

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09852

研究課題名（和文）皮下脂肪組織由来誘導性血小板成長因子を用いたパーソナル治療薬開発

研究課題名（英文）Personal therapeutic drug development using inducible platelet growth factor derived from adipose tissue

研究代表者

矢澤 真樹（YAZAWA, Masaki）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授

研究者番号：60327567

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：血小板は、止血・凝固作用に加え、含有する複数の成長因子による創傷治癒促進作用がある。本研究では、皮下脂肪組織由来誘導性血小板を第一種再生医療等技術として臨床応用するために、治験時評価基準の準備が目的である。創傷治療の評価には、現在マンチェスター・スカー・スケールなどがあるが、いずれも主観的なスコアであり、客観性・再現性の面で不十分である。そこで、主観を排除した評価方法として、光学機器（イルミスキャン）による評価法を検討した。また、第一種再生医療等技術として治験を行うために、ソースとなる健康人由来脂肪細胞を、倫理委員会の承認を得て提供していただく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核を含まない血小板は、最も臨床応用に近い再生医療材料の1つとして注目されている。われわれはiPS細胞より安全かつ安価に皮下脂肪組織をソースとした血小板作成に成功し、血小板機能として、止血・凝固作用、創傷治癒促進作用（マウス）を確認してきた。本研究では、皮下脂肪組織由来誘導性血小板を第一種再生医療等技術として臨床応用するために、客観的かつ定量的な治験時評価基準の検討を光学機器（イルミスキャン）を用いて行った。また、細胞ソースとなる健康人由来脂肪細胞を、倫理委員会の承認を得て提供・獲得した。

研究成果の概要（英文）：Platelets have a wound healing promoting effect due to the multiple growth factors they contain. The purpose of this study was to prepare evaluation criteria for clinical trials in order to clinically apply subcutaneous adipose tissue-derived platelets as a type 1 regenerative medicine technology. Currently, the Manchester Scar Scale is used to evaluate wound treatment, but these are all sensory scores and are insufficient in terms of objectivity and reproducibility. Therefore, we considered an evaluation method using an optical instrument (Illumiscan) as an evaluation method that eliminates subjectivity. In addition, in order to conduct a clinical trial as a type 1 regenerative medicine technology, we have received the approval of the Ethics Committee to provide the source fat cells from healthy individuals, and are currently collecting and analyzing data.

研究分野：形成外科

キーワード：再生医療

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

長い間、血小板の主な機能は、止血作用と凝固作用と考えられてきた。しかし近年の研究で、血小板には各種成長因子が多く含まれており、止血・凝固作用後の傷において、これらの成長因子が複合的に働き、創部の創傷治癒過程で大きな寄与をしていることが分かってきた。そこで現在は、患者自身の血液から作成した多血小板血漿 (PRP : platelet rich plasma) が利用されるようになったが、血小板数などが患者毎に不安定であり、期待される効果も予測不能で確実ではない。一方で、成長因子を全て合成タンパクで応用することは、作業効率やコスト面から困難であり、自己細胞をソースとした血小板の大量作成が望まれている。近年、iPS 細胞から血小板が作成できたといわれるが、iPS 細胞は、作成後の腫瘍化など安全面での課題が多い上、臨床応用で必要とする大量の血小板作成には莫大な費用がかかる。一方で、皮下脂肪組織由来誘導性血小板については、輸血用血小板などの献血者の負担軽減のために開発が行われている。松原らは皮下脂肪組織から、効率よく血小板を作成できることを報告 (Matsubara et al. Blood 2012) し、十分な凝固作用・止血作用があることを確認している (Tozawa, Yazawa, Matsubara et al. Blood 2019)。さらに、含まれる成長因子の解析とマウスでの創傷治癒実験において、創傷治癒の早期の段階で、創傷治癒促進効果を確認した。また、近年開発が進んでいる組織工学において、成長因子やサイトカインの創傷治癒への寄与は重要視され、われわれは、成長因子やサイトカインを用いて移植先の母床を整える試み (Yazawa et al. Wound Rep Reg 2006)、さらにはサイトカインを付加した生体材料を移植する試み (Yazawa et al. J Biomed Mater Res B 2015) などを行ない、その成果を報告してきた。

2. 研究の目的

近年、iPS 細胞や脂肪組織をソースとした血小板作成が可能となり、核を含まない血小板は、最も臨床応用に近い再生医療材料の 1 つとして注目されている。われわれは iPS 細胞より安全かつ安価に皮下脂肪組織をソースとした血小板作成を可能とし、その血小板が、血小板機能として止血・凝固作用、創傷治癒促進作用 (マウス) を持つことを確認してきた。本研究の最終目的は、皮下脂肪組織由来誘導性血小板を第一種再生医療等技術として臨床応用することである。そこで本研究では、創傷治療剤として臨床応用する治験デザインに必要な創傷評価方法の検討をする。また、第一種再生医療等技術として治験を行うために、倫理委員会の承認を得て、細胞ソースとなる健康人由来脂肪細胞を提供・獲得する。

3. 研究の方法

(1) イルミスキャン® (松風、京都) は青色光を口腔内病変に照射し、惹起された自家蛍光、反射光、散乱光を撮像することにより口腔内病変を評価するために使用されている機器である。Manchester Scar Scale (MSS)、Visual Analogue Scale (VAS) と併せてイルミスキャン®で採皮部の上皮化過程を評価することにより、客観的かつ定量的なデータの得られるイルミスキャン®が採皮部の上皮化過程の評価に有用であるか検討した。対象として、大腿または臀部より同条件で分層採皮した症例に対し、術当日、術後 1 日、術後 3 日、術後 7 日、術後 14 日にイルミスキャン®、デジタルカメラ、MSS、VAS により比較評価した。

(2) 第一種再生医療等技術として治験を行う際には、健康人由来細胞をソースとする皮下脂肪組織由来誘導性血小板が望ましいため、健康人から脂肪組織を提供していただく。そして、特に安全性について、次世代シーケンサーを用いたエクソームシーケンシングにより病因となり得る有害な突然変異がないことを検証する。

4. 研究成果

(1) 現在、創傷治癒の効果判定では、主観的な評価法である Manchester Scar Scale (MSS) などが用いられているが、いずれも匿名化したサンプルを専門医が感覚的にスコア化したものであり、定量化したものでない上に、客観性・再現性の面では不十分である。そこで、主観を可能な限り排除した評価方法の確立をし、治験時の評価基準に組み込むことが必要である。客観的かつ定量的なデータの得られるイルミスキャン®で撮影した画像の輝度を測定し、各計測時点での平均をグラフ化したところ術当日から術後の上皮化にあわせて緩やかな輝度変化が得られた。MSS の Shiny/Matte の項目が術後緩やかに低下し、VAS の「触られた時の痛み」の項目も緩やかに低下した。形成外科医の診察による上皮化までに得られた期間と比較したところ、イルミスキャン®により撮影した画像の術後早期の輝度の低下は主に反射光の低下を反映し、その後は反射光と炎症による影響が拮抗したため輝度が不変になると考えられた。一方でイルミスキャン®により上皮化の終了を判定することは困難であると思われたため、MSS、VAS による評価と併せて判断することが必要と考えられた。

(2) 第一種再生医療等技術として治験を行うために、倫理委員会の承認を得て、ソースとなる健康人由来脂肪細胞を提供していただいた。それぞれ次世代シーケンサーを用いた改世紀は終了し、ソースとしてのデータ収集・解析中である。

今後は、治験に向けたプロトコルの策定を行うと同時に、(2) で得られた細胞ソースから誘

導した、皮下脂肪組織由来誘導性血小板を第一種再生医療等技術として臨床応用する材料として適当な品質であるか、安全性の担保として、品質評価法の開発を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西紋まり、矢澤真樹、森泰昌、貴志和生
2. 発表標題 分層植皮採皮創の上皮化の評価に対するイルミスキャンの有用性の検討
3. 学会等名 第32回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森 泰昌 (MORI Taisuke) (00296708)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医員 (82606)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------