

# OptiDIFFプラットフォーム

国際特許を取得している分化誘導技術・OptiDIFFプラットフォーム™は英ケンブリッジ大学で長年にわたりとして開発された肝細胞由来の分化誘導技術でありDefiniGENがライセンスの提供を受けており、高性能なヒトi-PS細胞由来細胞(主に内胚葉由来細胞系)の安定的供給を実現しています。

分化誘導に用いられる培地等の成分が全て化学的に特定されており、動物由来の材料は使用されていません。

## 細胞の安定供給

i-PS細胞から発現させた細胞を用いることにより、酵素活性等がプライマリーと異なることなどの課題が克服でき、酵素活性等が非常に安定した細胞を研究開発の現場に提供することが可能となります。

## ロット差がなく量産化に適した細胞

化学的に定義された材料のみを用いて、iPS細胞から分化誘導を行うためロット間差がない製品を量産する事ができます。

## 疾患モデル

特定の疾患を持つ検体(患者)から得た細胞を用い、OptiDIFFプラットフォームにより得られた細胞はその疾患の情報を継承します。(\*カスタム品については、受託製造も可能)

## 倫理性

OptiDIFFプラットフォームに用いられるiPS細胞は、体内のあらゆる組織を起源とすることが可能であるため、例えば皮膚細胞や血液細胞を用いることが可能です。

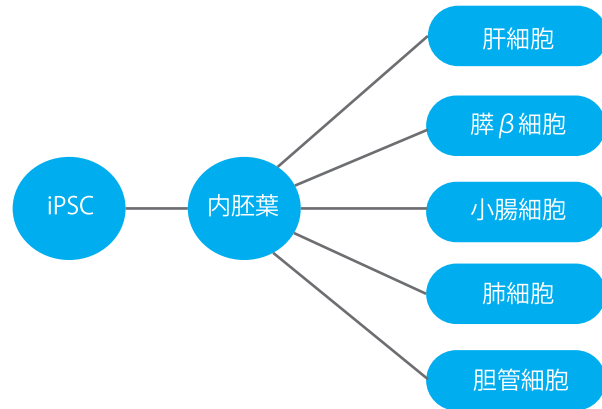
この事は患者の承諾を得た後に臓器細胞を手術等により採取し、その細胞を用いる方法やES細胞を用いる場合と比較して倫理面の問題が大きく軽減されます。

## Xenoフリー & Chemically defined

OptiDIFFプラットフォーム™は動物由来の材料を用いる事無くDefシリーズ細胞に最適な条件下で高効率で安定的な分化誘導を実現する培地を使用します。

### <多様な疾患モデル開発事例>

Genetic cholestasis  
(PFIC and Alagille syndrome)  
Wilson's disease  
Hereditary hemochromatosis  
Tyrosinemia type 1  
Alpha-1 antitrypsin deficiency  
Argininosuccinic aciduria (ASL)  
Glycogen storage disease (GSD)  
Crigler-Najjar syndrome  
Primary hyperoxaluria type 1  
Maple syrup urine disease (MSUD)  
GSD type Ia (in metabolic control)  
Familial hypercholesterolemia  
Organic acidurias (except MSUD)  
Cystic fibrosis  
Gaucher disease  
etc.



© DefiniGEN Ltd. 本カタログ中に掲載されている図表の無断転用を禁止致します。2017年8月作成

日本国内代理店



キシダ化学株式会社 [www.kishida.co.jp](http://www.kishida.co.jp)

本社 〒540-0029 大阪市中央区本町橋3-1  
TEL (06)6946-8061 (代) FAX (06)6946-1607

東京支店 〒135-0007 東京都江東区新大橋2-11-8  
TEL (03)5625-5591 (代) FAX (03)5625-5592

つくば事業所 〒300-0326 茨城県稲敷郡阿見町大字星の里13-2  
TEL (029)833-6011 (代) FAX (029)833-6012

DefiniGEN

DefiniGEN Ltd. [www.definigen.com](http://www.definigen.com)

Babraham Research Campus  
Cambridge CB22 3AT  
United Kingdom

Email: [info@definigen.com](mailto:info@definigen.com)

Tel: +44 1223 497 106

# DefiniGEN

## OptiDIFF分化誘導ヒト細胞を用いた 5つのアプリケーション

創薬スクリーニング ・ 希少疾患モデル ・ マイクロ膵島モデル ・ 3次元化検証ツール ・ 腸管吸収モデル

# iPS由来細胞を用いた創薬スクリーニングモデル

# 再生医療を見通したアプリケーション検証

## 創薬スクリーニング

疾患の有無が明確に判断できる細胞ツールを用いた化合物ライブラリーの再検証

- 従来型の細胞ツールでは、細胞間のバッチ間差や、疾患細胞と健康細胞のフェノタイプが完全に一致していないなどの理由から、薬効が見落とされた化合物が多数存在すると考えられます。
- ゲノム編集\*を採用した疾患モデルにおいては、疾患の有無のみが異なる細胞をペアで提供することが出来るため、より正確なスクリーニングを行うことが可能になりました。  
(\*CRISPR/CAS法を採用)
- 化合物ライブラリーの再検証
- 既存薬の別疾患への展開
- ドラッグリポジショニング

## 希少疾患モデル

高額な動物モデルに代わるヒト細胞希少疾患モデルのカスタムメイド

- 希少疾患に対する創薬開発は、疾患細胞が容易に入手できない点と動物モデルを用いた際のコストおよび倫理性が導入の障害になっています。
- DefiniGENは世界各国の疾患細胞バンクへアクセスし、患者由来の細胞を入手後、iPS細胞への初期化を行った後、目的の細胞への分化誘導を行います。
- 細胞は凍結バイアルにてクライアントに納入されます。
- アンメットメディカルニーズへの対応
- 同系非疾患をコントロールとして供給可能
- ドラッグリポジショニング
- 低コストによる分化誘導経路特定までの前試験も可能

## 疾患モデル検証における一般的フロー

### 細胞機能評価

iPS由来細胞を、初代細胞もしくは既存の細胞ツールと評価比較

【対象】健康モデルiPS由来細胞

### 疾患機能評価

既存の疾患モデル細胞を利用し、フェノタイプ解析等を実施

【対象】疾患モデルiPS由来細胞

### 小規模スクリーニング

代表的な化合物を採用し、小規模のスクリーニング試験を実施

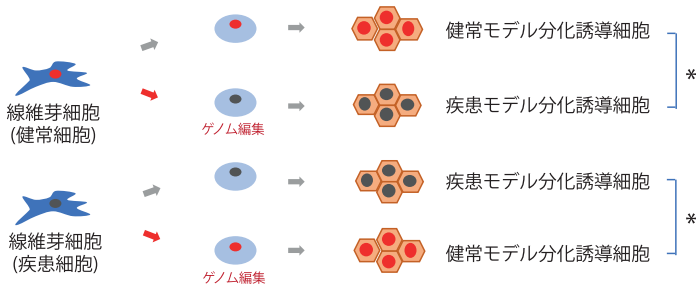
【対象】カスタム疾患モデルiPS由来細胞

### 大規模スクリーニング

化合物ライブラリーを用いたハイスループットスクリーニングを実施

【対象】カスタム疾患モデルiPS由来細胞

iPS初期化 分化誘導細胞



(\* 同系-isogenic ペアとしての提供が可能)

DefiniGENにおけるゲノム編集を併用した疾患モデル作製スキーム。疾患線維芽細胞は、各国の疾患細胞バンクから供給され、希少疾患にも同じスキームが採用できます

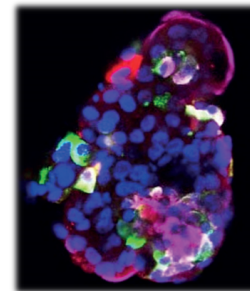
“iPS由来による疾患モデルには、破壊的な潜在性が存在する”

“動物由来の代替ツールとして、倫理面を解決できる”

## マイクロ膵島モデル

膵β細胞から、インスリン産生能豊富なマイクロ膵島が容易に作製できます

- DefiniGENが作製するiPS由来膵β細胞(Def-PANC)は、従来までの定説を覆し、グルコース濃度に応じインスリン産生量が増減する、いわゆるGSIS特性を有しています。
- この細胞は、低接着型やスフェロイド作製を補助する市販プレート上で簡便に凝集塊が作成でき、得られた「マイクロ膵島」からは更に豊富なインスリンが産生されます。
- 自動化培養プロトコール
- 再生医療初期検討
- 糖尿病治療薬の開発(疾患モデル併用)

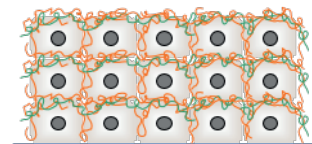


Def-PANCは、市販の3次元化プレートで容易に「マイクロ膵島」を形成します

## 3次元化検証用ツール

高機能な細胞を用い信頼性の高い3次元細胞プラットフォームを設計

- 平面培養にて分化誘導された細胞を、適切なステージで3次元プラットフォームに移行させることにより、様々な機能が向上することが明らかになっています。
- 肝細胞ではCYP等の代謝活性が、膵β細胞ではインスリンの産生量が増加します。
- DefiniGENの分化誘導プラットフォームであるOptiDIFFは、(癌細胞由来の)細胞株と比較し、多くの指標において初代細胞に近いことが評価されています。
- この細胞をベースとした3次元プラットフォームを検証することは、より生体に近い機能を設計する必要条件になります。
- 肝毒性安全性評価プラットフォームの開発
- 多層化3次元系の開発
- 肝炎アッセイモデルの作製

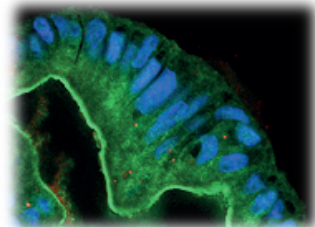


基本機能を有するDefiniGEN細胞を用いた3次元プラットフォーム検証モデル一例

## 腸管吸収モデル

癌細胞株に代わる代謝及びトランスポーター活性を有する継代可能な腸管オルガノイド

- Caco-2細胞株を用いた従来型の腸管吸収モデルは、前処理期間が長い点や、代謝活性等が十分に発現しないなどの点が指摘されてきました。
- DefiniGENが世界に先駆け開発したiPS細胞由来腸管オルガノイドは、豊富な代謝活性に加え、十分な主要トランスポーターが発現されています。
- この腸管オルガノイドは、ユーザーでの継代が可能であり、培養プラットフォームの選択により、更にこれらの活性を向上させることが可能です。
- 薬剤吸収メカニズムの解明
- 安全性評価系の再構築
- Transwellによる試験系の再検証



極性を有する腸管オルガノイド

主要ライセンス特許  
Definigenでは、iPS細胞製造に関する基本特許をiPSアカデミアジャパンとライセンス契約していることに加え、OptiDIFFプラットフォームとなる最適化技術について、ケンブリッジ大学等と共同で複数の特許を取得しています。