

培養不要な磁場誘導型細胞成型機器の開発

Research concerning the apparatus for cell product
using cell forming technology without cell culture

2022年12月22日

名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍外科

病院准教授 國 料 俊 男

細胞治療(再生医療)の現状

外傷、熱傷や緊急手術など組織の欠損や機能障害に対して細胞製品が期待されているが、**使用可能な製品はない。**

多発外傷：汚染創となり、人工物を置くことができない。
多くは解放創として治療され、有効な治療法がない。

広範囲熱傷：ドレッシング剤 - 汚染創では使用できない。
皮膚移植 - 広範囲の場合にはドナーの問題などで限界がある。

外科手術後の合併症（縫合不全、創感染、臍液瘻、胆汁瘻など）：
ドレナージなどの保存的治療が行われるが、
本人の治癒力まかせとなり治療に時間がかかる。
有効な治療法がない。

救急手術：欠損部を保護するのには細胞製品が有効だが、
すぐに使用できる細胞製品はない。

培養による多層性細胞シート作製の限界

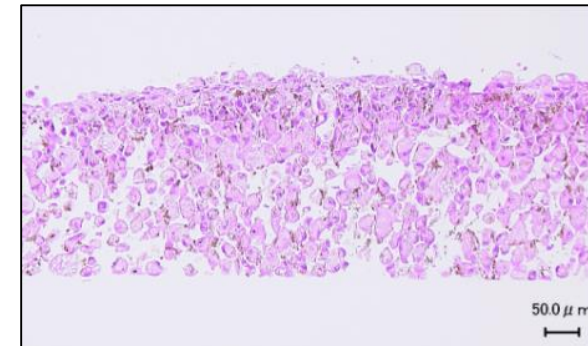
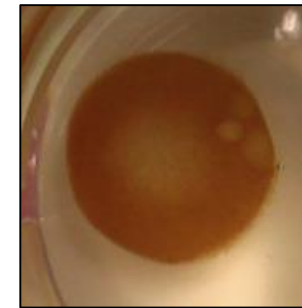
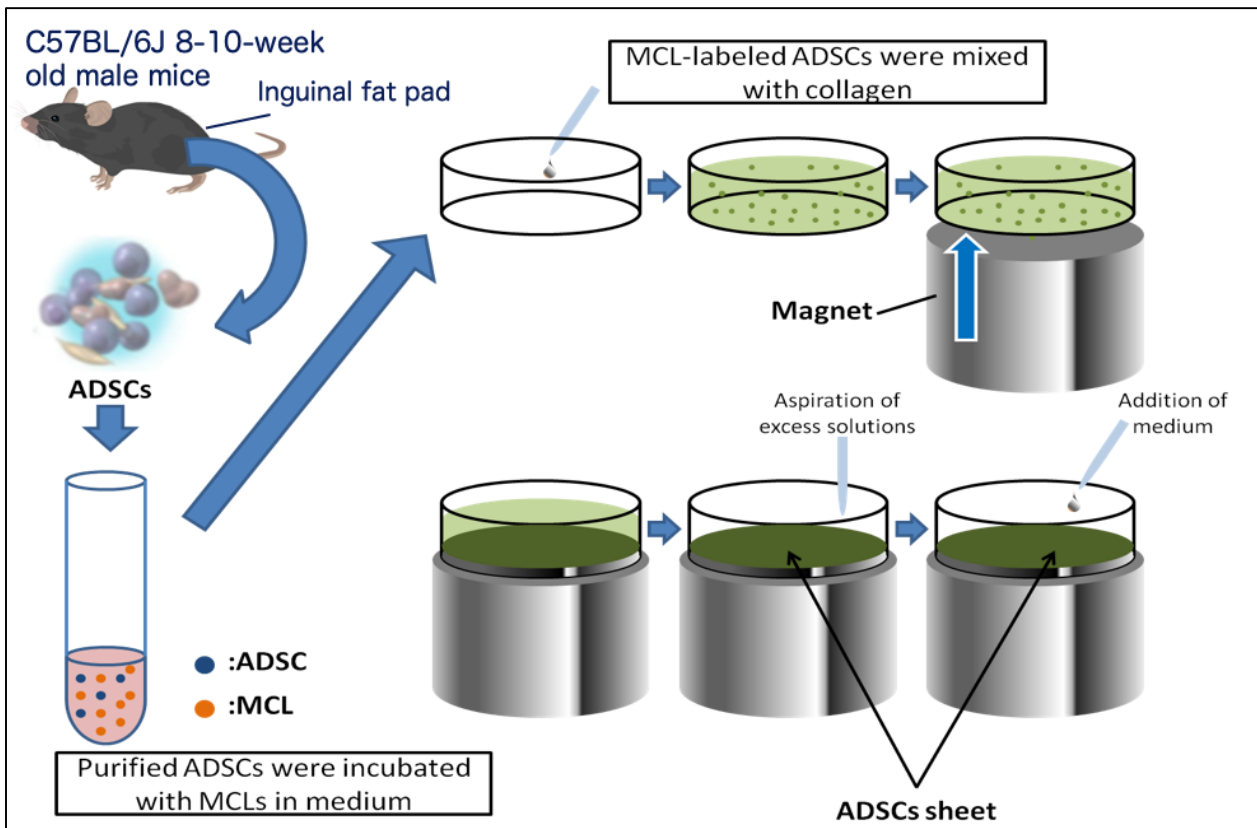
実用化されている細胞シートは、培養により作製される。

- ① 培養期間が3日から7日と時間がかかる。
- ② 培養による多層性細胞シートは作製困難である。
 - ・ シート中央部の低酸素による細胞死
 - ・ 接触阻止による増殖停止

→ 単層性細胞シートの重層や張り替えが必要となり、労力とコストがかかる。
- ③ 細胞種毎に培養条件の最適化が必要で、工業的な規格化や均一な製品化が困難である。

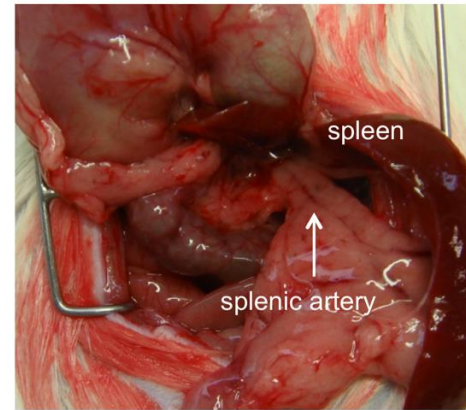
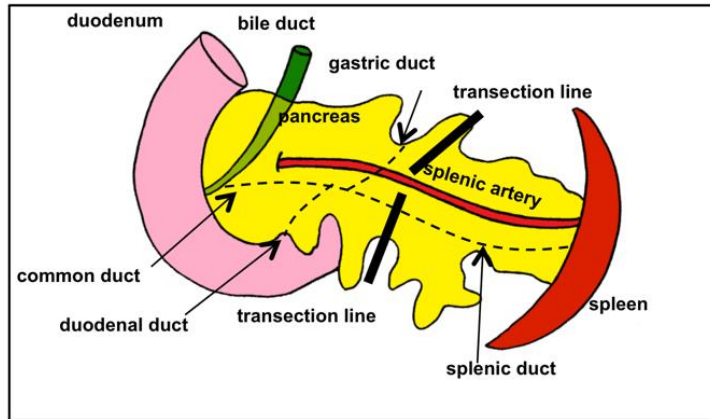
外傷、熱傷や緊急手術など多くの分野で、利用に至っていない。

磁場誘導型細胞成型技術

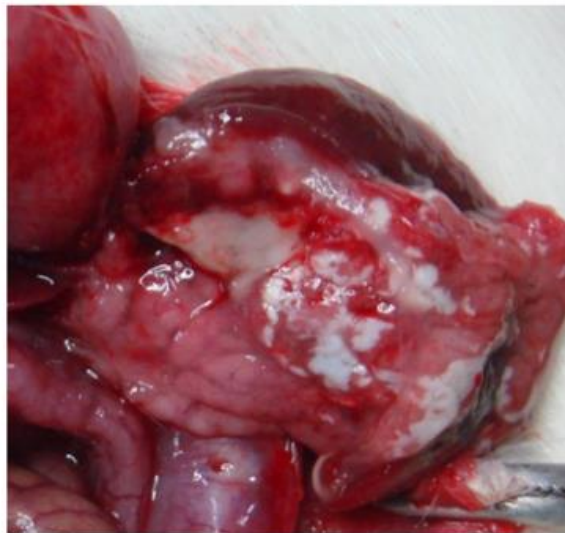


無毒のマグネタイト (Fe_3O_4) をリポソームに封入した磁性ナノ粒子 (MCL) により細胞を磁性化し、磁場により1から3時間で10層以上からなる多層性細胞シートの構築が培養不要で可能。

ラット脾液瘻モデルでの検討



Post operation



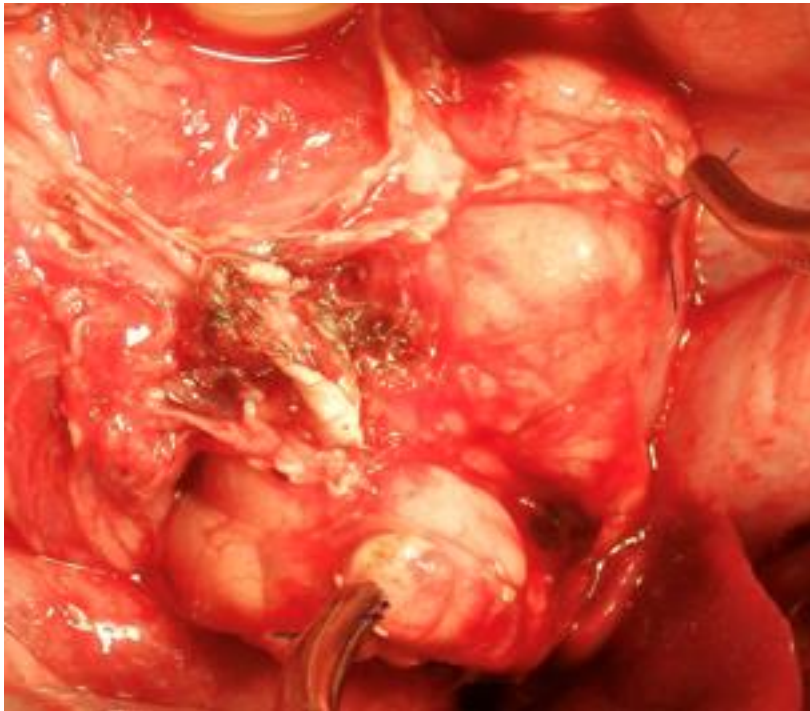
Untreated



ADSC sheets

Kaneko H, Kokuryo T. et al. Novel therapy for pancreatic fistula using adipose-derived stem cell sheets treated with mannose. Surgery. 161(6):1561-1569. 2017

ブタ腓液嚢モデルでの検討



Untreated



ADSC sheets

技術的課題

磁場誘導型細胞成型技術により、培養不要かつ短時間での多層性細胞シートの作製が可能となった。

開発した細胞シート作製法では、磁場の性質状、磁石の外縁に磁場が強く働き、中心部では弱く働く。

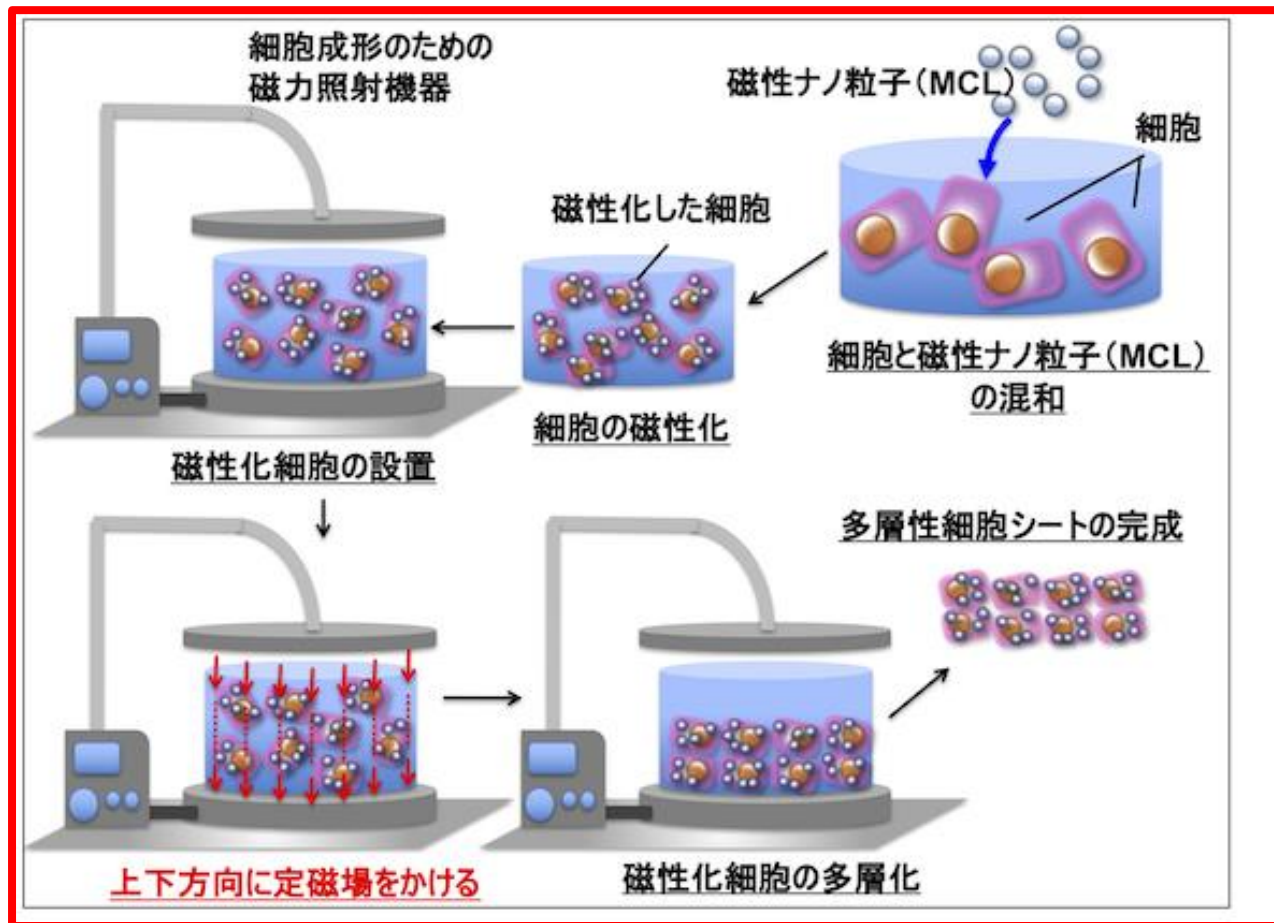


広く均一な磁束密度を達成できず、細胞シートが中心部と外縁で不均一になる。



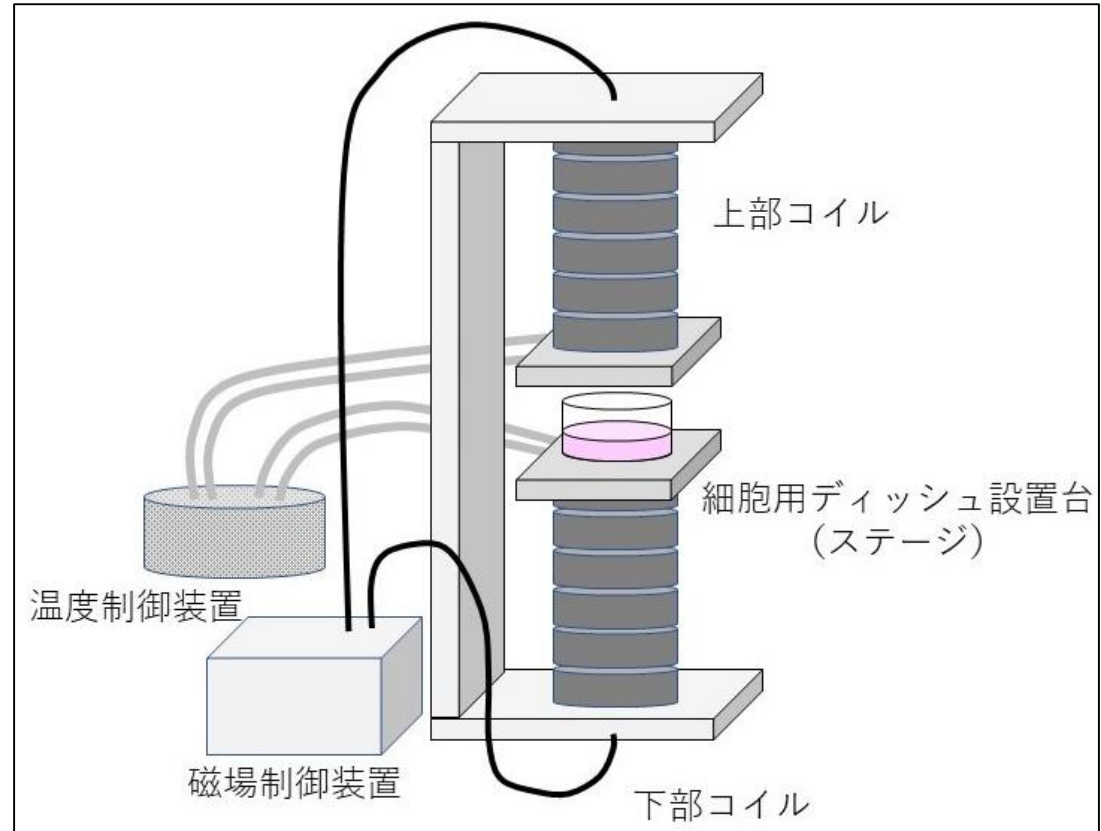
中心部が薄くなり均一なシートの作製が困難。

磁場誘導型細胞成型機器の開発



細胞の上から下への定磁場により、広く均一な磁束密度を達成し、中心部と外縁が均一化したシートの作成が可能な
磁場誘導型細胞成型機器を開発

磁場誘導型細胞成型機器の試作器



磁場の問題が解消され、シートの大型化・細胞成形の制限なく、
効率的に培養不要な多層性細胞シートの作製が可能となった。

特許出願中：MAGNETIC-FIELD GENERATOR FOR A CELL SHEET
・出願番号 PCT/US2021/027083 ・出願人： DHF AMERICA, LLC.

対象疾患と用途

- 外傷：交通事故、災害による広範囲の皮膚欠損の治療
- 熱傷：ドレッシング剤および皮膚移植の代用
- 手術：脾臓手術：脾液瘻の予防
肝臓手術：出血・胆汁瘻の予防
ハイリスク群（糖尿病・低栄養など）
における縫合不全の予防
術後創感染による創し開に対する治療
整形外科、頭頸部外科：皮弁形成術

従来の細胞シートが適応としてる疾患についても対象

培養不要における有効性

- 動物種および細胞種類に関係なく、シート化可能な汎用性の高い細胞成型技術である。
- 培養による外来性の病原体の混入するリスクがなく、安全性が高い。
- コストの面でも優位性が高い。
- 臨床応用において、細胞培養に必要な特別な設備および培養に慣れた専門のスタッフを必要としない。
- 工業的に安定した製造の確立が可能であり、安全かつ均一な細胞製品の作製が可能である。

磁場誘導型細胞成型機器と従来技術の比較

	磁場誘導型細胞成型機器	培養が必要な従来技術
製造期間	1～3時間	3～7日
汎用性	高い (動物種・細胞腫に無関係)	低い (動物種・細胞腫毎に 培養条件の設定が必要)
安全性	高い	要検討 (外来性の病原体混入など)
コスト	低い	高い(長期培養など)
特別な設備 ・専門スタッフ	不要	必要(細胞調整施設など)
規格化	容易(工業的に製造可能)	困難
多層性細胞 シートの作製	容易	困難
救急・緊急 での使用	可能	不可能
複数細胞での シート化	可能	不可能

実用化に向けた課題

磁場誘導型細胞成型機器により、培養不要かつ短時間での多層性細胞シートの作製が可能となった。



- 磁場誘導型細胞成型機器の磁束密度・照射時間・磁束分布に基づく製造プロトコルの最適化が必要である。
- 多層性細胞シートの規格および品質管理法の確立が必要である。
- 多層性細胞シートの非臨床POCの取得および安全性評価が不十分である。
- 多層性細胞シート作製時の容器デバイスの開発が必要である。

磁場誘導型細胞成型機器の効果予測

培養不要かつ短時間、
低コストで多層性細胞シートの作製が可能



現在適応がない救急治療や緊急手術への患者に細胞製品の供給が可能となり、再生医療を加速度的に進めることができる。

磁場誘導型細胞成型機器の市場規模

受傷機転	患者数
転倒・転落・墜落	30137
自動車	15631
物体もしくは他者から	3213
機械類	872
狭圧	472
鉄道	211
爆発	54
銃撃	7
その他	892
熱傷	1109
記載なし	2771

日本外傷データバンク

(2008-2012)

- 交通事故などでの外傷：35220人
- 機械による外傷：1081人
- 火災・熱傷患者：2600人

Japan Trauma Data Bank Report 2021 (2019.1-2020.12)

対象となる外科患者数(2018)

膵癌：42,361例（男性21,559例、女性20,800例）/年
 胆道癌：22,201例（男性11,926例、女性10,275例）/年
 大腸癌：152,254例（男性86,414例、女性65,840例）/年

•
•

企業への期待

- 再生医療（細胞治療）製品の製造・販売中の企業
- 再生医療分野への展開を考えている医療機器の開発企業

細胞培養が不要となり、安全性の向上とコストの削減が可能になる。また現在適応がない外傷、熱傷や緊急手術などへの細胞製品の供給が可能となる。

新たな市場への参入が可能となり、本技術の導入が有効と考えられる。

- 医療用の容器デバイスの開発技術を有する企業
- 医療機器の開発および上市実績を有する企業

上記企業との共同研究を希望する。

本技術に関する知的財産権

発明の名称：臍液瘻の予防及び治療

出願番号：2014-147173

出願日：2014/07/17

出願人：愛知県名古屋市 国立大学法人名古屋大学

発明者：國料俊男、金村則良、山本徳則、柴田 玲、横山幸浩、金子博和、
後藤百万、舟橋康人、松川宜久、室原豊明

発明の名称：MAGNETIC-FIELD GENERATOR FOR A CELL SHEET

出願番号：PCT/US2021/027083

出願日：16 April 2020

出願人：DHF AMERICA, LLC.

発明者：Kotaro HIRAYAMA, Hotaka KAYANO, Shota TANOUE,
Yuki WATANABE, Toshio KOKURYO, Rei SHIBATA,
Akira ITO, Toyoaki MUROHAR

産学連携の経歴

2019-2022年 第一高周波工業と共同研究実施

お問い合わせ先

東海国立大学機構名古屋大学
メディカルイノベーション推進室

TEL : 052-744-2189

E-mail : tsurumai-miu@aip.nagoya-u.ac.jp

URL : <http://www.aip.nagoya-u.ac.jp/>