

(2) 医療工学領域

研究課題名	再生医療産業化に向けたシステムインテグレーション －臓器ファクトリーの創生－
中心研究者名	岡野 光夫
研究支援担当機関名	独立行政法人科学技術振興機構

<研究課題からの報告>

1. 研究課題の目的及び意義

従来の薬物治療や外科的治療では根治できない難治性疾患や、組織・臓器の傷害や欠損に対する新たな治療法として、「再生医療」が世界的に注目されている。特に、先進的な治療法の確立に向けて、ES細胞やiPS細胞などを治療に使用する細胞ソースの開発に加え、工学的テクノロジーを駆使した組織再生法（ティッシュエンジニアリング）を用いた治療開発に対する期待が高まっている（図1）。

このため、本研究課題では、再生医療の将来を見据え、より先端的な課題を解決する研究開発を実施し、産学結集型の医工融合を目指した研究開発活動を集中させ、ブレークスルーを実現することと、再生医療の実用化を加速させ、より効果的な再生治療実現に向けた基盤技術の確立を目指して研究開発を実施した。

本研究課題は、「組織ファクトリーの開発」と「臓器ファクトリーの創製」の2つの研究項目から構成され、具体的な研究目標として、①ティッシュエンジニアリング技術「細胞シート工学」を基盤とした再生医療において、手作業の組織再生工程を自動化することにより、安全で高品質な再生組織の量産化を図ること、②効果的な次世代再生医療として、細胞シートの大量培養と、血管網付与技術による細胞シート多層化の実現により、再生臓器創製に向けた新しい概念とその実現方法を、医学と工学を融合させた基盤技術として世界に先駆けて確立すること、を設定した。

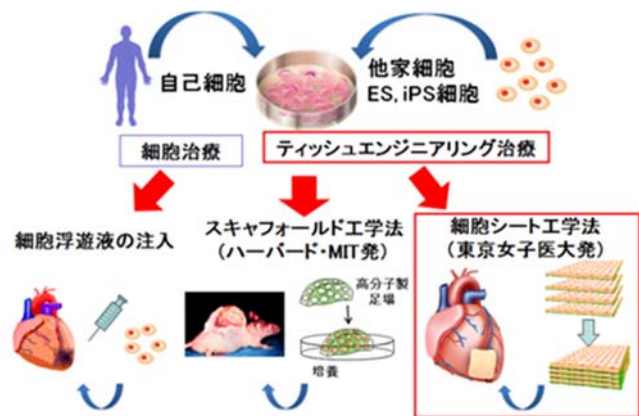


図1. 日本発・世界初の再生医療

2. 研究成果の概要

・ 組織ファクトリーの開発

従来の自動装置開発のような一部の工程のみの自動化ではなく、医学、生物学に加えて工学的・技術的な熟練を要する組織からの細胞単離や、細胞シート作製

及び積層操作について、安全かつ安定した自動処理技術を開発し、患者より採取した組織から移植用の培養組織までの全工程を一貫して自動化することに成功した。これにより、高品質かつ安全な再生医療製品を、迅速かつ安定して供給できる世界に類のない生産システムを確立した。並行して、工程管理を可能とするモニタリングシステムの導入により、品質の向上を図りつつ、各装置を無菌的に接続できるインターフェイスを開発し、多検体かつ多種の細胞に対応できる柔軟性を有し、かつ再生医療製品を安価に製造できる革新的なシステムを構築した。

また、これまでに得られたヒト臨床技術をベースに、自動化による高品質かつ安価な製造法を具現化した革新的製造技術集合体（組織ファクトリー）を構築した。具体的には、アイソレータ技術を採用し、細胞、組織、培養器材を無菌的に封じ込め、生産における一連の工程をモジュールで自由に組み合わせることにより、柔軟な生産工程システムであるフレキシブル・モジュラー・プラットフォーム（fMP）を構築した。モジュールの接続口（インターフェイス）を標準化することで、目的とする生産工程に応じて柔軟な組み合わせが可能であり、医薬品製造に適応した安全・安心・安価を実現させることができる。

所期の目標では、平成 24 年度に臨床品製造が可能なファクトリー用のシステムを作製する予定であったが、「平成 22 年度最先端研究開発戦略的強化費補助金」の活用により、平成 23 年度に前倒して達成することができた。平成 24 年度は、組織片から細胞を単離、大量培養、細胞シート作製及び積層までの操作を、一貫して無菌的に自動処理する臨床用システムを医学、生物学、工学を結集させ試作し（図 2）、ブタ組織を用いた試験製造を行い、心疾患モデル動物の作製による非臨床試験を開始した。平成 25 年度は、工程操作に必要な「道具」を自動供給できる補助デバイス（搬出入ポッド、細胞シート転写用ゲル作製モジュール等）を試作し、全工程にて人的培養操作を一切行わない完全自動化を実施した（図 3）。

同時に、各工程モジュールの制御システムを連携させ、生産管理できる統合制御システムを設計した。その結果、統合制御プログラム及び統合監視システムの試作・運用を開始し、最終目標である計 50 層の積層細胞シートの自動製造についても、10 層×5 枚にて達成することができた。



図 2. 細胞シート自動生産装置
(臨床用実機写真)

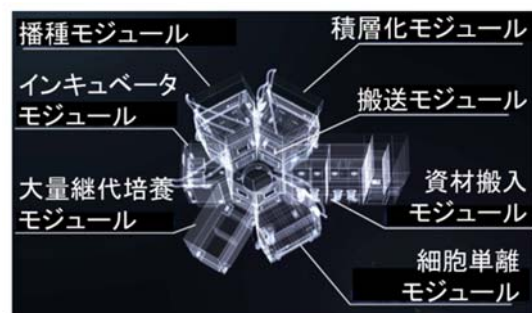


図 3. 自動生産装置システム概念
(世界初の再生医療用モジュール方式)

組織ファクトリー概念である fMP は、平成 24 年 8 月に国内特許を取得した。

国際特許の予備審査でも産業への貢献、新規性、進歩性ありとされ、平成 26 年 2 月に韓国での登録も完了した。

さらに、高価な観測機器を、複数の検体間で清浄度に影響を及ぼさずに共有することを可能にする、観察機能付きインキュベータモジュール等の試作を行い、より低コストの運用手順の構築に向けた検討を進めた。再生医療製品の製造加工業の事業シミュレーション（ライフサイクルコスト試算）を実施し、工程自動化の導入効果を評価した。

・ 臓器ファクトリーの創製

臓器移植の代替となる次世代再生治療法の基盤技術確立を目指し、技術結集による目的細胞の大量培養と、組織化時の虚血を防ぐ血管網付与技術の確立により、置換型の再生臓器の創製に向けた技術開発に挑戦した。

心臓に関しては、細胞シート積層化により、肉眼で観察可能な水準で収縮・弛緩する心筋組織の作製に世界に先駆けて成功していたが、心臓のポンプ機能を補助し得る再生臓器の開発には、高機能な心筋細胞シートを、虚血の限界を超えてさらに多層化（数十～数百層）する必要があるため、幹細胞（ES/iPS 細胞）から大量の心筋細胞を安全・安定に調製できる、最先端細胞増幅・選別技術を開発した。また、積層心筋細胞シート内への毛細血管網導入技術の確立と、生体外でそれらの血管網への安定した灌流培養を実現する新規の組織培養法の概念を創出し、その具体的な開発を行った。

幹細胞の大量増幅と分化・選別では、マウス ES 及びヒト iPS 細胞の大量培養で所期の計画を大きく上回る細胞回収を達成した。特に、従来困難であったヒト iPS 細胞の大量増幅を可能にする低シェアストレス、高効率攪拌の三次元浮遊攪拌培養装置を用いた新しい培養法は、特許出願に至った。三次元浮遊攪拌培養では、高価な培養液の使用量を削減させ、従来培養の約 5 分の 1 とする低コスト化を達成し、装置の市販準備が進められた。細胞選別においても、高効率（80%以上）の心筋分化誘導法の確立により、所期の目標が達成された。

血管網付与技術開発では、生体外で生体内皮下組織と同様の血管床を作製し、自動灌流培養システム（バイオリアクター）による安定した組織培養を実現、さらにその血管床上へ血管構成細胞を含む心筋シートを繰り返し積層することで、生体外での毛細血管網の付与とスケールアップを実現した（図 4）。

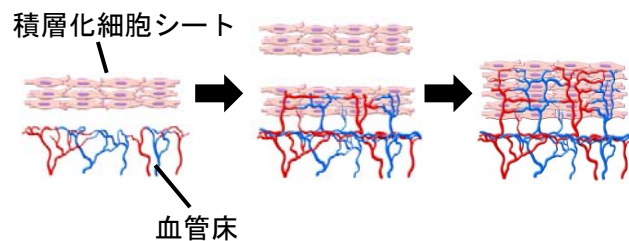


図 4. スケールアップの基本コンセプト
(血管床への積層化細胞シートの多段階移植)

血管床として (i) 移植時に再吻合可能な径の動静脈を有した生体由来組織と、

(ii) 生体外で微細加工技術により人工的に作製したマイクロ流路付コラーゲンゲルを用いる二つの手法を並行して開発した。生体由来血管床・人工血管床いずれを用いた方法でも、生体外における毛細血管の形成に成功し、ラット心筋シートの繰り返し積層を達成する手順を開発した(図5)。生体外にて灌流可能な、血管網付の三次元組織を構築できる技術としては世界初であり、平成25年7月には国内特許を取得した。

平成24年度より、ヒトiPS細胞由来心筋シートの積層に着手し、より厚い組織を作製可能な連続積層手順を検討した。具体的には、マイクロ流路付コラーゲンゲルを用いた血管床での灌流条件の検討を進め、低温(37°Cよりやや低い温度の培養可能な温度)にすることで、酸素消費量(代謝)を抑えたままでの血管網付与と、より多層の積層を実施できることを確認した。これにより、最終目標を達成するための最低限の条件がクリアできたと考察する。

一方で、積層期間の短縮など、更なる積層条件の向上のためには、血液代替の培地成分の成分改善や、酸素運搬体の開発、及びiPS細胞より血管などを構成する他の細胞源の獲得など、多くの課題も認識することができた。

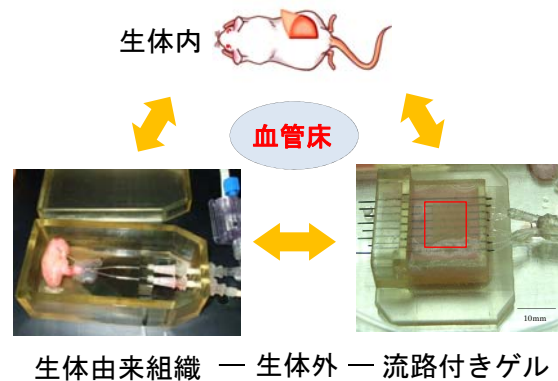


図5. ラットによる心筋シートの積層化

<評価小委員会による所見>

1. 研究目標の達成状況

「組織ファクトリーの開発」では、日本発のティッシュエンジニアリング技術「細胞シート工学」を用い、細胞シートによる本格的な臨床応用を目指し、無菌的組織再生工程を、自動化・コンパクト化した実績は高く評価される。組織ファクトリーによる高品質かつ安全な再生組織の生産システムの構築と、細胞シートの量産化によって、比較的安価に安定供給される道筋を達成した、という点で波及効果は高いと判断される。

「臓器ファクトリーの創製」では、代替臓器の構築を目指す基盤的な研究が進められ、iPS細胞由来細胞の高密度大量培養技術の開発や、作製した血管床の三次元的組織構築への展開など、一定の成果が得られたと判断される。しかし、いずれも細胞シートへの血管網付与による多層膜形成のレベルで留まっており、代替臓器を作り出すところまでには距離があり、実現するには、更なる研究開発とブレークスルーが必要になると考えられる。

2. 研究推進・支援体制の状況

研究推進体制については、東京女子医科大学・早稲田大学連携の先端生命医科学研究教育施設を効果的に活用し、医理工薬の異なる分野の研究者を結集させ、産学連携による再生医療研究体制を構築・運用したことは高く評価される。特に、多くの企業が研究開発に参加したことが、組織ファクトリー成功につながったと評価される。

研究支援体制については、支援機関である独立行政法人科学技術振興機構（JST）が多数の研究開発機関を中立的な立場から包括的に支援するとともに、技術、装置開発、知的財産、産業化の各コーディネーターを配置し、中心研究者や研究者に積極的に提案するなど、適切に運用されたと判断される。

知的財産権に関する取組については、論文発表等を行いながら、海外特許も含め、戦略的にバランス良く進めたと判断される。

若手研究者の育成状況については、若手研究者の発表の機会を数多く設けたり、プロジェクトリーダーを体験させたりと、刺激を受けながら活躍する場が与えられ、若手育成が十分に意識した取組が行われている。

3. 研究成果の今後の展開

細胞シートによる再生医療への実現性を高めた基盤技術の確立という点では、大きな波及効果があったと判断される。

今後の展開としては、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構の「再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業」による再生医療用製造システムの開発、及び JST の「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」による再生医療用の幹細胞大量培養装置の開発が予定されているが、いずれも大学だけでなく、多数の企業が参加した産学連携による体制が組み立てられており、研究成果の実用化に向けて、より一層の発展が期待される。

4. 総合所見

本研究課題では、日本発・世界初のティッシュエンジニアリング技術「細胞シート工学」による再生医療の実用化を加速させるとともに、より効果的な再生治療実現に向けた医工融合の基盤技術の確立を目指して研究開発を実施した。

その結果、「組織ファクトリーの開発」では、本格的な臨床応用を目指した無菌的組織再生工程を、自動化・コンパクト化した実績は高く評価される。また「組織

「ファクトリー」により、高品質かつ安全な再生医療製品を安価に安定供給される道筋を達成したという点でも波及効果は高い。「臓器ファクトリーの創製」では、代替臓器の構築を目指す基盤的な研究が進められ、iPS 細胞由来細胞の高密度大量培養技術の開発や、作製した血管床の三次元的組織構築への展開でも、一定の成果が得られたと判断される。

以上のことから、世界をリードする世界トップ水準の研究成果が得られたと判断される。

ただし、代替臓器と呼べるものを作り出すにはまだ距離があり、更なる研究開発とブレークスルーが必要である。今後は、臓器の創製に向けた、安全性や標準化などの取組と併せて、臓器移植の代替となる革新的治療法の実現に向け、戦略的に進めていくことを期待する。

研究課題名	ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション
中心研究者名	片岡 一則
研究支援担当機関名	独立行政法人科学技術振興機構

<研究課題からの報告>

1. 研究課題の目的及び意義

「がん」は国民の死因の第一位を占めており、その克服は我が国の医療における最重要課題であり、その早期診断から根本治療、術後再建までを包括的にサポートをするソリューションが強く求められている。

このため、本研究課題では、世界トップ水準のナノデバイス加工技術、DDS (Drug Delivery System: 薬物送達システム) 等のナノバイオテクノロジーを基盤とする革新的診断・治療システム (ナノバイオ医療) を構築することにより、がんの超早期診断から根本治療に至るまでを低侵襲かつシームレスに実現するナノバイオ医療を実現することを目標として研究開発を実施した (図 1)。

具体的な研究課題としては、① ナノ診断システムの創成、② ナノDDSの創成、③ ナノ低侵襲治療システムの創成、④ ナノ再建システムの創成を設定した。

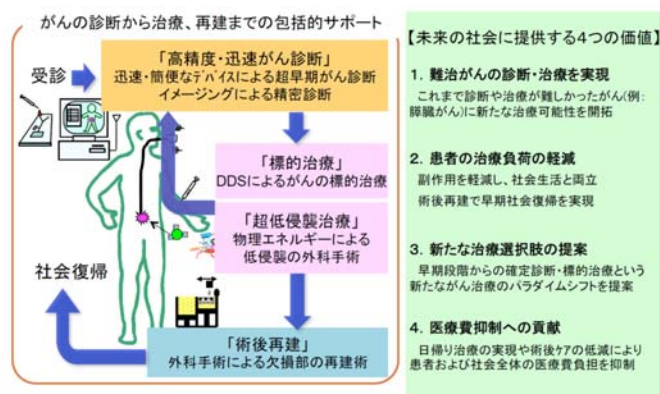


図 1. ナノバイオテクノロジーを基盤とした診断・治療システム

2. 研究成果の概要

① ナノ診断システムの創成

前立腺がんと前立腺肥大を鑑別可能なマイクロ RNA の有用性を小規模コホートで明らかにした。このマイクロ RNA を用いて、PSA 診断の高い偽陽性の課題を克服しうる前立腺がん診断デバイスの開発を実施した。さらに、乳がん、肝臓がん、肝硬変、肺がん、膵がん、大腸がん等の早期及び予後診断に利用可能なマイクロ RNA 候

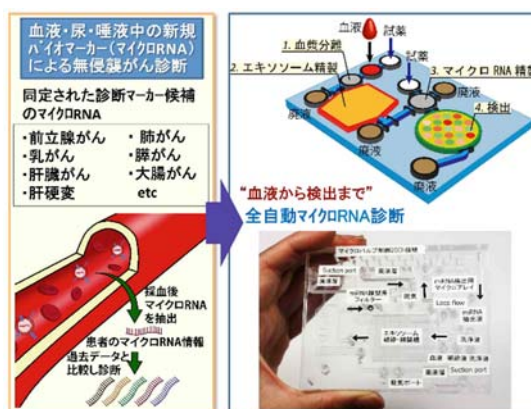


図 2. ナノ診断システム

補を新規に同定するなど、多項目がん診断法の構築に向けた体液マイクロ RNA マーカー探索を先導的に展開した。一方、検体の前処理から検出に至るまでを1枚のカード上に集積システム化した世界初の分泌性マイクロ RNA 自動診断装置の試作機をニコンと共同開発した(図2)。

② ナノ DDS の創成

(ア) 抗がん剤搭載高分子ミセルの開発

抗がん剤内包ミセルの臨床開発を行い、パクリタキセル内包ミセルについては、転移・再発乳がんを対象として第Ⅲ相試験を実施、平成27年の承認申請が見込まれている。また、シスプラチン内包ミセルは、膵臓がんにおける第Ⅲ相試験が開始され、米国においては非小細胞性肺がんにおける第Ⅱ相試験が開始される。シスプラチン内包ミセルは、シスプラチンの投与で問題となる腎毒性を大幅に低減でき、大きな利点を有している。同様に、SN-38、ダハプラチン内包ミセルに関しても、早期実用化に向けてそれぞれ第Ⅱ相及び第Ⅰ相試験を推進している。エピルビシン内包ミセルは、前臨床で心毒性を大幅に軽減できることが明らかになり、第Ⅰ相試験を開始した。

難治がんの標的治療に関しては、50nm以下のミセルが高いがん組織浸透性と顕著な治療効果を示すことを明らかにした。さらに、移植腫瘍のみならず、膵臓がんの自然発生マウスにおいても、ミセルによる優れた治療効果が確認された。血液-脳腫瘍関門(BBTB)の存在により血管の物質透過性が極めて低い脳腫瘍モデルに対しては、リガンド修飾ダハプラチン内包ミセルが能動的にがん組織に移行し、著効を示すことを確認した。一方、ダハプラチン内包ミセルは、がん細胞のリンパ節転移に集積し、がんの増殖を抑制することも確認している。また、オキサリプラチン耐性を示す大腸がんモデルに対して、ダハプラチン内包ミセルが細胞内選択的な薬剤放出により耐性機構を回避できることを明らかにした。さらに、再発や転移の根源であると考えられているがん幹細胞に対して抗がん剤内包ミセルが優れた薬効を示すことが確認されつつある。このように高分子ミセルの粒径制御やリガンドの導入によって難治がんの標的治療が可能になることが示された。

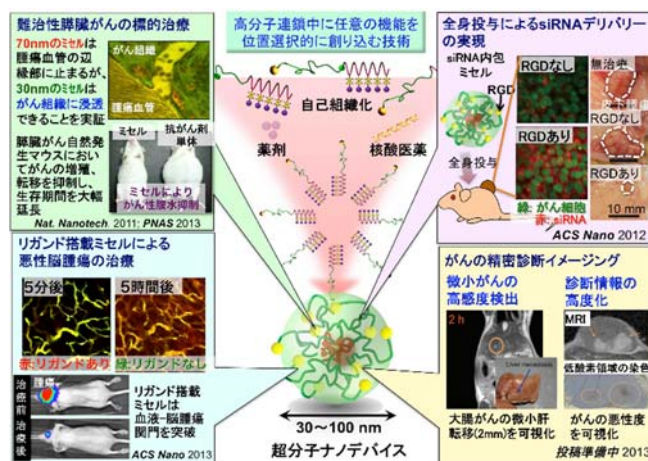


図3. ナノ DDS の創成

(イ) 核酸デリバリーのための超分子ナノデバイスの開発

ポリマー材料の化学構造最適化とリガンド分子の付与を通じて、がん集積性と細胞質内への効率的移行を備えた核酸医薬送達システムを開発し、siRNA 及び miRNA

の全身投与に基づく、肺がんや腎臓がん等の種々の固形がんモデルの治療に成功した。これらのシステムは、ポリマー合成法の技術移転を含め実用化に向けた検討を進めている。

(ウ)精密診断イメージングのための高分子ミセル型ナノデバイスの開発

固形がんのMRIのためのナノデバイスとして、造影剤の一種である Gd-DTPA(ガドペンテト酸ジメグルミン) と抗がん剤ダハプラチンを同時に搭載した高分子ミセルを開発し、膵臓がん同所移植モデルの MRI と画像診断による抗腫瘍効果の追跡に成功した。さらに、マンガンイオンを搭載したミセル型造影剤によって腫瘍内部の悪性度の高い低 pH、低酸素領域を高感度で検出し、2mm の大腸がんの微小肝転移の検出に成功した。加えて、¹¹¹In で標識されたミセルを開発し、スキルス胃がんモデルの SPECT 及び MRI 両方でのマルチモーダル・イメージングにも成功した。

③ ナノ低侵襲治療システムの創成

光増感剤搭載 DDS を開発し、がん選択的集積に基づく光線力学治療 (PDT) 効果の向上と皮膚毒性の回避が達成された。この光増感剤搭載 DDS と均質光照射システムを組み合わせることによって、膀胱がんの PDT を実施したところ、保険収載の光増感剤 (フォトフリン) と同等以上の抗腫瘍効果が確認され、かつフォトフリンで見られた膀胱機能低下が回避されることが示された。一方、音響化学治療 (SDT) に関しては、焦点を任意に移動可能な集束超音波照射装置 (アレイトランスデューサー) を開発し、超音波照射条件の最適化を行った。さらに、アレイトランスデューサーとエピルビシン内包ミセルを用いた SDT において、それぞれの単独治療よりも顕著な抗腫瘍効果を達成した (図 4)。

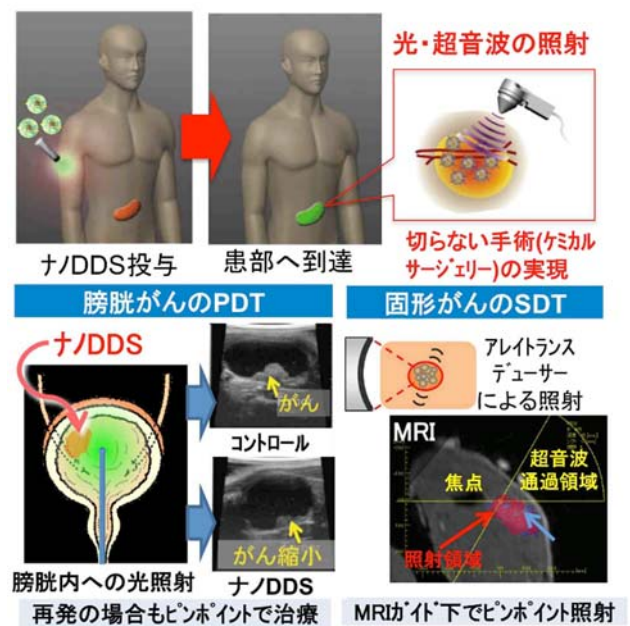


図 4. ナノ低侵襲治療システム

④ ナノ再建システムの創成

テーラーメイド組織誘導型インプラントデバイスとして、荷重がかからない部分 (顔や頭) の硬組織欠損に対しては三次元造形リン酸カルシウムインプラントとテトラポッド型リン酸カルシウム顆粒を、荷重がかかる部分 (手足) やサイズの大きい硬組織欠損に対しては三次元造形チタンインプラントを、軟部組織欠損に対しては欠損部に液状で注入された後にゲル化する高強度ゲル (Tetra PEG ゲル) を開発した。第一世代型の三次元造形リン酸カルシウムインプラントデバイスは治験が終

了し、製造承認申請のプロセスに入っている。また、チタンメッシュインプラントに関しては既に製造承認が下りている（図5）。

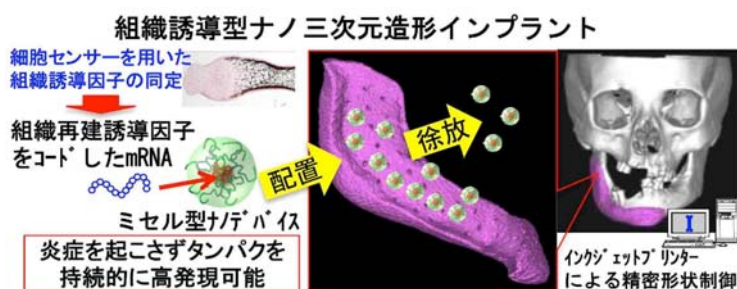


図5. ナノ再建システム

<評価小委員会による所見>

1. 研究目標の達成状況

世界トップレベルのナノバイオテクノロジーを次々に開発し、サイエンスレベルの高い成果を出しているだけでなく、それらによる革新的診断・治療システムの基盤整備に貢献したことは意義が高い。特に、その研究成果を臨床現場に展開して抗がん剤治療の安全性と有効性を飛躍的に高めたことは高く評価される。また、中心研究者は、文部科学大臣表彰科学技術賞、フンボルト賞、江崎玲於奈賞の受賞など、高いレベルの受賞も多い。

中間評価で指摘のあったナノバイオデバイス融合型組織誘導インプラントデバイスの実用化についても、結果的には良い方向で進展させて、患者 QOL 向上を意識した全体目標という視点を貫いたことは評価される。

さらに、医工連携と産学連携体制が整い、適切な人材が動員されており、その結果として、多数の開発成果が臨床試験まで進んでいることは高く評価される。

2. 研究推進・支援体制の状況

研究推進体制については、産学連携が実践されたバランス良い体制であり、各サブテーマも中心研究者のリーダーシップにより順調に成果を上げるとともに、サブテーマ間の連携もうまく進められた。

また、研究課題への参加者が、共通の共同研究等実施規約に同意して参加する仕組みにより、研究者全体が一丸となって目的に向かって研究を進める基盤が作られていたことは評価される。

若手研究者の育成状況については、医工連携の実践を通じた状況で若手研究者が十分に活躍し育成された印象であり、適切な取組がなされたと判断される。

3. 研究成果の今後の展開

国民の死因第一位「がん」という疾患に関わる治療、診断、再建の研究成果は大

きな波及効果があったと判断される。川崎市の医療特区に新たなオープンイノベーション研究拠点の整備が行われており、今後、我が国における研究開発拠点として一層の進展を期待する。

また、知的財産化、論文発表が積極的、戦略的に実施され、特に特許については件数が多いだけでなく（特許出願 100 件 [国内 68 件、国際 32 件]、登録 17 件）、国内企業への複数のライセンス契約締結へと帰結していることは高く評価される。

4. 総合所見

本研究課題は、ナノ DDS 技術を中核として、ナノバイオ技術を活用するがんの早期診断方法の研究、ナノ DDS による難治がんを含む種々のがんに対する治療法の研究、ナノ DDS を利用して行う低侵襲な光線力学治療法等の研究、ナノ DDS を利用する骨等の組織の再建に関する研究など、ナノバイオテクノロジーを基盤とする革新的診断・治療システムを構築することを目的として研究開発を実施した。

その結果、ナノデバイス加工技術等のナノバイオテクノロジーを次々に開発しただけでなく、それらによる革新的診断・治療システムの基盤整備に貢献し、特に複数の治療薬を臨床現場まで展開したことは特筆すべき成果である。

以上のことから、本研究課題は目標を達成しており、世界をリードする世界トップ水準の研究成果が得られたと判断される。

また、産学連携・融合がバランス良く実践され、さらに各サブチームの中心研究者のリーダーシップとサブチーム間での効果的連携により本研究課題が順調に成果を上げることができたと判断される。

今後、更なる事業化を進め、がん患者への診断、治療等、幅広く展開していくことを期待する。