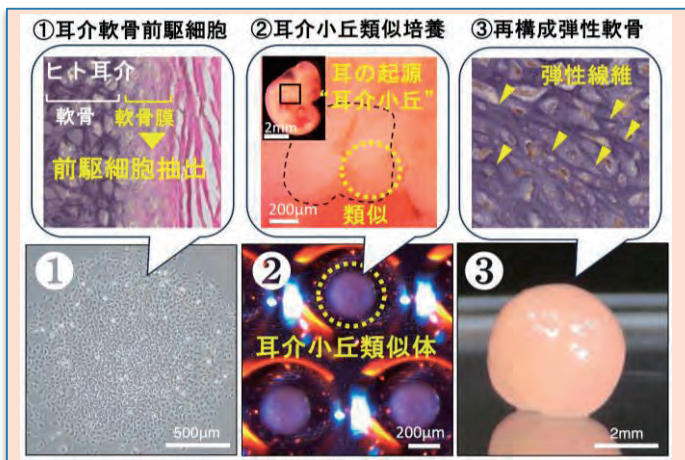
教授 谷口 英樹

プロジェクト概要

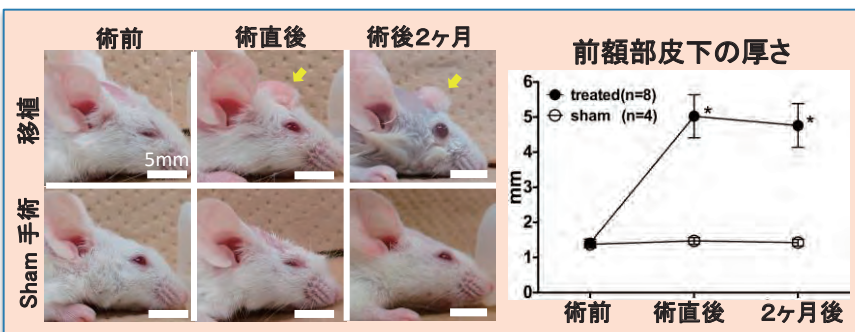
先天的奇形や交通外傷等に起因する小児顔面醜形は、外見的問題のみならず、いじめや不登校など小児精神発達上の重大な悪影響をもたらすことが大きな臨床的課題となっている。そのため、小児顔面醜形に対する低侵襲的かつ形態安定性の高い新規治療法の開発が求められている。

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

Development of a novel treatment for pediatric craniofacial deformity using human reconstructed elastic cartilage

Principal Investigator

Division of Regenerative Medicine,
Institute of Medical Science, University of Tokyo

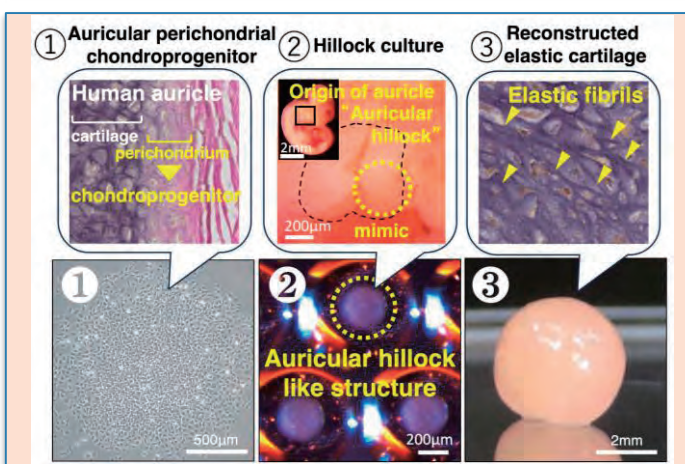
Professor Hideki TANIGUCHI

Project Outline

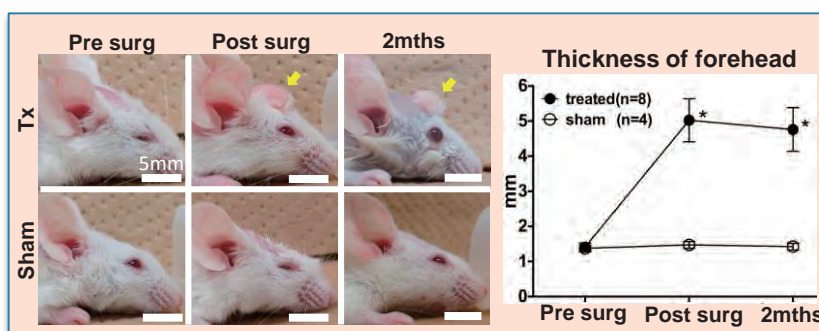
Pediatric craniofacial deformities caused by congenital malformations and traffic trauma are not only cosmetic problems, but also cause serious adverse effects on children's mental development and may lead to school refusal. Establishing a minimally invasive, morphologically stable treatment for pediatric craniofacial deformity is required.

Previously, we have succeeded in developing the world's first method of isolating and culturing human cartilage progenitor cells with the ability to differentiate into elastic cartilage (Fig①).¹ Using these unique cells, a novel three-dimensional rotational culture method was developed to create a scaffold-free human elastic cartilage reconstruction.² Furthermore, by discovering that chondrogenesis to be promoted by mimicking the auricular development in a morphological manner, we established a novel "hillock culture" method that can promote chondrogenesis efficiently (Fig②).³ Utilizing these new technologies, we have developed the world's first in vitro scaffold-free human reconstructed elastic cartilage (Fig③).³

Reconstructed elastic cartilage first in vitro



Effect of reconstructed elastic cartilage in vivo



Owing to the sufficient maturation in vitro, our novel scaffold-free reconstructed elastic cartilage shows high morphological stability even after transplantation (left figs), which cannot be seen in the existing methods.³

In this project, we aim to obtain the clinical POC of this novel treatment by carrying out a clinical trial.

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

Target disease : Pediatric craniofacial deformity

Patent information : Patent application no. 2021-141210; PCT/JP2022/25582

Cooperate collaboration : Japan Tissue Engineering Co., Ltd, JTEC Corporation Co., Ltd

Joint research : Yokohama City University, Kanagawa Children's Medical Center

多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの開発 (第I相医師主導治験)

プロジェクト 責任者

独立行政法人国立病院機構 近畿中央呼吸器センター

臨床研究センター客員研究員 岡田 全司

プロジェクト概要

【研究の目的、必要性】

①結核は世界三大感染症の一つで、毎年1000万人発症し、160万人／年死亡。特に、多剤耐性結核は極めて難治性で毎年約50万人発症、40%が死亡。新規治療ワクチン開発が切望。その治療に莫大な医療費が必要。BCGに代わる新ワクチンの開発は欧米でも成功していない。 ②(a)マウスの系で、多剤耐性結核治療効果。(b)サルで、HVJ-E/pVAX-HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチン(本ワクチン)は結核治療効果示唆。 ③したがって、多剤耐性肺結核患者に下記の本ワクチンの第I相医師主導治験を目的。

第I相医師主導治験計画の適切性(PMDA対面助言):治験実施計画書が承認(2018年10月)、大阪大学医学部附属病院治験審査委員会(中央IRB)にて2019年2月承認。治験へ進むことを了解いただいた。

【特色・独創的な点】

- ① (a)マウスの系では、pcDNA3.1を用い多剤耐性結核菌数減少、超多剤耐性結核(XDR-TB)感染モデルで、生存率を改善。(b)カニクイザルの結核感染モデル(ヒト結核に最も近い)で、HVJ-エンベロープ(E)/pVAX-HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチン投与群では、生存率と血沈の改善示唆、T細胞増殖反応増強、世界でも類例のない独創的ワクチン。(平成24年日本結核病学会賞受賞)
- ② 非臨床安全性試験(PMDA対面助言)と品質試験(PMDA対面助言)。PMDAより承認を得た(2017)。非臨床安全性試験として、サルでGLPレベルで反復投与毒性試験、単回投与毒性、局所刺激性、血漿中IL-12 TK、安全性薬理試験を実施し、重篤な有害事象は認めず。
- ③ 大阪大学未来医療センター橋渡し研究支援拠点にすでに平成29年8月にシーズ(B)、12月に研究シーズ(C-45)として認定を受けたこと。(2017年9月から阪大未来医療センターに本ワクチン治験事務局が設置され、月1回定例会議が施行。)
- ④ 第I相医師主導治験の適切性(PMDA対面助言)(2018年10月)。PMDAより受け入れ可能の返事。
- ⑤ 大阪大学中央IRB:2019年2月承認。
- ⑥ 2019年2月28日PMDAに治験届を提出し承認。したがって2019年4月より治験開始。
- ⑦ すでに、First Patient In(FPI)しており、本DNAワクチンは、観察期間の18週間重篤な副作用認めず。
- ⑧ 1例目患者の喀痰中の多剤耐性結核菌の陰性化を認める、抗結核効果を発揮した。

【対象疾患】

多剤耐性肺結核患者

【特許情報】

HVJ-Eは特許

【技術的特徴】

HVJ-E/HSP65DNA+IL-12DNAワクチン(以下「本品」)は、抗結核免疫を誘導するためのプラスミドDNA(pVAX1/HSP65 DNA+ヒトIL-12 DNA、以下「pDNA」と、誘導した免疫を増強するためのアジュバント成分であるHVJ-E(Hemagglutinating Virus of Japan-Envelope)を含む。ワクチン成分であるpDNAは、ヒト結核菌H37Rv株由来のヒト結核免疫(キラーT細胞とI型ヘルパーT細胞)を最も強く誘導する抗原蛋白質の一つである、HSP65(Heat Shock Protein 65)蛋白、及び細胞性免疫(キラーTとヘルパーT)を介する抗結核免疫の誘導に重要なヒト1本鎖IL-12蛋白の2種類の蛋白質を発現するベクターであり、プラスミドDNAをベクターとする遺伝子治療薬である。

【市場性】

日本で急増している外国人結核患者の治療の市場性がある。全世界の46万人/年発症の多剤耐性結核患者の治療ワクチン。160万人/年の結核死亡者の治療として広い市場性。

【希望する企業連携の内容(共同、ライセンスアウト等)】

企業連携として共同研究。特に海外多剤耐性結核の多い中国、インド、タイ、フィリピン、韓国や東欧諸国、ロシアでの臨床応用。タイではマヒドン大学連携あり。

【企業とアカデミアの役割分担を明確にする情報】

pVAX/HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチンの大量生産は企業にお願いし、この薬効薬理は共同で行いたい。

A Novel Therapeutic Vaccine against Multi-Drug Resistant Tuberculosis in the Clinical Trial (Investigator-initiated Clinical Trial (Phase I))

Principal Investigator

National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center
Clinical Research Center

Visiting Senior Scientist Masaji OKADA

Project Outline

Background:

Multi-drug resistant (MDR), especially extremely drug resistant (XDR), Mycobacterium tuberculosis (TB) is a big problem in the world. We have developed novel TB therapeutic vaccine (HVJ-E/HSP65 DNA +IL-12 DNA vaccine) to eliminate MDR-TB. Efficacy of DNA vaccine expressing TB heat shock protein 65 and human IL-12 was augmented by the adjuvant of hemagglutinating virus of Japan (HVJ)-envelope. The vaccine provided therapeutic and protective efficacy against MDR-TB and XDR-TB in murine models. The vaccine provided therapeutic efficacy of TB infected cynomolgus monkeys (the best animal model). This vaccine augmented the immune responses.

Preclinical study

The preclinical tests were studied in GLP level. By using monkeys, toxicological study showed little toxicity. Safety pharmacological study of the vaccine showed safety for CNS, cardiovascular and respiratory system.

PMDA Consultation (face to face) PMDA permitted that this vaccine will be administered in clinical Trial.

[Medical center for translational and clinical research Osaka University Hospital].

The vaccine of this phase I clinical trial was approved as seeds (C) by this medical center. Head quarters (two project managers) was placed in this center. Documents for clinical trial and IRB for PMDA were made.

[Phase I Investigator-initiated Clinical Trial].

We planed to do clinical phase I investigator-initiated clinical trial. Targets are human patients with MDR-TB. Primary evaluation is safety and approval. Secondary evaluation is anti-TB efficacy.

[PMDA Consultation (design for clinical trial (Phase I)) (face to face)]

These Designs for clinical trial are sufficient to start the clinical trial (approved by PMDA)(Oct,2018) .

[IRB] Central IRB of Osaka Univ. (Approved on Feb. 2019. The clinical trial was started from April 2019.)

[First Patient In] The patient of MDR-TB, was selected as FPI. And, novel vaccine was already administered i.m. 3 times. The patient of FPI showed safety and tolerability of this therapeutic vaccine. Furthermore, anti-TB efficacy of this vaccine and MDR-TB negative conversion were demonstrated by the colony count of TB in the sputum.

[Patient of our investigation] Multi-drug resistant(MDR)-tuberculosis

[Information about patent] Patent for HVJ-E is already obtained.

[Special feature of technics]

DNA vaccine is a relatively new approach to immunization for infectious diseases. CTL and type I helper T cells are very important for the protective and therapeutic efficacy against TB including MDR-TB and XDR-TB. HSP65 (Heat Shock Protein 65) protein derived from human TB is one of the proteins capable of inducing very strong human T cell immunity (CTL and type I helper T cells) against TB. IL-12 induces the differentiation of type I helper T cell and CTL. pVAX-HSP65 DNA+IL-12 DNA vaccine which contains these two kinds of DNA in one plasmid vector (pVAX) demonstrated strong therapeutic efficacy against TB in the TB infected monkey model.

[Marketability]

①Therapy against 0.46 million patients with MDR-TB / year in the world. ②Therapy against 1.6 million patients with TB / year who will die of TB. ③Therapy against foreign patients with MDR-TB in Japan.

[Collaboration with pharmaceutical company (license out)]

Target: MDR-TB in Thailand (Collaboration with Mahidol Univ.), China, India, Korea, Southeast Asia, Russia.

[Company and Academia]

Large production of vaccine (company). Pharmacological efficacy (company and academia).

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

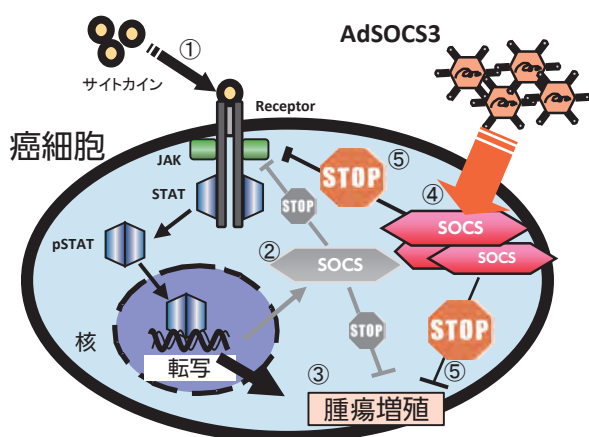
岩手医科大学医学部内科学講座 リウマチ・膠原病・アレルギー内科分野

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。

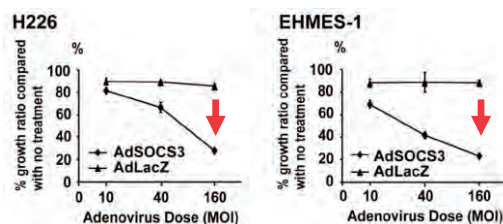
AdSOCS3による遺伝子治療の作用機序



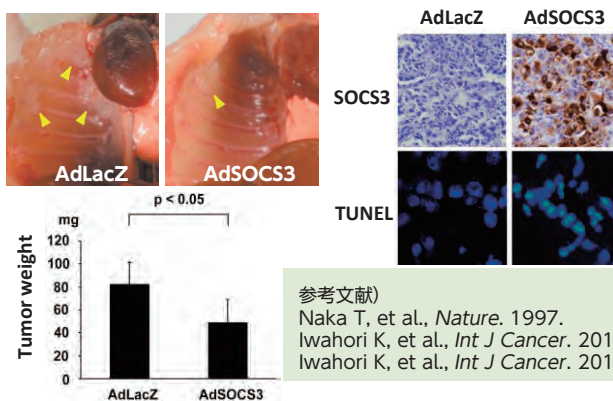
サイトカインの過剰な刺激は、細胞の異常増殖や癌化につながる。SOCSはサイトカイン刺激 (①) で誘導されるJAK/STATシグナル抑制分子である (②)。悪性胸膜中皮腫では、内在性のSOCS遺伝子が不活化し、その結果、癌増殖シグナルが亢進する (③)。AdSOCS3は、細胞内にSOCS3を過剰に発現させることで (④)、サイトカインシグナルに強力なブレーキをかけ、その結果として癌増殖シグナルを停止させる (⑤)。

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)

Regenerative medicine

Development of novel treatment for malignant pleural mesothelioma using viral vector (Investigator-initiated clinical trial of gene therapy using AdSOCS3 for malignant pleural mesothelioma)

Principal Investigator

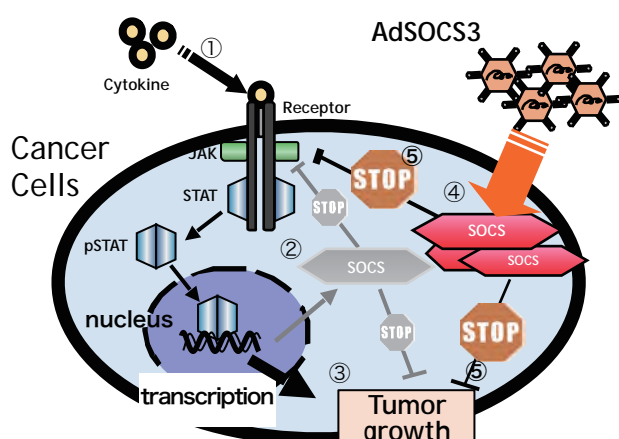
Division of Allergy and Rheumatology, Department of Internal Medicine,
School of medicine Iwate Medical School

Professor Tetsuji NAKA

Project Outline

Malignant pleural mesothelioma is a cancer with a poor prognosis caused by exposure to asbestos. In Japan, asbestos was used until the mid-1980s, and due to the inhalation of dust generated during the disposal of debris from the Great Hanshin-Awaji Earthquake and the Great East Japan Earthquake, it is estimated that the number of patients with malignant pleural mesothelioma will increase until after 2030, and the development of new treatment methods is required. AdSOCS3 is a new gene therapy that incorporates a suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3) into an adenoviral vector. AdSOCS3 showed high antitumor effect in malignant pleural mesothelioma cell line and mouse model of malignant mesothelioma. So far, we have completed GMP-compliant manufacturing and non-clinical testing (quality testing, GLP testing) of AdSOCS3. In this project, we will conduct an investigator-initiated clinical trial to evaluate the safety and efficacy of AdSOCS3.

Action mechanism of gene therapy with AdSOCS3

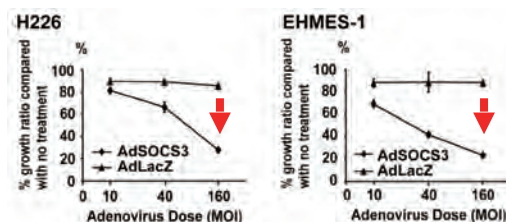


Excessive cytokine stimulation leads to abnormal cell proliferation and canceration. SOCS is a JAK/STAT signal inhibitory molecule (2) induced by cytokine stimulation (1). In malignant pleural mesothelioma, the endogenous SOCS gene is inactivated, resulting in enhanced cancer growth signals (3).

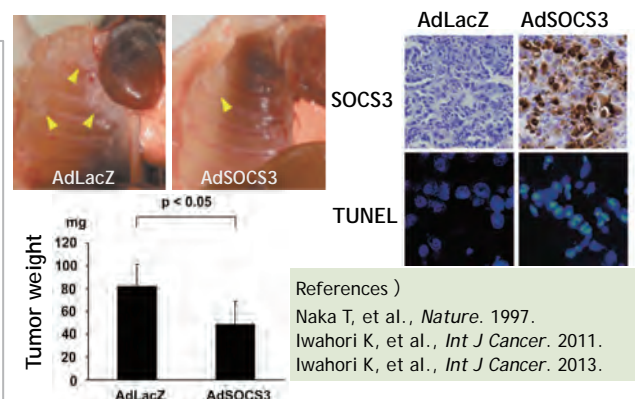
By overexpressing SOCS3 in cells (4), AdSOCS3 exerts a strong inhibition on cytokine signals, resulting in the arrest of cancer growth signals (5).

Antitumor effect of AdSOCS3 on malignant pleural mesothelioma

AdSOCS3 exerts antitumor effects in vitro against malignant pleural mesothelioma cell lines.



Administration of AdSOCS3 to mice model transplanted with malignant pleural mesothelioma in thoracic cavity promotes apoptosis of mesothelioma cells and reduces tumor weight.



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

Target disease: Malignant pleural mesothelioma

Patent information: Patent application 2008-301919

Technology features: Gene therapy using adenoviral vectors (regenerative medicine products)

Marketability and development issues: The number of Malignant mesothelioma patients will peak around 3,000 per year around 2030, but no effective treatment has been developed yet and development of novel therapeutic drug is awaited.

Corporate collaboration: Takara Bio Co., Ltd. (manufacturer of investigational drug), Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (licensing-out after completion of phase I trial), ONSSI Co., Ltd. (venture company launched by R&D representatives)

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

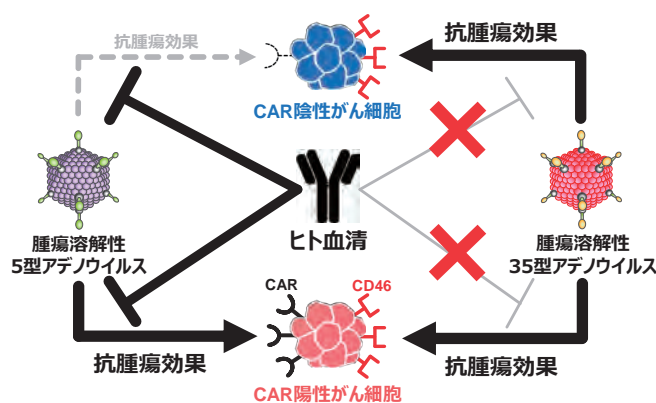
〈研究の概要〉

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。

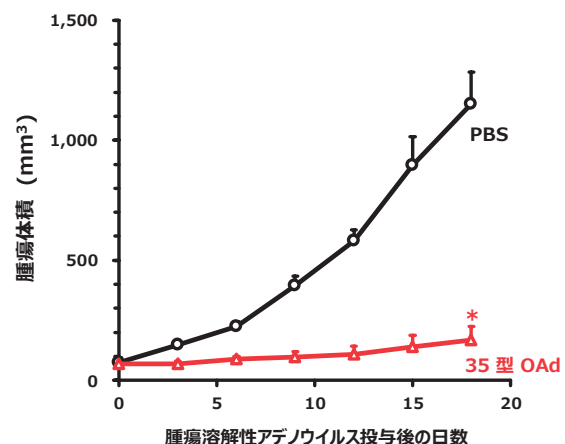
そこで我々は、B群に属する35型アデノウイルスを基本骨格とした新しい腫瘍溶解性アデノウイルスを開発しました。35型アデノウイルスに対する抗体を保有している人の割合は約20%以下と低いことから、抗体によって治療効果が減弱する可能性は低く、さらには腫瘍溶解性5型アデノウイルスでは困難であった静脈内投与による治療が可能になると期待されます。さらに35型アデノウイルスの感染受容体であるCD46は、ほぼ全ての細胞で発現しており、特に悪性度の高いがん細胞で高発現していることが知られています。したがって、腫瘍溶解性35型アデノウイルスは、悪性度の高いがん細胞を含む広範ながん種に対し効率よく感染し、高い治療効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

〈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

関連論文：Mol. Ther. Oncolytics. 2021, 20, 399-409. doi: 10.1016/j.omto.2021.01.015

bioRxiv, 2023. doi: <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

Development of oncolytic adenovirus agents composed of human adenovirus type 35

Principal Investigator

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Osaka

Professor Hiroyuki MIZUGUCHI

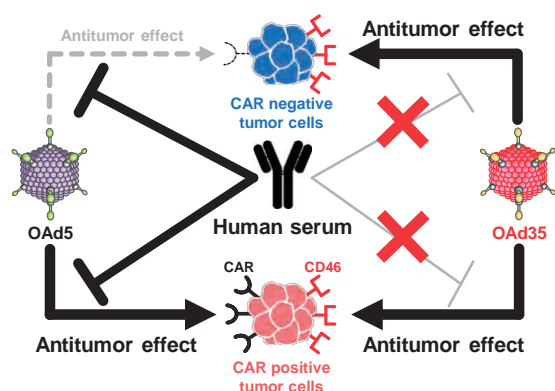
Project Outline

[Abstract]

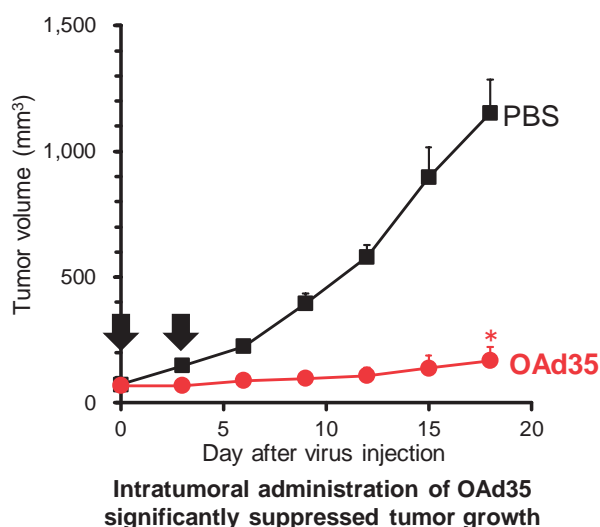
Oncolytic viruses, which can specifically replicate in and kill tumor cells without apparent toxicity to normal cells, are attracting much attention as a novel cancer therapeutic agent. Among various types of oncolytic viruses, the oncolytic adenoviruses (OAd5) are one of the most promising. Almost all OAd5s are composed of human adenovirus (Ad) serotype 5 (Ad5), which belongs to species C. However, the OAd5s composed of Ad5 (OAd5) have two major drawbacks. OAd5 recognizes coxsackievirus-adenovirus receptor (CAR) as an infection receptor. CAR expression is often reduced on malignant tumor cells, leading to inefficient infection with OAd5. In addition, more than 80% of adults have neutralizing antibodies against Ad5 due to natural infection with Ad5 during childhood. In order to overcome these drawbacks, we developed a novel OAd fully composed of human Ad serotype 35 (Ad35) (OAd35), which belongs to species B2. Ad35 recognizes human CD46 as an infection receptor. CD46, which is a complement regulatory protein, is ubiquitously expressed on all human cells except erythrocytes. Moreover, CD46 is often upregulated on malignant tumor cells. In addition, 20% or fewer adults have neutralizing antibodies against Ad35. OAd35 efficiently killed not only CAR-positive but also CAR-negative tumor cells. Anti-Ad5 serum did not inhibit the OAd35-mediated tumor cell killing. Intratumoral administration of OAd35 resulted in significant growth suppression of the subcutaneous CAR-positive and CAR-negative tumors.

[Significance of the research and Future perspective]

OAd35 becomes a promising alternative oncolytic virus, especially for tumors resistant to a conventional oncolytic Ad.



Characteristics of OAd35



Target disease. : Cancer

Patent information : Patent No. JP7508109、 Application No. JP2023-138116、 PCT/JP2024/28319

Reference papers : Mol. Ther. Oncolytics. 2021, 20, 399-409. doi: 10.1016/j.omto.2021.01.015

bioRxiv, 2023. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.12.09.519732>.

Subject for development : Preclinical studies in clinically relevant models (currently in progress)

Details of desired corporate collaboration : General research support for clinical application

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。

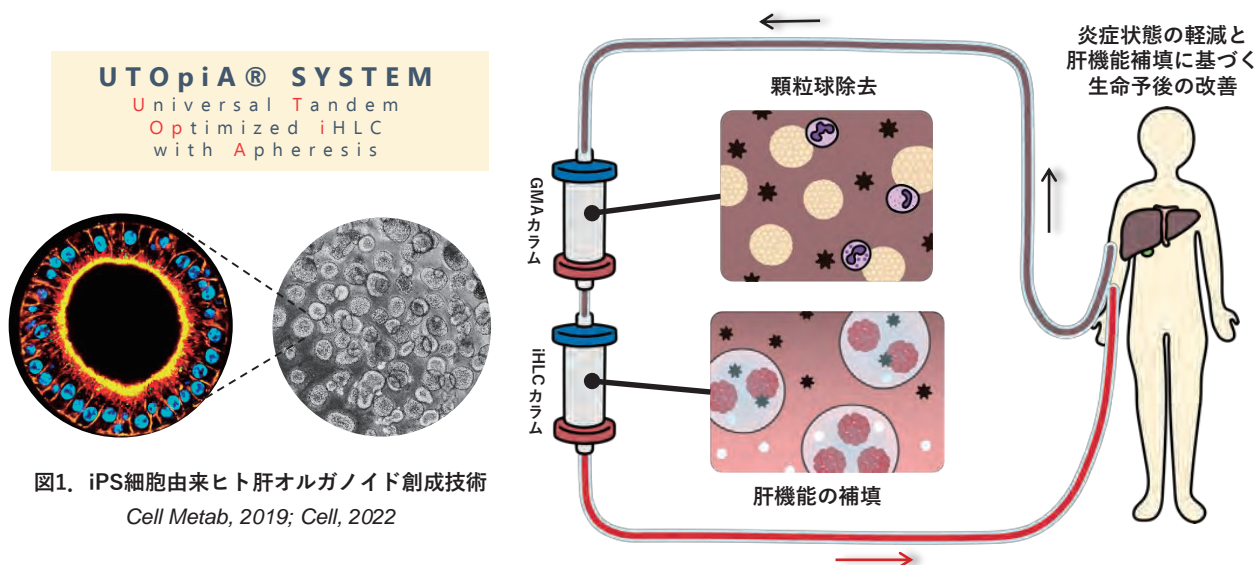


図1. iPS細胞由来ヒト肝オルガノイド創成技術
Cell Metab, 2019; Cell, 2022

【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

Development of Liver Assist Device Using Hypoimmunogenic Hepatocyte System

Principal Investigator

Graduate School of Medicine, The University of Osaka

Professor Takanori TAKEBE

Project Outline

Acute-on-chronic Liver Failure (ACLF) is a disease in which a patient with cirrhosis or other chronic liver failure develops due to some trigger such as infection, gastrointestinal hemorrhage, or heavy alcohol consumption, leading to a precipitous state of liver dysfunction within 28 days. ACLF is characterized by systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ failure and is a critical disease with a mortality rate of over 80% for ACLF Grade 3, the most severe form. However, there exists no effective treatment other than liver transplantation at present, and many patients' lives cannot be saved.

In this project, we are developing an extracorporeal circulatory system (UTOpiaSystem) for liver function assistance by incorporating liver organoids (iHLC: induced Hepatocyte-Like Cells) derived from Low immunogenic induced pluripotent stem cells (iPSCs) into the system for such serious liver diseases, based on the liver organoid technology obtained in our previous research (Figure 1). The UTOpiASystem is a unique extracorporeal circulation system that consists of a granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GMA) column, which traps neutrophils and inflammatory cytokines released in excess due to inflammation, and an iHLC column, which is capable of supplementing proteins secreted by the liver and removing toxins such as ammonia and bilirubin. Successful development of this product would provide a new treatment option other than liver transplantation for patients with severe liver failure.

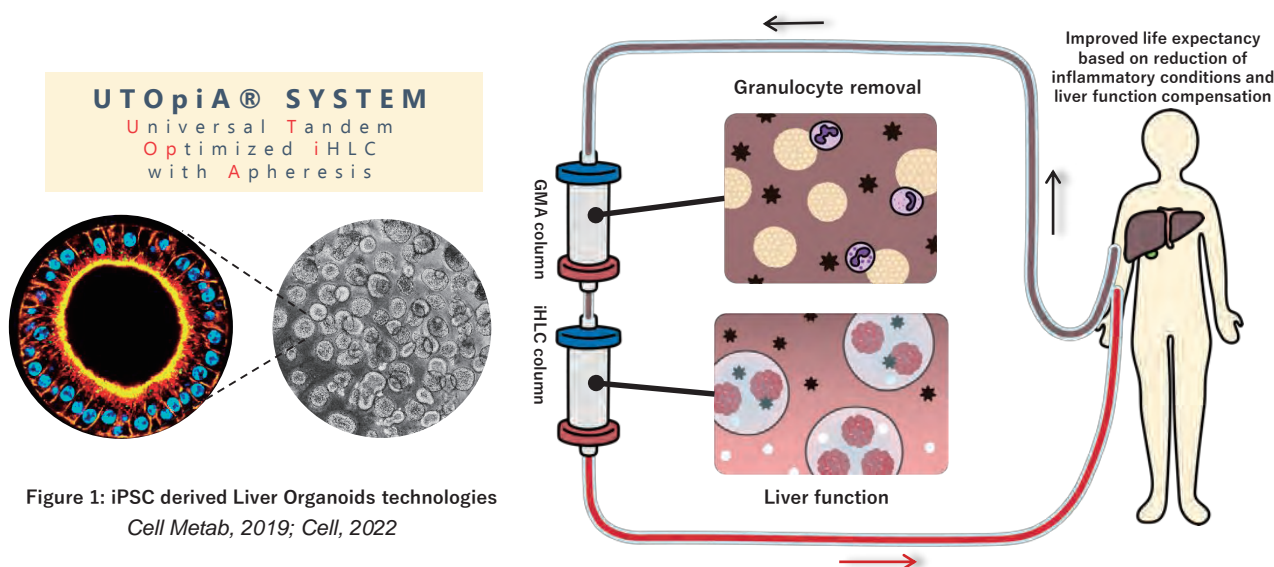


Figure 1: iPSC derived Liver Organoids technologies
Cell Metab, 2019; Cell, 2022

[Results of research to date and future plans for development]

When ACLF model rats were treated with UTOpiA for 2 hours, a significant improvement in survival rate was observed compared to the group that was not treated with UTOpiA or the group that was treated with each column alone. We are currently working to scale up the manufacturing process of liver organoids for clinical application and to establish a technology to produce columns of a size that can be used for patients. After establishing the manufacturing method and conducting non-clinical safety studies, we aim to begin clinical studies to confirm safety and tolerability within two to three years.

Target disease: ACLF, Acute Liver Failure, Post Hepatectomy Liver Failure, Severe Alcoholic Hepatitis

Patent information: PCT filed

Technology features: Non-clinical POC obtained using ACLF model rats

Markets and challenges in development: Large market expected due to the global increase in liver failure patients. Scale-up of manufacturing is the challenge.

Desired corporate collaboration: Joint research with Yokohama City University Venture KanzoBiomedicines, Inc.

母体免疫活性化の影響を診断する方法の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学

教授 島田 昌一

プロジェクト概要

妊娠中の母体が感染症に罹患したり、強い精神的なストレスを受けると、図のように生まれる子の自閉スペクトラム症の罹患率が上昇したり、成人した後も統合失調症、うつ病、依存症などの精神疾患の罹患率が上昇することが知られている。これらの原因として、妊娠中の母体での強い免疫活性化が子の脳にも波及し、小児期から成人期までの神経回路やシナプスの発達に影響を与えると考えられている。母体免疫活性化が一因となる発達障害や精神疾患に対して早期介入による様々な治療法が提唱されている。しかし、母体免疫活性化の影響をどの程度子供が受けているかを的確に診断する方法が見つかっていない。我々は動物実験でマウス血清の微量成分を測定し多変量解析の技術を駆使して、母体免疫活性化の影響を受けた仔マウスを高い診断率で区別することができる新しい方法を開発した。また、ヒトの自閉スペクトラム症の

血漿検体を用いた解析でも有望な結果を得た。

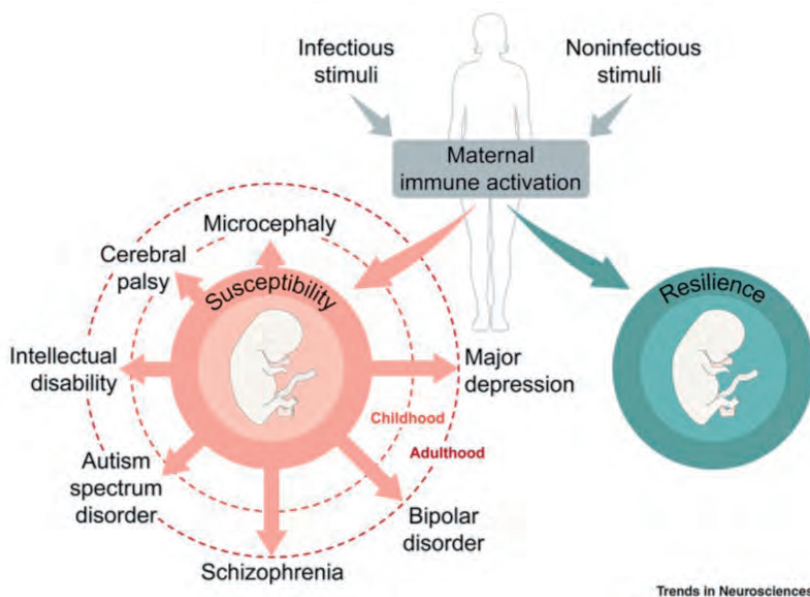
対象疾患：自閉スペクトラム症、薬物依存症

特許情報：出願日：2020年4月10日、特願2020-070882
「発達障害、依存症、及び精神疾患を検査する方法」

出願人：大阪大学

技術の特徴：

- ・自閉スペクトラム症の乳児期における早期診断への応用の可能性
- ・診断の客観的指標（数値データ）となりうる可能性
- ・自閉スペクトラム症のサブタイプの分類や診断への可能性



Meyer U, Trends in Neurosci 42:793-, 2019 より引用

Development of a New Method for Detection of Effects Induced by Maternal Immune Activation

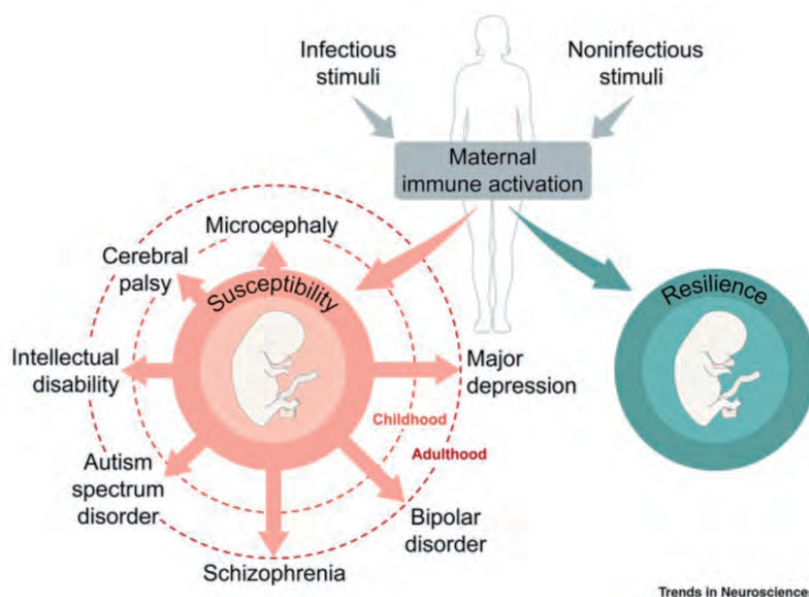
Principal Investigator

Department of Neuroscience and Cell Biology,
Graduate School of Medicine, The University of Osaka

Professor Shoichi SHIMADA

Project Outline

Maternal immune activation (MIA) triggered by maternal infection or maternal strong mental stress is implicated in a risk factor for autism spectrum disorder, depression and schizophrenia as shown in the figure. It is also known that MIA is associated with susceptibility for drug addiction. As a cause of these, it is considered that strong immune activation in the mother during pregnancy spreads to the brain of the offspring and affects the development of neural circuits and synaptogenesis from childhood to adulthood. Various treatments by early intervention have been proposed for developmental disorders and psychiatric disorders. However, no method has been found to accurately diagnose how much a child is affected by MIA. We have developed a new method that can distinguish the mouse pups affected by MIA with a high diagnostic rate by measuring trace components of mouse serum in animal experiments and making full use of the technique of multivariate analysis. In addition, we have obtained promising results in analysis using plasma samples of human autism spectrum disorders.



Target Diseases: Autism spectrum disorder, drug addiction

Patent information: Application

Date: April 10, 2020, Japanese Patent Application 2020-070882

"Methods for diagnosing developmental disorders, addictions, and mental disorders"

Applicant: Osaka University

Technical features:

- Application to early diagnosis of autism spectrum disorder
- Objective indicators of autism spectrum disorder diagnosis
- Potential for classification and diagnosis of autism spectrum disorder subtypes

Cited from Meyer U, Trends in Neurosci 42:793-, 2019

生体内ポリアミンの迅速・「その場」定量法

プロジェクト
責任者

京都府立大学 生命環境科学研究科

教授 椿 一典

プロジェクト概要

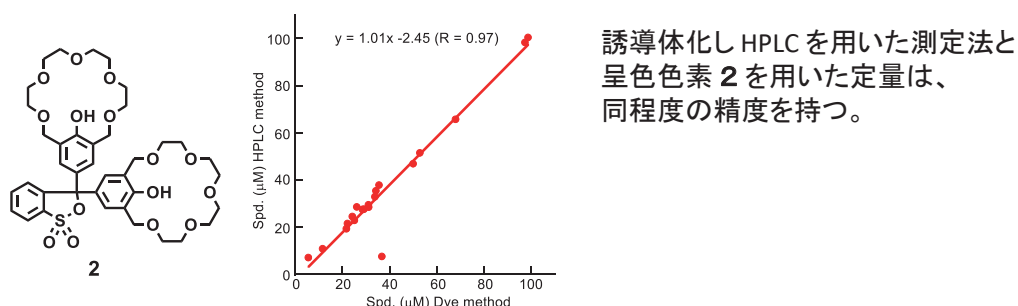
生体内ポリアミン類はタンパク合成、核酸合成に影響を与えるなど、多様な生理作用を持つ物質である。主たる生体内ポリアミンとして、プトレシン、カダベリン、スペルミジン、スペルミンの四種類が知られている。すでに尿中代謝物であるジアセチルスペルミジン、ジアセチルスペルミンをがんのバイオマーカーとした測定キットが実用化されている。また近年、スペルミジン・スペルミンの濃度および、それらの濃度比がパーキンソン病の早期診断のバイオマーカーとして機能することが報告された。

我々は生体内ポリアミンのうち、スペルミジン・スペルミンを標的とし、混合しただけで、色調が変化し簡便にそれらの濃度を検出可能な試薬の開発を行っている(図1、図2)。

図1: 呈色色素1を用いた、生体内アミンの呈色応答



図2: 呈色色素2を用いた、大腸菌のスペルミジンの定量



現在、スペルミジンとスペルミンを個別に定量可能な呈色試薬の開発と、蛍光応答性の試薬の開発を行っている。

- ・対象疾患: がん、パーキンソン病
- ・特許情報: 特願2021-021230、特願2022-19663
- ・技術の特徴: ○診断薬、呈色試薬、蛍光試薬、○「その場性」、迅速性、○簡便定量

Rapid and “in-situ” determination method of polyamines

Principal Investigator

Kyoto Prefectural University,
Graduate School of Life and Environmental Sciences

Professor Kazunori TSUBAKI

Project Outline

Natural polyamines have a variety of physiological effects, such as affecting protein synthesis and nucleic acid synthesis. Four major types of polyamines are known; putrescine, cadaverine, spermidine, and spermine. The urinary metabolites, diacetylspermidine and diacetylspermine, have been used as biomarkers for cancer. Recently, it has been reported that the concentration of spermidine and spermine and their concentration ratio can function as biomarkers for the early diagnosis of Parkinson's disease.

We are developing reagents that targets spermidine and spermine among the polyamines, and simply detects their concentration by mixing them and changing the color (Figure 1, Figure 2).

Figure 1: Colorimetric response of amines in vivo using the functional dye 1.

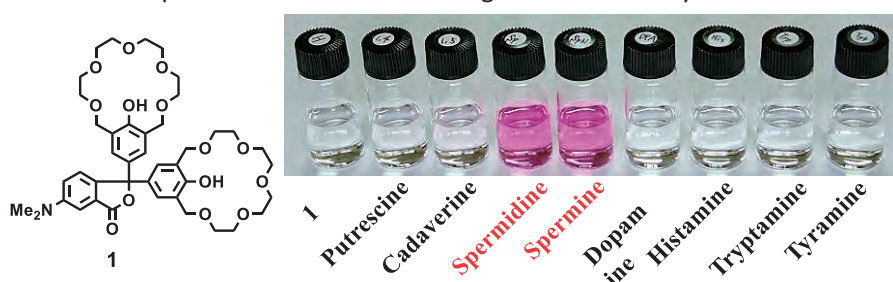
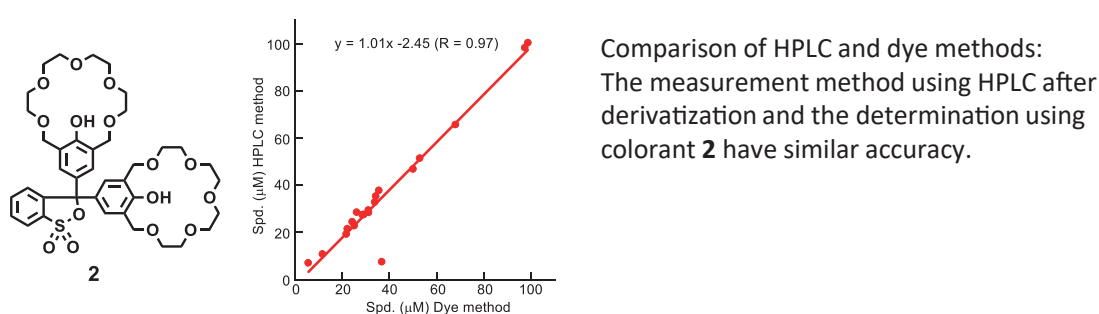


Figure 2: Determination of spermidine in E. coli using the functional dye 2.



At present, we are developing functional dyes that can separately quantifying spermidine and spermine, as well as fluorescent responsive reagents for spermidine and spermine.

Target diseases: Cancer, Parkinson's disease

Patent information: JP 2021-021230, : JP 2022-19663

Features of the technology: • diagnostic reagents • color reagents • "in situ", rapid and simple determination.

病的ペリオスチン測定装置の開発

プロジェクト
責任者

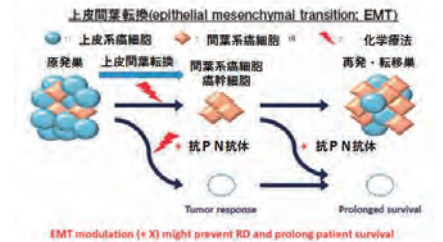
大阪大学大学院医学系研究科 先端分子治療学

特任教授 谷山 義明

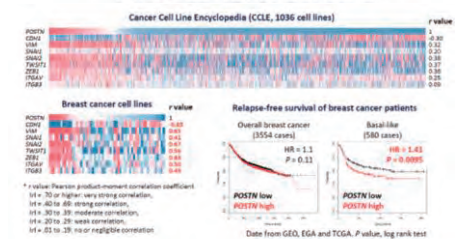
プロジェクト概要

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している。

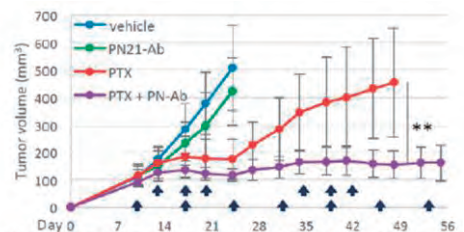
さらに乳癌以外の悪性腫瘍に加えて、ステロイド抵抗性アトピー性皮膚炎、ステロイド抵抗性喘息、糖尿病性網膜症、肺線維症など様々な慢性炎症性疾患に病的ペリオスチンは分泌されており診断薬としての可能性を秘めている。



化学療法抵抗性（早期再発）獲得メカニズム

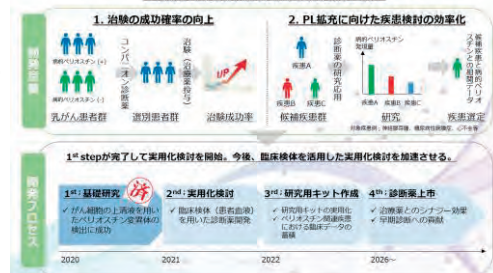


抗がん剤治療後に残存する治療抵抗性乳がん（間葉系転換した癌）ではペリオスチンの発現が亢進しており、予後と逆相関する。



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。

“コンパニオン診断薬を開発することにより、治療成功率の向上と、PI発現に向けた疾患検出の効率化が期待できる。”



対象疾患：慢性炎症性疾患

特許情報：国内出願済み

技術の特徴：病的ペリオスチンのみを測定する

市場性、開発における課題：様々な臨床での疾患で測定する必要がある。

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。

Development of pathological periostin measurement device

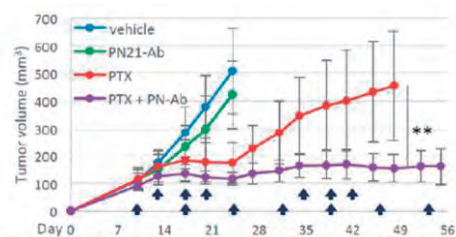
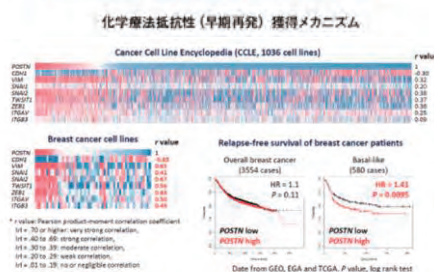
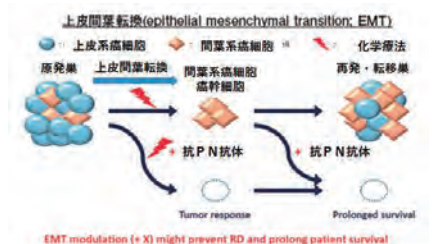
Principal Investigator

Department of Advanced Molecular Therapy,
Graduate School of Medicine, The University of Osaka

Professor Yoshiaki TANIYAMA

Project Outline

Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) is currently considered to be a major mechanism responsible for chemoresistance. It is thought that mesenchymal cancer cells that are resistant to anticancer drugs later undergo mesenchymal-epithelial transition and become stagnant (figure on the right). Next, in order to search for specific targets, we conducted a joint research with UCSD in US, using tissue samples from more than 1,000 cases of malignant tumors to comprehensively identify the gene of eight mesenchymal markers that have the strongest correlation. As a result, we discovered the periostin gene. In particular, in breast cancer, there was a clearer relationship between periostin gene expression and EMT. Furthermore, it was found that there is a strong correlation with the prognosis of basal type (mainly TNBC). The periostin gene has a splicing variant in which an exon is dropped, so when we investigated which exon's expression was strongly altered in a chemotherapy-resistant model, we found that it was periostin exon 21 (see figure on the right). Therefore, we administered a pathological periostin-neutralizing antibody that uses exon 21 as an antigen to a chemotherapy-resistant model of TNBC, and confirmed that it significantly suppressed recurrence. (Patent already obtained) Furthermore, we have developed a diagnostic agent to measure blood pathological periostin (patent applied for), and plan to study its potential as a companion diagnostic agent. Furthermore, in addition to malignant tumors other than breast cancer, pathological periostin is secreted for various chronic inflammatory diseases such as steroid-resistant atopic dermatitis, steroid-resistant asthma, diabetic retinopathy, and pulmonary fibrosis, and has the potential as a diagnostic agent.



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。

“コンパニオン診断薬を開発することにより、治療成功率の向上と、PL拡充に向けた疾患検出の効率化が期待できる。”



Target disease: Chronic inflammatory disease

Patent Information: Domestic Application

Features of the technique: Measure only pathological periostin

Marketability, development challenges: It needs to be measured in a variety of clinical diseases.

Desired corporate collaboration: We are looking for a corporate collaboration to license out

IgGの糖鎖解析による慢性炎症性疾患診断法の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 生体病態情報科学

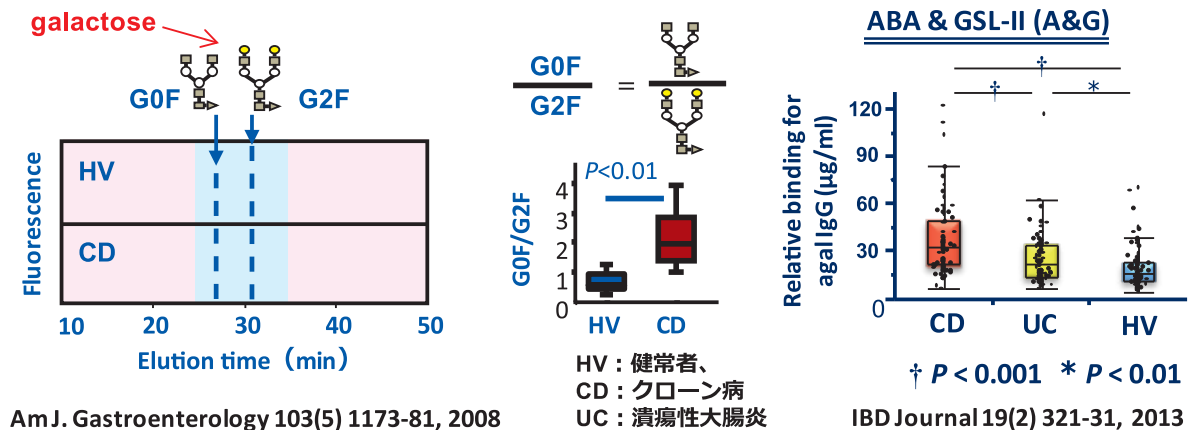
教授 三善 英知

プロジェクト概要

概要：近年IgGのもつ糖鎖機能が大変注目されている。これまで、私達は、HPLCを用いたIgGの糖鎖解析によって、炎症性腸疾患（IBD）を鑑別する方法を発見した。さらに、ABAとGSL-IIというレクチンがクローン病患者由来のIgGと親和性の高いことを見だし、IBDの鑑別診断に対する有用性を証明した。本プロジェクトでは、IBDを含む慢性炎症の診断およびその活動性評価に対するIgG糖鎖キットの有用性を検証する。

HPLCでIgGの糖鎖を解析したところ、クローン病患者においてガラクトース欠損IgGが増加していた

ABAとGSL-IIを使ったDual lectin ELISAを確立した



対象疾患：炎症性腸疾患(IBD) を含む慢性炎症疾患

特許情報：IBDの鑑別診断で国内／国際特許成立 (LSIPファンド) 特願2006-140457, PCT/JP2007/060257；レクチンを用いた慢性炎症の評価で国内特許出願特願 2010-119099

技術の特徴：慢性炎症の活動性を示すガラクトース欠損IgGを定量できるキットを開発し、その有用性を検討する。

市場性：日本における炎症性腸疾患患者は、年々増加し、現在12万人を超える。欧米におけるその患者数は、約10倍は存在すると言われ、具体的な診断キットができれば200～300億円の市場規模が見込まれる。

開発における課題：HPLCを使えば、そのまま有用な診断マーカーになるが、時間がかかることや、多検体処理が難しい。またレクチン-抗体ELISAの場合も血清からIgGを精製するステップが煩雑である。そこで、自動IgG精製レクチン-抗体ELISA法の開発と、ガラクトース欠損IgGに対する特殊抗体の作成を行う。

Development of a diagnostic method for patients with chronic inflammatory disease using analysis of sugar chains of IgGs

Principal Investigator

Department of Biopathological Information Science,
Graduate School of Medicine, The University of Osaka

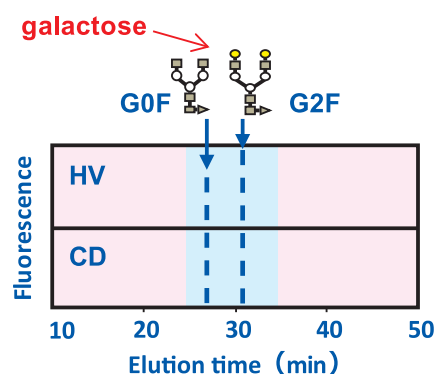
Professor Eiji MIYOSHI

Project Outline

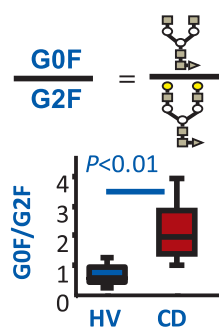
Summary: The function of sugar chains of IgGs has received a lot of attention recently. So far, we have discovered a method that can distinguish inflammatory bowel disease (IBD) by analyzing sugar chains of IgGs using HPLC. Furthermore, we have found that the lectins called ABA and GSL-II have a high affinity with IgGs derived from patients with Crohn's disease and have proved their usefulness against a differential diagnosis of IBD. In this project, we will verify usefulness of the IgG sugar chain kit against diagnosis of chronic inflammation including IBD and we will evaluate the activity.

As a result of analysis of sugar chains of IgGs by HPLC, the number of galactose-deficient IgGs has increased in patients with Crohn's disease.

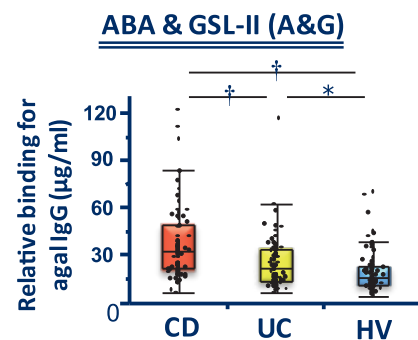
Dual lectin ELISA has been established using ABA and GSL-II.



Am J. Gastroenterology 103(5) 1173-81, 2008



HV: Healthy subject
CD: Crohn's disease
UC: Ulcerative colitis



IBD Journal 19(2) 321-31, 2013

Condition: Chronic inflammatory disease including inflammatory bowel disease (IBD)

Patent information: National/international patents on differential diagnosis of IBD were established (LSIP fund), Patent application 2006-140457, PCTJP2007/060257; National Patent Applications for evaluation of chronic inflammation using lectins 2010-119099

Features of the technology: Develop a kit that can assay galactose-deficient IgGs which show chronic inflammation activity, and evaluate the usefulness.

Marketability: The number of patients with inflammatory bowel disease in Japan has been increasing year by year and is currently over 120,000. The number of patients in Europe and America is estimated to reach 10-fold of this, so that if a concrete kit is developed, the market size would be 20 to 30 billion yen.

Issues on the development: Using HPLC will be a diagnostic marker itself; however, it takes time and multi-sample treatment is difficult. Using lectin-antibody ELISA is also troublesome for the IgG purification step from serum. Thus, we will develop an automatic IgG purified lectine-antibody ELISA and prepare a special antibody against galactose-deficient IgG.

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。

Prognosis biomarkers that can discriminate early-stage pancreatic cancer patients with worse prognosis prior to surgery

Principal Investigator

Department of Gastroenterology and Hepatology,
Kochi Medical School, Kochi University

Associate Professor Keisuke TANIUCHI

Project Outline

(Abstract)

- Pancreatic cancer is one of the most aggressive tumors, and the prognosis is poor, with 1- and 5-year survival rates of only 20% and 6%, respectively.
- The UICC TNM staging system for pancreatic cancer is a useful predictor of postoperative prognosis.
- More reliable prognostic predictors that can discriminate pancreatic cancer patients into two prognosis groups (longer disease-free survival and/or better pancreatic cancer-related survival vs. shorter disease-free survival and/or poor pancreatic cancer-related survival) are necessary for clinical decision-making.
- The combination of Protein-A with Protein-B accurately predicted the postoperative outcomes of pancreatic cancer patients, and they were superior compared to the TNM staging system (Figure described below).
- There are no reliable biomarkers to gauge the response to neoadjuvant therapy prior to the initiation of the therapy. A retrospective clinical study (UMIN000032835) showed that overexpression of Protein-A and Protein-B in 25 preoperative biopsy pancreatic cancer tissue samples was correlated with postoperative survival (P=0.04).

(On going)

- Antibodies against Protein-A and Protein-B have been generated in July 2021.
- We are trying to commercialize an immunohistochemical staining kit.
- We are trying to develop an artificial intelligence system that can automatically evaluate the immunostaining scores of Protein-A and Protein-B.
- A prospective clinical study (UMIN000034022) has been conducted to determine if immunohistochemical scores of Protein-A and Protein-B can be used as reliable biomarker of the response to neoadjuvant therapies prior to their initiation.

Multivariate analysis using the Cox proportional hazards regression model

| | HR (95% CI) | P |
|--|------------------|---------|
| UICC Stage | | |
| 0, IA, IB | 0.25 (0.09-0.70) | 0.009 |
| IIA, IIB | Reference | |
| III, IV | 3.05 (1.25-7.42) | 0.014 |
| ARHGEF4 expression | 2.52 (1.28-5.00) | 0.007 |
| ARHGEF4 expression and intrapancreatic nerve invasion | 2.97 (1.36-6.49) | 0.006 |
| ARHGEF4 and ITGB1 expression | 0.22 (0.08-0.59) | 0.003 |
| Protein-A and Protein-B expression | 6.27 (2.58-15.2) | < 0.001 |
| Protein-A and Protein-C expression | 3.93 (1.74-8.91) | 0.001 |

口腔癌頸部リンパ節転移の自動迅速診断法の開発

プロジェクト
責任者

愛媛大学大学院医学系研究科 口腔顎顔面外科学講座

准教授 中城 公一

プロジェクト概要

頸部リンパ節転移の正確な診断は、口腔癌の治療方針を決定する上で極めて重要である。現在の病理組織診断では転移を見逃す可能性があるため、将来的にはリンパ節全てを検体とした分子診断(OSNA法)を行うべきである。



| | CK19 | ANXA8 | CK19 + ANXA8 |
|---------------------|----------------|----------------|--------------------|
| 転移陽性リンパ節 (n=58) | 50/58 86.2% | 51/58 87.9% | 58/58 100% |
| 転移陰性リンパ節 (n=253) | 0/253 0% | 7/253 2.8% | 7/253 2.8% |

OSNA法の既存マーカーである Cytokeratin 19 (CK19) と新規マーカー候補である Annexin A8 (ANXA8) を併用することにより、全てのリンパ節転移を検出することができた。

Oka R, Nakashiro K, et al. Oncotarget 7:4882-9,2016



OSNA: One-Step Nucleic acid Amplification

口腔癌頸部リンパ節転移診断の展望

口腔癌の頸部リンパ節転移を正確に診断するためにシスメックス社のがんリンパ節転移診断システム (OSNA法) 遺伝子増幅検出装置RD-200の活用を目指す。

Development of automatic rapid diagnosis for cervical lymph node metastasis of oral cancer

Principal Investigator

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
Graduate School of Medicine, Ehime University

Associate Professor Koh-ichi NAKASHIRO

Project Outline

Accurate diagnosis of cervical lymph node metastasis is extremely important in determining the treatment plan of oral cancer. The current histopathological diagnosis may not detect micrometastases. Thus, molecular diagnosis (OSNA) using whole lymph nodes should be performed in the future.



| | CK19 | ANXA8 | CK19 + ANXA8 |
|--|----------------|----------------|--------------------|
| Histopathologically positive lymph nodes (n=58) | 50/58 86.2% | 51/58 87.9% | 58/58 100% |
| Histopathologically negative lymph nodes (n=253) | 0/253 0% | 7/253 2.8% | 7/253 2.8% |

Combination of Cytokeratin 19 (CK19) for OSNA and Annexin A8 (ANXA8), which is a novel marker candidate, could detect all lymph node metastases.

Oka R, Nakashiro K, et al. Oncotarget 7:4882-9,2016



To accurately diagnose cervical lymph node metastasis of oral cancer, we aim to apply cancer lymph node metastasis diagnostic system (OSNA), RD-200 (Sysmex).



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

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

Department of Medical Innovation

The University of Osaka Hospital

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

Phone : +81-6-6210-8289 FAX : +81-6-6210-8301

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

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