

細胞プロセッシングを活用した 再生医療への取り組み

Hitachi Group's Approach to Regenerative Medicine with Cell Processing

武田 志津 高橋 稔 齊藤 和夫
Takeda Shizu Takahashi Minoru Saitoh Kazuo

機能不全または欠損を起こした細胞・組織・臓器の根本的回復を実現する革新的な医療として、再生医療が注目されている。再生医療の産業化に向けては、均質な細胞・組織加工品の低コスト生産や安定的供給を可能とする自動生産システムの開発、および細胞処理施設や輸送システムなどのインフラ構築が急務となっている。日立グループは、これまで幅広い領域にわたって各企業の特長を生かし、医療・バイオ関連の技術開発と事業を展開してきた。再生医療分野においては、自動培養システムと細胞処理施設に関連する技術開発を中心に組み込んでおり、今後も、再生医療の普及に向けたインフラ構築に貢献していく。

1. はじめに

再生医療は、体外で培養したヒト由来細胞などを使用して、機能不全または損傷を起こした各種組織を再生し、患者の機能回復を図る先端医療である。対象は、皮膚、軟骨、角膜、心臓疾患など多岐にわたり、多くの患者がその実用化を待つとともに、再生医療が新たな医療産業に成長することが期待されている。再生医療では、患者自身または提供者由来の体細胞を体外で培養し、加工などの細胞プロセッシング工程を経て、医療に利用される。また、2006年に京都大学の山中伸弥教授らによって人工多能性幹細胞（iPS細胞：Induced Pluripotent Stem Cells）が開発され、再生医療へ応用する期待が一気に高まった¹⁾。医療用の細胞プロセッシングのためには、臨床目的に適合するきわめて清浄性の高いバイオクリーンルーム設備と高度な培養・加工技術が必要である。また、再生医療の産業化に向けて、細胞プロセッシングの自動化と各工程における情報管理システムの構築が重要になる。

ここでは、高品質な再生医療用細胞の安定的供給を実現する再生医療のインフラ構築における日立グループの取り組みについて述べる。

2. 日立グループの取り組み

日立グループは、各企業の特長を生かし、これまで、先進医療、各種診断・分析システム、ライフサイエンス、医療情報システムなどの幅広い領域にわたって医療・バイオ関連の事業を展開してきた²⁾。特に、再生医療分野においては、自動培養システムと細胞処理施設に関連する技術開発、および事業を中心に組みこんでいる。

再生医療における細胞プロセッシング工程の流れと日立グループの関連技術を図1に示す。患者または提供者から採取された細胞は、病院からCPC（Cell Processing Center：細胞プロセッシングセンター）へ輸送され、加工した後に治療対象患者の待つ病院へ輸送されて移植される。日立グループは、このすべての工程において、関連事業の展開と技術の研究開発に取り組んでいる。病院やCPC施設の設計・設備・空調、細胞培養・加工における自動培養装置、モニタリング・検査などに必要なバイオ計測・検査機器、全工程における情報管理システム、施設間の細胞の輸送など、必要な基盤技術をカバーしている。

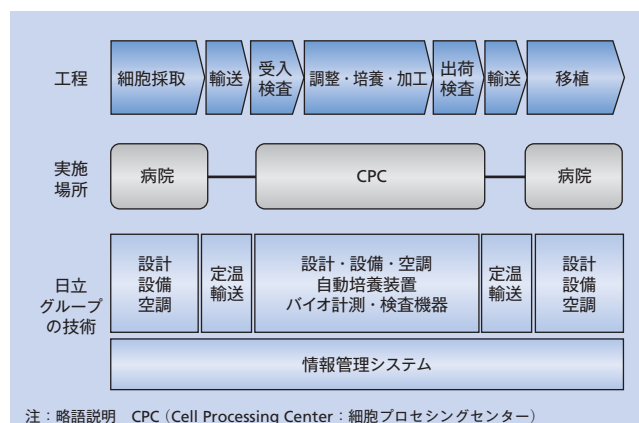


図1 再生医療分野における日立グループの技術

日立グループは、再生医療における細胞処理の全工程において、関連事業の展開と技術の研究開発に取り組んでいる。

2.1 自動培養装置

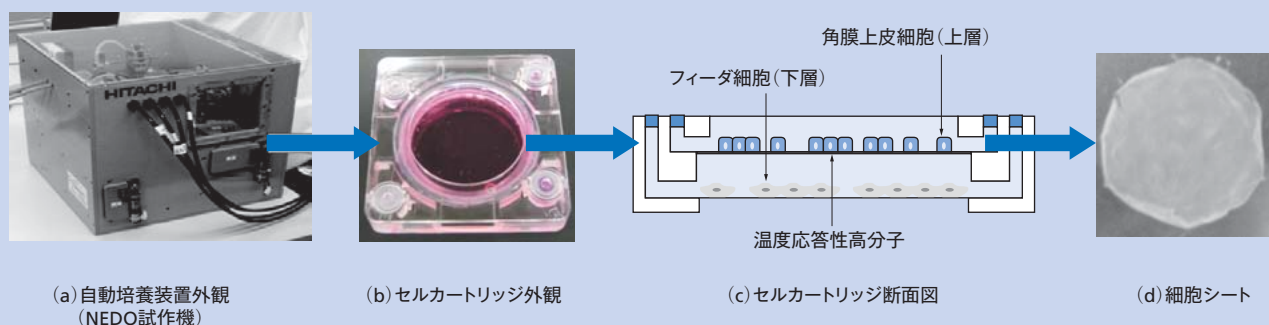
再生医療において、体外で培養・加工製造された細胞・組織は患者体内へ移植されるため、その品質と安全性が担保されなければならない。厚生労働省は、細胞治療・再生医療に用いられる細胞組織利用医薬品・医療機器（細胞・組織利用医薬品など）の安全性および品質の確保のために必要な基本的要件を明らかにするための指針を発表している。現状では、再生組織製造はこれら指針に沿った管理の下、専門技術者の手作業によって行われている。今後、再生医療の普及とともに労務費増大と専門技術者不足による供給量の限界が懸念されており、再生医療の産業化を支援するため、細胞培養・組織製造の自動化が重要となる。このような再生医療実用化の動向を受けて、日立グループは再生医療用の組織自動培養装置の開発を進めている³⁾。

日立グループの自動培養系では、高い治療効果が実証されている、東京女子医科大学の温度応答性高分子膜を利用する細胞シート培養技術を応用した再生医療用の細胞シートを製造対象としている⁴⁾。同技術を応用し、株式会社セルシードは、フランスにおいて口腔（く）粘膜シートによる角膜再生治療のための治験を実施しており、2011年度には欧州医薬品庁の製造承認を申請する見込みである。

細胞シートは、角膜のみならず、食道や肺手術の術部再生パッチとしての治癒効果、また、心臓疾患に対しての治療実績が得られている。さらに、歯周、肝臓疾患への適用をめざした基礎研究が東京女子医科大学を中心に実施されている。

日立グループの自動培養装置〔図2 (a) 参照〕は、独自のロボット技術により、密閉空間を持つセルカートリッジという培養容器〔図2 (b) 参照〕を用いて、細胞播（は）種や培地交換などの作業を自動化している。また、37℃定温、二酸化炭素濃度5%、湿度95%以上を保持するインキュベーション機構を有する。さらに、患者間交叉（さ）汚染回避のため、1回の運転につき1患者分の培養を行う仕様となっている。装置サイズは、約500 mm角と小型であり、現行のCPC内培養室への設置が容易である。

自動培養装置用の培養容器であるセルカートリッジは、下層にフィード細胞を、上層に角膜上皮細胞をそれぞれ培養する2層構造を有している〔図2 (c) 参照〕。角膜上皮細胞の培養表面である中間膜には物質透過膜を用い、温度応答性ポリマー処理を施している。この培養表面では、培養温度37℃において細胞は接着性を示し、32℃以下では非接着性を示すため、温度変化だけで培養組織を細胞シート



染色用 色素・抗体	ヘマトキシリン・ エオジン	サイトケラチン ファミリー	サイトケラチン 3/2P	P63	クローデイン
染色対象	組織一般	上皮系 マーカー	角膜特異的 マーカー	角膜上皮 幹細胞マーカー	バリア機能 マーカー
セルカートリッジ (装置用)					
インサート (手技用)					

(e) セルカートリッジを用いたウサギ角膜上皮細胞シートの組織評価

注：スケールバーは50 μm。緑は各マーカーの染色、青は細胞核の染色

注：略語説明 NEDO（独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構）

図2 | 日立グループの自動培養装置と角膜上皮細胞シートの評価

日立グループの自動培養装置を用いて培養した角膜上皮細胞シートは、細胞の重層化、角膜上皮マーカー、バリア機能マーカーの発現が確認され、手技培養容器で培養した組織と同品質であることが実証された。

として非侵襲的に回収可能である〔図2(d)参照〕。セルカートリッジは、手作業の培養で使用する蓋開閉式の培養皿と異なり、完全閉鎖の培養空間を実現しており、培養の全期間において密閉性が保持されている。このため、手作業による培養と比較して、培養容器外環境からの菌や粒子による汚染のリスクがないことが特長である。

このような特長を有するセルカートリッジによって培養したウサギ角膜上皮細胞シートは、インサート培養容器を用いて手作業で培養したものと同等の品質を有していることを組織学的解析によって実証した〔図2(e)参照〕。すなわち、細胞シートの切片像を観察した結果、角膜上皮に特徴的な3~4層の細胞の積層化が見られたことに加え、上皮系の分化、角膜上皮特異的な分化、幹細胞、バリア機能を示す各種マーカーの発現が、セルカートリッジで培養した細胞シートにも認められた。

また、自動培養したウサギ角膜上皮細胞シートを埼玉県から大阪府まで輸送し、ウサギ病態モデルである白濁角膜に移植する実験を行ったところ、ウサギ角膜の透明性とバリア機能が回復する結果を得ている⁵⁾。

以上により、日立グループの自動培養装置は、移植に有効な細胞シートを製造可能であることを実証した。今後は、さらにヒト細胞の自動培養による検討を進める予定である。

2.2 CPC(細胞プロセッシングセンター)

再生医療においては、ヒト細胞の調製・培養・加工施設であるCPCが必要となる。CPCは、品質と安全性を満た

す医療用細胞試料を提供するため、薬局等構造設備規則および医薬品などの製造管理および品質管理基準であるGMP (Good Manufacturing Practice) に準拠して、計画・設計・建設・運用・管理することが求められる。

株式会社日立プラントテクノロジーは、医療施設などの無菌病室や医薬品製造施設の無菌操作技術のノウハウを生かし、2003年12月から、トータルクリーンテクノロジー、バイオセーフティ技術、製薬工場空調技術などを融合して、CPCを主体としたバイオ関連施設事業を展開している⁶⁾。

図3に示すように、細胞処理作業では、細胞の採取から始まり、CPC内で行う受け入れ検査、細胞の播種、培地交換、継代培養などの慎重な操作を求められる作業が数多くある。従来、これらの作業は、医師および作業者の経験や技術に頼る手作業である。また、人員の配置、細胞調製記録、原材料などのデータ管理、工程管理が必須となる。

日立グループのCPCの特長は、統合型管理支援システムや原材料管理支援システムなどのソフトウェア面が充実しており、充実した管理とセキュリティ体制下での細胞処理が可能となる点である。日立グループは、細胞処理情報システムとして「セルメディカルマネージャー」を提供している⁷⁾。このシステムは、バーコードおよびRFID (Radio-frequency Identification) による検体管理が可能であり、取り違え防止やトレーサビリティ機能を有する。セルメディカルマネージャーは、図3の(2)~(4)で示すCPC内における細胞の受け入れから出荷承認までの製造と品質の管理が可能である。

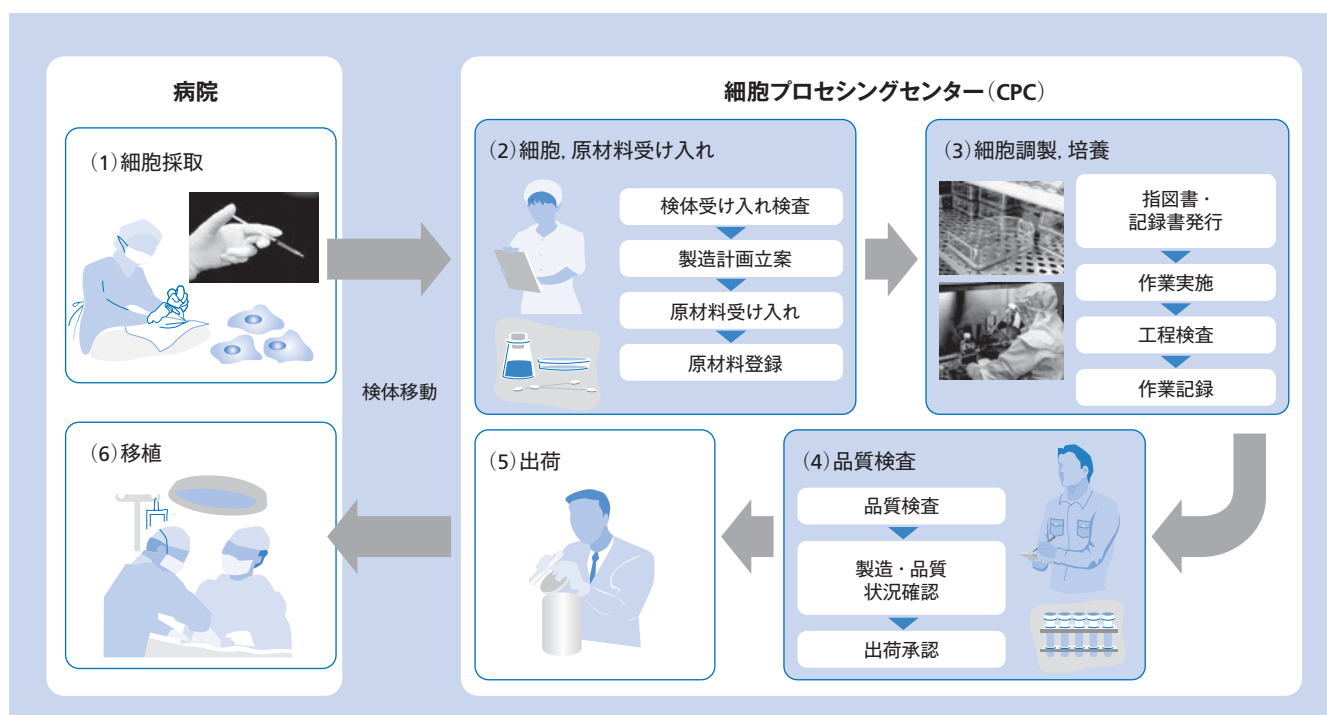


図3 | 細胞処理の流れと製造・品質管理

再生医療向け細胞処理情報システム「セルメディカルマネージャー」は、CPC内における細胞の受け入れから出荷承認までの製造と品質の管理が可能である。

3. おわりに

ここでは、高品質な再生医療用細胞の安定的供給を実現する再生医療のインフラ構築における日立グループの取り組みについて述べた。

近年の幹細胞研究の飛躍的な進歩により、再生医療の実現が間近であると期待が高まっている。2011年度から、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の3省が一体となり、「再生医療の実現化ハイウェイ構想」によってプロジェクトが推進される予定で、再生医療の実現がいっそう加速されると思われる。今後も、日立グループの先進的な技術を応用しながら、この分野が発展し、多くの患者の治療に貢献していきたいと考えている。

なお、ここで紹介した自動培養装置は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）基盤技術研究促進事業「組織再生移植に向けたナノバイオインターフェイス技術の開発」により試作したものである。

参考文献

- 1) T. Takahashi, et al. : Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors, Cell. 2006 Aug 25, 126 (4) : 663-76.
- 2) 二宮, 外 : 日立グループの医療事業への取り組み, 日立評論, 88, 9, 687~693 (2006.9)
- 3) T. Kobayashi, et al. : Development of Automatic Culturing Systems for Auto-grafting and Allo-grafting Using Cell-cartridges, Tissue Eng. Regen. Med., 2009, 6 (12) : S124.
- 4) Y. Kumashiro, et al. : Cell attachment-detachment control on temperature-responsive thin surfaces for novel tissue engineering, Ann Biomed Eng., 2010, 38 (6) : 1977-1988.
- 5) 坂入, 外 : ライフ空間の人間指向, 日立評論, 91, 4, 386~389 (2009.4)
- 6) 高橋, 外 : セルプロセッシング施設およびバイオセーフティ施設への取り組み, 日立評論, 89, 5, 430~435 (2007.5)
- 7) 岩山, 外 : RFIDを利用した再生医療向けCPC管理支援システム, 第7回日本再生医療学会総会抄録集, p.294 (2008)

執筆者紹介



武田 志津

2001年日立製作所入社, 基礎研究所 健康・計測システムラボ所属
現在, 再生医療の細胞プロセッシング技術の研究開発に従事
薬学博士
日本分子生物学会会員, 日本薬学会会員



高橋 稔

1971年日立プラント建設株式会社(現 株式会社日立プラントテクノロジー)入社, 空調システム事業本部 技術本部 バイオメディカルエンジニアリング部 所属
現在, バイオ研究施設, 製造施設の計画, 技術開発に従事
工学博士
日本バイオセーフティ学会会員



齊藤 和夫

1989年日立製作所入社, 基礎研究所 健康・計測システムラボ所属
現在, 再生医療の研究開発に従事
理学博士
日本物理学会会員, 応用物理学会会員, 電子情報通信学会会員