

# 血管障害を伴う疾患の 再生医療基盤技術

名古屋市立大学 大学院薬学研究科  
臨床薬学分野 講師 坡下 真大

2021年10月26日

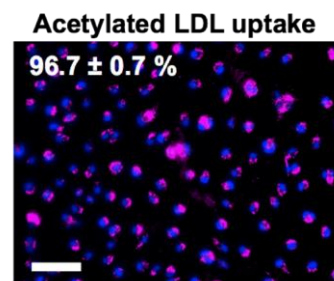
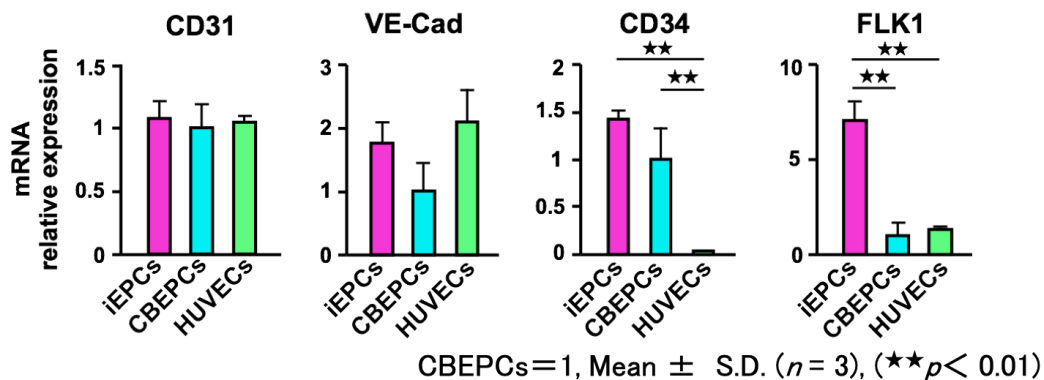
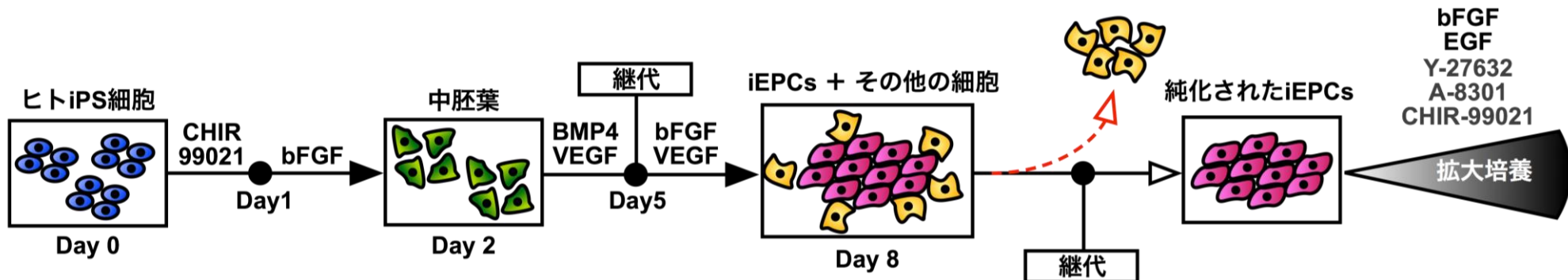
# 背景

血管内皮前駆細胞（EPC）は血管内皮細胞へと成熟する能力を有しており、全身の血液を循環することで、損傷した血管内を修復している。

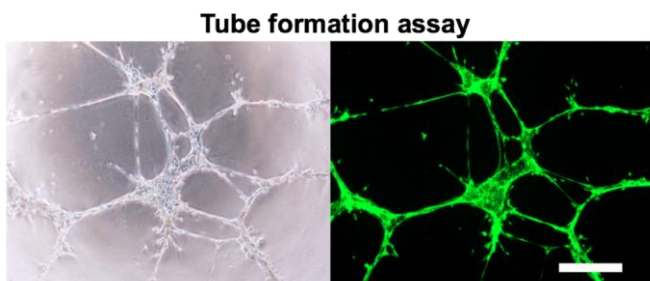
これまで、iPS細胞からEPCを分化誘導する方法がいくつも開発されてきたが、純度を高めるためには高価なセルソーターや幾度も継代するなどコストと時間を要してきた。

この研究の中で、我々は高価なセルソーターなどを使わない非常に簡便な方法で、かつ短期間で純度の高いEPCを作製することに成功するに至った。さらに、作製したEPCを自己増殖させる低分子化合物についても発見し、また異種由来成分不含（xeno-free）条件下でiPS細胞からEPCを作製する方法についても確立した（PCT/JP2020/5255）。

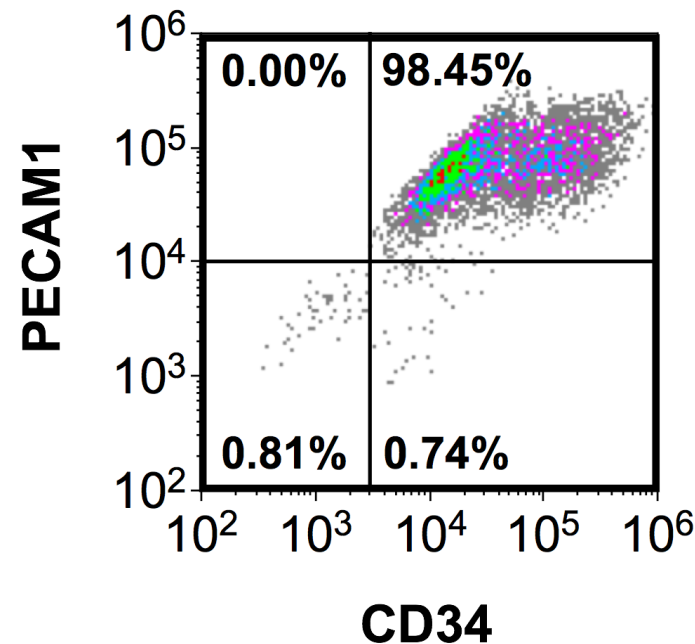
# iPS細胞由来EPCの分化誘導方法



Mean ± S.D. (n=6), Scale bar: 100 μm

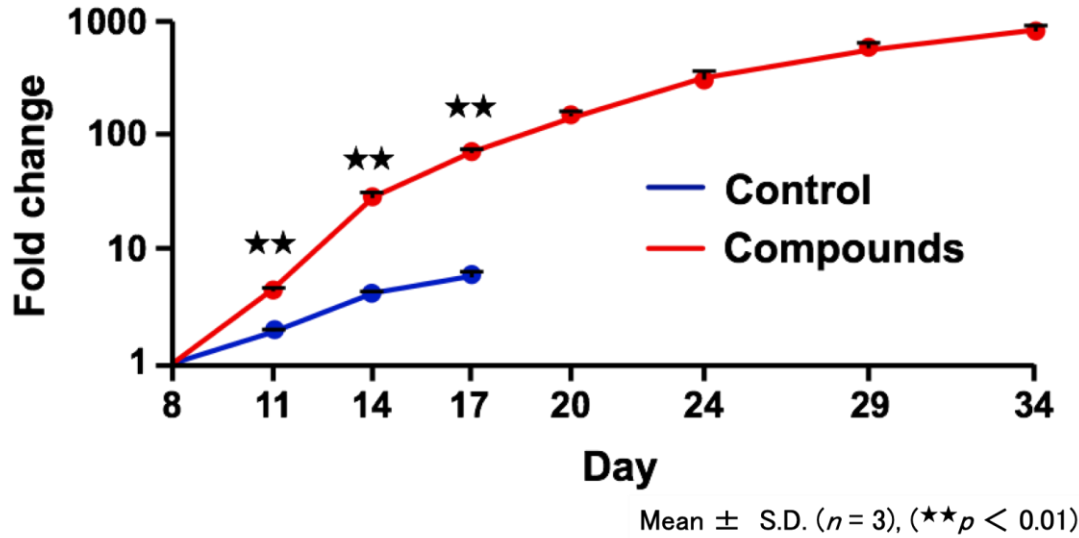


Scale bar: 500 μm

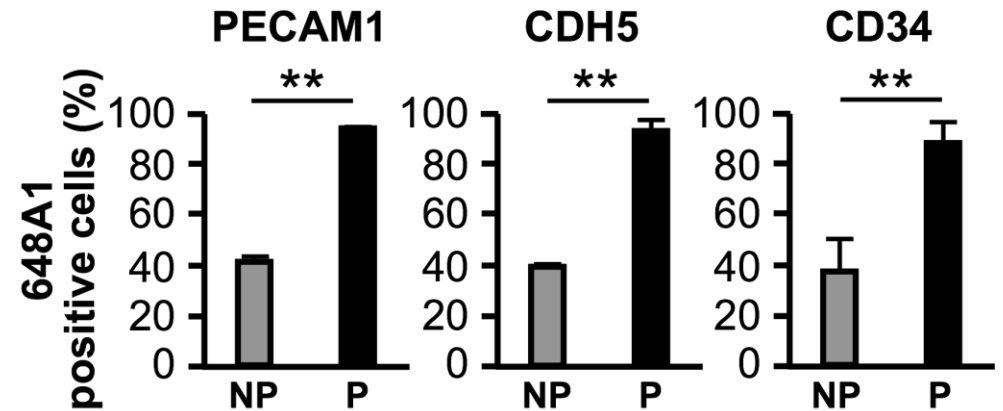
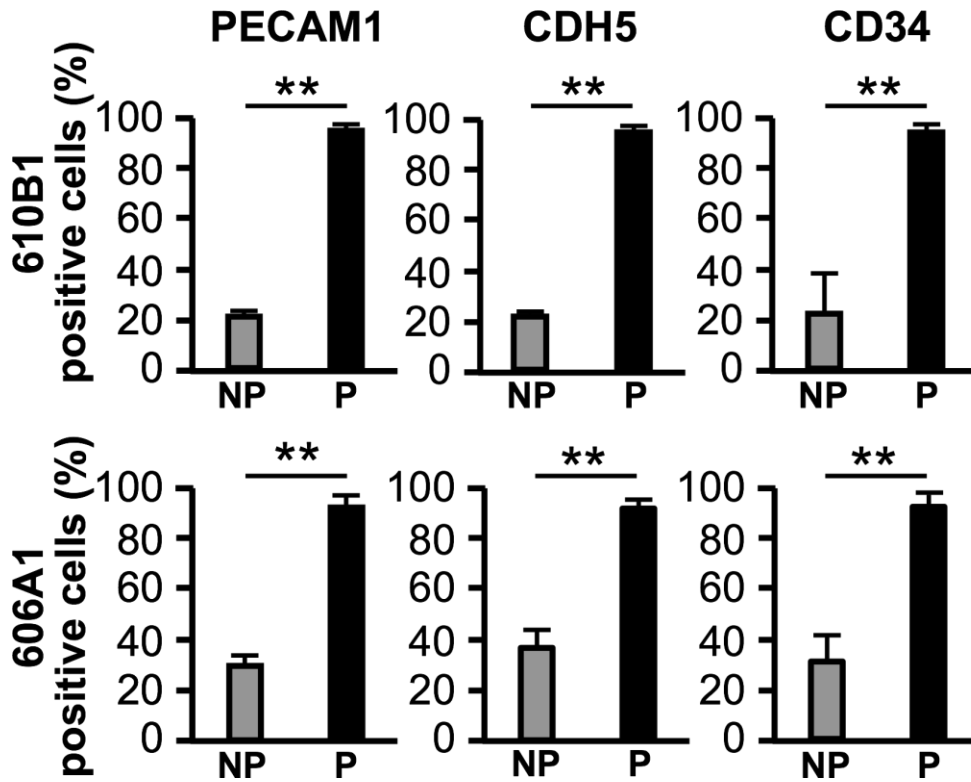


## 本法の特徴・利点

- 簡単な純化工程を経ることで、98%程度の純度のiEPCsを得ることが可能。
- 3種類の低分子化合物を培地に添加することで、EPCとしての性質を保ったまま拡大培養することが可能。
- 全ての工程をxeno-free化することが可能なので、臨床応用が視野に入る。



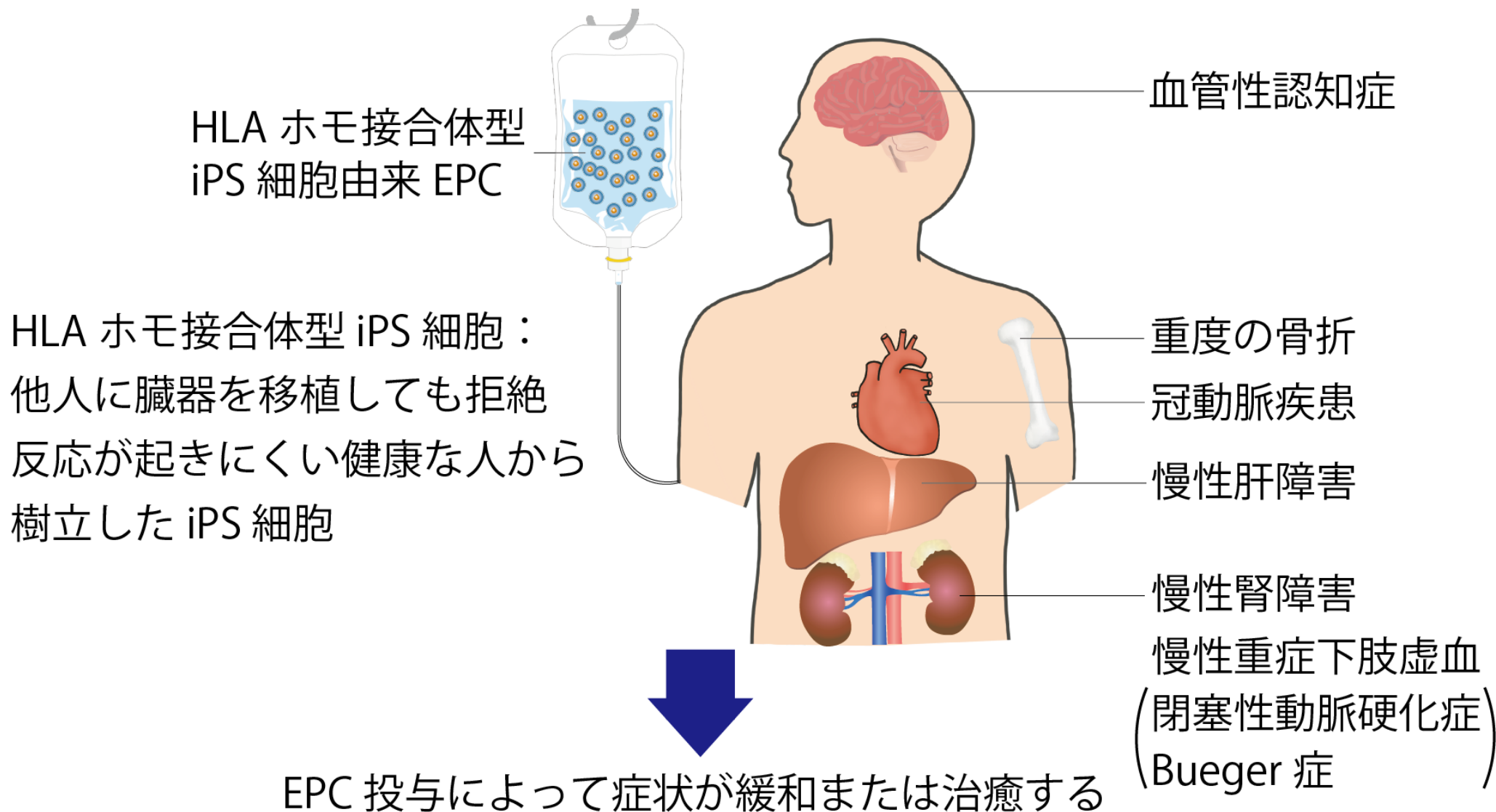
我々が見出した低分子化合物を添加することで、長期間に渡ってiPS細胞由来EPCを増殖させることに成功した。



複数のiPS細胞株に本法を適用することが可能。

NP群 (純化工程を経ていないiEPCs)、P群 (純化工程を経た細胞) (Day 10) におけるCD31、VE-Cadherin、CD34の陽性細胞数 (%) [Mean ± S.D. (n = 3)]

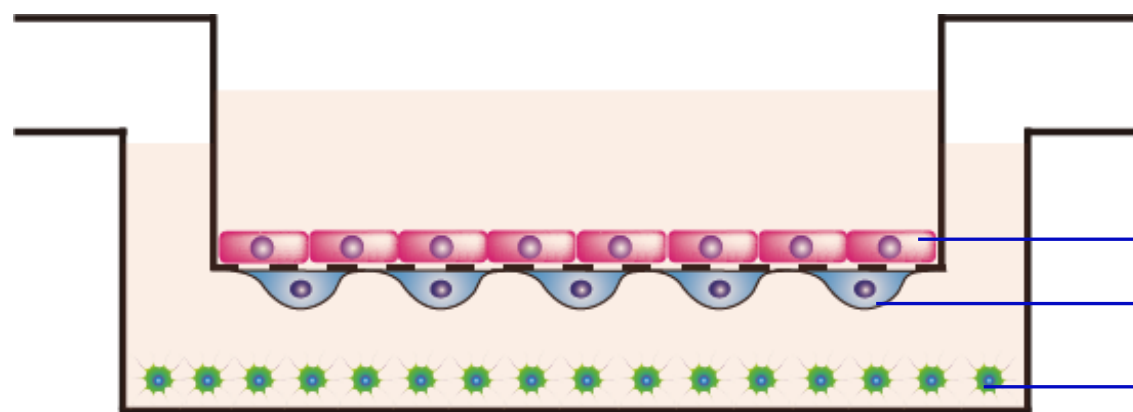
## 再生医療への応用



## 創薬研究への応用

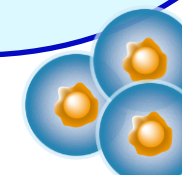
BBB破綻が症状を悪化  
あるいは原因である疾患群

病態模倣BBB *in vitro* モデル

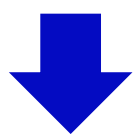


BMEC  
ペリサイト  
アストロサイト

血管性認知症  
多発性硬化症  
筋萎縮性側索硬化症  
パーキンソン病  
アルツハイマー病

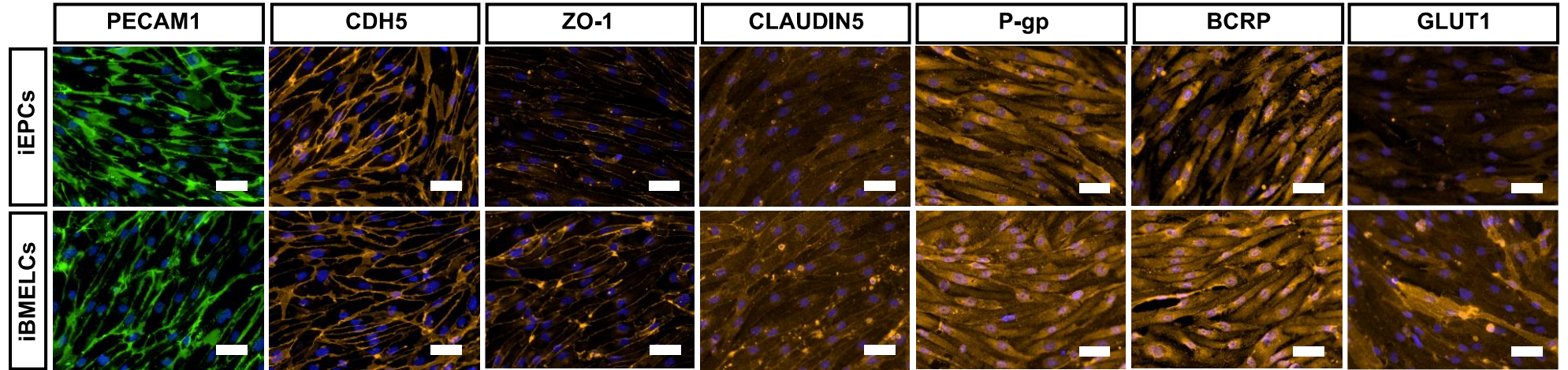


疾患iPS細胞

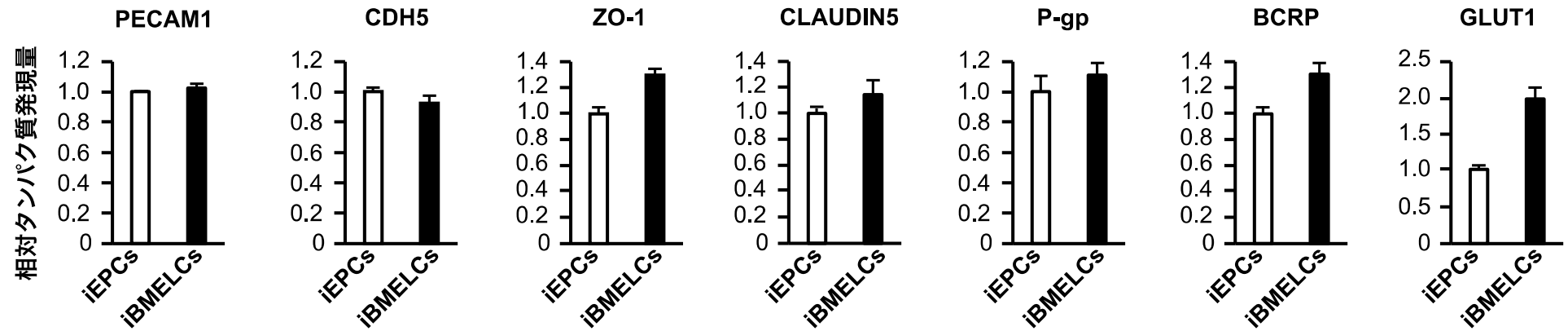


創薬研究・薬物動態研究

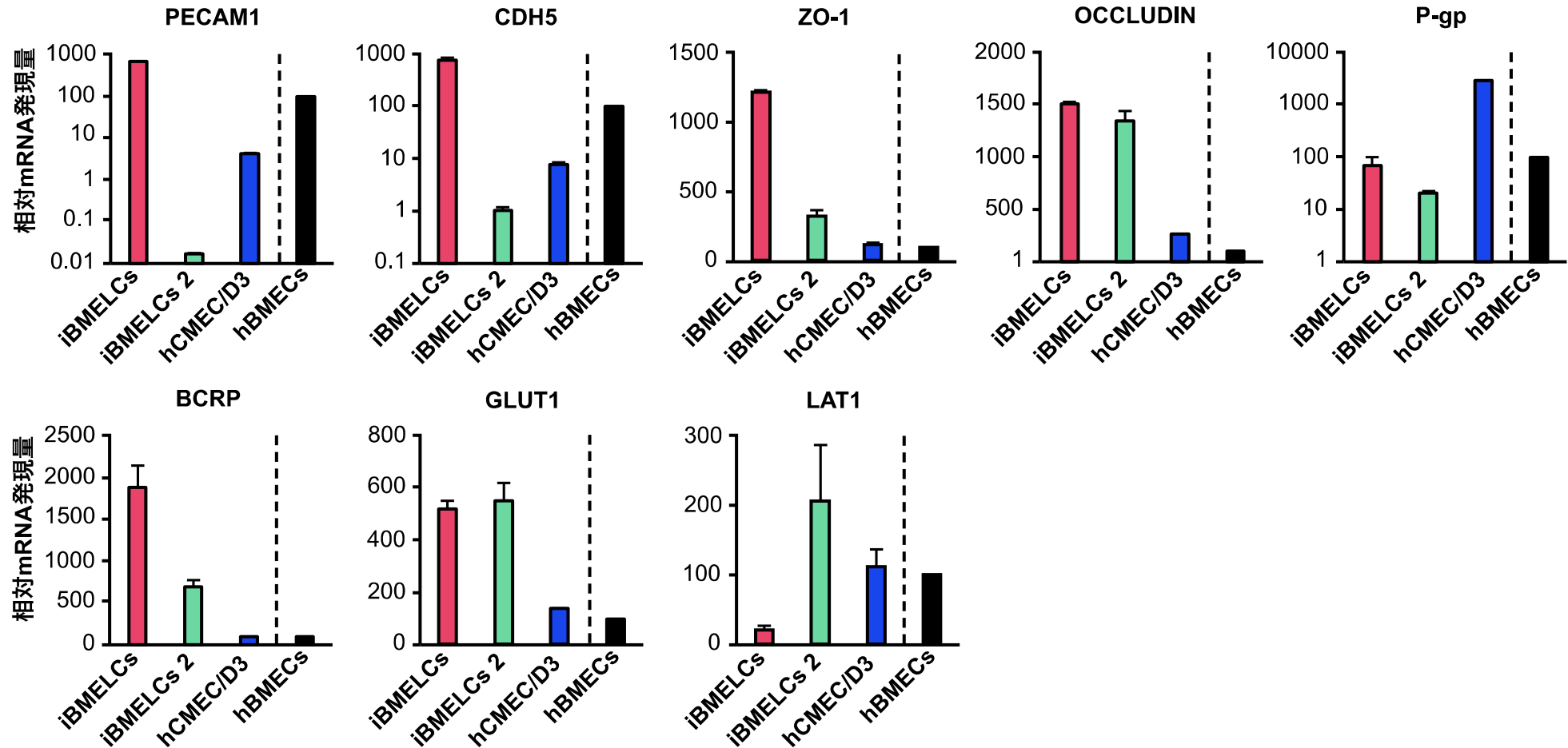
# 創薬研究への応用



Scale bar: 100 $\mu$ m



# 創薬研究への応用



EPCから脳毛細血管内皮細胞（BMEC）へ成熟化させる応用研究にも成功している。



## 従来技術とその問題点

既に実用化されているものには、セルソーターを用いた純化法や組換えタンパク質を用いた拡大培養法があるが、

高コスト

異種成分不含条件下で培養ができない

等の問題があり、広く利用されるまでには至っていない。

# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 本技術の適用により、セルソーターを用いずに98%以上の純度化ができるため、低コストでの細胞作製が期待される。
- 従来技術の問題点であった、異種由来成分を含んだ分化誘導方法および拡大培養が難しいことが、異種由来成分不含培養にて分化誘導できること、また低分子化合物の組み合わせによる拡大培養を可能にした。

## 想定される用途

- 本技術の特徴を生かすためには、再生医療用細胞の製造に適用することで大幅なコスト削減のメリットが大きいと考えられる。
- 上記以外に、様々な組織における血管内皮細胞、特に脳毛細血管内皮細胞へ分化誘導することが可能である。
- また、再生医療分野だけでなく、創薬研究などの分野にも展開することも可能である。

## 実用化に向けた課題

- 現在、iPS細胞由来血管内皮細胞について異種由来成分不含条件下で分化誘導が可能なところまで開発済み。しかし、大量培養や脳毛細血管内皮細胞への成熟化が未解決である。
- 今後、大量培養や成熟化について実験データを取得し、製造や創薬研究に適用していく場合の条件設定を行っていく。

## 企業への期待

- 未解決の大量培養や成熟化については、我々が開発した拡大培養法の技術や成熟化因子の組み合わせにより克服できると考えている。
- 細胞の大量培養技術や細胞の分化誘導のノウハウを持つ、企業との共同研究を希望。
- また、再生医療用細胞を開発中の企業、中枢神経系の創薬研究分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

# 本技術に関する知的財産権

## 【特許情報1】

- 発明の名称 : ヒトiPS細胞由来脳毛細血管内皮前駆細胞から脳毛細血管内皮細胞への分化誘導方法
- 出願番号 : 特願2021-085121
- 出願人 : 公立大学法人名古屋市立大学
- 発明者 : 松永民秀、坡下真大、青木啓将

# 本技術に関する知的財産権

## 【特許情報2】

- 発明の名称 : 血管内皮前駆細胞の調製  
及び拡大培養
- 出願番号 : PCT/JP2020/ 5255
- 出願人 : 公立大学法人名古屋市立大学
- 発明者 : 松永民秀、坡下真大、青木啓将

# 本技術に関する知的財産権

## 【特許情報3】

- ・ 発明の名称 : 血管内皮前駆細胞の調製方法
- ・ 登録番号 : 特許第6856240号
- ・ 出願人 : 公立大学法人名古屋市立大学
- ・ 発明者 : 松永民秀、坡下真大、青木啓将



# お問い合わせ先

**名古屋市立大学  
産学官共創イノベーションセンター  
（事務局学術課内）**

**TEL 052-853 - 8309**

**FAX 052-841 - 0261**

**e-mail [ncu-innovation@sec.nagoya-cu.ac.jp](mailto:ncu-innovation@sec.nagoya-cu.ac.jp)**