

北海道大学支援シーズ紹介：B86

川堀真人・七戸秀夫・寶金清博・藤村幹 (北海道大学 脳神経外科)



脳梗塞・脳出血慢性期に対する自家骨髄由来間葉系幹細胞の臨床研究 (RAINBOW2・RAINBOW-Hx研究)

アンメットメディカルニーズ：脳出血

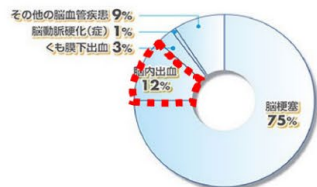
2018/1~2021/1
441件の相談 (131件は脳出血)



お問い合わせ内容：

- ・主人が脳出血で倒れ片麻痺になりました。再生医療で治せるのでしょうか。
- ・友人が脳出血との診断を受けました。半身に麻痺が残り、現在リハビリをしております。
- ・脳出血を発症し1カ月入院、その後リハビリ継続中。後遺症は半身麻痺です。このような状況ですが改善の期待は持てるのでしょうか？

脳血管疾患のタイプ別患者構成



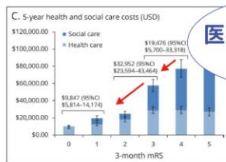
	新規患者	要介護3-5
脳梗塞	14万人	39万人
脳出血	5万人	9万人

脳出血の医療・社会資源：8000億円
(医療費2200億円、介護費3000億円、社会損失2800億円)

脳出血慢性期に
有効な治療法は無い

唯一の治療：
ロボットHALによる歩行介助

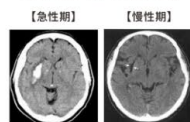
麻痺の程度がmRSで1点改善すると
年間200~350万円のコスト削減



医療費適正化に
繋がる

脳出血慢性期に有効な治療法の模索

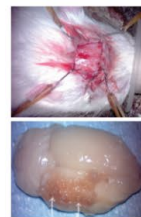
細胞移植の問題点



急性期の出血(白)は吸収され
空洞(右矢印)になる
同部位が治療ターゲットだが
血流が不十分

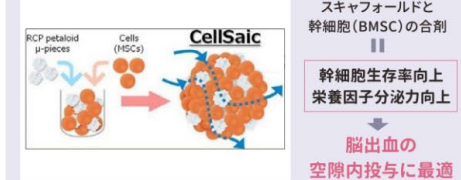
幹細胞の生存率↓
機能回復効果↓

スキャフォールドの利用



幹細胞と
スキャフォールドスポンジの
シート製品を脳梗塞で検証

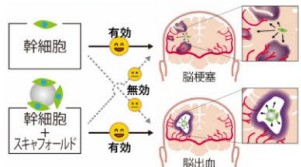
解決策



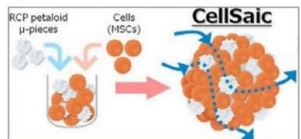
スキャフォールドと
幹細胞(BMSC)の合剤
||
幹細胞生存率向上
栄養因子分泌力向上
↓
脳出血の
空洞内投与に最適

脳出血慢性期に対する医師主導治験

脳梗塞=幹細胞
脳出血=幹細胞&スキャフォールド



幹細胞とスキャフォールドによる
合剤(セルザイク)の利点



1. 幹細胞の安定化(足場材接着)
2. 栄養・酸素の到達性向上

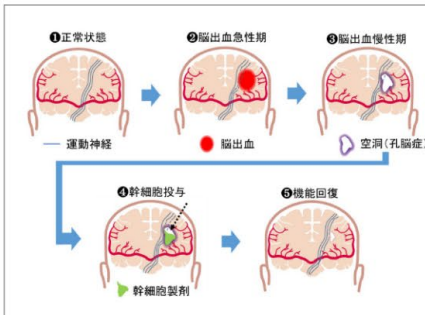
生存率・機能向上

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

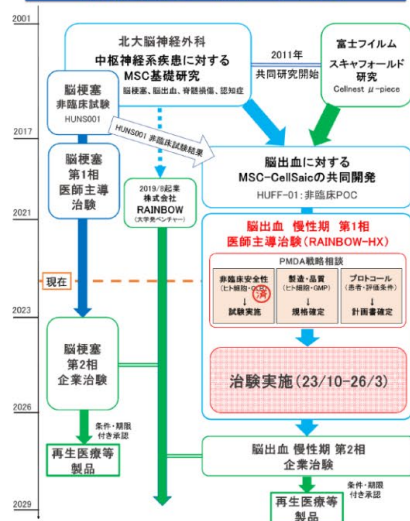
公費情報 令和3年度「再生医療実用化研究事業」(二次公募)の採択課題について

脳出血慢性期患者に対する自家骨髄由来幹細胞とスキャフォールドからなる再生医療製品を用いた研究開発 (RAINBOW-Hx) 北海道大学 教授 藤村 幹

時期 2023年10月~
対象 脳出血(被殻・床下で麻痺を有する)慢性期患者
治療法 出血腔内への幹細胞・足場材合剤の投与
現在 IRB/治験届提出(10月予定)



開発スケジュール(ロードマップ)



HELIOS

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
Hokkaido University Hospital Institute of Health Science Innovation for Medical Care

<https://helios.huhp.hokudai.ac.jp/>



北海道大学支援シーズ紹介：B90
 斯波 真理子 (大阪医科薬科大学 特務教授)

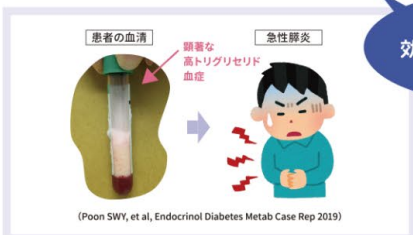


原発性高カイロミクロン血症を対象とした アンチセンス医薬の開発

本研究の対象疾患

原発性高カイロミクロン血症 (指定難病262)

- 患者数** 国内**300**人以上 グローバル 約17,500人 (50~100万人に1人の割合)
- 症状** 顕著な高トリグリセリド血症
- 合併症** 急性膵炎を繰り返し、死に至るケースも
- 対処** 脂肪制限食



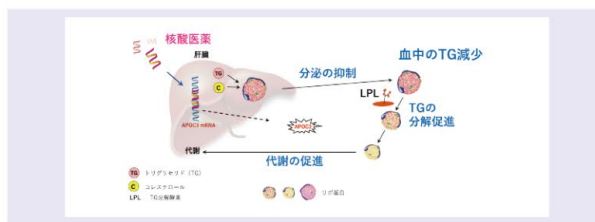
安全かつ効果的な治療法はない

治療戦略

アポC3 (Apolipoprotein C-III)

- トリグリセリド (TG) のクリアランス (産生・代謝) の**鍵分子**
- APOC3のloss-of-functionは血中TG値が低く心血管疾患リスクも低い(ヒト)^{1,2)}

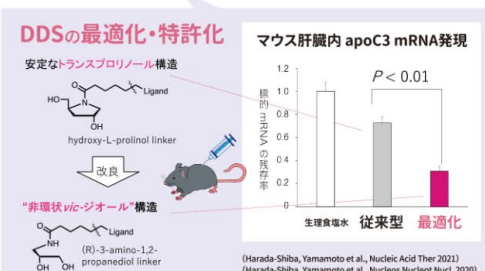
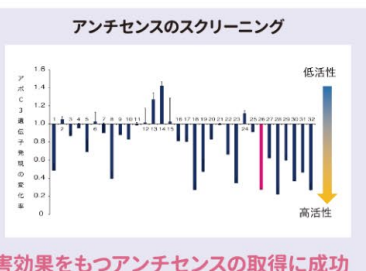
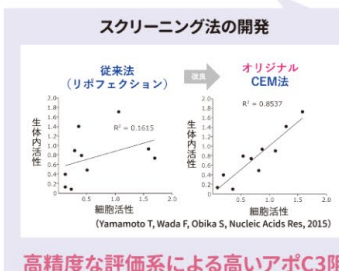
肝臓中アポC3 mRNAを核酸医薬によって分解することで血中TG値が下がる³⁾



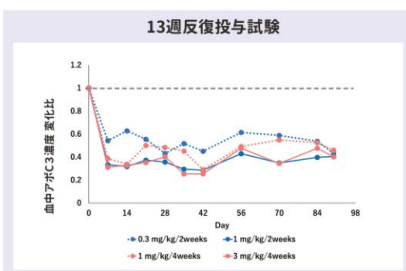
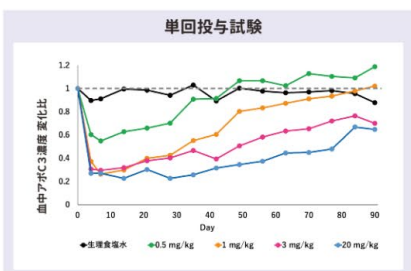
治療目的 血中のトリグリセリド値を下げ、重大な合併症である急性膵炎を予防すること

1) Frikke-Schmidt B, Nordestgaard B G & Tybjaerg-Hansen A, N Engl J Med. 2014; 371, 32-41, 20141)
 2) Log, HdI Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart Lung Blood, Institute, et al. N Engl J Med. 2014; 371, 22-31.
 3) Yamamoto T, Wada F, Harada-Shiba M, et al. Eur J Pharmacol. 2014; 723, 353-359 (Our Publication)

開発経緯と技術



橋渡し研究・シーズBの成果 — 用法・用量の検討のための薬理試験 —



用量依存性の確認
投与間隔のシュミレーションも完了

安全性に関連する検査に異常なし



北海道大学支援シーズ紹介：B103

酒井 宏水 (奈良県立医科大学 医学部 化学教室)・東 寛 (旭川医科大学 小児科学教室)



備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の実用化を目指す研究

献血と輸血

採血人数
5,037,920人 (2020年)

赤血球製剤 供給本数
2単位 (400mL 献血) ...3,122,528本
1単位 (200mL 献血) ...117,623本



「献血」は、怪我や病気の治療で「輸血」を必要とする方々の健康を取り戻すために役にたられ、健康の増進に資する。しかし、課題もある

- 感染の可能性 (エイズ、肝炎、新興ウイルス)
- 血液型の問題 (同一血液型の不足)
- 保存期間 3週間 → 4週間に延長 (緊急時の大量供給に不安)
- 離島・へき地医療、産科危機的出血、救急医療など、輸血が間に合わない場合がある。
- 少子高齢化やCOVID-19感染拡大など、社会情勢の変動による献血者数の減少。

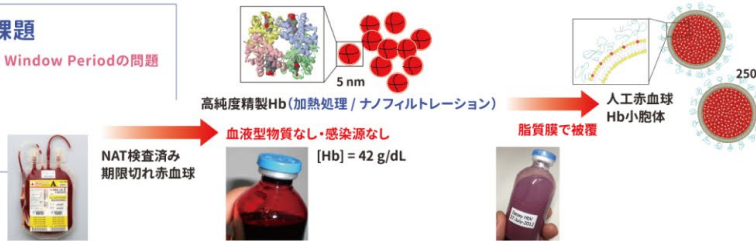
人工血液が完成すれば、現行の献血-輸血システムを「補完」できる?

1. 血液型抗原を含まない
2. 感染源を含まない
3. 長期間備蓄が可能

ヘモグロビン ベシクル：ナマモノから物質への変換

献血-輸血システムの課題

- 感染の可能性 (HIV, HCV..) ⇒ Window Periodの問題
- 血液型不一致
- 保存期間が僅か3週間
- 非常時の供給に不安
- 少子高齢化の影響



人工赤血球の利点

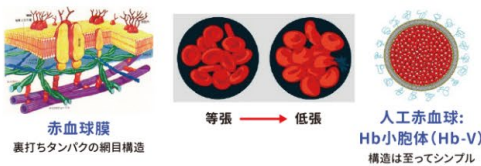
1. 血液型なし
2. 感染源なし
3. 室温で2年間保存
4. 血液適合性
5. 高い酸素運搬機能
6. 蓄積性なし
7. 小粒子径

● 分子集合化学、高分子化学を基盤に本製剤を開発してきた。Protein Expr. Purif 1993; Biotechnol Progr 1996; J Biochem 2002; Langmuir 2007; Bioconjugate Chem 1997, 2000, 2004, 2009; J Pharm Sci 2004; Biomaterials 2004; J Biol Chem 2008; J Phys Chem B 2009; Biomacromolecules 2009; Langmuir 2017; ACS Biomaterials Sci.&Eng. 2021

● 本製剤は輸血の問題点を解決でき、輸血治療を補完する技術となる。また、輸血では対応の出来ない疾患や、外科的治療、Unmet Medical Needs にも薬学治療薬として応用ができる。

● 特許 配位子置換型輸液製剤 (特許第5,020,525号), 安定保存可能な酸素輸液剤 (第253119号); Pharmaceutical composition containing artificial oxygen carrier (US 7,417,118, EU 1,466,649); 小胞体の製造法 (特許第6,061,343号, EP2695607B1, CN2149942); Hbのメト化抑制機能を有する人工赤血球 (PCT/JP2017/008187), ほか。

どのくらい安定?



刺激	実験条件	溶血度 (%) Mean ± SE, n=3	
		Hb-V	赤血球
低張溶血	Dilution 5 times With pure water	0.4 ± 0.0	94.0 ± 0.7
凍結融解	Freezing by Liquid N ₂ → 25°C thawing	20.4 ± 1.2	77.6 ± 1.2
酵素による分解 Phospholipase A ₂	From Naja mossaibica mossaibica (37°C, 2 hrs)	0.1 ± 0.0	17.7 ± 0.7
剪断応力 Shear-stress	Cone-plate rheometer, (1500 s ⁻¹ , 25°C, 2 hrs)	0.6 ± 0.8	4.8 ± 0.3
保存期間		室温で2年間	冷蔵で3週間

(Sakai et al., Bioconjugate Chem. 11, 425-32 (2000) J. Biomed. Mater. Res. A90, 1107-19 (2009) Kure & Sakai, ACS Biomaterials Sci.&Eng. 7(6), 2835-44 (2021))

人工赤血球 Phase 1臨床試験(First-in-human)

治験題目 輸血代替として用いるヘモグロビンベシクル製剤NMU-HbVの健康成人男性を対象とした第1相安全性試験

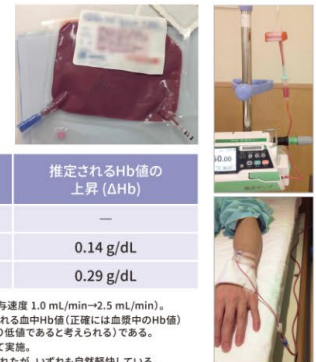
治験実施計画書番号 HbV-101 (JRCT2011200004)

治験目的 健康成人男性を対象として投与し安全性を評価する、併せて体内動態の測定を行う。

対象年齢 20歳以上・50歳以下

実施施設 北海道大学病院 臨床研究開発センター Phase 1ユニット **責任医師** 天野 虎次

治験事務局 旭川医科大学 臨床研究支援センター、検査/解析委託先: 化合物安全性研究所



コホート #	投与量	体重あたりの投与量 (体重50kg)	被験者数	循環血液量に対する比率	投与時間	最大投与速度	推定されるHb値の上昇 (ΔHb)
1	10 mL	0.2 mL/kg	4	0.29%	30 min	1.0 mL/min	—
2	50 mL	1.0 mL/kg	4	1.43%	76 min	2.5 mL/min	0.14 g/dL
3	100 mL	2.0 mL/kg	4	2.86%	96 min	2.5 mL/min	0.29 g/dL

- PMDA RS 対面助言 (製P437) などを経て詳細を決定。バイタルサイン/心電図/血液学/血液凝固/血液生化学/機体/尿検査/PK/尿PEG抗体検査を含む。WBC, RBC, MCV, MCH, MCHC, Hb, Hct, PLT, ATTP, Fibrinogen, TP, Alb, Bil, UN, CRE, UA, Na, K, Cl, Ca, Mg, Lipid, T-chole, TG, HDL, LDL, AST, ALT, ALP, gamma-GTP, CPK, C3, C4, CH50, CRP, HbS antigen, TPLA, HCV antigen, HIV antigen, MAP, HR, etc.
- 被験者 (健康人) への循環リウム負荷を回避するため、投与量は最大で100 mLとした。
- 投与時間は、治験薬投与前後の生理食塩水投与の時間を含む (投与速度 1.0 mL/min ~ 2.5 mL/min)。
- 投与量が100 mL以下の場合は、循環負荷も程度であるが、推定される血中Hb値 (正確には血漿中のHb値) の上昇も高々0.3 g/dL (実際には細胞内皮系による捕捉もありより低値であると考えられる) である。
- コホート3は、前投薬によりアレルギー性反応/発熱反応を抑制して実施。
- 有害事象: Infusion reactionとみられる反応(発熱など)が観察されたが、いずれも自然軽快している。



HELIOS

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
Hokkaido University Hospital Institute of Health Science Innovation for Medical Care

<https://helios.huhp.hokudai.ac.jp/>



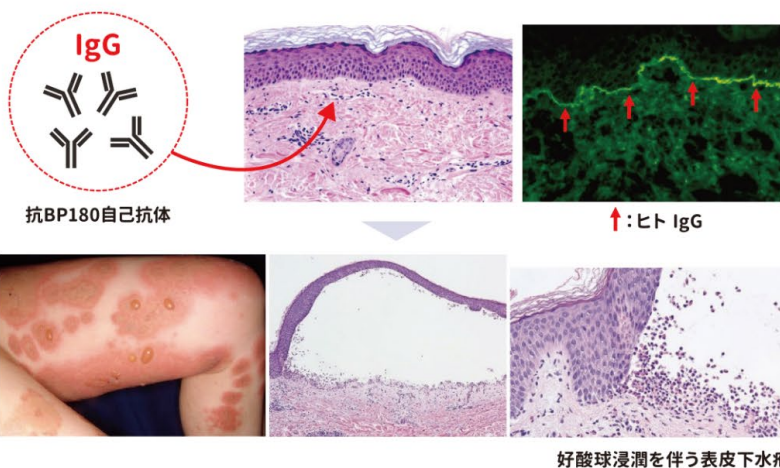
北海道大学支援シーズ紹介：B119

泉 健太郎（北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室）



DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡の診断のための新規ELISAキットの開発

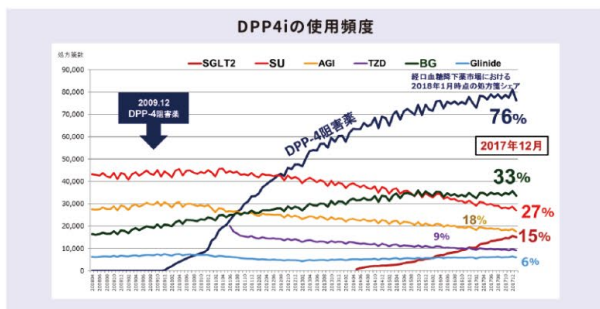
BPにおける水疱形成機序



DPP4i関連水疱性類天疱瘡 (DPP4i BP)

近年、2型糖尿病治療薬のdipeptidyl peptidase-IV 阻害薬 (DPP4i) が BPの発症に関与しているとの報告が相次いでいる。

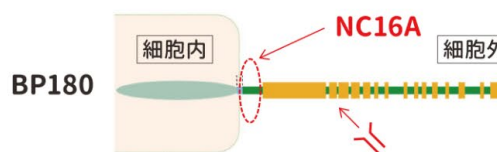
(Bene J, et al. Br J Dermatol 2016. Benzaquen M, et al. J Am Acad Dermatol 2018. Arai M, et al. Diabetes Care 2018.)



DPP4i内服患者は200万人以上であり、今後もDPP4i関連BP (DPP4i BP) 患者数が増加することが懸念される

DPP4i BPの診断上の問題点

DPP4i BP自己抗体は主にNC16A以外の細胞外領域を標的とする (Izumi K, Nishie W, et al. J Invest Dermatol 136: 2201-10, 2016)

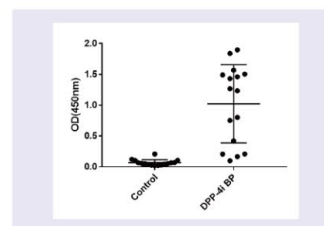


DPP4i BPは抗BP180 NC16A抗体が陰性となる症例が多い

従来のBP180NC16AELISA法では診断・病勢のモニタリングが困難

株式会社札幌イムノダイアグノスティックラボラトリーとの共同研究

実用化を促進するために株式会社札幌イムノダイアグノスティックラボラトリーと共同研究を開始しており、研究室で開発したELISA (wet plate) のdry plate化を含む最適化を行い、健康人 (n=16)、DPP-4i BP (n=16) で検証したところ、感度93.8%、特異度93.8%と新規ELISAがDPP4i BPの診断に際して良好な検査性能を有することを確認した。



HELIOS

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
Hokkaido University Hospital Institute of Health Science Innovation for Medical Care

<https://helios.huhp.hokudai.ac.jp/>

