

第4期 日本大学理事長・学長特別研究

「日本大学発技術を用いた再生・細胞治療の実用化に向けた学部横断的研究」

キックオフミーティング

日時: 令和3年12月25日(土) 13:00~15:00

プログラム

1. 開会の挨拶

2. 演題① 発表 30 分・討論 10 分

脱分化脂肪細胞(DFAT)を用いた細胞治療開発

松本太郎 教授

日本大学 医学部 機能形態学系 細胞再生・移植医学分野

3. 演題② 発表 30 分・討論 10 分

ヒト羊膜上皮細胞を用いたメープルシロップ尿症の治療開発

三木敏生 教授

日本大学 医学部 生体機能医学系 生理学分野

4. 演題③ 発表 30 分・討論 10 分

臨床応用可能な犬 iPS 細胞の創生と社会実装

枝村一弥 教授

日本大学 生物資源科学部 獣医学科 獣医外科学研究室

5. 閉会の挨拶

演題①

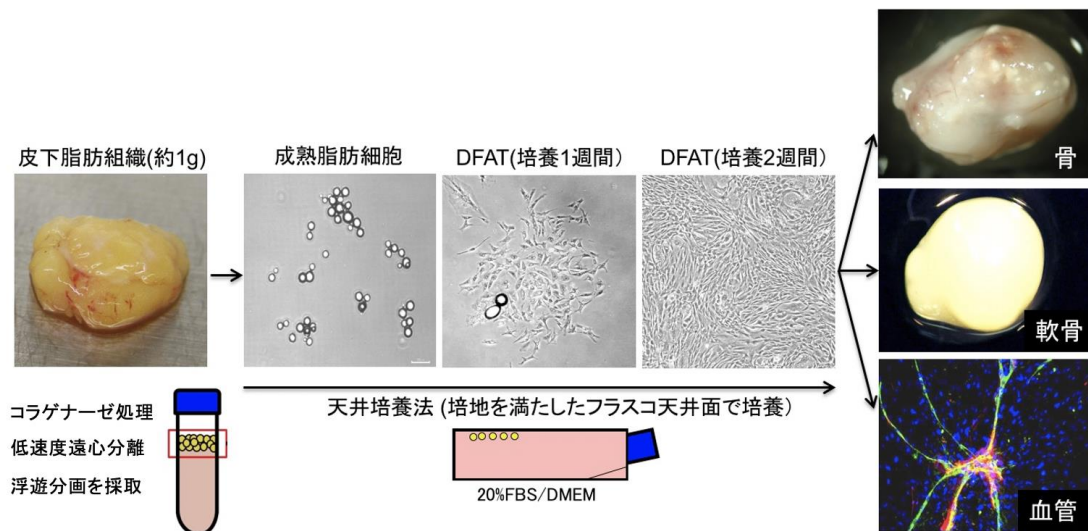
脱分化脂肪細胞(DFAT)を用いた細胞治療

松本太郎

日本大学 医学部 機能異形態学系 細胞再生・移植医学分野

間葉系幹細胞(MSC)は比較的少量の骨髓液や脂肪組織から培養調製でき、移植安全性が高いため、様々な疾患に対する治療用細胞ソースとして期待されている。一方、MSC はヘテロな細胞集団で、その品質は個体差が大きく、ドナーの年齢や基礎疾患の影響を受けやすいことが明らかになっている。したがって患者を選ばず安定した性能を示す MSC を製造する技術が望まれる。我々の研究グループでは、成熟脂肪細胞を天井培養することにより得られる脱分化脂肪細胞(Dedifferentiated fat cell: DFAT)に着目し、研究を行ってきた。DFAT は成熟脂肪細胞に由来する細胞であるにもかかわらず、高い細胞増殖能と MSC に類似した多能性を獲得しており、induced MSC とも呼べる細胞である。DFAT はドナーの年齢や基礎疾患に影響されず、10 mL 以下の脂肪組織から高純度(99.9%以上)の MSC 様細胞を大量調製できるといった特長を有することから、MSC が抱える「品質のばらつき」といった問題点を解消し、実用性の高い治療用ドナー細胞となりえると考えている。DFAT は血管新生因子を豊富に分泌し、微小血管のみならず側副血管の発達を促進させることにより、安定した高い血流改善効果を示す。現在、AMED 再生医療実用化研究事業の支援を受け、重症下肢虚血患者を対象に自家 DFAT 虚血筋肉内投与による First-in-Human 臨床研究を実施している。

本研究では、医師主導治験に用いる高品質で汎用性の高い「治験用 DFAT」の開発を行うと共に、種々の DFAT 適応疾患に対する臨床応用に向けた橋渡し研究を学部横断的に行う。本研究により患者の年齢や基礎疾患に影響されず、低コストで実用性の高い細胞治療の普及に寄与することが期待される。同時に国内外の研究施設に先駆けて DFAT を社会実装することにより、本学の研究力・社会貢献性といったブランドイメージを飛躍的に高めることにつながると考える。



- 成熟脂肪細胞を「天井培養」という方法で培養することにより調製されるMSCに類似した多能性細胞
- 遺伝子発現プロファイルは脂肪由来幹細胞(ASC)と高い相同性を示す
- 少量(約1g)の脂肪組織から均質なMSC様細胞を大量に調製可能
- ドナーの年齢や基礎疾患に影響されず安定した性能を示す→自家細胞製品として開発メリット大

演題②

ヒト羊膜上皮細胞を用いたメープルシロップ尿症の治療開発

三木敏生

日本大学 医学部 生体機能医学系 生理学分野

われわれは、ヒト胎盤に含まれる胎児由来の羊膜上皮細胞(human amniotic epithelial cells: hAEC)が、ES 細胞様の特性と間葉系幹細胞の特性を併せ持つユニークな幹細胞であることを見出し、臨床応用に向けての研究を続けている。hAEC は胎生初期の幹細胞(エピプラスト)と同様の表面マーカーを発現し、万能性を持つ一方で、遺伝子的に比較的安定で腫瘍原性がないこと、免疫原性が低いことから、臨床応用に適した細胞であると考えられている。また hAEC は通常分娩後破棄されるヒト胎盤の羊膜から容易に、また大量に分離することができるため、実用可能性も高いと考えられる。われわれは、これまでの基礎研究によって hAEC の肝細胞への分化能を確認し、概念実証研究としてメープルシロップ尿症(MSUD)マウスモデルの肝臓へ hAEC を移植することにより、疾患特異的な病態が改善し、致死モデルである MSUD マウスを延命することにも成功している。

これらのデータをもとに、本研究では hAEC を MSUD の細胞治療に臨床応用するため以下の前臨床研究を行うことを目的としている。

(1)これまでに確立された研究用 hAEC 分離・調整・凍結保存プロトコルを用いて、医学部リサーチセンター細胞調整施設(CPF)において、臨床用の試薬を用いて細胞を分離する。(2)これらの臨床グレードの細胞を用いてパイロット非臨床試験を行う。また(3)これらの細胞を臨床肝細胞移植に則した方法で、ブタ肝臓内に移植し、安全な輸注速度などの細胞移植条件を確定する。(4)同じくこれらの臨床用 hAEC に発光タンパク質を発現させ、門脈経由でマウス肝臓に移植する。生着した細胞を生体透過性の高いルシフェリンアナログで標識し、その細胞分布を In Vivo 発光イメージングシステム IVIS を用いて観察することによって、肝臓内に移植された hAEC の体内動態を明らかにする。

これらの研究目標を達成することによって、AMED などの外部資金調達に必要な非臨床データを取得する。以上のように、本研究では松本教授が確立し育ててきた日本大学におけるトランスレーショナルリサーチを継続・拡大していく一分野として、医学部リサーチセンターCPF を活用し hAEC の臨床応用を目指すものである。

演題③

臨床応用可能な犬 iPS 細胞の創生と社会実装

枝村一弥

日本大学 生物資源科学部 獣医学科 獣医外科学研究室

はじめに

現在、国内では、多くの犬や猫が家庭で暮らしており、その登録頭数は 15 歳未満の子供の人口より多い状況が続いている。犬や猫は以前にも増して大切に扱われており、「コンパニオン・アニマル」として家族の中で重要な位置づけになってきている。多くの犬や猫の飼い主は、ヒトと同様の医療を求めており、獣医療は高度化が進んでいる。しかし、既存の治療法では治癒が困難な疾患も存在し、獣医療においても再生医療に大きな期待が寄せられている。近年、ヒトの医療においては人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の臨床応用が始まり、真の再生医療が展開されるようになってきた。しかし、犬や猫で臨床応用可能な iPS 細胞は樹立されておらず、再生医療を実施するためのひとつの障壁になっていた。そこで、演者らは、臨床応用可能な犬 iPS 細胞の作製に着手した。

臨床応用可能な犬 iPS 細胞の創生

犬 iPS 細胞の作製は困難で、従来まで iPS 様細胞と言えるものしか樹立できていなかった。そこで、演者らは臨床応用可能な真の iPS 細胞の樹立を目指し、初期化遺伝子の導入にウイルスを用いずに犬 iPS 細胞を作製する手法の開発を試みた。犬では、山中 4 因子に加えて、いくつかの遺伝子を加えることで効率よく iPS 細胞が作製できることが判明し、それらの遺伝子セットを特許出願 (特願 2019-78907) した。また、本手法で作製した犬 iPS 細胞は、フィーダー細胞を用いずに培養が可能で、ヒト・異種動物由来成分を含まない培養液でも培養することができた。さらに、当研究室で作製した犬の iPS 細胞は、奇形腫の形成を含め iPS 細胞の条件を全て満たしていたことから、世界で初めて臨床応用可能な犬 iPS 細胞の樹立に成功した。

犬 iPS 細胞の社会実装と未来

現在、演者らは臨床応用可能な犬 iPS 細胞を世界で唯一保有しており、それを利用した再生医療製品の開発を行うことで社会への還元を考えている。本プロジェクトは、科学技術振興機構 (JST) の研究成果展開事業である社会還元加速プログラム (SCORE) に採択され、その成果として日本大学発ベンチャーとして株式会社 Vetanic を設立して社会還元を律速させている。まずは、犬の iPS 細胞から間葉系幹細胞を誘導する技術を用い、日本発・世界初の犬 iPS 細胞由来間葉系幹細胞製品を作製し、農林水産省の承認を得て獣医療へ提供することを考えている。さらに、犬の iPS 細胞の研究を行っている施設と連携して、犬 iPS 細胞由来の血球、血小板、骨、軟骨、靭帯、膵 β 細胞の開発にも着手している。演者らが保有している犬 iPS 細胞の樹立技術は、特定の疾患の病態機序の解明や動物薬開発にも利用できることから、様々な分野への応用を計画している。

今後の課題と解決すべき点

犬 iPS 細胞を社会実装するためには、解決すべき課題が散見される。演者らの保有する犬 iPS 細胞は樹立効率が良いとは言えず、分化誘導能が低い株が存在する。また、iPS 細胞による治療は他家移植となるため、犬でも拒絶反応が生じにくい iPS 細胞を備蓄する必要がある。第 4 期理事長・学長特別研究では、これらの課題を解決するための研究を遂行する予定である。本講演では、日本大学ブランドの創生を目指した犬 iPS 細胞の開発状況と今後の展望について概説する。