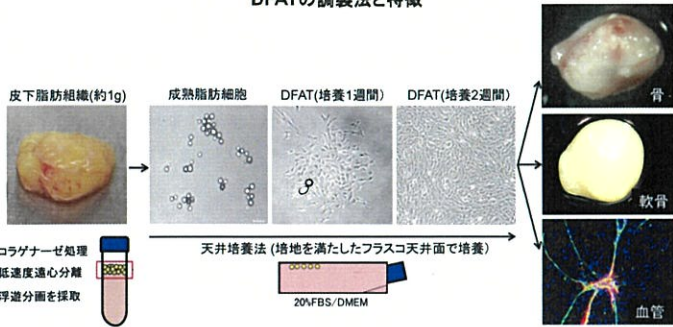


脱分化脂肪細胞による低コスト・低侵襲細胞治療

日本大学 医学部 機能形態学系 細胞再生・移植医学分野 教授 松本 太郎

脱分化脂肪細胞 (dedifferentiated fat cells: DFAT)

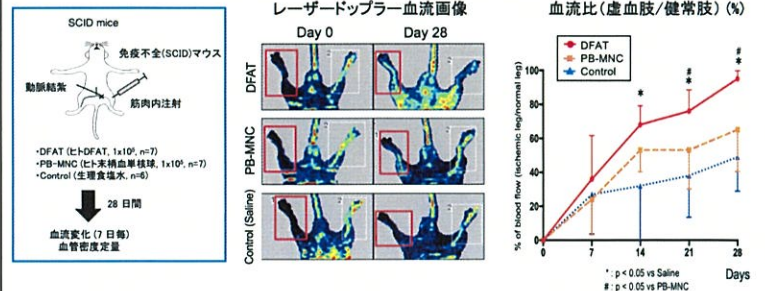
DFATの調製法と特徴



- 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間葉系幹細胞(MSC)に類似した多能性細胞
- 細胞表面抗原・遺伝子発現プロファイル、分化能、液性因子分泌プロファイルは脂肪由来幹細胞(ASC)と高い同一性を示す
- 少量の脂肪組織からドナー年齢や基礎疾患に影響されず均質な多能性細胞を大量調製できる

Matsumoto T, Kano K, et al. J Cell Physiol 215:210, 2008

DFATの治療効果

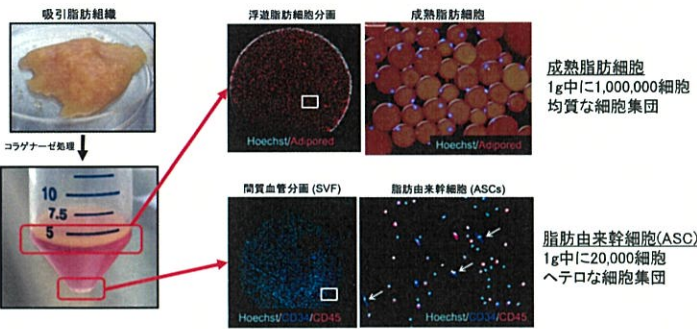


- 種々の血管新生因子を分泌 (特にHGF, VEGF, SDF-1, Leptinの分泌が高い)
- 血管構成細胞(ペリサイト、血管内皮細胞)への分化能
- 各種虚血モデル動物(マウス、ウサギ、ブタ)への移植実験にて血流改善・血管増生作用
- SCIDマウス下肢虚血モデルに対し、ヒトDFAT移植群は、生理食塩水投与群やヒト末梢血単核球移植群に比べ有意な血流改善作用(非臨床POC)【上図】

Watanabe H, Matsumoto T, et al. Sci Rep 10:9211, 2020

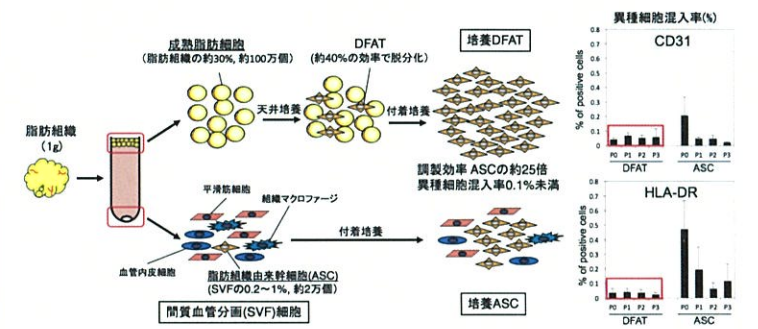
治療用細胞としてのDFATの優位性

細胞原料に関する優位性



- 脂肪組織に大量に存在する成熟脂肪細胞を原料とするため、ドナーの負担が最小限で済む
- 成熟脂肪細胞は酵素処理後、その浮遊性を利用することにより簡単に高純度な細胞を単離できる
- 吸引脂肪組織は、美容クリニック等にて健康ドナーから閉鎖回路で取得できるため、他家移植用細胞医薬品の細胞原料としても優位性が高い

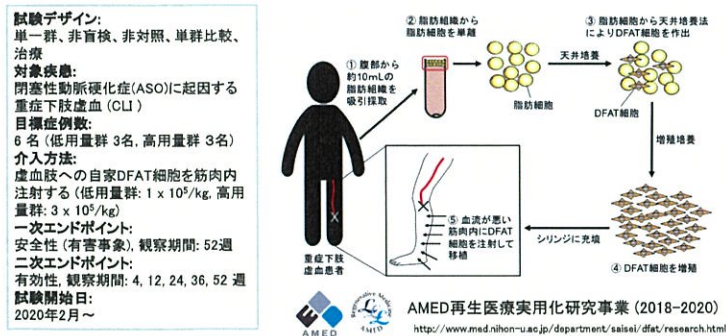
調製効率・細胞純度に関する優位性



- 初代培養で得られるDFATの細胞数はASCに比べて6倍以上多い
- DFATの異種細胞の混入率はP0~P3まで0.1%未満であり、ASCに比べ著明に低い
- DFATは細胞純度を高めるための継代培養を必要とせずP1で移植可能
- DFATはドナー年齢や基礎疾患に影響されず安定した性能を保持した細胞が得られる

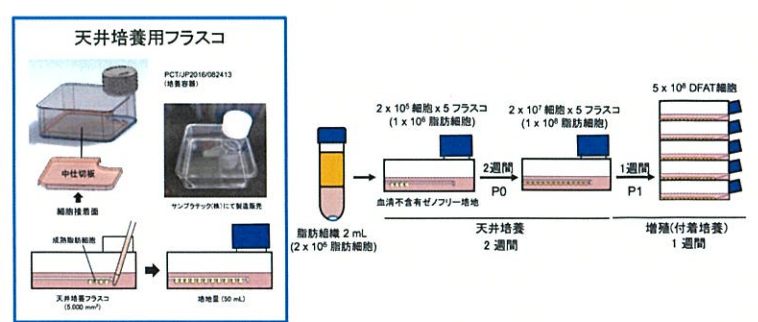
産業化に向けた取り組み

重症下肢虚血に対する自家DFAT移植によるFirst-in-Human臨床研究



- 生物由来原料基準に適合した臨床グレードDFATの製造法・規格を確立済
- 臨床研究で使用するDFATの品質・安全性に関してPMDA合意取得済
- 重症下肢虚血に対する自家DFATを用いたFirst-in-Human臨床研究を実施中

天井培養用フラスコを用いた高効率DFAT調製法



- 2mLの脂肪組織から3週間の培養期間で5x10⁸DFATを調製可能
- 培養液の最適化により血清不含有ゼノフリー条件下で調製可能
- より簡便・低コストに調製可能とする「DFAT調製キット」を開発予定

想定する治療の概要・標的疾患

- 自家製品: 患者から約10mLの脂肪組織を吸引採取し、DFATを製造(凍結製品、1x10⁸/bag、5 bag)、移植施設に運搬し、使用時に解凍し患部に注射する
- 他家製品: 美容クリニック等で脂肪吸引術により抽出された健康ドナー脂肪組織を原料として、凍結DFAT製品を大量製造、移植施設に運搬し、使用時に解凍し患者に投与する

- 特長:
- 組織採取に伴う患者の侵襲が極めて低い(外来処置室で局所麻酔下で採取可能)
 - 高齢者や基礎疾患を有する患者でも安定した治療効果が期待できる
 - 既存治療に比べ低コスト(1回の組織採取で5回以上の治療が可能)
- 標的疾患:
- 重症下肢虚血、変形性膝関節症、脊髄損傷、脳梗塞など

- 特長:
- 原料が「ヒト(同種)細胞原料供給ガイドライン」(経産省)の基準に合致し、国内安定供給が可能
 - 純度が高く安定した品質のMSC様細胞を大量調製できる
 - 大規模なOPFや特殊な試薬、機器が必要なく、低コストで製造可能
- 標的疾患
- 重症下肢虚血、変形性膝関節症、難治性潰瘍、脊髄損傷、脳梗塞、急性GVHD、ARDSなど