

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：再生医療に用いる iPS 細胞大量培養プラットフォームの開発

2. 研究開発代表者：熊谷 博道（旭硝子株式会社 技術本部中央研究所）

3. 研究開発の成果

iPS 細胞等を用いた再生医療について、我が国のアドバンテージを活用し、世界に先駆け臨床応用を実施するべく、様々なプロジェクトが進捗している。本技術は細胞移植治療などの再生医療に活用が期待されると共に、様々な病気の原因解明や新薬開発に大きな威力を発揮できる。一方、産業応用のため、iPS 細胞の標準化、安全性向上のための基礎研究、再生医療用のストックセルの構築、様々な疾患・組織毎の臨床応用研究が進められている。これら出口にむけたシーズ基礎研究開発に加え、それらを横断的に支援して、実用化に必要な個別技術の革新が必須である。再生医療の実用化が進捗しているが、iPS 細胞の増殖・分化誘導に必要な培地・添加タンパク質因子など多くの原材料が研究試薬グレードの薬剤であり、実用化を念頭に、安定的に供給されているわけではない。iPS 細胞を用いる再生医療の実現・患者への提供、国際競争力強化のためには、研究開発の早期から規制対応を念頭に入れたプラットフォーム技術の構築が必須であることを示している。

そこで、我々は iPS 細胞を医療用途に大量に調製するため、培養容器類・培養に必要な各種タンパク質因子を規制対応可能な製造管理で製造する技術を目指し、以下の研究開発を行っている。

1) iPS 細胞培養・分化に必要な有用タンパク質の医療用製造技術開発

以下の 4 種類のタンパク質を選定した。

- ① iPS 細胞等の培養工程で広く使用される E8 成分のタンパク質トランスフェリン
- ② 神経細胞培養で広く使用される B28 成分スーパーオキシドディスムターゼ及びカタラーゼ
- ③ 早期に臨床研究を開始する事が想定され、低分子成分で代替困難な幹細胞因子

製造技術としては、動物由来成分を原材料として用いる必要がない微生物を活用し、拠点を始めとした関係機関に提供すると共に、継続的に再生医療用途として使用できる態勢の構築を図っている。

今年度までに、ヒト・トランスフェリンの基盤技術開発、医療用途に使用が可能な製造プロセス開発を終了し、試作ならびに関係機関へのサンプル提供を行った。

一方、その他のタンパク質 3 種類については、基礎的な検討を終了し、少量試作を行い、生物活性の確認に成功した。来年度以降、医療用途として提供していく。

2) iPS 細胞の 3 次元培養容器の開発と実用化

iPS 細胞等を高効率に未分化状態を維持して *in vitro* 増殖させ、その後の分化工程を適切に実施できる技術を得る事が重要と認識している。

未分化 iPS 細胞を効率的に増殖する培養の「場」として 3 次元培養が重要である。

今年度 3 次元培養容器を用いた iPS 未分化細胞の培養条件、分化条件を検討した。3 次元培養容器を用いると、短時間で均一な生存率の高い胚様体を容易に形成できることを明らかにした。得られた胚様体は未分化性を維持したまま、容器内で増殖が可能であり、それ以降への分化試験にも使用できることを明らかにした。すでに報告されている様々な分化方法により、心筋ならびに神経分化を確認した。神経分化では、胚様体の大きさに依存し分化効率が異なり、従来法に比して分化効率の明らかな向上が認められ、現在詳細を検討中である。

すでに本培養容器を医療用途に活用するため、容器の大容量化並びに自動化のための初期検討を開始した。

上記研究開発を通じ、再生医療の早期実現に貢献していきたいと考えている。