

最先端研究開発支援プログラム

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～

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 准教授

清水 達也

最先端研究開発支援プログラム

昨年、政府は新たな知を創造する基礎研究から出口を見据えた研究開発まで、さまざまな分野及びステージを対象として、3～5年で世界のトップを目指した先端的研究を推進することにより、産業、安全保障等の分野における日本の中長期的な国際的競争力、底力の強化を図り、研究開発成果の国民及び社会への確実な還元を図ることを目的とした「最先端研究開発支援プログラム（FIRSTプログラム）」を創設した。“支援プログラム”という言葉には「研究者最優先」の支援体制を充実させたプログラムという意味合いがあり、年度を越えた予算運用が可能になるなど、これまでの国の委託費や補助金とは違った研究開発体制がとれるプログラムとなっている。歴史的な政局の変化のなか、予算規模の大幅な縮減はあったものの新政府は総額1000億円／5年を565件の応募の中から30人の中心研究者に配分した。環境・エネルギー、エレクトロニクス、ライフサイエンスなど幅広い研究開発分野から世界のリーダーシップをとれるプロジェクトが採択された。再生医療分野では2つのプロジェクトが採択されたが、そのひとつが、当研究所の岡野光夫所長を中心研究者とする「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～」プロジェクトである。本稿ではその研究開発内容について概説する。

～臓器ファクトリーの創生～

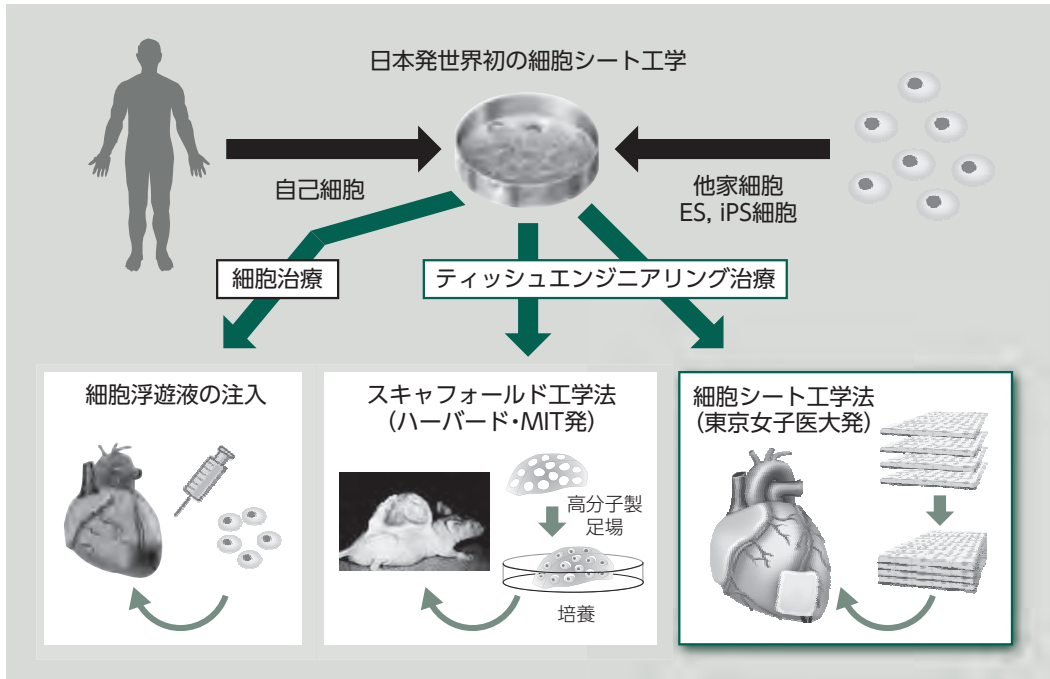


図1 細胞治療とティッシュエンジニアリング治療

細胞シートを用いた再生医療

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、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、その技術開発が進んでいる。再生医療はこれまでの医療概念を根底から変革することが期待され、各組織・臓器に対する新治療の早期開発競争が世界的に始まっている。胚性幹 (ES) 細胞や人工多能性幹 (iPS) 細胞など治療に使用する細胞ソースの開発が再生医療への期待をさらに高いものとしているが、単に細胞を注射する再生治療法だけでは効果的な移植が達成できず、その手法そのものに限界がある。そこで、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) により再生した組織を移植する治療法の研究開発が加速しており、その実現に大きな期待が寄せられている。世界的には生体吸収性の支持体の中で細胞を培養し、これを移植して治療するティッシュエンジニアリング技術 (Scaffold-based tissue engineering) が広く用いられ皮膚や軟骨疾患に対する臨床応用が行われ効果をあげているものの支持体そのものの分解にともなう炎症や支持体への十分な細胞播種が困難であることから、適応組織が限られているのが現状である。これに対し1990年代より、当研究所はシート状の細胞“細胞シート”を単層あるいは積層化して組織を作製し移植するという独自の概念 (Cell-sheet-based tissue engineering) を提唱し、研究開発をすすめてきた (図1)。これにより細胞密度

が高くより効率的で再生能力の高い細胞シート治療が実現しており、独創的・革新的ティッシュエンジニアリング技術として世界的な注目を集めている。細胞シートの回収は、温度に応答して親水性／疎水性を変化させることで細胞の脱着を制御できるインテリジェントナノ表面（温度応答性培養基材）の開発により実現した。この表面の開発は生体との親和性の高い細胞接着性表面あるいはその逆に抗血栓性を目的とした細胞非接着性表面の作製というバイオマテリアル黎明期における一方向性の研究開発の潮流の中で、同一の材料で細胞の接着と脱着を両方向性に制御するという独創的な着想に始まった。すなわち温度応答性の高分子をナノスケール（～20nm）で制御して表面に共有結合した培養基材の作製を実現した。通常、培養基材上に一定期間細胞を培養すると、細胞間および細胞と足場となる基材表面を接着させる蛋白質により二次元の単層構造になるが、既存のトリプシンなど蛋白分解酵素を用いた細胞回収法ではこれらの蛋白質が分解され、ばらばらの単細胞の状態では回収される。温度応答性培養基材を用いた場合は温度降下（37℃→20℃）のみで表面を疎水性から親水性に変化させ、細胞接着性蛋白質など細胞表面構造を損なうことなく単層の細胞シートとして回収可能である。当研究所ではこの特性を利用し、細胞シートの種々の培養基材への移動や細胞シートの積層化、さらに非縫合による患部への貼付というこれまでにない細胞のマニピュレーションを可能とし、この一連の技術を“細胞シート工学”と名付け、種々の組織・臓器の再生医療への応用を世界に先駆けて展開してきた（図2）。既にこの基盤技術により角膜・心臓・

食道疾患に対する細胞シート再生医療の臨床応用により患者の治療を実現している。角膜に関しては自家角膜上皮および口腔粘膜上皮細胞シート再生医療の臨床研究により視覚障害を持つ患者の視力が回復することが阪大・西田教授との共同研究で示され、現在バイオベンチャー・セルシードによる治験がフランスで進行中である。難治性疾患である拡張型心筋症や重症の虚血性心疾患患者にする、自己筋芽細胞シート再生医療の臨床研究も阪大・澤教授との共同で始まっている。また早期食道癌に対する治療として行われる内視鏡的粘膜除去術の術後には創傷治癒過程で食道狭窄による通過障害が生じるが、粘膜除去部に口腔粘膜上皮細胞シートを移植し狭窄を予防する臨床研究も開始され良好な結果を得ている（東京女子医大・山本教授との共同研究）。前臨床研究段階のものとしては歯周病、肺疾患、肝臓疾患などに対する細胞シート再生治療の有用性も示されており他の組織・臓器に関してもさらなる適応拡大を追究している。

再生医療における次なる課題とその克服に向けた挑戦

このように細胞シート工学を含むティッシュエンジニアリングの技術革新により再生医療の臨床応用が本格的に開始されるなか、再生医療のさらなる発展に向けて克服すべき新たな課題も生じている。

一つの課題は現在の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）に沿った大型セルプロセスセンター（CPC）内で行われる厳重な管理下での熟練を要する手作業の培養工程では時間的空間的にその生産に限界が生じ

～臓器ファクトリーの創生～

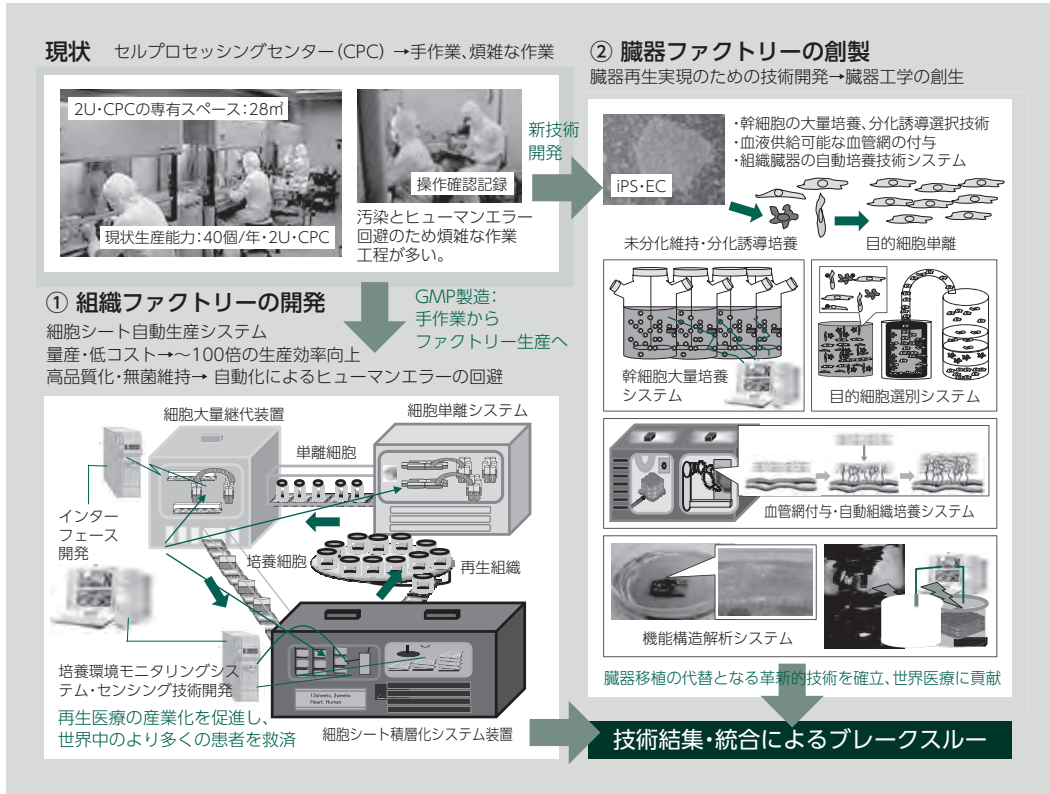


図2 細胞シート工学の発展

る恐れがあり、コスト的にも治療の実現性、経済的普及性にも重大な負荷となりかねない状況である。従って再生医療の本格的な普及には再生治療の実行とその効果の実証および適応拡大の開発研究に加えて、細胞から組織を作製する工程を空間的にコンパクト化し、また自動化を図ることで、多数の組織を安定して製造する「生き物の量産」という新概念に基づく世界初の組織ファクトリーの開発を進め産業化を推進することが急務である。

一方、現在の再生医療で再生可能な組織には酸素・栄養の透過性低下に起因する大きさや機能に関する限界があることからより効果的な治療法を実現するには目的細胞の大量培養ならびに血管網付与による厚い組織の再生

を可能にするブレイクスルー技術の開発が必須となっている。これにより移植医療におけるドナー臓器に代わる再生臓器を細胞から創製することができれば疾病に苦しむ数多くの患者にとって大きな福音となる。

そこで本プログラムでは、今後の再生医療の発展に必要な上記2項目の課題克服を目的とした研究開発を世界初、日本発技術である細胞シート工学を基盤に日本の持つハイテク結集により実施する。すなわち第一に安全かつ大量に、しかも安価に細胞シートを製造し積層化するため、細胞シートならびに再生組織の無菌的自動生産システム（組織ファクトリー）を開発すること、第二に新たな細胞増幅・選別技術や血管網付与技術など

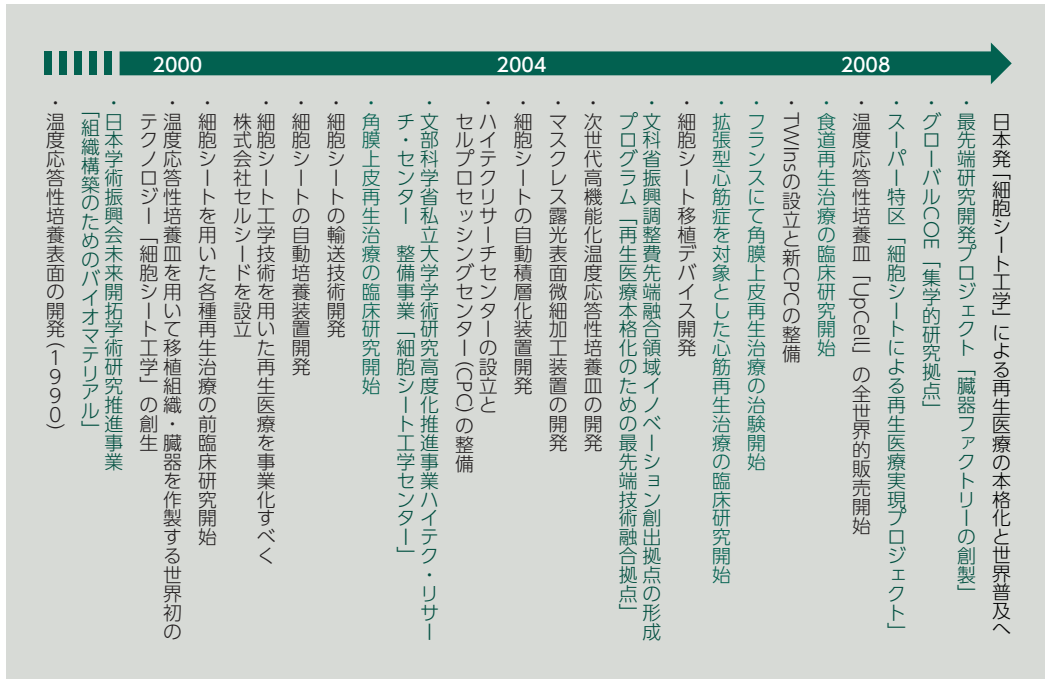


図3 プロジェクト概要

臓器創製に必要な基盤技術を確立することを目的とした(図3)。

量産化を実現する 組織ファクトリーの創製

現行の臨床応用における細胞シート作製工程は大型CPC内での手作業であり、時間的空間的な制約が大きい。また細胞シートのマニピュレーションや積層化にはある程度の技術的熟練を要する。これらの作業工程を安全かつ安定して行い大量生産による迅速な普及を達成するには、細胞単離、細胞大量継代培養、細胞シート作製、細胞シート積層化工程の無菌的自動化が必須である。本プロジェクトにおいては高機能化組織を目指した細胞シート～50層の作製と10層までの積層化が可能な

ファクトリー構築を目標に各装置の設計・開発を行う。適応疾患の拡大にも柔軟に対応できるようにハード面は共通のものとし、個々の細胞に応じた対応はソフト面で対応できる設計とする。また低侵襲の評価を可能とする最先端バイオセンシングによる独自のモニタリングシステムを並行して開発する。細胞シートを作製・培養する基材に関してはインテリジェント化によりその代謝・機能などに関するデータを取得し再生組織そのものの品質管理の向上を図る。細胞単離、細胞大量継代培養、細胞シート作製、細胞シート積層化の個々のシステムのインターフェース開発をプロジェクト初期より設計しシステムインテグレーションを円滑に行う。最終的には一連の工程を自動化システム化し、種々の細胞に対応可能な組織ファクトリーを開発する計画と

～臓器ファクトリーの創生～

なっている。

スケールアップによる 臓器ファクトリーの創製

ドナー不足解消が困難な臓器移植の代替となる次世代再生治療法の確立をめざし、技術結集による細胞の大量培養と血管網付与技術を確立することで置換型の再生臓器の創製に挑戦する。心臓に関しては細胞シート積層化により既に肉眼レベル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るが、心臓のポンプ機能を補助しうる再生臓器の開発には拍動する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。本研究開発ではこれを実現するためES/iPS細胞などの幹細胞から大量の心筋細胞を安全・安定に自動調製できる最先端細胞増幅・選別技術の開発による心筋細胞シートの作製を実現する。また積層化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これまでにない新規の臓器培養法の開発を行う。これらの各要素技術をインテグレートすることにより臓器創製に向けた基盤技術の確立を目指す。

医理工・産学融合した研究体制

本プロジェクトは東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設(TWIns)を拠点とし、これまでに細胞シートを用いた再生医療に関わってきた実績のある大学・研究機関および新規参画企業が複合

体を形成することで縦断的・横断的研究を統合して行う。TWInsはこれまでにない医理工・産学融合の研究環境を整備しており、本プロジェクトに従事する多くの研究者が同居して研究開発を推進する。これにより研究者が日常的に相互にコミュニケーションをとりながら研究開発を展開することができるものと考えている。またこのような参画研究機関および企業の融合的な研究開発体制の中で創出される知的財産をいかに管理していくかが重要な懸案事項となっているが、現場の研究者に配慮したこれまでにない共同研究契約に基づく共同出願体制を検討している。将来的には平成21年6月22日施行の研究開発パートナーシップ法制（技術研究組合法人制度）などを活用することで、一括した知財管理を戦略的に行うことを目指す。これにより随時研究開発成果を事業化することが可能となり、再生医療産業化の加速につながることを期待できる。

本プロジェクトが創出する 未来医療

本研究開発における、大型CPC施設に代わる省コスト、省スペースの小型組織ファクトリーの普及は再生医療のコスト削減と産業化を促進し、世界中のより多くの患者の救済につながる。また、細胞シートの量産とともに三次元組織への酸素・栄養の供給を可能とする毛細血管網付与技術の確立による臓器創製は、再生医療におけるブレークスルーとなるとともに心臓・肝臓・腎臓疾患などに対する臓器移植の代替となりうる革新的治療法の実現につながる。さらに、細胞シート工学を基

盤として作製した新規三次元組織・臓器の構造と機能の詳細な解析によりライフサイエンスにおける多くの新知見を得ることでき再生医療を長期に支えかつ飛躍させる新規の学問領域「臓器工学」を創出、再生治療における新しい概念を構築することが可能となると予

測される。

本プロジェクトが未来医療の礎となり、2、30年後には細胞から様々の臓器が完全自動培養システムにより製造され、体外で製造した臓器を用いた移植医療が日常診療の常識になっていることを期待したい (図4)。



図4 細胞シートによる未来医療 (先端生命医科学研究所大学院生岩宮君作)