

# 複数回投与と足場組織を想定した脂肪組織由来幹細胞を用いた排便機能障害に対する再生治療法の開発

CPOT # 22-S-04

国立がん研究センター 東病院 大腸外科・クオリティマネジメント室

室長：西澤祐吏



## 研究概要

Key Words: #体性幹細胞, #排便機能障害, #直腸癌術後, #培養脂肪幹細胞, #複数回投与

### 【直腸癌の術後排便機能障害】

大腸癌は罹患数の最も多い疾患であり、直腸癌単独でも6位に位置している。また直腸癌の5年生存率は7割を超えており、比較的根治が得られる疾患である。直腸癌に対する肛門温存手術が普及したが、術後排便機能障害の割合は80-90%と高率であり、患者さんは年々増え続けている。加齢等でおこる特発性便失禁も含めると排便機能障害を抱える患者は潜在的に多く、排便機能障害の治療に関するマーケットは大きい。2017年に日本大腸肛門病学会から便失禁診療ガイドラインが刊行され、便失禁診療が一般的に行われる時代となってきたが、便失禁が高度な場合は人工肛門を造設している。低侵襲な再生医療が便失禁治療として確立することが期待されている。

### 【現在までの研究】

便失禁モデルとして LOXL1-KO (Lysyl oxidase like-1 knockout) ラットを用いた。鼠径部脂肪組織より樹立したASCsを肛門の3、6、9、12時の位置に移植した。無処置群としてSDラットを用いて、移植4週間後に肛門電気刺激下における肛門閉鎖圧は移植群では対照群と比べ有意に高く、無処置群と同等レベルを示した。ASCsの局所移植は便禁制効果を高めることが明らかになった。

### 【本研究開発】

培養ASCs移植群とASCs+脂肪組織移植群を比較し、足場となる脂肪組織が便禁制効果に与える影響を評価する。またASCsとASCs+脂肪組織をそれぞれ2回移植することで、単回移植群と複数回移植群で便禁制効果を比較する。足場と移植回数から、有効性の高い新たな治療法を確立する。

### 【関連研究】

我々再生医療グループでは骨盤底機能改善を念頭に、尿失禁に対する培養系脂肪幹細胞による再生医療研究を実施しており、先行研究として再生医療等安全性確保法のもと臨床研究を実施予定である。(臨床研究体制、細胞提供体制の確立が同グループ内で進捗している。)

### 【マッチングに期待するポイント】

臨床応用する際に細胞加工・提供体制で参画してくれる、研究の臨床導出に感心をもってくれる企業と連携することを期待している。

新しい肛門温存直腸癌手術

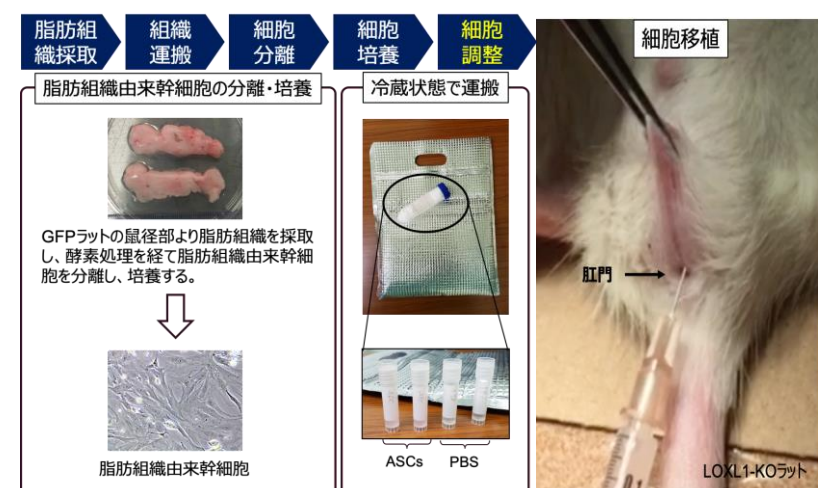


直腸癌術後の便失禁で困っている患者さんは多いです。低侵襲な再生医療で、便失禁治療を確立する事はニーズが高く、市場規模も大きい分野です。

従来の肛門をすべて切除する手術



肛門は閉鎖して、人工肛門の生活になる



## 新規性・優位性

現在の先行研究や実臨床で実施されている脂肪幹細胞を用いた再生医療については、他家細胞を用いた製剤化された細胞や、セルーションシステムに代表される非培養の自家脂肪幹細胞を用いた再生医療がほとんどである。自家脂肪を少量、低侵襲で採取することで、多くの脂肪幹細胞を利用できる培養系脂肪幹細胞を用いた再生医療は、安全で有効性の高い治療方として新規性がある。培養系脂肪幹細胞を用いた治療法における最大のメリットと考えられる複数回投与と、足場としての脂肪組織を用いた、より効果的な治療法の研究開発を目的としており、他家の製剤や非培養の脂肪幹細胞の単回投与と比較して効果が期待できるため、費用対効果として優位性のある治療法の確立につながる。

## 実用化提案

非培養から培養にセルソースを転換していくために、今回のPOCを確立することは、新たなビジネスモデルを構築するきっかけとなり、脂肪幹細胞を用いた再生医療の新機軸になり得る。とくにこの便失禁治療は確立した治療法がなく、最終的に人工肛門となることから、骨盤底機能障害の改善を念頭にQOL改善を目的とした再生医療を確立し、治療後の評価やリハビリテーション(バイオフィードバック)を含めた治療パッケージとして臨床に導出することが実用化の肝となるため、知財等でも並行して準備を進めている。

## 知財情報

出願特許：特願 2019-199791

発明の名称：筋電計用プローブ、包装プローブ、プローブ用外部機器連結具、バイオフィードバック装置

出願日：2019年11月1日、出願人：国立研究開発法人国立がん研究センター

## 連携への関心

- 医療/検査 (機関)
- バイオテック/創薬支援
- 医療/診断/分析 (機器)
- ベンチャーキャピタル

## 関連文献

- Nishizawa Y, et al. (2021) Colorectal Dis. 23: 3196-3204
- Nishizawa Y, et al. (2021) Ann Surg. 275: e636-e644
- Kondo A, Nishizawa Y, et al. (2021) Colorectal Dis. 23:1745-1754
- 便失禁診療ガイドライン (日本大腸肛門病学会) 執筆

# Regenerative therapy for anal dysfunction using adipose tissue-derived stem cells

- multiple transplantation and scaffold tissue -

CPOT #22-S-04

**Yuji Nishizawa MD, PhD**  
Colorectal Surgery Dept. & Quality Management/  
East Hospital/NCC



## Summary

**Key Words:** #Somatic stem cells, #Anal dysfunction, #Rectal cancer, #ASCs

### 【 Postoperative anal dysfunction in rectal cancer 】

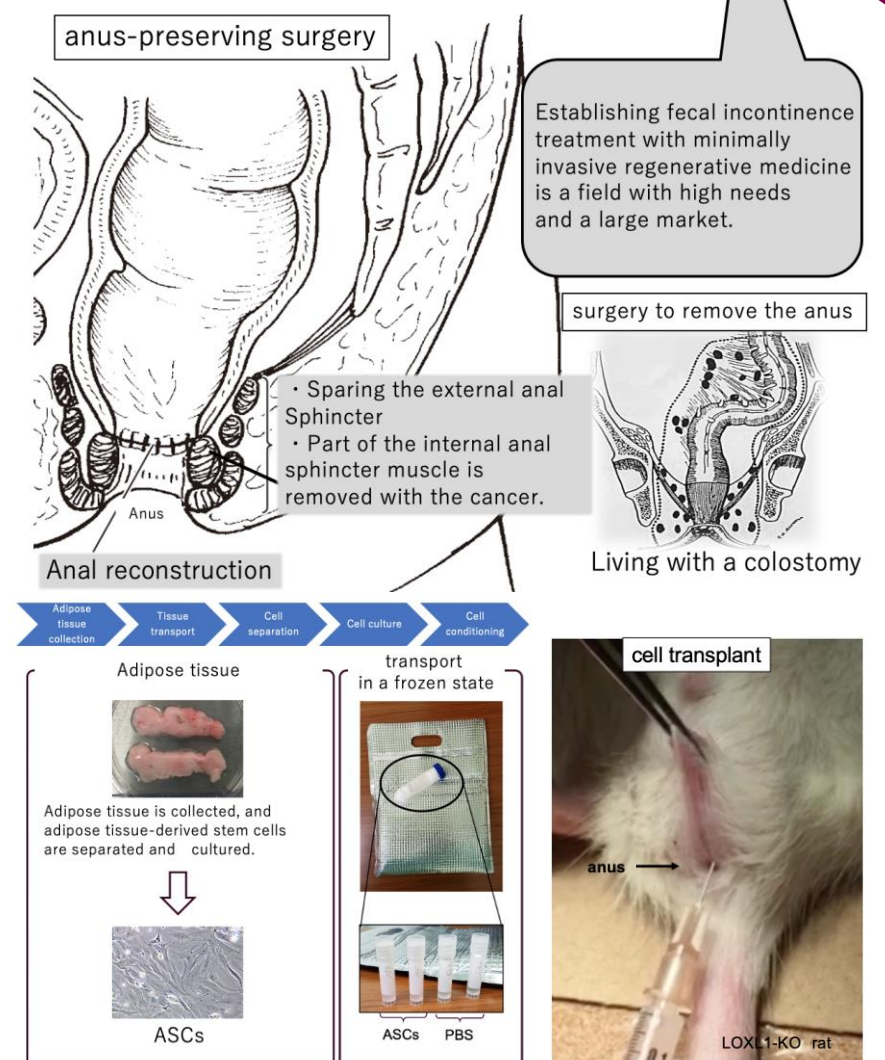
Colorectal cancer is the most prevalent disease. The 5-year survival rate for rectal cancer exceeds 70%. Anus-preserving surgery for rectal cancer has become popular, but the rate of postoperative anal dysfunction is as high as 80-90%, and patients are increasing year by year. There are potentially many patients with anal dysfunction, and the market for treatment of it is large. It is expected that minimally invasive regenerative medicine will be established as a treatment for fecal incontinence.

### 【Our research】

LOXL1-KO (Lysyl oxidase like-1 knockout) rats were used as a fecal incontinence model. ASCs established from inguinal adipose tissue were transplanted into the anus at the 3, 6, 9 and 12 o'clock positions. Using SDrats as the control group, the anal leak point pressure under electrical anal stimulation was significantly higher in the transplanted group than in the control group 4 weeks after transplantation. Local transplantation of ASCs was found to enhance the effect of anal function.

### 【 This study and development 】

A cultured ASCs group and an ASCs + adipose tissue group will be compared to evaluate the effect of the scaffolding on the anal function. In addition, by transplanting ASCs and ASCs + adipose tissue twice each, we will compare the effect of anal function between the single-transplantation group and the multiple-transplantation group. Based on the scaffold and the number of times of transplantation, we will establish a new highly effective treatment method.



## Innovation

Regenerative medicine using cultured adipose stem cells, which can utilize a large number of adipose stem cells by collecting a small amount of autologous fat in a minimally invasive manner, is novel as a safe and highly effective treatment method. The aim is to research and develop more effective treatment methods using multiple transplantation, which are considered to be the great merits of treatments using cultured adipose stem cells, and adipose tissue as a scaffold. It will lead to the establishment of a treatment method that is superior in cost-effectiveness.

## Expected Utility

In order to switch the cell source from non-cultured to cultured, establishing this POC will be an opportunity to build a new business model, and it may be a new regenerative medicine using ASCs. In particular, there is no established treatment for this fecal incontinence treatment. Clinical derivation as a therapeutic package including biofeedback is the key to practical application.

## IP Information

- Patent application: No. 2019-199791
- Title of Invention: Probe for Electromyography, Packaged Probe, Connector for External Device for Probe, Biofeedback Device
- Applicant: National Cancer Center

## Partnering

- Medical institute
- Biotech/Drug Discovery Service
- Medical/Diagnosis/Research Devices
- Venture capitals

## Reference

- Nishizawa Y, et al. (2021) Colorectal Dis. 23:3196-3204.
- Nishizawa Y, et al. (2021) Ann Surg. 275:e636-e644.
- Kondo A, Nishizawa Y, et al. (2021) Colorectal Dis. 23:1745-1754
- Fecal Incontinence Clinical Guidelines (The Japan Society of Coloproctology)