

「ヒト iPS 細胞を用いた腎疾患に対する再生医療開発」について

(1) この研究の目的と意義について

慢性腎臓病(CKD)の患者数は多く、日本で 1,300 万人以上と推計されています。深刻なドナー不足の問題のある腎移植を除いて根治的な治療法は少なく、病気の進行を止める有効な方法が少ないため、毎年多くの CKD 患者さんが末期慢性腎不全に進行し、透析療法を始めています。この問題を解決するために、ヒトの iPS 細胞を用いた再生医療の開発が期待されています。本研究では、腎疾患モデル動物を用いてヒト iPS 細胞から作製した腎前駆細胞（ネフロン前駆細胞）の細胞療法を開発し、臨床試験の開始につなげ、CKD の進行を抑制し透析導入を防ぐ新しい再生医療の開発を目指します。

(2) 研究の方法について

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院の医の倫理委員会で承認された別の研究計画（「成分献血者を対象とした HLA ホモ接合ドナー由来の医療用 iPS 細胞ストックの構築に関する研究」ならびに「高頻度 HLA ホモ臍帯血由来の医療用 iPS 細胞ストック構築に関する研究」）にご参加いただいた健常者の方から作製した iPS 細胞、および、そのゲノム編集による低抗原性 iPS 細胞をネフロン前駆細胞に変化させ、腎疾患動物モデルに移植することで CKD の進行抑制や急性腎障害(AKI)の症状軽減を図る新規の細胞療法の開発研究を行い、臨床試験開始を目指します。臨床試験開始に向けて、上述の iPS 細胞ストックから細胞製造のもととなるマスターセルバンクを作製し、そのマスターセルバンクを長期にわたり使用する可能性があります。また、患者さんへの移植後の安全性確保のために、ネフロン前駆細胞と iPS 細胞および途中の段階の分化細胞についてゲノム解析を含む遺伝子解析を行います。リジェネフロ株式会社、日機装株式会社、株式会社アビー、株式会社島津製作所、愛媛大学医学部放射線科との共同研究として、また、京都大学 iPS 細胞研究財団、株式会社京都動物検査センター、H.U.セルズ株式会社、タカラバイオ株式会社、シミックファーマサイエンス株式会社、株式会社オリエンタルバイオサービスと同社が再委託する民間企業 1 社、株式会社東レリサーチセンター、民間企業 1 社と委託契約を結んで本研究を実施します。

研究期間： 機関の長の許可日～2024年9月30日（リジェネフロ株式会社および日機装株式会社、株式会社島津製作所、株式会社アビーとの共同研究は機関の長の許可日～2024年3月31日、愛媛大学医学部放射線科との共同研究は承認日～2024年9月30日）

研究実施機関： 京都大学 iPS 細胞研究所

研究責任者： 増殖分化機構研究部門・教授・長船 健二

<p>研究で利用する試料・情報等の項目</p>	<p><試料> 「成分献血者を対象としたHLAホモ接合ドナー由来の医療用iPS細胞ストックの構築に関する研究」ならびに「高頻度HLAホモ臍帯血由来の医療用iPS細胞ストック構築に関する研究」で樹立されたiPS細胞、および、そのゲノム編集による低抗原性iPS細胞とそれらのiPS細胞からの分化細胞。それらのiPS細胞と分化細胞に由来する試験用検体。</p> <p><情報> 細胞附随情報（HLA情報、分化細胞の解析情報、性別、年代、感染症検査結果、核型解析結果を含む）、DNA塩基配列などの個人識別符号を含む遺伝子解析結果、ネフロン前駆細胞を腎被膜下に移植したマウスおよびブタの腎臓のCT、MRI、超音波診断装置による画像データ</p>
<p>試料・情報等の利用目的及び利用方法</p>	<p>健常者由来HLAホモストックiPS細胞、および、そのゲノム編集低抗原性iPS細胞をネフロン前駆細胞に分化させ、移植することによって慢性腎臓病(CKD)の進行抑制や急性腎障害(AKI)の症状軽減を図る新規の再生医療を開発し、その臨床試験開始を目指す。臨床試験開始に向けて、上述のiPS細胞ストックから細胞製造のもととなるマスターセルバンクを作製する。また、患者さんへの移植後の安全性確保のために、ネフロン前駆細胞とiPS細胞および途中の段階の分化細胞についてゲノム解析を含む遺伝子解析を行う。加えて、移植後の安全性確保と薬効の予測のため、iPS細胞由来ネフロン前駆細胞の腎疾患モデルマウス、および、免疫不全ブタと腎疾患モデルブタへの移植を行う。移植したマウスおよびブタの腎臓を体外からCT、MRI、超音波診断装置などを用いて撮像し、移植片の状態や有害事象の有無などを評価する。マスターセルバンクからネフロン前駆細胞の非臨床安全性試験用サンプルを製造し、非臨床安全性試験を実施する。非臨床安全性試験</p>

	<p>として、in vitro 造腫瘍性関連試験(未分化多能性幹細胞検出試験、形質転換細胞検出試験)、不純物解析試験、in vivo 一般毒性試験、in vivo 造腫瘍性試験を実施する。in vivo 一般毒性試験および in vivo 造腫瘍性試験は、NOG マウスの腎被膜下への移植を用いて実施する。</p>
<p>試料・情報を利用する者の範囲</p>	<p>京都大学 iPS 細胞研究所、リジェネフロ株式会社、日機装株式会社、株式会社アビー(株式会社アビーは、同社内でネフロン前駆細胞用の凍結保存機器を作製し、京都大学医薬系総合研究棟内リジェネフロ社実験室に送り、ネフロン前駆細胞の凍結保存法を開発する。アビー社は、iPS 細胞およびネフロン前駆細胞を同社内では取扱わない。)、株式会社島津製作所(島津製作所は、ネフロン前駆細胞と iPS 細胞およびその途中の段階の分化細胞の培養上清と細胞抽出液のみを同社内で取扱う。)、愛媛大学医学部放射線科(愛媛大学医学部放射線科は、京都大学 iPS 細胞研究所が撮像したネフロン前駆細胞を腎被膜下に移植したマウスやおよびブタの CT、MRI、超音波診断装置の画像データを解析する。愛媛大学医学部放射線科は、iPS 細胞およびネフロン前駆細胞を取扱わない。)、株式会社オリエンタルバイオサービス(リジェネフロ社との委託契約のもとに、リジェネフロ社が iPS 細胞由来のネフロン前駆細胞を同社に持ち込み、腎疾患モデルマウスに移植を行う。同社は、移植後のマウスの飼育と管理を行う。腎疾患モデルマウス作製と移植実験は、リジェネフロ社とオリエンタルバイオサービス社が再委託する民間企業の両者が実施する。)、株式会社京都動物検査センター(京都大学との委託契約のもとに、京都大学が iPS 細胞由来のネフロン前駆細胞を京都動物検査センター社三和農場に持ち込み、免疫不全ブタおよび腎疾患モデルブタに移植を行う。京都動物検査センター社は、移植後のブタの飼育と管理を行う。)、リジェネフロ社が、京都大学医学部附属病院細胞療法センター内細胞調製施設(CCMT)においてネフロン前駆細胞の非臨床安全性試験用サンプルを製造する。そして、in vitro 造腫瘍性関連試験はリジェネフロ社内で、不純物解析試験は民間企業と株式会社東レリサーチセンターに委託にて、in vivo 一般毒性試験および in vivo 造腫瘍性試験はシミックファーマサイエンス株式会社に委託にて実施する。京都大学 iPS 細胞研究財団、H.U.セルズ株式会社、タカラバイオ株式会社、シミックファーマサイエンス株式会社は、委託契約を結んで品質等に関する試験を行う。</p>

他機関へ提供する試料や情報等	<p><試料>「成分献血者を対象とした HLA ホモ接合ドナー由来の医療用 iPS 細胞ストックの構築に関する研究」ならびに「高頻度 HLA ホモ臍帯血由来の医療用 iPS 細胞ストック構築に関する研究」で樹立された iPS 細胞、および、そのゲノム編集による低抗原性 iPS 細胞とそれらの iPS 細胞からの分化細胞。それらの iPS 細胞と分化細胞に由来する試験用検体。</p> <p><情報> 細胞附随情報 (HLA 情報、分化細胞の解析情報、性別、年代、感染症検査結果、核型解析結果を含む)、ネフロン前駆細胞を腎被膜下に移植したマウスおよびブタの腎臓の CT、MRI、超音波診断装置による画像データ。</p>
他機関へ提供する方法	<p><試料> 京都大学医薬系総合研究棟内のリジェネフロ社へは手渡しする。日機装社は同社金沢製作所で使用するため、細胞の凍結ストックを追跡可能な輸送手段により送付する。島津製作所へ培養上清と細胞抽出液を追跡可能な輸送手段により送付する。委託先外部試験機関へ試験用検体を追跡可能な輸送手段により送付する。</p> <p><情報> パスワードを掛けたファイルをメールで送信する。DNA 塩基配列などの個人識別符号を含む遺伝子解析結果に関しては、リジェネフロ社の研究者は CiRA 長船研内のみにて取扱う。京都大学 iPS 細胞研究所で撮影された画像データは CD-R や USB メモリーに保存し、愛媛大学医学部放射線科に郵送で送る。愛媛大学医学部放射線科で解析された画像解析結果も CD-R や USB メモリーに保存し、京都大学 iPS 細胞研究所に郵送で送る。</p>
提供先における試料・情報の管理責任者	<p>(共同研究機関)</p> <p>機関名:リジェネフロ株式会社 責任者名:小林 義史</p> <p>機関名:日機装株式会社 責任者名:神保 陽一</p> <p>機関名:株式会社アビー 責任者名:大和田 哲男</p> <p>機関名:株式会社島津製作所 責任者名:早川 禎宏</p> <p>機関名:愛媛大学医学部放射線科</p>

	責任者名:城戸 輝仁 (委託先) 機関名:京都大学 iPS 細胞研究財団 責任者名:高須 直子 機関名:株式会社京都動物検査センター 責任者名:中西 信夫 機関名:H.U.セルズ株式会社 責任者名:松本 尚志 機関名:タカラバイオ株式会社 責任者名:戸村 大助 機関名:シミックファーマサイエンス株式会社 責任者名:金納 明宏 機関名:株式会社オリエンタルバイオサービス 責任者名:鈴木 浩昭 機関名:株式会社東レリサーチセンター 責任者名:元木 章裕、大山 倫史
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(3) 個人情報の取扱いについて

研究にあたっては、個人を容易に同定できる情報は削除したり関わりのない記述等に置き換えたりして使用します。また、研究を学会や論文などで発表する時にも、個人を特定できないようにして公表します。

(4) 研究成果の公表について

この研究成果は学会発表、学術雑誌およびデータベースなどで公表します。

(5) 研究計画書等の入手又は閲覧

本研究の対象者に該当する方は、希望される場合には、他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内で本研究に関する研究計画書等の資料を入手・閲覧することができます。

(6) 研究資金および利益相反について

京都大学では、公的機関だけでなく、一般の企業や財団からも研究資金等の提供を受けて研究を実施しています。また、本学では社会貢献活動の一環として兼業等の活動が認められており、研究に関係する企業・財団との間に個人的な利害関係が生じている研究者もいます。本臨床研究は京都大学とリジェネフロ株式会社との共同研究契約に基づき、同社より研究資金の提供を受けて実施します。

また、本研究に参加する研究者と同社との間には以下の利害関係があります。

1. 同社から寄附金を年間合計200万円を超えて受入れている研究者が参加しています。
2. 同社からの個人的な利益関係が年間合計100万円を越えている研究者が参加しています。
3. 本研究に参加する研究者が同社の役員（取締役）に就任しています。
4. 同社の株式を保有している研究者が参加しています。
5. 本研究に参加する研究者が関与する知的財産を本研究に使用しています。

上記のリジェネフロ株式会社と研究者との間に存在する利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学利益相反審査委員会」において両者の関係について審査しています。

（7）お問い合わせ先

本研究の対象者に該当する方、またはその代理人（ご本人より本研究に関する委任を受けた方など）で、試料・情報等を研究目的に利用または提出されることを希望されない場合、研究への協力を希望されない場合、あるいは協力を途中でおやめになりたい場合は、下記までご連絡ください。ご連絡いただいた場合、誠意をもって対応いたしますが、ご要望にお応えすることが困難な場合がございますので、予めご了承下さい。

その場合も、本研究の対象者に該当する方に一切の不利益はございません。

公益財団法人京都大学 iPS 細胞研究財団 TEL：075-366-7181

増殖分化機構研究部門・教授・長船 健二 TEL：075-366-7058

CiRA 倫理審査委員会事務局 TEL：075-366-7000

以上