

2017年10月2日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部
地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所

皮下脂肪組織から血小板を安定的・大量に創製する新規再生医学技術を確立 —慶應義塾発の新規技術を社会への貢献に向けて—

慶應義塾大学医学部臨床研究推進センター松原由美子特任准教授（地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所 研究グループリーダー）、医学部の池田康夫名誉教授らは、地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所（KISTEC）との共同研究により、皮下脂肪細胞が巨核球を経て血小板（注1）に分化することを発見し、このたび、試験管内で安定的に、皮下脂肪組織から血小板を大量に創製する培養技術を確立しました。この技術は、外から遺伝子導入を行う必要がないため、簡易かつ、安全性が高いという優れた特徴を持っています。

なお、この研究成果の早期実用化を目的として、ベンチャー企業「株式会社 AdipoSeeds（アディポシーズ）」（所在地：東京都港区、代表取締役：宮崎洋）が2016年7月に設立されています。松原特任准教授らの研究グループが、引き続き、研究開発を慶應義塾大学内で実施する一方で、AdipoSeeds社では、知財管理、海外マーケティング調査等を行い、血小板輸血代替と創傷治癒促進の2つの医療用途による実用化を目指します。

1. 研究開発の背景と概要

ヒト皮下脂肪組織（注2）の中には、間葉系の様々な種類の細胞へ分化することができる脂肪前駆細胞（脂肪幹細胞／間葉系間質細胞／間葉系幹細胞）、Adipose-derived Mesenchymal Stem/stromal Cell (ASC) が含まれます。松原特任准教授らは、試験管内で特定の条件下で培養することで、ASCが巨核球を経て血小板（platelet）に分化することを、世界で初めて発見しました。さらに、大量培養に適した性質を持つ間葉系幹細胞／間質細胞株（ASCL: Adipose-derived Mesenchymal Stem/stromal Cell Line）を、ヒト皮下脂肪組織から精製・株化する独自技術の開発に成功しました。

ASCLは、国際細胞治療学会が定める間葉系幹細胞の定義を全て満たしており、既に医療応用されている他の間葉系幹細胞と同様、高い安全性を有しています。一方、従来の間葉系幹細胞の採取方法では、完全に均一な性質を持つ細胞集団を得ることが困難でしたが、ASCLはこの課題を克服しました。

さらに、ASCLは、凍結・融解が可能で増殖能も高く、増殖させても特性が変わらないという性質をも併せ持っています。そのため、ASCLから血小板（ASCL由来血小板様細胞、ASCL-derived Platelet Like Cells (ASCL-PLC)）を安定的に大量生産できることが明らかになりました（図1）。

この基盤技術は、医療応用上の優位性を持っています（図2）。つまり、ASCLを特定の条

件で培養するだけで、遺伝子を外から導入するステップの必要がありません。

このメカニズムは、基礎研究成果により解明されました。造血幹細胞から赤血球や血小板など血液細胞へ変化する分化の際には、遺伝子の発現を調節する転写因子と細胞外へ分泌されるサイトカインが重要となっています。巨核球・血小板の運命は、転写因子の p45NF-E2（文献 1）とサイトカインのトロンボポイエチンにより決定されます。脂肪組織由来の間葉系幹細胞は、この 2 つの遺伝子の発現を内在していること、その発現調節にトランスフェリンが関与していることを明らかにしました（文献 2）。この結果、ASCL はもともと血小板分化できる能力を内在しているため、生体内の鉄輸送体であるトランスフェリンを添加することで、血小板分化が誘導できるのです。この血小板誘導方法は、科学的根拠に裏付けられたシンプルかつ、低コストの技術と言えます。

2. 再生医療等製品（注 3）としての実用化

ASCL-PLC の医療応用として、2 つの用途（血小板輸血代替と創傷治癒促進）に対して開発を行っています。

現在、血液疾患や抗がん剤使用時や出血時などに血小板減少が起こった場合、日本赤十字社が提供する血小板の輸血により輸血治療（注 4）が行われています。しかし、輸血用血小板は献血に 100%依存している上、保存期間が僅か 4 日間であり、安定供給が難しいという課題があります。現在、高齢社会の到来により血小板輸血を必要とする患者数が増加する一方、若年層の献血者が減少してきており、将来的には血小板製剤が不足することが確実視されています。

抗がん剤使用の患者に対しては、スケジュールを決めて血小板輸血が行われていますが、計画的に安定供給ができる ASCL-PLC は輸血用血小板の代替となり得ると考えられます。この用途を見据え、松原特任准教授らの研究グループは、慶應義塾大学医学部内科学（血液）教室と共同で研究開発を実施しています。ASCL-PLC は献血由来の血小板と同等の血液凝固作用を持つという結果に基づき、現在、慶應義塾大学病院臨床研究推進センターの支援も得て、実用化に向けて、準備を進めています。

創傷治癒促進に関しては、患者自身の末梢血から分離した多血小板血漿（PRP: Platelet Rich Plasma）を塗布もしくは注射する療法が広く知られています。しかし、PRP 採取法の標準化がなされておらず一定の品質を確保することが困難なため、現在は自由診療で行われています。また、大量の採血は難しいため、広範囲の治療には適していません。これら問題点は、厳密な品質管理を行った ASCL-PLC を用いることが解決につながると考えています。高齢社会の到来や生活習慣病の増加による、例えば糖尿病に伴う糖尿病性潰瘍などの慢性皮膚創傷に対する治療の機会が増えており、早期の治癒が重要であると考えられています。

ASCL-PLC は細胞接着能が末梢血血小板より高く、創傷治癒促進に重要なサイトカインの分泌量が多いことが分かっており、創傷治療（注 5）促進の作用を発揮します。そのため、他に類のない治療薬としての利用が期待されています。

3. 今後の予定と研究開発体制

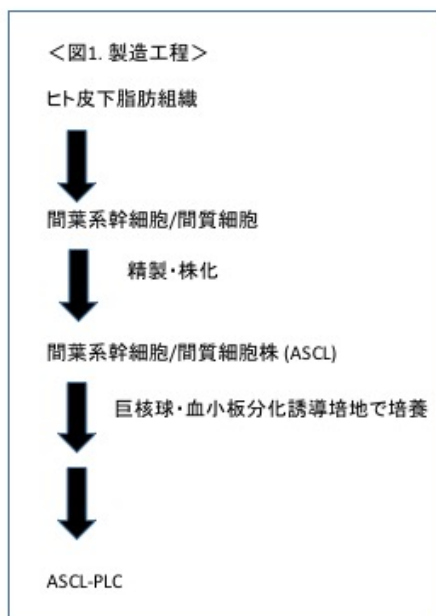
今後、ASCL-PLC の臨床応用に向けて、慶應義塾大学病院において、医学部形成外科学教室（貴志和生教授、矢澤真樹専任講師）と共同で臨床研究を実施することを計画しています。ASCL-PLC の作用メカニズムの解明を慶應義塾大学医学部で行い、実用化に向けた知財管理

や海外マーケティング調査等をベンチャー企業が行う、互いの長所を活かした研究開発をすすめることを予定しています。

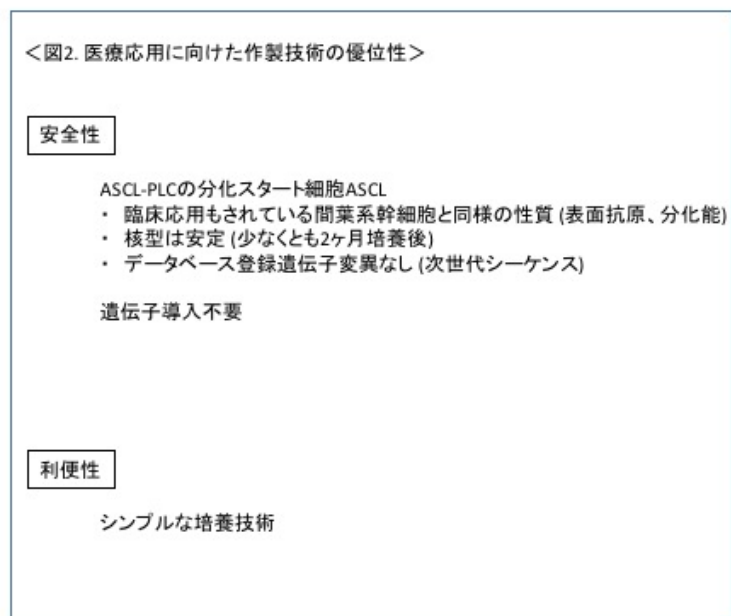
4. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP26461410、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の医療研究開発推進事業補助金 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ B 研究費 (2015-2016 年度)、橋渡し研究戦略的推進プログラム シーズ B 研究費 (2017 年度) の助成を受けたものです。その他に、競争的研究資金の面で、株式会社ケイ・エス・ピー (KSP) の協力を得ています。また、設立準備段階より、慶應義塾が設立したベンチャーキャピタルの株式会社慶應イノベーション・イニシアティブ (KII) から支援を受けています。共同開発は、日水製薬株式会社、東ソー株式会社、藤森工業株式会社、地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所と行っています。また、AdipoSeeds 社の海外 Advisory board として、Dr. Mortimer Poncz (米国 ペンシルバニア大学/フィラデルフィア小児病院)、Dr. Katya Ravid (米国 ボストン大学)、Dr. Alessandra Balduini (イタリア パビア大学)、須田年生博士 (シンガポール国立大学・慶應義塾大学名誉教授) らと、今回の研究の早期実用化を目指します。

【図 1】



【図 2】



5. 代表的な関連論文 (文献 1、2)

1. Ono Y, Wang Y, Suzuki H, Okamoto S, Ikeda Y, Murata M, Poncz M, Matsubara Y. Induction of functional platelets from mouse and human fibroblasts by p45NF-E2/Maf. Blood 120 (18): 3812-21, 2012.
2. Ono-Uruga Y, Tozawa K, Horiuchi T, Murata M, Okamoto S, Ikeda Y, Suda T, Matsubara Y. Human adipose tissue-derived stromal cells can differentiate into megakaryocytes and platelets by secreting endogenous thrombopoietin. J Thromb Haemost. 14(6):1285-1297, 2016.

【用語解説】

(注1) 血小板：血液に含まれる細胞成分の一種。血栓の形成に中心的に働き、止血作用、創傷治癒促進作用をもつ。体内では骨髄の中にある造血幹細胞からつくられる。

(注2) 脂肪組織：結合組織の一種で全身に存在し、特に皮下組織に多い。主成分は脂肪細胞である。

(注3) 再生医療等製品：(1) 人又は動物の細胞に培養等の加工を施したものであって、(イ) 身体の構造・機能を再建・修復・形成するもの、(ロ) 疾病の治療・予防を目的として使用するもの、(2) 遺伝子治療を目的として、人の細胞に導入して使用するもの。

(注4) 輸血治療：成分採血装置を用いて血液から止血機能を持つ血小板を採取した濃厚血小板製剤が、血小板の減少またはその機能低下による出血ないし出血傾向のある場合に使用される。

(注5) 創傷治療：皮膚潰瘍の治療としては、ドレッシング材による創面の被覆や補助的に創傷治癒を助ける外用薬が用いられている。遺伝子組み換え製剤として、国内でbFGF製剤が使用されているが、主に肉芽形成に対し効果を発揮する薬剤である。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部臨床研究推進センター
臨床検査医学教室
特任准教授
松原 由美子 (まつばら ゆみこ)
TEL : 03-5315-4366 FAX : 03-5315-4366
E-mail: yumikoma@keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学
信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612
E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>