

微小血管由来の新規体性幹細胞 (Capillary stem cells; CapSCs) を用いた次世代再生医療の開発

旭川医科大学 医学部

生化学講座

教授 川辺淳一

2019年11月28日

現在の再生医療の位置

失われた臓器を蘇らせる...

幹細胞を握りしめ、生命を創る「神」の領域に踏み出した。

しかし、

多細胞生物の臓器を構築するために、

我々は、いかに科学的知識が不足しているかを

認識することになる。

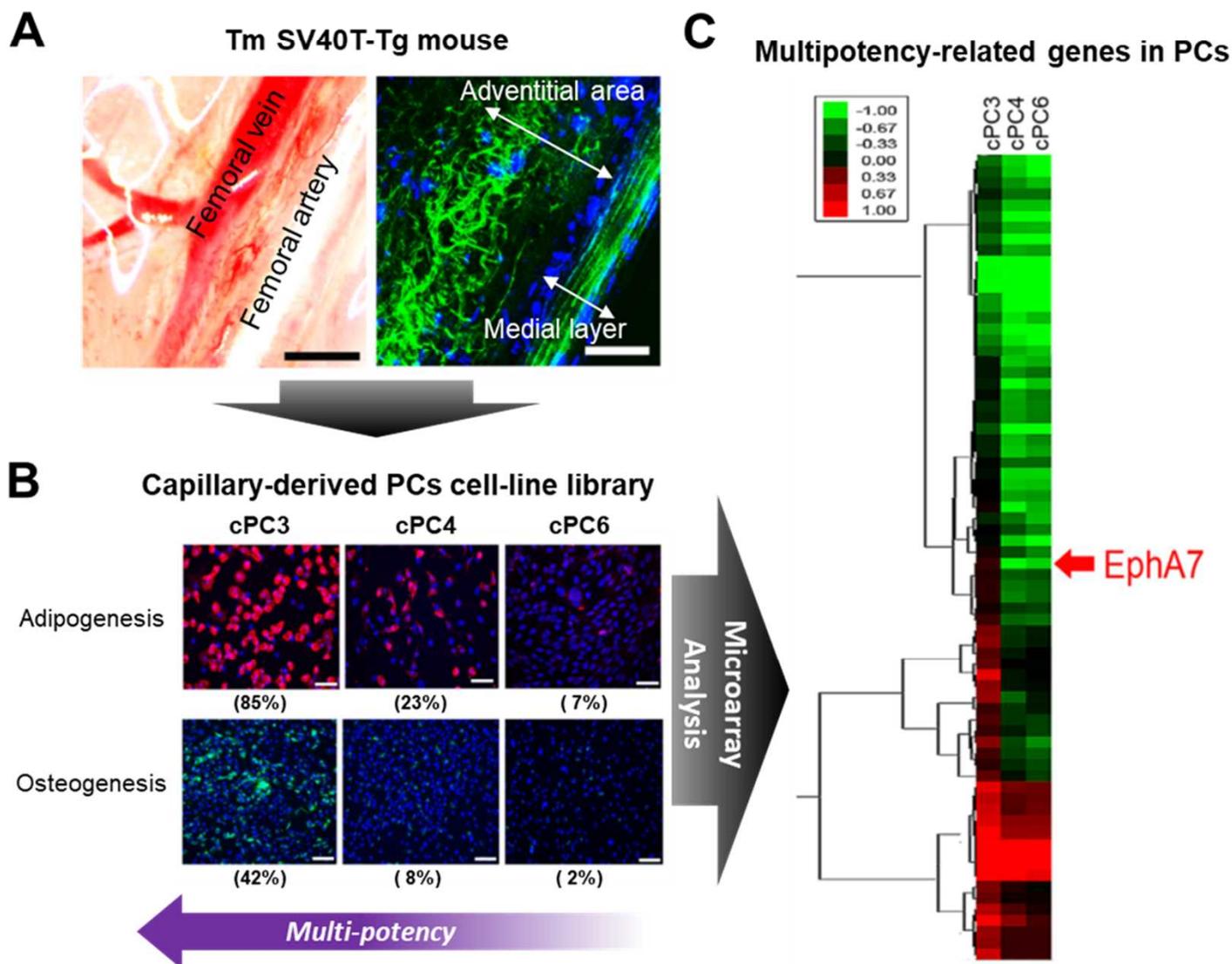
組織再生のために、今後、求められる技術



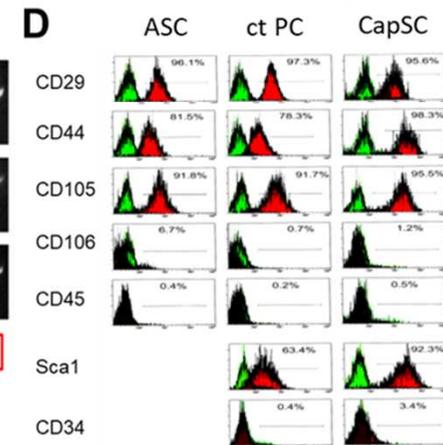
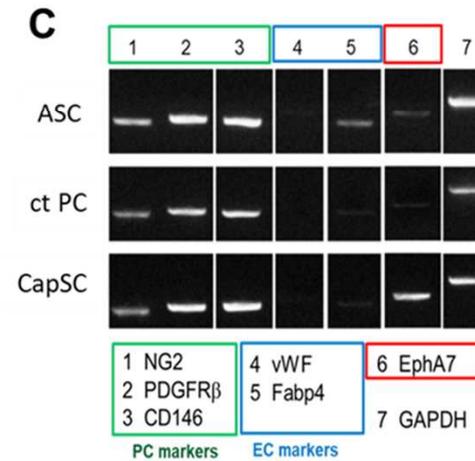
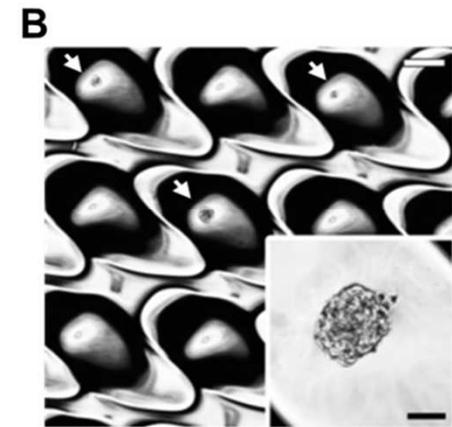
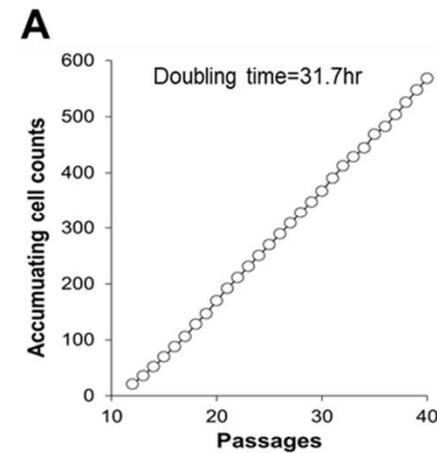
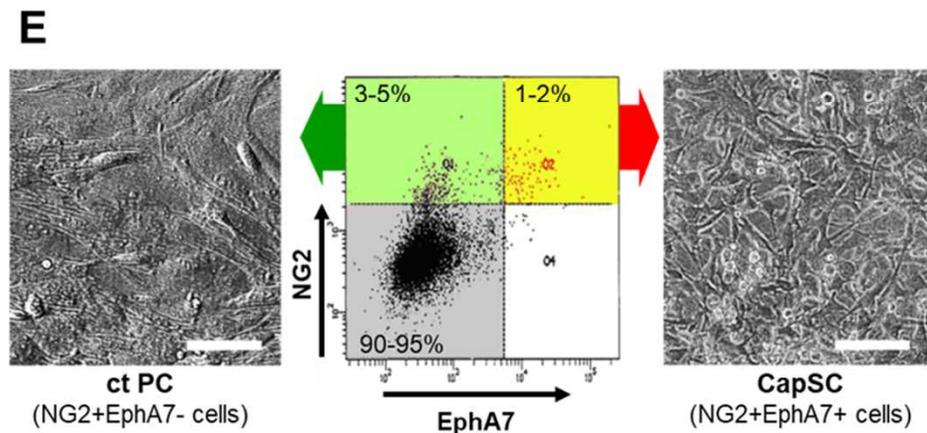
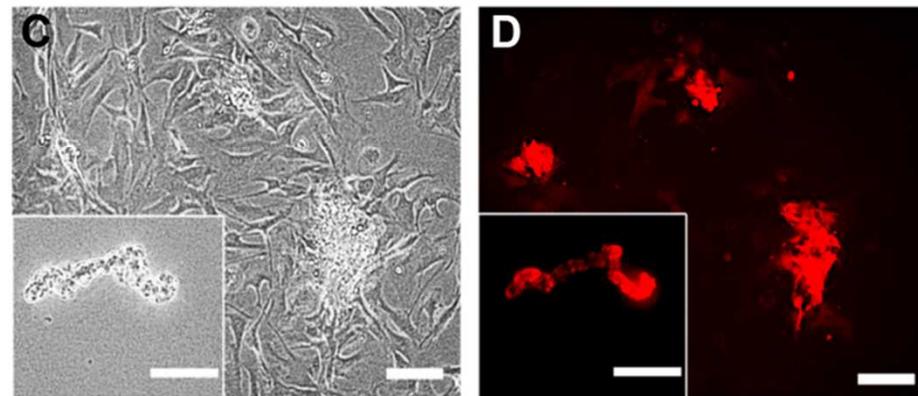
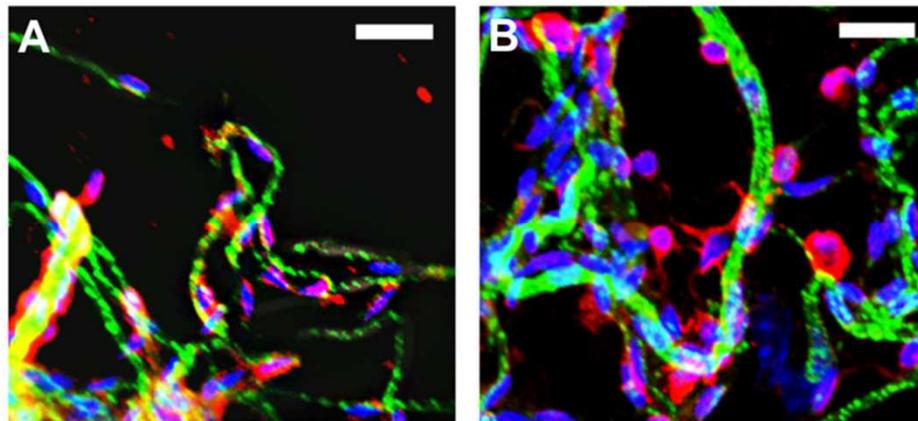
毛細血管に秘められた 毛細血管幹細胞の発見

毛細血管幹細胞 (capillary stem cells; CapSCs) の同定

Yoshida, Kawabe et al. Stem Cell Trans Med 2019
国際特許申請中 (PCT/JP2016, 072259)



正常組織からCapSCsの同定 & 分離

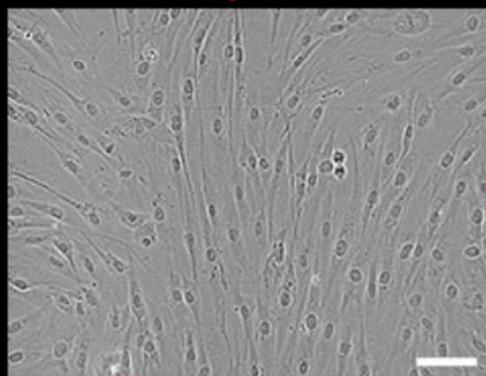


Yoshida, Kawabe et al. Stem Cell Trans Med 2019
国際特許申請中 (PCT/JP2016, 072259)

ヒトCapSCsの分離調整に成功

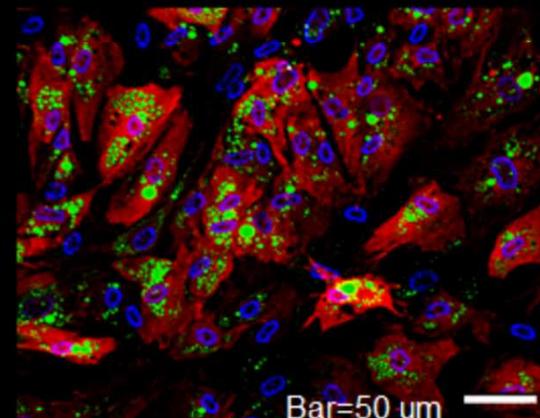
Yoshida, Kawabe et al *paper preparation*
国際特許申請中 (PCT/JP2016, 072259)

hCapSCs



Bar=100 um

Adipogenesis

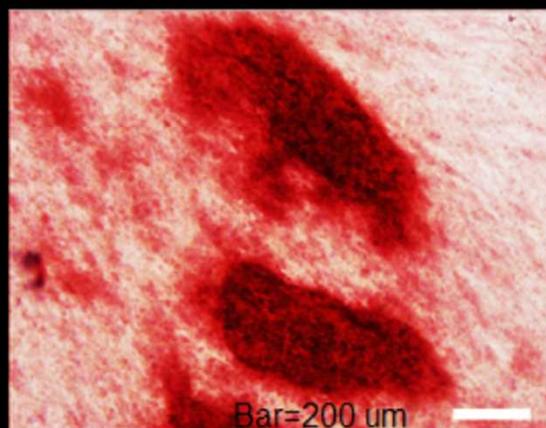


Fabp4 + BodiPY

Bar=50 um

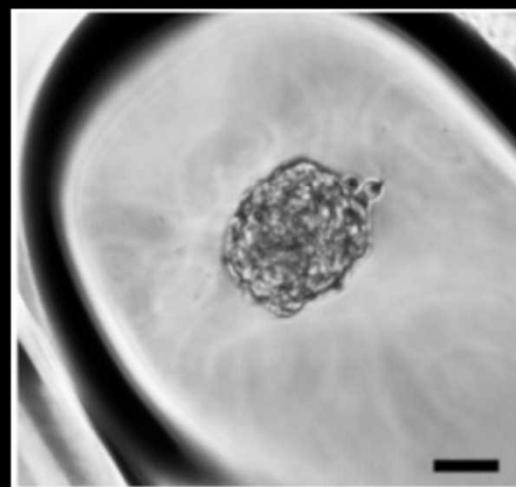
Osteogenesis

Alizarin Red

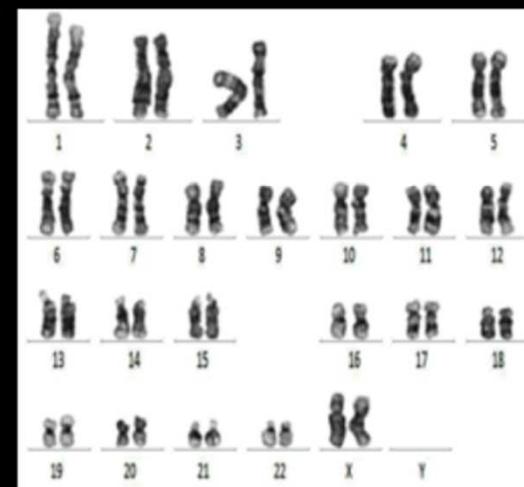


Bar=200 um

**Sphere formation
from single cell**



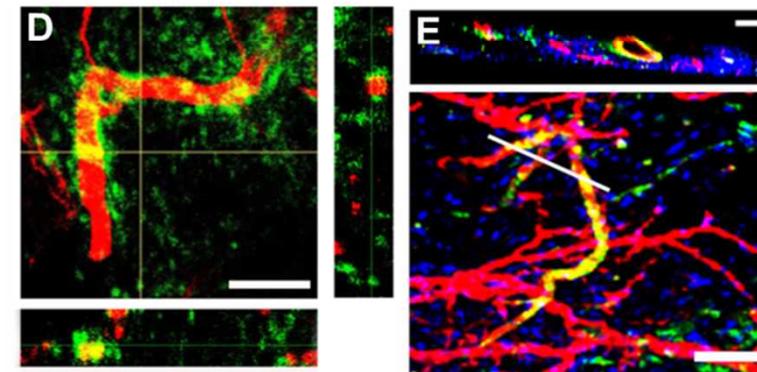
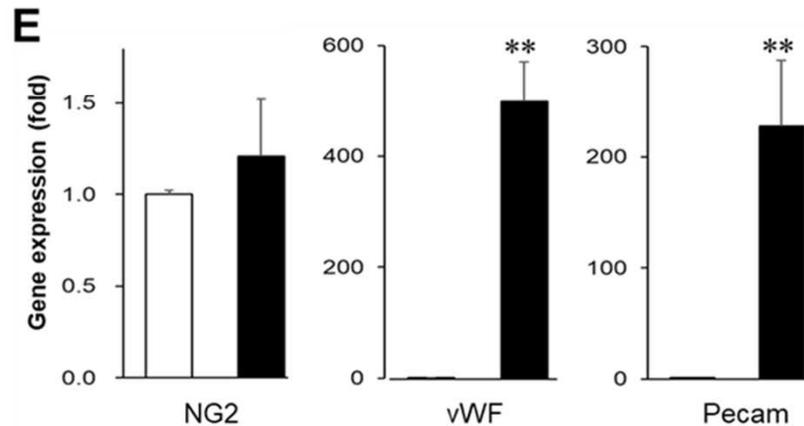
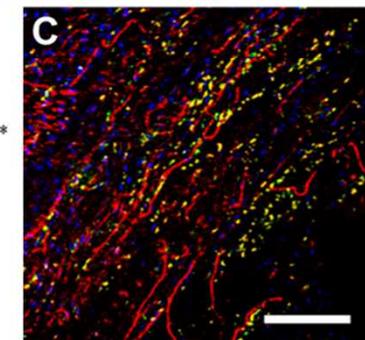
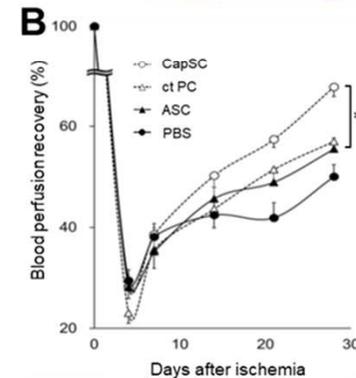
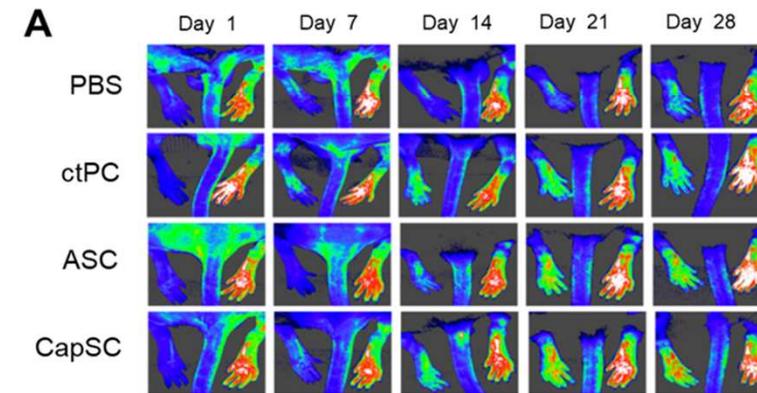
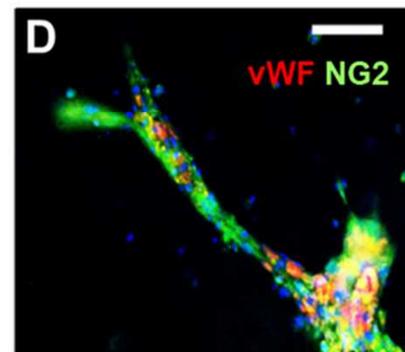
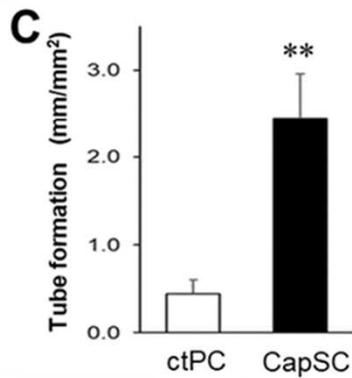
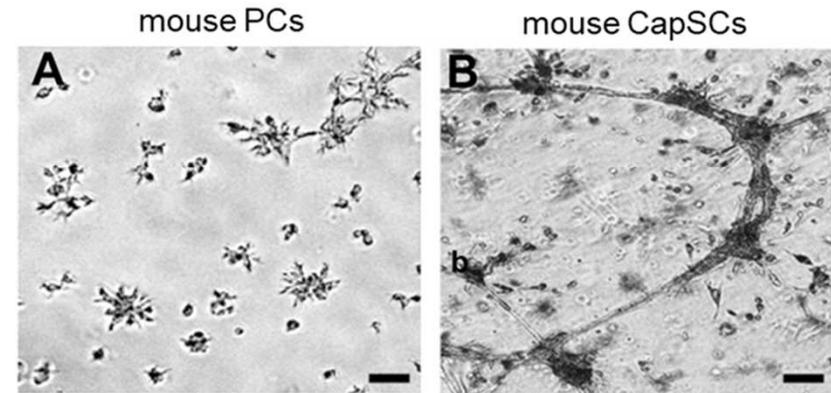
**No abnormality in
chromosome (Karyogram)**



CapSCsの血管新生能 重症下肢虚血モデルでの検討

CapSCsによる重症下肢虚血モデルでの効果

Yoshida, Kawabe et al. Stem Cell Trans Med 2019
日本脈管学会2019 YIA 最優秀賞受賞

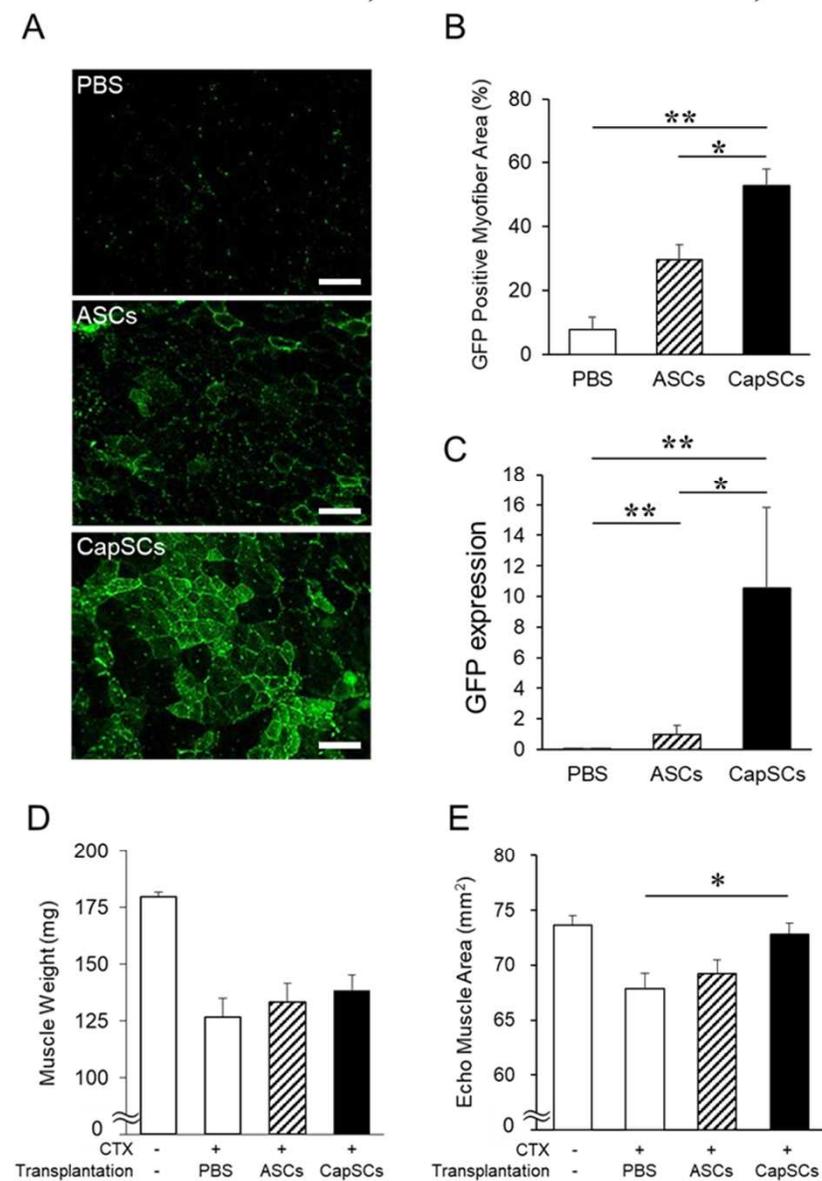
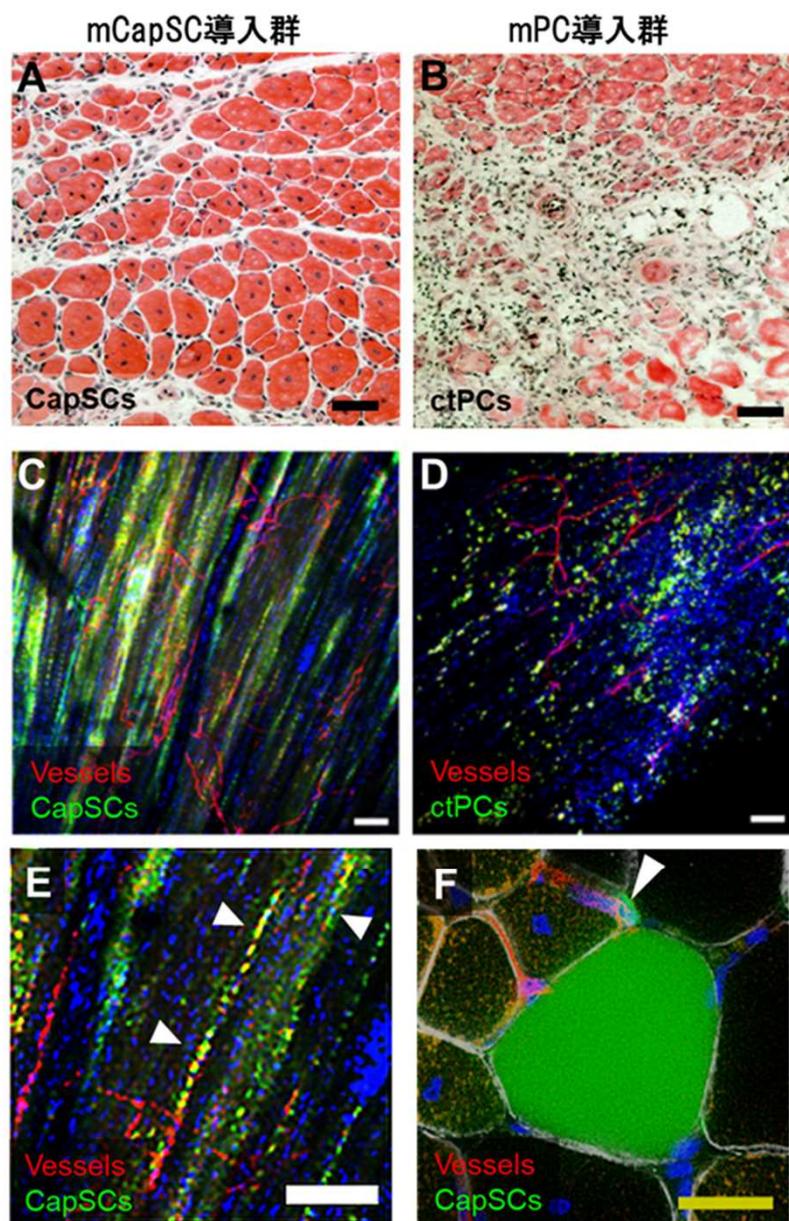


CapSCsの骨格筋再生能 筋ジストロフィ症モデルでの検討

骨格筋再生に関わる周細胞はCapSCs

CapSCは、骨格筋線維と共に微小血管にも分化して、長く組織に留まる！

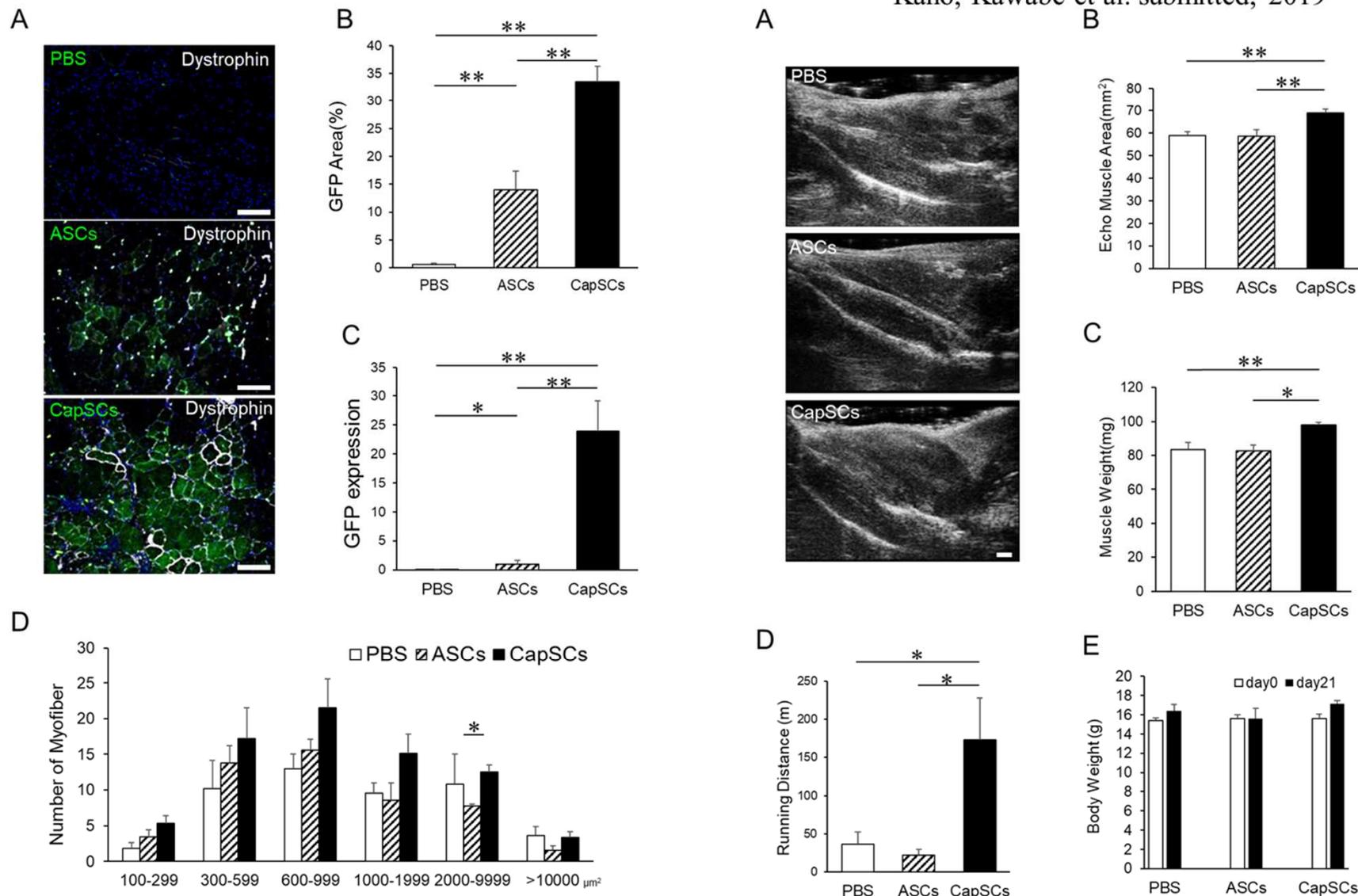
Kano, Kawabe et al. submitted, 2019



CapSCsによる重症筋ジス症モデルでの効果

CapSCは、正常ジストルフィン遺伝子を含む安定骨格筋線維に分化する！

Kano, Kawabe et al. submitted, 2019

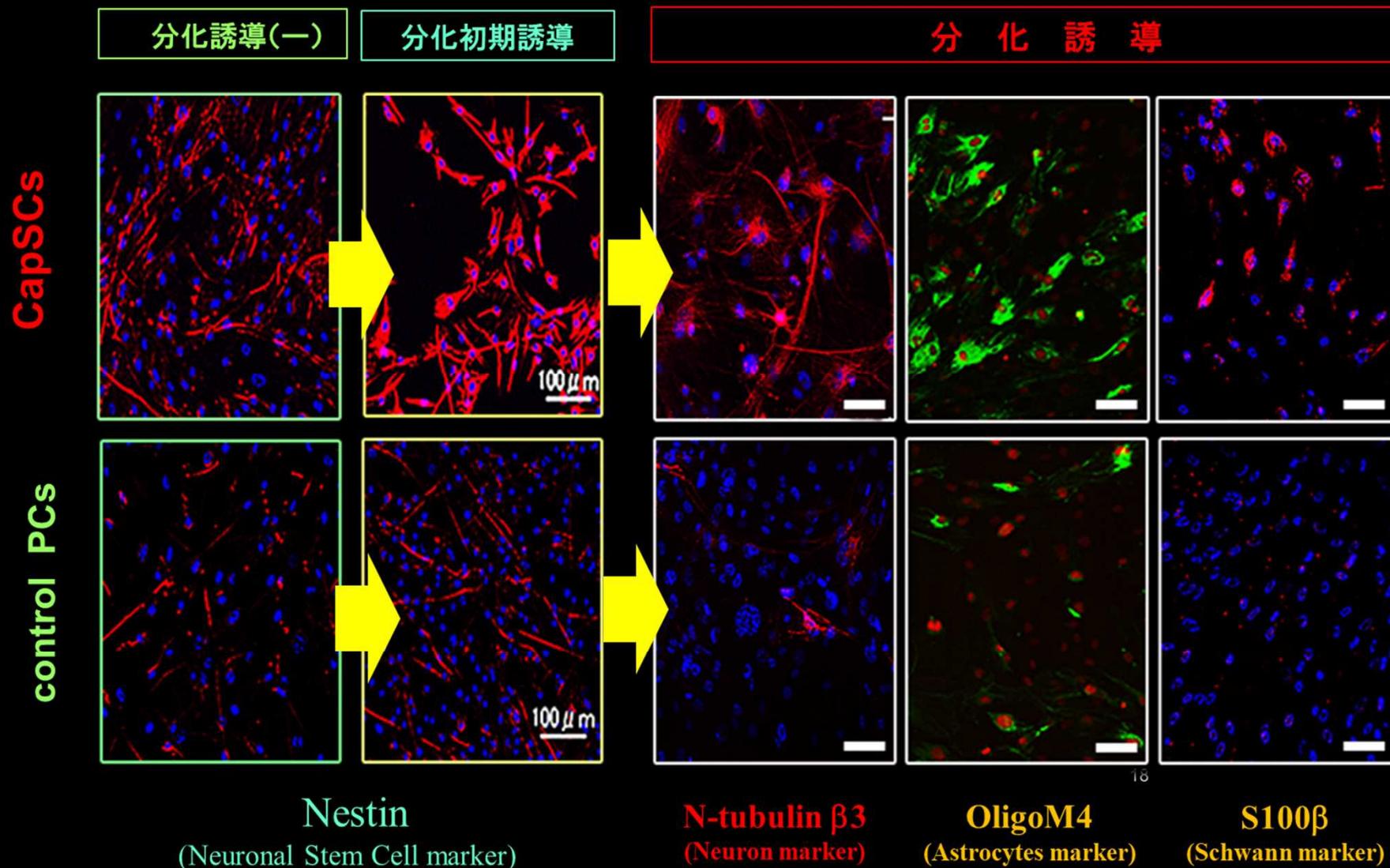


CapSCsの神経再生能

神経・血管ワイヤリングのキー細胞

CapSCは高い神経再生能も併せ持つ！

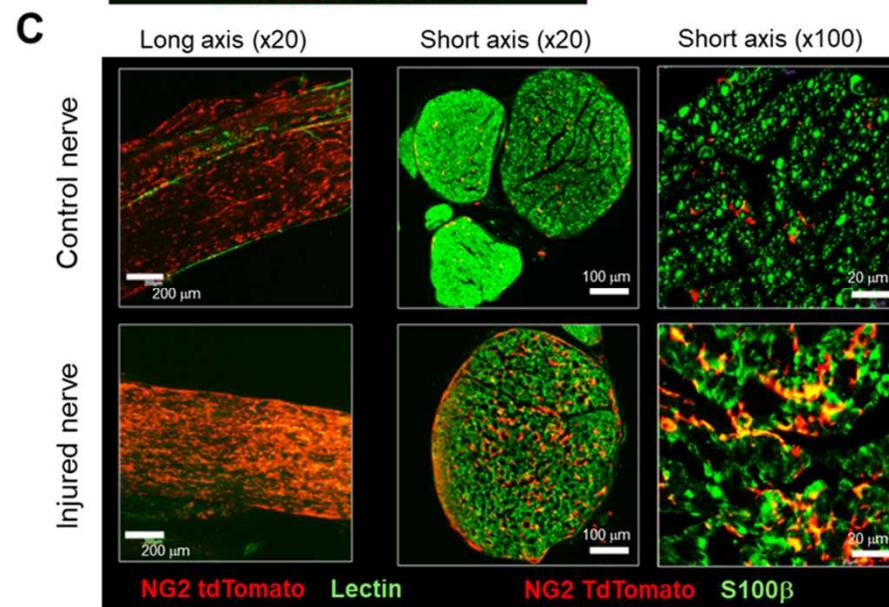
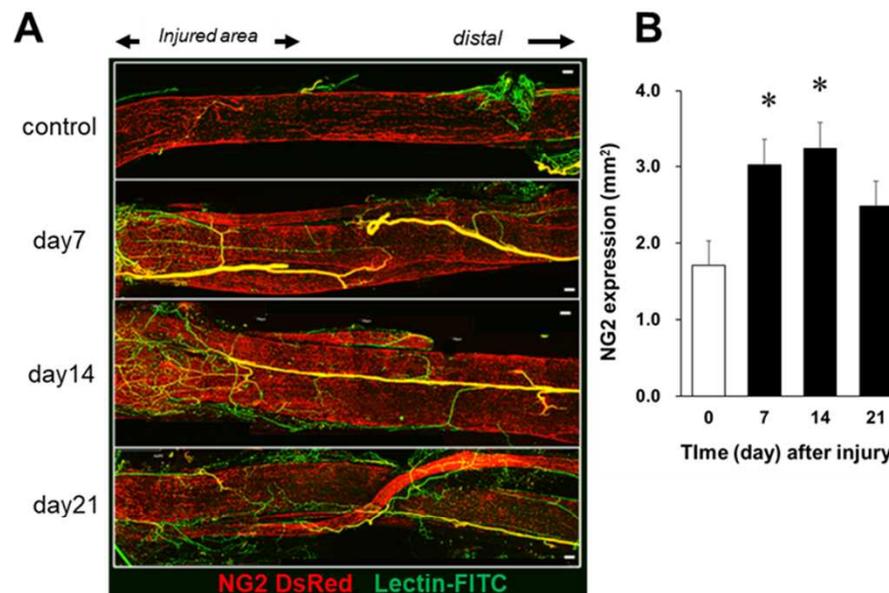
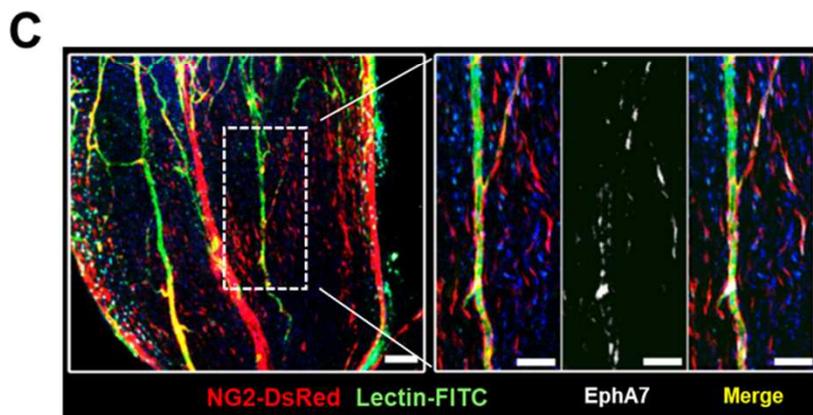
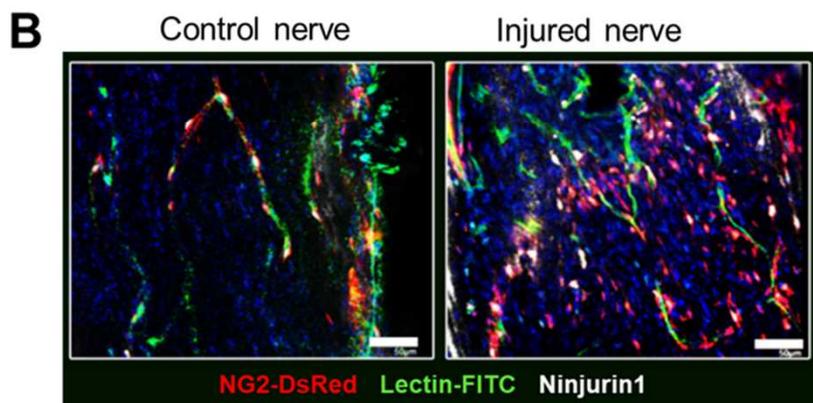
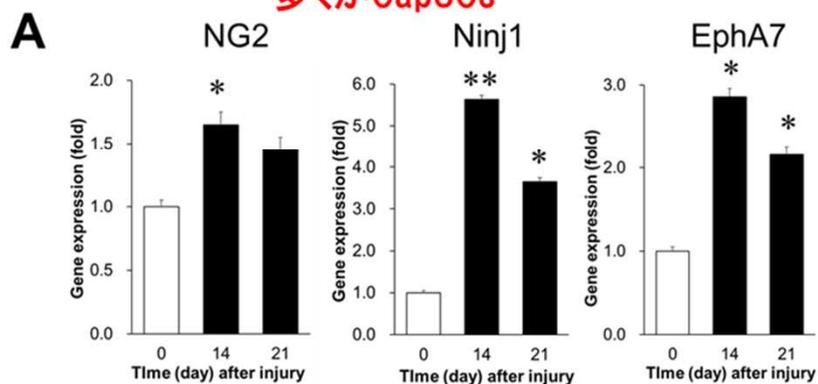
Yoshida, Kawabe et al. Stem Cell Trans Med 2019



障害末梢神経再生時 = 血管新生 + CapSCsが増殖

障害坐骨神経組織の新生血管の周細胞
多くがCapSCs...

Tomita, Kawabe et al. BBRC 2019

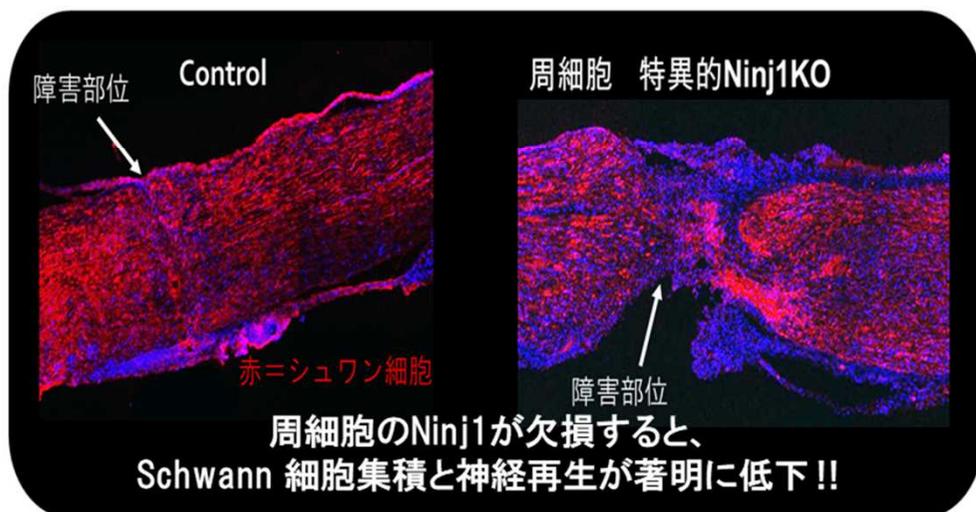
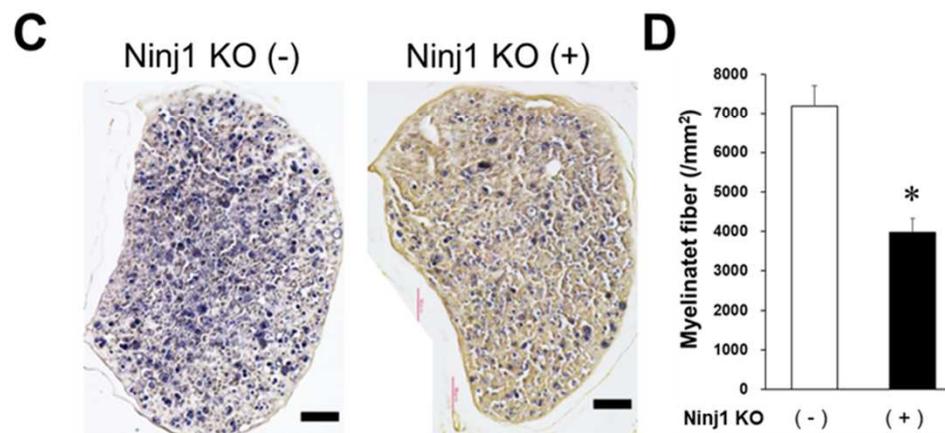
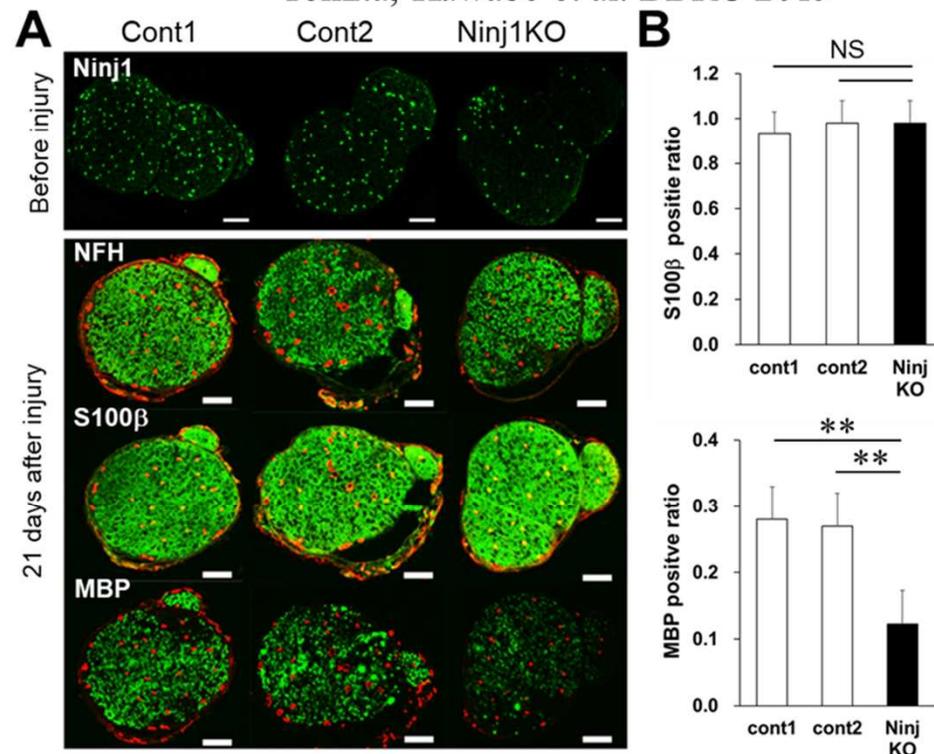
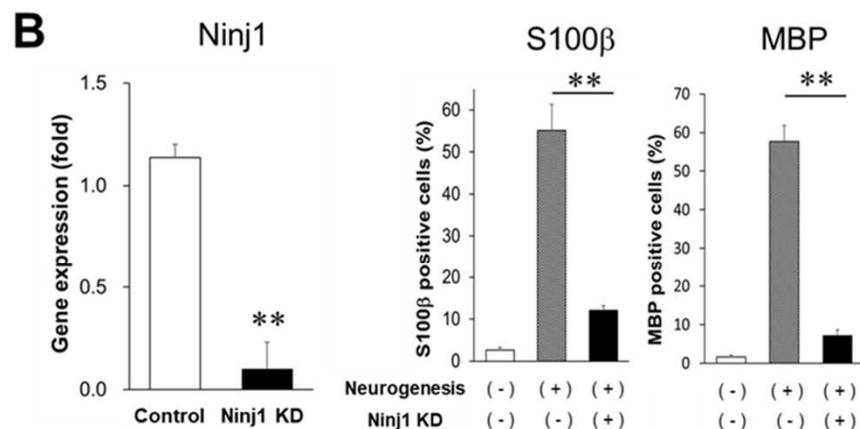


末梢神経再生におけるCapSCの役割

周細胞のNinj1欠損(=CapSCの神経分化能低下)により、坐骨神経の再生が遅延

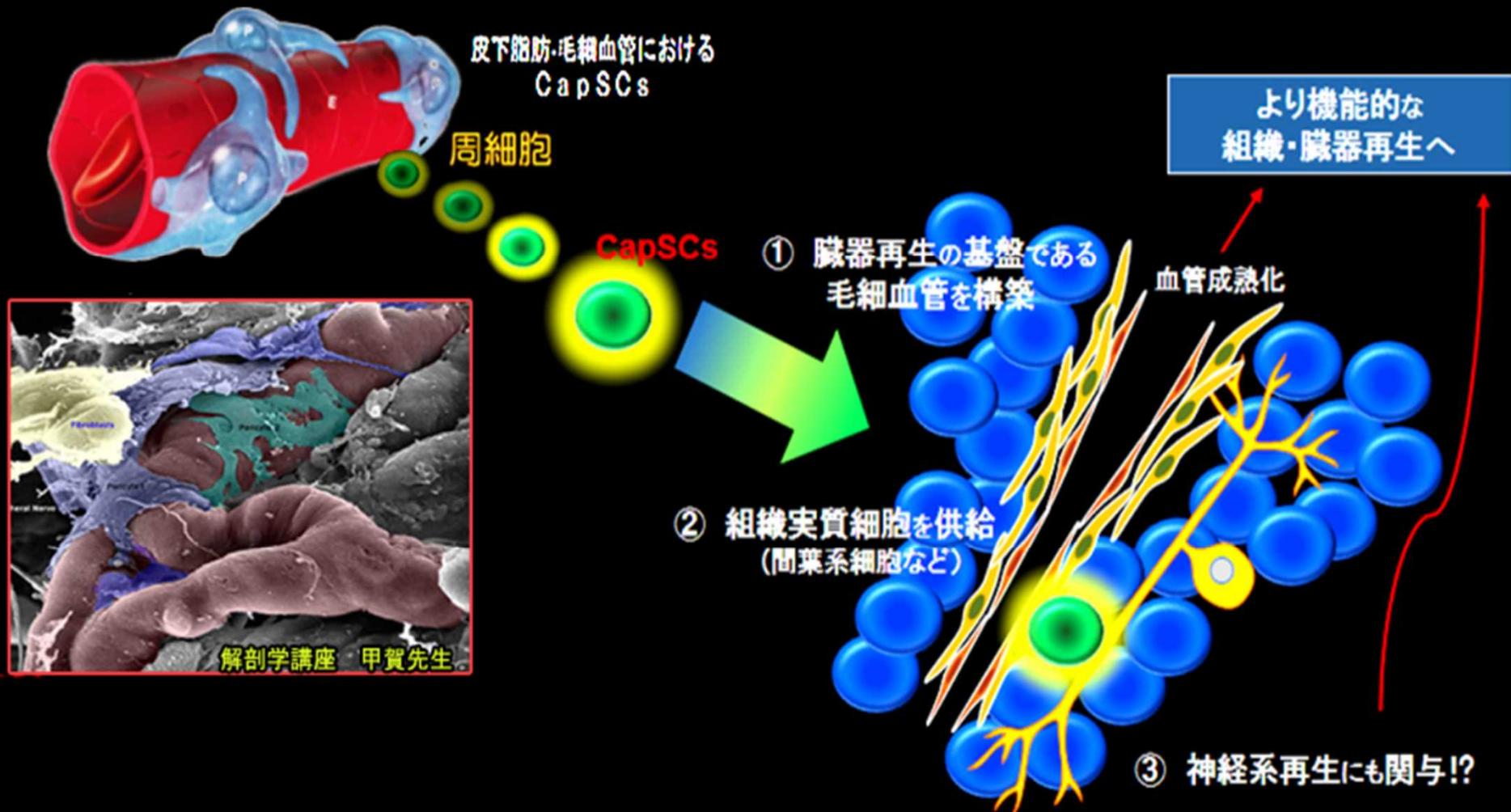
Tomita, Kawabe et al. BBRC 2019

CapSCsのシュワン細胞分化を調節する因子=Ninjurin 1



毛細血管幹細胞(CapSCs)の役割

末梢組織の毛細血管に局在するCapSCは、①骨格筋などの実質細胞の供給、
②毛細血管形成能、さらに③神経再生能を有する多細胞生物の主要な体性幹細胞!?



CapSCs多細胞生物における根幹的幹細胞か!?

多細胞生物の維持・活動

失われる組織細胞の
供給・補充

各臓器細胞(間)の
栄養・酸素・代謝物の交換

組織・臓器間の
情報作動のネットワーク

体性幹細胞

毛細血管網

末梢神経網

⑥ 幹細胞の維持場所
(**Vascular Niche**)

⑤ 血管神経の伴走化
(**Neuro-Vascular Wiring**)

組織実質細胞

毛細血管

末梢神経

③ MSC様分化能
(骨格筋、脂肪、骨芽細胞など)

② 毛細血管前駆細胞
(内皮および周細胞分化)

④ NSC様分化能
(血管周囲でシュワン細胞などの供給)

CapSCs

① 全身に分布する毛細血管に局在

従来技術とその問題点

- 体性幹細胞は、本来、多細胞生物の再生能を裏打ちする細胞で、組織内で状況により、適切な細胞を必要な量を供給されていると考えられる。
- これを背景に、安全かつ有効な再生細胞として、皮下脂肪・骨髄などから分離調整された間葉系幹細胞等が再生医療に応用されている。
- しかし、基本的に粗な集団であり、本来の組織内の局在や、再生能を担う細胞（あるいは、これを阻害する細胞）の分布は不明であり、再生効果が限局的である。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 本細胞は、組織内の局在が明確で、組織への分布が広く、これまで組織再生医療で考慮されていない能力を内包する。
- 将来の再生医学、医療にむけての諸問題を解決する糸口となる基盤となる体性幹細胞である。
- 虚血組織、障害骨格筋モデルでの実験から、既存細胞にくらべ、優れた組織再生効果が期待できる。

想定される用途

- 今後、単なる、「完成した製品」としてでなく、成体と共に自己修復しながら機能していく臓器再生をめざす。
- その観点で、持続的に破壊と再生を高頻度に繰り返す病態（筋ジストルフィー症など）疾患において、メリットが高い。
- また、高い血管新生作用に加えて骨格筋再生能を持つ点で、高齢化社会を背景とする多くの筋萎縮を伴う下肢虚血疾患において、血液の供給（血管新生）だけでなく、血液の需要（筋再生）を高める方策は、有効であると期待できる。

実用化に向けた課題

- 現在、市販の特異的マーカー抗体を用いて、ヒト皮下脂肪組織から該当細胞を分離調整することができる。
- 今後、本プロジェクトの肝となるマーカー抗体を安定的に調達することが必要である。
- 調整した細胞特性を安定的に維持するための培養条件や対象疾患モデルでのPOC取得にむけた検討を行っていく。
- 特異抗体作成技術、ならびに細胞培養条件・開発の経験のある企業との連携を希望する。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：
毛細血管由来幹細胞 その用途および製造方法
- 出願番号：国際特許 PCT/JP2016 072259
- 出願人：旭川医科大学
- 発明者(代表)：川辺淳一

産学連携の経歴

- 2009年-2010年 JST シーズ発掘試験 採択
- 2011年-2012年 JSTA-step 探索研究 採択
- 2012年-2016年 アスビオファーマ(株)と共同研究実施
- 2016年-2018年 Oide AMUプロジェクト 採択
大学発ベンチャーOide CapiSEA設立

お問い合わせ先

旭川医科大学

知的財産センター 尾川 直樹

TEL 0166-68-2182

FAX 0166-66-1300

e-mail rs-sr.g@asahikawa-med.ac.jp