

JKiCセミナー: 研究開発フォーラム (2020年2月13日、信濃町)

医療機関研究者と企業研究者の協創

Don Quixoteプロジェクト

—Whole Organ Cultureを目指して—

臓器移植技術の祖である医師Alexis Carrelがノーベル賞受賞後に化学者Charles Lindbergと協力して丸ごとの臓器培養を試みたのが1935年代である。以来85年余の歳月がたっても人類はこの夢をかなえていない。再生医療の究極は、まさに丸ごとの臓器を培養して作ることであろう。

本セミナーでは、医療機関と企業の研究者が極めて困難なことに挑むにあたり、相互に理解しておくべきことに触れた上で、演者が挑んでいる研究領域を紹介したい。

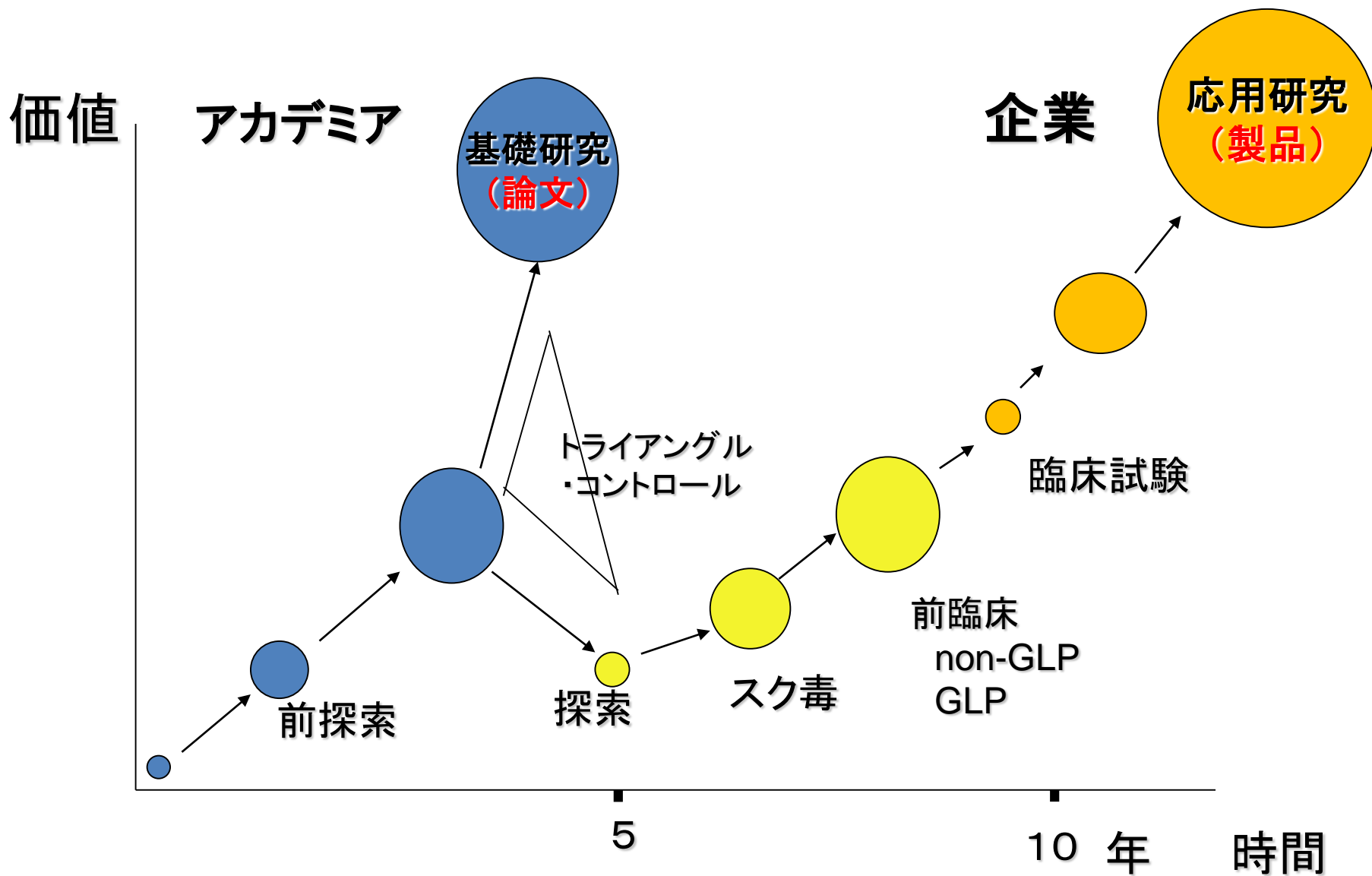


小林英司

慶応大学 医学部 臓器再生医学寄付講座

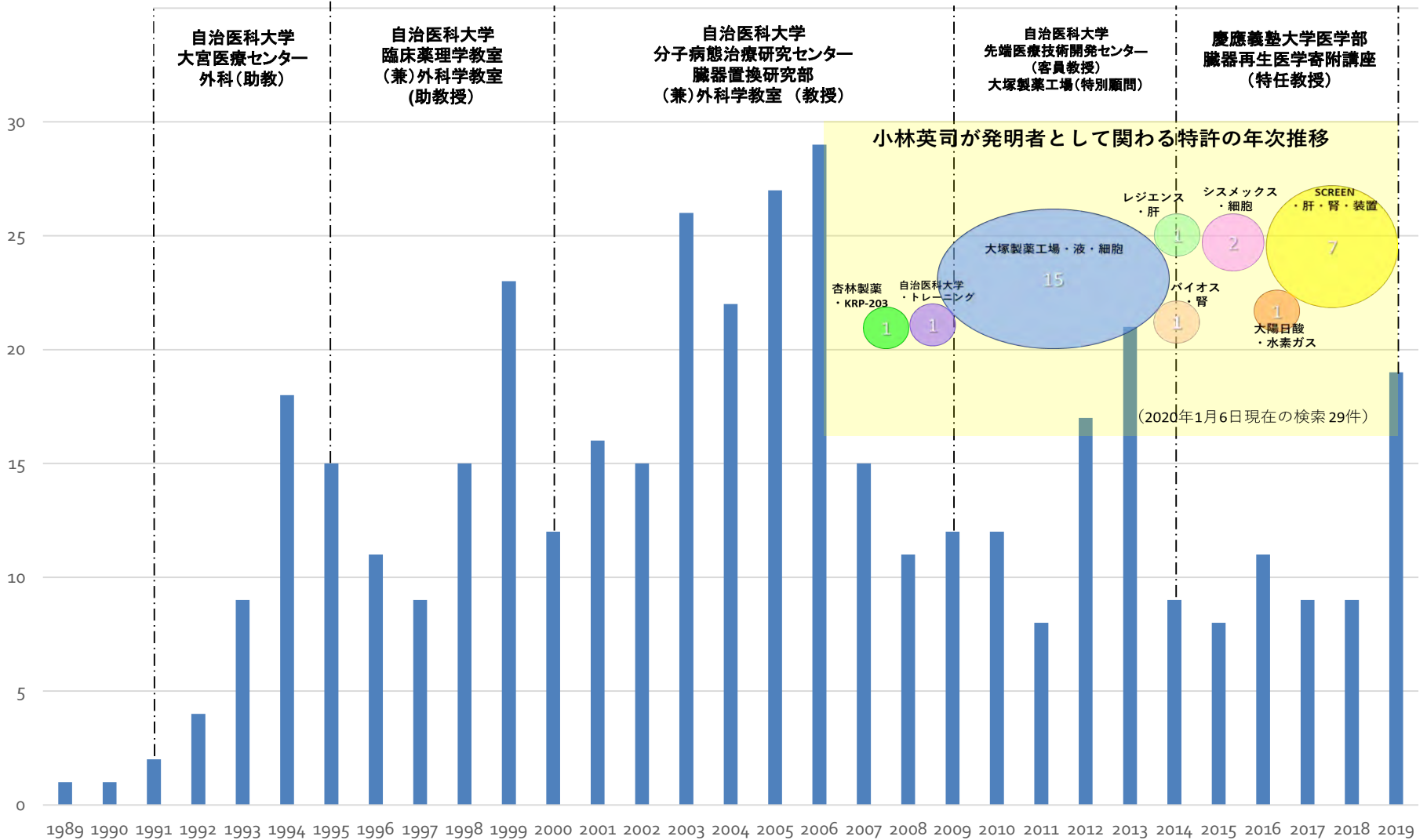
COI:スクリーン・ホールディングス、カイロス(株)、富士マイクラ(株)

アカデミアと企業の価値観の相違



私の経歴

真の産学連携のための 知財戦略の展開



京都大学医学部附属病院で4K3D顕微鏡プレス発表

2019. 7. 22 Kyoto



電波新聞

手術用4K・3D顕微鏡
パナソニックなど4者が開発

京都大学、慶応義塾大学、パナソニック、日立製作所が共同開発した手術用4K・3D顕微鏡が、7月22日、京都府京都市の京都大学医学部附属病院で発表された。この顕微鏡は、従来の顕微鏡よりも約30倍まで拡大でき、従来の顕微鏡は高倍率時にレンズが合っていない問題があるが、解消。頭上にカメラヘッド

手術用4K・3D顕微鏡は、映像を顕微鏡の頭上にある高性能カメラで撮影し、3D映像として医師の目に届くように設計されている。また、鏡面した映像を若手医師の教育に活用することもできる。パナソニックが開発した4Kカメラは、同社が持つ4Kカメラの技術を生かしている。また、鏡面した映像を若手医師の教育に活用することもできる。パナソニックが開発した4Kカメラは、同社が持つ4Kカメラの技術を生かしている。

この顕微鏡は、従来の顕微鏡よりも約30倍まで拡大でき、従来の顕微鏡は高倍率時にレンズが合っていない問題があるが、解消。頭上にカメラヘッド

日刊工業新聞

4K・3Dビデオ蛍光顕微鏡
手術時医師の負担軽減

京都大学と慶応義塾は22日、手術用の高精細な3D映像を映し出す4K・3Dビデオ蛍光顕微鏡を開発したと発表した。手術時に医師の負担を軽減し、手術の精度を向上させることが期待されている。この顕微鏡は、従来の顕微鏡よりも約30倍まで拡大でき、従来の顕微鏡は高倍率時にレンズが合っていない問題があるが、解消。頭上にカメラヘッド

手術用4K・3D顕微鏡は、映像を顕微鏡の頭上にある高性能カメラで撮影し、3D映像として医師の目に届くように設計されている。また、鏡面した映像を若手医師の教育に活用することもできる。パナソニックが開発した4Kカメラは、同社が持つ4Kカメラの技術を生かしている。

朝日新聞

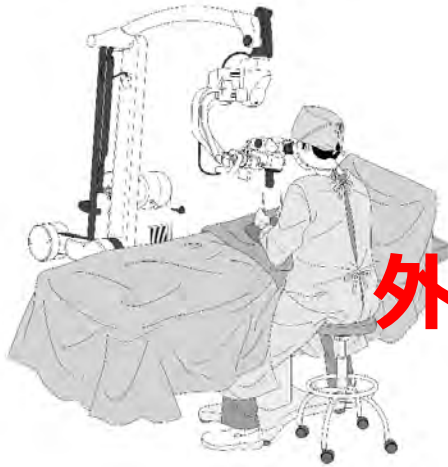
「スーパーマンの目」
手術時に臓器などを精細に映して医師を支援する3Dビデオ顕微鏡を、京都大やパナソニック、三鷹光器などの研究チームが開発した。心臓の拍動や呼吸などで臓器が動いても画像がぼやけず、極細の縫合糸も鮮明に映し出せる。複数人同じ視野を共有でき、技術を伝授しやすい。高い位置にカメラを配置するため手術に広いスペースを確保できる。

新しいビデオ顕微鏡システムを使った手術のデモンストラーション。医師は3Dモニターを操作して、周囲の人も画像を同時に見られる。京都市内

京大・パナなど開発

手術時に臓器などを精細に映して医師を支援する3Dビデオ顕微鏡を、京都大やパナソニック、三鷹光器などの研究チームが開発した。心臓の拍動や呼吸などで臓器が動いても画像がぼやけず、極細の縫合糸も鮮明に映し出せる。複数人同じ視野を共有でき、技術を伝授しやすい。高い位置にカメラを配置するため手術に広いスペースを確保できる。

'Fork View 鷹の眼'の開発：3年



Present

外科手術術式の革命



Future

2019年8月22日

エア・ウォーター株式会社 カイロス株式会社

マイクロ エイト 8K手術用ビデオ顕微鏡システム「Micro eight」を販売開始
～光学顕微鏡を超える高画質への挑戦～



エア・ウォーター株式会社(代表取締役会長・CEO 豊田 喜久夫、以下:当社)のグループ会社で、高精細な8K映像技術を応用した医療機器を製造・販売するカイロス株式会社(代表取締役社長・CEO 中辻 博、以下:カイロス)は、新技術を搭載した8K手術用ビデオ顕微鏡システム「Micro eight」を開発し、2019年9月2日(月)より販売を開始しますのでお知らせいたします。

'マイクロ8'の開発：1年

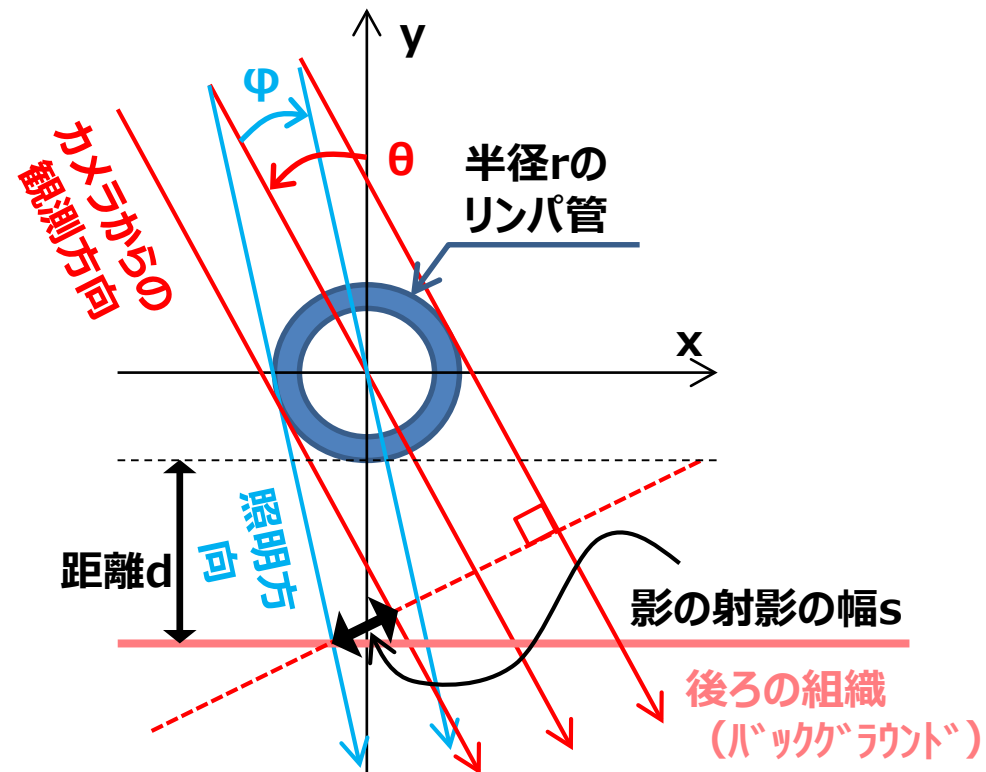
8K映像で「微小外科手術」、直径0.1ミリの血管つなぐ

2019/9/5 13:04



8K手術用ビデオ顕微鏡システム「Micro eight」を利用し、ラットのマイクロサージャリーを行っている様子(写真:日経 xTECH)

ドロップシャドー効果の誘導



$$s = (r+d) * \sin(\theta) - \cos(\theta) * \tan(\theta-\varphi) * (r+d-r * \sin(\theta-\varphi)) + r * \cos(\theta-\varphi) * \cos(\theta) - r$$

再生医療、なぜマウス学は臨床が遠いのか？

小動物



大動物



臨床



細胞数 1.0~3.0 x 10⁶ cells

1.0~3.0 x 10⁸ cells

5.0~8.0 x 10⁸ cells

100mm dish 1~2枚

100~200枚

350~550枚

移植時間 1~10秒

10~30分

15~60分

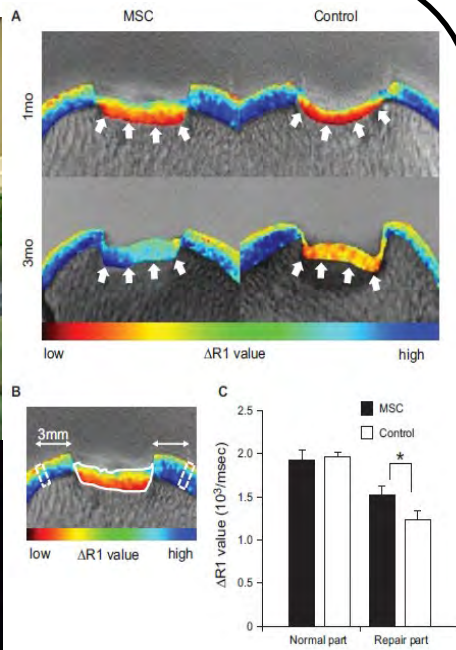
移植法 シリンジによる
局注または静注

シリンジによる
局注または静注
点滴バックによる
静注

シリンジによる
局注または静注
点滴バックによる
静注

非臨床・臨床一体型評価法の 導入でいち早く臨床応用へ (MSCによる軟骨再生療法)

豚での関節鏡



(Nakamura T, et al. Cytotherapy 2012)

患者での関節鏡



滑膜由来MSC

関矢教授、宗田教授らとの
(東京医科歯科大学との共同研究)



2008年ノーベル化学賞『緑色蛍光タンパクの発見と応用』受賞者と‘GFP動物’の誕生

1962年 Shimomuraらにより単離・精製される。

1994年 Chalfieらが、遺伝子工学的手法を用いてGFPを生体細胞内で発現させることに成功。

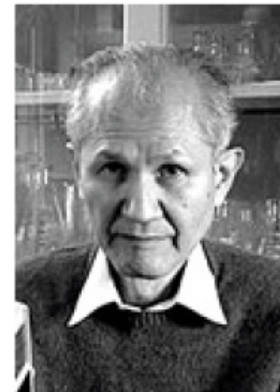
1996年 TsienらがX線結晶構造解析法によって解析に成功。

1997年 岡部らが‘GFPマウス’を発表。

2001年 小林らが‘GFPラット’を発表。

2006年 小林らが‘GFPウサギ’を発表。

2007年 小林らが‘GFPブタ’を発表。



下村 脩

1928年生まれ

米ボストン大学
名誉教授



Martin Chalfie

1947年生まれ

米コロンビア大学
教授



Roger Y. Tsien

1952年生まれ

米カリフォルニア大学サンディエゴ校
教授

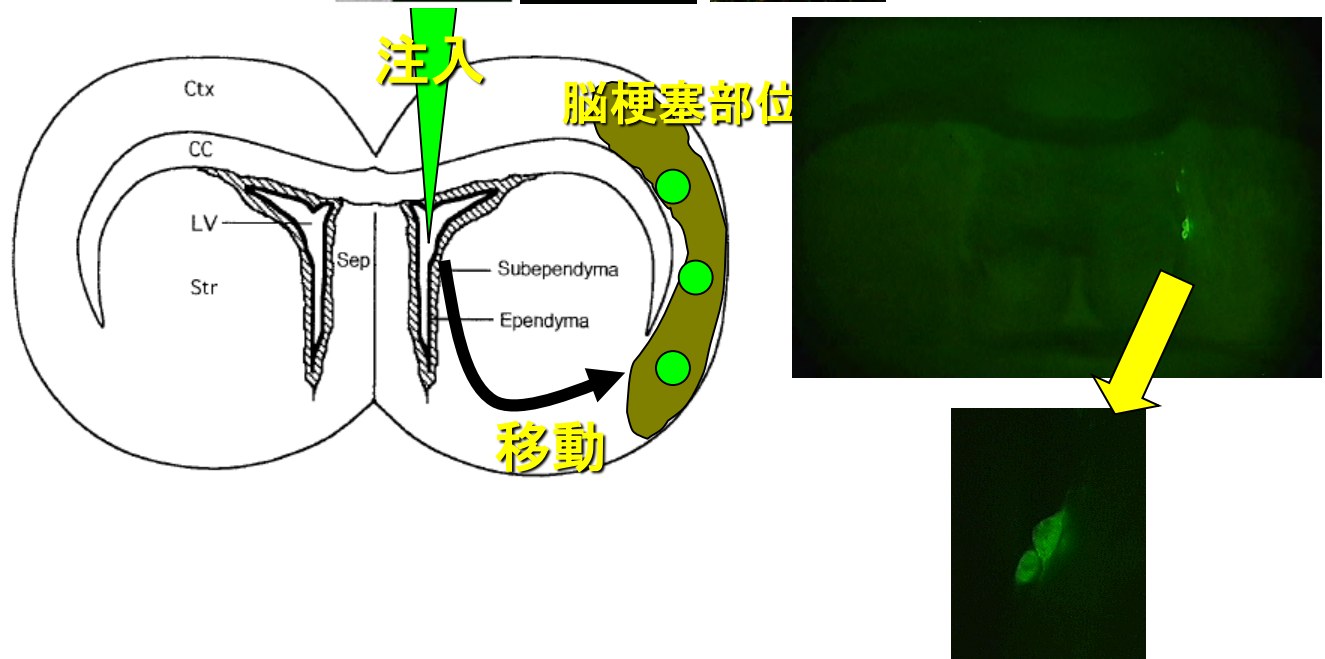
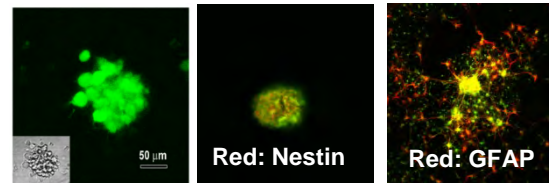
2005年に発表した世界最高の光を出すGFPラット。





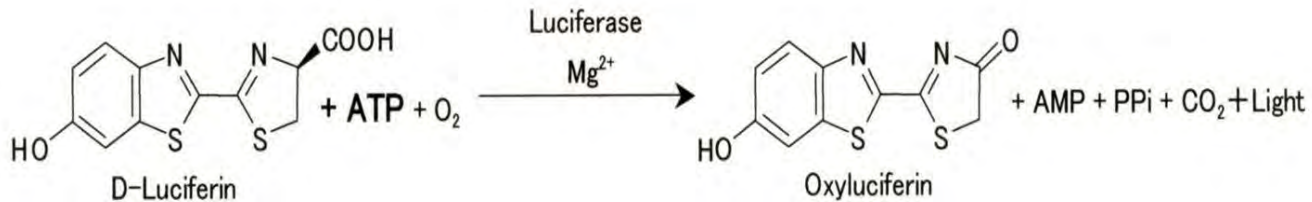
何の研究に役立つの？

脳梗塞モデルで神経幹細胞が梗塞部位に移動することを観察



蛍はなぜ光るの？ 他の動物も蛍みないに光らせられるの？

ホタルルシフェリン-4-モノオキシゲナーゼ (ATP加水分解)
(*Photinus-luciferin 4-monooxygenase (ATP-hydrolysing)*)
通称: **ホタルルシフェラーゼ** (firefly luciferase)
ホタルの化学発光を触媒する酸化還元酵素である。



- 1957年 単離・精製される。
- 1961年 平面構造が決定されている。
- 1985年 ホタルルシフェラーゼ遺伝子がクローニングされる。
- 1988年 DiLellaらがホタルルシフェラーゼ遺伝子導入マウスを発表。
- 2006年 小林らが、ホタルルシフェラーゼ遺伝子導入ラットを発表。**
- 2006年 中津らが、発光反応に伴うルシフェラーゼの一連の反応を明らかとするために反応中間体のアナログを合成し、構造解析。



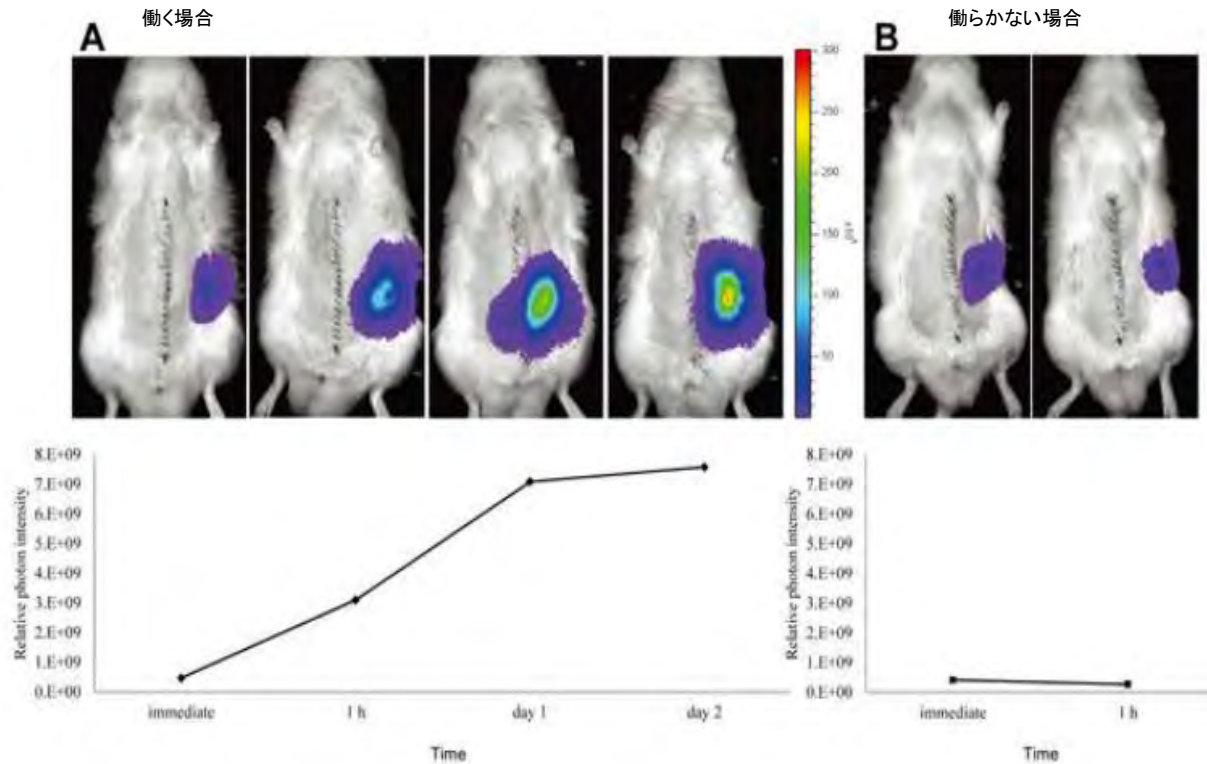
ラットを使った研究



何の研究に役立つの？

移植された腎臓が働くようになるか？

ならないか？を目で見る

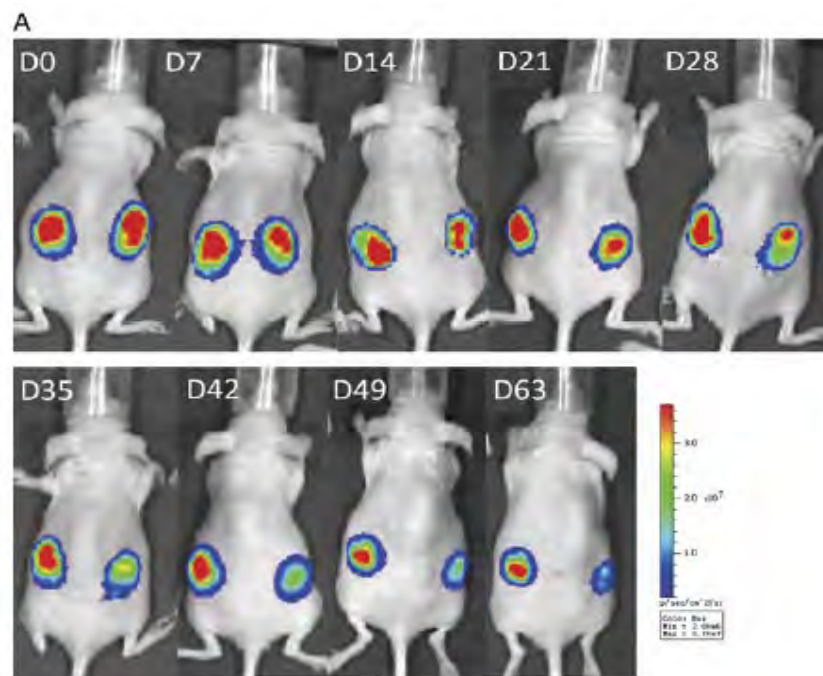
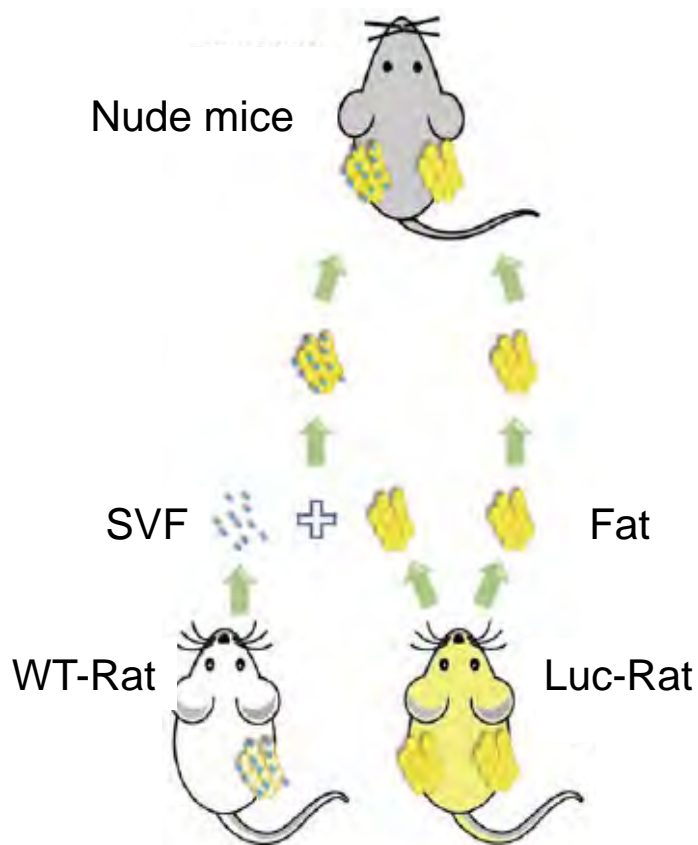


(北里大学獣医学部・岩井先生論文発表 2012)

In Vivo Bioimaging Analysis of Stromal Vascular Fraction-Assisted Fat Grafting: The Interaction and Mutualism and Cells and Grafted Fat

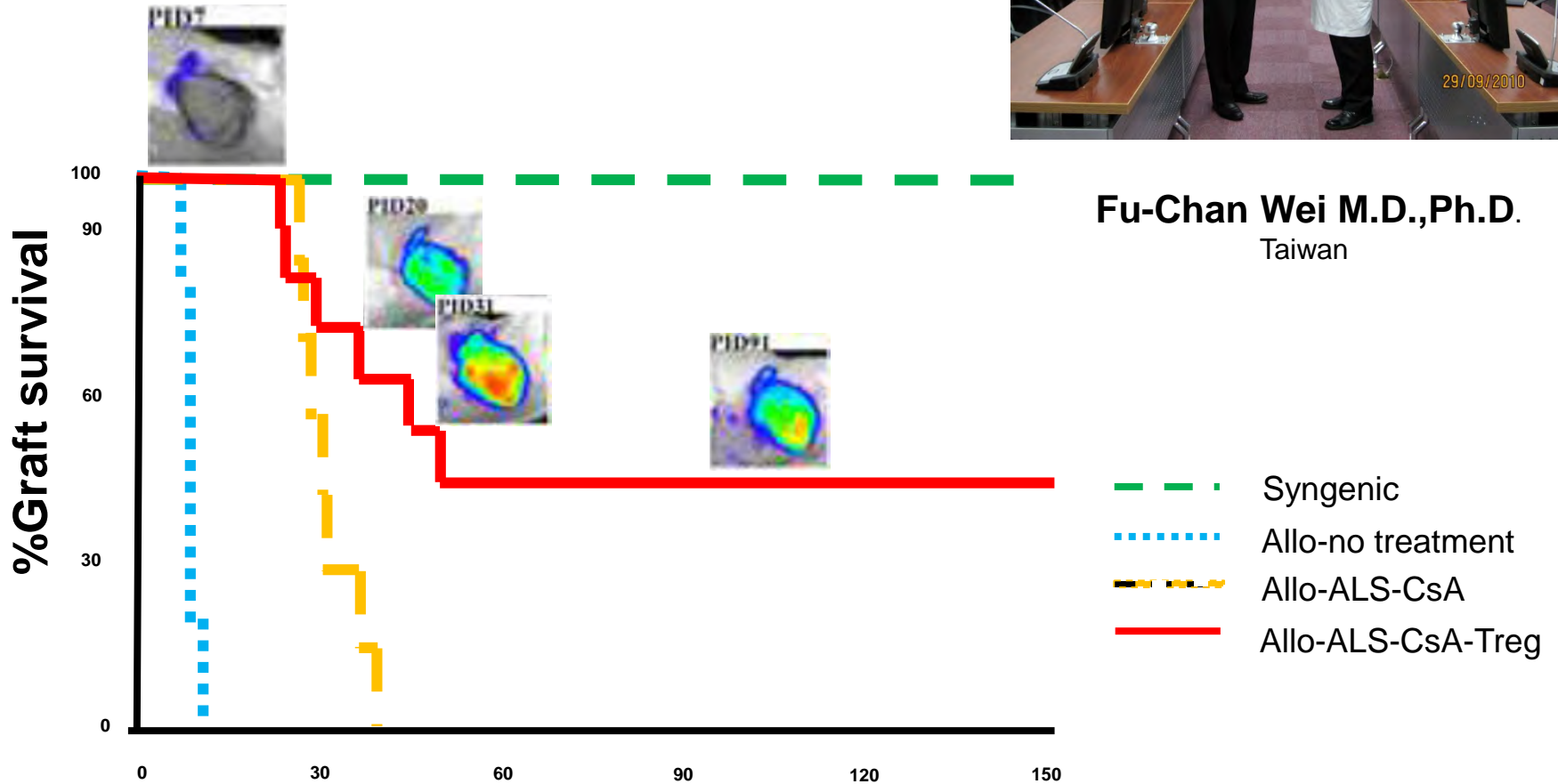


Qingfeng Li M.D., Ph.D.
Shanghai, China



(Zhou SB, et al. *Transplantation* 2014)

Adoptive transfer of donor antigen-stimulated Tregs prolonged survival of vascularized composite allotransplants

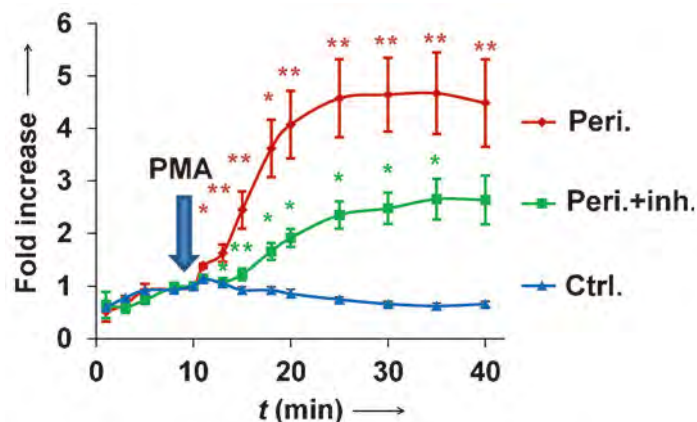
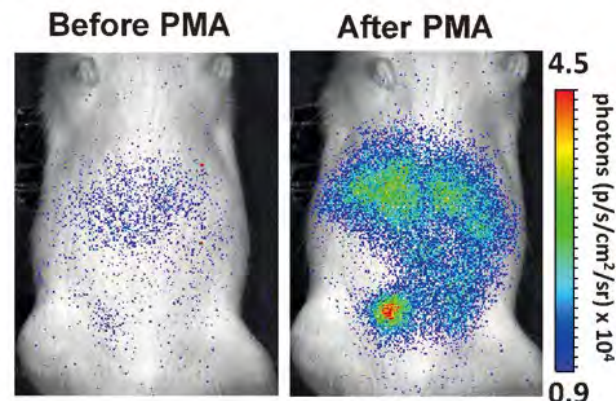
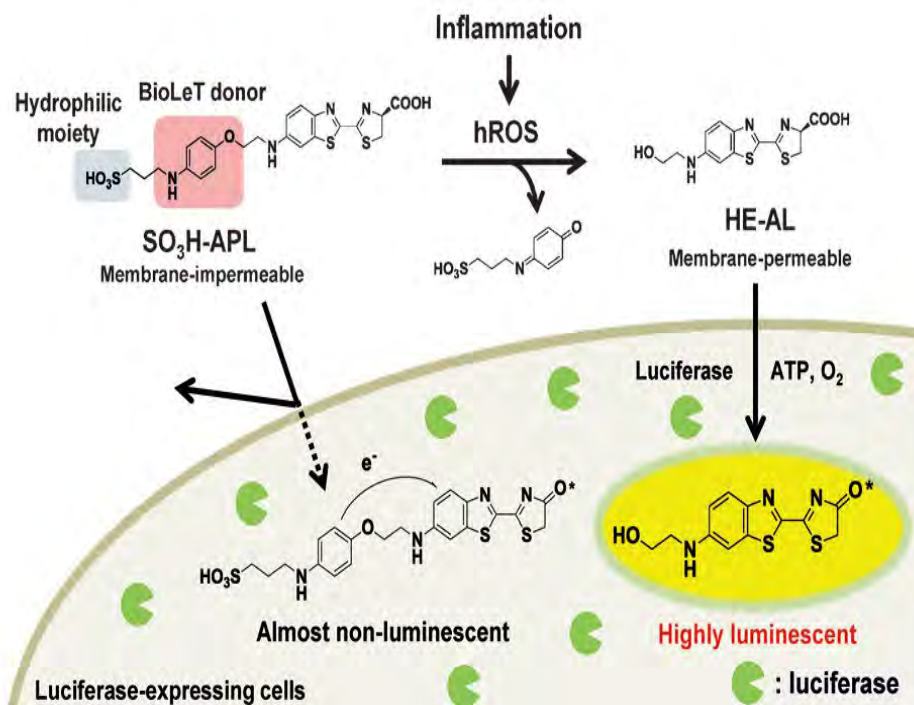


Fu-Chan Wei M.D.,Ph.D.
Taiwan

Post operation day(POD)

(Cheng HY, et al. PLOS ONE 2018)

Development of a Sensitive Bioluminescent Probe for Imaging Highly Reactive Oxygen Species in Living Rats



(Kojima R, et al. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2015)

Don Quixote Project for Organ Resurrection



(Kobayashi E with Screen Ltd. from 2015)

85年前、医師と化学者が挑んだこと

(1873-1944)



In 1912, **Dr. Alexis Carrel** was awarded the **Nobel Prize**

The Culture of Whole Organs



Author(s): Alexis Carrel and Charles A. Lindbergh

Source: *Science*, New Series, Vol. 81, No. 2112 (Jun. 21, 1935), pp. 621-623

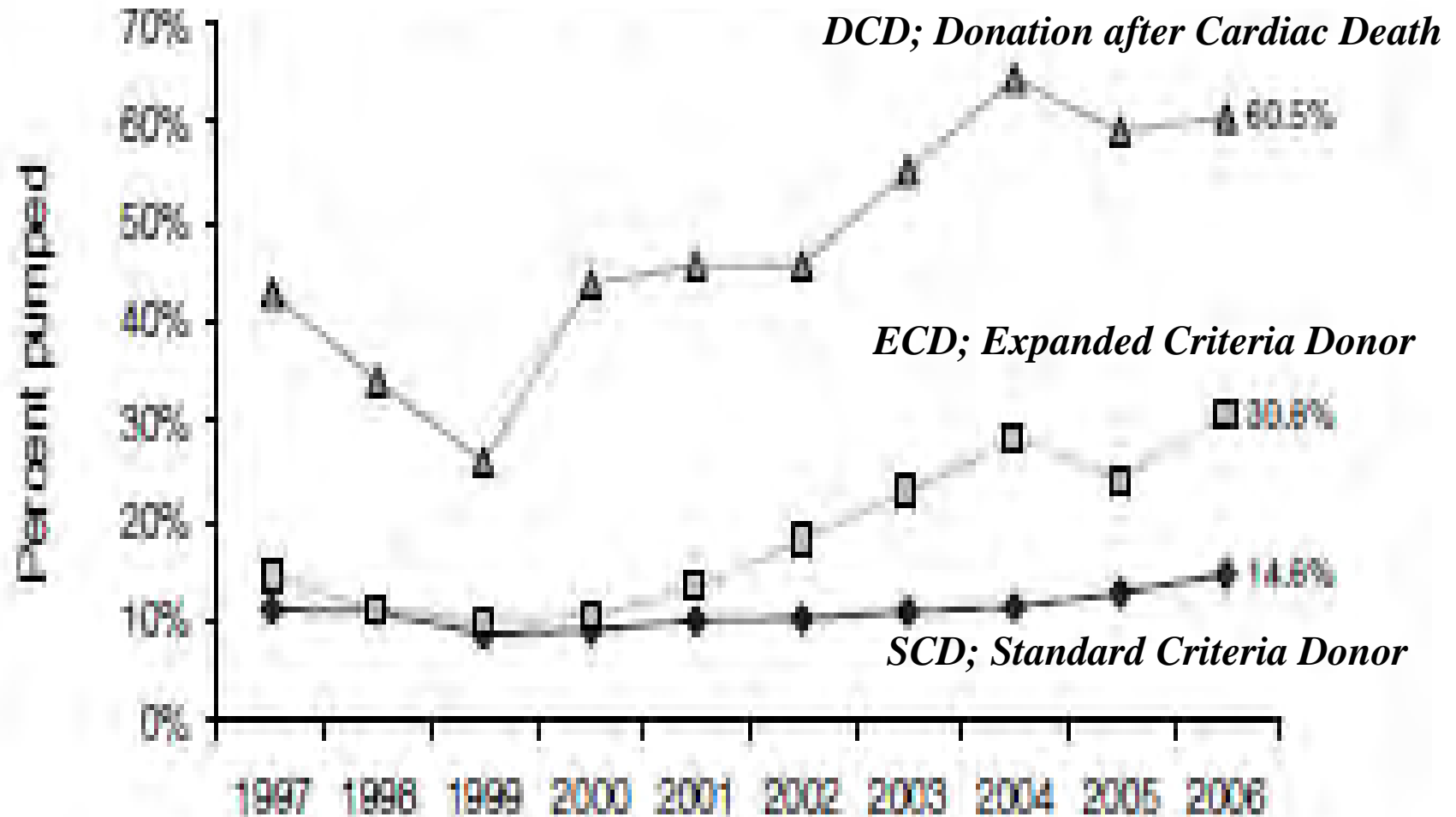
Published by: American Association for the Advancement of Science

Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/1660192>

Accessed: 13-11-2017 02:50 UTC

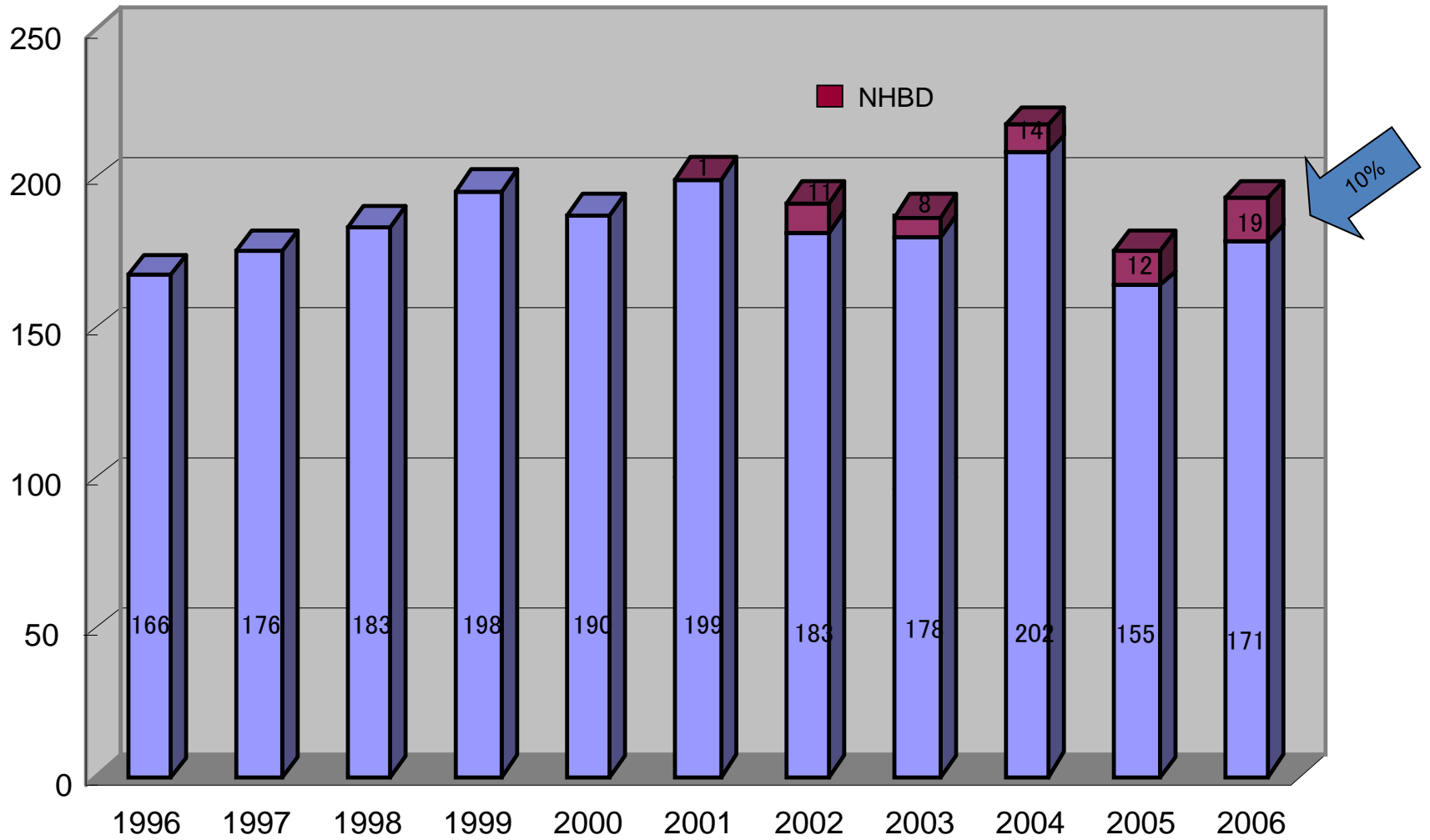


Organ Donation and Utilization in US (1997-2006)



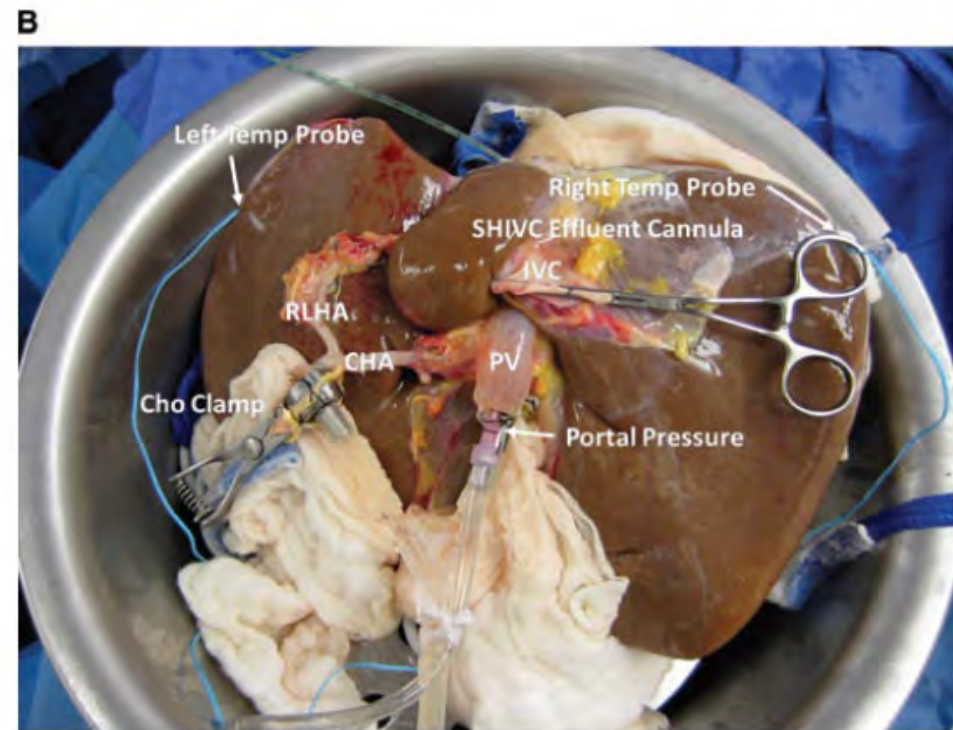
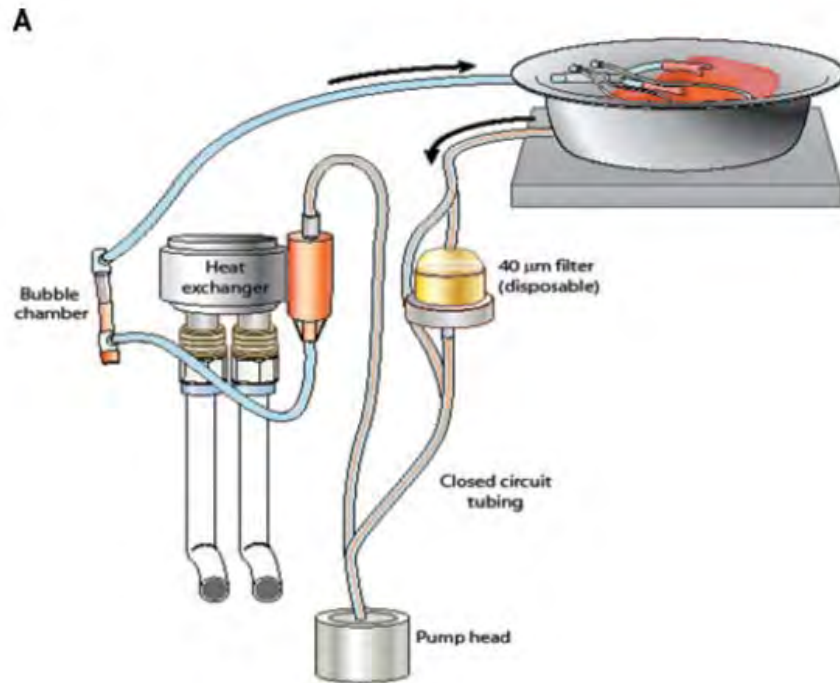
(R.S.Sung, et al. Am J Trasuplntation 8(2); 922, 2008)

Impact of NHBD liver transplantation in King's college Hospital



(Muesan P. 2008)

Hypothermic Machine Preservation in Human Liver Transplantation: The First Clinical Series



(Guarrera JV, et al. Am J Transplant 2009)

A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation



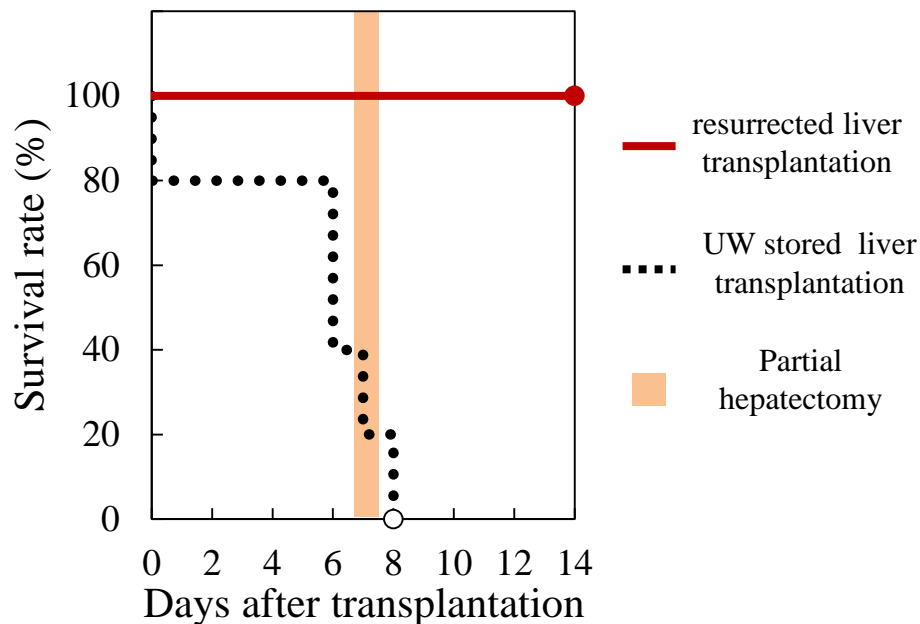
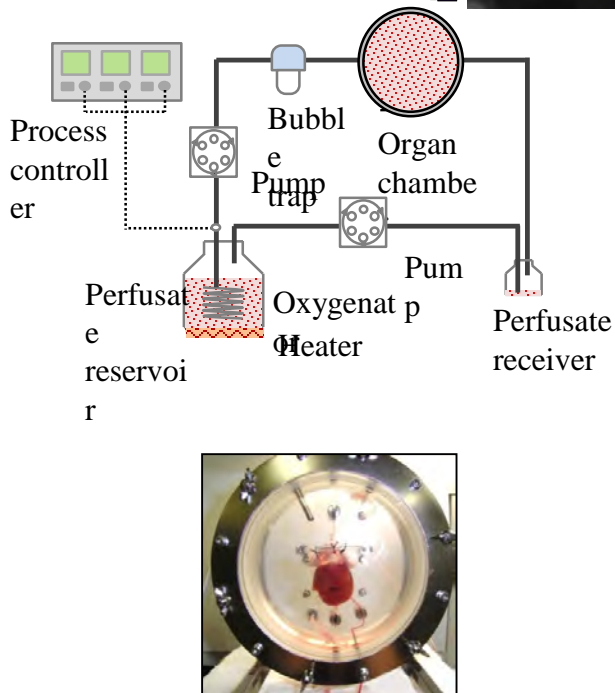
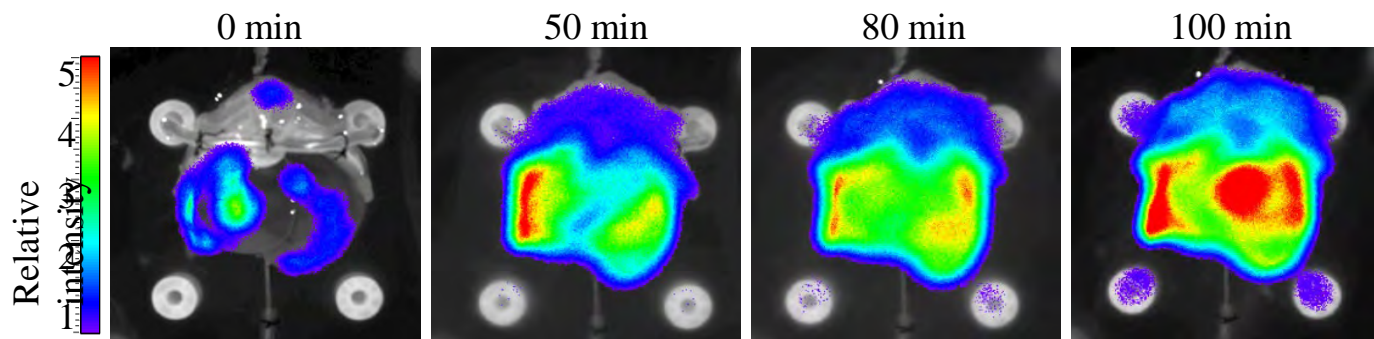
NMP device and circuit.
OrganOx metra (generation 1)



Image of liver during
normothermic machine perfusion

ラットを使った研究

Hypothermic temperature effects on organ survival and restoration

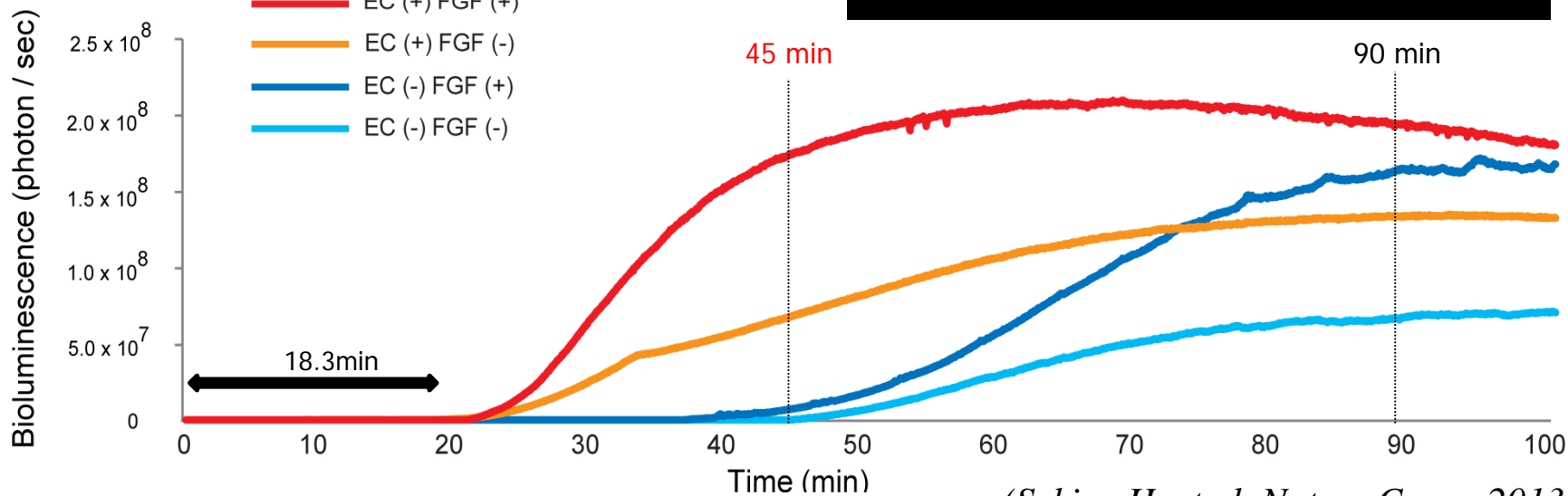
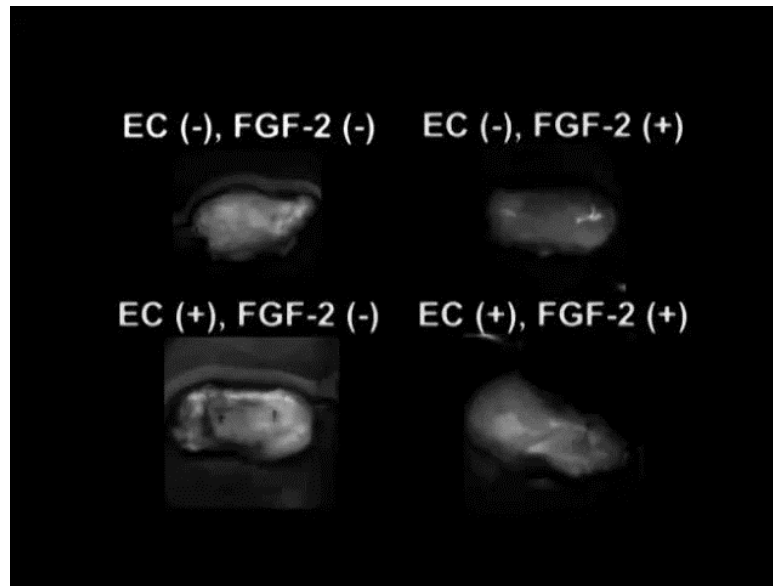
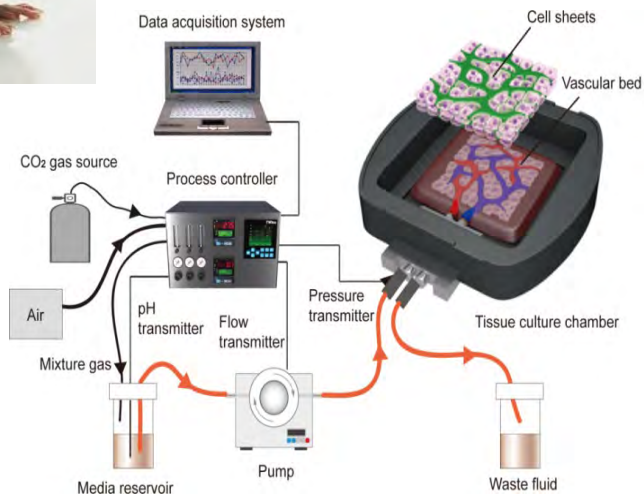


(Ishikawa J, et al. Scientific Reports 2015)

ラットを使った研究



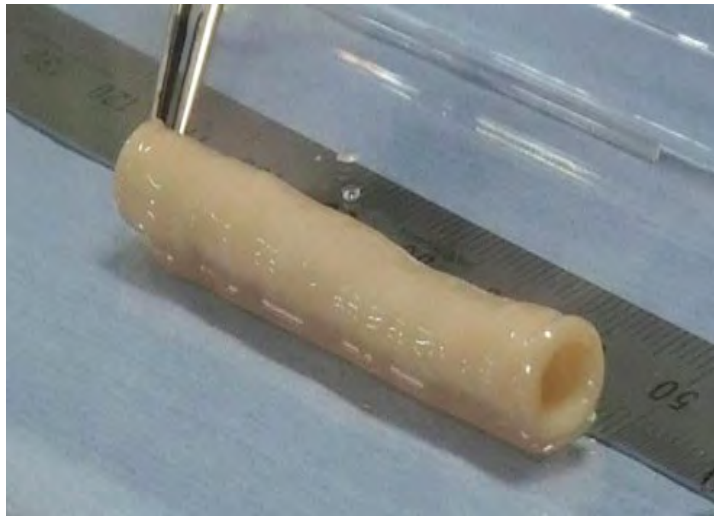
In vitro fabrication of functional three-dimensional tissues with perfusable blood vessels



(Sekine H, et al. Nature Comm 2013)

バイオ3Dプリンタで作った人工血管を移植する臨床研究、佐賀大学などの研究グループが開始

2019年11月13日 13時31分 公開



バイオ3Dプリンタで作った
細胞製人工血管

佐賀大学と再生医療ベンチャーのサイフューズ（東京都文京区）は11月12日、独自開発のバイオ3Dプリンタで細胞製人工血管を作り、ヒトへ移植する臨床研究を開始すると発表した。

人工透析を必要とする患者に移植し、安全性の高いバスキュラーアクセス（血液の出入口）を作るという。

「人間」を拒絶しないブタ 再生医療で移植臓器に期待



免疫に関わる細胞を作る臓器を取り除き、体外からの異物を拒絶しない状態にしたブタを、慶応大の小林英司・特任教授らが生み出した。体内で人間の臓器を作る再生医療の研究に役立つという。

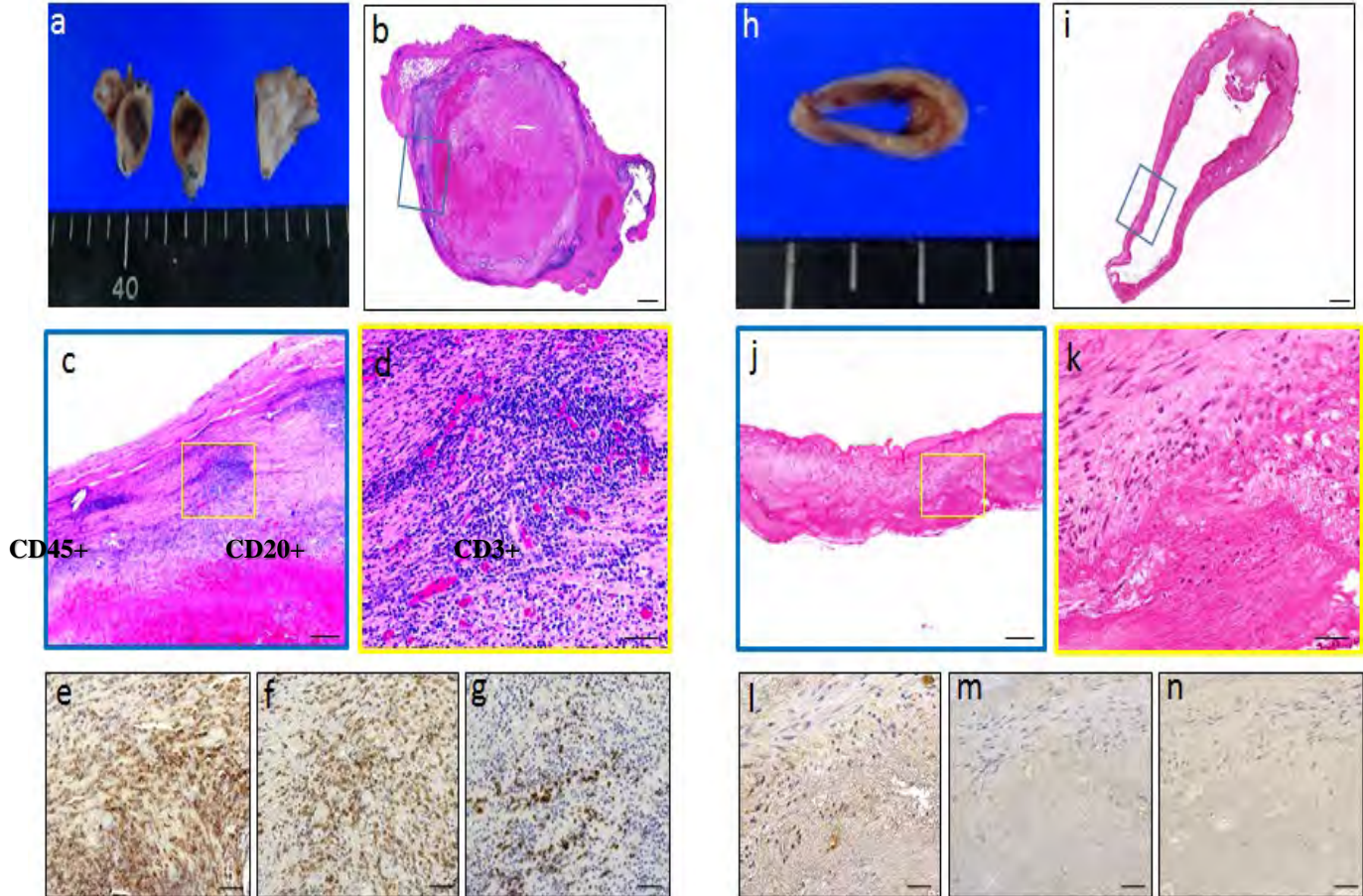
21日、英科学誌ネイチャー・コミュニケーションズで発表した。



Development of an immunodeficient pig model allowing long-term accommodation of artificial human vascular tubes

通常の成熟ブタ

外科的に主要免疫臓器を摘出したブタ



慶大審査委、iPS心筋移植了承

2020/2/6 10:49 (2020/2/6 10:51 更新)

共同通信

人工多能性幹細胞（iPS細胞）から作った心臓の細胞を重い心臓病の患者に移植する慶応大研究チームの臨床研究計画について、学内の審査委員会が6日までに実施を了承した。近く厚生労働省に申請し、認められれば移植を始める。

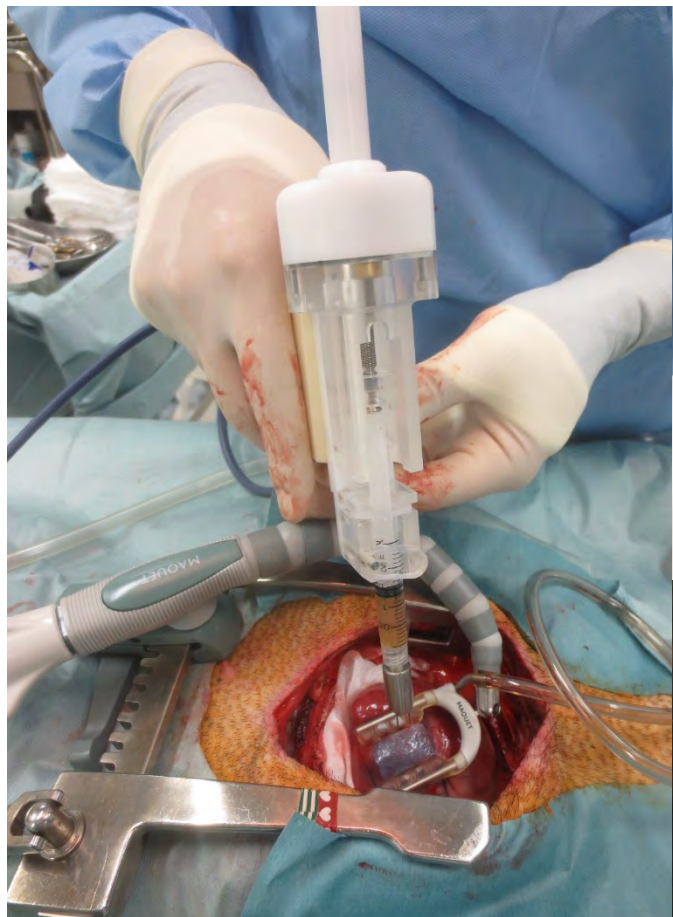
福田恵一教授らのチームは、京都大が備蓄しているiPS細胞から心臓の筋肉（心筋）の細胞を作り、重い心不全の患者に特殊な注射で約5千万個移植する。移植細胞が周りの心筋細胞と一緒に収縮することが期待できるという。1年かけて安全性や効果を確かめる。

iPS細胞による心臓治療では、大阪大のチームが1月「心筋シート」の治験を開始したことを明らかにしている。



福田研ハイウエー計画に応用

2017年7月3日 日経産業新聞



慶大を主 再生医療の効果検証

小型ブタで心筋梗塞再現

慶応義塾大学（慶大）の福田研が、再生医療の効果を検証するために、小型ブタ（マイクロブタ）を用いた心筋梗塞の再現実験を行った。実験では、ブタの心臓に人工的に心筋梗塞を再現し、その後、再生医療の効果を評価した。この実験は、再生医療の臨床応用に向けた重要なステップと見られる。

再生医療とは、損傷した組織や臓器を修復・再生させる治療法で、幹細胞を用いた治療が中心となる。心筋梗塞は、心臓の筋肉が壊死し、心臓の機能を低下させる病気である。再生医療によって、壊死した心筋を修復し、心臓の機能を回復させることが期待されている。

福田研は、ブタの心臓が人間の心臓と類似していることから、ブタを用いた実験が有効であると判断した。実験の結果、再生医療によって心筋梗塞を再現したブタの心臓は、再生医療を受けたブタの心臓よりも回復が著しいことが確認された。

この実験は、再生医療の臨床応用に向けた重要なステップと見られる。再生医療の臨床応用には、動物実験による効果検証が不可欠である。福田研の研究は、再生医療の臨床応用に向けた重要な貢献を果たしている。

(Hirano A et al, Translational Med 2017)

ブタを使った研究



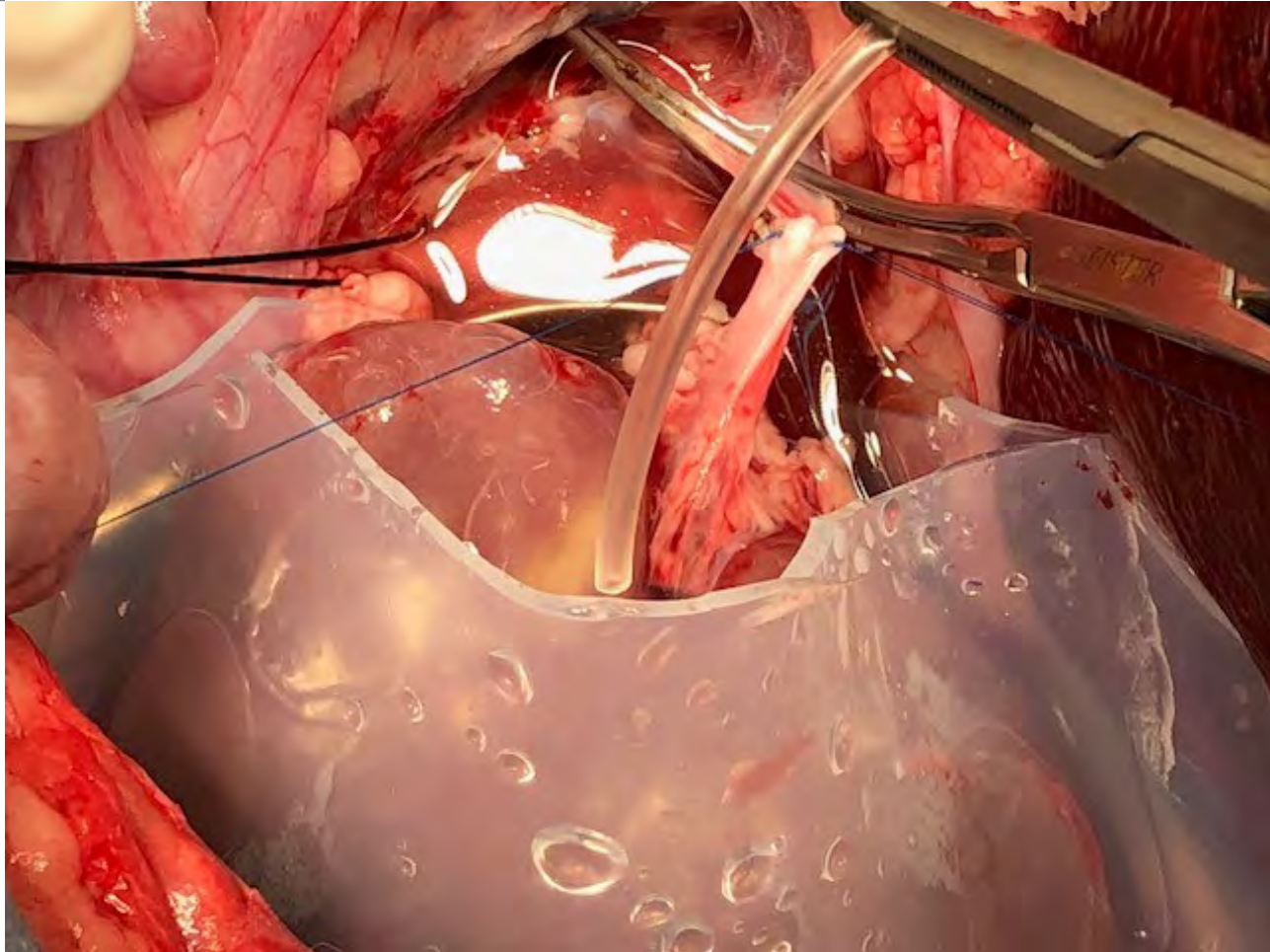
ブタを用いた完全型長期還流培養装置開発



ブタを使った研究



Intra-abdominal cooling by the TBB made of medical grade silicone

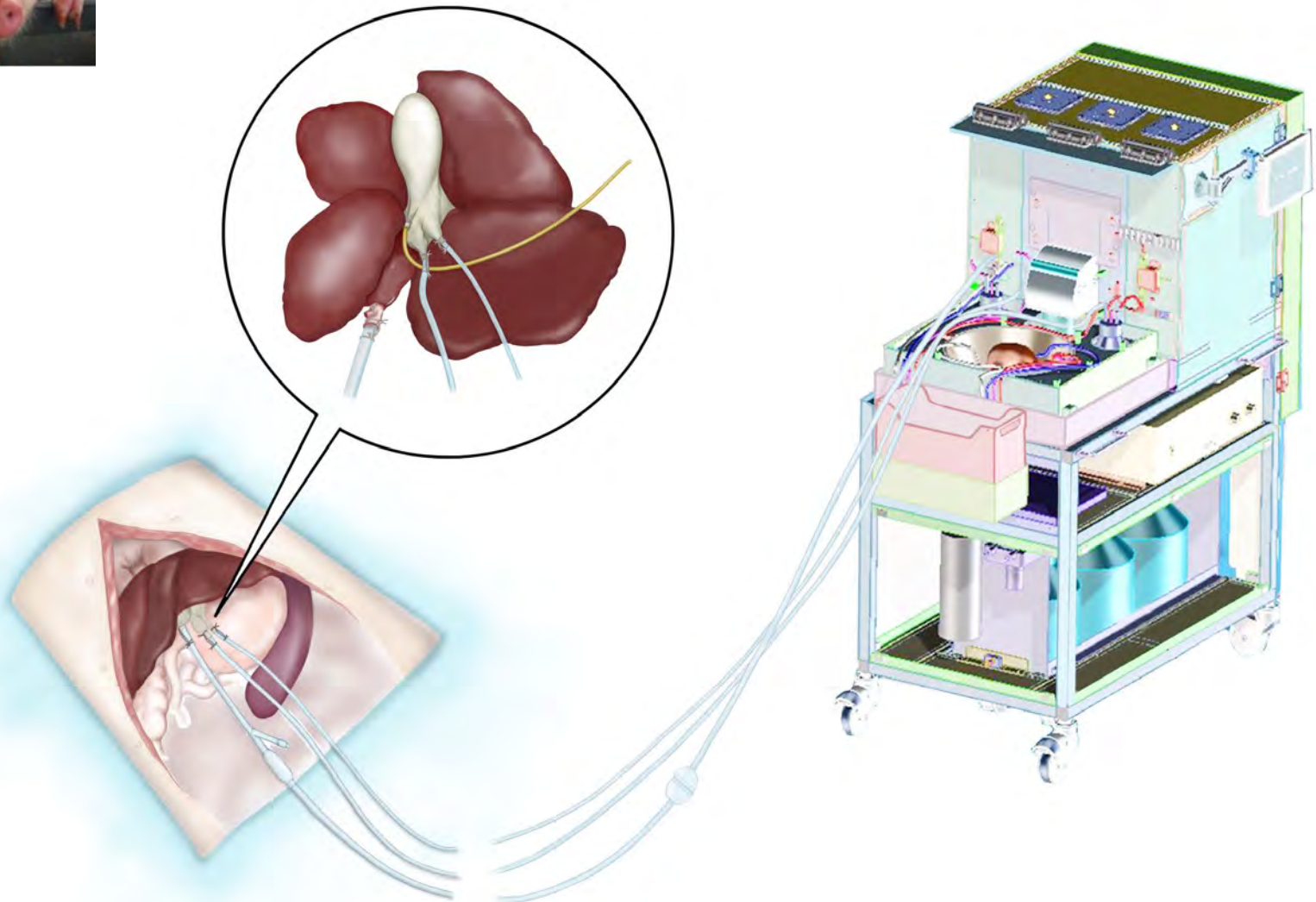


(Kobayashi E & Trai S. Transplan Direct 2019)

ブタを使った研究

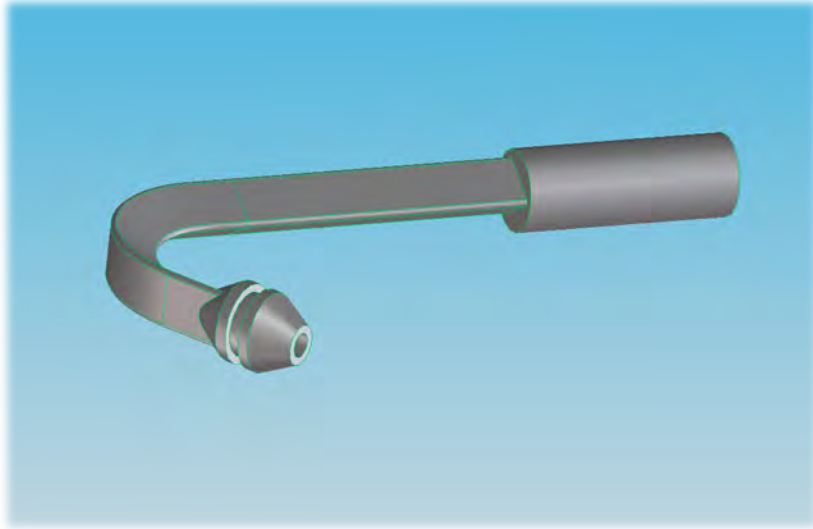


Ischemia Free Transplantation in Pigs

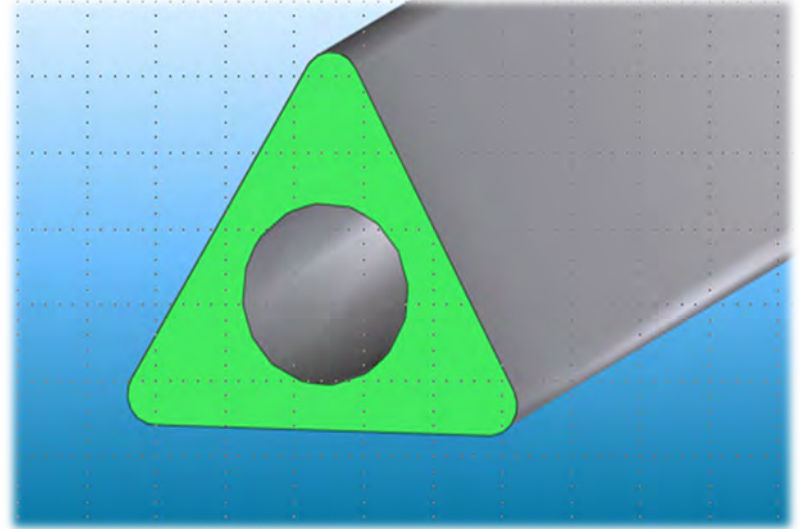


(Yoshimoto S, et al. *Transplant Proc* 2019)

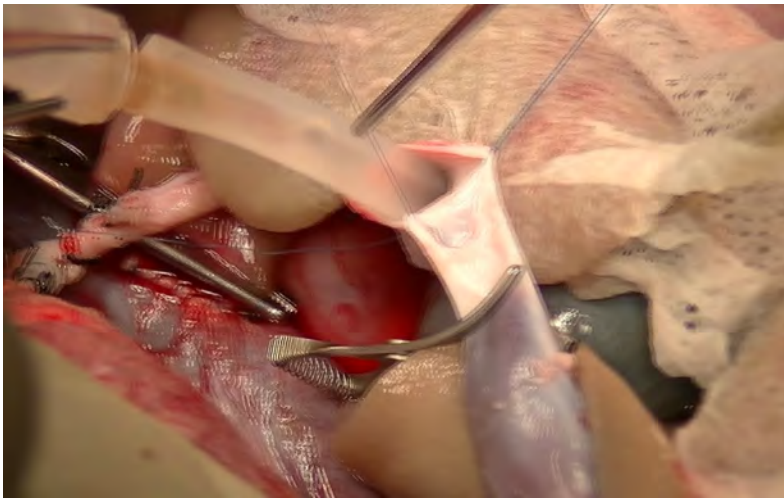
New technology for sewing vessels while perfusing organs



Triangular tube



A cross section



(Kobayashi E & Yoshimoto S. Transplant Direct 2019)

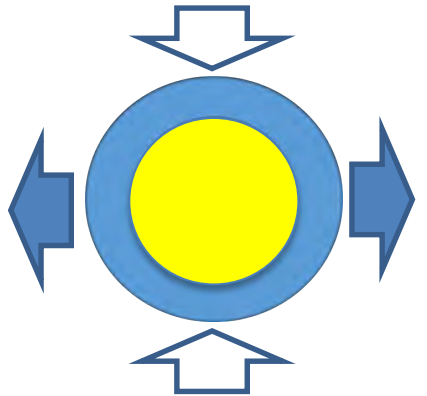
特殊チューブの開発

The cylindrical tube

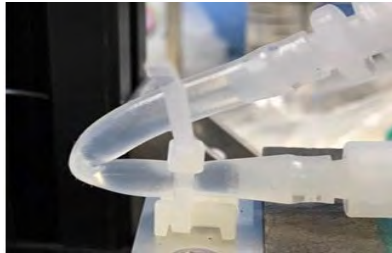
The triangular tube

Applied stress

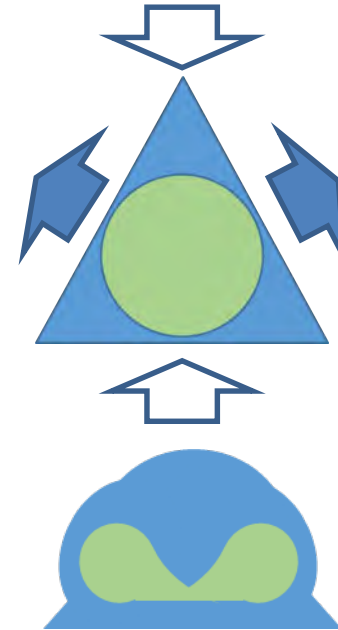
Stress diffusion



Collapsed shapes image



The flow was stopped at 150°



Non-stop

(Kobayashi E & Yoshimoto S. *Transplant Direct* 2019)

医療材料は、診療に携わる者と
企業研究者の協創で無限に広がる

