

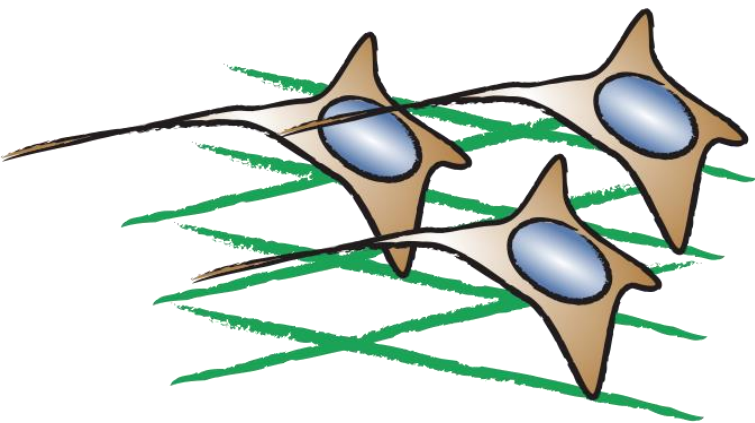
安全性が高く再生医療応用に適した 培養用超分子ペプチドゲル

東京医科歯科大学 統合研究機構 脳統合機能研究センター
准教授 味岡 逸樹

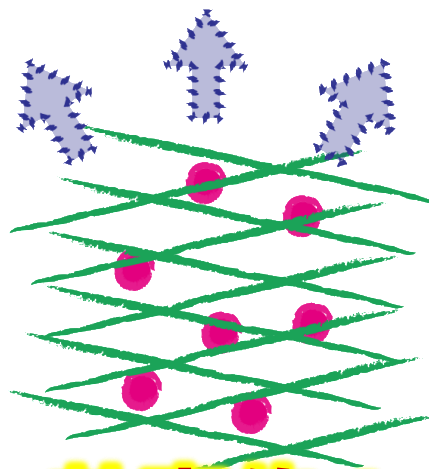
2024年1月16日

人工細胞外基質（ECM）の設計指針

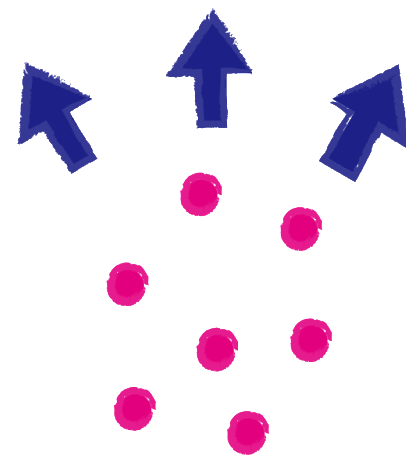
細胞接着



成長因子の吸着と放出



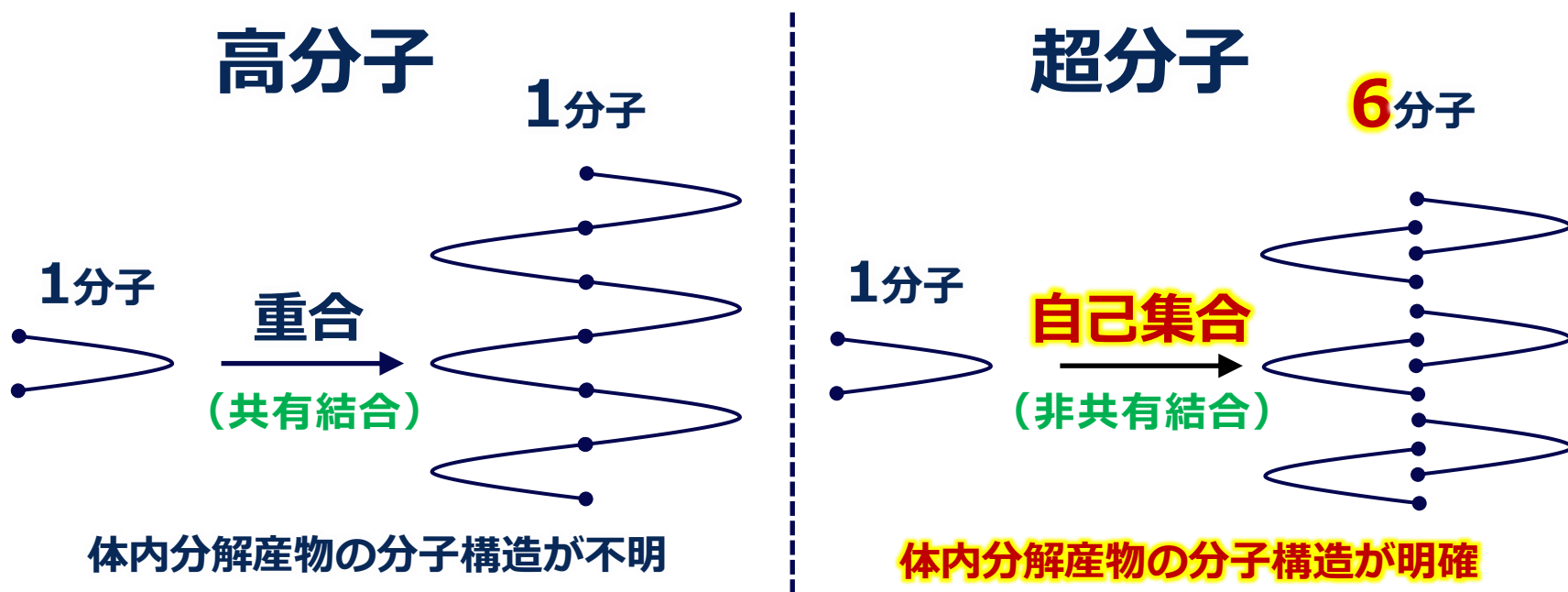
効率的！



拡散（非効率）

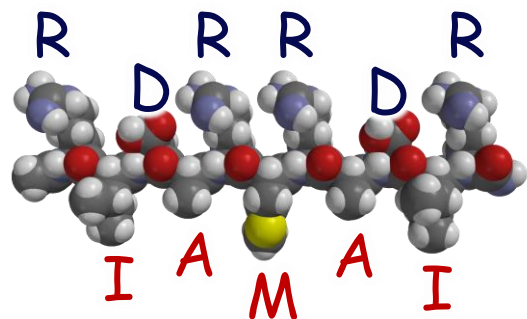
ECMは、細胞接着に加えて成長因子の吸着と放出も担い、様々な細胞応答に重要な役割を担っており、細胞足場局所で成長因子を放出する人工ECMが必要とされている。

安全性の高い超分子ECM開発への期待

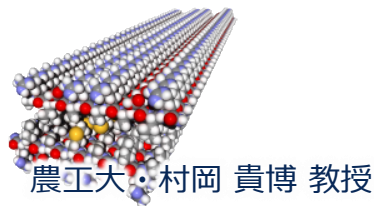
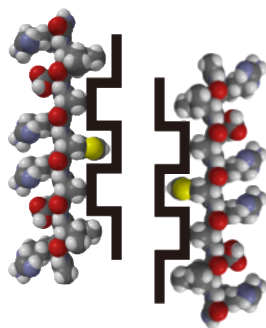


天然ECMに比べ、分子設計の工夫で多様な機能を発揮できる人工ECMが注目を浴びている。中でも、高分子ECMは体内分解産物の分子構造が不明なため、体内分解産物の分子構造が明確で安全性の高い分子設計が可能な超分子ECMが注目を浴び始めている。

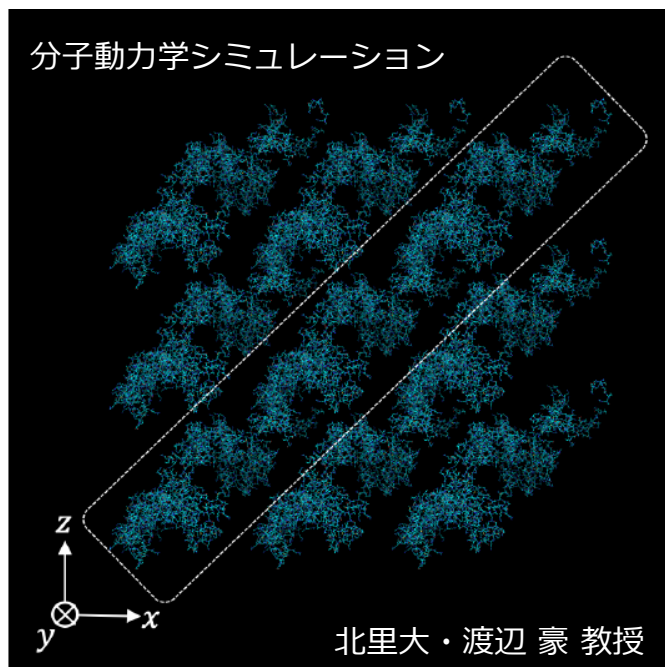
背景：独自開発した JigSAP ペプチド



17/999,313 (米国)
EP21850578.2 (欧州)
特願2022-539576 (日本)
Yaguchi et al., Nature Commun (2021)



農工大・村岡 貴博 教授

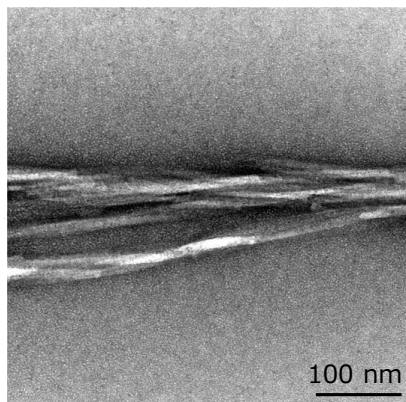


北里大・渡辺 豪 教授

11アミノ酸からなる新しい両親媒性ペプチド JigSAP (Jigsaw-shaped self-assembling peptide) を開発した。

背景：独自開発した JigSAP ペプチド

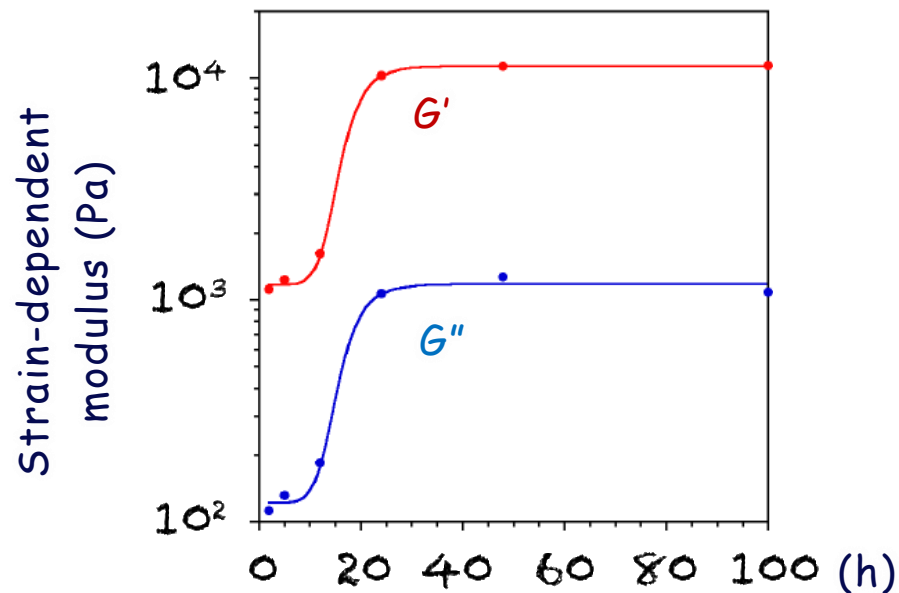
電子顕微鏡解析



マクロレベル解析

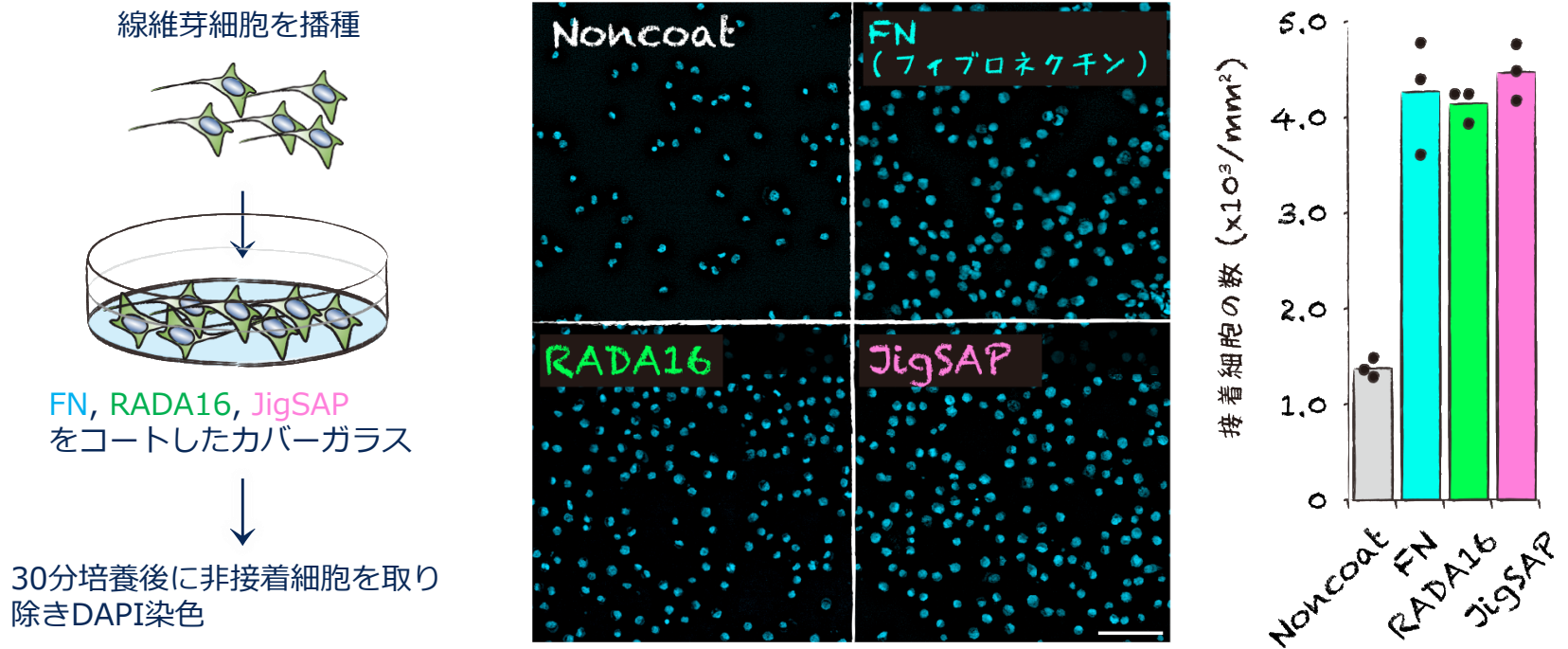


動的粘弾性測定



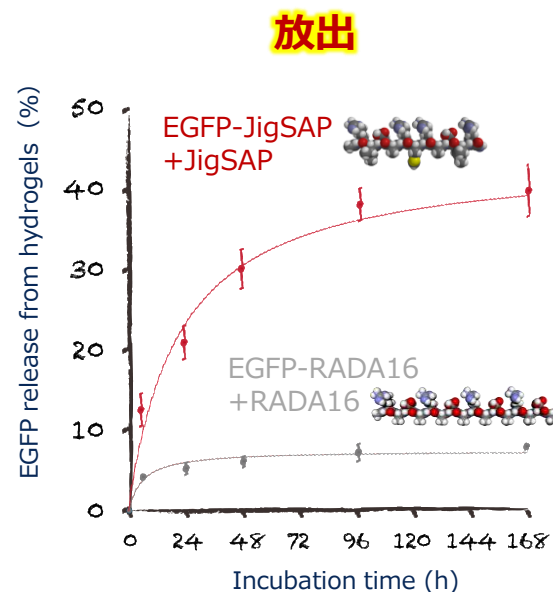
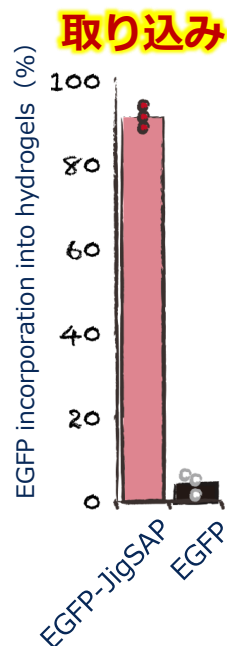
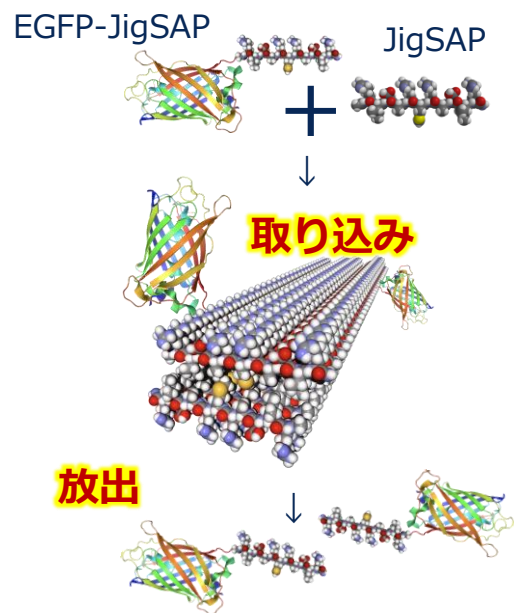
JigSAPは中性でゲル化し、24時間かけて粘弾性が高くなるので、生体内への投与に適している。

背景：JigSAP は細胞接着性を持つ



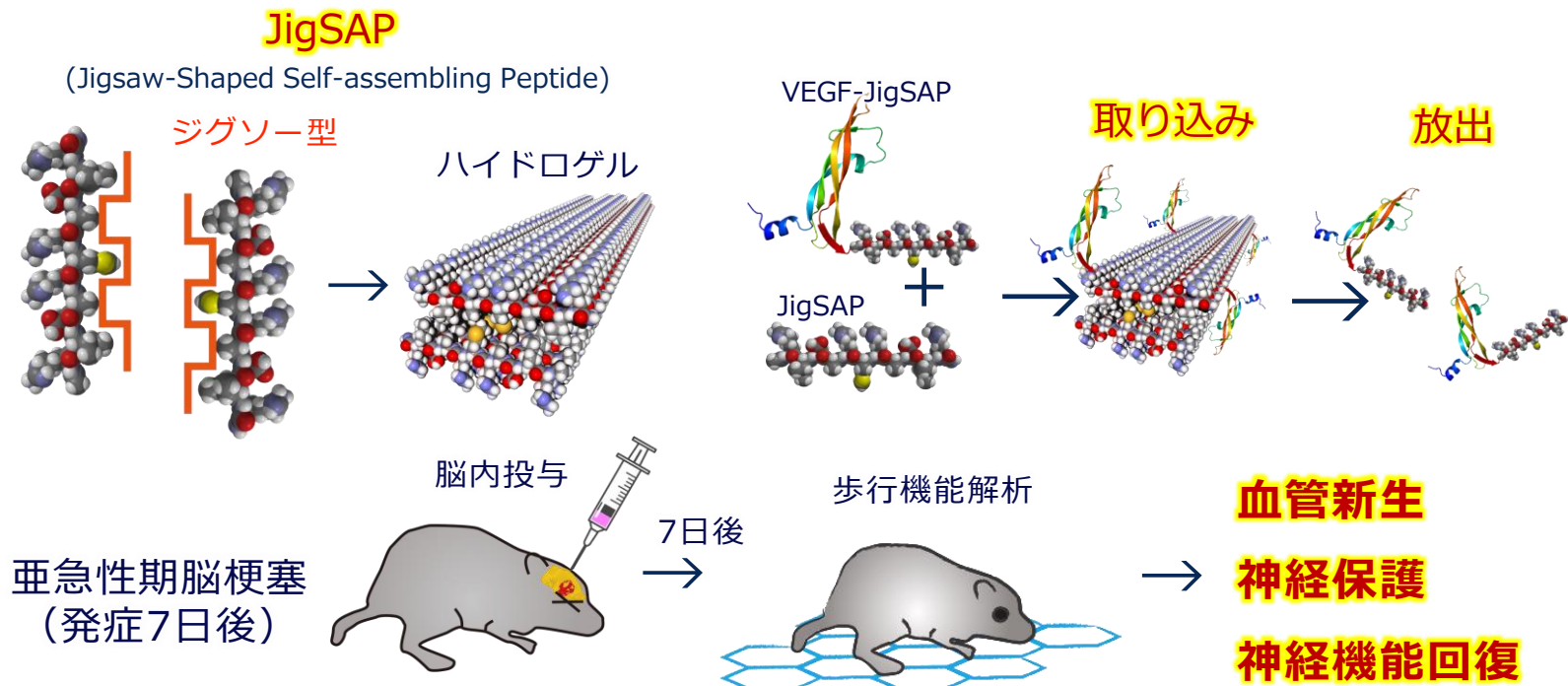
JigSAPは天然ECMのFNや合成ECMのRADA16と同様の細胞接着能を持つ

背景 : JigSAP タグ付きタンパク質は JigSAP ゲルから徐放される



JigSAPゲルに取り込まれたEGFP-JigSAPの約40%が1週間程度かけてJigSAPゲルから放出される。

背景：VEGF-JigSAP の脳梗塞治療効果

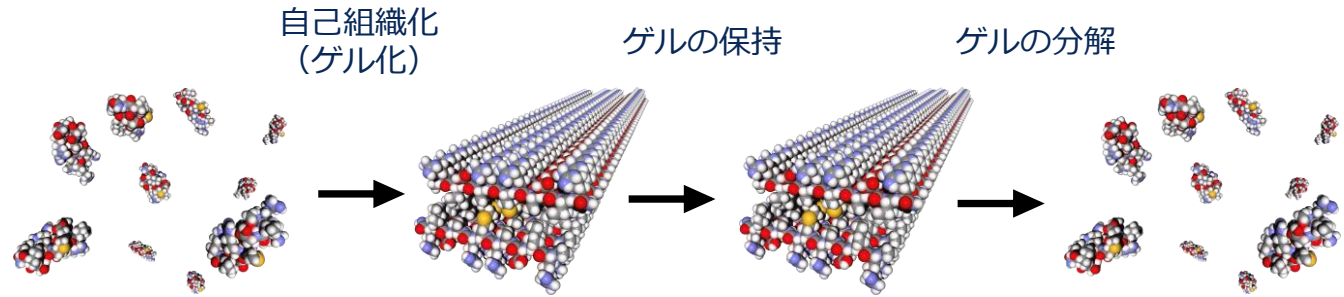


17/999,313 (米国) EP21850578.2 (欧州) 特願2022-539576 (日本) Yaguchi et al., Nature Commun (2021)

亜急性期脳梗塞モデルマウスの脳内にVEGF-JigSAPを単回投与すると神経機能回復が促進する

背景：立体組織培養のための材料設計指針

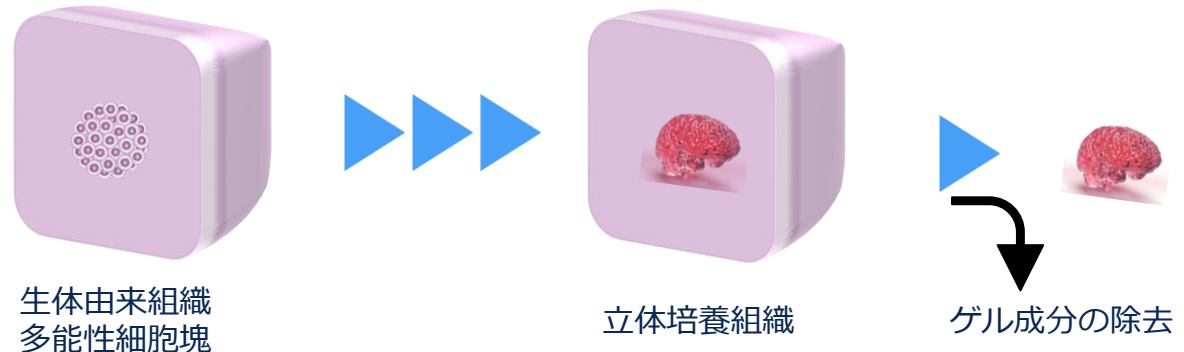
求められる材料のイメージ



立体培養に求められる材料特性

1. 細胞接着性
2. 組織を支える機械強度
3. 培養後の簡便確実な除去
4. 再現性 (高い純度)

求められる立体培養技術



ゲル培養の従来技術とその問題点

既に実用化されているものには、コラーゲンゲルやMatrigel®があるが、

生体投与の安全性

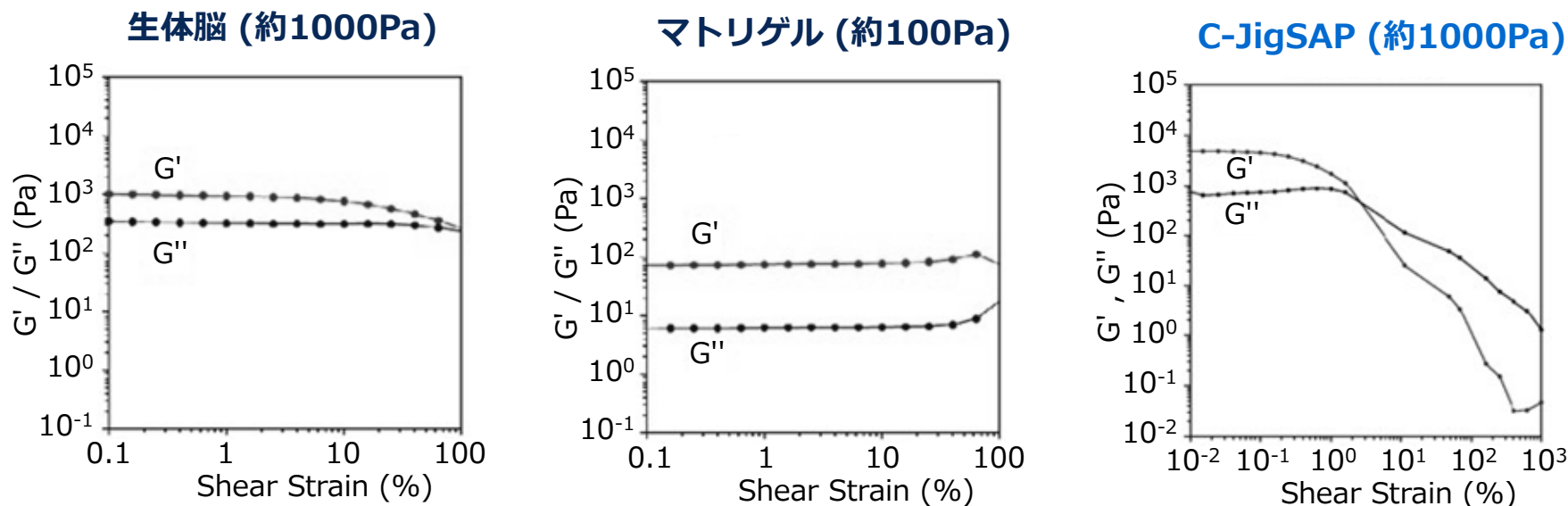
立体組織を支える機械強度

培養後の簡便確実な除去

純度の高さ

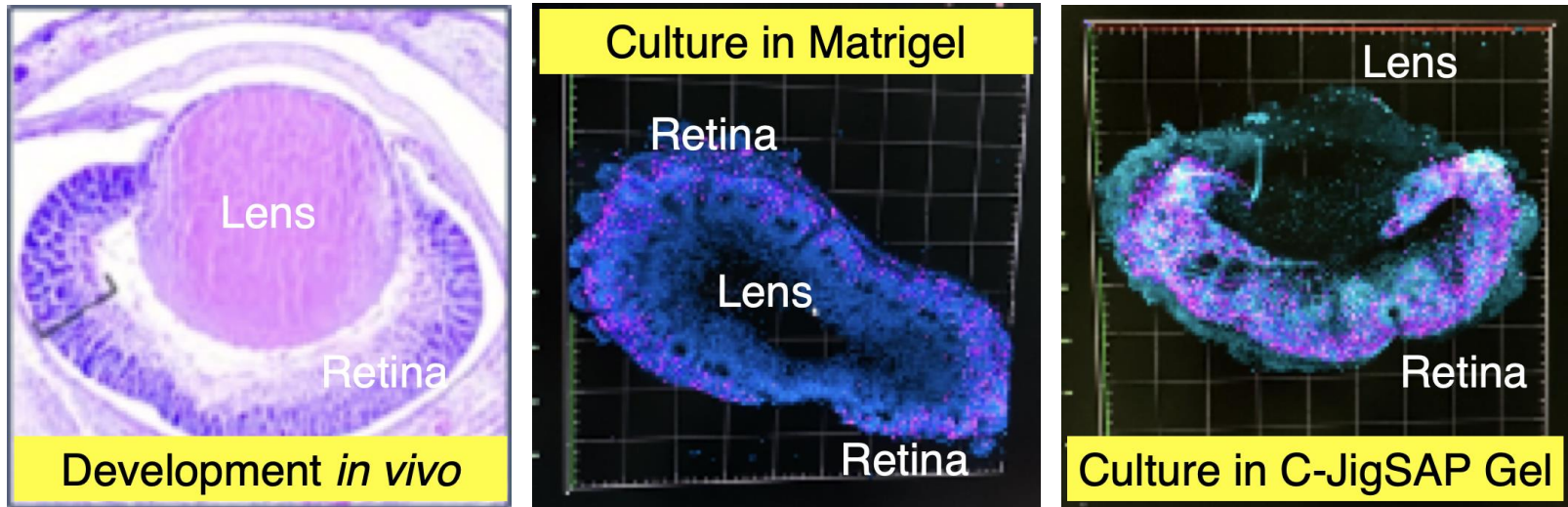
等の問題があり、培養立体組織を生体内に移植できるような人工ECM開発が望まれている。

C-JigSAP は生体脳に近い粘弾性を示す



Matrigel®やコラーゲンゲル (data not shown) は100Pa以下の粘弾性 (硬さ) を示すが、**C (Culture)-JigSAP** (17/999,313 (米国) EP21850578.2 (欧州) 特願2022-539576 (日本)) は生体脳と同程度の粘弾性を示す。

C-JigSAP は培養網膜の形態を保持する 機械強度を持つ



胎生14日目マウス網膜を単離し、Matrigel®（中）とC-JigSAP（右）に包埋して3日間組織培養した。Matrigel®内で培養した網膜は立体構造を保持しないが、C-JigSAP内で培養した網膜は生体組織（左）と同様の立体構造を保持することが示された。

新技術の特徴・従来技術との比較

	超分子ペプチドゲル (C-JigSAP)	コラーゲンゲル (アテロコラーゲン)	Matrigel®
細胞接着性	◎ 良好	◎ 良好	◎ 良好
免疫原性	◎ 11アミノ酸	◎ アテロコラーゲンは免疫原性なし	× マウス癌細胞由来
機械強度	◎ 良好(1,000Pa以上)	△ 弱い(数十Pa程度)	△ 弱い(数十Pa程度)
培養後の分解	◎ 特願2023-192489 (D-JigSAP)	△ プロテアーゼ利用	× 分解は困難
純度	◎ 通常のペプチド合成	○ 生体由来産物なので不純物あり	△ ロット差が大

想定される用途

- JigSAP 技術の特徴である生理活性物質の局所徐放機能を生かし、従来法では困難だったオルガノイド培養および生体組織培養用の人工ECM。
- 再生医療など、生体内移植を目的とする立体培養組織用の安全性の高い人工ECM。

実用化に向けた課題

- 現在、網膜組織培養において立体構造を保持する C-JigSAP を開発済みだが、その他の立体組織培養の最適化が未解決である。
- C-JigSAP の特徴はアミノ酸配列を変えることで粘弾性（ゲルの硬さ）を制御できるため、今後、様々な立体組織培養において最適な C-JigSAP を開発する。

企業への期待

- オルガノイド培養や三次元細胞培養の技術を持ち、人工ECMの利用を検討している企業との共同研究を希望。
- 三次元培養細胞や立体培養組織を移植する再生医療展開を図る企業との共同研究を希望。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：ゲル分解活性を有する改変型ペプチド
- 出願番号：特願2023-192489
- 出願人：神奈川県立産業技術総合研究所
東京医科歯科大学
- 発明者：村岡 貴博、矢口 敦也、原 央子、
味岡 逸樹

お問い合わせ先

東京医科歯科大学

オープンイノベーションセンター

TEL : 03-5803-4736

e-mail : tlo@tmd.ac.jp