

基礎研究成果の実用化をオープンイノベーションで目指す：  
大学発ベンチャーの創設と経営

株式会社AdipoSeeds

取締役/創業者

松原由美子

# 研究歴

1990年後半  
～2000年前半  
血液内科

血小板機能の個体差と冠状動脈疾患の有病率の疫学研究  
抗血小板薬の有効性の個体差研究

2000年中ば  
～2010年前半  
血液内科  
UCSF、臨床検査  
発生分化生物学

## 〈基礎研究〉

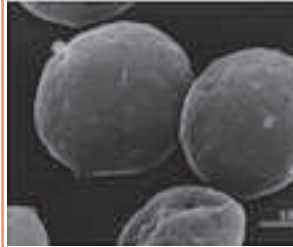
血小板分化誘導技術（スタート細胞：造血幹細胞、間葉系幹細胞、ES細胞、iPS細胞）を用いた  
血小板産生・機能調節メカニズムの研究

2010年後半  
～現在  
(2016年  
ベンチャー創設)  
臨床研究推進  
センター

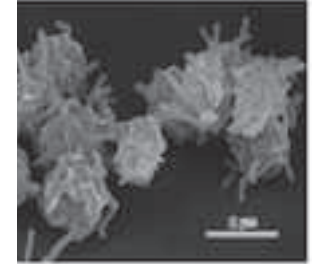
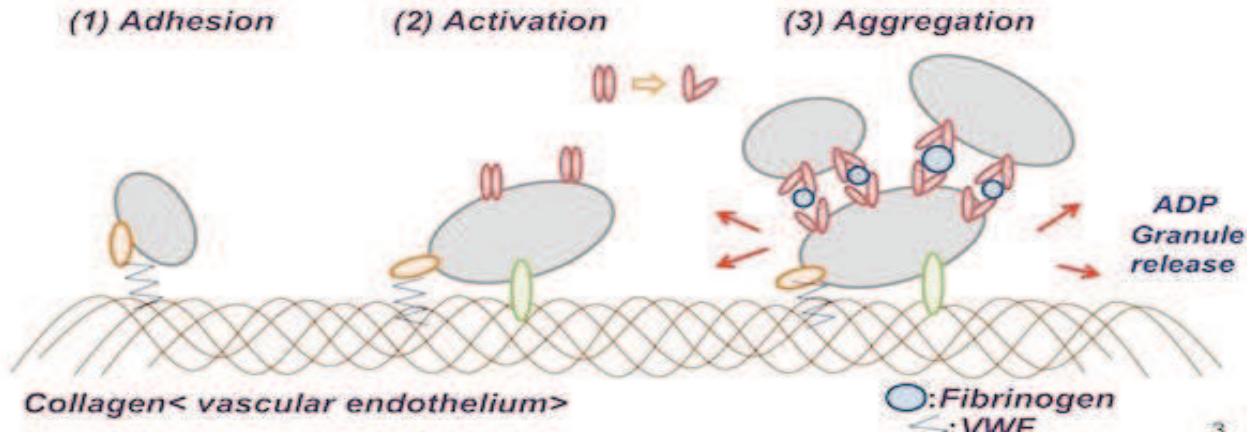
## 〈基礎研究成果に基づく再生医療等製品の開発〉

- ・再生医療等製品：皮下脂肪組織に由来する精製間葉系幹細胞株ASCLからの血小板
- ・ 臨床研究（治験に向けた探索的研究）遂行中
- ・ 治験準備中（PMDA協議/合意）
- ・ 再生医療等製品の技術に基づく新規PRPで企業連携

# 活性化した血小板の役割



非活性化型



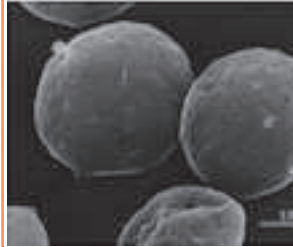
活性化型

生理的止血

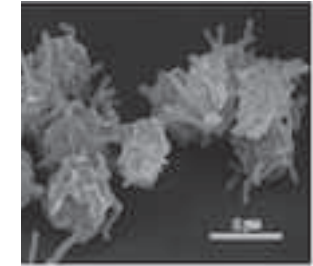
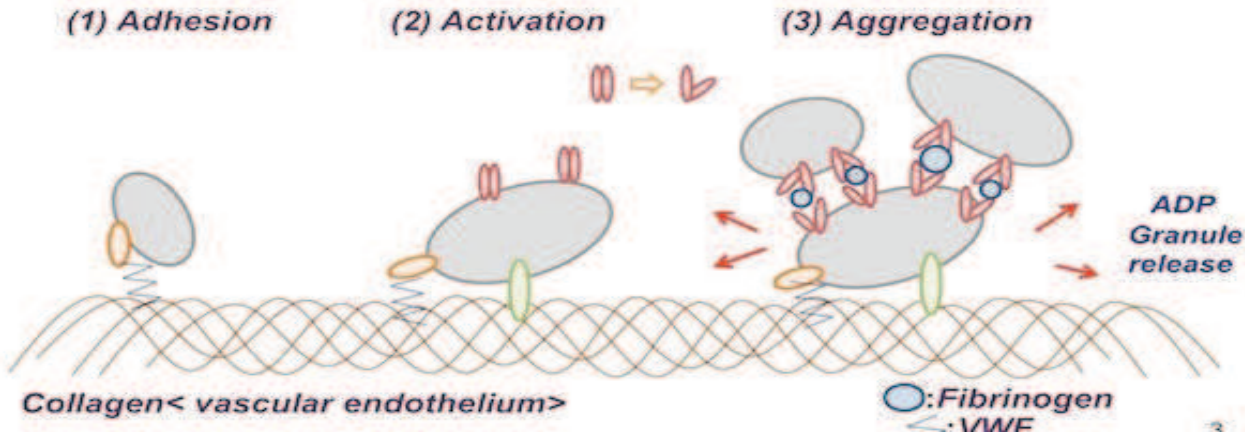
病的血栓

組織修復

# 活性化した血小板の役割



非活性化型



活性化型

## 生理的止血

- ✓ 血小板輸血
- 脂肪由来ASCL血小板

## 病的血栓

- ✓ 抗血小板薬
- ✓ 抗凝固薬

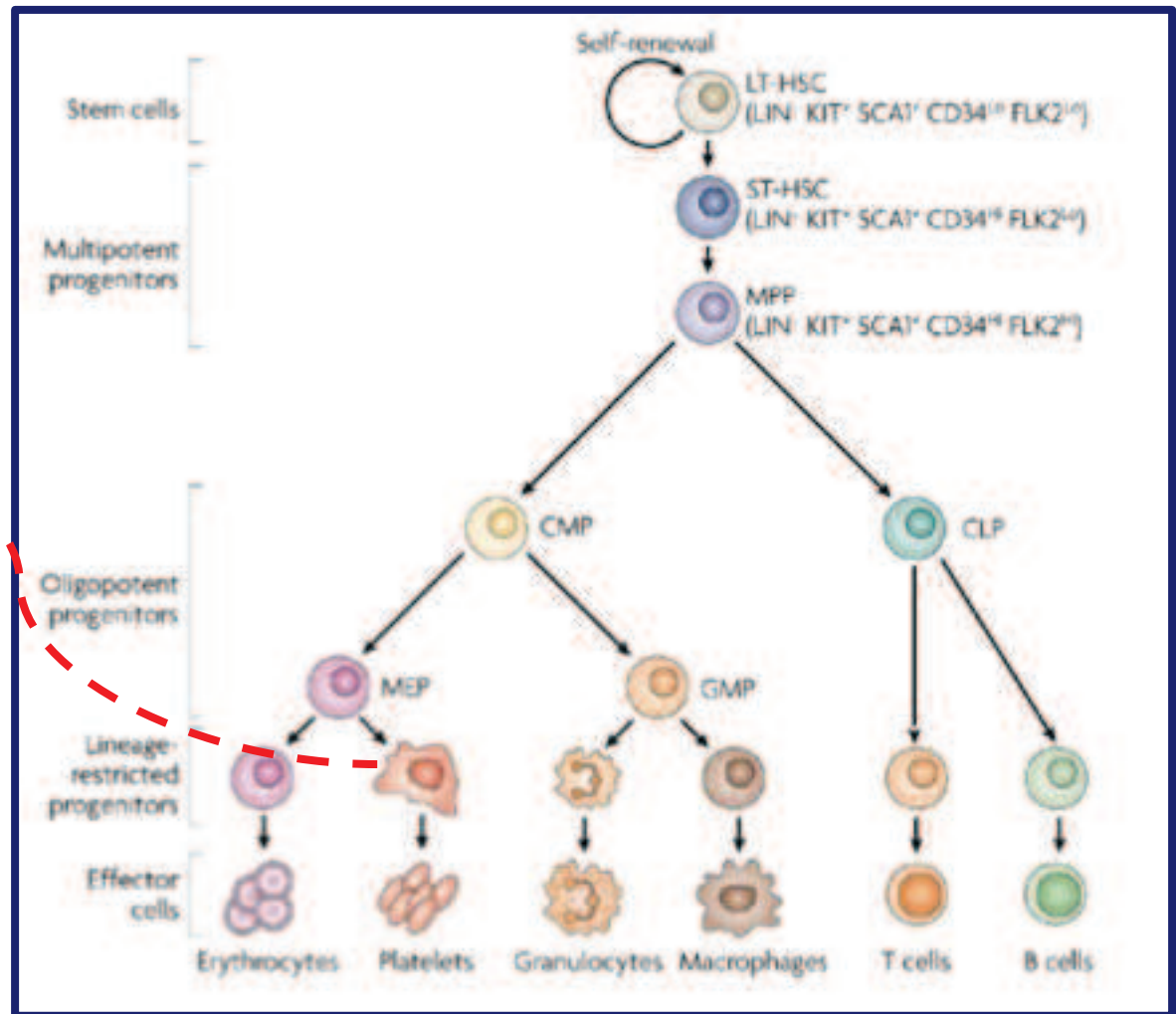
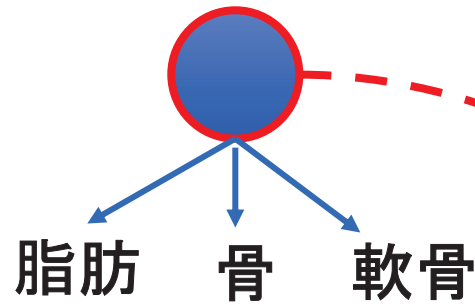
## 組織修復

- ✓ PRP
- 脂肪由来ASCL血小板

# 基礎研究：非造血細胞からの血小板産生を偶然に発見

## 造血幹細胞からの階層的血球分化モデル

間葉系幹細胞

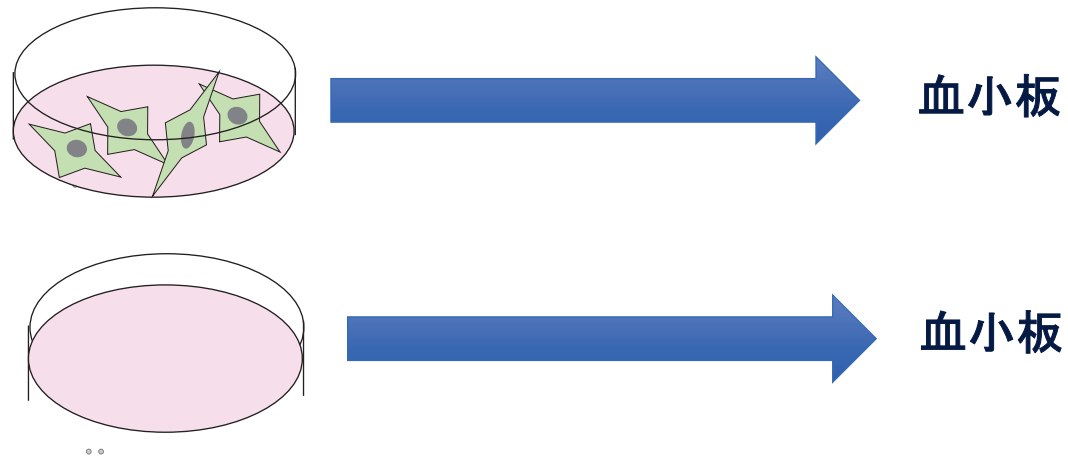


血小板

# 基礎研究：非造血細胞からの血小板産生を偶然に発見

✦✦ ES 細胞、iPS 細胞

● 脂肪/骨髄の間葉系細胞：栄養供給など目的、  
ES細胞やiPS細胞などと  
トロンボポエチン（TPO）存在下で共培養



ネガティブ コントロールとして用いた  
栄養供給用の脂肪間葉系細胞からも血小板ができた

# メカニズムの解明研究へ： 転写因子とサイトカインに着目

血小板分化に重要な

- 転写因子p45NF-E2を内在
- サイトカイントロンボポイエチン (TPO) を内在

トランスフェリン添加によりこれら発現が増加し血小板分化を誘導



**ISTH**  
International Society on  
Thrombosis and Hemostasis  
[Explore this journal >](#)

**Early View**

**Browse Early View Articles**  
Online Version of Record  
published before inclusion  
in an issue

Open Access Creative Commons

Original Article

**Human adipose tissue-derived stromal cells can differentiate into megakaryocytes and platelets by secreting endogenous thrombopoietin**

Y. Ono-Uruga, K. Tozawa, T. Horiuchi, M. Murata, S. Okamoto, Y. Ikeda, T. Suda, Y. Matsubara

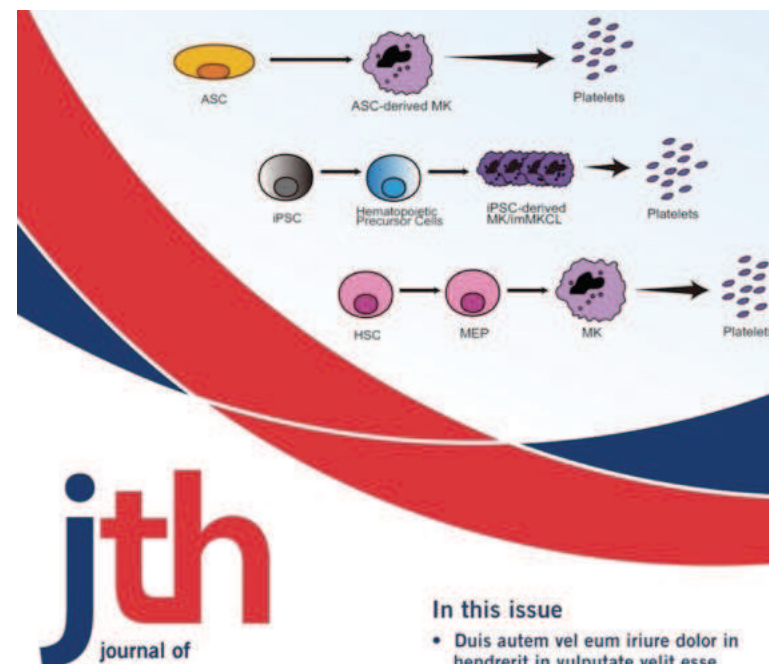
# 血小板を作製して医療現場で使いたい

造血幹細胞から？

多能性幹細胞から？



皮下脂肪由来間葉系幹細胞から？



(Matsubara et al, JTH, 2021)



# 血小板を作製して医療現場で使いたい、そのために

<チェックポイント>



実用化



メカニズム解明

基盤特許/ ノウハウ

臨床で使用可能な製剤/仕様

病態動物モデルの確立

評価法の確立

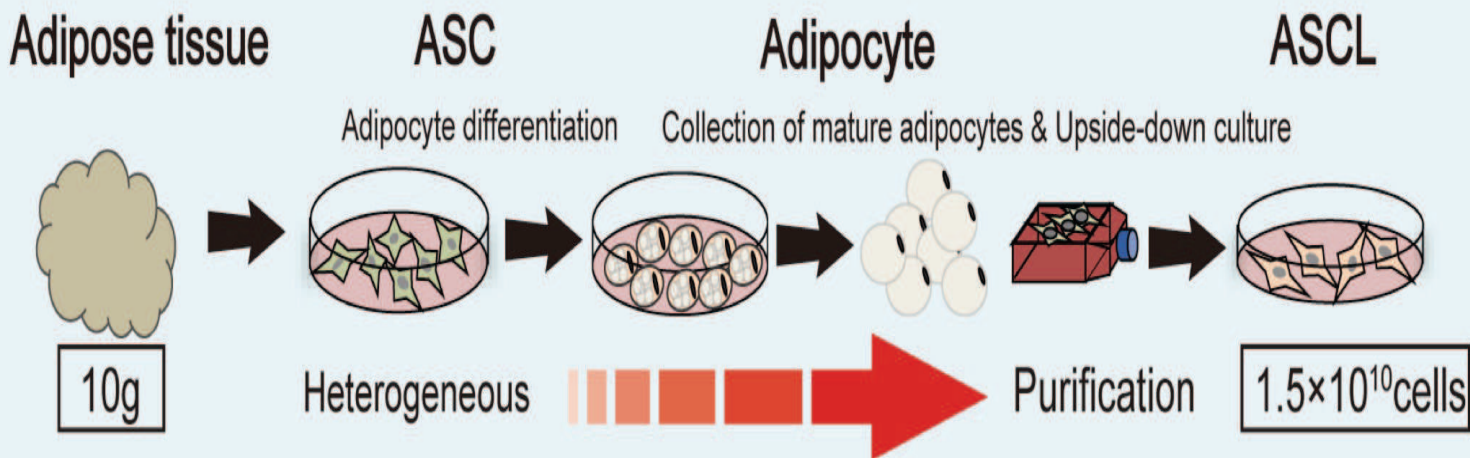
動物実験による有効性・安全性試験

応用以降の研究開発においては大型研究資金が必要の場合が多い

# 開発の第一歩、ASCLの作製

脂肪の有する脱分化能を用いてスタート細胞の  
精製化・株化にトライ

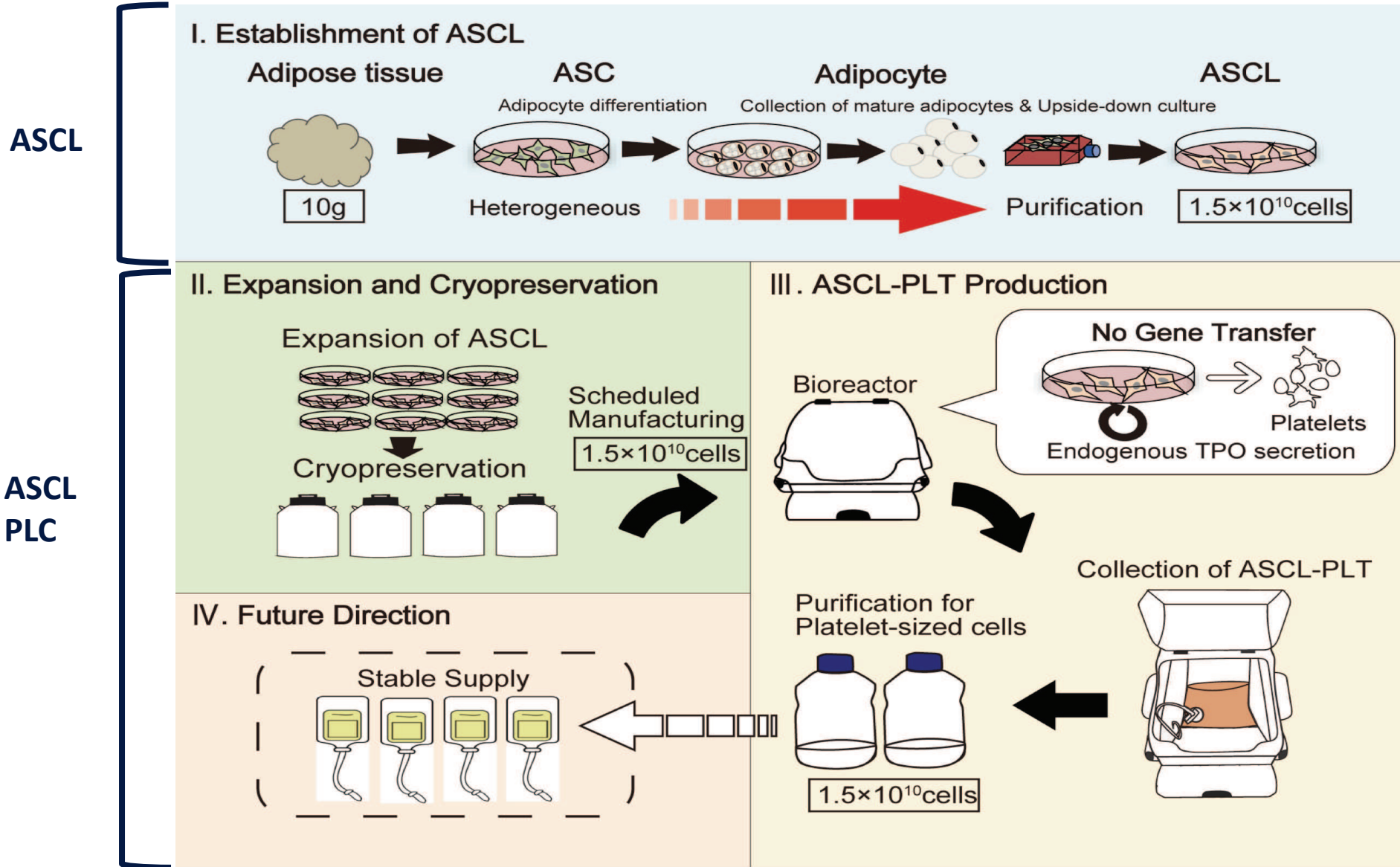
## I. Establishment of ASCL



ASCL: Adipose-derived Mesenchymal Stem/stromal Cell Line

(Tozawa et al, Blood, 2019)

# 製造工程

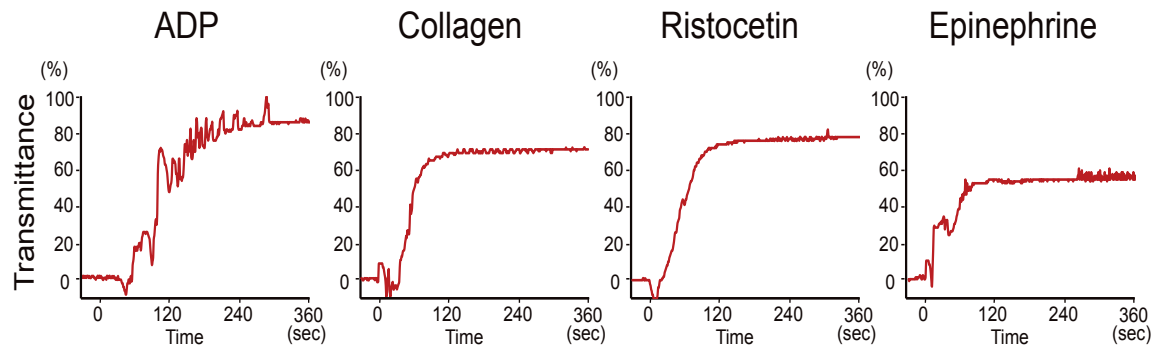


(Tozawa et al, Blood, 2019)

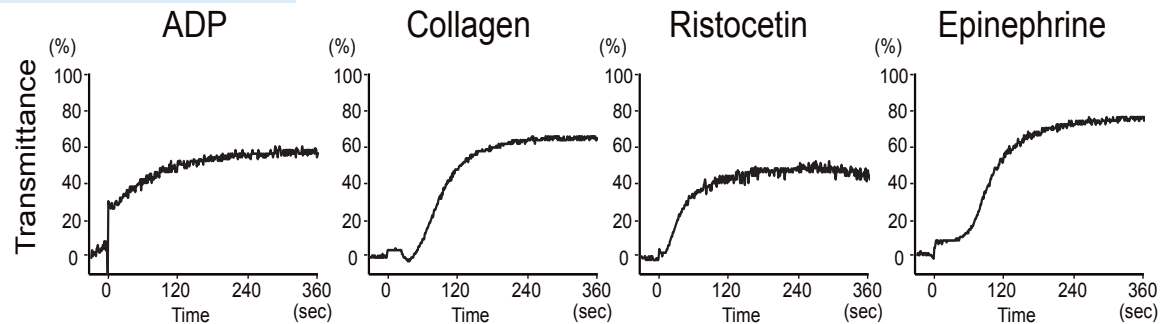
# ASCL-PLCの機能

## アゴニスト惹起血小板凝集検査

### ASCL-PLC



### 輸血用血小板



標準的な惹起剤である

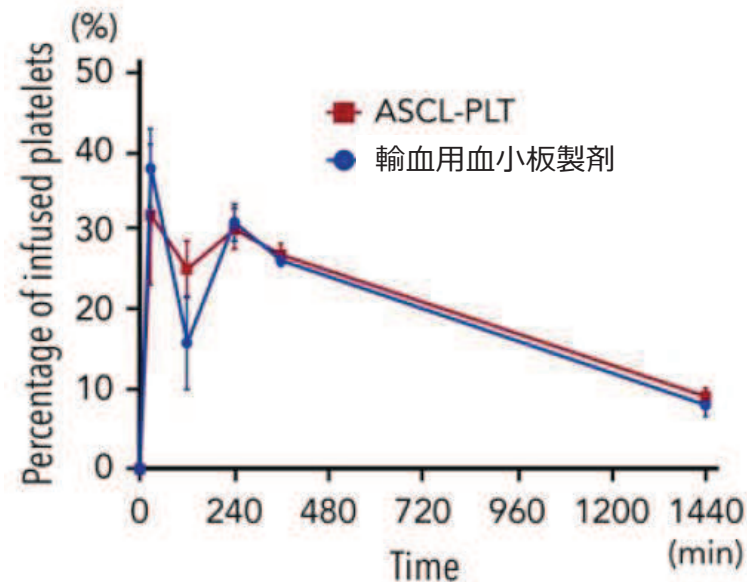
ADP、コラーゲン、  
リストセチン、エピネフリンそれ  
ぞれに対する

血小板凝集機能が認められた  
(もし血小板機能が低下してい  
る場合は、波形が認められず、  
フラットな直線となる)

(Tozawa et al, Blood, 2019)

## 輸血用血小板との同等性（体内動態）

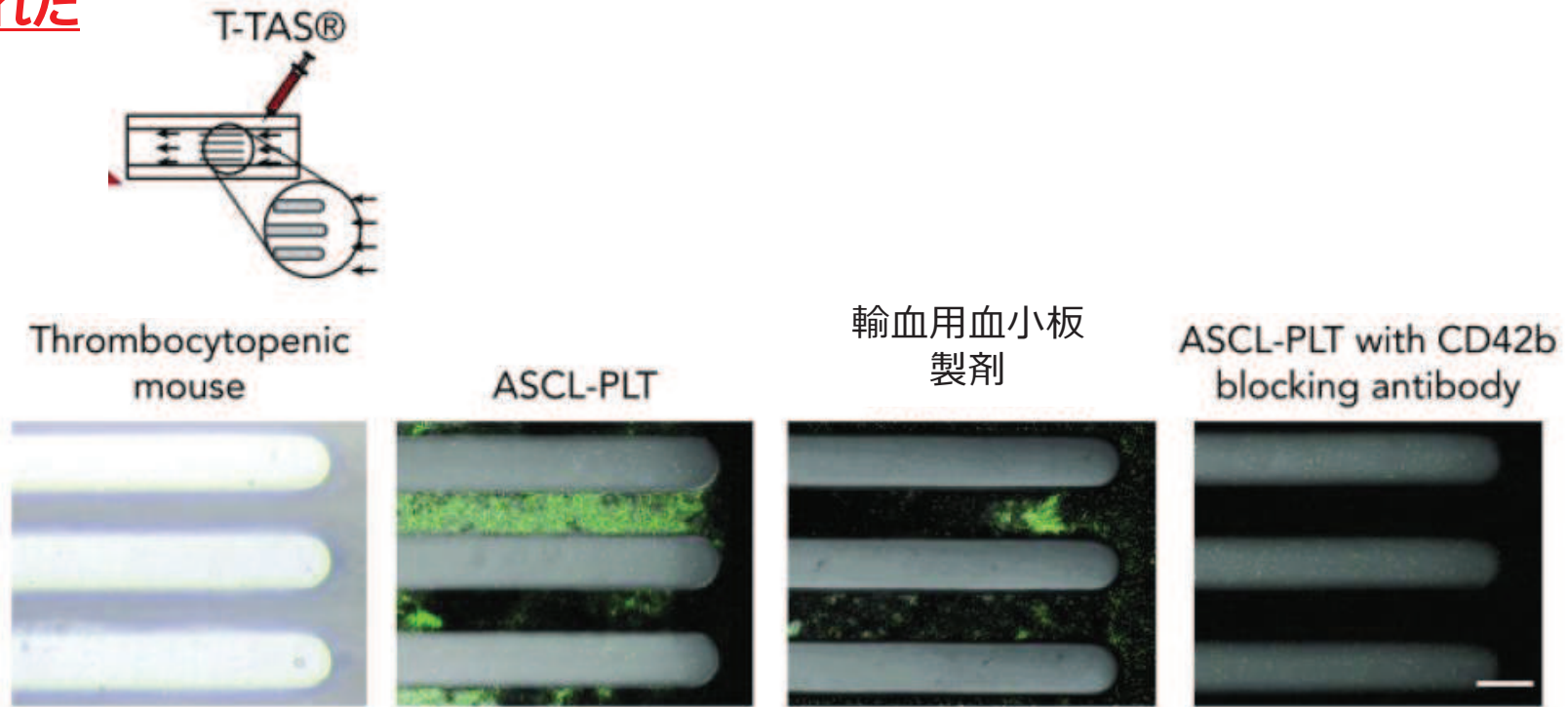
輸血用血小板製剤と同様の速さで血中に出現し、消失速度も同様であることが確認された



血小板減少を誘導した免疫不全マウスにASCL-PLC、日本赤十字社の輸血用血小板製剤それぞれを輸血した体内動態試験の結果から、ASCL-PLC投与後に、輸血用血小板製剤と同様の速さで血中に出現し（輸血製剤に求められる即効性の裏付け）、消失速度も同様であることが確認された。

# 輸血用血小板との同等性（止血機能）◆ AdipoSeeds


**ASCL-PLCが輸血用血小板製剤と同じく止血機能を果たすことが確認された**



血小板減少を誘導した免疫不全マウスに、ASCL-PLCと輸血用血小板製剤をそれぞれ投与した後、T-TAS（血栓形成解析システム）を用いた測定を行ったところ、ASCL-PLCが輸血用血小板製剤と同じく止血機能を果たすことが確認された。

ASCL血小板の非臨床POC取得の成果が  
専門誌TopのBloodにPlenary paperとして掲載 (2019 Feb.14)

From [www.bloodjournal.org](http://www.bloodjournal.org) by guest on February 19, 2019. For personal use only.



**blood**®

# Plenary Paper

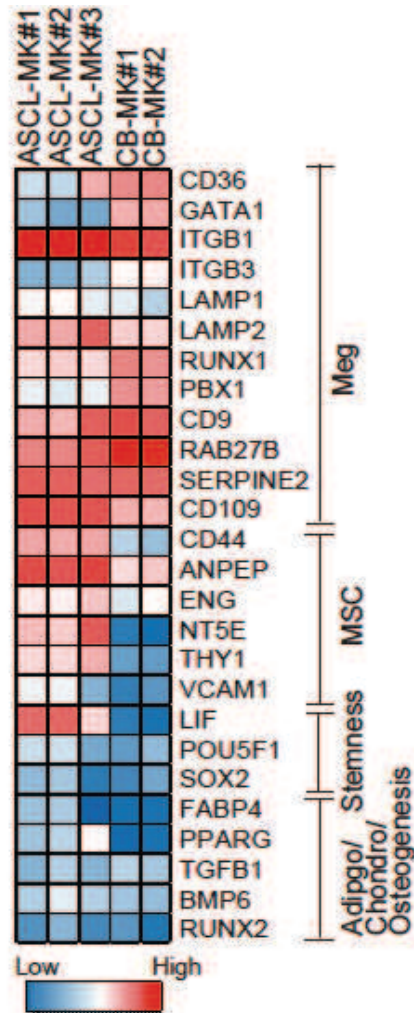
**PLATELETS AND THROMBOPOIESIS**

## Megakaryocytes and platelets from a novel human adipose tissue-derived mesenchymal stem cell line

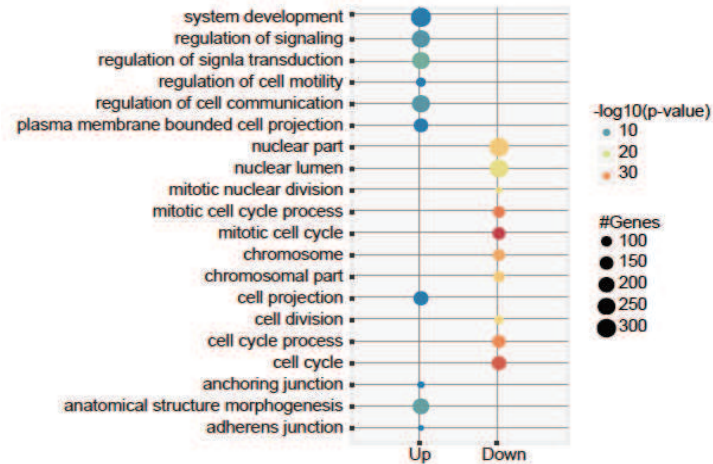
Keiichi Tozawa,<sup>1</sup> Yukako Ono-Uruga,<sup>2</sup> Masaki Yazawa,<sup>3</sup> Taisuke Mori,<sup>4,5</sup> Mitsuru Murata,<sup>6</sup> Shinichiro Okamoto,<sup>1</sup> Yasuo Ikeda,<sup>1,7</sup>  
and Yumiko Matsubara<sup>2,6</sup>

# Microarray analysis: enrichment for MSC genes and cell adhesion genes in ASCL-MKs compared to CD34<sup>+</sup> derived MKs

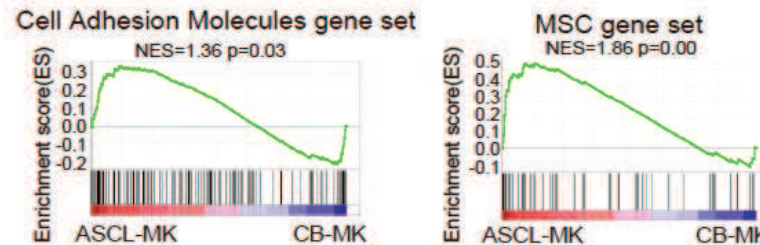
A



B



C



- Heat map of microarray data shows MSC genes found enriched in ASCL-MK compared to CD34-positive CB-derived MK.
- GSEA plots showing enrichment for MSC genes and cell adhesion genes in ASCL-MK group compared with CD34-positive CB-derived MK group.

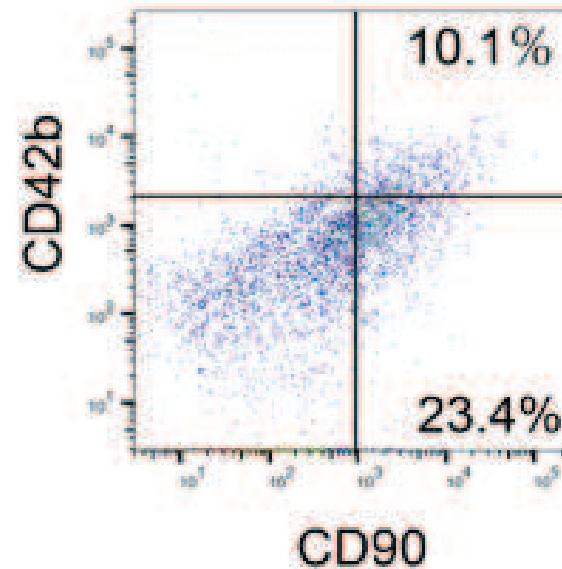
(Tozawa et al, Blood, 2019)



# ASCL-PLCは組織修復に競争力を持つ

ASCL-PLCは細胞膜表面に血小板マーカーと  
間葉系細胞マーカーを共発現する

	ASCL-PLC	ヒト血小板-1	ヒト血小板-2
CD 9	6.1	81.9	82.3
CD 10	8.8	1.2	0.7
CD 13	45.9	0.7	0.2
CD 26	25.9	2.5	
CD 29	80.2	99.5	99.8
CD 36	3.6	86.4	99.5
CD 41/61	3.8	98.4	98.8
CD 42b	13.6	98.4	98.9
CD 44	47.3	2.5	0.6
CD 46	0.6	80.5	
CD 49b	44.9	92.1	99.2
CD 59	72.6	47.1	
CD 61	1.2	98.9	98.6
CD 63	69.4	52.6	32.3
CD 72	2.4	0.7	
CD 73	63.0	0.2	0.3
CD 77	11.3	5.7	
CD 81	13.9	3.7	
CD 90	52.0	1.1	0.7
CD 95	31.0	4.1	
CD 107a	56.5	29.8	16.3
CD 107b	33.5	1.8	2.0
CD 140b	6.2	6.9	4.2
CD 147	15.3	97.7	93.2
CD 164	24.3	4.2	3.6



傷を覆う接着性の高い細胞

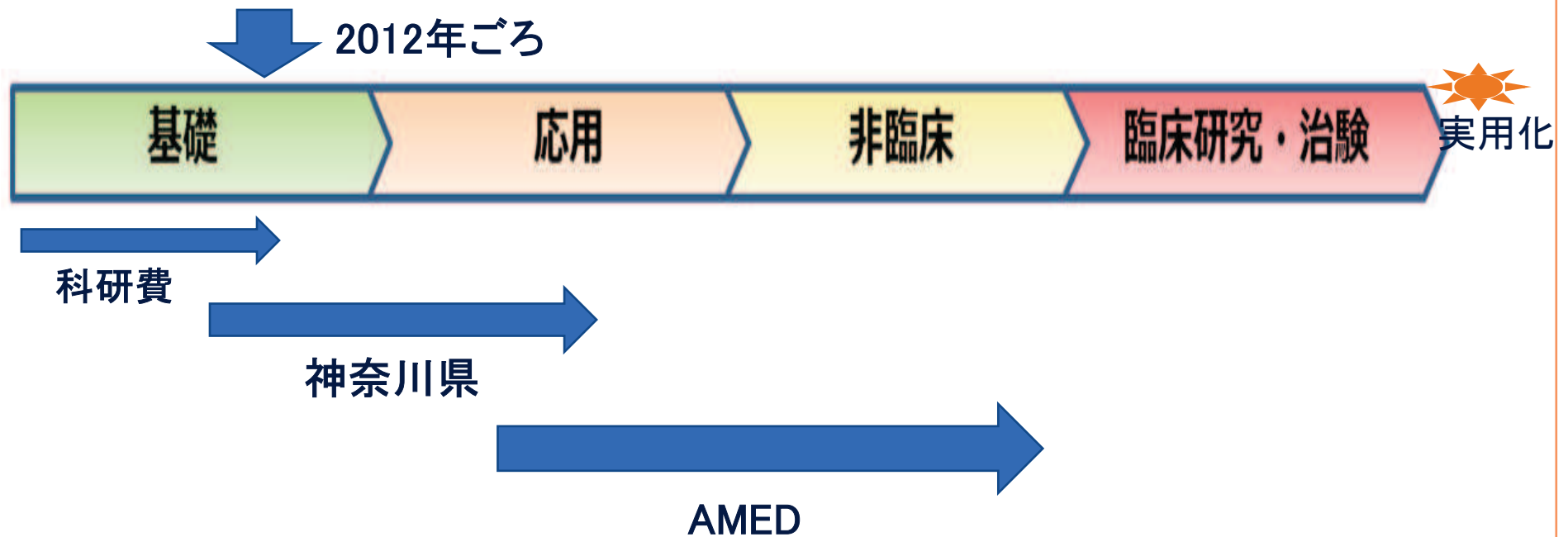
# ASCL-PLC



輸血用血小板製劑

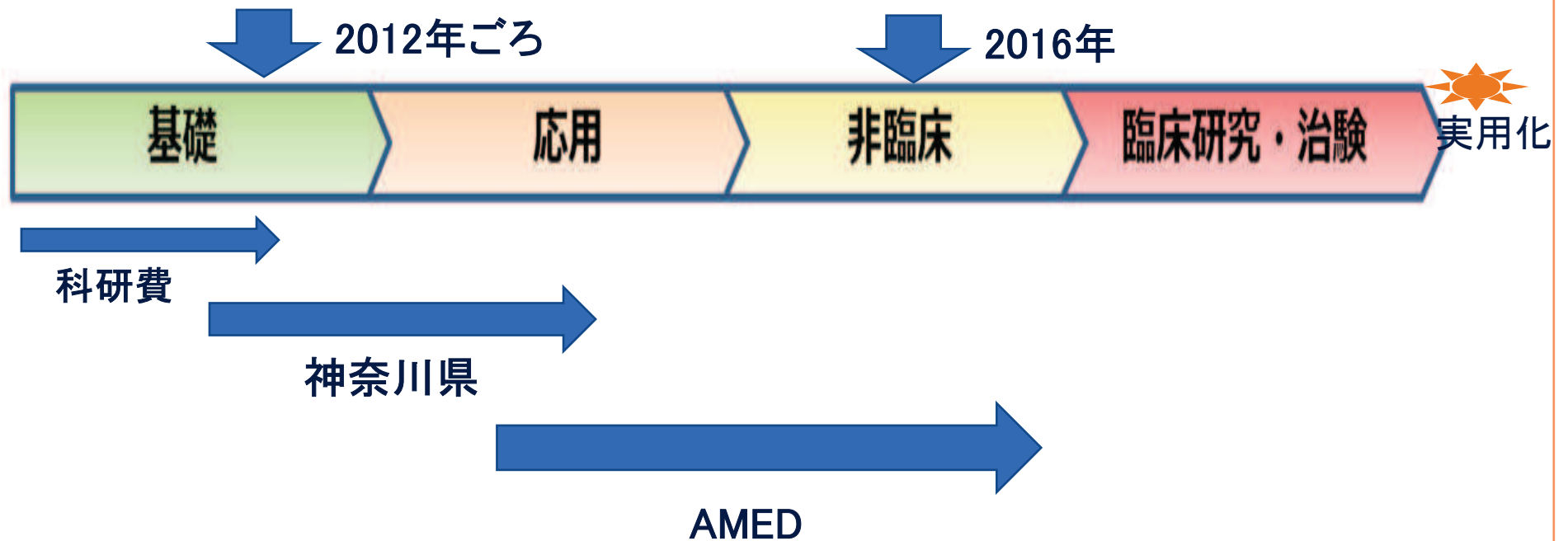
組織修復促進製劑

# 血小板を作製して医療現場で使いたい、そのために



- 公的資金では年度末の締めetc、シームレスに研究加速を行うことが困難
- オープンイノベーションで研究開発したい

# 血小板を作製して医療現場で使いたい、そのために



 AdipoSeeds

大学発ベンチャーを創設



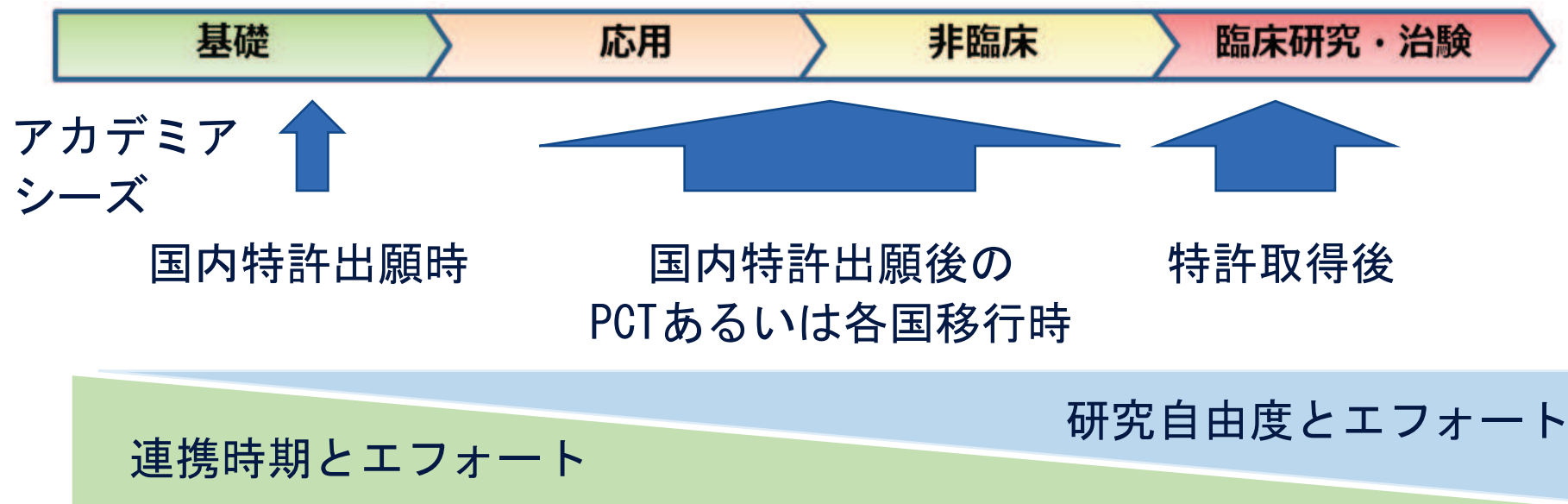
## 大学発ベンチャーを創設した2つの理由

研究開発費用

特許のマネージメント

## アカデミアサイエンスにおける社会実装

医薬品、医療機器、再生医療等製品



### 成功に向けたポイント

医師/研究者が開発のどの段階まで主体的に行い、その段階から企業が主体的となることが望ましいか

サイエンスと事業が分かる強い交渉力

## 資金調達



大学発ベンチャーを創設

シリーズA   シリーズB   シリーズC

VC、事業会社

- 名 称 : 株式会社AdipoSeeds
- 設 立 : 2016年7月
- 本店所在地 : 東京都港区三田一丁目4番28号
- ラ ボ : 慶應義塾大学医学部総合医科学研究棟内
- CEO & CFO : 不破 淳二
- C S O : 松原 由美子  
(慶應義塾大学医学部臨床研究推進センター 特任准教授)
- 社外取締役 : 本郷 有克  
(株式会社慶應イノベーション・イニシアティブ 執行役員)
- 監 査 役 : 板橋 英隆
- 技術顧問 : 池田 康夫  
(慶應義塾大学名誉教授 (元医学部長) )





## 脂肪から血小板をつくり 新しい血液の流れを創る

AdipoSeedsは間葉系幹細胞から複雑でコストのかかる遺伝子導入をせずに、血小板を培養できる画期的な技術を開発。

これにより、脂肪から血小板を取り出すことが可能になりました。

AdipoSeedsは、世界の血小板不足を解消し、

**血小板の関わる治療行為をより安価に安全に提供できる未来**

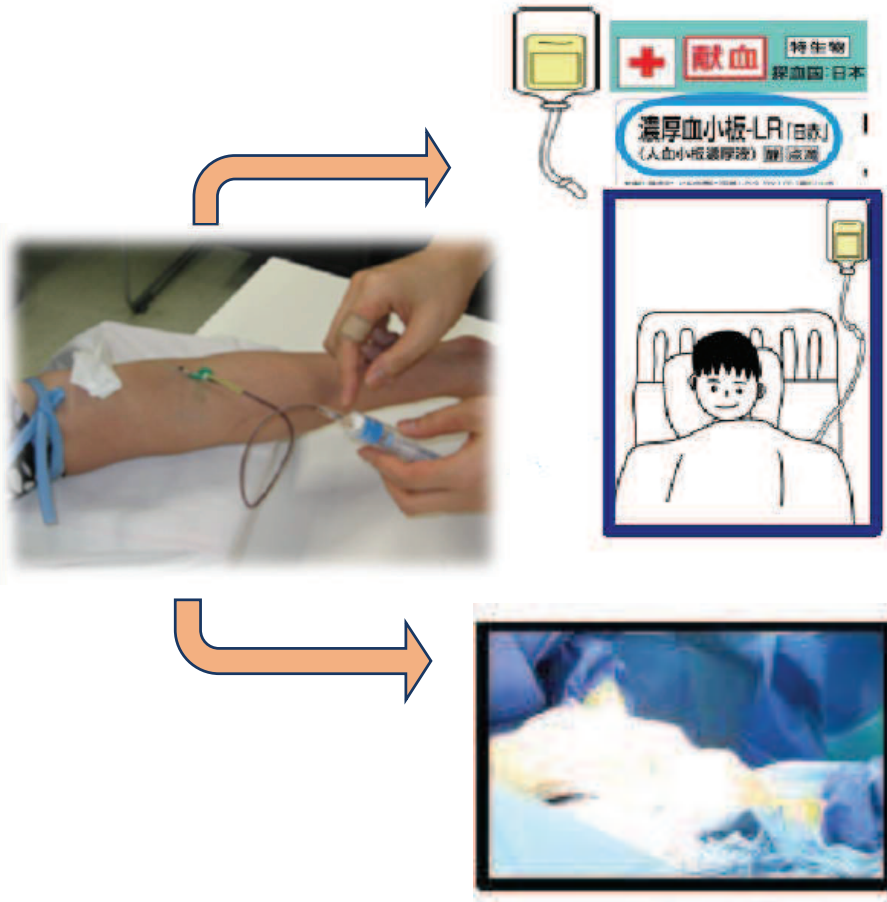
を創り出すことを目指しています。



# Purpose



AdipoSeedsは、脂肪組織由来の血小板を用いた再生医療の実現に取り組みます。



1

## 血小板輸血

献血に依存しない  
輸血用血小板製剤の実用化

2

## 血小板を用いた 組織修復

血小板による組織修復領域の拡大による“メディカルアンメットニーズ”の解消

## 血小板輸血



✓ 抗がん剤使用時などに起こる血小板減少症に対する確立された治療は、献血に100%依存する血小板輸血のみであり、以下の課題を有する。

- **供給量不足** 高齢化によるがん患者の増加と献血可能人口の減少による需給ギャップの拡大
- **不安定在庫** 保存期間が4日と短く安定供給が困難。
- **輸血不応** 他人の血液を繰り返し輸血することにより輸血不応となるリスク。
- **感染リスク**



## 血小板を用いた組織修復

✓ 限りある採血量では広範囲の組織修復に利用することは困難。

# Social Impact

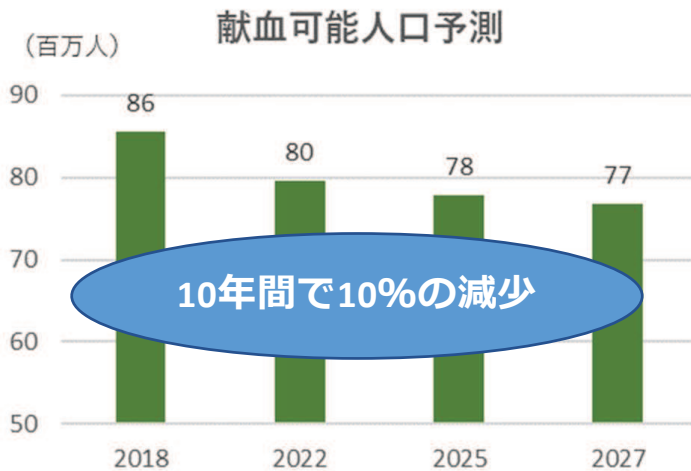
1

献血可能人口の減少に伴う輸血用血小板製剤の需給ギャップの解消

2

献血に依存しない血小板製剤の計画的・安全な供給と保存の実現

高齢化とがん患者増加による需要増加



2021年1月28日薬事・食品衛生審議会血液事業部会  
献血推進協議会資料より作成

3

脂肪吸引手術後の廃棄予定の脂肪組織を利用することによる資源再循環

=

一人のドナーが、  
多くの方の生命を救う  
共生社会の実現

他家同種  
再生医療  
等製品





**AdipoSeedsは、国連が掲げる持続的な開発目標「SDGs」への貢献を目指しています。**



安全な血小板製剤の安定的な供給と長期間の保存を実現することにより、すべての人の健康の確保に貢献します。また、将来的には、発展途上国における供給にも応用が可能であり、世界のすべての人の健康の確保に貢献します。



独自の技術基盤をもとに、新たな付加価値を生み出し、製薬・医療だけではなく、臨床検査、製造、運搬、保管など幅広い産業の発展に貢献します。

# AdipoSeedsの事業領域



## 再生医療等製品開発事業

難治性皮膚潰瘍治療製剤

輸血用血小板製剤

適応症拡大  
(外科、整形外科など)

医療現場での併用  
適応症拡大

連携

## 受託事業

(PRP調整)

(新規事業)

ASCL及びASCL-PLCの製造技術

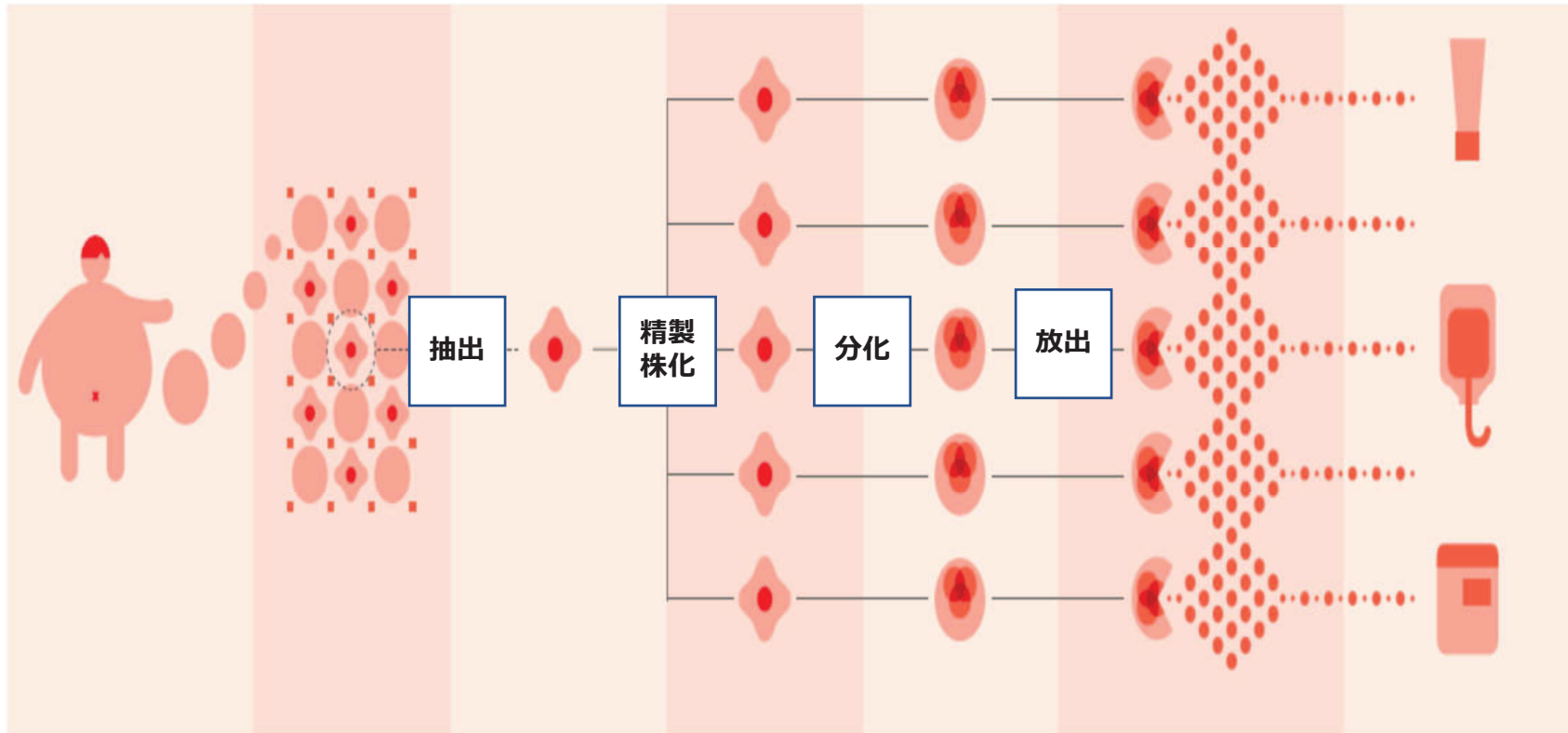
**AdipoSeedsの基盤技術**

(慶應義塾大学における研究成果)



慶應義塾  
Keio University

# ASCL/ASCL-PLCの製造プロセス AdipoSeeds



ヒト皮下  
脂肪組織

**ASC**  
均一性の低い  
間葉系幹細胞  
(他企業が医療  
使用を検討  
している細胞)

**ASCL**  
均一性の高い  
間葉系幹細胞

巨核球

**ASCL-PLC**  
血小板様細胞

再生医療  
等製品

ASCL及びASCL-PLCの  
両方が製品化のターゲット

1

## 止血作用

創傷部位にいち早く集積し、活性化し、止血する作用

### 輸血用血小板の性能比較

	既存血小板製剤
献血者	必須
保存期間	4日間
感染リスクの検査	潜伏期間の検査は不可能
繰り返し輸血	種々の血小板の使用による輸血不応のリスク
血液型	マッチが基本
将来展望	献血者と供給の減少

世界的な問題

他家

### AdipoSeeds再生医療等製品

必要なし
長期的に可能
潜伏期間の検査実施が可能
同じ血小板を供給できるためリスクは低い
マッチが不要
低コストで大量供給が可能

問題を解決！

非臨床POC取得済  
治験に向けた準備を開始



## 2

### 組織修復・活性化作用

放出する成長因子により、組織を修復・活性化し、患部の治癒促進、炎症を抑える効果

現状はPRP療法  
(自由診療)など普及は限定的

(主な応用分野)

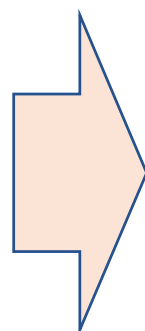
- 創傷治療
- 整形外科領域
- 形成外科領域
- 歯科領域

他家

自家

	既存のPRP療法
献血者	必須 (自己血)
保存期間	数時間
感染リスクの検査	取扱技術によってはリスク有
対応できる傷の大きさ	小さい傷のみ

問題を解決!



他家	AdipoSeedsの再生医療等製品
必要なし	必要なし
長期的に可能	長期的に可能
潜伏期間の検査を実施	潜伏期間の検査を実施
傷の大きさは問わない	傷の大きさは問わない

探索的臨床研究を実施中

自家	AdipoSeedsのPRP受託事業
必須 (自己血)	必須 (自己血)
検討中	検討中
再生医療等製品レベルの検査	再生医療等製品レベルの検査
傷の大きさは保存量に依存	傷の大きさは保存量に依存

提携先と事業スキームを協議中<sup>14</sup>

# 難治性皮膚潰瘍を対象としたASCL-PLCの探索的臨床試験

First in Human試験: 慶應義塾大学病院の単施設研究として実施中



再生医療の種類 : 第1種再生医療  
実施医療機関 : 慶應義塾大学病院 (単施設研究)  
研究責任医師 : 慶應義塾外科 尾原 秀明

本研究では、ASCL-PLCの難治性皮膚潰瘍に対する安全性及び有効性を探索的に評価することを目的としたヒト初回投与試験である。虚血性皮膚潰瘍は、標準治療である血管内治療施行後の1年後の創傷治癒率は70%程度、外科的バイパス術の6ヶ月後の創傷治癒率は50%程度であり治癒には時間を要する。また血行再建手術によって治癒が得られた症例においても、3年間で43.9%と高率に皮膚潰瘍の再発がみられるともいわれている。静脈うっ滞性潰瘍は50%以上の症例で一年以上の治療を要するといわれており、また治癒後の再発率は57%にのぼるとの報告がある。以上より潰瘍治癒が促進される治療が望まれている。ASCL-PLCは、間葉系幹細胞由来の血小板様細胞であり、治癒促進効果を非臨床試験にて確認している。本研究の実施は難治性皮膚潰瘍の新規治療法としてのASCL-PLCの開発の加速につながると考えられる。

無作為化/allocation	単一群
盲検化/masking	非盲検
対照/control	非対照
割付け/assignment	単群比較

# iPS由来製品との比較

	ASCL-PLC	iPS由来製品
プロセス	脂肪組織 >> ASCL >> >> ASCL-PLC  <b>遺伝子導入は含まれない</b>	原材料の組織あるいは材料 (遺伝子導入) >> iPS >> 造血前駆細胞 >> (遺伝子導入) >> 不死化巨核 球前駆細胞 >> 血小板
製造工程	<b>簡素</b>	複雑
工程内検査	<b>少ない</b>	多い
安全性	医療応用済の 間葉系細胞を使用	造腫瘍性のリスクは 払拭できない
適応症	血小板減少症  皮膚潰瘍などの 難治性皮膚潰瘍  整形外科、歯科などに おける組織修復	血小板減少症 (HLAホモ型)

# 規格化PRPへ挑戦中



再生医療等安全性確保法が施行された2014年11月以降、2021年10月までに約4,500件の再生医療等提供計画が提出されていますが、その多くを自由診療として行われる第三種再生医療等提供計画が占めています。一方で、当該提供計画に基づくこれら第三種再生医療等の中には、適切な評価に基づく有効性が十分には検証されていないにも関わらず自由診療として実施されているものも数多く存在している状況です。

そこで本公募研究開発課題では、自由診療として行われる再生医療等技術のうち提供計画数が多い第三種再生医療等（PRP療法、がん免疫療法など）を対象として、当該治療の標準化、細胞加工物の品質検査体制の構築、対象疾患及び対象患者の絞り込み、適切な有効性指標の選定及び評価方法の標準化、レスポonder及びノンレスポonderに関する評価方法の開発など、有効性を検証する臨床研究又は医師主導治験を開始するために必要な研究を支援します。

**血小板は数、機能ともに個体差が大きく調整標準化が困難**

**再生医療等製品を目指すASCL-PLCの細胞規格化ノウハウ**

**血小板の調整技術 + 機能評価技術**



**規格化PRP（数、機能安定性、安全性）の医療現場への導出**

# AdipoSeedsの事業領域



## 再生医療等製品開発事業

難治性皮膚潰瘍治療製剤

輸血用血小板製剤

適応症拡大  
(外科、整形外科など)

医療現場での併用  
適応症拡大

連携

## 受託事業

(PRP調整)

(新規事業)

ASCL及びASCL-PLCの製造技術

**AdipoSeedsの基盤技術**

(慶應義塾大学における研究成果)



慶應義塾  
Keio University

## 研究成果の社会実装をお考えの先生方へ

- 研究成果のサイエンスレベルの高さ、内容の充実さは必須
- 研究成果を学会や論文で発表の前に、特許出願/ノウハウか？  
どのように進めるかをご検討ください
- どのステージから企業と一緒に進むか？
- オープンイノベーションで研究開発を続けるためにベンチャー設立を行うならば、チーム構築はとても重要です  
ご自身の得意でない分野は専門家に依頼（会計士、社労士、弁護士）や雇用を行って事業推進のためのチーム体制を構築ください

# 研究開発体制/共同研究

## 慶應義塾大学

### 臨床研究推進センター

宇留賀 友佳子

笠間 隆志

下平 綾

小野寺 美弥

広瀬 紘子

大山敦子

### 外科

尾原 秀明

松原 健太郎

### 形成外科

矢澤 真樹

池田 康夫

### 整形外科

中村 雅也

鳥居 暁子

山田 唯一

### スポーツ医学総合センター

佐藤 和毅

(株)AdipoSeeds

敬称略させて頂いております