

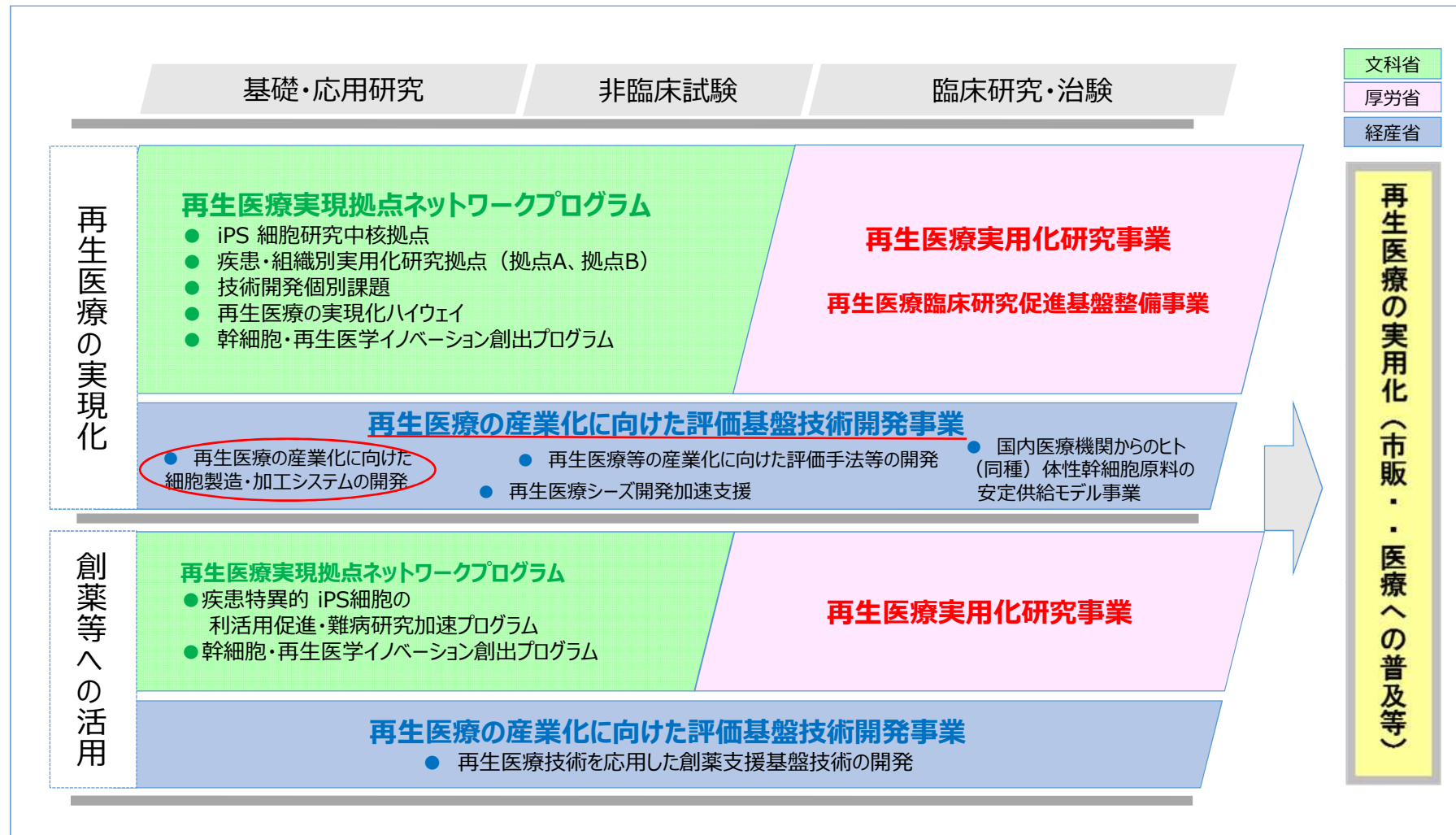
再生医療の産業化に向けた 細胞製造・加工システムの開発 ～プロジェクト紹介～

平成30年12月21日
伊藤謝恩ホール

プログラムスーパーバイザー 兼 プログラムオフィサー
京都大学iPS細胞研究所

中畑 龍俊

AMED 再生医療実現プロジェクト



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 (H26-H30)



再生医療製品及びその原料細胞を製造・加工する上で必要となる、**拡大培養**、**分化誘導**（培養）、**品質管理**（評価）、**加工**、**保存**（凍結・解凍）等の各プロセスについて、個別要素技術の自動化装置や培地・基材等の周辺技術等の開発を行うと共に、開発した技術や装置類を最適に組み合わせ、**各プロセスが連携した製造システムを構築する。**



各工程の技術を連結した製造システムの構築

AMEDの設立に伴い、本事業はH27年4月よりAMEDに移管

厚労省
経産省
文科省



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

●プロジェクト概要



【研究目的】

医療の場に供される再生医療製品を安全かつ安価に製造・加工するための、各プロセスが連携した製造システムを開発する。このことにより、**ヒト幹細胞を応用した再生医療製品開発の促進や再生医療製品および再生医療周辺製品の国際競争力の強化を図る。**

【研究開発内容】

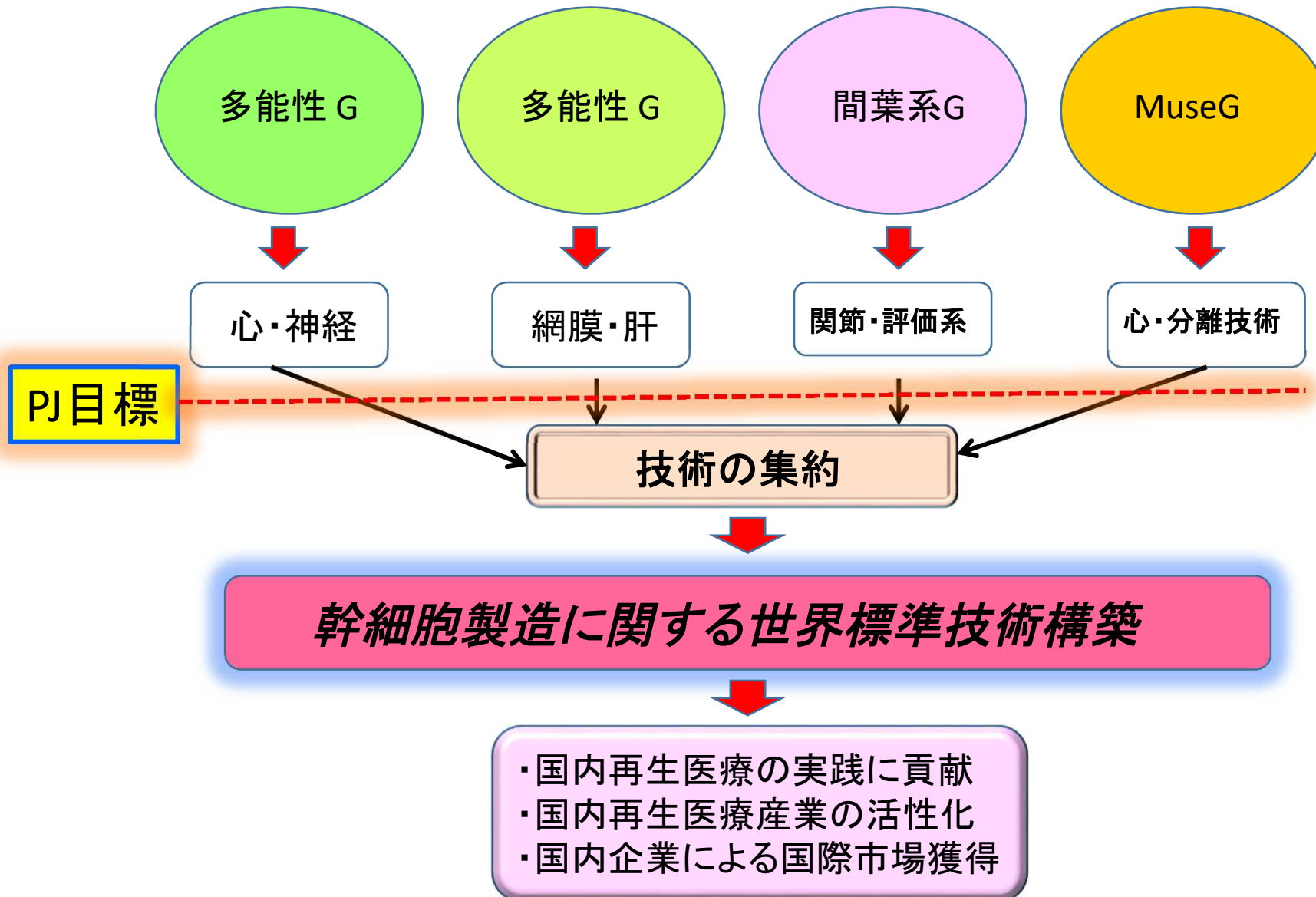
① ヒト多能性幹細胞 (iPS/ES) 由来の再生医療製品製造システムの開発 (5年間)

- ・各プロセスにおける培地・基材等の材料や装置等の開発
- ・材料と装置等を最適に連携させた製造システムの構築、製造検証・評価

② ヒト間葉系幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発 (3年間)

- ・各プロセスにおける培地・基材等の材料や装置等の開発
- ・材料と装置等を最適に連携させた製造システムの構築、製造検証・評価

●プロジェクト概念図(H26-H30)

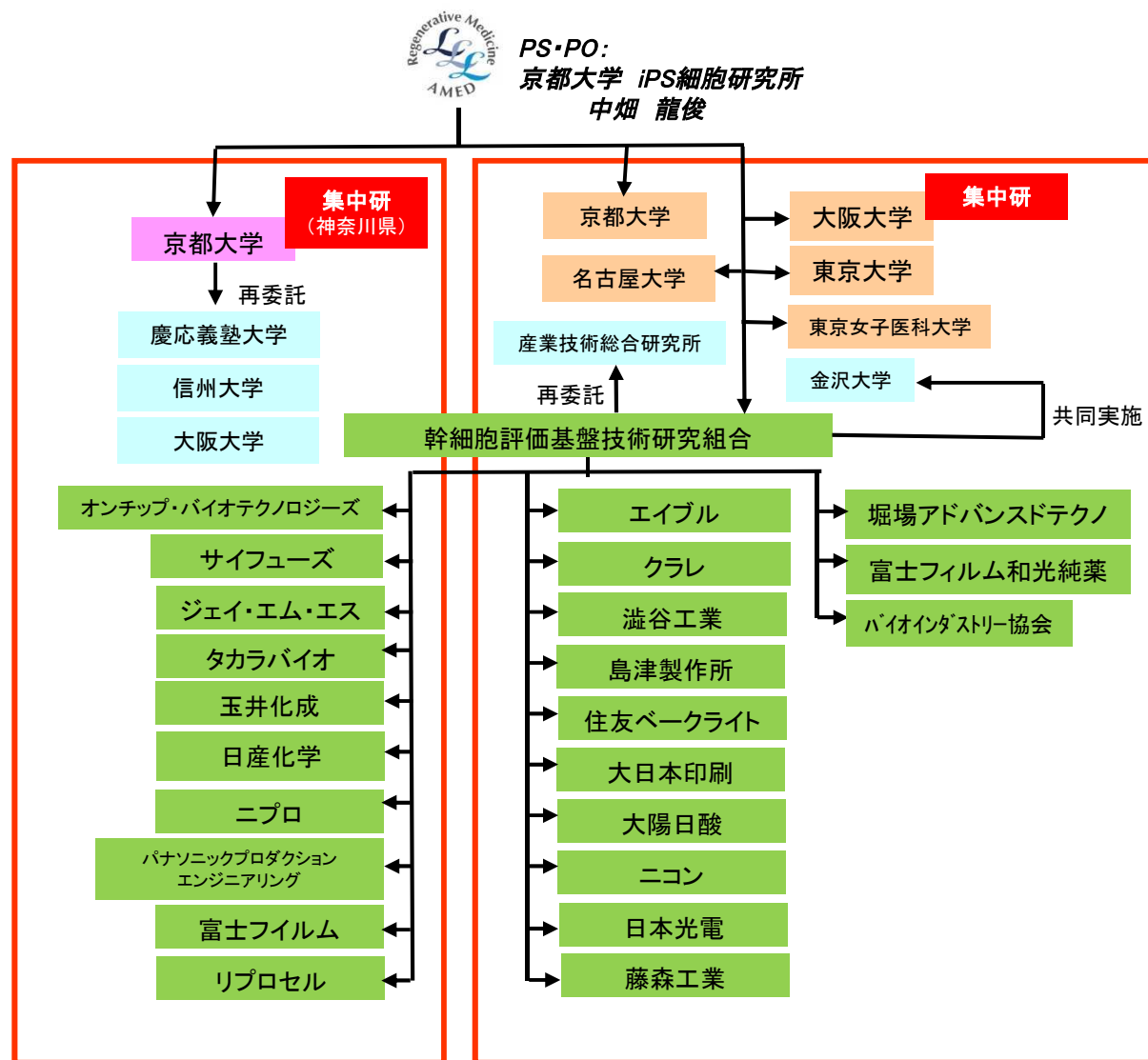


●本事業で想定していた出口イメージ



アウトプット目標	複数種類の再生医療製品を複数種類のヒト幹細胞から、低コスト(現状の1/10以下)で製造可能な製造システム(プロトタイプ※)を開発する。また、各プロセスにおける個々の材料、装置等(プロトタイプ※)を開発する。なお、多能性幹細胞では最大10^{10}個／バッチを製造可能な自動培養装置(プロトタイプ※)を作成する。 ※事業終了後3年程度で製品化可能なレベル
アウトカム目標	国内外の再生医療製品および再生医療周辺産業市場※の形成・成長を牽引する。 ※「再生医療の実用化・産業化に関する報告書 最終とりまとめ」(H25年2月 METI)」では、2030年における再生医療周辺産業市場は国内5,500億円、世界5.2兆円と予測されている。
出口戦略 (実用化見込み)	国内で実施されるiPS細胞等を用いた臨床研究等と連携により、本プロジェクトで開発した製造システム等の有効性を実績として示す。また、再生医療イノベーションフォーラム(FIRM)との連携により、規制・制度対応や国際標準化を進める。

●現 研究開発体制図



多能性(心筋・神経)グループ
京都大学 中畑 憲夫

多能性(網膜色素上皮・肝細胞)グループ
大阪大学 紀ノ岡 正博

●京都大学 中辻G

ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造 システムの開発(心筋・神経)



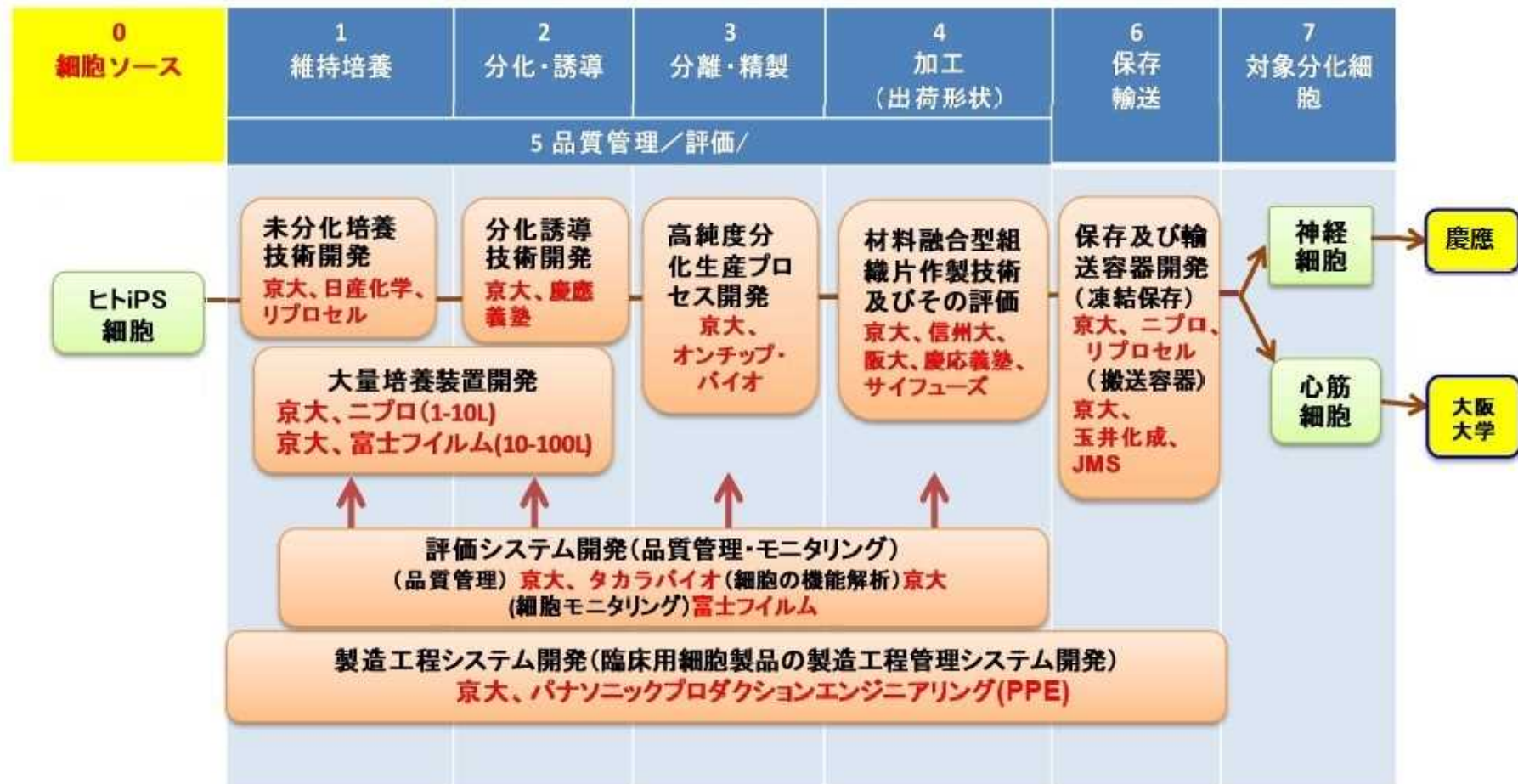
SPL 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 連携教授
中辻 憲夫



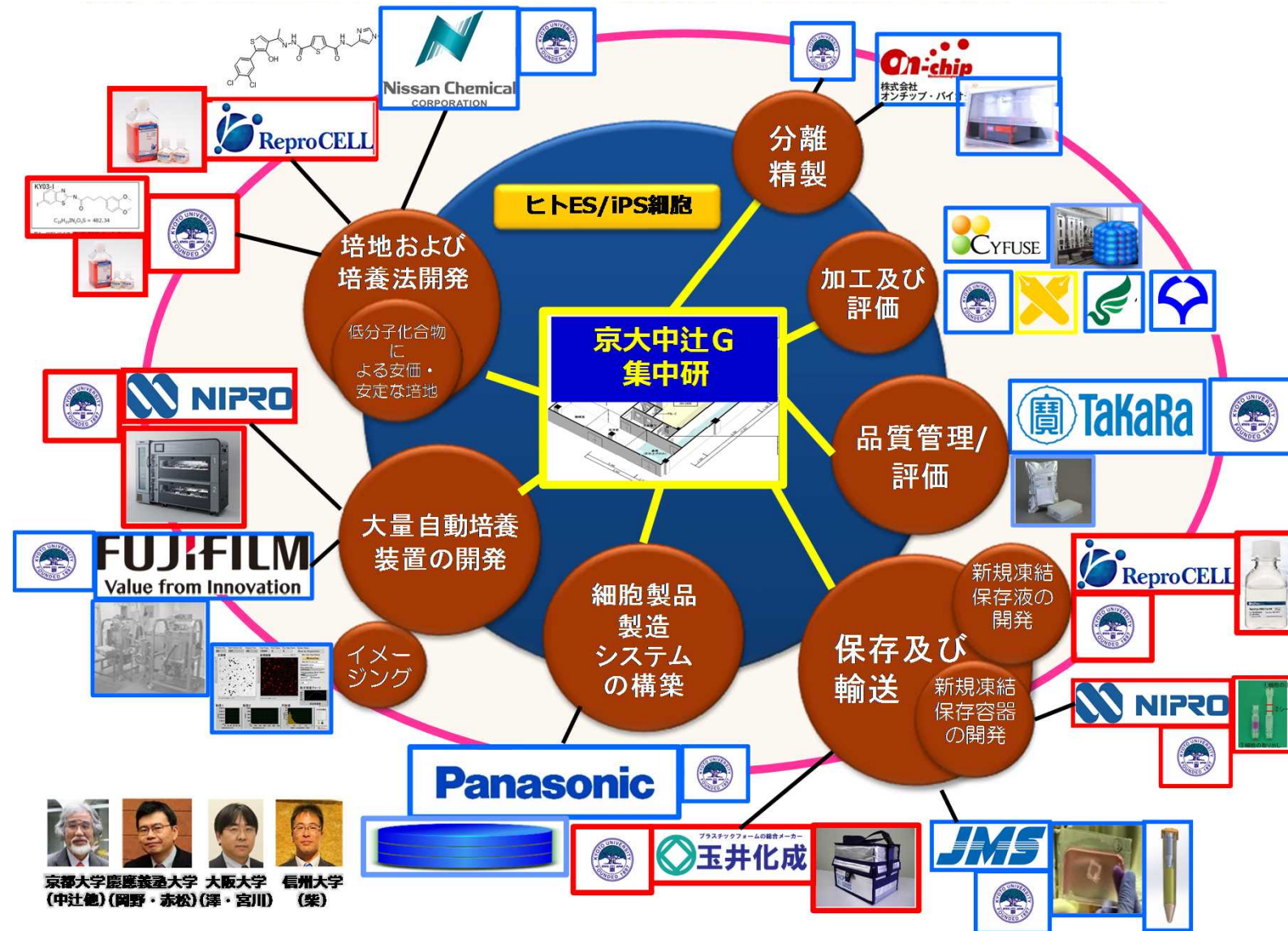
再生医療分野での製造装置や製造システムの開発では、世界市場におけるニーズにマッチするとともに国際競争力(品質、コスト、信頼性)を有することか求められています。本課題では、対象としている心筋梗塞、神経疾患および適用する術式に対応する細胞製剤や再生医療製品の製造・加工システムの構築を目指し、**拡大培養、分化誘導、品質管理、加工、保存等に係わる自動化装置や周辺製品を開発**した。

- 超低コストの培地開発
- 新規・無攪拌大量培養ハイオリアクター開発
- 簡便な分化細胞精製法の開発
- 臨床応用に適した革新的細胞加工技術開発
- 簡便な品質評価用試薬キットの開発
- 細胞製品搬送システムの開発
- 次世代製造工程システムの開発

●京都大学 中辻G 開発要素



●京都大学 中辻G 成果の産業化に向けた戦略



●京都大学 中辻G 主な成果



○臨床応用可能なヒトiPS細胞
用の凍結保存液、培養液の開発



DMSOフリータイプの
細胞凍結保存液
(リプロセル)



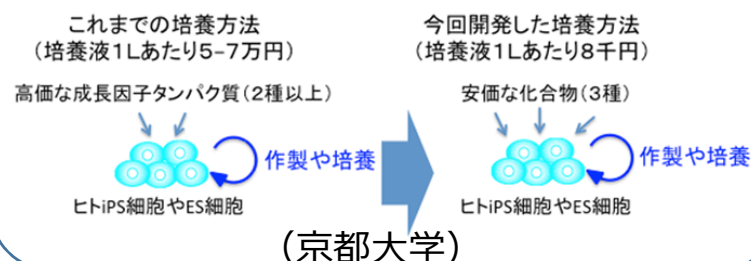
再生医療向け
ヒトiPS細胞用培養液
(リプロセル)

○定温輸送容器



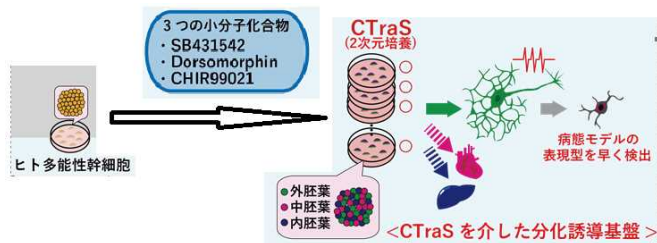
TACPack37FS®
(玉井化成株式会社)

○低価格のiPS細胞等培養のための
合成培地の開発



○ヒトiPS細胞の分化能力を促進する基盤
技術の開発

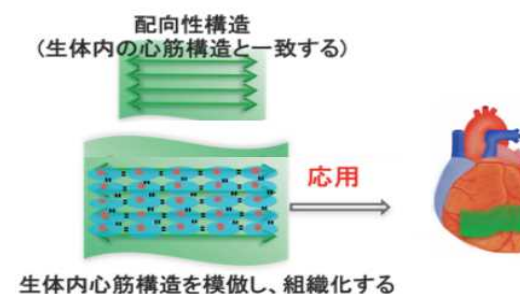
3つの小分子化合物を用いてヒトiPS細胞の分化能力を促進する基盤技術(CTraS法)を開発した(平成29年Stem Cell Reports)



(慶應義塾・順天堂)

○新規ナノファイバー・iPS細胞由来心筋
組織片を用いた再生医療技術の開発

3次元構造を持ったヒトiPS細胞由来の心筋細胞の組織構築に世界で初めて成功した(平成29年Stem Cell Reports)



(京都大学・大阪大学)

●大阪大学 紀ノ岡G



ヒト多能性幹細胞由来の再生医療製品製造システムの開発(網膜色素上皮・肝細胞)

SPL 大阪大学大学院工学研究科 教授
紀ノ岡 正博



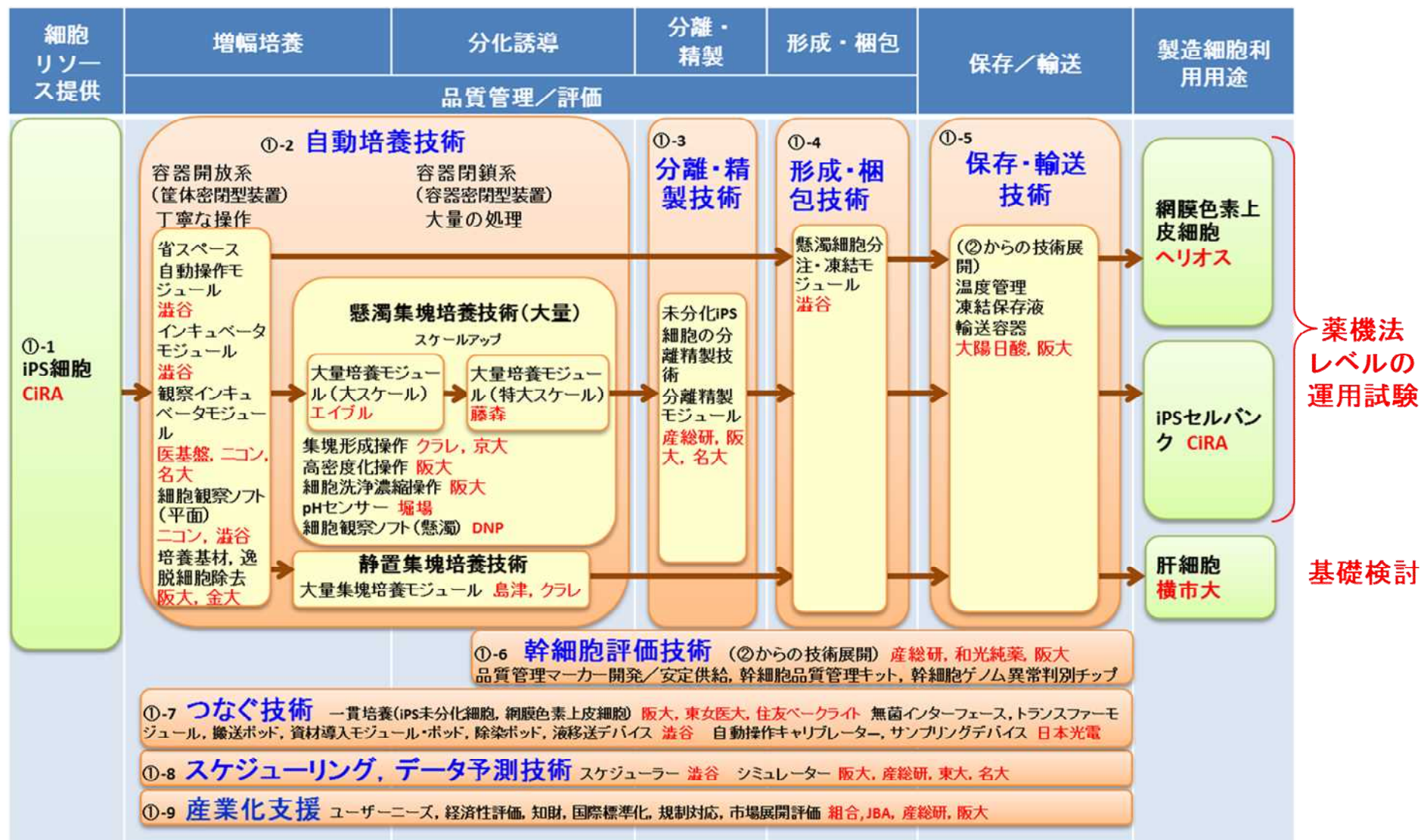
再生医療の周辺産業においては、「モノづくり」に資する要素技術の更新だけでなく、**要素間での技術統合並びに培養操作や製造管理に対するサービスとの一体化**(統合システムの確立:「コト作り」)が不可欠です。

さらに、再生医療に従事する人材のキャリアハズ構築や育成などを含めた「ヒトづくり」、知財・経済戦略に基づく国際標準化や規制改革による「ルールづくり」が不可欠となります。

「モノ・ヒト・ルールづくり」の一体化により GCTP省令(Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice 省令: 薬機法)に準拠可能な製造システムの構築を目的として、再生医療分野の「コト作り」を行います。本課題では、製造工程から品質評価までの各プロセスをモジュール化 (**fMP; フレキシブルモジュラープラットフォーム**)し、将来的に拡張可能なシステムを開発するとともに、産業パッケージ 戦略を見据えて研究開発を行った。



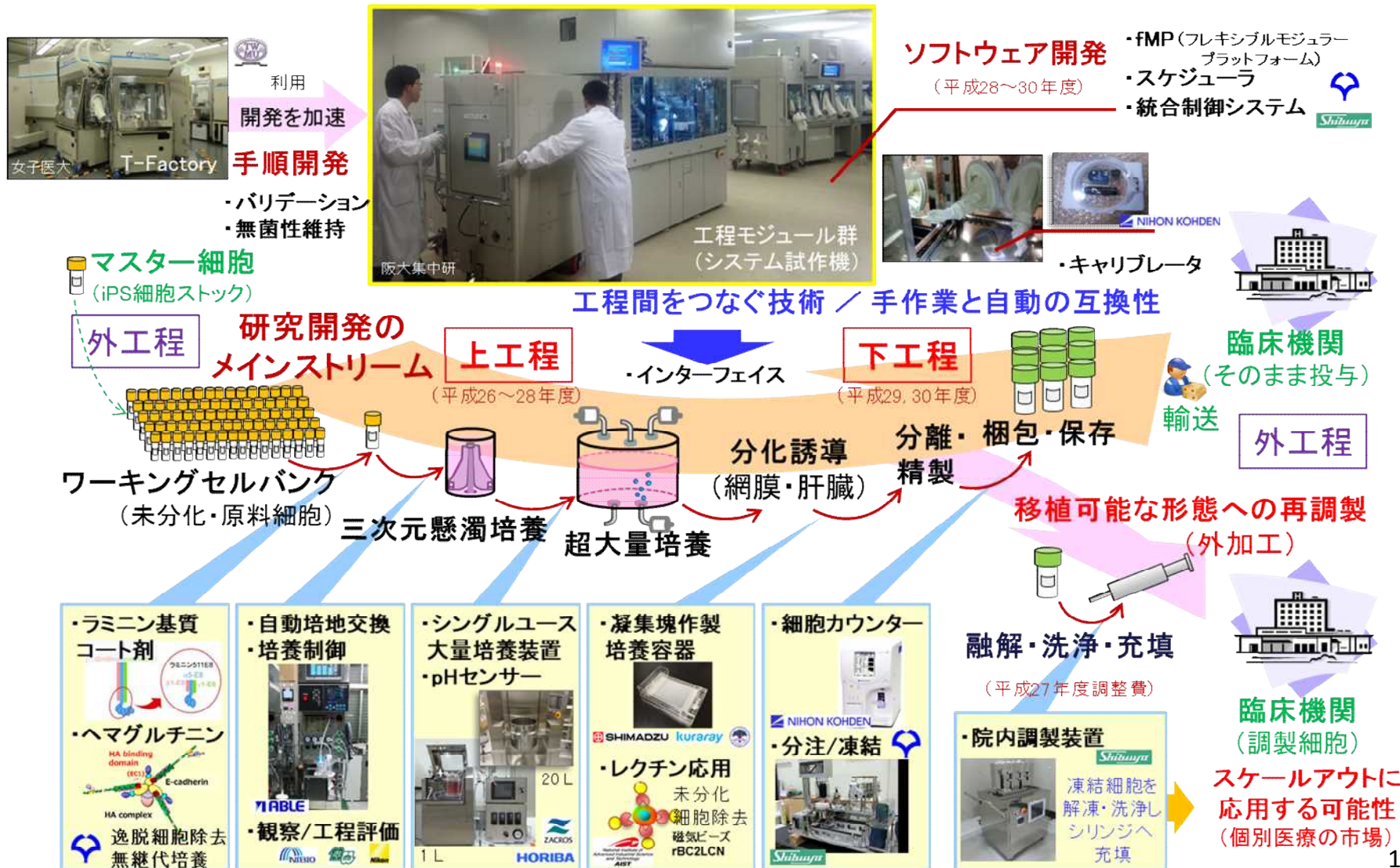
●大阪大学 紀ノ岡G 開発要素



●大阪大学 紀ノ岡G 主な成果



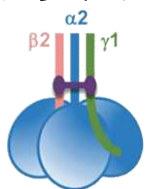
GCTP省令に適合した製造システムの構築



●大阪大学 紀ノ岡G 主な成果



- 自動化に最適化されたラミニン基材



Easy iMatrix-511
希釈不要の1×溶液

Quick iMatrix-511
コーティング済みプレート

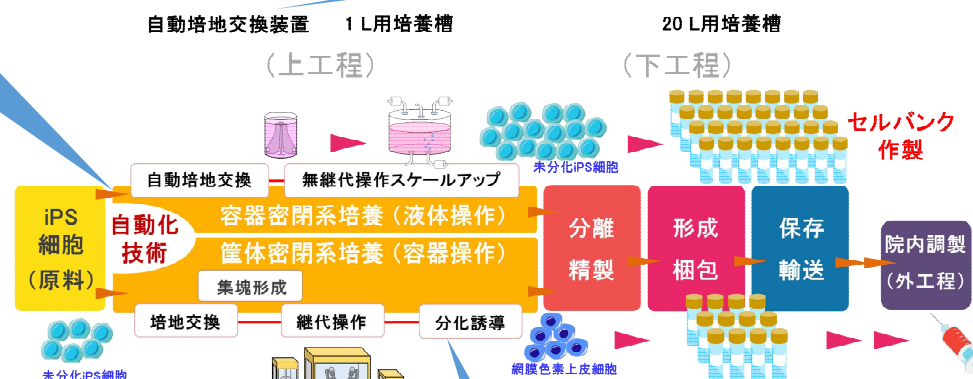
(大阪大)

※マトリクソーム社より販売

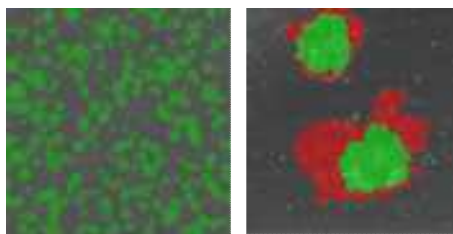
- iPS細胞の浮遊
攪拌培養に適した
培地交換装置



(エイブル)



- ヒトiPSCの状態を評価
できる品質管理技術



(基盤研、名大、ニコン)

- 自動観察機能付き
インキュベータ



(澁谷工業、ニコン)

- 分化細胞中に残存するhPSCの
除去用組み換え体レクチン



StemSure®hPSCリムーバー
(産総研、富士フイルム和光純薬)