

令和5年度寄附講座活動実績報告書

寄附講座名： 人工臓器・心臓移植・再生医学講座

所 属 長： 的場 聖明

1 寄附講座の目的

重症心不全に対する人工心臓治療の基礎整備を行い、人工心臓補助下にある心臓を再生医学の観点より研究し、不全心の再生・人工心臓からの離脱を可能とする統合治療の開発を通じて、心臓移植治療に向けた基盤形成を行う。

2 報告年度に係る取組状況

1. Mitochondrial DNA replacement

In vitroにおいて、細胞のミトコンドリアDNAを置換する方法を新規に作出し、現在のところ治療法が存在しないミトコンドリア病の根治療法の基盤を形成する研究を行なっている。現在、本技術を基礎にアメリカ・ボストンに設立されたIMEL Biotherapeutics Incとの共同研究を進めると共に、子会社として東京にイメル創薬株式会社を設立した。本年度は、ミトコンドリア置換を血液幹細胞に対して実施し、その細胞を生体に移植してその影響を確かめる実験を進めている。また、T細胞に対してのミトコンドリア置換を行うことで、免疫老化・疲弊といった病態に介入するRationaleを獲得した。12月に京都大学腫瘍免疫学教室・Ki-CONNECTと共同して、イメル創薬株式会社主導で臨床開発を行うための資金を、AMEDの創薬ベンチャーエコシステム強化事業から獲得することができた。2024年4月キックオフの予定で当該PJの準備を行っている。加えて、CAR-T細胞における疲弊化の問題を興和株式会社とIMEL Biotherapeuticsの3社にて共同開発を行う研究を継続中である。

2. 細胞内 Protein-Protein Interaction の新規制御方法の開発

細胞分化にRNA decayが必要であること、及びEctopic Differentiation、殊にArrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathyに対する脂肪細胞置換に対する新しい治療法の開発に繋げるべく研究を行っている。その研究の過程で、

Protein-RNA及びProtein-Protein interactionを効率的に制御し得るシステムの開発が必要となり、mRNA medicineを利用したコンストラクトを構築し、その有用性を実証することができた。その結果は、EuroMit、日本循環器学会にて発表を行い、Molecular Therapy MCDに掲載予定である。

3. 稀少疾患を対象とした細胞を用いた新たな治療戦略の構築

Lysosome病を対象として、明治薬科大学と共同研究にて新規のスキームにての治療法開発を行っている。酵素補充療法における自然抗体産生の治療にあたり、自然抗体の産生量測定に必要なコントロール抗体の作成が課題であり、本年度のPJとしてこの課題に取り組んだ。

4. 細胞内小器官を標的とする低分子化合物の研究開発

Remiges Ventures, Inc. (現: RDiscovery, Inc.)との共同研究において、細胞内小器官を標的とする低分子化合物の作用機序の解明及び、適応疾患の検討を行っている。ZLN-005及びSephin1においては、新たな標的を同定することができた。前者は論文及び特許申請に結びつき、後者は特許申請を行い、現在投稿準備中である。

3 報告年度における著書、論文、学会発表、講演、研究助成等の実績

R5 (2023) 年度 論文

1: Taya T, Kami D, Teruyama F, Matoba S, Gojo S. Peptide-encoding gene transfer to modulate intracellular protein-protein interactions. Mol Ther Meth & Clin Dev. 2024 Feb 28. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.omtm.2024.101226>

2: Kawano H, Kawano Y, Yu C, LaMere MW, McArthur MJ, Becker MW, Ballinger SW, Gojo S, Eliseev RA, Calvi LM. Mitochondrial Transfer to Host Cells from Ex Vivo Expanded Donor Hematopoietic Stem Cells. Cells. 2023 May 25;12(11):1473. doi:10.3390/cells12111473. PMID: 37296594; PMCID: PMC10252267.

3: Taya T, Teruyama F, Gojo S. Host-directed therapy for bacterial infections -Modulation of the phagolysosome pathway. Front Immunol. 2023 Sep

29;14:1227467.doi: 10.3389/fimmu.2023.1227467. PMID: 37841276; PMCID: PMC10570837.

特許申請

1. US provisional application no. 63/490,324; 15-Mar-23, Satoshi Gojo, Peptide expression constructs and uses thereof.
2. US provisional application no. 63/333,800; 22-Apr-22, Taro Inaba and Satoshi Gojo, Treatment of diseases associated with reductive stress
3. PCT application no. PCT/US23/19378; 21-Apr-23, Taro Inaba and Satoshi Gojo, Treatment of diseases associated with reductive stress
4. US provisional application no. 63/426,424; 18-Nov-22, Satoshi Gojo, Compositions for mitophagy induction and uses thereof
5. PCT application no. PCT/IB2023/061649; 17-Nov-23, Satoshi Gojo, Compositions for mitophagy induction and uses thereof
6. US provisional application no. 63/426,426; 18-Nov-22, Satoshi Gojo, Uses of ZLN-005 and related compounds
7. US provisional application no. 63/482,384; 31-Jan-23, Satoshi Gojo, Uses of ZLN-005 and related compounds
8. PCT application no. PCT/IB2023/061651; 17-Nov-23, Satoshi Gojo, Uses of ZLN-005 and related compounds
9. US provisional application no. 63/490,538; 16-Mar-23, Satoshi Gojo, Sephin1 and related compounds for the treatment of diseases and disorders amenable to treatment by AMPK activation

研究費（当該年度）

血液幹細胞におけるミトコンドリアDNA置換によるミトコンドリア病治療の開発

2022-04-01 - 2025-03-31 五條 理志 京都府立医科大学 基盤研究(B)

FRETシステムを用いた多検体解析系の構築とウイルス重合タンパク質阻害剤の探索

2021-04-01 - 2024-03-31 上 大介 京都府立医科大学 基盤研究(C)

生体内組織工学技術による結合組織膜を用いた先天性心疾患に対する肺動脈拡大術の
試み 2019-04-01 - 2024-03-31 山南 将志 京都府立医科大学 基盤研究(B)

患者の体内で再生する自家結合組織代用血管の臨床応用の適応拡大をめざした多角的
研究 2020-04-01 - 2025-03-31 神田圭一 京都府立医科大学 基盤研究(B)

特殊施設を要さず手術室内で実現する、同種移植用・生体内再生誘導型代用血管の開
発 2020-04-01 - 2023-03-31 渡辺 太治 京都府立医科大学 基盤研究(C)

同種・異種動物体内で作成する高信頼性生体内組織工学代用血管の最適な化学処理法
開発 2021-04-01 - 2024-03-31 井上知也 京都府立医科大学 基盤研究(C)

高圧処理自家皮膚組織の”自己体内再生型”血管補填材料としての応用 2019-06-28
- 2023-03-31 山南 将志 京都府立医科大学 挑戦的研究(萌芽)

高圧処理技術にて殺細胞処理した皮膚組織を自己体内再生型血管移植片として用いる
試み 2022-06-30 - 2025-03-31 山南 将志 京都府立医科大学 挑戦的研究(萌芽)

脱細胞化異種由来セルフリー・デバイスを核に患者体内で再生される代用血管の開発
2022-06-30 - 2025-03-31 神田圭一 京都府立医科大学 挑戦的研究(萌芽)

※欄内におさまらない場合は枠を広げて記入のこと。

※大学ホームページ等において公表することとなるので、秘密情報については記載しないこと。