

再生医療を支援する産業に向けたコトづくり

大阪大学大学院工学研究科
生命先端工学専攻 教授

紀ノ岡 正 博

1. はじめに

細胞や遺伝子等を用いて従来の薬物治療や臓器移植医療では治療できなかった組織・臓器の損傷並びに難病の根本的な修復・再生を行う、いわゆる「再生医療」は、これまでの医療概念を根底から変革しつつある。2013年2月に出された経済産業省のレポート『再生医療の実用化・産業に関する報告書』（<http://www.meti.go.jp/press/2012/02/20130222004/20130222004-2.pdf>）によると、海外では再生医療製品が、51品目（2012年12月）承認されており、再生医療は現実の医療として発展しつつある。特に、米国を中心に産業化の段階に入っており、再生医療の経済的価値の認識とともに熾烈な競争となりつつある。

再生医療を支援する産業“再生医療支援産業”に対して、再生医療全般の市場規模としては、2012年では、国内で約90億円と報告されており、市場の多くは保険外診療下でのがん免疫細胞療法、美容医療としての線維芽細胞輸注療法、歯髄再生治療に由来している。今後は、現在上市されている自家培養表皮・自家培養軟骨に対する市場拡大のほか、現在確認申請提出以上のステージにある自家骨格筋芽細胞（重症心筋梗塞）、同種骨髄由来間葉系幹細胞（GVHD）の上市に向けた取り組みが加速するものと考えられている。また、iPS細胞を用いた再生医療についても、2014年9月に世界初臨床が実施され、国の強力な支援のもと多くの臨床試験に向けた取り組みが進められ、眼科領域の網膜色素変性症、加齢黄斑変性症等、従来の体性幹細胞による再生医療では再生が見込まれなかった疾患に対する治療の可能性が開け、2030年には1兆円（世界市場規模12兆円）と大幅に飛躍することが期待されている。これらを受け、我が国としては、「日本再興戦略」（http://www.kantei.go.jp/jp/headline/seicho_senryaku2013.html#c001）の成長戦略の重要課題の一つとして再生医療が取り上げられ、「世界に先駆けた革新的医薬品・医療機器等の実用化の推進（先駆けパッケージ戦略）」として、施策が始まってきた。

そこで本稿では、再生医療を軸に産業化するために必要な要素技術とその開発の考え方について、私どもの取り組みを交え紹介する。

2. コトづくり

再生医療を軸に産業化、さらには国際的な市場確保には、技術の更新や技術統合、および国際標準化・規制改革・人材育成を含めた産業活動、いわゆる「コトづくり」が不可欠である。「コトづくり」を成し遂げるには、日本の強みを統合する必要がある、2014年3月に三菱総合研究所から出されたレポート『グローバル認証基盤整備事業』（<http://www.meti.go.jp/meti-lib/report/2013fy/E003862.pdf>）によると、本邦の優勢な技術としては、iPS細胞培養、細胞シート、自動培養装置が挙げられ、これらをシステム化して、本邦発の細胞製造技術を確立・海外展開することが再生医療支援産業への貢献と考えられる。その中で、図1に示すように、「モノづくり」に資する要素技術（施設、設備、自動装置、資材、原料、細胞、物流、試験・検査法、データベース・解析法）について、要素の更新だけでなく、要素間での技術統合ならびに培養操作や製造管理に対するサービスとの一体化が不可欠であると考えられる（統合システム）。この「モノづくり」

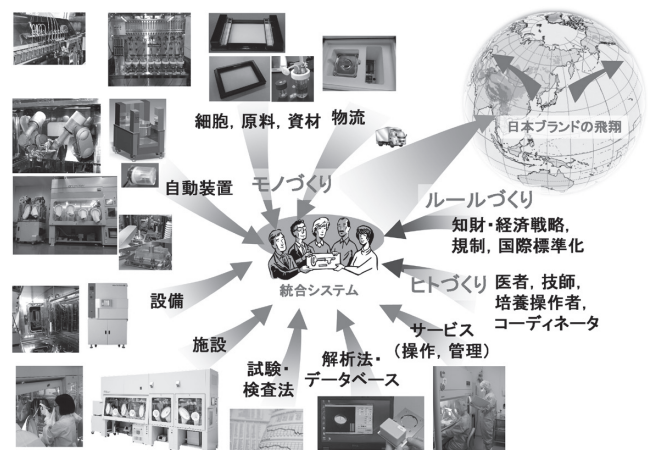


図1 モノづくりからコトづくりへ

に資する技術開発は数多くなされており、技術の結集を行うだけではなく、「コト」を成し遂げるためには、再生医療に従事する医師・技師や細胞製造に関わる細胞操作者などのキャリアパスの構築や要素技術に携わる技術者および医療・製造の両側を熟知したコーディネータの育成などを含めた「ヒトづくり」、さらに国際的な市場確保には、戦略に基づく国際標準化や日本独特な規制改革による「ルールづくり」を同時に構築することが不可欠で、「モノ・ヒト・ルールづくり」のパッケージ化が、再生医療支援する産業分野における「コトづくり」を成し遂げるものと考えられる。

本邦においては、「ルールづくり」に対して、2013年9月に日本再生医療学会から提言された「細胞調製に関する施設及び運用に対する考え方」、そして、2013年11月27日に公布した2つの法律：「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（新法）」と「薬事法等の一部を改正する法律（改正薬事法；医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）」、さらには、2013年12月に新設されたISO TC276での国際標準化活動など、種々の基盤形成が進められた。一方、「ヒトづくり」としては、2014年3月から開始された再生医療学会での「再生医療認定医制度」や「臨床培養士制度」による人材育成が進められてきた。今後、より一層強固な産業の土台を築き上げ、一体化した「コトづくり」を促進するものと考えられる。

3. 細胞製造技術の展開

細胞製造における統合システム構築を実現するには、再生医療製品の製造固有の特徴を知り、従来の無菌製剤製造とは異なった観点から「モノづくり」を実施することが不可欠である。再生医療製品の製造は、図2に示すように自家培養細胞移植（患者自身由来の細胞を培養し移植する）と同種（他家）培養細胞移植（ドナー由来の細胞を培養し移植する）が存在し、さらに、その両者のフローを支援する物資フローからなる。自家移植フローでは、病院において、患者より採取された細胞・組織から培養加工を経て再び同一の病院で同一患者に移植される個別医療のフローとなり、その際個々の患者が要求する細胞量を調製する必要がある。これは製造上、患者由来の細胞を使用するため原料が質的に不均一であり、かつ患部に依存した投与量となるため生産スケールが変動するなど、従来の工業製造ではない考え方となり、如何に安定して個別で生産し、治療に使用するかといった、一連のサービスの提供が重要となる。一方、同種移植フローでは、無菌製剤製造と同様、均質の原料から如何に大量に安定して生産し、複数の医療機関に提供するかが重要となる。何れの移植フローにおいても、製品が長期保存できないケースが多く、新たな製造哲学が必要となる。

細胞培養加工施設（CPF: Cell Processing Facility）内では、細胞増幅、分化誘導、形成加工を含めた培養を上工程、分離・精製、分注、凍結、梱包を下工程と



図2 自家移植、同種移植、物資の流れ

称する工程に分けられ、多くの工程では従来技術の更新により、製造が達成される。しかし再生医療では、細胞採取から CPF までの細胞搬送や凍結後から患者までの細胞搬送、さらには病院内での前処理などを含む工程（ここでは「外工程」と呼ぶ）の役割が今後重要と考えられ、新たな技術構築が不可欠となる。

細胞培養加工時における無菌環境の維持と工程の安定化については、無菌空間を維持する際に、従来の CPF では無菌製剤製造と同様の高度な構造を採用するために、設営費ならびに維持管理費に対して多大な経費が高むことが知られており、コスト低減を伴った技術革新が模索されている。再生医療製品の製造には、安定した品質確保の観点から安定操作の実現、雑菌汚染防止の観点から無菌環境の維持、交差汚染防止や混同防止の観点から細胞株独立性維持、汚染物拡散防止の観点から封じ込め、これらの観点を維持しつつ、細胞株の切り替え（チェンジオーバー）や製造開始（スタートアップ）に対する日常管理が重要となる。

再生医療支援産業の黎明期である現在、統合システムとしての CPF において、目的とする加工物（品目）が変化し、小ロット生産であり、単品目の製造用設備では高コストとなる。今後、複数の細胞株にて多目的の製品を並行して製造できる（複細胞株・多品種・並列製造）、より柔軟な施設設計の構築が必要である。現場での教育強化による運用を伴った構造の簡略化やコスト低減を伴った技術革新が模索されており、例え

ばアイソレータ技術の活用はコスト低減型施設の設計として期待されているが、これまで無菌空間の維持を主とする安全性と経済性との関連についての実績は存在していない。よって、論理的設計には至っておらず、これらの運用や技術革新に対する運用試験を伴った実証試験が望まれている。さらに、“The process is the product.” という言葉があるように、工程の安定性は細胞の品質に影響を及ぼすことが知られている。よって、将来開発される細胞加工における種々の工程における自動化は、無菌環境の維持だけではなく、培養加工の安定性を導くことが期待されており、CPF に応じた自動化装置開発・運用試験や細胞製品の品質を評価することは、産業化を目指す上で重要な課題である。

我々は一つの例として、目的の培養加工における各工程を要素と捉え、各要素を必要に応じ組み上げることで最小の要素構成を作り、小ロット生産への対応、無菌空間の局所化、多検体かつ多種加工への柔軟性、自動化など種々の要求への対応を目指してきた。図 3 に示すように、個々の工程をモジュール化し、各モジュールにて装置設計・最適化を行い、さらにモジュール間のインターフェースを統一することで複数の製造ラインを柔軟に組み合わせ可能にしたシステム（フレキシブルモジュラープラットフォーム、flexible Modular Platform、fMP）を基本設計とした設備を提案した。fMP における各工程のモジュールは、いわゆる玩具のブロックで様々な形を創造することに類似してお

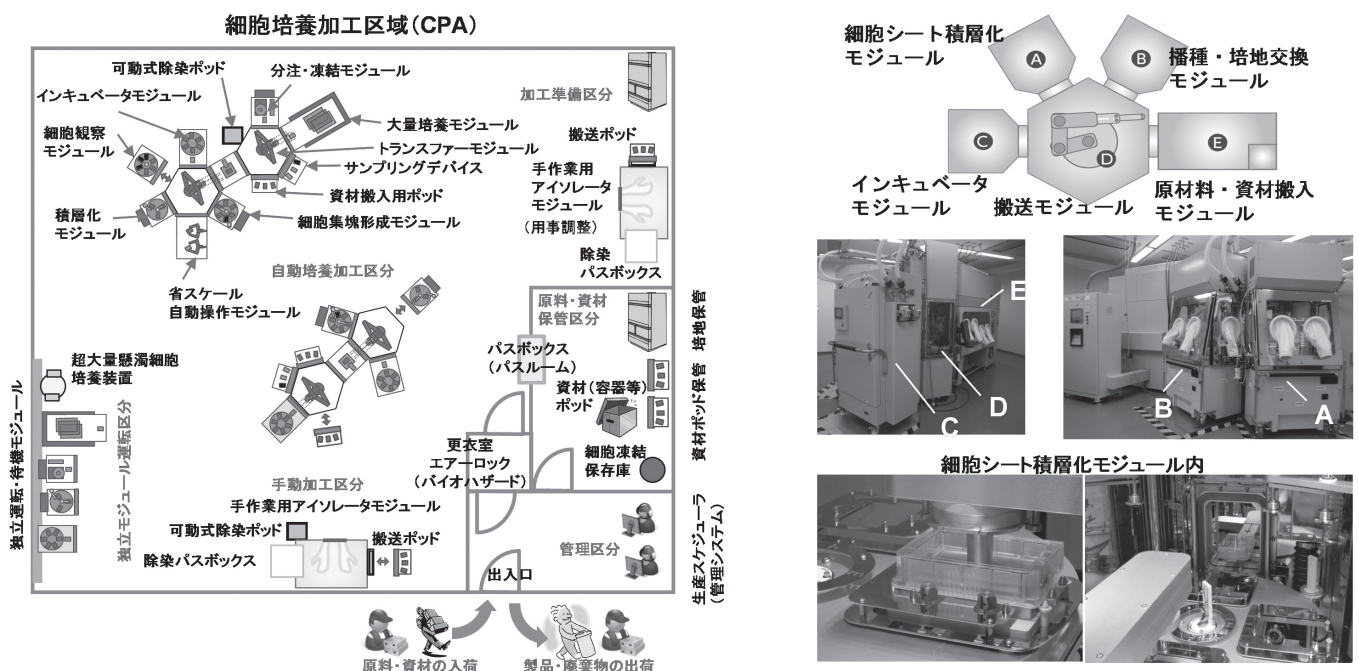


図 3 アイソレータ技術および fMP の活用
(左図：細胞培養加工施設の将来像、右図：東京女子医科大学における細胞培養加工装置の試作)

り、種々の培養手法（現状培養法から将来的な工程変化）に対応可能な工程の柔軟性を実現できると考えている。さらに本システムは、各モジュールでのプロセスの安定および製品の安全を担保しつつ、初期設備に対する過大投資の防止（ビルトアップ式、追加式）、ランニングコストの低下（アイソレータ利用施設の確立）を目指すことができ、省スペース、省人化はもちろん、製造量のスケールアップに対する施設の段階的拡張を可能とし、製造コストの削減を実現できると考えられる。

これまで、最先端研究開発支援プログラム（FIRST、中心研究者：岡野光夫、東京女子医科大学、H25年度まで）では、再生医療支援産業をCPFと病院、資材製造所、廃棄物処理施設を結ぶ物流を含む社会システムから捉え、CPF内外とのつながり、施設構造設計、自動化に対応した原料・加工物・資材、作業者などを含めた動線を含む運用設計に取り組んできた（<http://youtu.be/ultxxibGho8>）。またCPF内部、細胞培養加工区域（Cell Processing Area、CPA）では、アイソレータ技術とfMPを統合させた運用を考え、特に、骨格筋由来の筋芽細胞を用いた積層細胞シートの加工を目的としたファクトリーの運営を目指し、複数の自動装置を統合し、細胞単離、細胞初代・大量継代培養、細胞シート作製・積層化による組織再生と一貫した工程を実現できる組織ファクトリーの構築を行った。

例えば、個々の装置には、過酸化水素ガスによる除染に耐性かつチェンジオーバー毎のメンテナンスが無人またはグローブボックスを介して行える簡易性が要求され、生産スケジューラによる運用も含めた検討を行っている。さらにfMPの採用により、清浄度管理機能を持ち、種々の操作可能な装置をアイソレータに格納したモジュールや、資材の搬入などの機能を持ったポッドに、連結・脱離可能な無菌接続インターフェース（連結ポート）を介して、自由な連結システムを実現している。このインターフェースの標準化は、再生医療の発展により様々な企業が独自に開発したモジュールを導入する際、施設の拡張性を生み出すものであり、今後は、本インターフェースのガイドライン

やその国際標準化が要となり、個々の企業が持つ優れた先進的技術の交流を生むことで、強みを生かした製品開発が可能となり、広範な産業分野の活性化が期待できる。

4. おわりに

2014年度からこの概念をさらに展開し、NEDOプロジェクト（再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発）（http://www.nedo.go.jp/koubo/EK3_100019.html）にて、iPS細胞のバンキング、網膜色素上皮細胞製造および肝細胞製造を主たる対象とし、大阪大学を中心に、fMPを活用した細胞製造技術を規制対応可能な本物に仕上げることを目指している。その開発は、既述の「モノづくり」の各要素（施設、設備、装置、資材、試薬、細胞、搬送、試験・検査法、データベース、解析法、サービス）を種々の企業で構築し、設立された技術組合（幹細胞評価基盤技術組合、<http://www.scetra.or.jp/>）にて、各企業の要素技術を取捨選択しパッケージ化することで、一貫した製造システムを構築することを目指している。特にサービスの項目として、製造において最も重要な安定操作について検証することや、同時に複数のモジュールを組み合わせ、その一貫したプロセスの最適化を実施し、照査（バリデーション）することで、安定かつ規制（GCTP省令）対応可能な製造プロセスを確立する。これらの地道な構築過程において、設計・運用できる技術者の育成（「ヒトづくり」支援）、手法を一般化したガイドライン等の文書化や国際標準化など国際的な「ルールづくり」にも貢献し、真の再生医療における「コトづくり」を叶えてゆければと願っている。

最後に本研究の遂行は、生物プロセスシステム工学領域の長森英二講師、金美海助教、水谷学特任研究員、学生を含む研究室メンバーおよび関係諸氏の多大な努力のもと行われており、皆で得た成果であることを申し添えると同時に、彼らには深謝申し上げたい。

（学 界）