

再生医療が拓く未来の実現に向けて

武田 志津
Takeda Shizu

再生医療は、従来の医療では治療が困難な疾患の克服を可能とする革新的医療であり、さらに新産業としても高い成長が見込まれている。再生医療は現在萌芽期にあり、治療に有効な細胞の研究開発、安全性の担保、細胞製造コストの低減、細胞ロジスティクス、再生医療病院の増設など多くの課題がある。これらの課題が解決・整備され、高品質な細胞が合理的コストで十分に病院に供給されて、

再生医療が普及することが望まれる。

日立はオープンイノベーションにより最先端の基礎・応用研究の成果を実用化し普及させるために研究開発を推進するとともに、関連事業で培った技術とノウハウを結集して新たな細胞バリューチェーンを構築する。これにより、すべての患者が再生医療を享受可能な健康長寿社会の実現に貢献する。

1. はじめに

疾患の治療のために、生命の最小単位である細胞を体内へ移植する再生医療が実用化の時代を迎えている。健全な生体機能の一部を体内に取り入れる治療となるため、従来の医療では治療が困難な疾患の根治を可能とする革新的医療として、社会の期待も大きい。

再生医療用の細胞の製造においては、特定の個人から採取される細胞ソースを起点として、最終的に患者に移植されるまでに、細胞の調製、増幅、加工、検査、輸送などの多くの工程を経る。従来の低分子医薬品やバイオ医薬品の製造・供給とは大きく異なる新たな細胞バリューチェーンの構築が、再生医療の実用化と普及には必須である。治療に有効で安全な細胞が、十分かつタイムリーに病院に供給され、多くの患者の健康を回復させるよう、再生医療の普及が待ち望まれる。

本稿では、再生医療の普及に向けた日立グループの取り組みについて紹介する。

2. 再生医療への期待と課題

再生医療は、加工細胞を利用して不治の病の克服や組織再建など、従来では成し得なかった新たな治療への道を拓く(ひらく)。疾患の根治により、長期にわたる通院や投薬が不要となり、医療費や社会保障費の低減にもつながる。

再生医療においては、iPS (induced Pluripotent Stem) 細胞やES (Embryonic Stem) 細胞の臨床実用化が進むと想定される2020年以降に市場が急成長すると見込まれ、2030年には周辺産業も含めて17兆円の世界市場規模と予測されている¹⁾。

現在萌芽期にある再生医療の最も重要な課題の一つとして、治療に有効な細胞の研究開発がある。基礎研究に基づいて高精度かつ効率的に目的の細胞へ分化させる培養技術がアカデミアを中心として精力的に研究されている。また、有効性と同等に重要な第二の課題は安全性の担保である。再生医療においては、臨床データの蓄積が現状は比較的少ないため、安全性の評価には有効性の評価と同等あるいはそれ以上に、多くの時間と費用をかけて研究がなされている。さらに、再生医療の実用化と普及にとって重要な第三の課題は細胞製造コストの大幅な低減であり、これは、特に産業界が中心となって取り組む課題となっている。現状の高額な細胞製造コストは、再生医療の普及に対する大きな障壁の一つとなっている。

我が国では2014年に薬事法改正と再生医療等安全性確保法の施行が行われ、細胞製品の早期承認制度や細胞培養加工の企業への委託が可能になるなど、産業化に向けた環境が整備されてきた。再生医療関連企業には、産官学連携の下で、安全で有効な細胞を合理的なコストで提供可能と

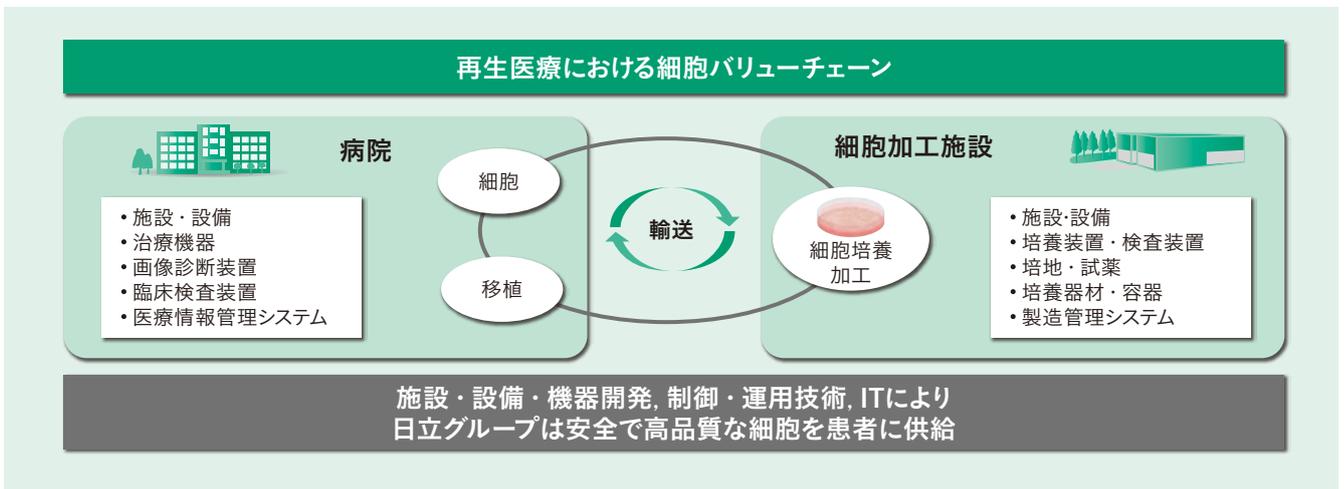


図1 | 再生医療における細胞バリューチェーン

日立グループは研究開発や事業で培った技術とノウハウにより、再生医療を包括的に支援する。

する製品やサービスの開発が求められている。

3. 日立のビジョン

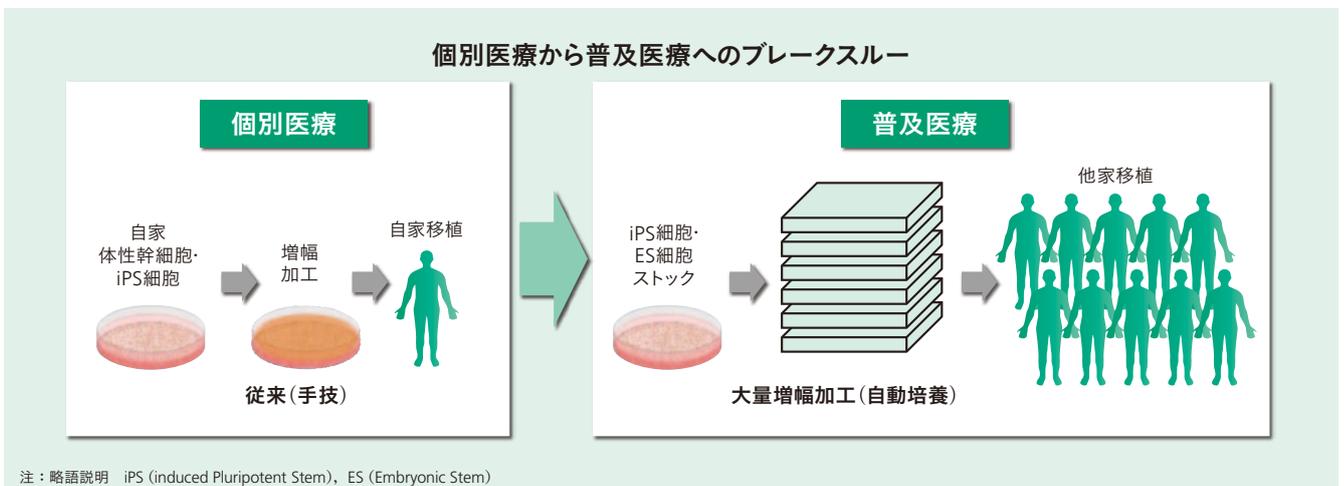
再生医療が拓く未来医療を先導するために、現在、日立グループは多くの取り組みを推進している。初めに述べたように、細胞バリューチェーンにおいては、さまざまな工程があり、それぞれに多くの製品やサービスが必要である。

日立グループは、主に医薬品製造や半導体製造、診断・医療分野の事業で培った施設・設備・機器開発力、制御・運用技術、プロセス管理技術、ITを有し、これらを融合することで、細胞バリューチェーンを構築し、再生医療を包括的に支援することができる^{2), 3)} (図1参照)。

既存事業としては、細胞加工施設の設計と施工、安全キャビネットなどの設備、細菌検査装置、プロセス管理システムなどがあり、細胞製造に関わる幅広い技術を基にした事業を中心に展開している。さらに、生化学・免疫臨床検査技術は、患者の移植手術前後の血液検査のみならず、

細胞培養上清のモニタリング検査へも拡張可能である。また、移植手術前後のMRI (Magnetic Resonance Imaging) や超音波などの画像診断装置事業も展開している。さらに、新たな取り組みとして、日立化成株式会社は再生医療用細胞の受託製造事業を2018年をめどに開始する予定である。

研究開発としては、日立製作所の基礎研究センタにおいて、無菌性に優れた閉鎖系細胞自動培養技術を開発している^{4)~7)}。自動培養技術は、現行の手技での培養における生産性、品質安定性、人件費、細胞加工施設運営維持費などの課題の解決のために鍵となる技術であり、再生医療産業の成長に向けて極めて重要である。現在は、体性幹細胞利用や自家移植による個別医療が主流であるが、今後、日本が世界に先駆けて推進するiPS細胞を利用した他家移植再生医療に向けては、細胞の量産化が必須となる(図2参照)。自家移植再生医療では、1ロットで患者一人分の細胞製造となるため、一治療当たりの細胞製造単価が高額



注：略語説明 iPS (induced Pluripotent Stem), ES (Embryonic Stem)

図2 | 個別医療から普及医療へのブレークスルーに向けて

大量自動培養により合理的なコストで細胞を製造可能となり、個別医療から普及医療へ発展する。

となる。特に、iPS細胞再生医療では、細胞ソースとなるiPS細胞の作製と培養加工後の出荷前品質検査に多大なコストがかかり、普及医療となるには高い障壁がある。

現在京都大学により、他家移植再生医療に向けてiPS細胞のストック化が進められている。他家移植再生医療では、1ロットで多数の患者の治療に対応する細胞が大量製造されるため、スケールメリットによって製造単価の大幅な縮小が期待される。特に作製費と品質検査費に多大なコストのかかるiPS細胞応用においては、その効果が高いものとなる。また、大量製造においては品質管理面におけるメリットも大きい。他家であるため、患者への免疫抑制剤の投与が必要となるが、iPS細胞由来の治療用細胞を合理的なコストで患者に提供可能とする切り口として他家移植への期待は高い。再生医療の普及に向けて、iPS細胞の他家移植への早期応用が望まれる。

4. オープンイノベーションによる研究開発

最先端の細胞培養技術を有するアカデミアとのオープンイノベーションと国家プロジェクトとの連携により、日立は再生医療の普及を実現するため、細胞量産化技術を開発している。特に、GCTP (Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice: 細胞・組織の取り扱い&製造管理基準) に対応可能な、無菌環境を維持した閉鎖空間における自動培養を特長としている。外部からの微生物などのコンタミネーションを回避する閉鎖系培養空間は、培養容器内部ならびに接続している流路チューブとボトル内に限定した最小空間としている。培養空間・流路回路を形成する連結した培養容器・チューブ・ボトルは着脱式モジュールとしており、自動培養開始前にガンマ線照

射によって内部を無菌状態にする。モジュールは単回使用するため、患者間またはロット間の交差汚染を回避する安全性の高い仕様となっている^{5)~7)}。独自の送液制御機構により、複数の容器による並列培養が可能である。

日立の自動培養装置は、上皮細胞やiPS細胞など接着性の細胞に広く適用可能である。大きく分けて、比較的小型の培養容器を装備し、細胞シートなどへの加工が容易である小スケールタイプの培養装置と、細胞増幅を目的として大量スケールの培養に適した培養装置の2つのタイプがある。少量から大量までマルチスケールに対応可能であり、現在と将来のニーズともに応える(図3参照)。これまで、東京女子医科大学との共同研究により、角膜再生や食道がん除去手術後の再生に向けて、ウサギ角膜上皮やヒト口腔粘膜上皮細胞シートの自動培養試験を実施し、手技培養と同等の品質の細胞シートが自動培養可能であることを検証している^{4)~10)}。

日立は現在大日本住友製薬株式会社と京都大学との連携により、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED: Japan Agency for Medical Research and Development)「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」に参画し、iPS細胞の量産化に向けて大量自動培養装置の導入に伴う加工プロセス改良時の妥当性評価基盤技術を開発している。

主要な評価項目の一つとして、DNA (Deoxyribonucleic Acid) マイクロアレイによる未分化iPS細胞の網羅的遺伝子発現を解析したところ、閉鎖系大面積(500 cm²)培養と従来の手技開放系6-well (10 cm²)培養で、遺伝子発現に関して高い相関性があることが分かった[図4(a)参照]。さらに、未分化マーカーであるSSEA-4とTRA-1抗体によるフローサイトメトリーにより、閉鎖系大面積培養におい



図3 | 日立の細胞自動培養装置

無菌性に優れた閉鎖系自動培養技術で少量から大量までマルチスケールに対応し、現在と将来のニーズに応える。

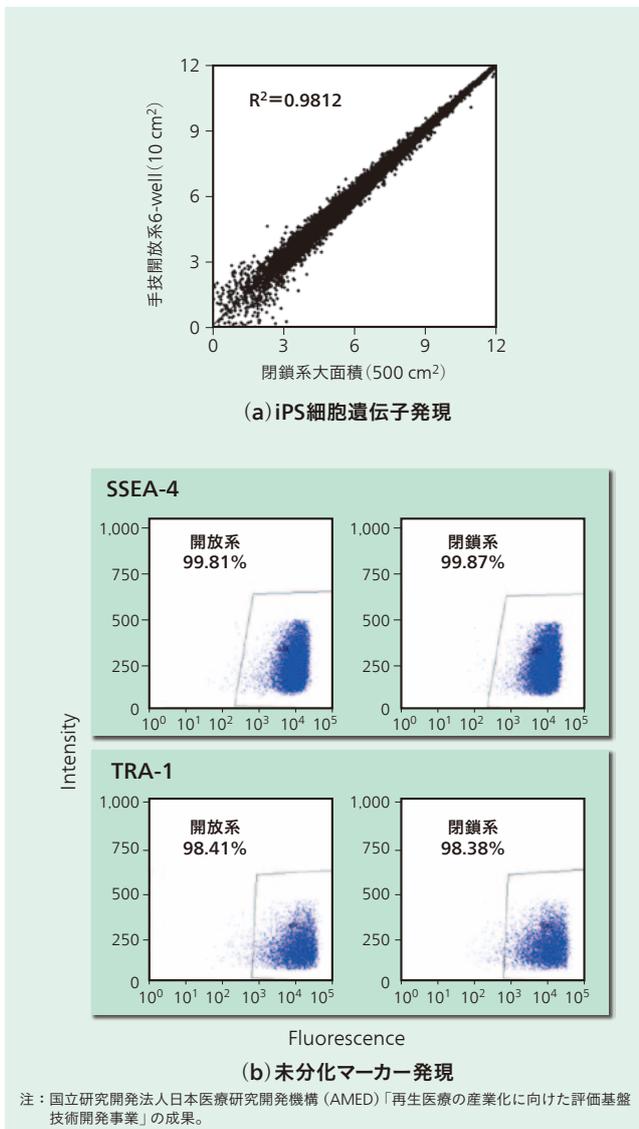


図4 | 大量自動培養装置の導入に伴うプロセス改良時の妥当性評価
 (a) にDNA (Deoxyribonucleic Acid) マイクロアレイによるiPS細胞遺伝子発現量の散布図を、(b) にフローサイトメトリーによるiPS細胞未分化マーカー陽性率の解析結果をそれぞれ示す。

でも手技での培養と同等に高いマーカー陽性率を示し、iPS細胞の未分化維持ができていていると考えられる [図4 (b) 参照]。

5. おわりに

従来の医療では治療困難な疾患を克服するために、再生医療の実用化と普及を多くの患者が待ち望んでいることと思う。日立グループは施設・製造設備・各種装置類の事業のみならず、細胞輸送技術、運用技術、情報管理技術を融合して、高品質な細胞を十分に提供可能な細胞バリューチェーンを構築し、誰もが再生医療を享受できる未来社会を実現したい。

謝辞

本稿で紹介した研究開発の一部は、文部科学省先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム「再生医療本格化のための最先端技術融合拠点」ならびに内閣府最先端研究開発支援プログラム (FIRST) 「再生医療産業化に向けたシステムインテグレーション」、日本医療研究開発機構 (AMED) 「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」の成果である。本研究開発にあたり、ご指導・ご支援いただいた東京女子医科大学、大阪大学、京都大学、大日本住友製薬、日立製作所の関係者に感謝申し上げます。

参考文献など

- 1) 経済産業省：再生医療の実用化・産業化に関する報告書，再生医療の実用化・産業化に関する研究会（2013），<http://www.meti.go.jp/press/2012/02/20130222004/20130222004-2.pdf>
- 2) 鈴木，外：次世代バイオ医薬・再生医療を支えるプラントソリューション，日立評論，97，9，527～530（2015.9）
- 3) 福島，外：再生医療ソリューション，日立評論，96，12，772～777（2014.12）
- 4) T. Kobayashi et al.: Corneal regeneration by transplantation of corneal epithelial cell sheets fabricated with automated cell culture system in rabbit model, *Biomaterials*, 34, 36, 9010-9017（2013）
- 5) 武田，外：細胞プロセスを活用した再生医療への取り組み，日立評論，93，3，320～323（2011.3）
- 6) 中島，外：再生医療に向けた細胞シートの自動培養装置と輸送技術，日立評論，95，6-7，479～485（2013.6）
- 7) 周，外：オープンイノベーションで牽引する再生医療の普及，日立評論，97，9，539～542（2015.9）
- 8) R. Nakajima et al.: A novel closed cell culture device for fabrication of corneal epithelial cell sheets, *J Tissue Eng Regen Med*, 9（11），1259-1267（2015.11）
- 9) R. Nakajima et al.: Fabrication of transplantable corneal epithelial and oral mucosal epithelial cell sheets using a novel temperature-responsive closed culture device, *J Tissue Eng Regen Med*, 9（5），637-640（2015.5）
- 10) 野崎，外：再生医療向け自動培養装置の開発，細胞，47，8，34-37（2015）

執筆者紹介



武田 志津

日立製作所 研究開発グループ 基礎研究センタ 所属
 現在、再生医療の研究開発に従事
 博士（薬学）
 日本再生医療学会会員，日本分子生物学会会員，
 国際組織工学・再生医療学会会員