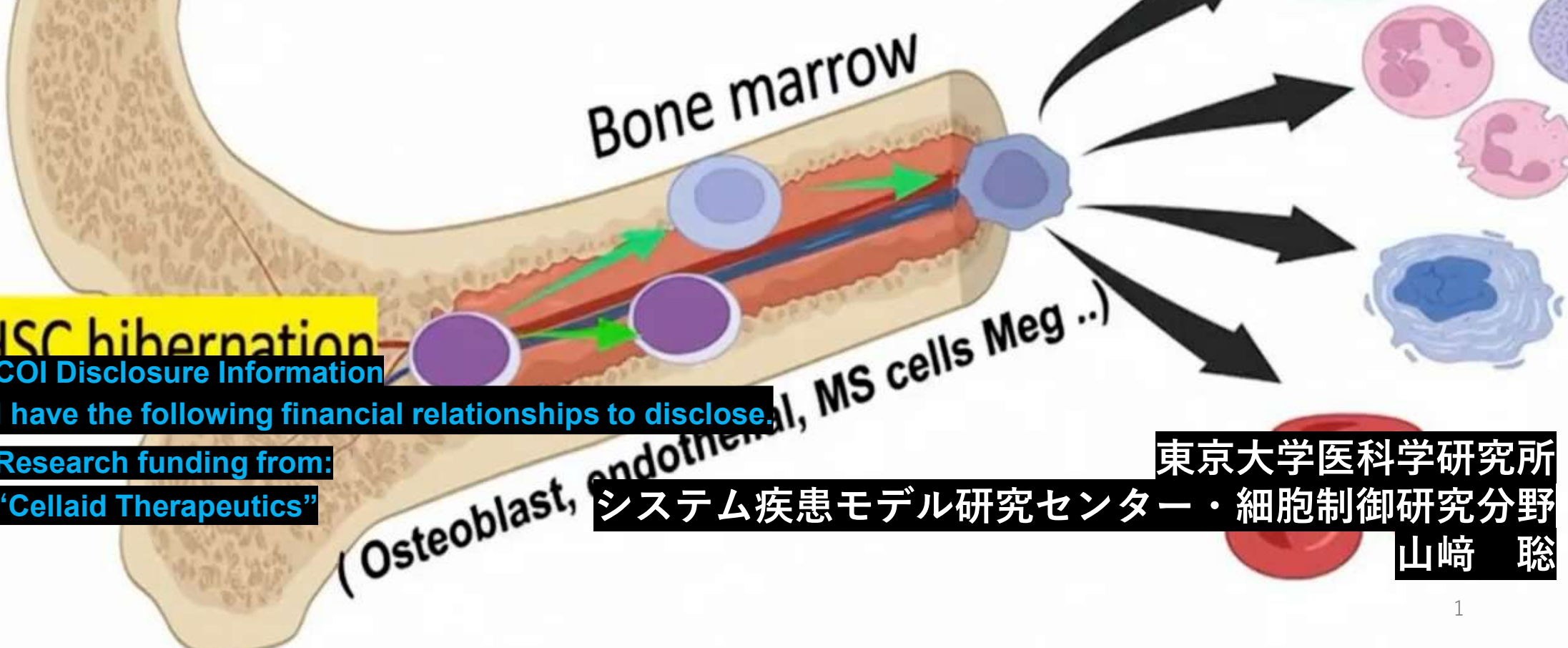


2026年2月5日

Pollo.ai

『造血幹細胞をソースとした細胞・遺伝子治療への展開』



HSC hibernation
COI Disclosure Information

I have the following financial relationships to disclose.

Research funding from:
"Cellaid Therapeutics"

東京大学医科学研究所
システム疾患モデル研究センター・細胞制御研究分野
山崎 聡

新技術説明会での技術共有

Past → 造血幹細胞と造血幹細胞移植の背景

Past → 造血幹細胞増幅技術

Present → 造血細胞の制御と増幅

Ongoing with priority → 造血幹細胞増幅技術よゲノム編集

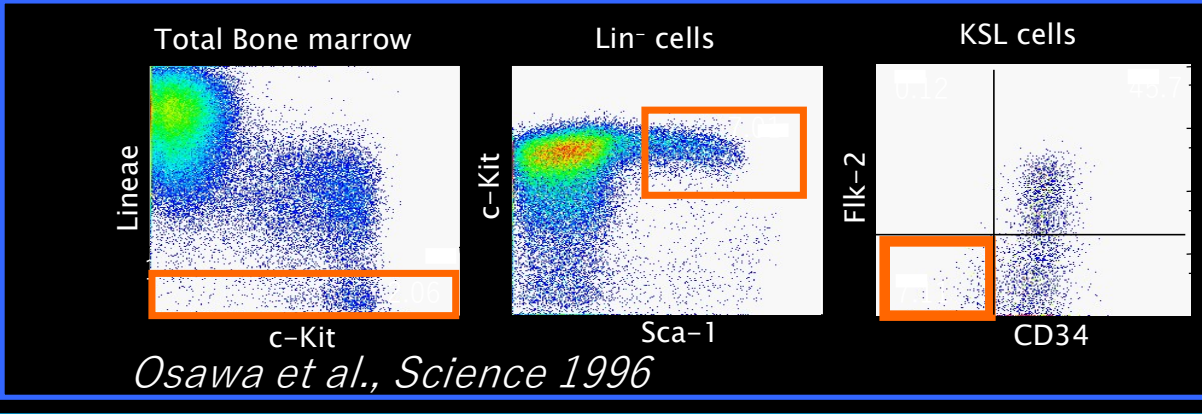
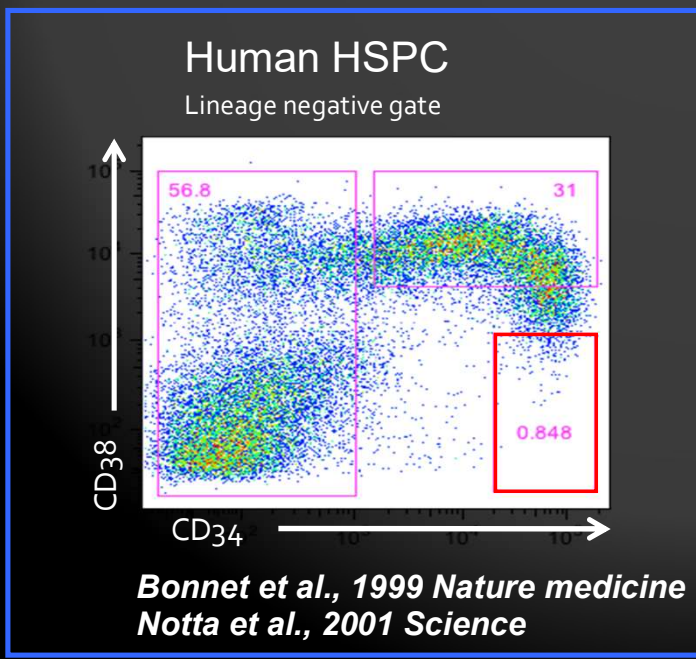
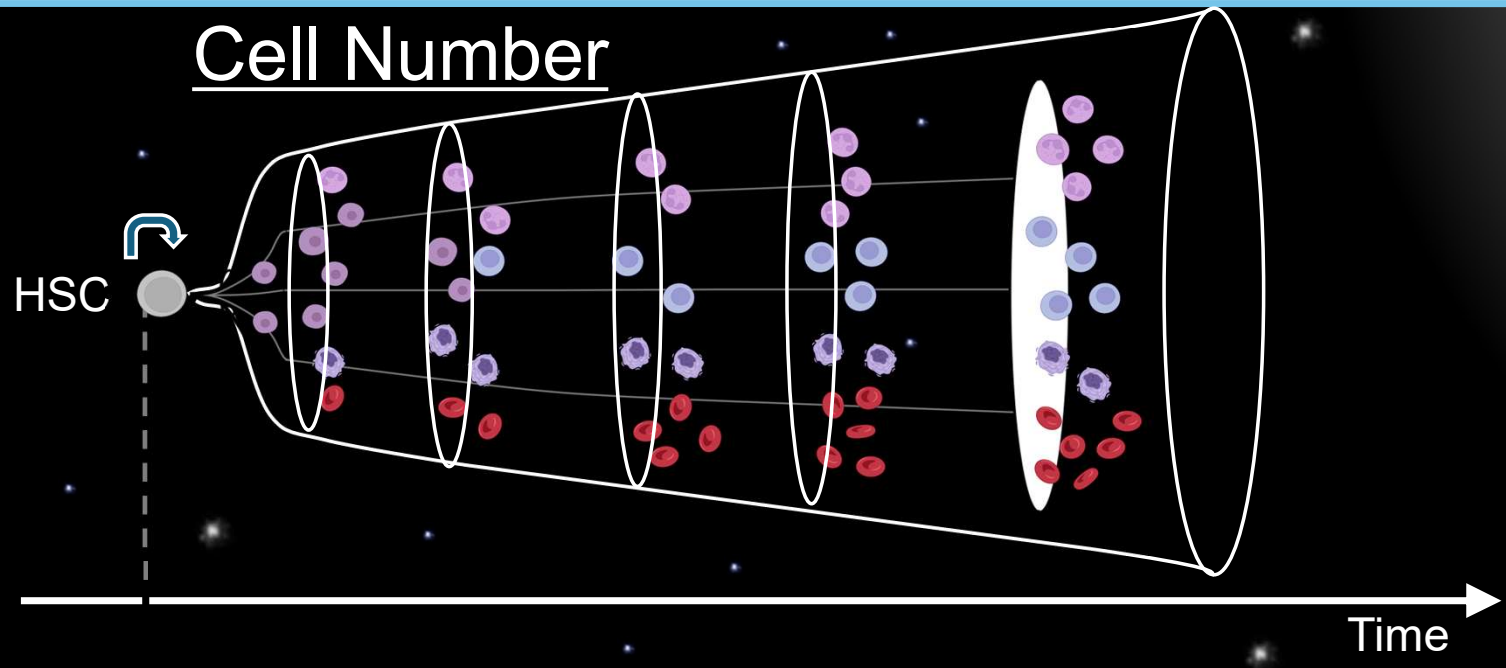
Future → iPS細胞から造血幹細胞への誘導

出願番号：特願2019-165470、PCT/JP2020/34470、

出願番号：特願2020-010390、PCT/JP2021/002252、

出願番号：特願2022-040840

造血幹細胞から構成される造血細胞



- 1) 0.004% (1 / 25000) of adult BM mononuclear cells
- 2) About 20–50% of the recipients show long-term multi-lineage engraftment after transplantation of single CD34–KSL cells.
- 3) High homing capacity:
Seeding efficiency 100% --- HSC purity 20–50%
50% --- 40–100%

造血幹細胞の供給源

PBMC HSC:

Morisaki T, Kodama H, Asano S, et al.

Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in the peripheral blood of normal individuals. *Blood*. 1989; 74(1): 274–278.

Nagasawa T, et al.

Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1.

Nature. 1996; 382: 635–638.

Broxmeyer HE, et al.

Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist.

J Exp Med. 2005; 201: 1307–1318.

DiPersio JF, et al.

Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells...

N Engl J Med. 2009; 360: 113–124.

Cord Blood HSC:

Nakahata T, Ogawa M.

Clonal analysis of hematopoietic progenitors in “human cord blood.” *Blood*. 1982; 59(5): 1027–1033.

Broxmeyer HE, et al.

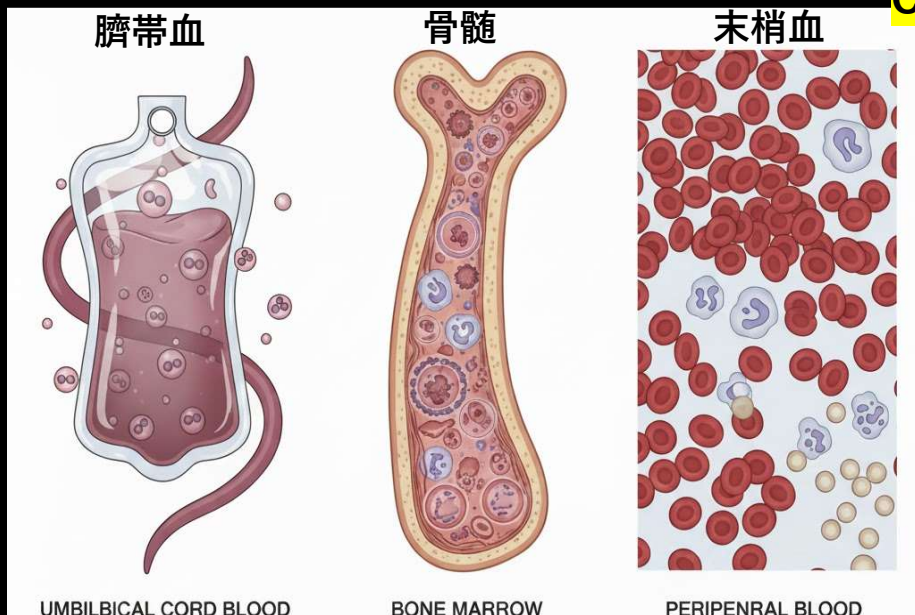
Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells.

Proc Natl Acad Sci USA. 1989; 86(10): 3828–3832.

Gluckman E, et al. (世界初!)

Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi’s anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling.

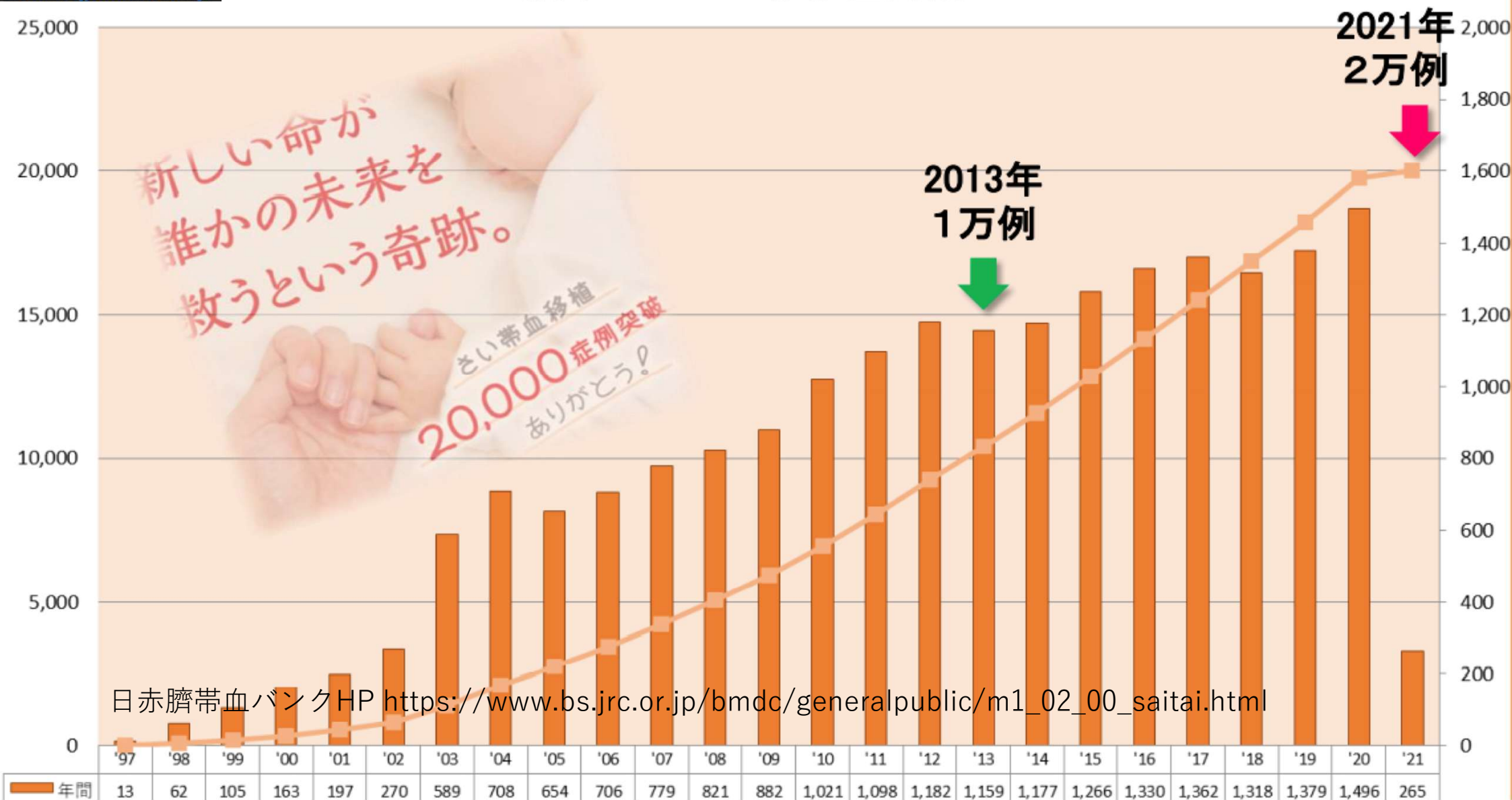
N Engl J Med. 1989; 321(17): 1174–1178.



最も成功している細胞製剤
同種移植の > 30%ほど

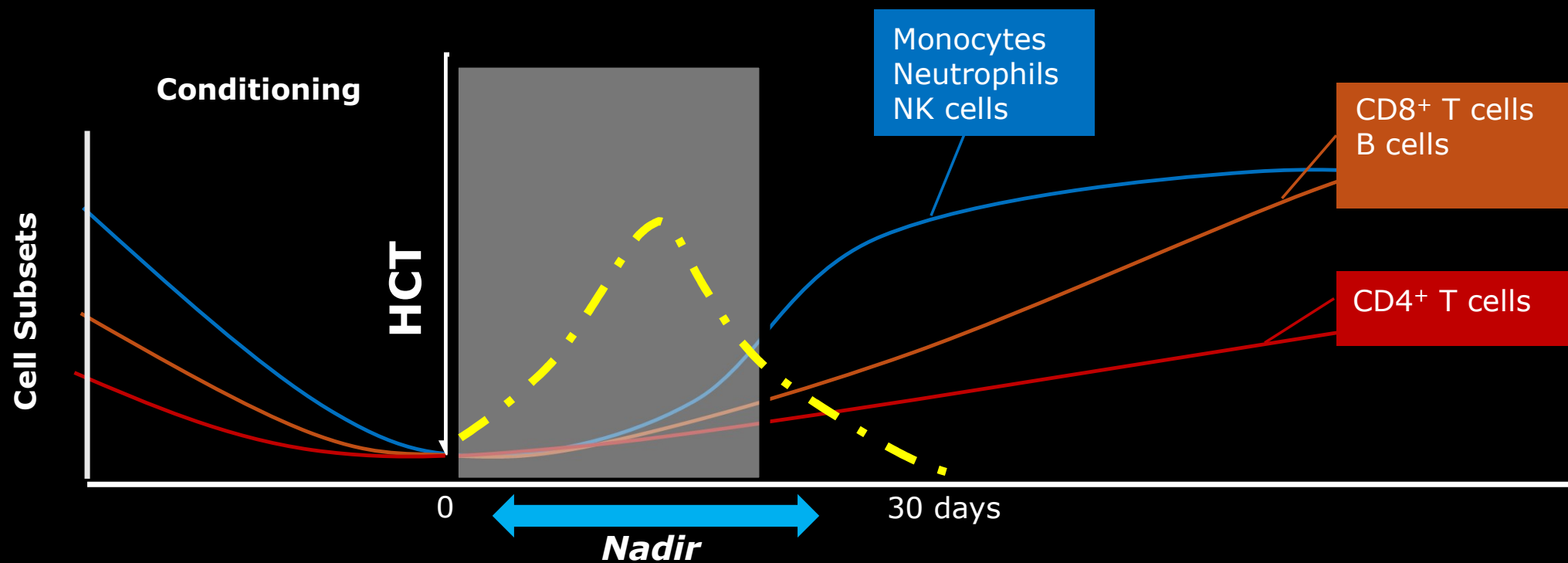
日本では、臍帯血造血幹細胞移植が累計2万例以上を達成している。

臍帯血バンク移植症例数



日赤臍帯血バンクHP https://www.bs.jrc.or.jp/bmdc/generalpublic/m1_02_00_saitai.html

臍帯血由来造血幹細胞の問題点



「CD34陽性（造血幹）細胞の少なさ」による「血液再構築の遅さ」と免疫細胞の未熟による「細菌、ウイルス感染の懸念」が問題として挙げられる

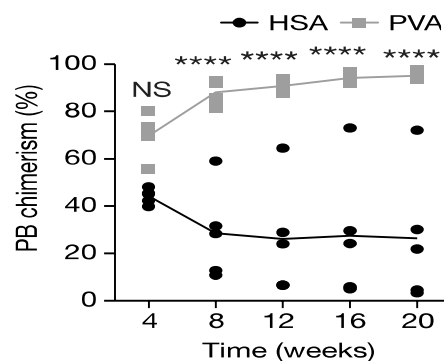
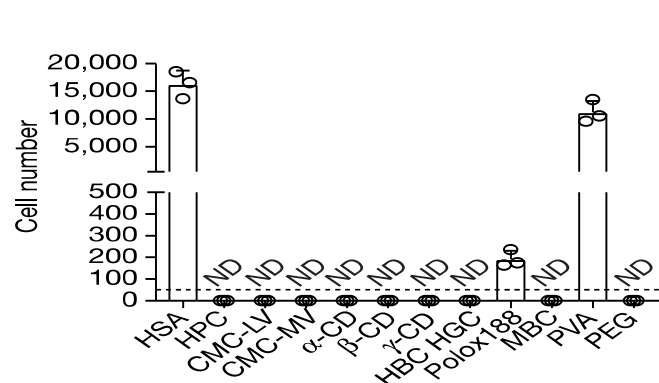
臍帯血移植では造血幹細胞移植後の迅速な造血回復が期待されている

造血幹細胞増幅技術は“数の問題”を解決できる？

Long-term ex vivo haematopoietic-stem-cell expansion allows nonconditioned transplantation

Adam C. Wilkinson^{1,2,8}, Reiko Ishida^{3,8}, Misako Kikuchi³, Kazuhiro Sudo⁴, Maiko Morita³, Ralph Valentine Crisostomo^{1,2}, Ryo Yamamoto^{1,2}, Kyle M. Loh^{1,5,6}, Yukio Nakamura⁴, Motoo Watanabe³, Hiromitsu Nakauchi^{1,2,3*} & Satoshi Yamazaki^{3,7*}

Wilkinson et al., Nature. 2019

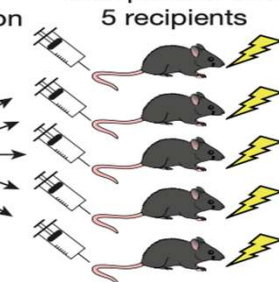


1 CD150⁺
CD34⁺KSL
HSC

vivo expansion
for 28 days

”Single cell expansion”

Clonal culture
transplanted into
5 recipients



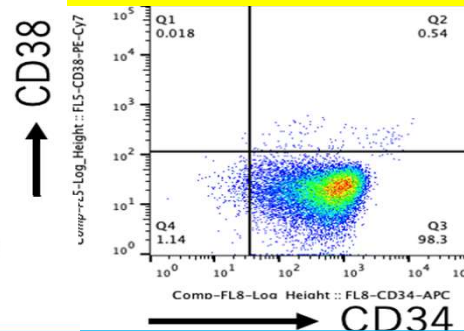
Article

Chemically defined cytokine-free expansion of human haematopoietic stem cells

By replacing the serum component to Polymer based culture medium, able to expand HSCs.

Sakurai and Ishitsuka et al., Nature. 2023

2 weeks cultured HSPC



スタートアップの設立



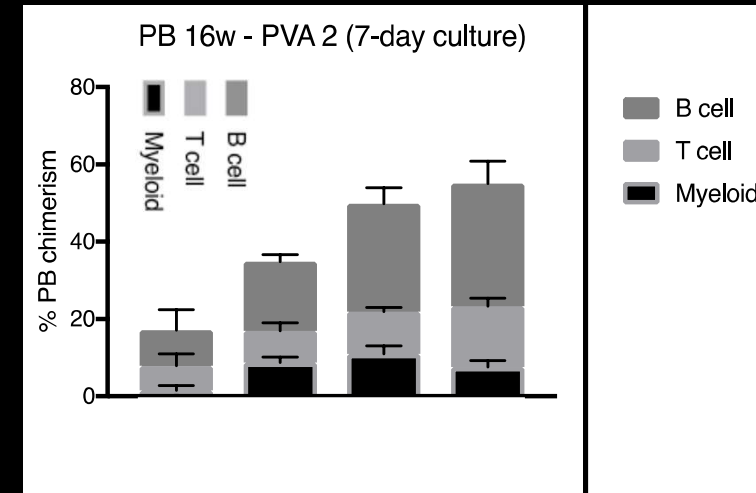
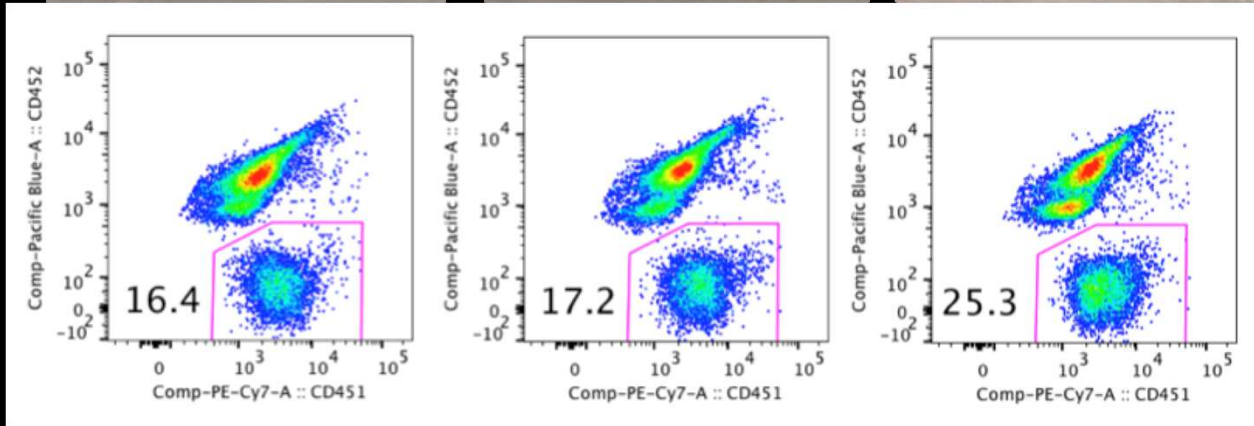
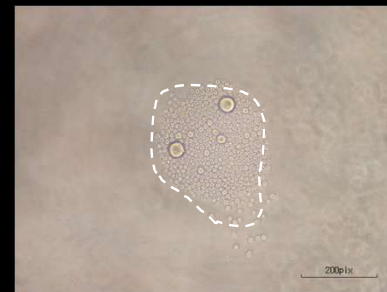
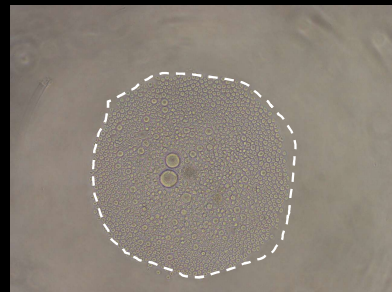
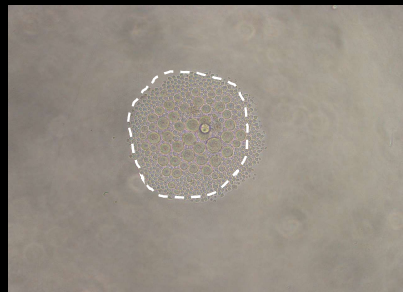
School glue expansion of HSC

Japan



液体のりの成分で造血幹細胞を増幅 東大などが成功 安全で低コストな白血病治療に期待

0.01% Glue

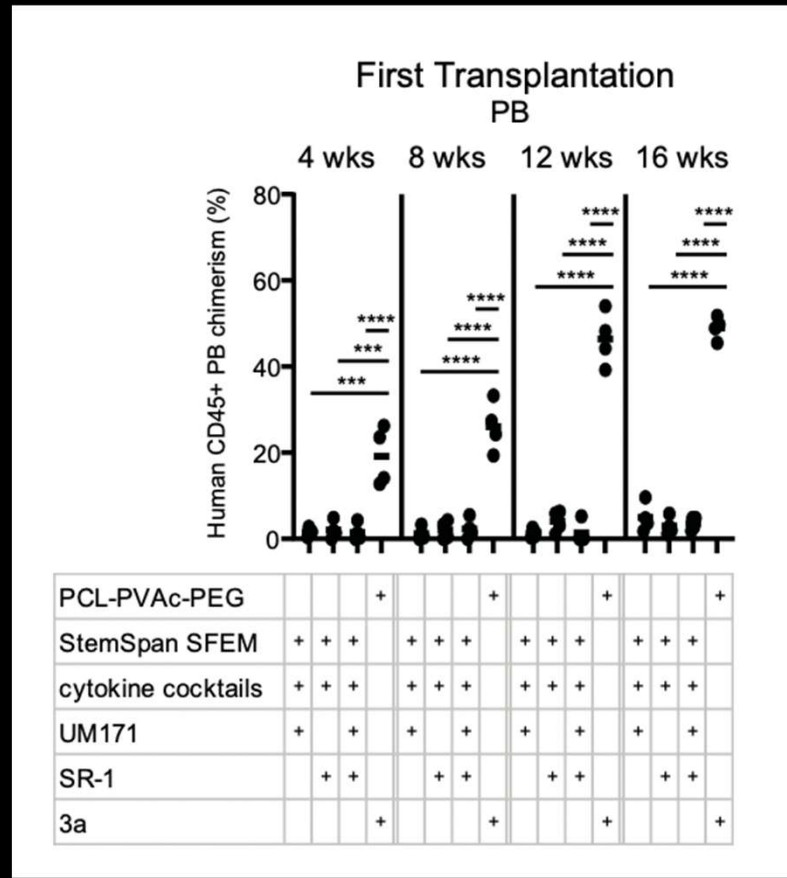
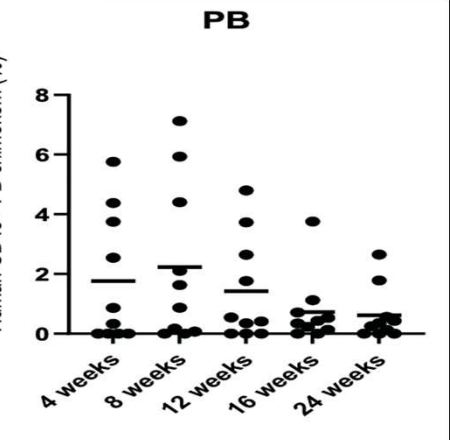
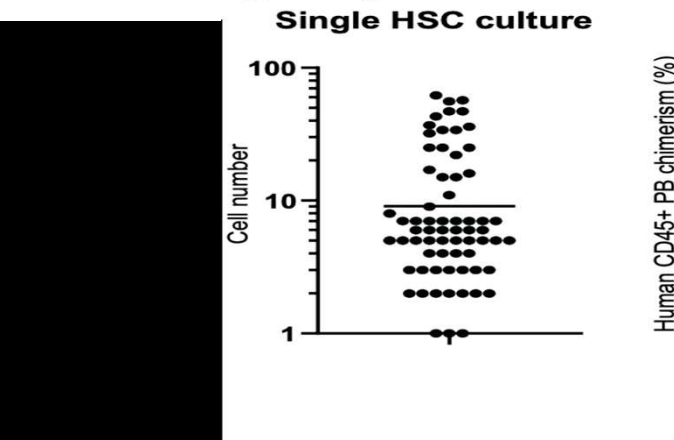
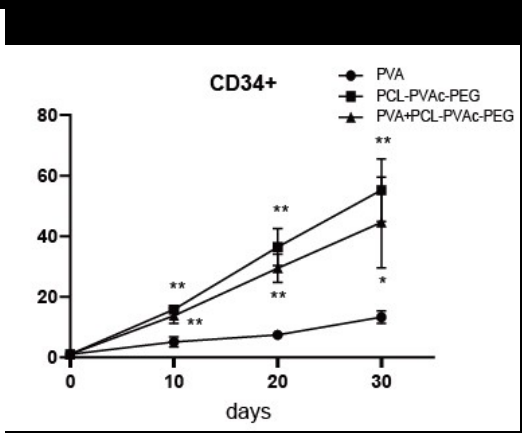
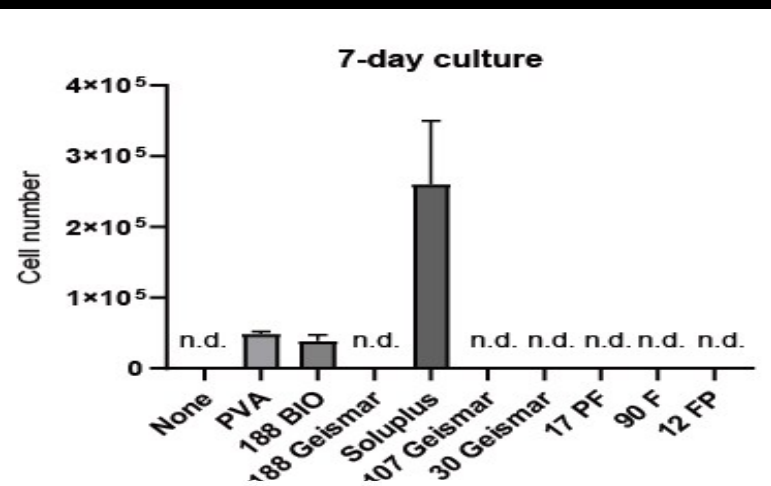


Hematopoietic stem cell expansion using Glue!

Expansion efficiency was further improved by using the chemical polymer "PCL-PVAc-PEG"

* Human CD34-positive cells are expanded by adding PI3K and MPL agonist (Option + UM171 or UM729) to the basic culture medium using *Soluplus.

* PCL-PVAc-PEG : polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer



PCL-PVAc-PEG			+			+			+
StemSpan SFEM	+	+	+	+	+	+	+	+	+
cytokine cocktails	+	+	+	+	+	+	+	+	+
UM171	+	+		+	+		+	+	
SR-1		+	+		+	+		+	+
3a			+			+			+

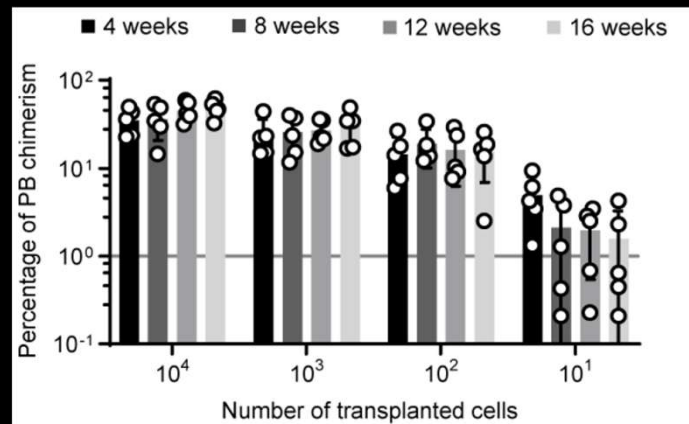
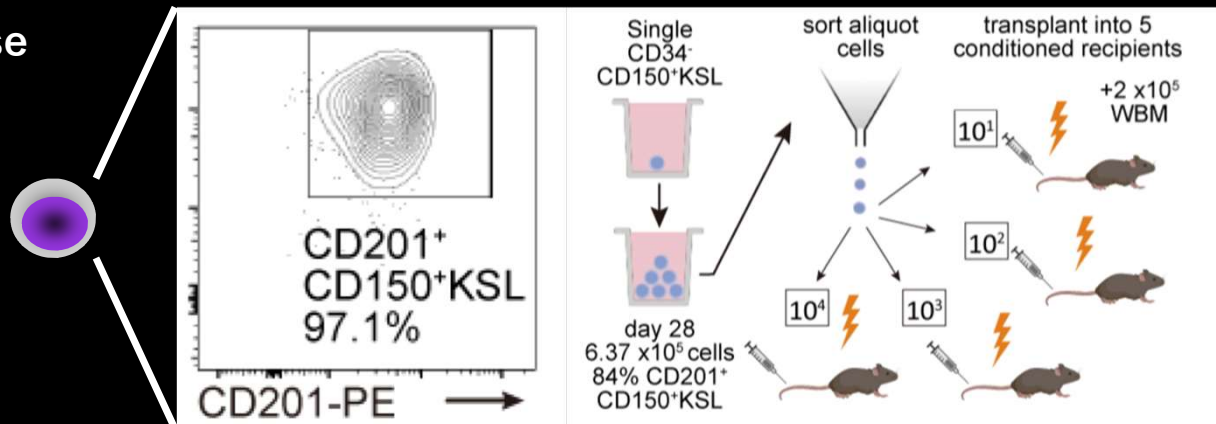
造血幹細胞の純粹培養系アップデート

2019--→2025

Becker et al., Cell Stem Cell 2023

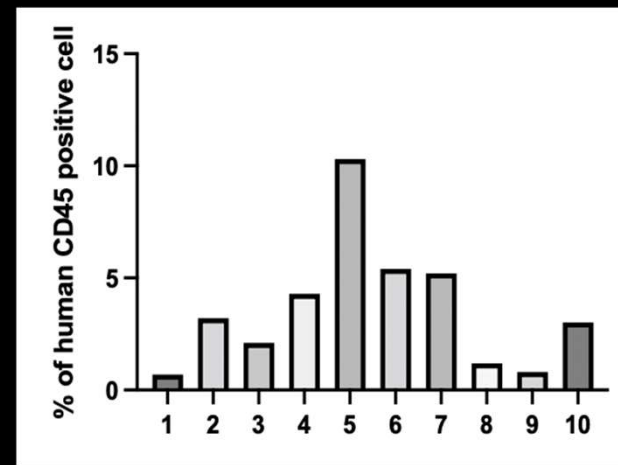
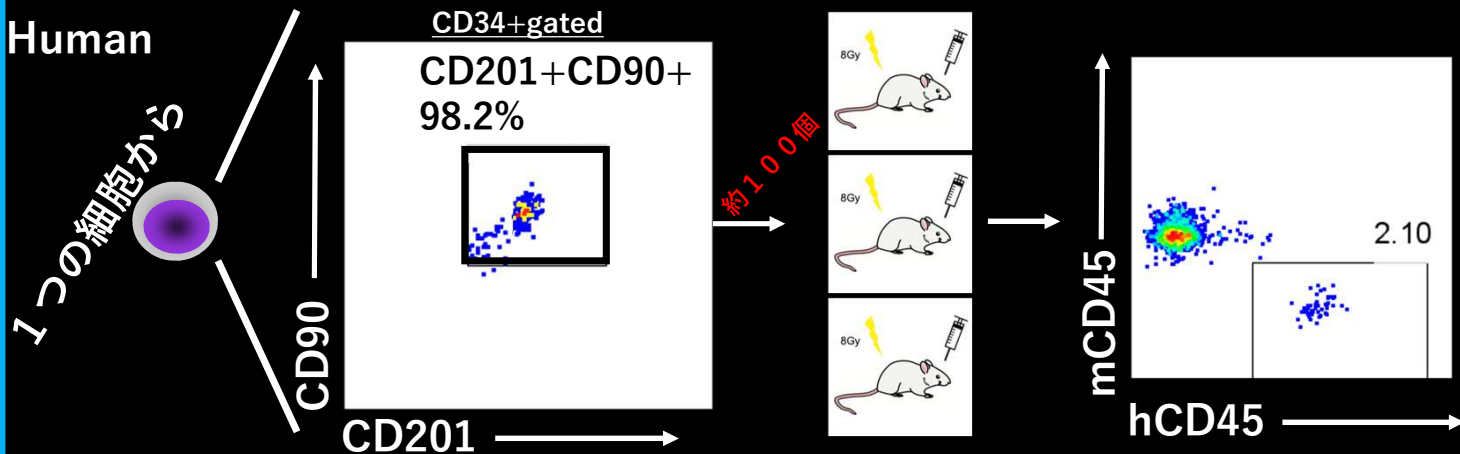
Initial mouse HSC had expanded >33,000-fold (range 10,375- to 104,426-fold corresponding to frequency CIs) under our culture conditions.

Mouse



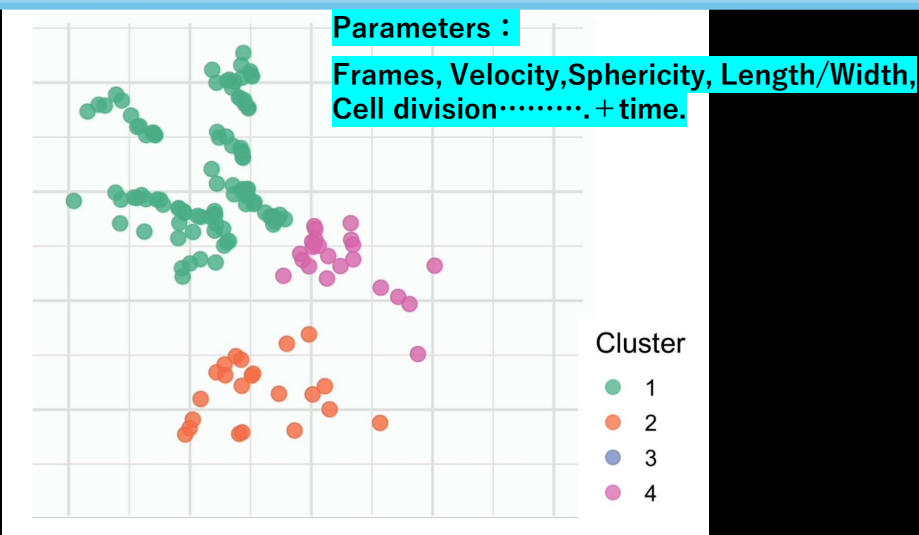
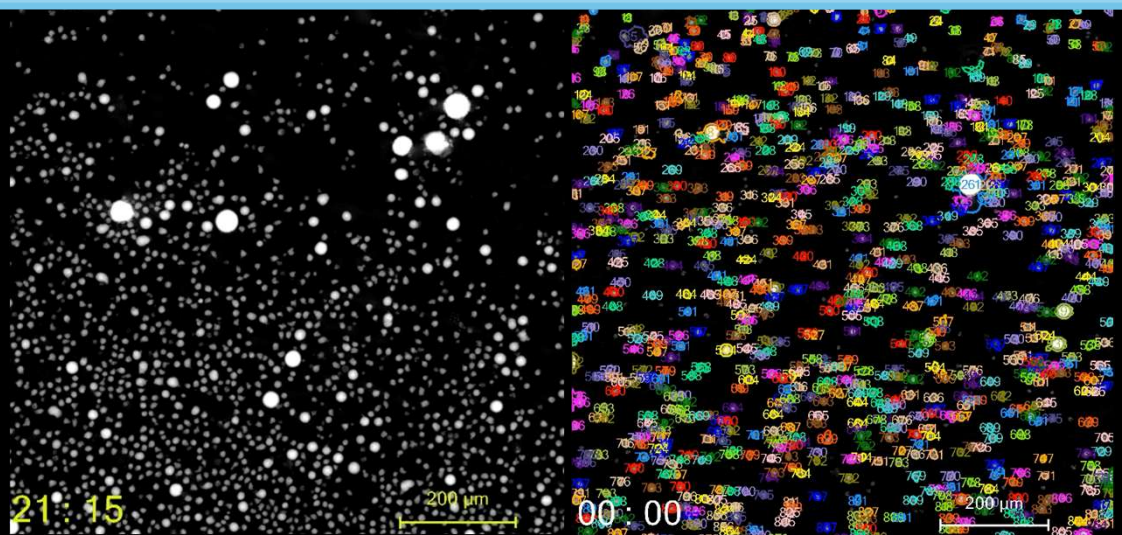
Initial mouse HSC had expanded >5000-fold under our culture conditions.

Human

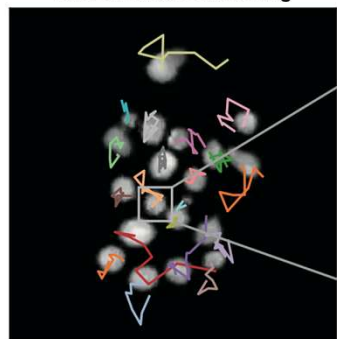


多能性幹細胞と同様に1個の造血幹細胞からex vivoでの増幅、維持が可能になっている

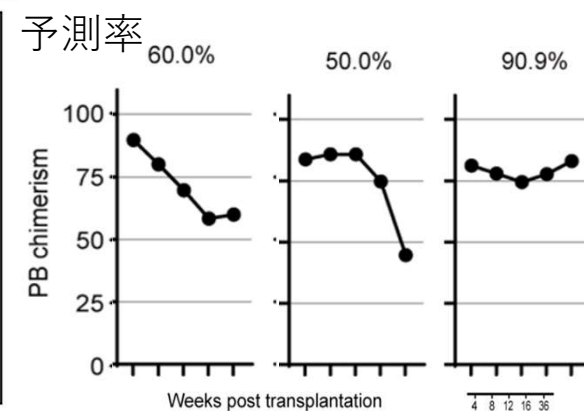
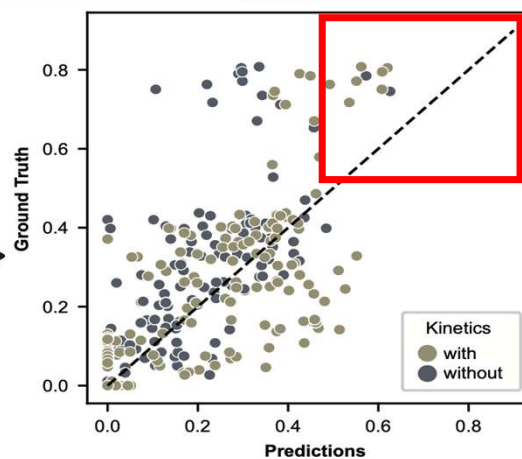
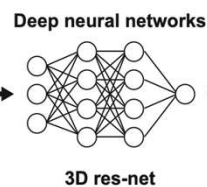
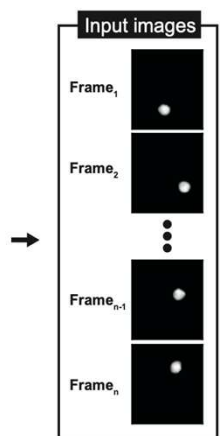
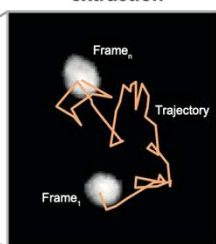
細胞動態解析を用いた造血幹細胞予測による増幅



Live-cell label-free timelapse imaging with QPI and cell tracking

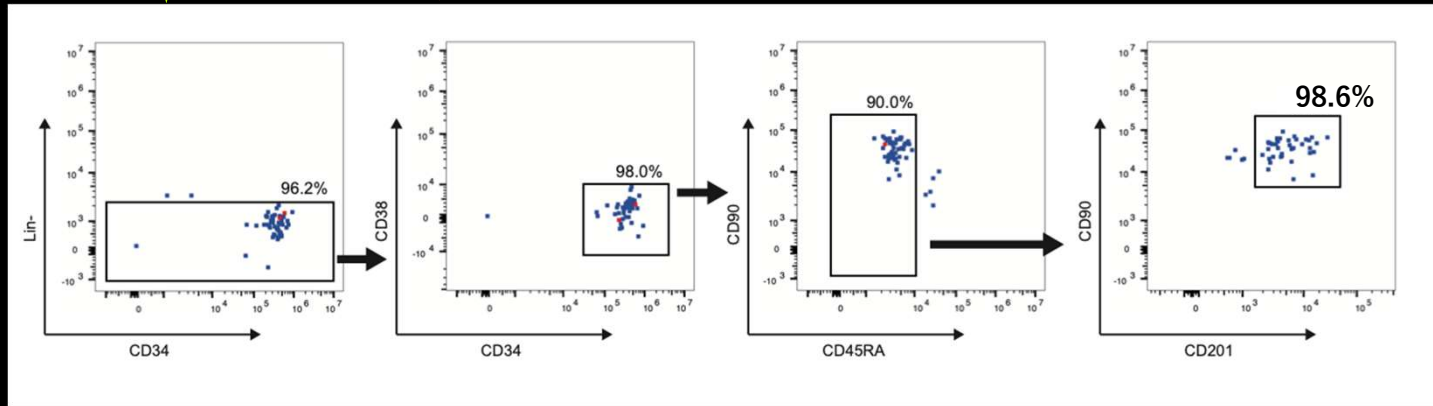
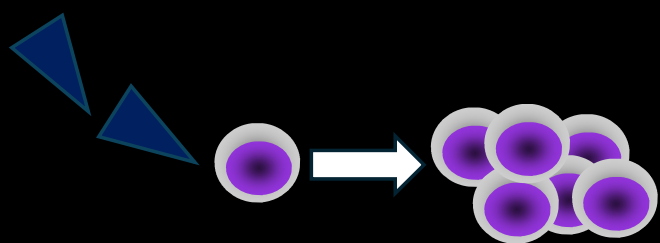
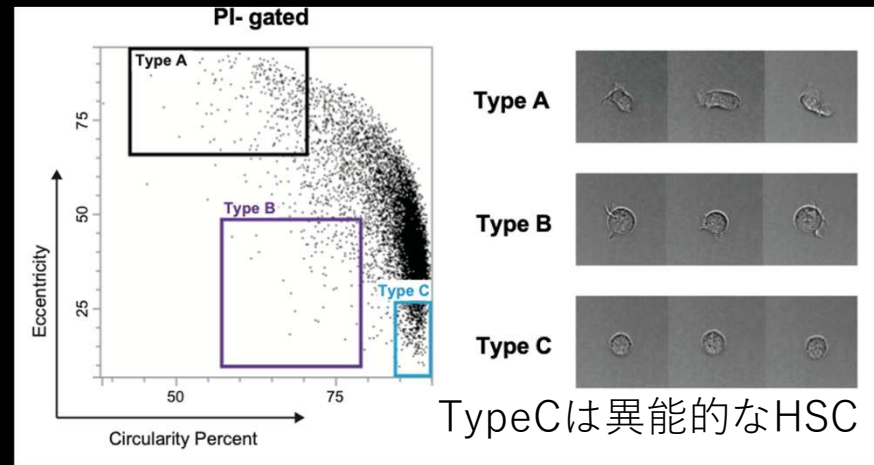
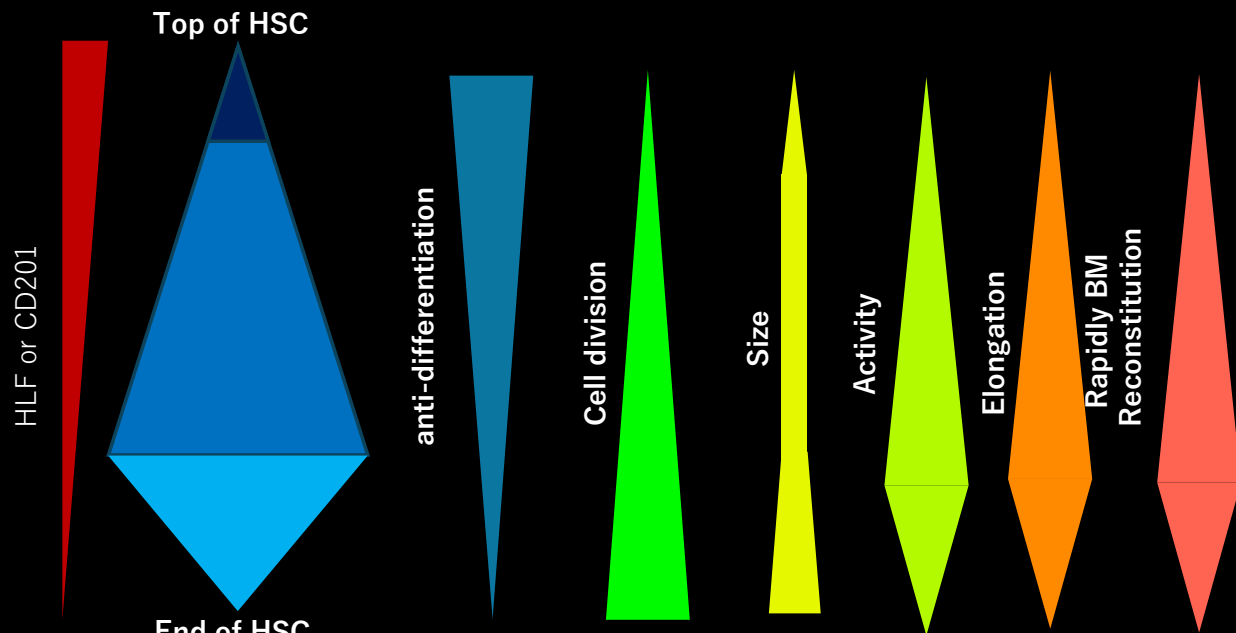


Single cell trajectory extraction



機械学習により選別された造血幹細胞は骨髄再構築能が高い

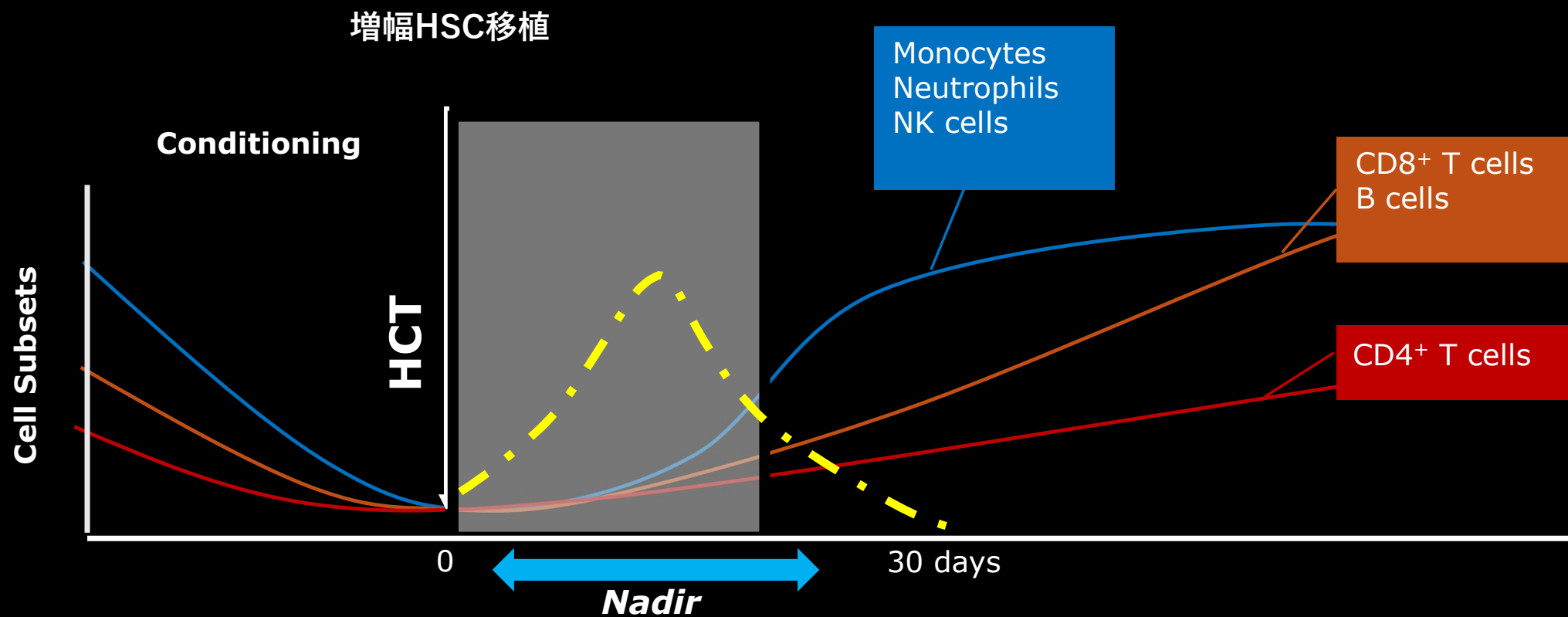
自己複製能はインプット細胞の性質により決定している



Yogo et al 2025 Nat communications
Yogo et al 2025 STAR Protocol

造血幹細胞の細胞動態解析により予測→選択→完全増幅可能にした

臍帯血由来造血幹細胞の問題点



「CD34陽性（造血幹）細胞の少なさ」は「血液再構築の遅さ」を改善できるのか？

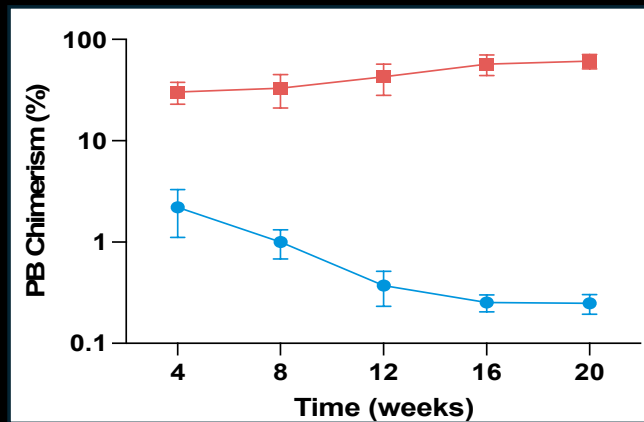
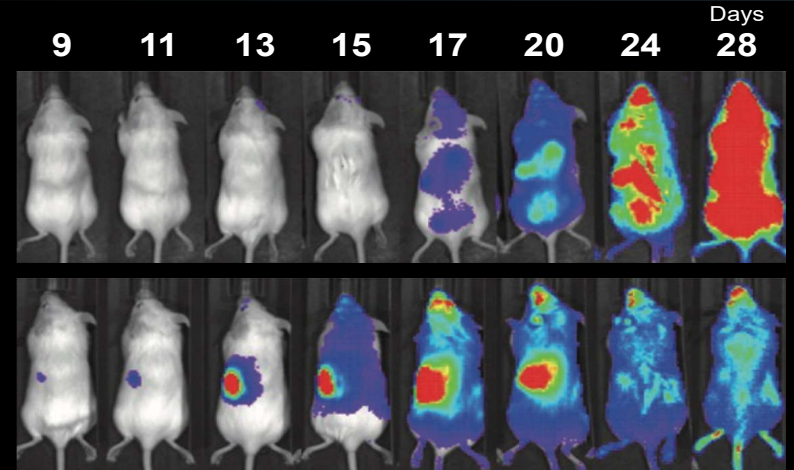
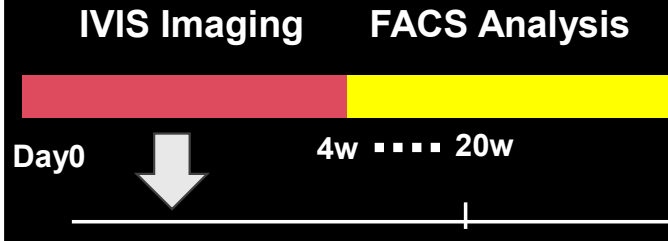
造血幹細胞の増幅は移植後、 早期の血液細胞の供給には寄与しない

Akaluc発光システムによる解析

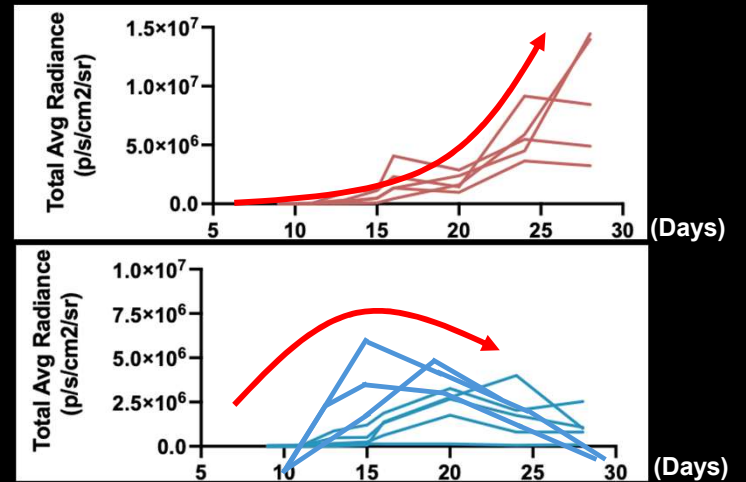
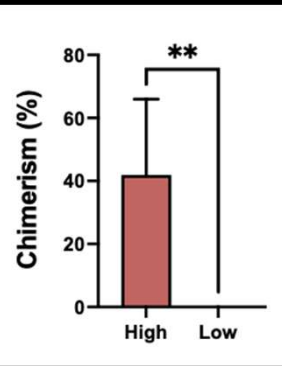
exHSC = 増幅造血幹細胞
exHPC = 増幅造血前駆細胞

exHSC > 1×10^5
(KSL150+201+)

exHPC > 1×10^5
(KSL150-201-)

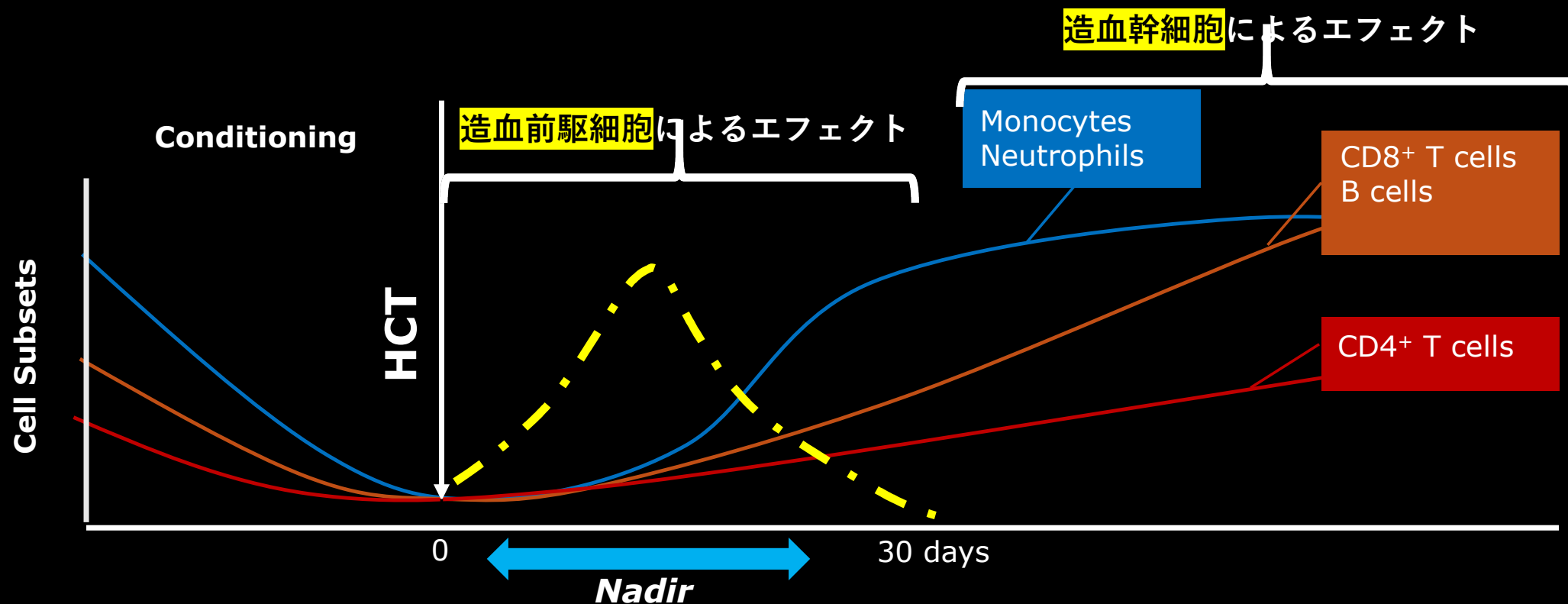


HSCs in BM 20w



正着率を高くする造血幹細胞を多く移植したところで迅速な造血細胞の回復は期待できない¹⁴

臍帯血由来造血幹細胞の問題点



「CD34陽性（造血/幹前駆）細胞増幅」は最終的な正着には有効であるが
「細菌、ウイルス感染の懸念」の解決に直結しない

通常、臍帯血移植は前駆細胞が含まれており、
より迅速に血液を供給できる前駆細胞システムを構築可能なのか？

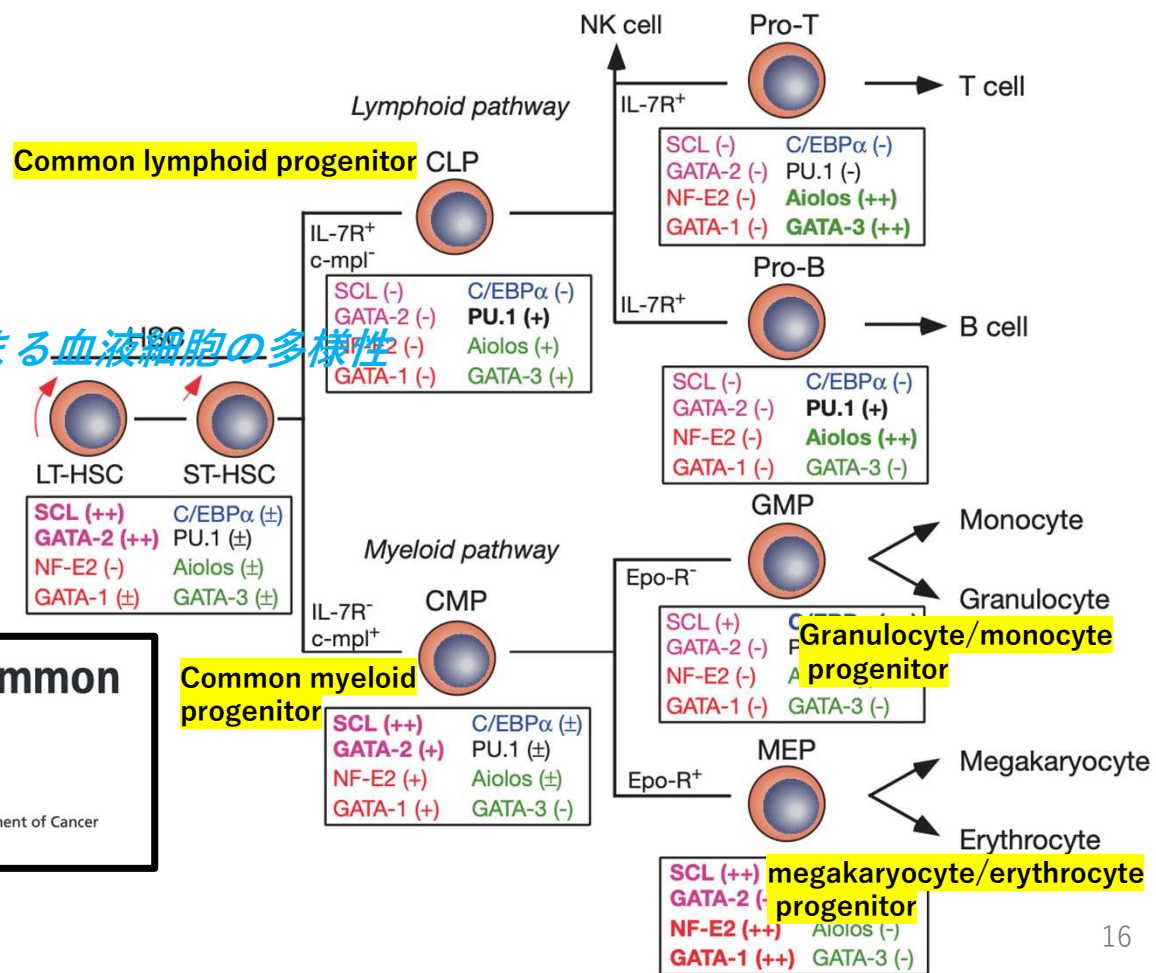
造血幹細胞から始まる血液細胞の多様性

A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages

Koichi Akashi^{*†}, David Traver^{*}, Toshihiro Miyamoto & Irving L. Weissman

Akashi et al., Nature 2000 **Mouse**

造血幹細胞から始まる血液細胞の多様性



Prospective isolation of human clonogenic common myeloid progenitors

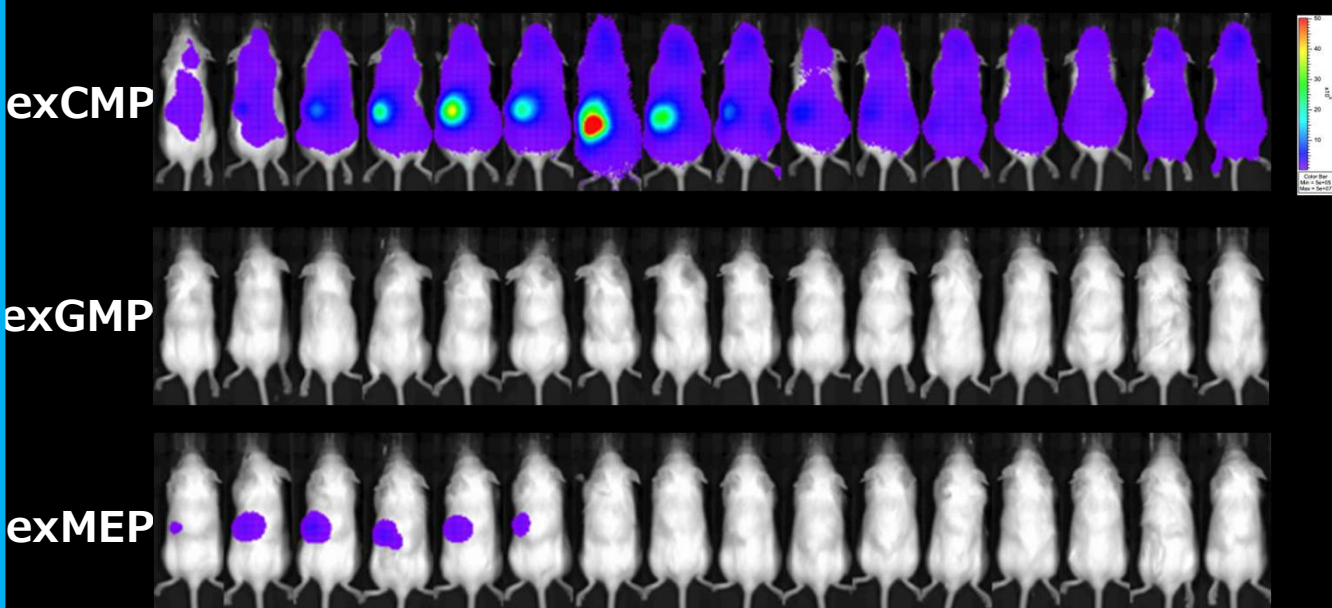
Markus G. Manz^{*†‡§}, Toshihiro Miyamoto^{*†¶}, Koichi Akashi^{||}, and Irving L. Weissman^{*§}

*Departments of Pathology and Developmental Biology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305; and †Department of Cancer Immunology and AIDS, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA 02115

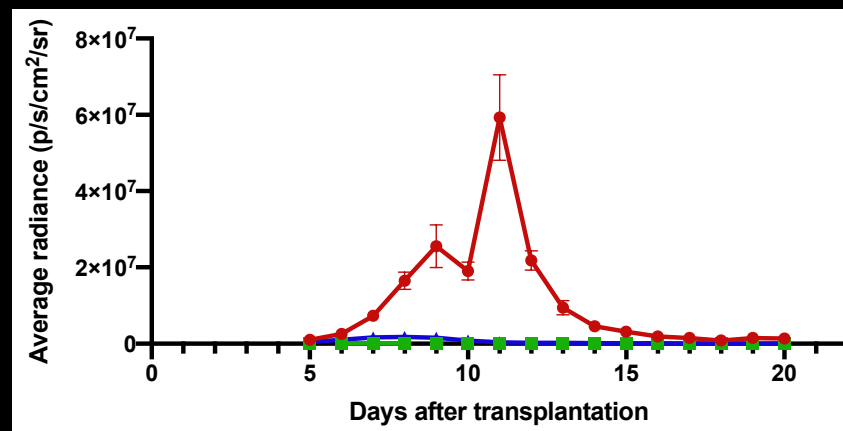
Manz et al., PNAS 2002 **Human**

CMPは他の前駆細胞と比較して脾臓内での増殖率が高い

Day 5 → Day 20

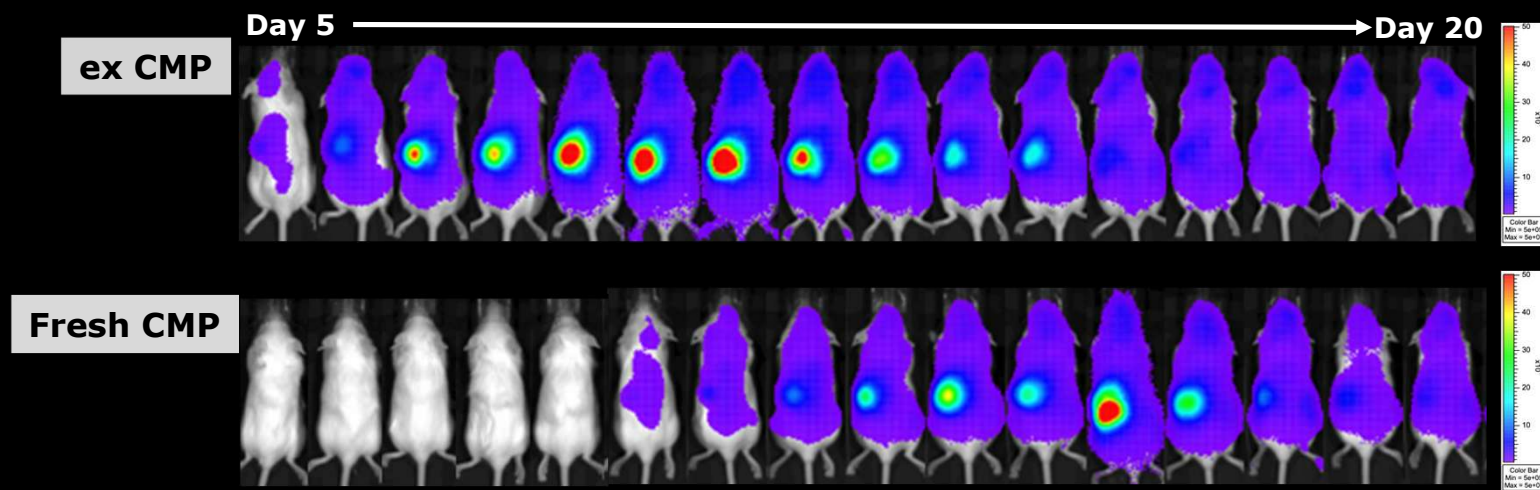


Hierarchy model
CMP = GMP + MEP
Cell function (phenotype)
CMP ≠ GMP + MEP
CMP > GMP + MEP

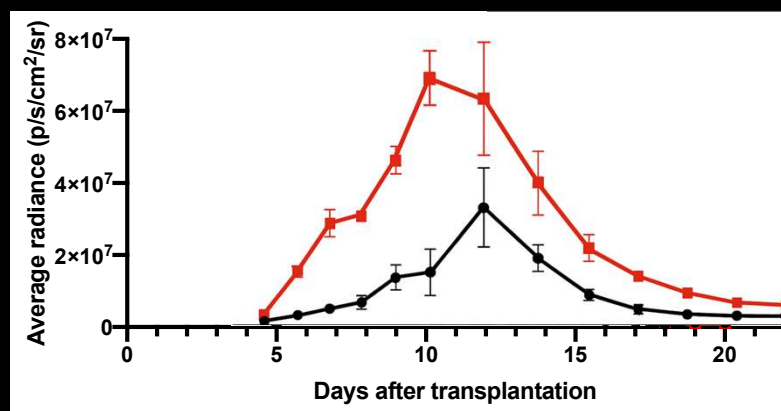
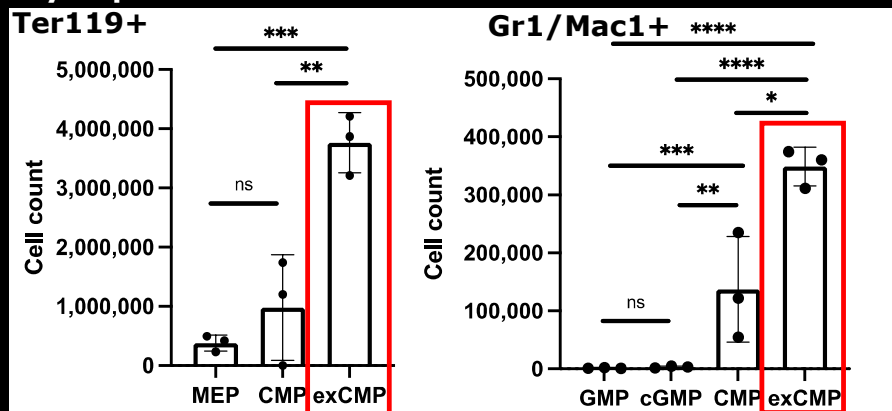


exCMPはexGMP/exMEPよりも高い再増殖能力を有する

exCMPは生体内に投与後に脾臓を介して 迅速に血液細胞を供給する



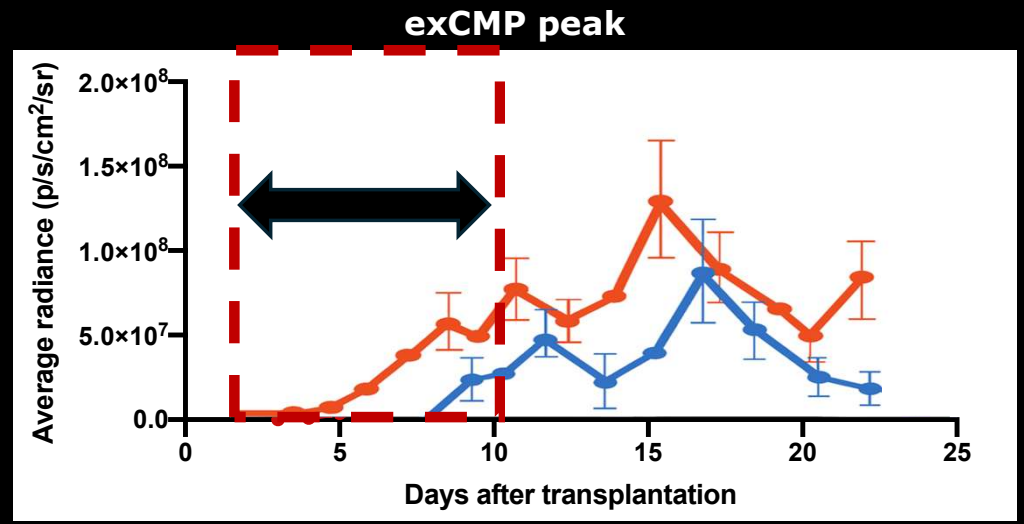
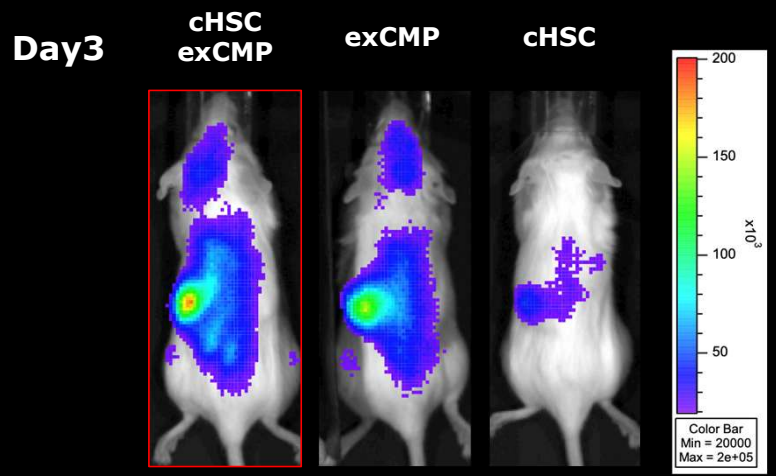
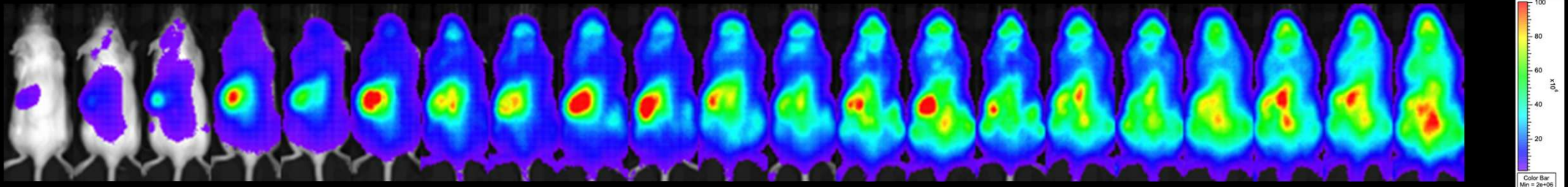
Day7 Spleen



exCMPは迅速に赤血球、好中球の供給を可能にする

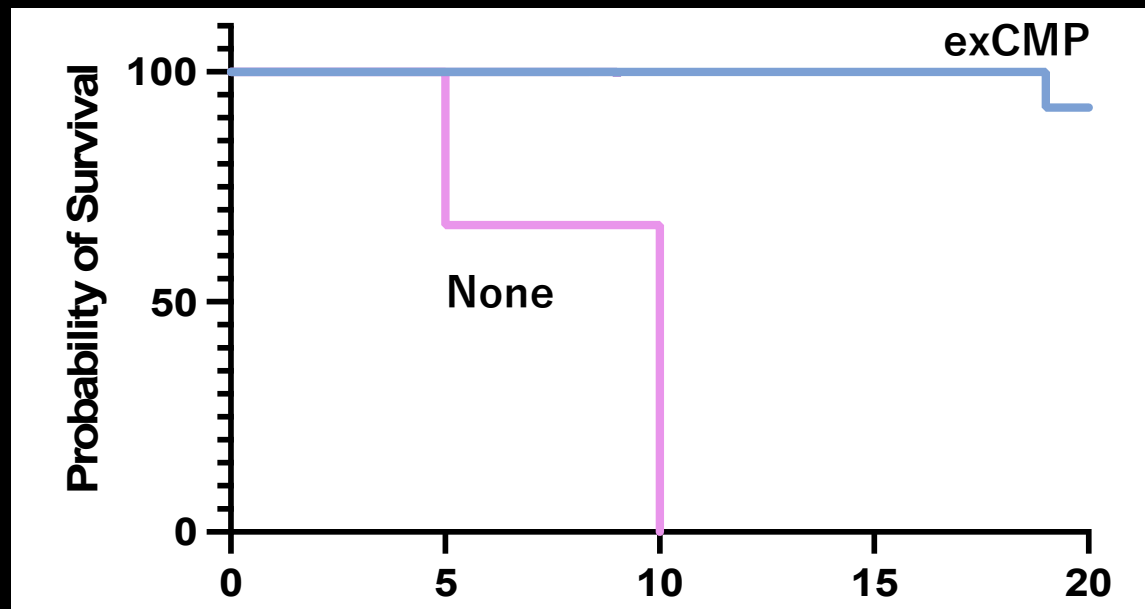
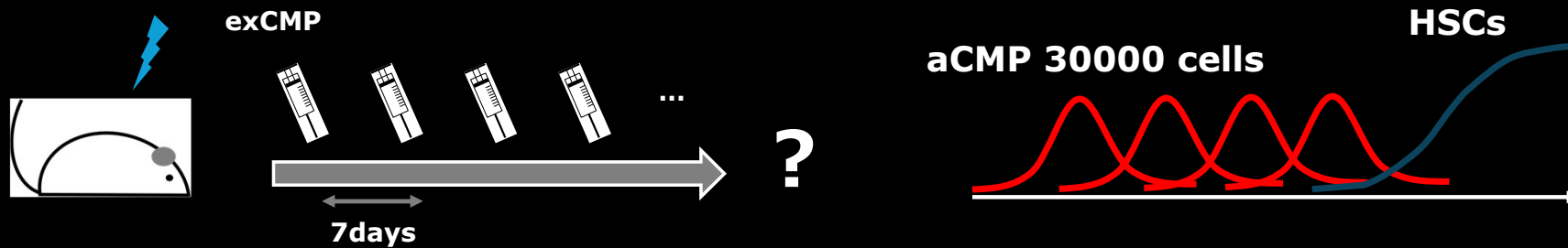
exCMP移植は「血液再構築の遅さ」を補完する

Day 5 → Day 25

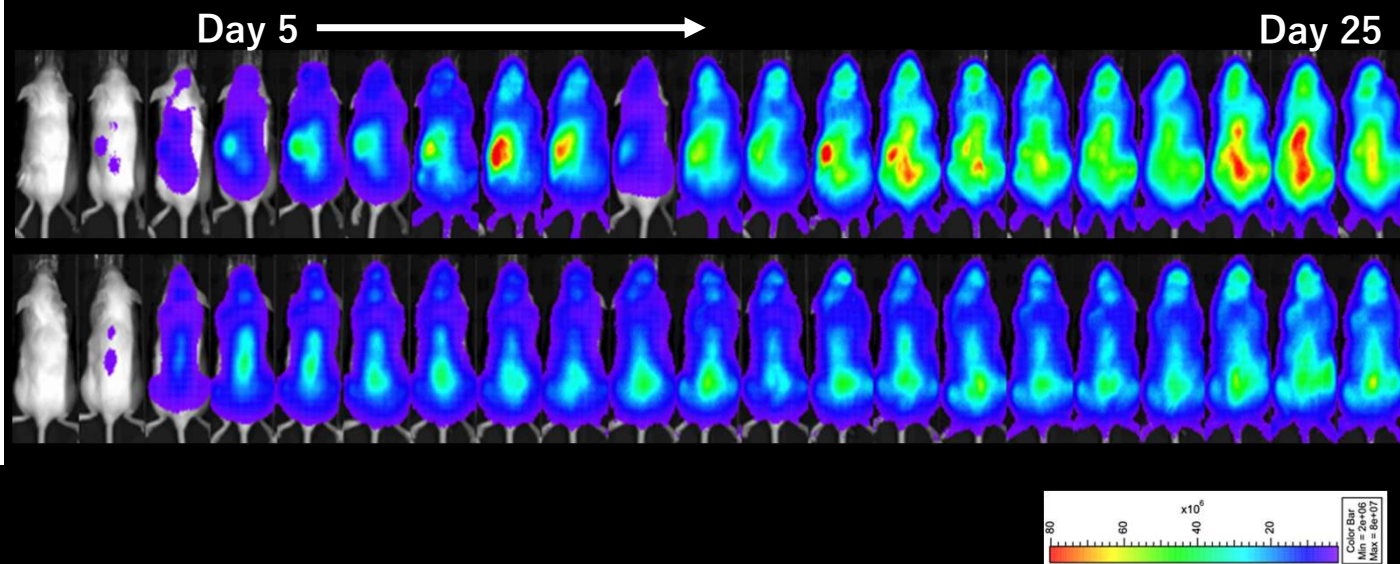
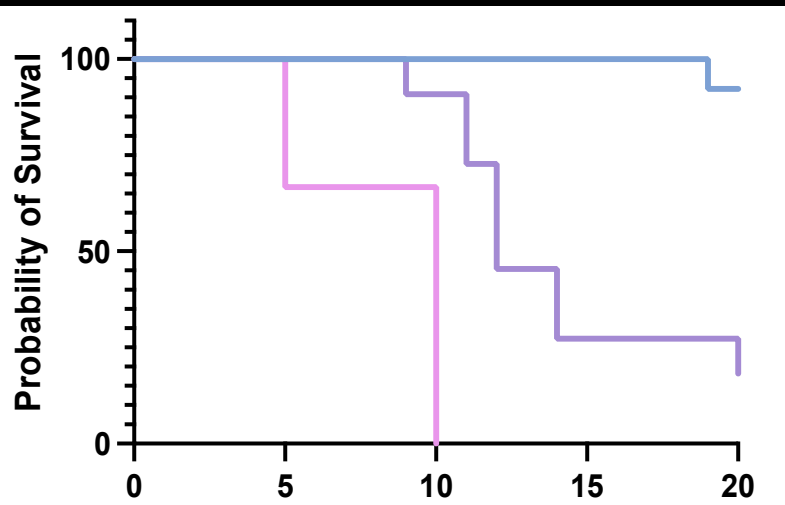


exCMPは造血のピークを早期に作り出すことができる

CMPの持続的な生体内増殖における 限定的な血液再構成の活用



脾臓を用いたCMPの持続的生体内増殖 における限定的な血液再構成

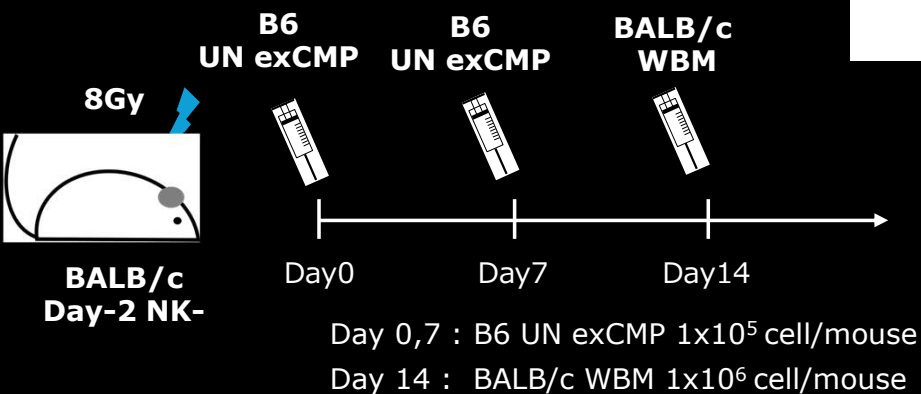
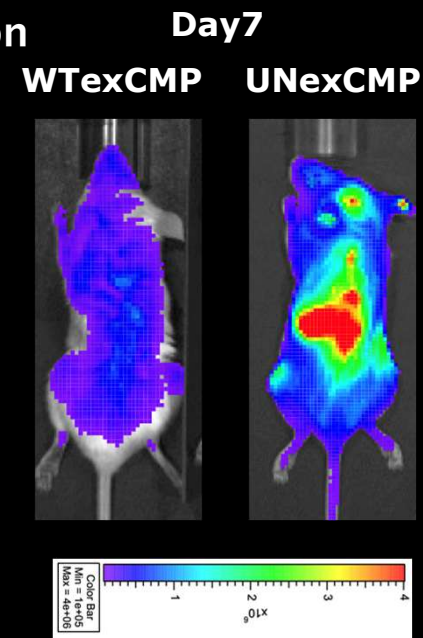
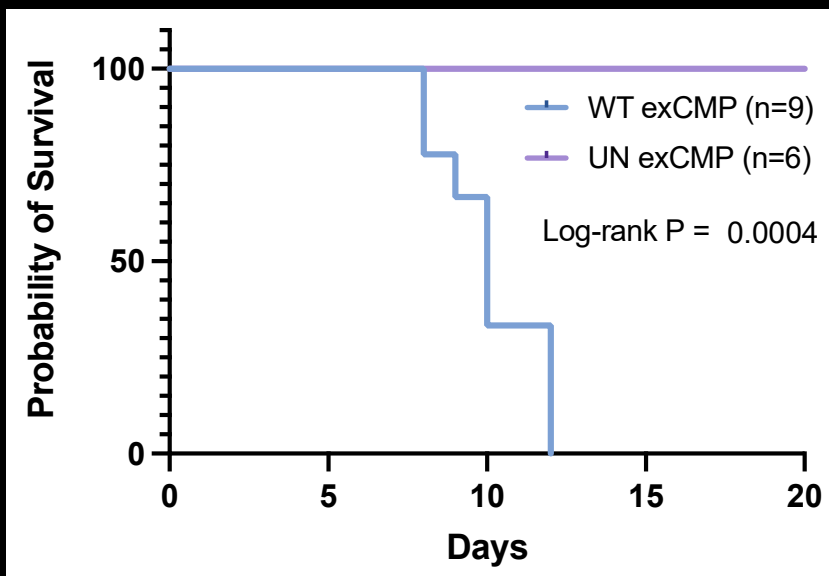
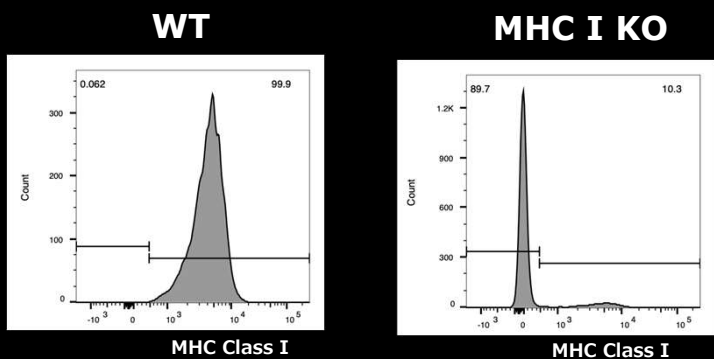


脾臓はCMPの血液膨張を誘発する環境である

「ユニバーサルexCMP」は同種移植における造血幹細胞骨髄の再構築を補助する

Establishment of MHC class I deficient CMP using Crisper system and HSC expansion

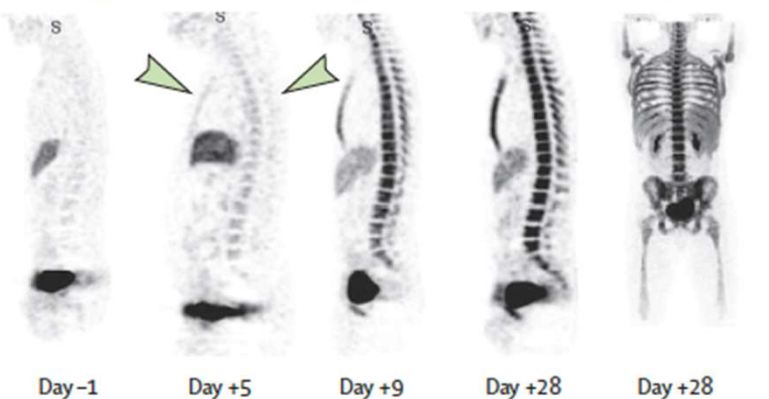
ゲノム編集技術により樹立!



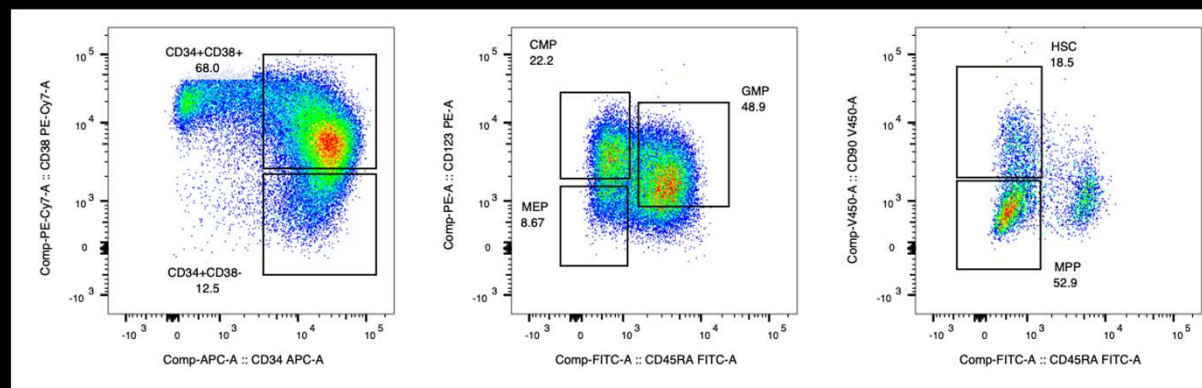
ユニバーサルexCMPは同種移植も強く支持可能である

exCMPはヒトにおいて容易に増殖すること 可能であり脾臓は骨髓移植後の血液膨張の組織である

Imaging of subclinical haemopoiesis after stem-cell transplantation in patients with haematological malignancies: a prospective pilot study



Human CMP

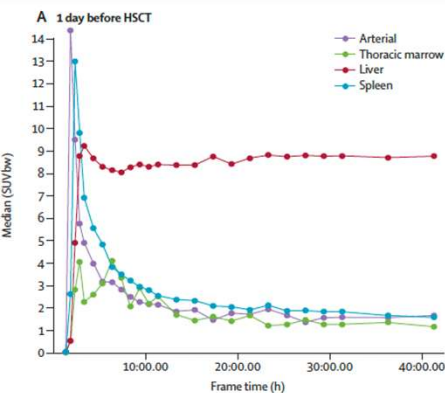


@Human

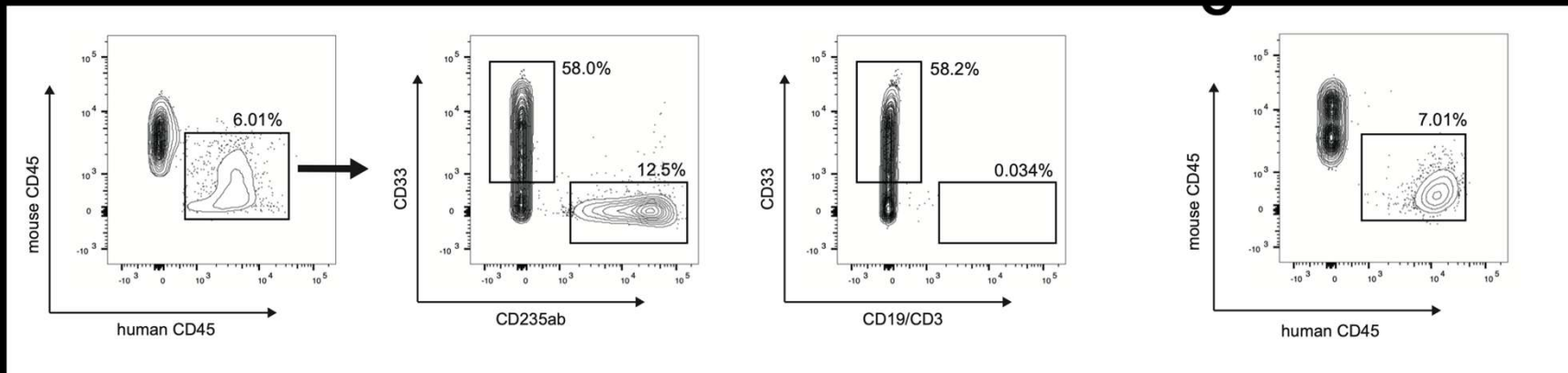
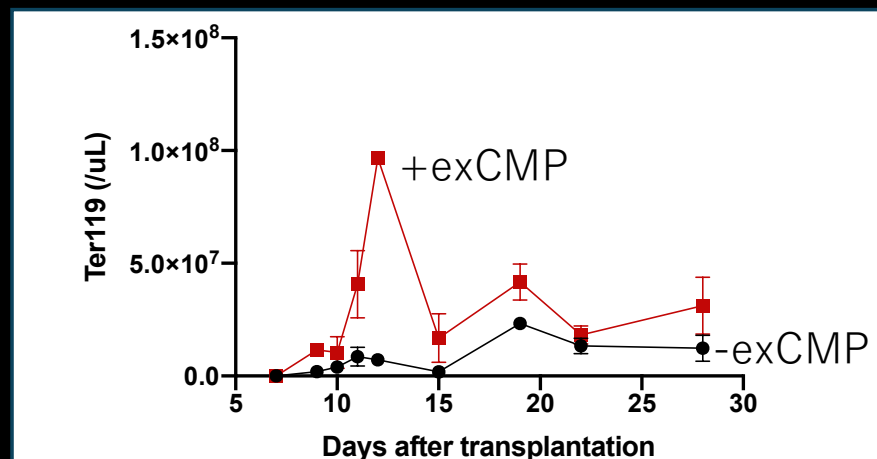
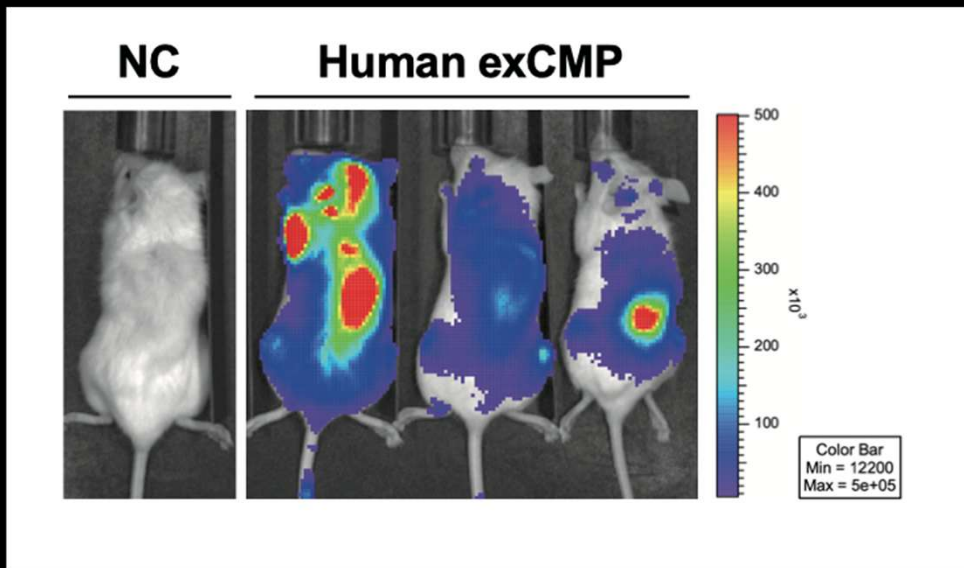
マウスと同様にヒトでも脾臓は造血増殖の場であり、CMPの効果が期待できる。

Imaging of subclinical haemopoiesis after stem-cell transplantation in patients with haematological malignancies: a prospective pilot study

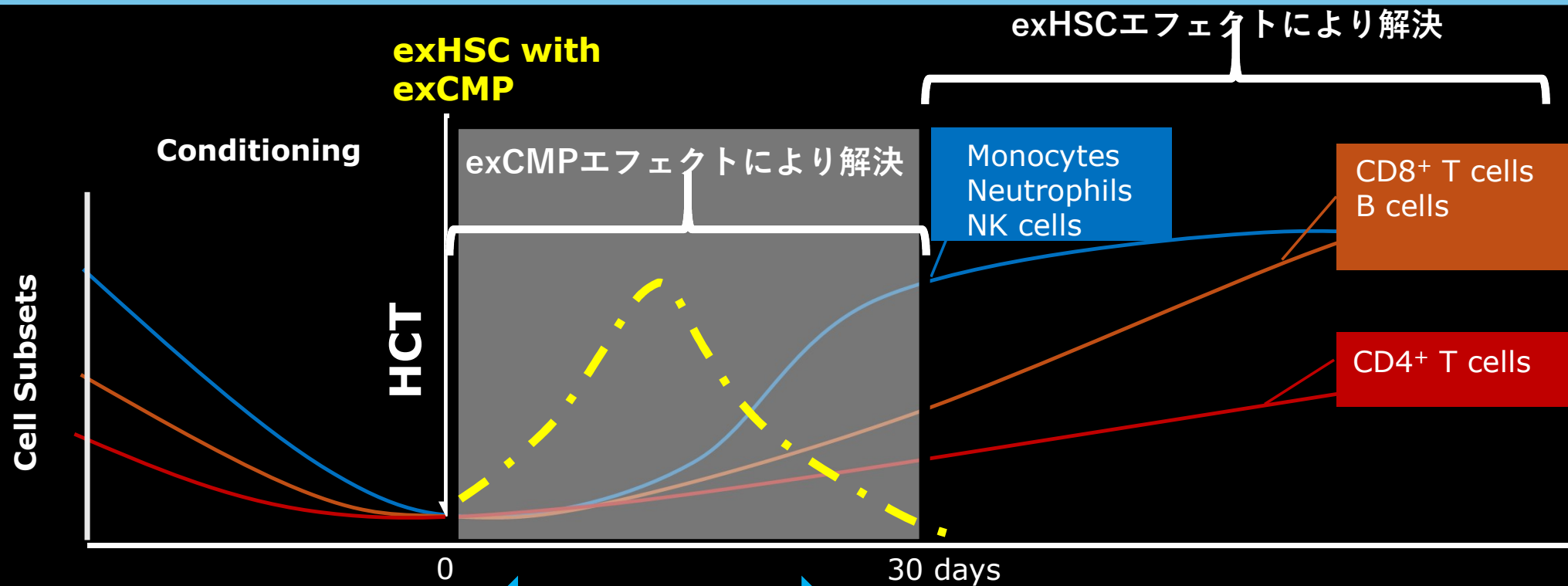
Kirsten M Williams, MD ^{a,t} · Jennifer Holter-Chakrabarty, MD ^{e,t} · Liza Lindenberg, MD ^c · Quyen Duong, MS ^e · Prof Sara K Vesely, PhD ^e · Chuong T Nguyen, PhD ^f · et al. Show more



ヒト exCMP は、造血細胞を体内に迅速に供給する



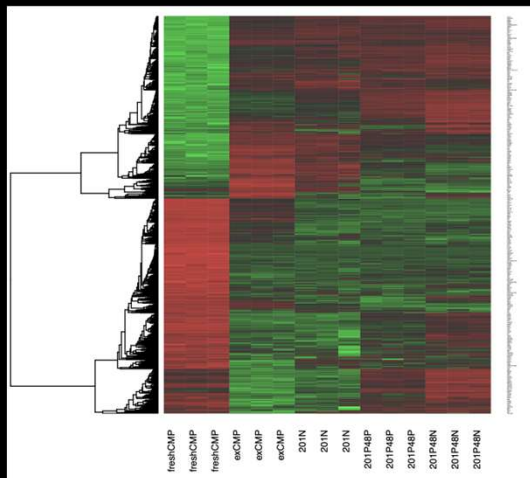
exCMPは造血再構築までの血液・免疫細胞を供給することで臍帯血移植の懸念を払拭可能になる？



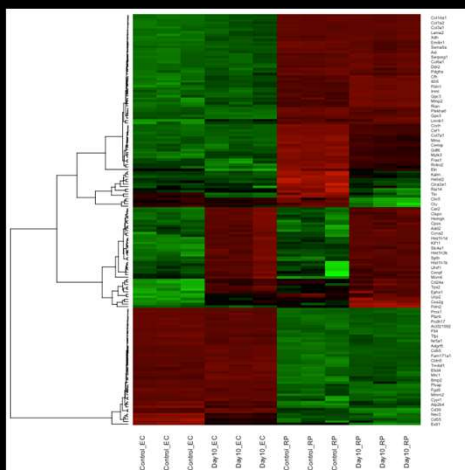
- ✓ 「血液再構築の遅さ」
- 「 ✓ 細菌」
- 「 ✓ 輸血の補充」
- 「 ■ ウイルス感染の懸念」

- ✓ 「GVHDのリスク↓」
- 「 ✓ 再発↓」

CMP and exCMP



Cells in Spleen



培養なしCMP

Itga4
L-selectin

CCR2

Dpp4

培養ありCMP

Itgb1/b2/b3
Itga6
P-selectin

CCR2

Dpp4



Original Article

Ex vivo expansion of hematopoietic progenitor cells is associated with downregulation of $\alpha 4$ integrin- and CXCR4-mediated engraftment in NOD/SCID $\beta 2$ -microglobulin-null mice

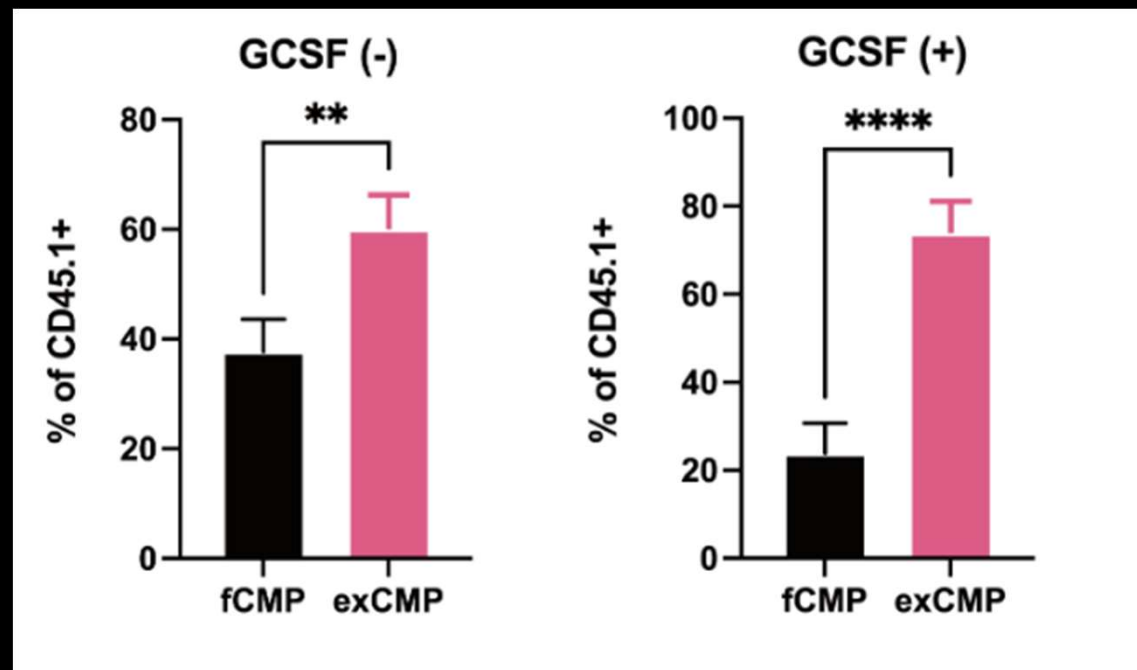
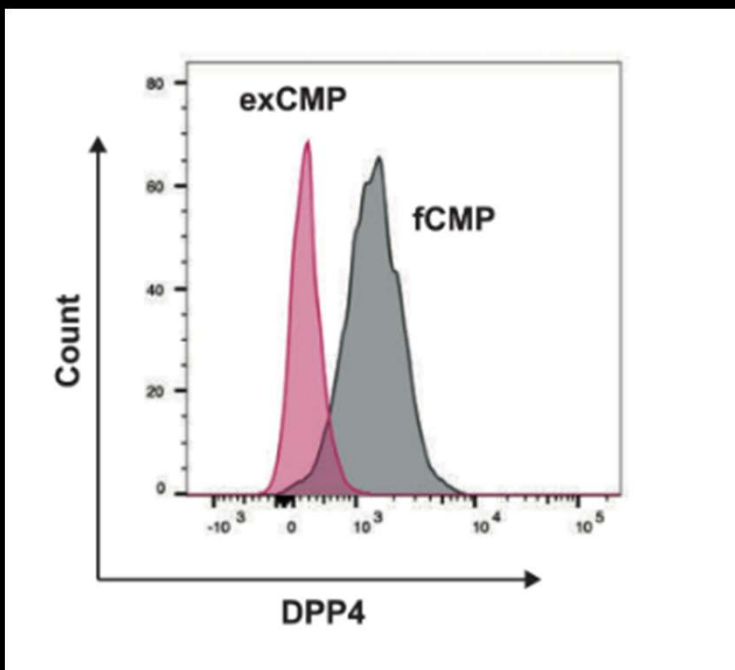
Jacques Foguene, Ivano Di Stefano, Olivier Giet, Yves Beguin, and André Gothot

GIGA-Research, Hematology Unit, University of Liège, Belgium

Dipeptidylpeptidase 4 negatively regulates colony-stimulating factor activity and stress hematopoiesis

Hal E Broxmeyer^{1,5}, Jonathan Hoggatt^{1,4,5}, Heather A O'Leary^{1,5}, Charlie Mantel¹, Brahmananda R Chitteti², Scott Cooper¹, Steven Messina-Graham¹, Giau Hangoc¹, Sherif Farag², Sara L Rohrabough¹, Xuan Ou¹, Jennifer Speth¹, Louis M Pelus¹, Edward F Srour¹⁻³ & Timothy B Campbell^{1,4}

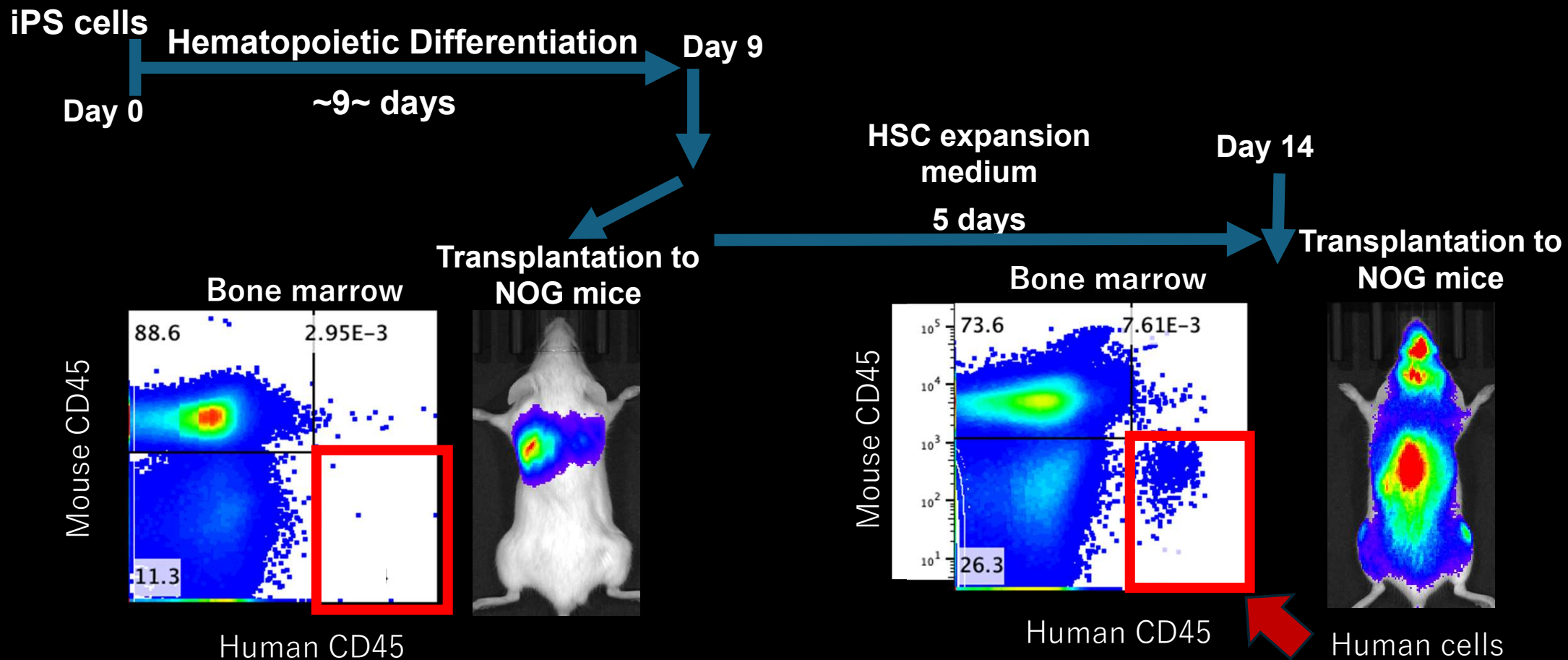
exCMPはG-CSFの反応性が向上し、さらなる好中球分化を拡張する



サイトカイン投与により更なる造血インフレーションが見込める

造血幹細胞を増殖させるための培養系はiPSC細胞から、
生着可能な造血幹細胞および前駆細胞へと誘導することができるか？

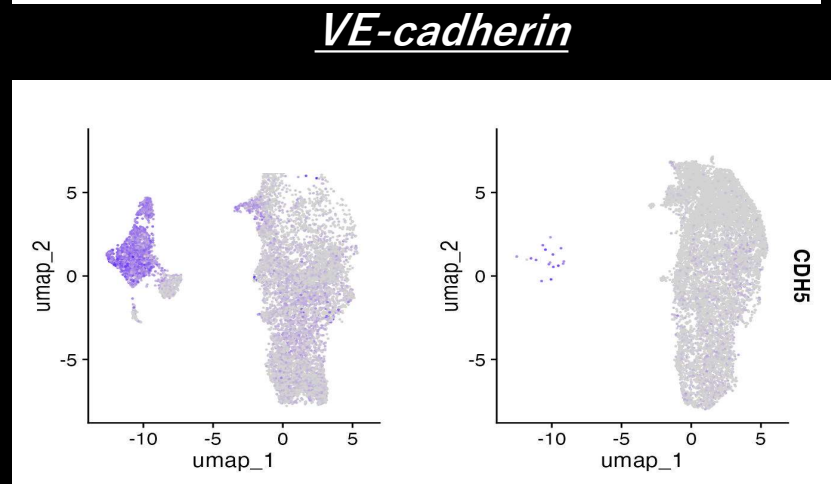
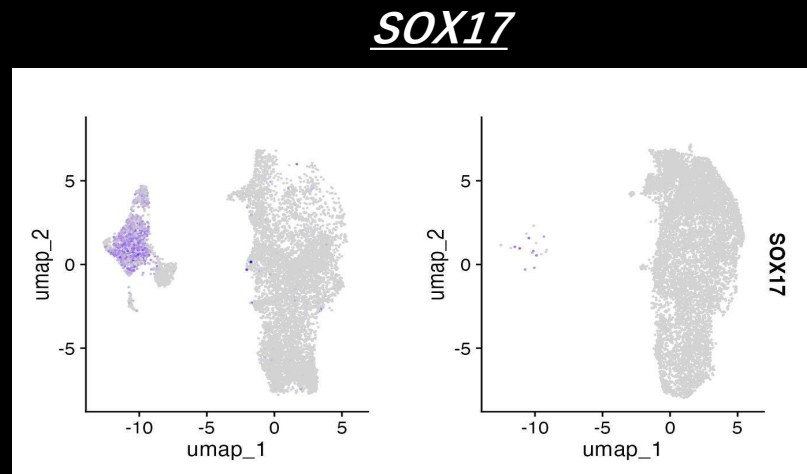
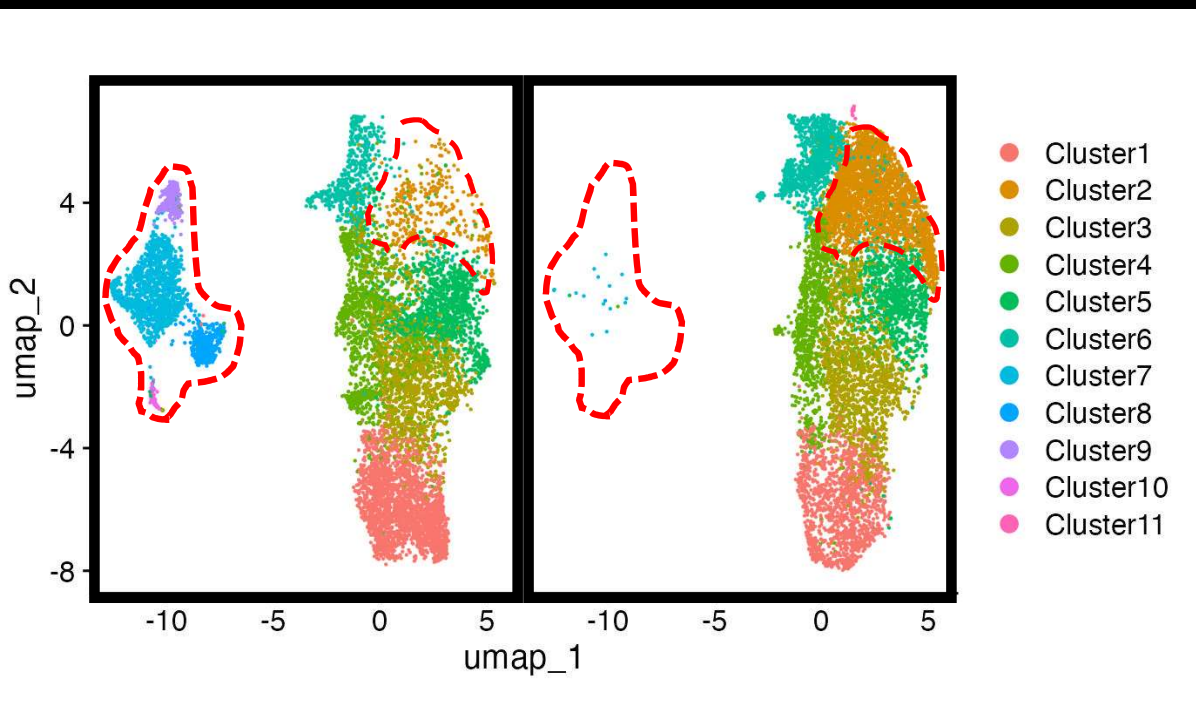
*iPS*細胞由来ヒトCD34+細胞は造血幹細胞の増殖培養後に移植可能な機能を獲得する



iPS由来CD34+細胞は造血幹細胞増殖培養ステップを経て正着機能を獲得するのか？

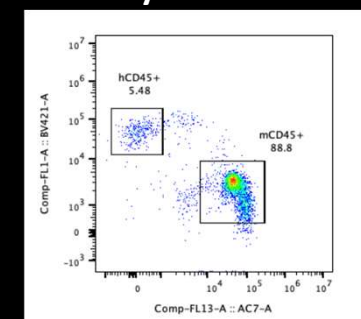
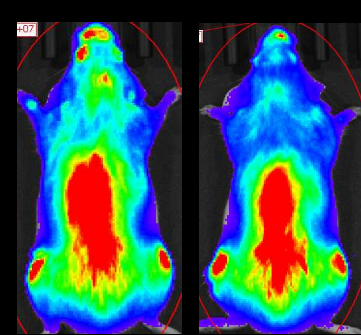
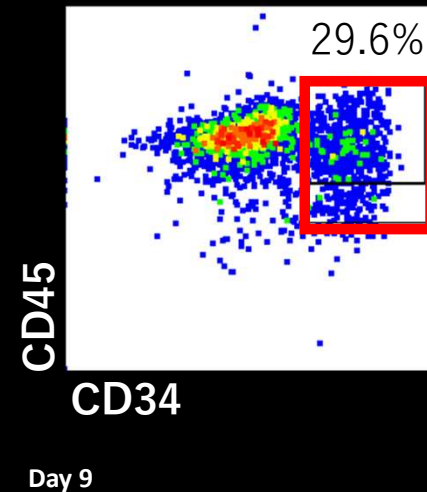
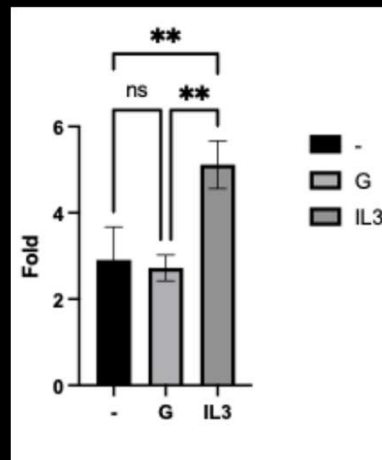
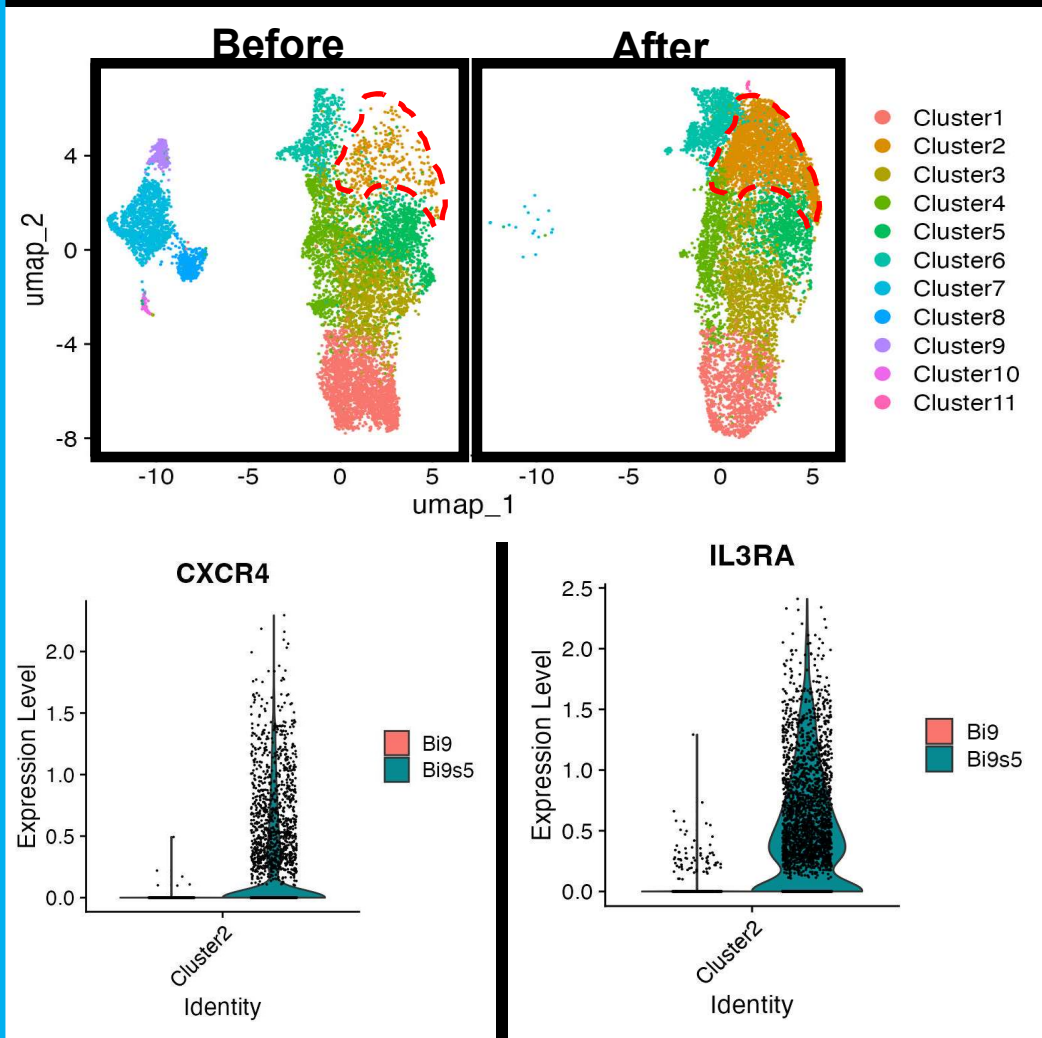
HSC増殖培養により胎児性造血幹細胞から成熟造血幹細胞へと成熟を可能にする？

Before HSC expansion medium After
↓ ← → ↓
5 days

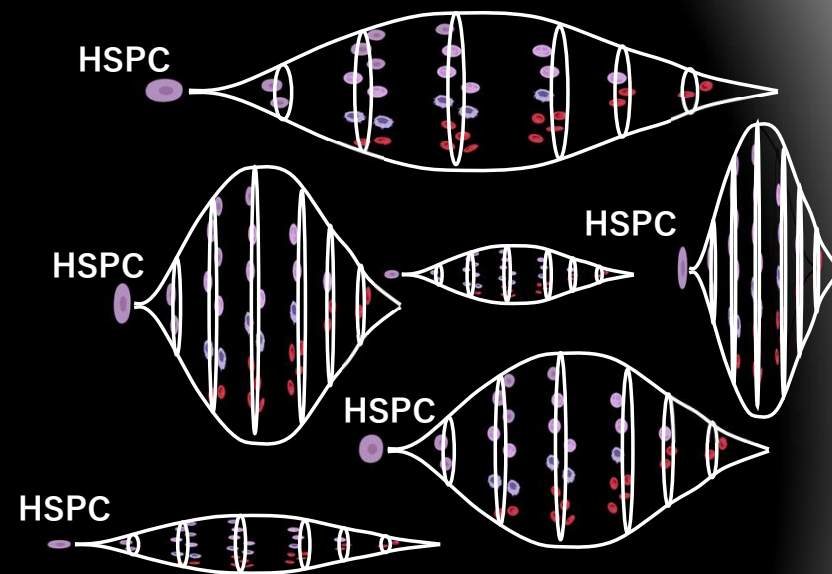
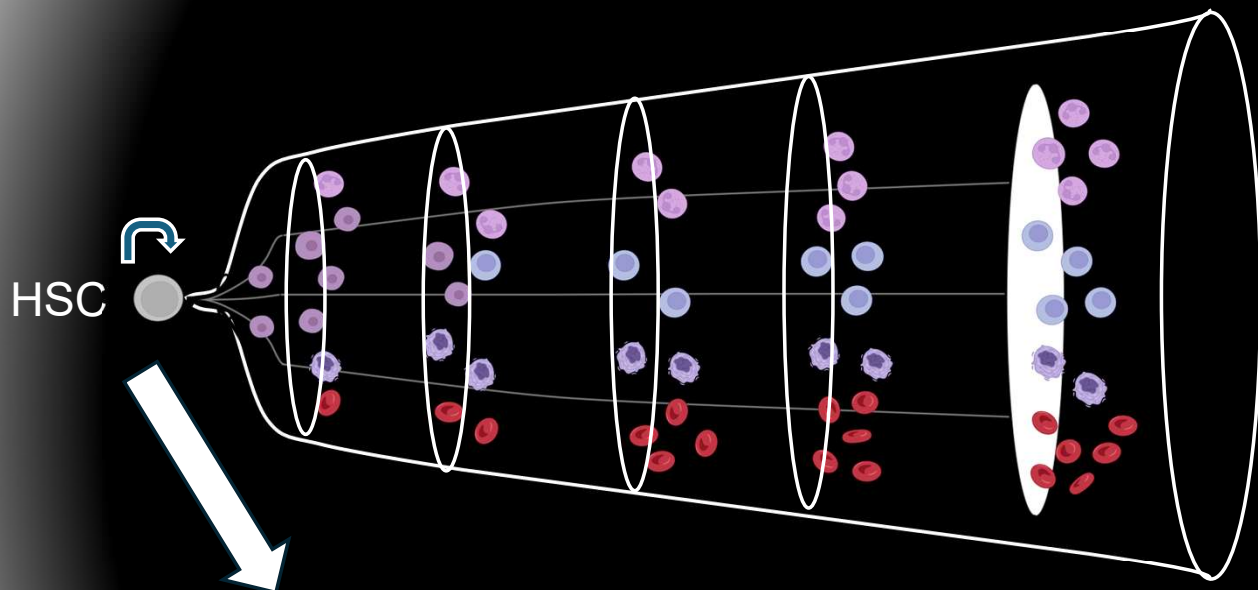


増殖培養によるHEC様細胞から成熟細胞へ

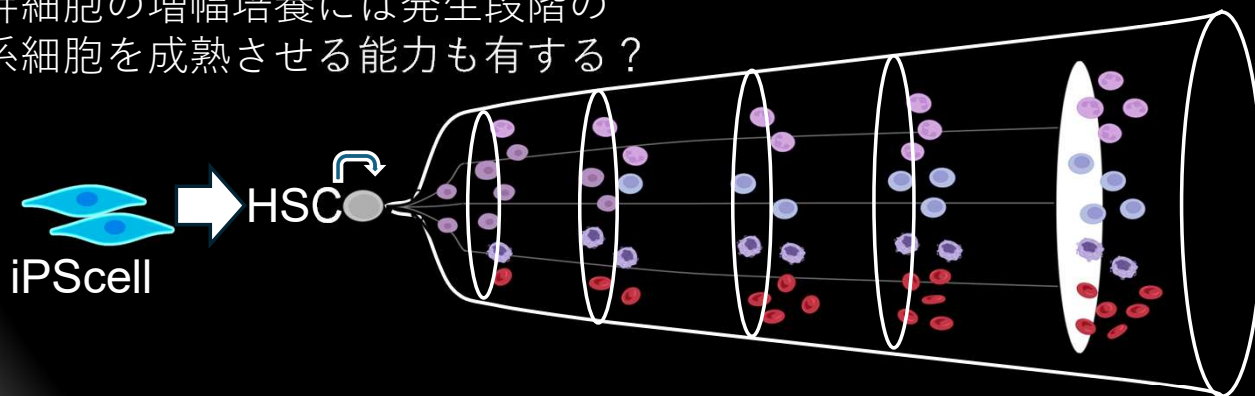
HSC 増殖培養後の移植（骨髄へのホーミング） および造血分化に関連する遺伝子の発現



造血幹細胞と造血前駆細胞の生体外制御（培養） から造血幹細胞移植治療の進化へ



造血幹細胞の増幅培養には発生段階の造血系細胞を成熟させる能力も有する？



お問い合わせ先

株式会社東京大学TLO
アソシエイトグループ

TEL：03-5805-7661（代表）

メール：東大TLOホームページ お問い合わせフォーム