

# 炎症・線維化疾患に有効な 皮膚再生を誘導する 新規再生医療等製品

慶應義塾大学 医学部 形成外科学  
助教 酒井 成貴

2023年1月19日

# 研究概要

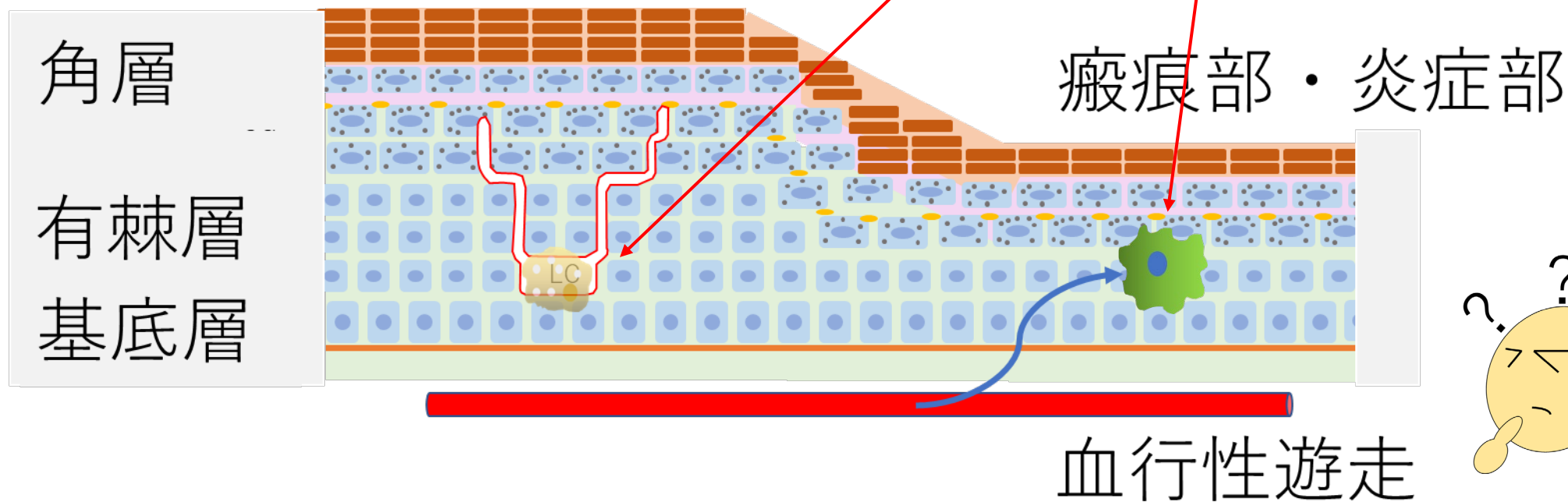
- Fetal（胎性）マクロファージ細胞の製造方法と細胞製剤。

発明者らが長らく研究しているマウス胎仔で皮膚の傷が完全に再生するという現象の中で、線維化を抑制させ、組織を再生させる組織常在性のFetalマクロファージを見出した。

さらにFetalマクロファージの特異的マーカーを発見し、その知見を元に、回収し細胞製剤として使用する方法を発明した。

# 研究概要

- Fetalマクロファージとは・・・組織常在性マクロファージ  
(脳:ミクログリア、皮膚:ランゲルハンス細胞)
- 普通のマクロファージ・・・血液内を遊走する単球由来。



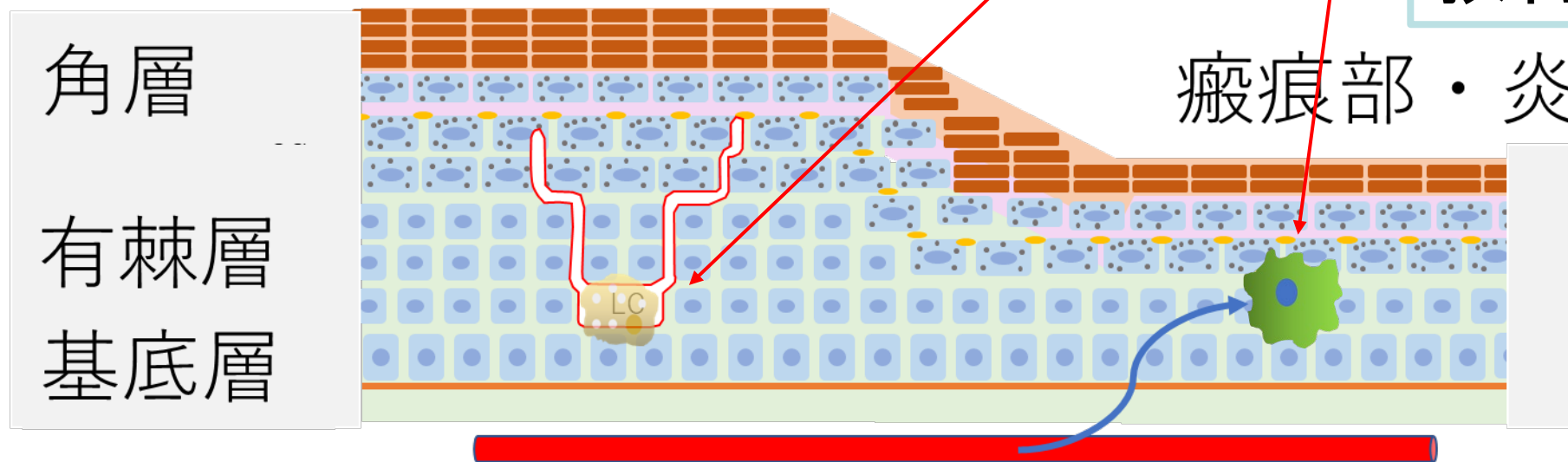
# 研究概要

恒常性の維持

- Fetalマクロファージ? ... 組織常在性マクロファージ  
(脳: ミクログリア、皮膚: ランゲルハンス細胞)
- 普通のマクロファージ... 血液内を遊走する単球由来。

教育

癒痕部・炎症部

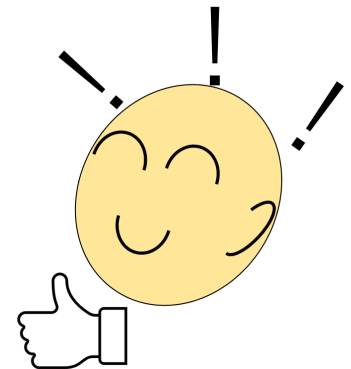


血行性遊走



# 研究概要

- Fetalマクロファージ
- 胎生期に全身に分布する。⇒接着性が低い。
- 組織に到達して分布していく。⇒遊走性がある。
- 生涯そこで免疫の司令塔になる。⇒恒常性の維持。
- 線維化の抑制。
- 老化予防。
- MHC Class2(-) 免疫寛容 ⇒同種他家移植



## 従来技術とその問題点

既に実用化されているものには、**間葉系幹細胞移植**による移植（再生医療等製品）等があるが、その効果は限定的。

- ①成長因子・サイトカインに起因するパラクライン効果。  
⇒長期的には効果は低下し、根本治療には至らない。

# 従来技術とその問題点

## 間葉系幹細胞移植

- ②接着培養され、血管内投与では患部に生着することは少ない。  
⇒肺・肝臓・血管に生着しても、分化やアポトーシスを起こし、長期作用はわからない。

# 従来技術とその問題点

## 間葉系幹細胞移植

- ③接着細胞のため、大量投与により、  
肺塞栓・血管塞栓のリスクがある。  
⇒品質管理により凝集塊を形成し、  
投与量の推定は困難である。



# 従来技術とその問題点

## 間葉系幹細胞移植

④採取から培養しストックのためにコストがかかる。

⇒近年、培養した細胞ストックの維持費問題となっている。

# 従来技術とその問題点

## 間葉系幹細胞移植

- ①効果：短期的なパラクライン効果。
- ②生着：血管など患部以外の作用と分化。
- ③投与方法：静脈投与で塞栓の可能性。
- ④コスト・時間：ストックに多額の費用。

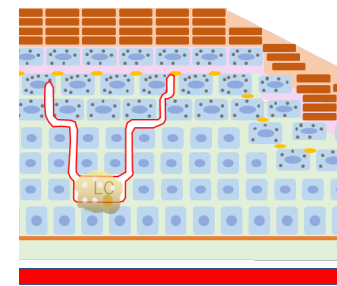
等の問題があり、広く利用されるまでには至っていない。

# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、①~④を改良することに成功した。

## ①効果

- 従来は  
短期的なパラクライン効果
- 本発明は  
恒常性の維持が期待できる。

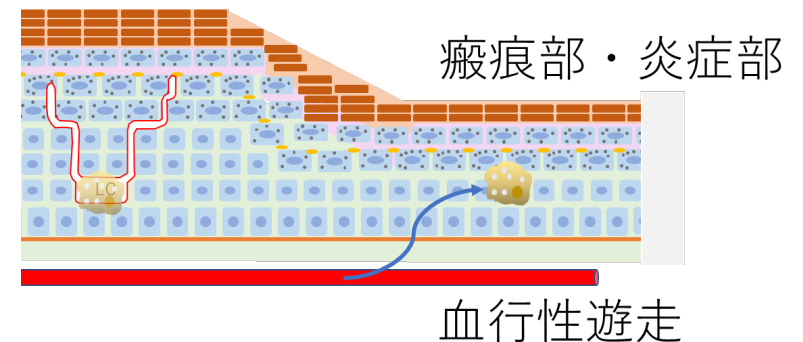


# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、①~④を改良することに成功した。

## ②生着

- 従来は  
血管など患部以外の作用と分化。
- 本発明は  
胎生期の遊走能を  
もって患部に到達。

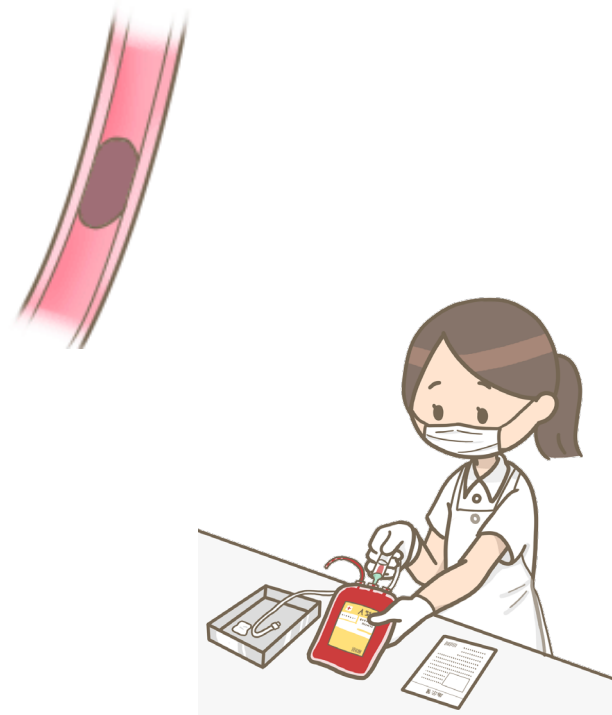


## 新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、①~④を改良することに成功した。

### ③投与

- 従来は  
静脈投与で塞栓の可能性。
- 本発明は  
接着能が低く“輸血製剤”  
のように扱える。

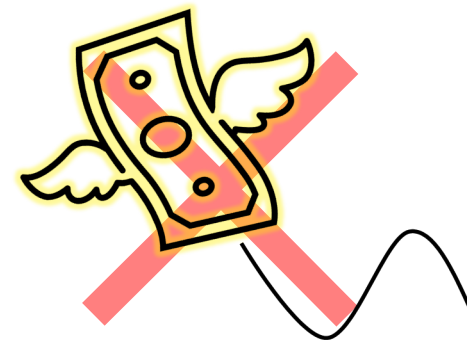


## 新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、①~④を改良することに成功した。

### ④コスト・時間

- 従来は  
ストック培養に多額のコストと時間が必要。
- 本発明は  
同種他家移植として毎日使用可能であり、保存コストがほぼ削減可能である！



# 新技術の特徴・従来技術との比較

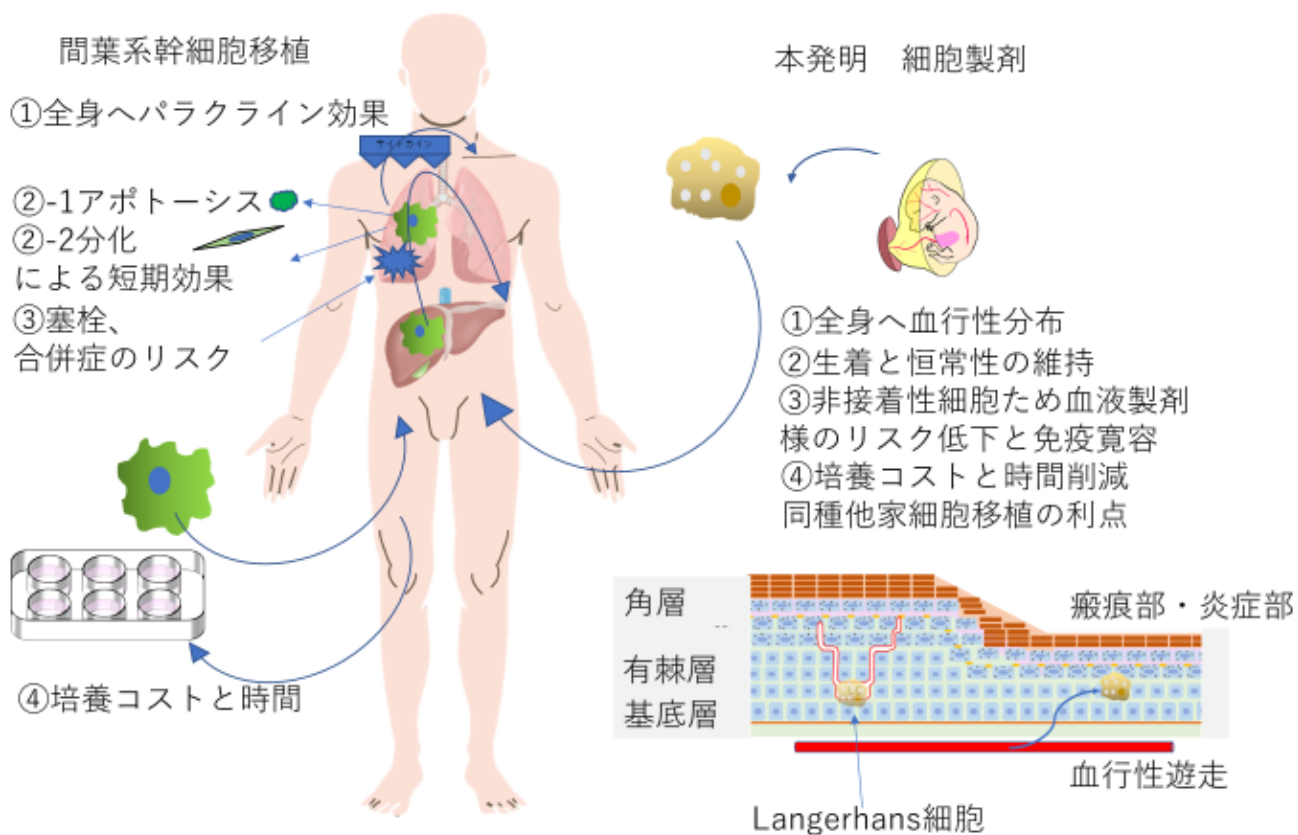
	本発明 Fetalマクロファージ	従来法 間葉系幹細胞
①効果	<p>&lt;長期的&gt; 創傷治癒促進効果 <u>線維化抑制</u> <u>老化・炎症抑制</u></p>	<p>&lt;短期的&gt; パラクライン効果</p>
②生着	<p><u>全身への分布</u> 恒常性の維持による免疫細胞教育による<u>長期効果</u></p>	<p>血管・肺・肝臓など限定的 分化の多様性はあるが分化の後の効果は不明</p>
③投与	<p><u>静脈投与でもリスク少</u>  他家移植可能</p>	<p>静脈投与でも肺塞栓・血管塞栓 自家移植 他家移植も増えてきている</p>
④コスト・時間	<p><u>いつでも入手可能。</u> 凍結保存可能であるが、凍結なしでも保存液で1週間以上品質を維持。</p>	<p>本人からのみ採取または 遺伝子組換えが必要な場合もある。 ストックに大量の費用がかかる。</p>

## 想定される用途

- 本技術の特徴を生かすためには、難治性皮膚疾患や炎症性疾患に適用することで恒常性の維持によるメリットが大きいと考えられる。
- コストの削減効果が得られることも期待される。



# 想定される用途



## 難治性皮膚疾患

- 強皮症・SLE
- アトピー性皮膚炎
- 肥厚性瘢痕の治療
- ケロイド

## 炎症性腸疾患

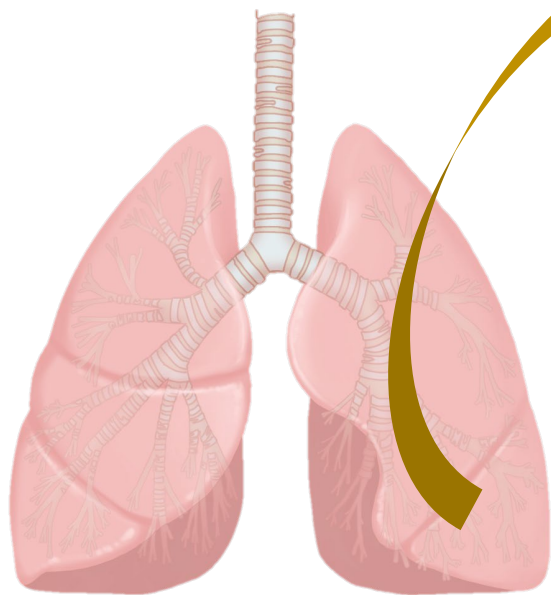
- クローン病
- 潰瘍性大腸炎

## 線維性疾患

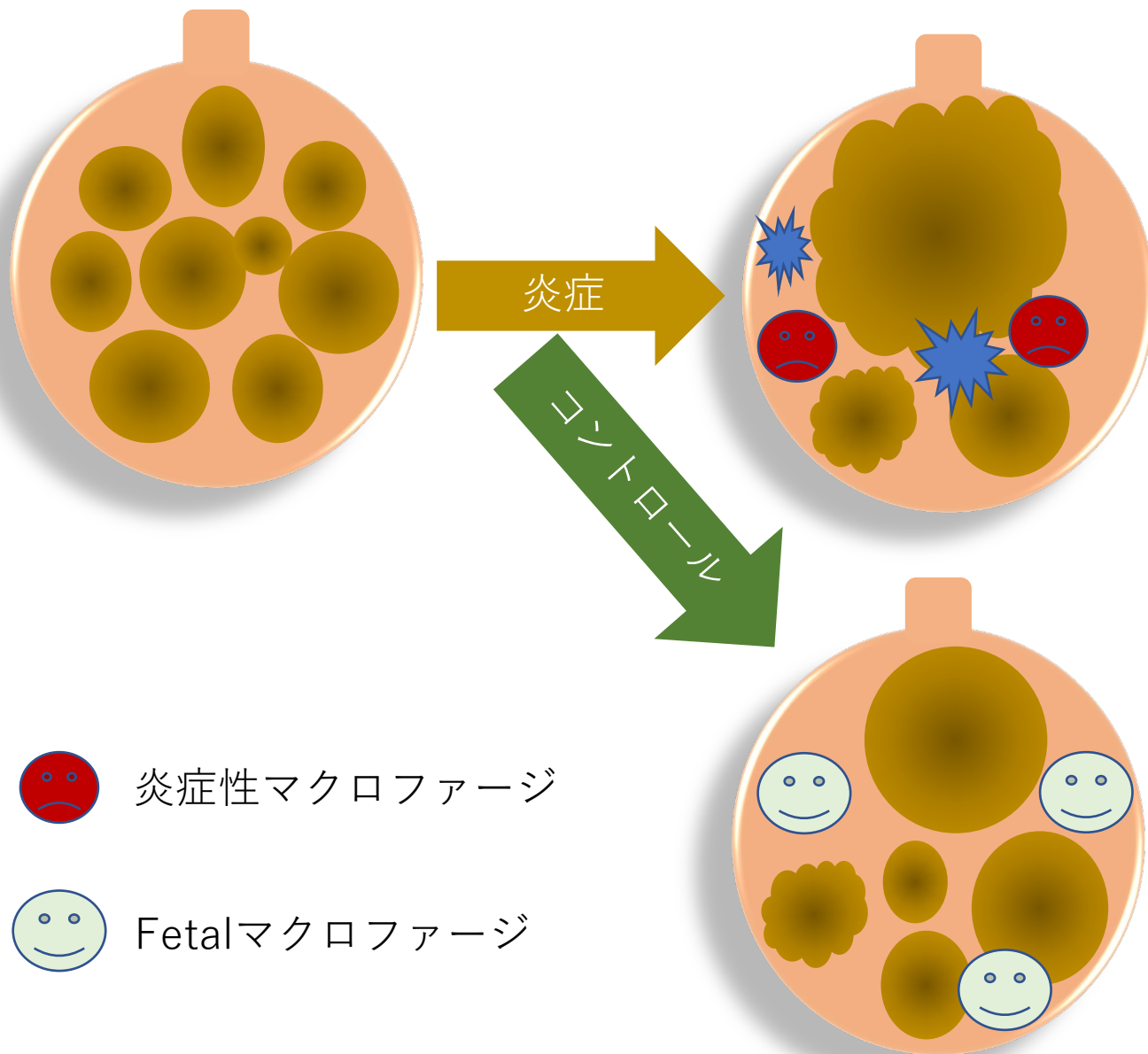
- 肝硬変
- 肺線維症
- など

# 想定される用途

- 代表的な線維化の抑制：  
肺線維症



イラスト：看護roo!



## 想定される用途

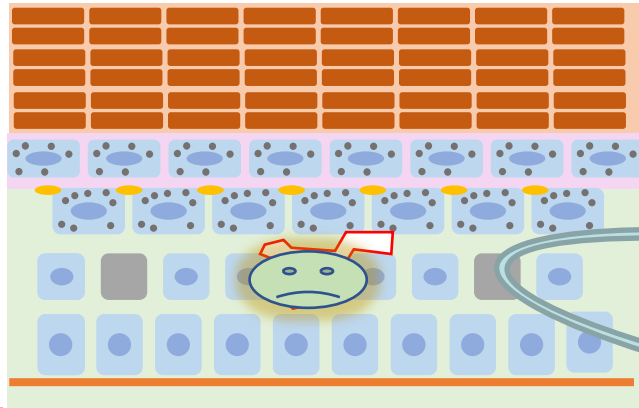
- また、達成された線維化調節に着目すると、老化抑制や化粧品といった分野や用途に展開することも可能と思われる。

# 想定される用途

- 代表的な線維化の抑制：  
老化の予防



老化し肥厚した角質



サイトカイン分泌

老化細胞の貪食



機能していないFetalマクロファージ



新しいFetalマクロファージの補填

■ 老化細胞

## 実用化に向けた課題

- 現在、マウスについて細胞製剤として使用が可能などところまで開発済み。また、ヒトの細胞も回収が可能な状態であるが、安定供給の点が未解決である。
- 今後、ヒト細胞の精製純度とコンタミネーションについて実験データを取得し、臨床に適応していく場合の条件設定を行っていく。

## 企業への期待

- 未解決の品質管理については、企業の技術により克服できると考えている。
- 細胞や輸血製剤の流通技能を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、大量の細胞を取り扱う技術を開発中の企業、細胞加工室（CPC）を有している企業、再生医療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

- 発明の名称：  
胎性マクロファージおよび細胞製剤
- 出願番号：特願2022-019887
- 出願人：慶應義塾
- 発明者：酒井成貴、貴志和生

# お問い合わせ先

慶應義塾大学

研究連携推進本部 知的資産担当

TEL 03-5427-1439

e-mail [toiawasesaki-ipc@adst.keio.ac.jp](mailto:toiawasesaki-ipc@adst.keio.ac.jp)