『iPS 細胞由来の HLA クラスⅠ欠失巨核球細胞ストック及び血小板産生に関する研究』にご協力いただいたドナーの皆様へ

平素より本研究にご協力いただき、誠にありがとうございます。皆様のご協力をもちまして、再生医療の実現等に向けた研究が着実に進展しております。

これまでに皆様からご提供いただいた血液細胞から作製した iPS 細胞や医療用 iPS 細胞を用いて、巨核球細胞やその巨核球細胞からの血小板などの試料（細胞）を製造して、着実に研究を進めておりますが、<u>このたび研究の方法に追加がございますので、お知らせさせていただきます。</u>

なお、試料・情報の提供に際しては、倫理委員会等で国の指針等に則り適切な手続きがとられているかなどを審査し、皆様から同意取得した範囲を超えて試料・情報が使用・提供されることのないことよう確認しています。

ご不明点がございましたら、（９）連絡窓口までご連絡下さい。

（※の箇所はこれまでにお知らせしている内容に変更ございません。）

（１）この研究の目的と意義について※

血小板は、私たちの血液に含まれている細胞で、血管が傷ついた時、血液を固め出血を防ぐ働きを担う極めて重要な細胞です。様々な原因で血小板が減少し、止血機能が保てなくなった患者さんには献血された血小板を輸血する治療法が基本です。しかし時々、他人のヒト白血球型抗原クラスⅠ（HLA-I）に反応する抗体が作られ、本人と同じタイプの HLA-I を持つ血小板以外は拒絶されてしまい、輸血しても効果がない状態（血小板輸血不応症と呼ばれます）になることがあります。この様な方への血小板輸血は、同じタイプの HLA-I に限られるため、必要な時に供給されないリスクが高くなります。さらに HLA-I には非常に多くのタイプがあるため、すべてのタイプの HLA-I をそろえるためには、極めて多くのドナーを確保することが必要となります。この様な状況から iPS 細胞技術とゲノム編集技術を応用し、HLA-I を欠失した血小板を製造することにより、全ての HLA-I タイプの患者に適合する新規な血小板を供給することを目的としています。

（2）研究の方法について

これまでに説明文書でご説明させていただいたとおり、本研究では、2019 年 10 月までにご提供いただいた血液から作製した iPS 細胞（G0675）、または先行して実施する別の研究計画で作製した医療用 iPS 細胞(HLA ホモストック iPS 細胞:G0540、G0567、G0691）や、「グローバル iPS 細胞ストック構築に関する研究」（R1588）で作製した iPS 細胞を用いて、先ず血球系前駆細胞へ分化させ、次にこの血球系前駆細胞に特定の遺伝子を導入して巨核球細胞へと分化誘導し、長期間にわたり自己増殖可能な巨核球細胞（不死化巨核球株という）を樹立する方法に加え、これら iPS 細胞の HLA-I を欠失させてから、特定の遺伝子を導入して巨核球細胞株に分化誘導し、HLA-I 欠失巨核球株を作製する方法も検討しています。加えて企業等より提供される iPS 細胞も使用し、検討します。また、共同研究機関ではこの樹立した巨核球株や HLA-I を欠失した巨核球株を用い、血小板産生を促進する化合物の探索とその化合物を用いる製造条件の開発をします。この研究開発により将来 HLA-1 を欠失した血小板製剤を大量に製造する時の大幅なコストダウンを目指します。

ストックした複数の不死化巨核球株とその細胞株か産生する血小板の品質や特性を評価し、工業化の基盤となるマスター・セル・バンク（MCB）/ワーキング・セル・バンク（WCB）の候補株を選出します。また、血小板をつくる際に使う材料が適切かどうかを確認するとともに、できあがった血小板の品質や安全性についても、問題がないか検証します。さらに、共同研究機関が中心となり、GMP に準拠した MCB/WCB の作製から、血小板の大量製造法の開発、非臨床安全性試験などを行い、臨床試験、更には市販を目指した開発を行います。

（3）研究期間と研究組織

研究期間　　：　研究機関の長の許可日 ～ 2029年３月 31 日

研究機関　　：　京都大学 iPS 細胞研究所

研究責任者　：　臨床応用研究部門・教授・江藤　浩之

共同研究機関と役割：

大塚製薬株式会社：巨核球樹立法改良と HLA-I 欠失の支援、血小板産生促進化合物探索と血小板製造条件開発担当（2024 年５月末まで）

千葉大学大学院医学研究院：巨核球等の遺伝子解析担当

研究責任者：先端研究部門 教授　高山直也

千葉大学大学院医学研究院：血小板製剤の臨床的有効性評価方法の開発等担当

研究責任者：内分泌代謝・血液・老年内科学 准教授　堺田　恵美子

熊本大学国際先端医学研究機構：ヒト化マウスを用いる免疫原性の評価担当

研究責任者：国際先端医学研究機構 特別招聘教授 滝澤 仁

京都大学 iPS 細胞研究財団:医療用 iPS 細胞ホモストックの提供と細胞調製施設管理運営、ドナーコーディネート、薬事・倫理担当

研究責任者： 理事長　山中　伸弥

山梨大学大学院総合研究部医学域：血小板製剤の臨床的有効性評価方法の検証等を担当

研究責任者：臨床検査医学　教授　井上　克枝

東京慈恵会医科大学：血小板機能検証動物モデル開発を担当
研究責任者：麻酔科学講座　教授　木田　康太郎

ミナリスアドバンストセラピーズ株式会社:臨床試験用巨核球細胞 MCB/WCB 構築と臨床試験用 iPS 血小板製造、特性解析等の試験・品質評価等の開発を担当
研究責任者：General Manager (GM)　村本　拓也

キヤノン株式会社：血小板製造システムの自動化技術開発を担当
研究責任者：メディカル事業本部再生医療事業化推進室　上席　奈部谷　章

佐竹マルチミクス株式会社（血小板製造用培養槽開発を担う）
研究責任者：常務取締役／研究開発本部長　加藤　好一

シミックファーマサイエンス株式会社（血小板製剤の非臨床試験を担う）
研究責任者：非臨床事業部・事業部長　藤原　淳

国立研究開発法人　産業技術総合研究所（iPS 血小板や巨核球の糖鎖修飾解析の実施）
研究責任者：生命工学領域・総括研究主幹　舘野 浩章

試料・情報の利用又は提供を開始する予定日	機関の長の研究実施許可日
試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称	京都大学 iPS 細胞研究所　江藤研究室
研究で利用する試料・情報等の項目	＜試料＞　既存の iPS 細胞株（ゲノム編集による低抗原性 iPS 細胞を含む）ならびにそれらに遺伝子改変を加えた iPS 細胞とそれらから樹立した巨核球株とそれらが産生する iPS 血小板

	＜情報＞　性別、年代、HLA、感染症検査結果（問診を含む）、樹立細胞株の感染症検査結果、遺伝子解析情報、巨核球細胞株に関する情報（樹立法と原材料情報、培養方法、血小板産生方法等）。
試料・情報の利用目的及び利用方法	iPS 細胞由来 HLA-I 欠失血小板製剤の治験を目指す。 iPS 細胞から HLA-I 欠失巨核球株を樹立し、MCB を作製する。その巨核球 MCB 株が産生する HLA-I 欠失血小板製剤を大量製造し、承認申請に必要とされる安全性・有効性に関するデータを取得し、PMDA 等の公的機関への治験届や薬事承認申請に使用する。
試料・情報を利用する者の範囲	京都大学 iPS 細胞研究所 iPS 細胞研究財団を除く、上記共同研究機関と外部試験受託機関（未定） なお、キヤノン株式会社、佐竹マルチミクス株式会社の各社内では試料の取り扱いはおこなわず、情報のみ利用する。
他機関へ提供する試料や情報等	＜試料＞　iPS 細胞株（ゲノム編集による低抗原性 iPS 細胞を含む）ならびにそれらに遺伝子改変を加えた iPS 細胞とそれから樹立した巨核球株と HLA-I 欠失巨核球株、及び HLA-I 欠失血小板。 ＜情報＞　共同研究機関に対しては薬事承認申請に必要とされる情報（提供者の同意書と問診・臨床情報。樹立細胞に関しては樹立法と原材料情報、遺伝子解析情報、培養方法、血小板産生方法、感染症試験結果等）。 外部委託機関については提供者につながらない試料名のみを提供する。委託業務内容によっては試料の感染症試験結果や非臨床試験データ、製造工程、品質特性、および原材料に関する詳細情報を提供する場合もある。
他機関へ提供する方法	＜試料＞試料の保存状態を維持するため専用容器に封入のうえ、追跡可能な輸送手段で、提供先機関まで届ける。 ＜情報＞印刷物は追跡可能な輸送手段で提供先機関に送付、電子データは適切な情報セキュリティを確保の上で提供先機関に送信する。 提供は、研究代表機関を介して行う場合の他、必要に応じて共同研究機関間で直接行う場合がある。
提供先における試料・情報の管理責任者	機関名： ①　大塚製薬株式会社先端創薬研究所 研究責任者：浦島　博樹 ②　千葉大学大学院　医学研究院先端研究部門 研究責任者：高山　直也

	③ 熊本大学 国際先端医学研究機構 研究責任者：滝澤 仁 ④ 山梨大学 大学院総合研究部医学域臨床検査医学 研究責任者：井上 克枝 ⑤ 東京慈恵会医科大学 麻酔科学講座 研究責任者：木田 康太郎 ⑥ ミナリスアドバンストセラピーズ株式会社 研究責任者：村本 拓也 ⑦ キヤノン株式会社 研究責任者：奈部谷 章 ⑧ 佐竹マルチミクス株式会社 研究責任者：加藤 好一 ⑨ シミックファーマサイエンス株式会社 研究責任者：藤原 淳 ⑩ 国立研究開発法人産業技術総合研究所 研究責任者：舘野 浩章 ⑪ 外部受託機関 管理責任者：委託部門の長（未定）

（4）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。

（5）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。

（6）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。

（7）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、臨床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。

本研究は京都大学とキヤノン株式会社との共同研究契約に基づき、研究資金を受け入れて

一部実施しています。京都大学と大塚製薬株式会社との共同研究契約に基づき、研究資金の提供を受けて実施してました。また株式会社メガカリオンからも研究資金を受け入れていました。

また、この研究に参加する研究者との間には以下の利害関係があります。

・過去に資金提供を受けていた大塚製薬株式会社と共同出願による知財を有している研究者が関与している。

・公益財団法人 iPS 細胞研究財団から無償にて医療用ホモストックの iPS 細胞と FiT（細胞調整施設）の提供を受ける。

・企業等から研究材料や人材の提供を受けている。

上記の企業、公益財団法人 iPS 細胞研究財団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、「京都大学臨床研究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。

（8）ドナー又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供の停止すること及びその方法について

ご自身の試料・情報を研究に利用されたくない方は、（9）の連絡先までその旨お知らせ頂ければ、解析対象者から削除します。

（9）連絡窓口

ご不明の点等ございましたら担当コーディネーターまでご連絡ください。

担当コーディネーター：　向坂　智子

TEL：　０７０－６４６２－１５９０　（平日 10:00～17:00）

以上