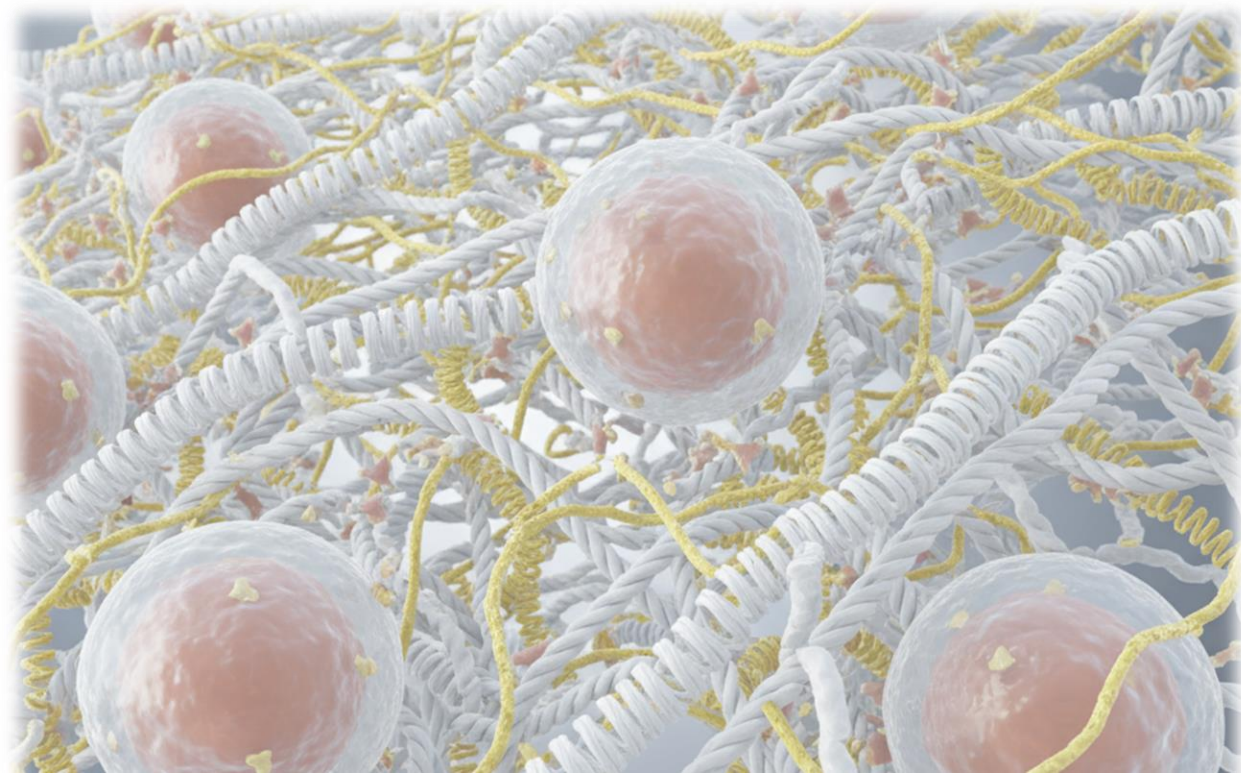


細胞外環境をより“リアル”に。 新規バイオマテリアル『プロテオグリカン』

一丸ファルコス株式会社



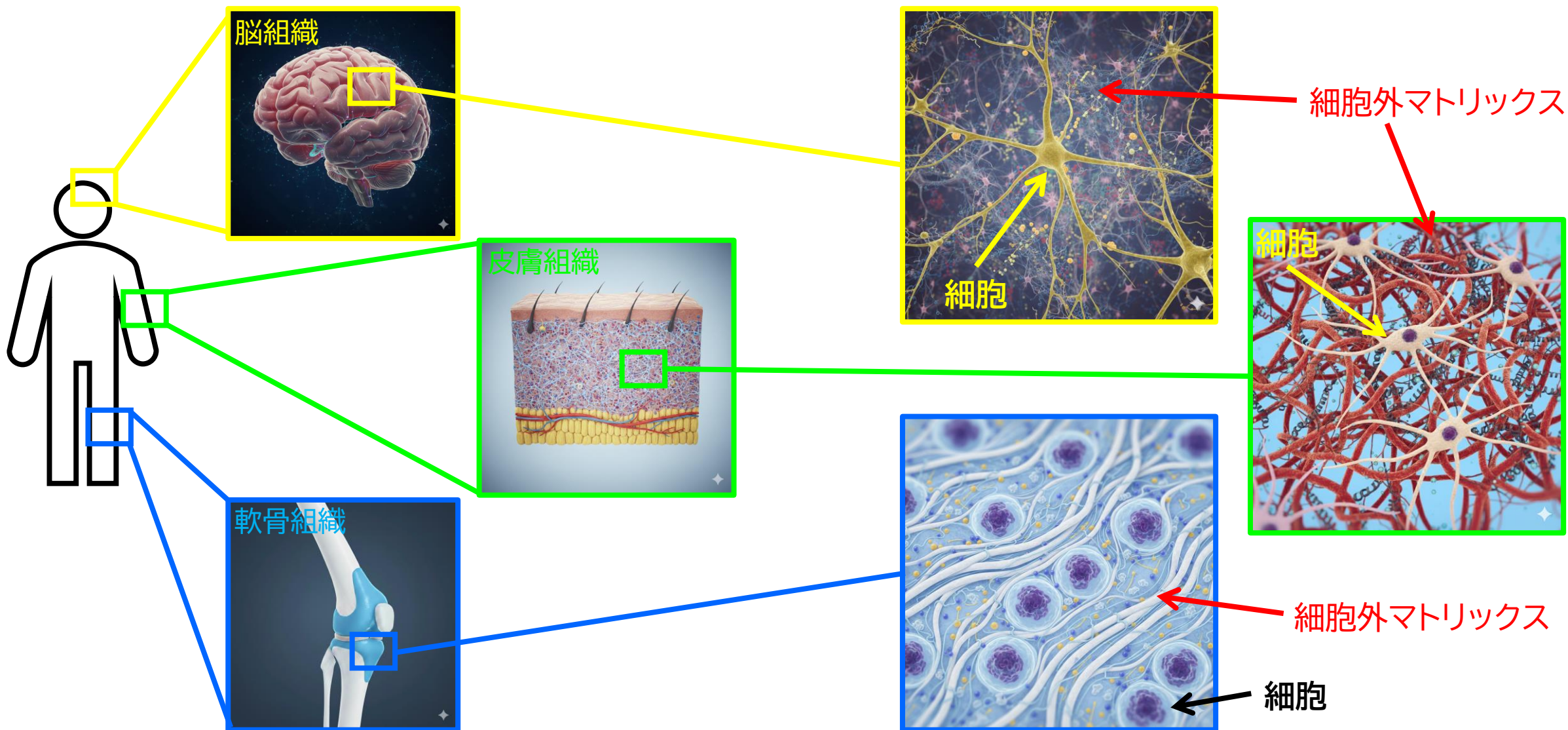
会社概要

- 会社名 : 一丸ファルコス株式会社
(ICHIMARU PHARCOS Co., Ltd.)
- 設立 : 1959年8月
- 所在地 : 岐阜県本巣市
- 資本金 : 9,738万円
- 従業員数 : 226人
- 事業内容 : 化粧品原料、健康食品原料および医薬部外品原料の研究開発、製造、販売ならびに輸出入



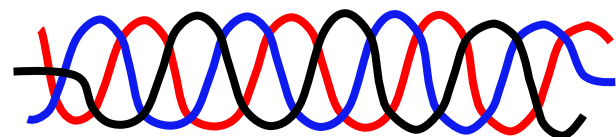
細胞と細胞外マトリックス

人体の各種組織は、細胞と細胞外マトリックス(構造体)で構成されている



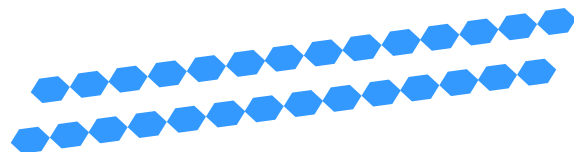
細胞外マトリックス

コラーゲン



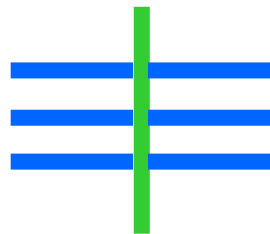
骨組みとして組織の構造を維持する(構造躯体→引張強度)

ヒアルロン酸



組織の空間を充填し水分を保持する(構造躯体)

プロテオグリカン

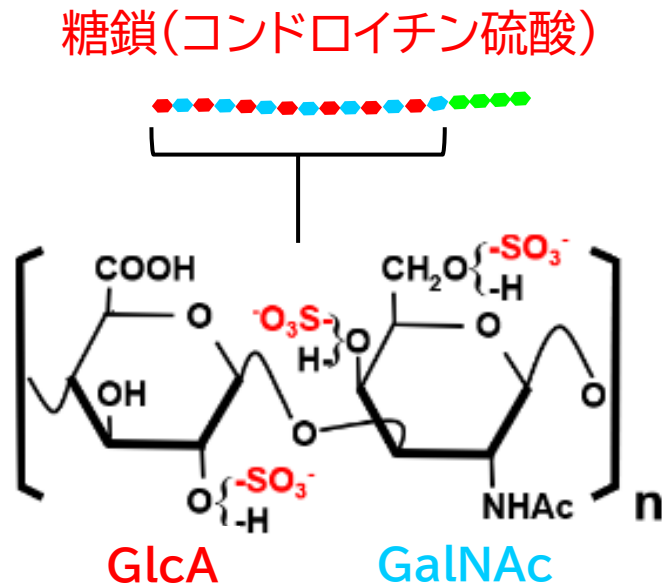


組織の圧縮に対する抵抗力を提供する(構造躯体→圧縮強度)

細胞外で増殖因子、無機イオンの貯留・放出を行い、組織の機能調節を担う(機能付加)

プロテオグリカンとは

プロテオグリカン=タンパク質に糖鎖(コンドロイチン硫酸)が結合した複合体



コンドロイチン硫酸(CS)構成ユニット

O unit : GlcA-GalNAc

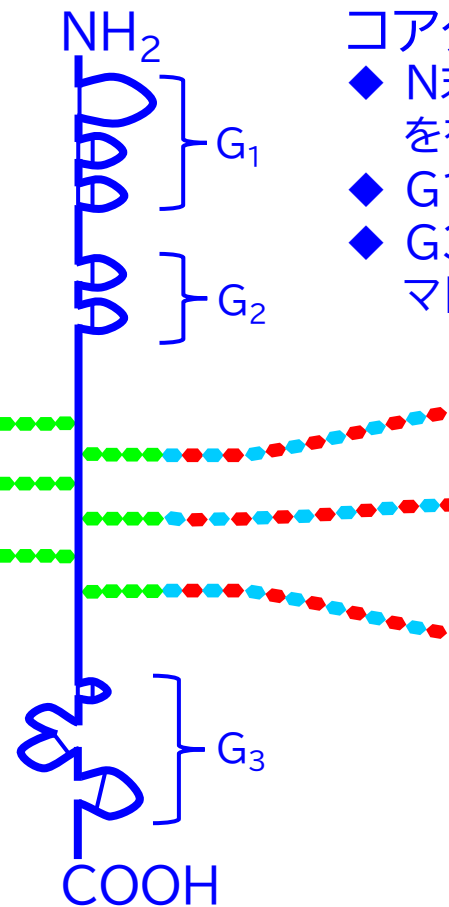
A unit : GlcA-GalNAc(4S)

C unit : GlcA-GalNAc(6S)

D unit : GlcA(2S)-GalNAc(6S)

E unit : GlcA-GalNAc(4S&6S)

※ 本来、コンドロイチン硫酸は生体内においてプロテオグリカンの分子形態で存在している



コアタンパク質

- ◆ N末端側にG1とG2ドメイン、C末端側にG3ドメインを有する
- ◆ G1ドメインはヒアルロン酸との結合に関与
- ◆ G3ドメインはEGF様配列、糖鎖との結合、他のマトリックス分子との結合など様々な機能に関与

ライフサイエンスにおける大きなギャップ

生体組織において、細胞の表面は糖鎖で覆われている。



ほとんどの糖鎖は、
裸(単独)の状態では存在しておらず、プロテオグリカンの形態で存在している。



しかし、
プロテオグリカンが複雑な構造体のため、これまで糖鎖とタンパク質は別々に使用されており、生体組織を再現できていなかった。

製品化を阻む複数の障壁を全て突破

課題① 巨大なタンパク質と複数の糖鎖を保持できない
タンパク質と糖鎖は別々に研究されている

↳ 攻略 複雑な構造を全て保持した状態で製品化！！
生体内と同じ分子形態で提供を実現！！

課題② 複雑な構造により、品質が不均一

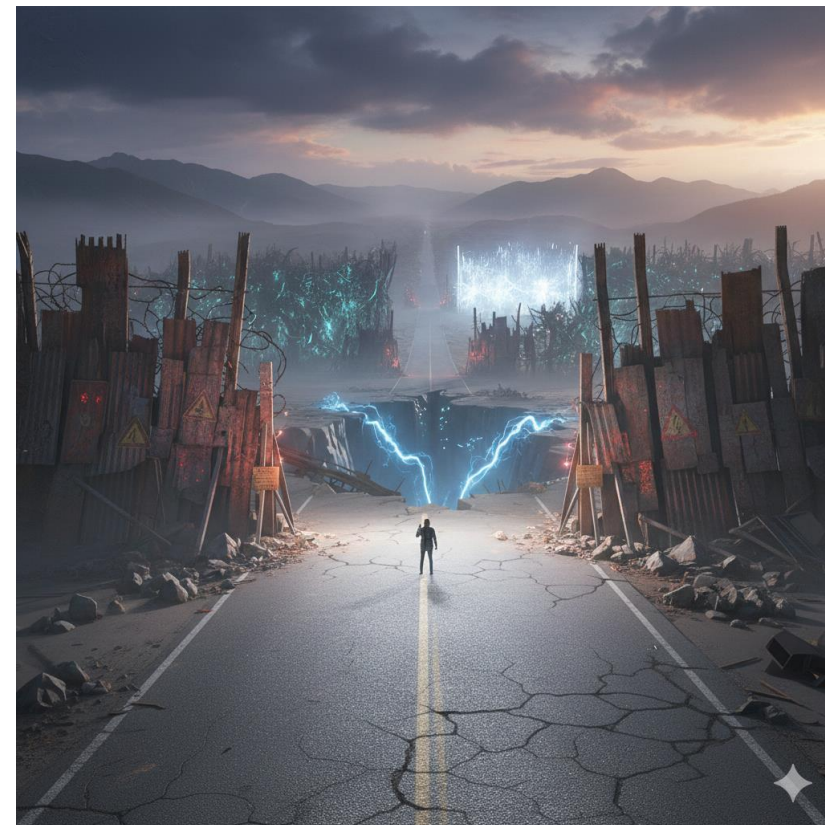
↳ 攻略 高純度 & 高品質を実現！！

課題③ エントキシシン(内毒素)が含まれている

↳ 攻略 独自の低減化技術を構築！！(特許登録済)

課題④ 非現実的な価格(従来技術 1g = 3,000万円)

↳ 攻略 適正価格(安価製造)を実現！！

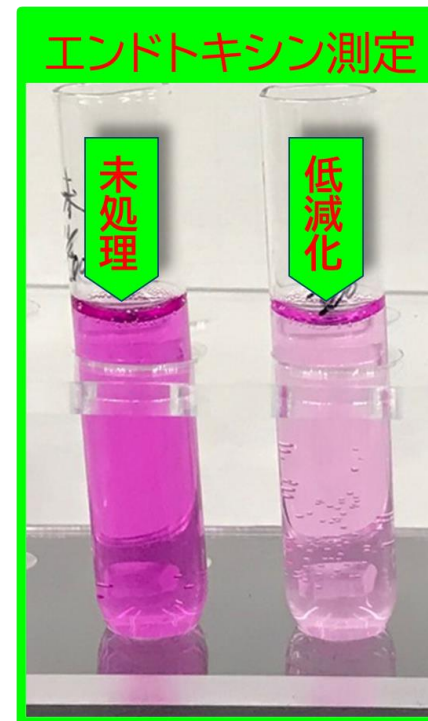
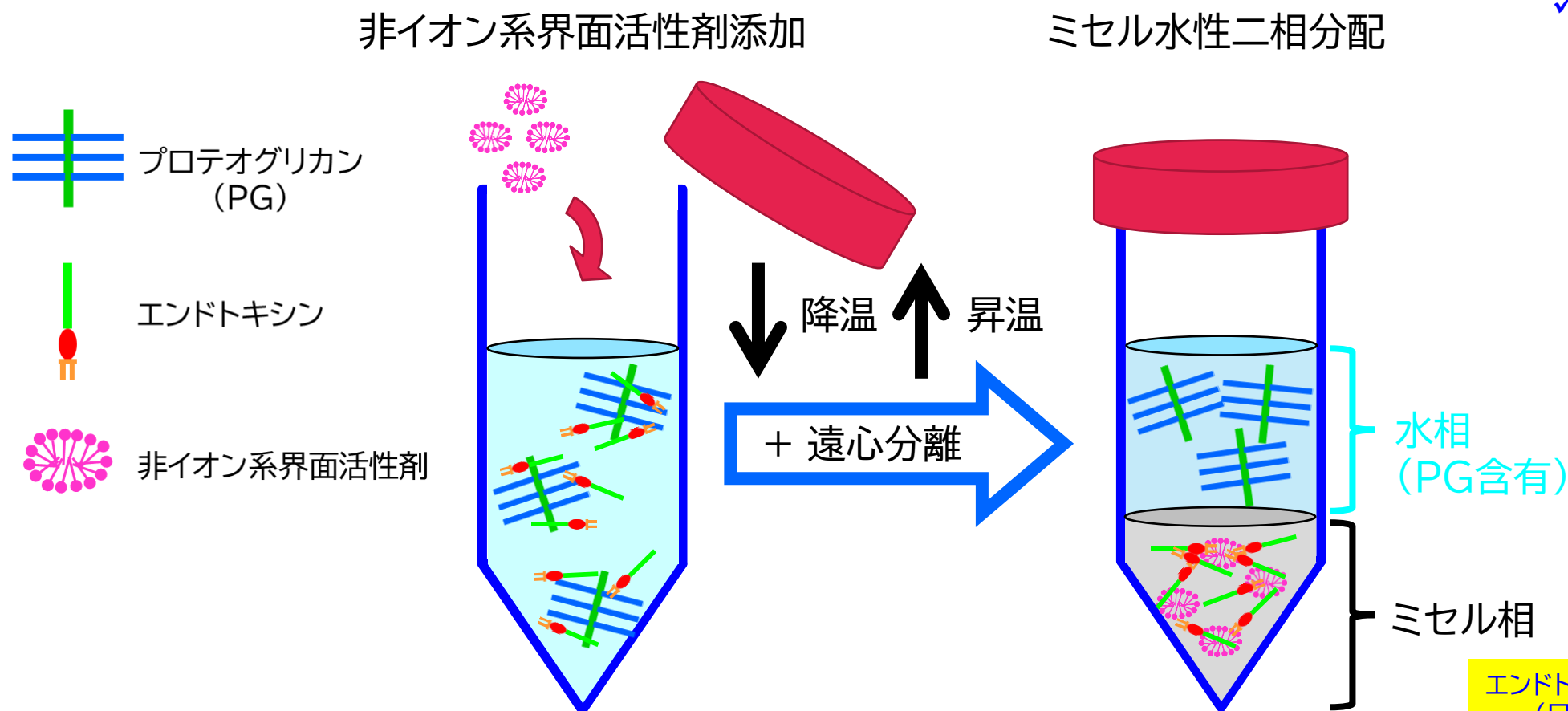


エンドトキシンの低減化に成功

エンドトキシンは代表的な発熱物質であり、血液中に入ると発熱やショックなどの作用が起こるため、医薬品や医療機器への応用において大きな障壁である。

ミセル水性二相分配(エンドトキシン低減化技術)

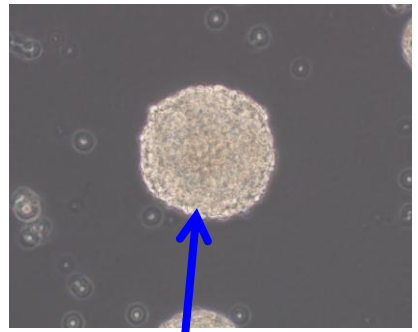
令和4-6年度 Go-Tech事業成果
✓ 製造スケールへの対応済



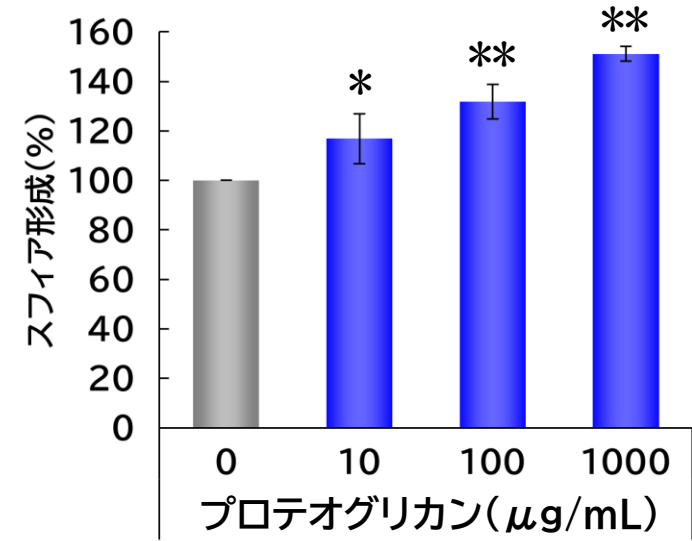
エンドトキシン除去技術に関する特許成立
(日本特許登録番号7402460)

プロテオグリカンの有効性

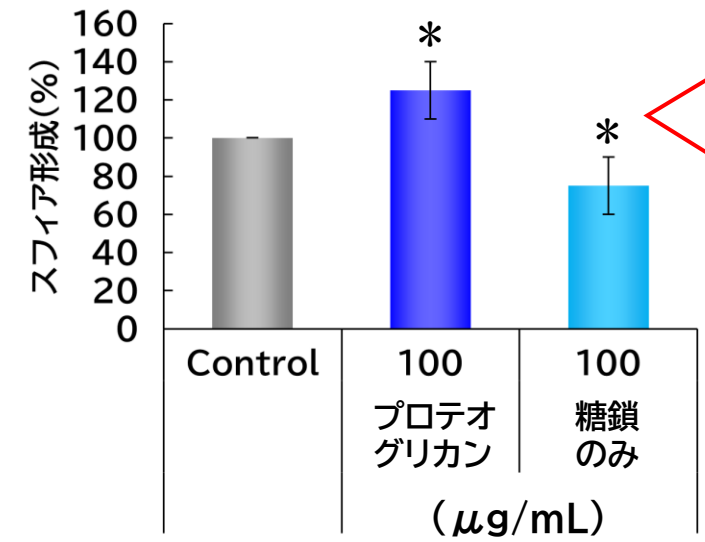
神経幹細胞を用いたプロテオグリカン添加によるニューロスフィア形成評価



神経幹細胞の
ニューロスフィア
(細胞塊)



n = 5, ±SD, VS 0 * p < 0.05, ** p < 0.01, Dunnett's test



n = 5, ±SD, VS Control * p < 0.05, Dunnett's test

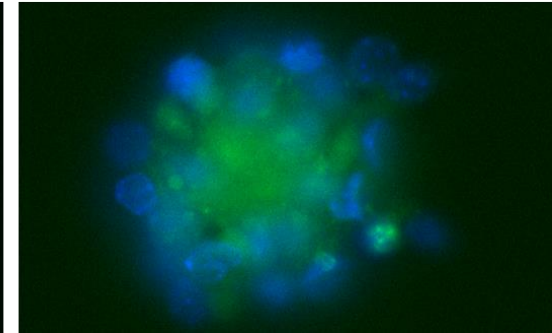
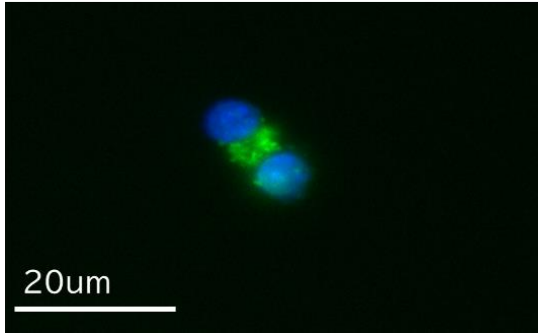
プロテオグリカンと糖鎖のみでは、全く逆の結果に

神経幹細胞のニューロスフィアにおける蛍光ラベル化プロテオグリカンの局在解析

Day 2

Day 4

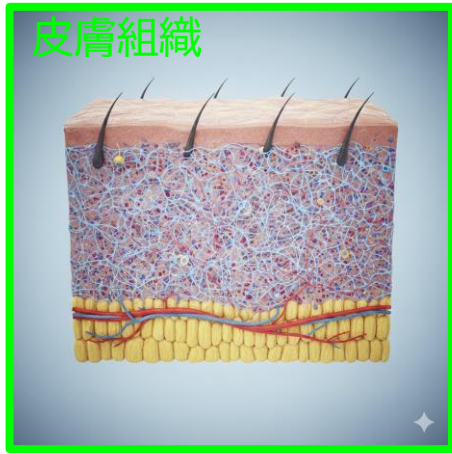
青色: 細胞核
緑色: 蛍光ラベル化プロテオグリカン



プロテオグリカンの有効性

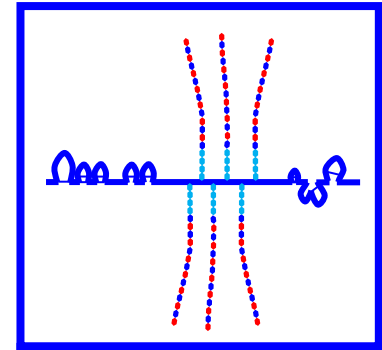
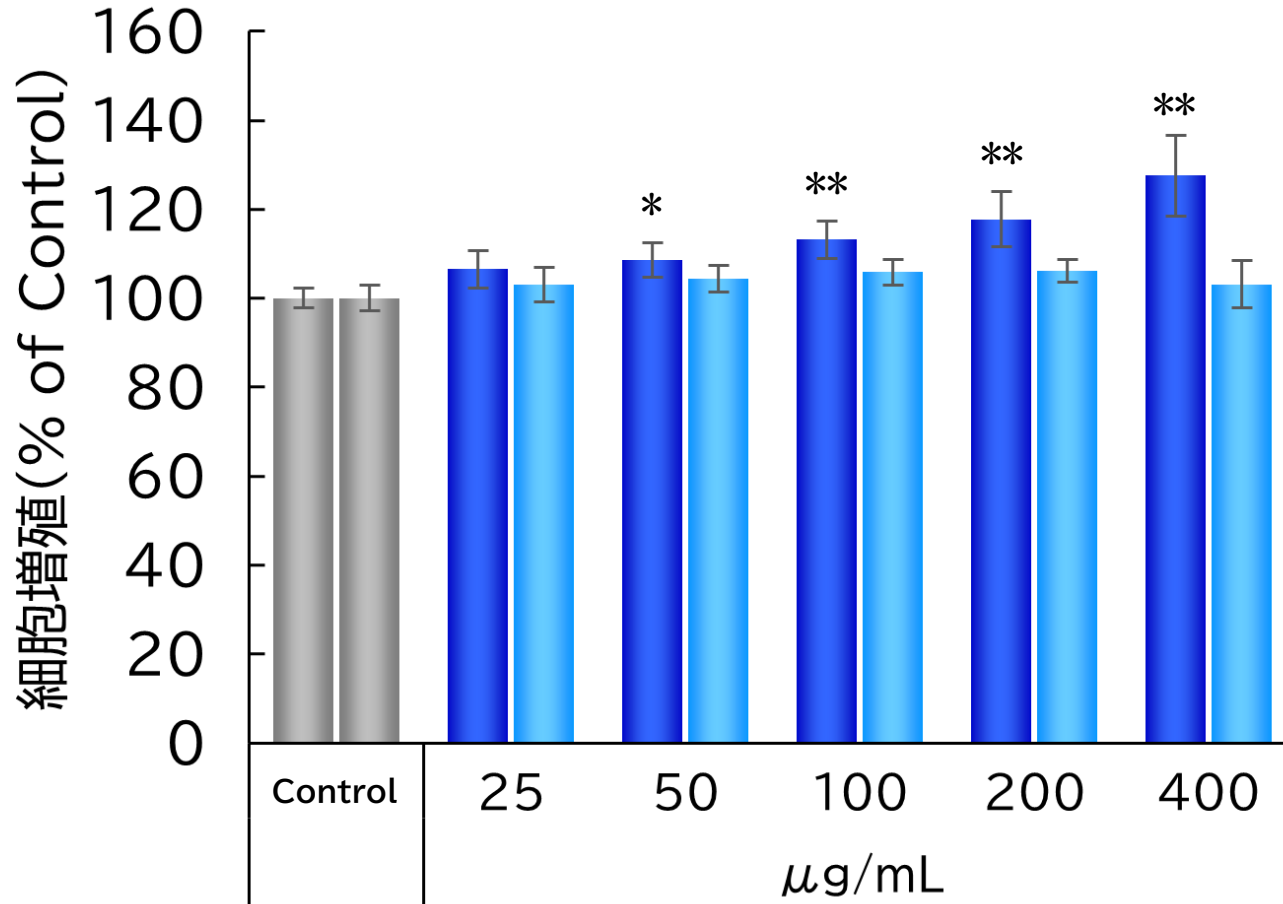
真皮線維芽細胞を用いたプロテオグリカン添加による細胞増殖評価

皮膚組織

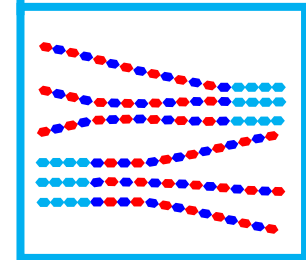


プロテオグリカンで見られた細胞増殖効果が、糖鎖のみでは見られなかった。

プロテオグリカン VS 糖鎖のみ(コンドロイチン硫酸)



■ プロテオグリカン
■ 糖鎖のみ



n = 5, ±SD, vs Control * p < 0.05, ** p < 0.01, Dunnett's test

プロテオグリカンの有効性

軟骨前駆細胞を用いたプロテオグリカン添加による軟骨分化誘導評価

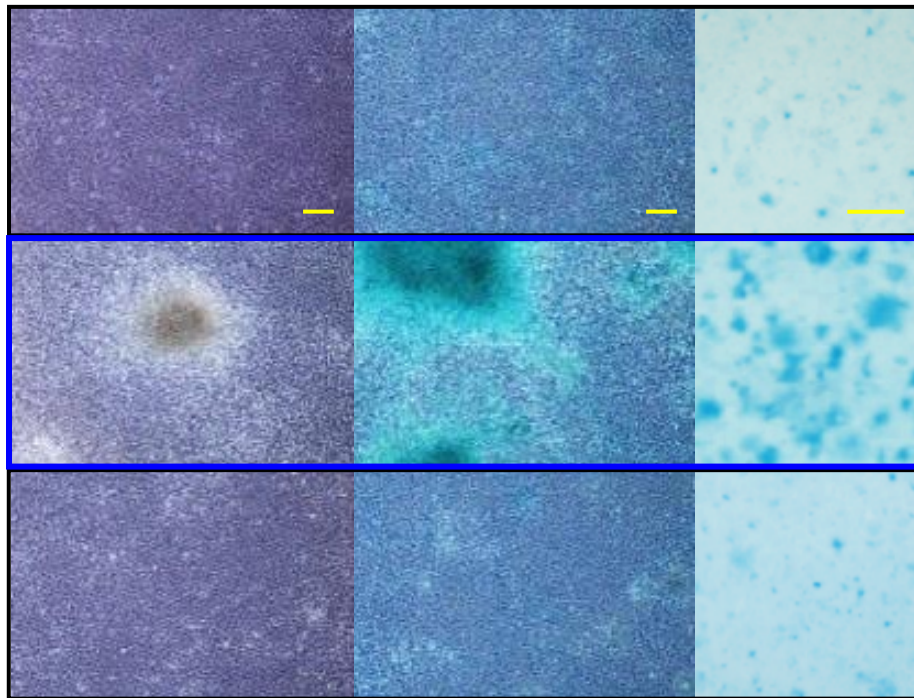
軟骨組織



アルシアンブルー染色(軟骨染色)

Day 21

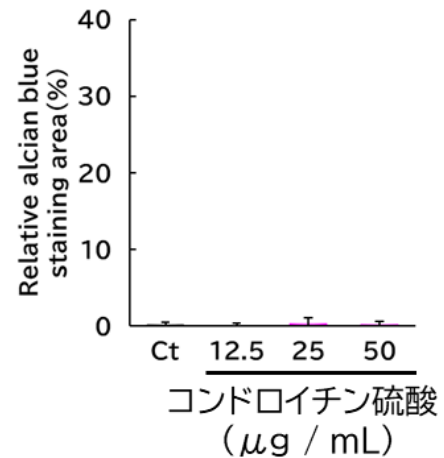
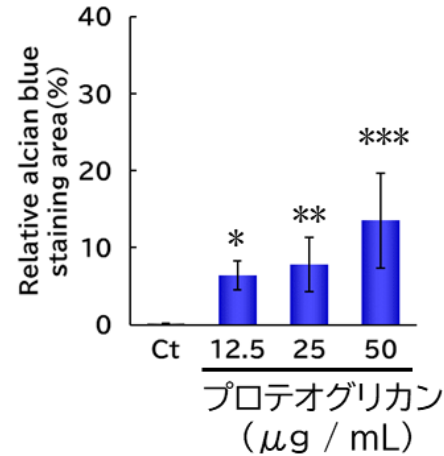
未染色 (Phase) アルシアンブルー染色 (Phase) アルシアンブルー染色 (Whole)



プロテオグリカン, コンドロイチン硫酸 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$,
Scale bar = 200 μm (Phase), 3 mm (Whole)

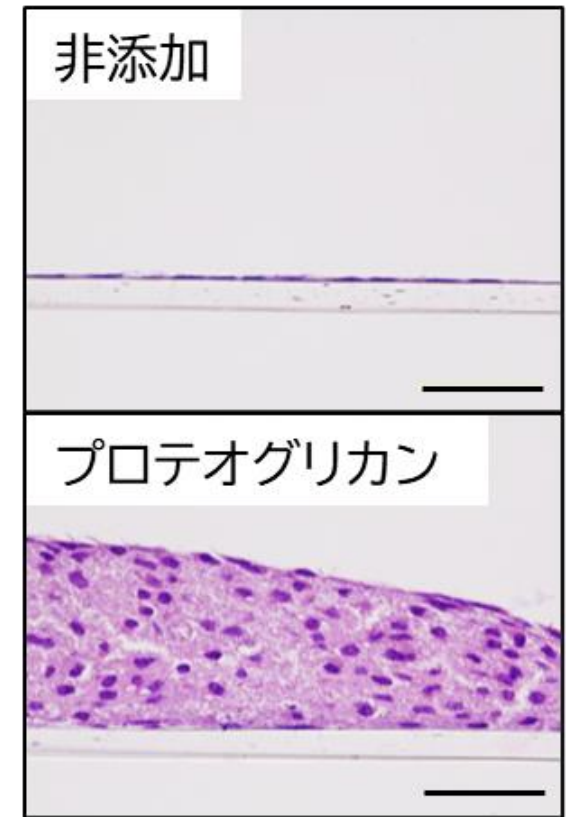
プロテオグリカンで見られた軟骨分化誘導効果が、糖鎖のみでは見られなかった。

染色画像定量解析



Ct: Control, n = 3, $\pm\text{SD}$,
VS Ct, * p < 0.05, ** p < 0.01,
*** p < 0.001, Dunnett's test

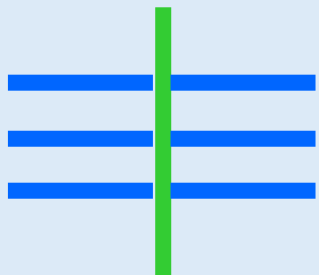
軟骨組織切片(HE染色)



プロテオグリカン 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$,
Scale bar = 100 μm

協業パートナーの探索

プロテオグリカン



特徴

糖鎖単独の使用では得られなかった機能を
生体内で存在する分子形態として使用可能

細胞外マトリックスとして、**構造躯体と
機能性を併せ持つ**生体高分子

長年、**製品化困難**とされてきた生体成分を
複雑な構造を完全に保持した状態で、
新規バイオマテリアルとして製品化に成功

ターゲット市場

- ◆ 再生医療等材料
- ◆ バイオマテリアル
(医療機器)

- ◆ ソフトマテリアル材料
(圧縮強度材料)

- ◆ 培地添加剤
(血清代替)

- ◆ 生体模倣システム用
足場材

協業メリット

失われた細胞外環境の再生
細胞と細胞外環境の同時提供

バイオミメティクスとして活用

生体内の細胞増殖機構を再現

生体をより“リアル”に再現

本日ご紹介した以外にも豊富なデータがございます。ご興味を持って頂けましたら、ぜひお声がけください。