

オープンイノベーションで牽引する 再生医療の普及

周 広斌
Shu Kohin

木山 政晴
Kiyama Masaharu

野崎 貴之
Nozaki Takayuki

西村 彩子
Nishimura Ayako

鈴木 大介
Suzuki Daisuke

加藤 美登里
Kato Midori

五十嵐 由美子
Igarashi Yumiko

武田 志津
Takeda Shizu

再生医療の普及に向けては、医療用に有効で安全な細胞を量産することが最大の課題である。現状では、医療用細胞の培養はほとんどが手作業で行われているが、自動培養技術による細胞製造の量産化・合理化と高品質な細胞の安定的供給は、再生医療の普及の鍵となる。日立は工学的な技術の融合により、閉鎖系自動培養技術や細胞輸送技術の開発を進めている。開発した自動培

養装置により、手作業と同等の品質の細胞が製造可能である。また、一定温度と圧力ならびに清浄性を維持可能な細胞輸送容器の開発も進めている。これらの研究開発を基盤として、高品質な細胞を世界の患者に供給する細胞バリューチェーンを実現し、再生医療の普及に貢献したい。

1. はじめに

従来の医薬品では治療困難な疾患を根治可能であり、患者のQoL (Quality of Life) 向上や社会保障費の削減をもたらす次世代医療として、再生医療には大きな期待がかかっている。再生医療の実現と普及に向けては、iPS (induced Pluripotent Stem) 細胞をはじめとする細胞プロセス技術開発に加え、有効性と安全性を担保したうえでのコストの合理化が喫緊の課題である。日立はオープンイノベーションを活用した研究開発を推進し、大学の基礎研究シーズを実用化するとともに、関連事業で培った技術とノウハウを結集して、再生医療における新たな細胞バリューチェーンの構築をめざしている。これにより、すべての患者が治療を享受できるQoLが向上した健康社会の実現に貢献する。

2. 再生医療の動向

再生医療の市場は2020年以降に急拡大し、2030年には17兆円の規模になると予想されている¹⁾。2014年9月には、国立研究開発法人理化学研究所により、世界初のiPS細胞を利用した網膜疾患の臨床研究が開始された。将来的には、iPS細胞の応用による多くの疾患の治療が実現すると考えられる。また、治療の形態も自家移植から他家移植へ展開する動きがあり、普及医療への期待がかかる。2014年11月には再生医療新法（再生医療等の安全性の確

保等に関する法律）が施行され、細胞製品の早期承認制度の導入や細胞加工の外部委託が可能になった。今後は、専門企業による効率的で安定的な細胞の拠点製造が実現すると考えられる。さらに、従来はベンチャー企業が中心プレイヤーであったが、日本の大企業などによる再生医療企業の買収やアライアンスが活発化してきており、再生医療の産業化が急速に進行していることが分かる。

3. 日立の取り組み

すべての患者が安心して治療を享受できるよう、再生医療を普及させるための最大の課題は、医療目的に合う高品質な細胞を低コストで量産化する製造技術である。現状の再生医療においては、細胞製造コストは一治療当たり100万円以上の高額になる場合が多く、この高コストは再生医療普及の障壁となっている。

日立は細胞の自動培養技術を開発し、現状の手作業による製造ではなしえない細胞の量産化や品質安定化を実現することにより、再生医療の普及に貢献することをめざしている^{2), 3), 4)}。特に、医療用途として要求される高い無菌性を実現する閉鎖系自動培養システムと、複数の培養容器による並列培養技術の特長とした装置の開発を進めている。また、量産化を実現する大面積平面培養容器による大量継代培養装置を開発している。さらに、医療用の生細胞

を無菌性と有効性を保持した状態で空輸する技術を開発している。これらの技術開発について以下に述べる。

3.1 細胞シート自動培養装置

日立の自動培養装置は、外部環境からの細菌などの混入を回避する完全閉鎖系の培養容器・流路系を特長としている。この閉鎖系自動培養基盤技術を基に、日立は再生医療臨床実績のある東京女子医科大学と共に組織工学を応用した細胞シート自動培養装置を開発した。

10枚の細胞シートを並列培養可能な自動培養装置〔モデル名ACE3 (Automated Cell Culture Equipment 3)〕の概要を図1 (a) に示す^{5), 6), 7)}。閉鎖系培養容器・流路一式は使用前に γ 線処理によって滅菌するとともに、自家移植の際に患者間の交差汚染を回避するため、患者ごとの単回使用を可能とする培養容器・流路系モジュール構造を有し、着脱方式を採用している。培養時は閉鎖系培養容器・流路内のみを95%以上の高湿度環境とし、容器・流路外の装置内部は乾燥状態としている。さらに、装置稼働による発塵(じん)量を最小限に抑えて設置環境の清浄性を保持するとともに、装置サイズを幅1.7 m×奥行き0.795 m×高さ1.58 mの比較的小型なものとし、現存の細胞加工施設(CPF: Cell Processing Facility)への設置を可能としている。

ACE3の自動培養機能は、主に、細胞播(は)種、恒温・恒湿度維持、気体交換、培地交換、位相差顕微鏡観察から成る。顕微鏡観察は、ユーザーの設定する頻度で各閉鎖系培養容器内の定点複数箇所を自動撮影可能である。さらに、ユーザーがつど求める閉鎖系培養容器内の任意の位置をマニュアルで観察して撮影する機能も有し、CPF外からの遠隔操作が可能である。

閉鎖系培養容器は、上皮系細胞に適用される2層培養に対応し、セルカルチャーインサートを内包する密閉構造を

有する〔図1 (b) 参照〕。さらに、セルカルチャーインサートの培養表面である物質透過膜上には温度応答性高分子のグラフト処理を施している(株式会社セルシード処理)。培養温度である37°Cから相転移温度である32°C以下の室温へ温度変化させることにより、温度応答性高分子処理した培養表面は疎水性から親水性に変化する。これにより、接着している細胞は剥離し、酵素を使用することなく細胞への侵襲がない状態で細胞シートを回収可能である⁸⁾。

自動培養後の閉鎖系培養容器内の細胞シートは、装置から培養容器を無菌的に取り出したあと、装置に付属する搬送容器によって温度を維持した状態で手術室などまで搬送することができる。これにより、製造終了時における細胞・再生組織の品質の維持を可能とした。

現在、食道がん内視鏡的切除手術後の食道再生応用⁹⁾に向け、東京女子医科大学にACE3を設置し、自動培養性能評価を行っている。ACE3により、市販ヒト口腔粘膜細胞を用いて自動培養試験を行ったところ、手技による細胞シートの評価基準である細胞形態、重層化、シート状剥離回収、細胞数、細胞生存率、マーカタンパク質陽性率の基準を満たす細胞シートを無菌的に製造可能であることが確認できた。

さらに日立は、東京女子医科大学を中心とするFIRST (Funding Program for World-Leading Innovative R&D on Science and Technology) プログラムに参画し、心筋再生に向けた独自の閉鎖系大面積平面培養容器(59 cm×70 cm)を用いたヒト筋芽細胞の大量継代自動培養システムを開発した。このシステムにより、10⁹個スケールのヒト筋芽細胞の自動培養を実現した。今後、心筋再生向けや未分化iPS細胞など大量培養のニーズは増大するものと考えられるため、本システムを基盤として量産技術へ発展させたい。



図1 細胞シート自動培養装置 ACE3と閉鎖系培養容器

(a)10枚の細胞シートを並列培養可能な自動培養装置ACE3(Automated Cell Culture Equipment 3)の外観と構成を示す。(b)温度応答性セルカルチャーインサートを内包する2層培養方式の閉鎖系培養容器の構造を示す。

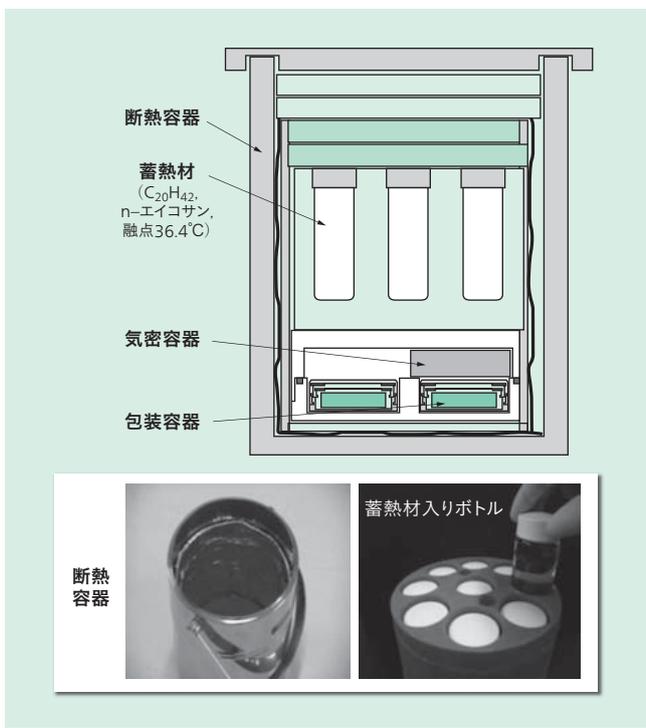


図2 | 細胞輸送容器
蓄熱材の潜熱を利用するため電源は不要であり、航空機での安全な輸送に対応可能である。

3.2 細胞輸送技術

再生医療の実用化と産業化にあたり、製造した再生細胞・組織を製造拠点から各地の医療機関へ輸送する技術が求められている。輸送手段は輸送距離に応じ、車両、鉄道、航空機などから選択されるが、いずれの場合も輸送後の再生組織は輸送前と同じく、細胞生存率、形態などの有効性

と無菌性を担保しなければならない。品質の維持のため、細胞輸送には輸送時の環境変化要素を制御する技術が必須となり、特に温度や圧力を製造時と同様に一定に保持することや、CPFにおける清浄性を輸送行程中においても保持可能であることが重要となる。

日立は、細胞シート再生医療に応用可能な細胞輸送容器を開発した^{10), 11)}。空輸を可能とし、電源は用いず蓄熱材の潜熱によって温度維持を実現する仕様としている。また、温度以外に、圧力や培養クリーンルームと同等の清浄性を維持する構造となっており、細胞を適切な条件で輸送することが可能である(図2参照)。現在、大阪大学-東京大学、大阪大学を中心とする多施設臨床研究に使用されている。

4. オープンイノベーションで牽引する再生医療の普及

今後もオープンイノベーションを深化させ、再生医療における細胞製造の課題を的確に捉え、細胞プロセス技術開発と自動化によって細胞工場拠点における細胞の量産化をめざす。日立グループのCPF、細菌検査装置、プロセス管理システム、生化学免疫検査装置、各種画像診断装置、IT (Information Technology) 管理などの関連事業との融合により、スマートな細胞バリューチェーンを構築する。これにより、世界の患者へ有効で安全な細胞を提供可能とする再生医療トータルソリューションをめざす(図3参照)。日立グループの技術と事業を結集し、再生医療の普及を牽(けん)引したい。

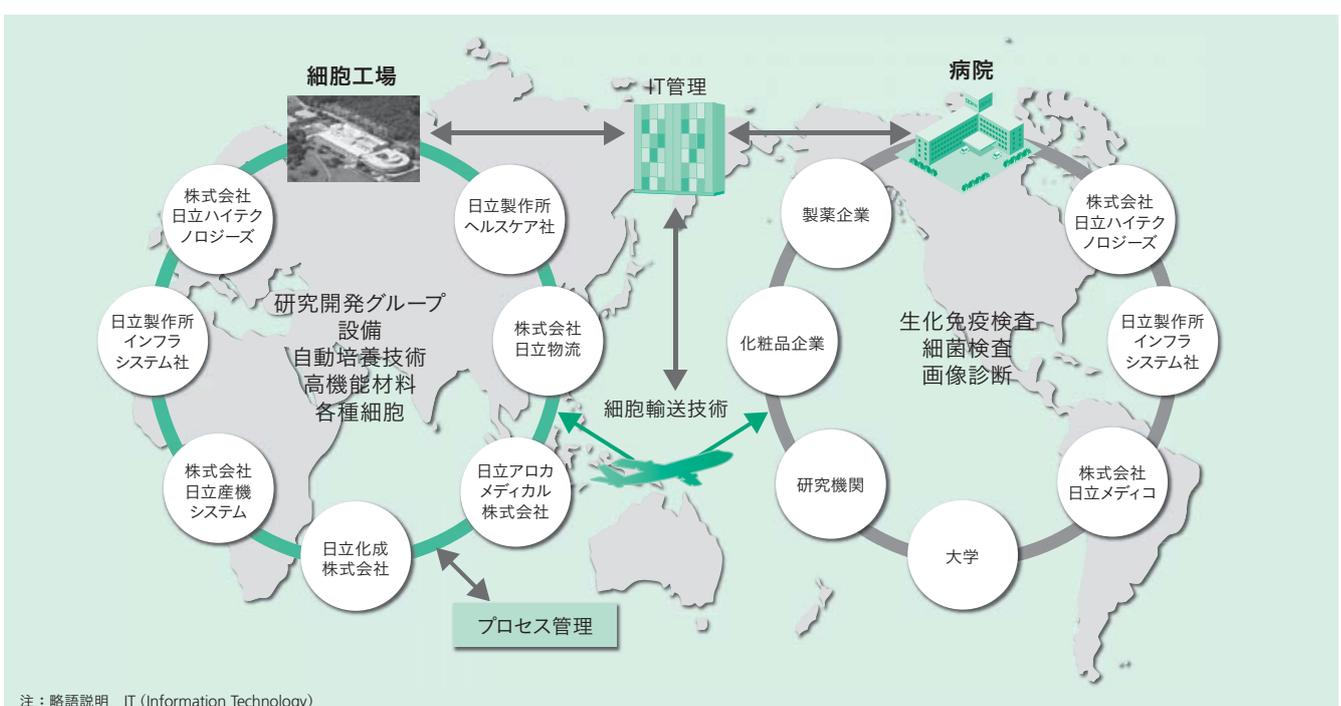


図3 | 日立グループが実現する再生医療トータルソリューションの未来図
日立グループ関連企業の技術融合によってスマートな細胞バリューチェーンを構築し、顧客ニーズに応える。

5. おわりに

本稿では、再生医療の普及に向けて細胞製造の核となる自動培養技術と、世界の患者へ細胞を提供する輸送技術における日立の開発状況を紹介した。日立グループは、これらの研究開発と既存の細胞加工施設事業や医療関連事業とを連携し、IT管理システムによってスマートな細胞バリューチェーンを構築することで、トータルのソリューションを提供して再生医療の普及に貢献していく。

謝辞

本稿で紹介した内容の一部は、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FIRSTプログラム「再生医療産業化に向けたシステムインテグレーション」の成果である。本研究開発にあたり、ご指導・ご協力いただいた東京女子医科大学、大阪大学関係者に感謝申し上げます。

参考文献など

- 1) 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，経済産業省（2013），
<http://www.meti.go.jp/press/2012/02/20130222004/20130222004-2.pdf>
- 2) 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）
- 3) 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）
- 4) 福島，外：再生医療ソリューション，日立評論，96，12，772～777（2014.12）
- 5) R. Nakajima, et al.: A novel closed cell culture device for fabrication of corneal epithelial cell sheets, J Tissue Eng Regen Med, first published online（2012.12）
- 6) 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）
- 7) 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）
- 8) I. Elloumi-Hannachi, et al.: Cell sheet engineering: a unique nanotechnology for scaffold-free tissue reconstruction with clinical applications in regenerative medicine, J Intern Med, 267, 1, 54-70（2010）
- 9) T. Ohki, et al.: Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection using tissue-engineered cell sheets, Gastroenterology, 143, 3, 582-588（2012）
- 10) T. Nozaki, et al.: Transportation of transplantable cell sheets fabricated with temperature-responsive culture surfaces for regenerative medicine, J Tissue Eng Regen Med, 2, 4, 190-195（2008）
- 11) Y. Oie, et al.: Development of a cell sheet transportation technique for regenerative medicine, Tissue Eng Part C Methods, 20, 5, 373-382（2014）

執筆者紹介



周 広斌

日立製作所 研究開発グループ 基礎研究センタ L1プロジェクト 所属
現在，再生医療の研究開発に従事
博士（工学）
日本再生医療学会会員，電気学会会員，IEEE会員



木山 政晴

日立製作所 研究開発グループ 基礎研究センタ L1プロジェクト 所属
現在，再生医療の研究開発に従事
日本再生医療学会会員



野崎 貴之

日立製作所 研究開発グループ 基礎研究センタ L1プロジェクト 所属
現在，再生医療の研究開発に従事
博士（医学）
日本再生医療学会会員



西村 彩子

日立製作所 研究開発グループ 基礎研究センタ L1プロジェクト 所属
現在，再生医療の研究開発に従事



鈴木 大介

日立製作所 研究開発グループ 基礎研究センタ L1プロジェクト 所属
現在，再生医療の研究開発に従事
博士（工学）
応用物理学学会会員



加藤 美登里

日立製作所 研究開発グループ 基礎研究センタ L1プロジェクト 所属
現在，再生医療の研究開発に従事
博士（理学）
日本再生医療学会会員，高分子学会会員，応用物理学学会会員



五十嵐 由美子

日立製作所 研究開発グループ 基礎研究センタ F1プロジェクト 所属
現在，農業技術の研究開発に従事
日本分子生物学会会員，日本農芸化学学会会員



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