

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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）
2. 研究開発代表者：紀ノ岡 正博（国立大学法人大阪大学）
3. 研究開発の成果

本開発項目では、多品種の再生医療等製品を複数種類のヒト多能性幹細胞（iPS細胞）から、低コストで製造可能な製造システムを構築する。アウトプット目標としては、iPS細胞を原料とした網膜色素上皮細胞に対して、国内外の規制に対応した薬機法レベルの製造を可能とする柔軟な製造システムを構築するため、個々のプロセスをモジュール化したフレキシブルモジュラープラットフォーム（fMP）を採用する。また、iPS細胞を原料とした集塊状の肝細胞に対しても、要素技術構築を目指す。更に開発した技術を最適に組み合わせ連携させた製造システムを構築した上で実際に製造を行う。

平成27年度の研究開発では、自動操作モジュール、手作業モジュール、資材モジュール、インキュベータモジュール等の製造システム試作機を運用し、個々のモジュールの接続と無菌性の維持およびiPS細胞の製造における運用手順を確認した。再生医療等製品製造の低コスト化は、fMPインターフェースを保持するこれらのモジュールを柔軟に運用し、製造施設内で多品種の再生医療等製品を複数並行して製造することで達成される。個々のモジュールの運用を最適化（スケジューリング）するスケジューラとコスト計算ソフトウェアの開発では、試作機の運用手順をフィードバックすることで設計の最適化を行った。その他、fMPと接続可能な細胞カウンター付サンプリングデバイス、装置・施設間の培養動作を標準化するための自動動作キャリブレーション等の要素技術の開発を進めた。iPS細胞の大量懸濁培養技術の開発では、1 Lおよび20 Lサイズの試作機を作製し、1 Lリアクターにおける初期培養条件の確立と、長期連続計測可能なセンサの培養リアクターへの設置方法を検証した。形成・梱包技術の開発では、大量懸濁培養により製造された大スケールの細胞懸濁液を小スケールの最終製品（凍結チューブ等）として分注する技術を確認するため、製品の品質維持が可能な操作時間を考慮した基礎検討と、分注モジュールの試作を行った。また、iPS細胞由来の再生医療等製品においては、移植後の癌化リスクが否定できない未分化iPS細胞を可能な限り分離・除去する必要がある。iPS細胞の分離精製技術の開発においては複数の新規逸脱細胞除去技術を確認した。レクチンマーカを活用した技術は既に2製品が上市された他、ヘマグルチニン（HA）を利用した技術において最適なHA変異体の構造を特定し、安定した作製条件を決定した。自動操作対応可能な平面培養基材の開発では、iPS細胞の培養に適したラミニン基質の1×コーティング溶液とプレコート培養基材の作製技術を確認した。特にプレコート培養基材は、既に市販されている10×コーティング溶液（iMatrix-511）の発展として汎用性の高いものであり、自動操作対応のみならずiPS細胞培養の全般に実用化が可能である。肝細胞由来の集塊培養技術としては、大量集塊培養容器を試作し、自動培養が可能な操作条件の検証を行った。

上記の自動化装置、大量培養装置、周辺装置、分離精製試薬等の開発は、最適に組み合わせ連携させることで一貫製造システムの構築が可能となるが、個別の要素技術は可能なものから順次実用化（市販化）を行った。更に市場獲得戦略の構築として、ユーザーフォーラムの設置・欧米の自動培養に係る産業化・事業化動向の分析および産業化戦略（案）骨子のまとめ等を行い、本年度の目標とする研究開発計画をすべて実施した。