

# 細胞治療 NEWS

新たな可能性への挑戦

今号のニュースレターでは、次世代細胞治療におけるiPS細胞（人工多能性幹細胞）の革新的な役割にスポットを当てます。iPS細胞は再生可能な細胞源であり、どのような細胞型にも分化することができるため、自家・他家を問わず、細胞ベースの治療法の原料として非常に期待されています。

2006年、京都大学の山中 伸弥教授のグループは、成体細胞を多能性幹細胞に初期化することに成功し、山中教授は2012年にノーベル賞を受賞しました。それ以来、日本は京都大学iPS細胞研究所（CiRA）の設立など、政府による多額の資金援助により、iPS細胞研究の推進において主導的な地位を占めてきました。その結果、iPS細胞の生物学的性質の理解や、iPS細胞技術の臨床応用に向けた世界的な進展に拍車がかかりました。

産業界が次のステップに進むには、まず原材料となる高品質のiPS細胞を大量に安定して生産できるようにすること、そして次に、治療効果のある機能的な細胞に分化させるための最適で効率的な方法を見つけることが必要です。

テルモBCTでは、イノベーションと世界トップクラスの研究機関とのコラボレーションを通じて、iPS細胞分野の開発者を支援するために取り組んでいます。本号では、高品質なiPS細胞の大量製造に向けた私たちの取り組みをご紹介します。

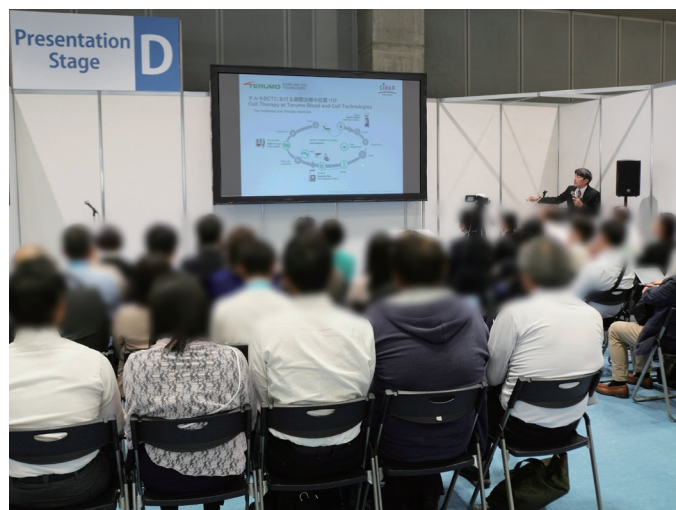
What's on

## 再生医療 JAPANに出展、iPS細胞のミニセミナーを開催

2024年10月9日～11日にパシフィコ横浜にて開催された再生医療 JAPANにおいて、テルモBCTは企業展示とミニセミナーを行いました。

セミナーでは、(公財)京都大学 iPS細胞研究財団 研究開発センター 主幹研究員の中島 義基先生にご登壇いただき、iPS細胞培養と分化の自動化に向けたテルモBCTとの共同研究内容についてご発表いただきました。

Quantum Flex™の中空系を用いたバイオリアクターの特徴をはじめ、増殖のプロトコールや品質試験の結果に関するデータも開示いただきました。会場は満席で立ち見ができるほど盛況となり、その後の展示ブースにはセミナーを聞いて興味を持たれた方が来場されました。多くの方に装置やバイオリアクターなどを実際にご覧いただき、非常に有意義な機会となりました。



# 新たな可能性を共に見つける : iPS細胞製造の未来

2024年11月26日、テルモBCTは、Nakanoshima Qross (大阪市) 内 Terumo Innovation Hub Osakaにて「新たな可能性を共に見つける:iPS細胞製造の未来」と題してセミナーを開催し、京都大学iPS細胞研究財団と進めている、iPS細胞の安定製造法と分化誘導方法の確立のための共同研究の成果の一部をご紹介します。今回は、その中から、同財団研究開発センター長の塚原 正義先生の講演のハイライトをお届けします。

## iPS細胞研究の動向および京都大学iPS細胞研究財団の概要とビジョン

### ～閉鎖型自動化システムを用いた臨床用iPS細胞の樹立・分化誘導の開発と品質管理～



京都大学iPS細胞研究財団  
研究開発センター  
センター長 塚原 正義 先生

### 自家由来iPS細胞による再生医療を目指したmy iPS®プロジェクト

当財団はこれまでに臨床用iPS細胞として、HLAホモドナー由来iPS細胞株、HLAゲノム編集iPS細胞株などを製造し提供しています。これらのiPS細胞株は同種移植を目的としますが、移植時の拒絶反応を最小化するためには自家由来iPS細胞を作製することが望まれます。しかし、患者ごとのiPS細胞を従来の手作業中心で製造するには、製造数やコストなどに課題があります。

我々が推進する「my iPS細胞®プロジェクト」では、コストダウンだけでなく細胞の品質向上を目指し、iPS細胞の樹立から分化誘導までを閉鎖型装置で実施可能な自動化装置の開発、装置に適した3D培養プロセスの構築、装置にプラグイン可能な試薬・資材のキット化、装置と組み合わせたリアルタイムモニタリング手法の開発、画像解析などの非破壊による品質検査方法の開発などに取り組んでいます。

### 細胞増殖システムQuantum Flex

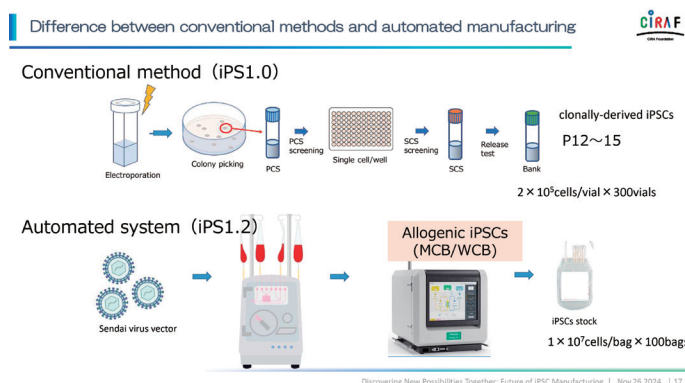
テルモBCTの細胞増殖システムQuantum Flexは、中空糸灌流バイオリアクターを用いて細胞培養の複雑かつ手作業が多いステップ



を自動化し、一貫した大規模生産と、作業員間のばらつきやヒューマンエラーによる汚染リスクが低減された閉鎖環境下での細胞培養を可能にするプラットフォームです。

また、無菌維持に優れているため、Quantum Flexに培地分析器を接続してオートサンプリングしながら、pHや溶存酸素濃度などの工程内管理値をリアルタイムでモニタリングしてフィードバックレギュレーションすることで製造の品質担保が可能だと考えています。

現在、手作業で行っているiPS細胞の樹立からセルバンク構築までは1パッセージ当たり1週間かかる工程を12~15回、開放系で実施する必要があります。一方、Quantum Flexを利用した場合には自動化により細胞の確保の手間が大幅に減る上、樹立からセルバンクへの保存まで、閉鎖系で工程を終えることができます。「my iPS®プロジェクト」では、エンド・ツー・エンドで患者さんの血液を用いてiPS細胞の樹立から分化誘導までを自動閉鎖系で行えるシステムを構築し、自家由来iPS細胞を用いた再生医療を目指しています。



### Quantum Flexについて、実際に実験にお使いいただいている中島 義基先生から、以下のコメントをいただきました。

- 無菌接合装置を使うため、清浄度管理のグレードダウンが可能
- 少人数 (2名) で製造と品質検査が可能
- CPA\*を用いたプロトコルの確認が容易
- 細胞培養の自動化プロセスが成熟しており、ユーザーフレンドリーな操作性が良い
- ソフトのインストールにより熟練技術者の培養技術を再現して実施できる

\*テルモBCTが提供する、Quantum Flexのプロトコル管理やデータ管理を担う、サーバーベースのソフトウェア。



京都大学  
iPS細胞研究財団  
研究開発センター  
主幹研究員  
中島 義基 先生

## Case Report

# Lamininを用いたQuantumによる iPS細胞培養技術の海外事例

急速に発展する再生医療分野において、ヒトiPS細胞の効率的な増殖の実現は、依然重要な課題です。米国のTexas Heart Instituteは、Quantum™細胞増殖システムを用いた、iPS細胞の大量培養を成功させました。

同研究所は、ラミニン521 (LN521) と化学合成培地を用いて、フィーダー細胞フリーの条件下で、iPS細胞を7日間で $689.75 \times 10^6 \pm 86.88 \times 10^6$ 個(初期播種量の14倍)まで増殖させることができたことを発表しています。

なお、培養中の細胞増殖を見積もるために、乳酸値の測定が信頼性の高い代替手段として実施されました。Quantumで培養された細胞は、従来のマトリゲルコート100 mmディッシュで培養された細胞と同様に、特徴的な形態、核型、および分化全能性を維持していました。

また、1台のQuantumを使用することで、オープンイベントを99%削減し、複数台のインキュベーター使用をやめることができました。研究チームはさらに、重合ラミニン521 (PolyLN521) の開発を通じ

て、iPS細胞製造のコスト削減を継続しました。PolyLN521は10%の濃度で使用した場合に、細胞の質を損なうことなく従来のLN521を上回る増殖効率を示しました。

この結果は、リソースに制限のある臨床環境において拡張可能なiPS細胞製造への道筋を開くものであると言えます。

他にも、英国のCell and Gene Therapy Catapultでは、培地中成分構成と培地供給の最適化を行った結果、Quantumを用いて、iPS細胞の20倍以上の増殖率を達成しています。テルモBCTの研究開発のラボでも、最近、小型リアクターとmTeSR Plus培地を用いて、平均5億個の細胞回収量(増殖率37倍)を実現しました。

Cell and Gene Therapy  
Catapultの成果に関する  
ウェビナーへのリンクはこちら



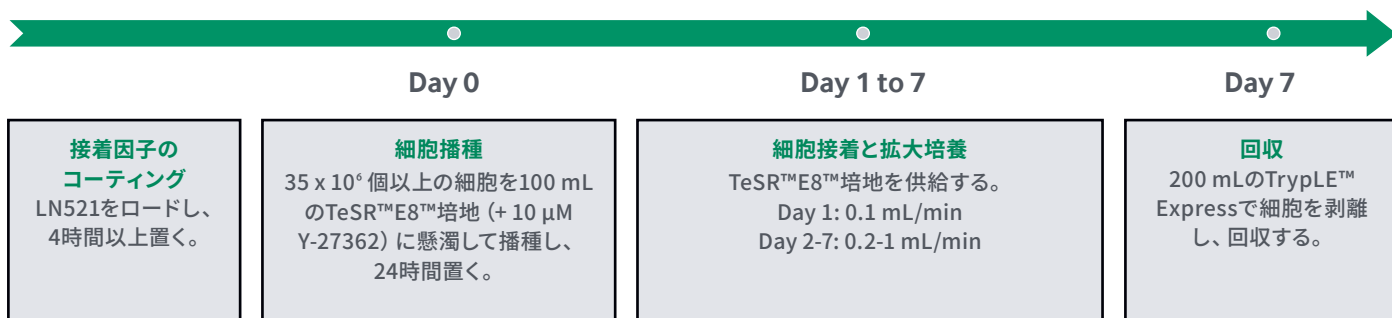
ウェビナーリンク

## Quantum Flex: グッドデザイン賞を受賞

細胞増殖システム Quantum Flex は、公益財団法人日本デザイン振興会が主催する「2024年度グッドデザイン賞」を受賞しました。グッドデザイン賞は、製品、建築、ソフトウェア、システム、サービスなど、形のある無しに関わらず、課題の解決や新たなテーマ発見を導くデザインを評価・顕彰しています。

Quantum Flexは、従来の細胞培養の工程と異なり、ほとんどのプロセスが自動化され、かつ機能的にも閉鎖されたプラットフォームが丁寧にデザインされている点が高く評価されました。

また、「iPS細胞を用いた治療のための自動培養工程の確立に向けた研究に採用されるなど、今後の更なる実装が期待される」との講評をいただきました。



図：QuantumにおけるiPS細胞培養の実験デザイン

- Paccola Mesquita FC, Hochman-Mendez C, Morrissey J, Sampaio LC, Taylor DA. Laminin as a potent substrate for large-scale expansion of human induced pluripotent stem cells in a closed cell expansion system. *Stem Cells Int.* 2019;2019:9704945. doi: 10.1155/2019/9704945
- Mesquita FCP, Leite ES, Morrissey J, Freitas C, Coelho-Sampaio T, Hochman-Mendez C. Polymerized laminin-521: a feasible substrate for expanding induced pluripotent stem cells at a low protein concentration. *Cells.* 2022;11(24):3955. doi: 10.3390/cells11243955

## 製品関連動画 コンテンツ

### 細胞培養に灌流の力を 応用する理由



体内で起こっているように、細胞培養に灌流の力を応用できたらどうな

るでしょうか？ Quantum Flexでの中空糸への灌流について詳細を説明します。

### Demo From the Lab: Quantum Flex細胞増殖システム



フィールドアプリケーションサイエンティストが、ラボ内でQuantum Flexのデ

モンストレーションを行います。フレキシビリティ・コネクティビティ・拡張性、さらにはGMP遵守などその特徴と意義についてご紹介します。

### FINIA充填・仕上げシステム



遺伝子細胞製剤の充填・仕上げ工程を自動化する製品です。研究・開発者

が手作業に起因したばらつきのあるプロセスに依存する必要がなくなります。浮遊細胞・接着細胞において、正確で確実な最終工程をもたらします。



### テルモBCTウェブサイト

企業概要や製品に関する詳しい情報はこちらから

## Interview

## iPS細胞の培養プロセスを次のステージへ

テルモBCTのNathan Frankは、米国コロラド州のレイクウッド本社において、研究開発部門のシニア・リサーチ・サイエンティストとして働いています。今回は、彼のQuantum FlexのiPS細胞培養への応用に関する取り組みについてインタビューしました。



Nathan Frank  
Senior Research Scientist  
Terumo Blood and  
Cell Technologies

### Q. テルモBCTでの現在の役割について教えてください。

私はレイクウッド本社で、研究開発部門のシニア・リサーチ・サイエンティストとして働いています。過去13年間、私はQuantumの中空糸バイオリアクターで新しい細胞種を拡大培養する方法を研究するとともに、幅広い成果を達成するために培地等の製品の使用を最適化し、新しいプロセスを作成する機会に恵まれました。旧バージョンのQuantumをQuantum Flexにアップグレードする機会が訪れた際には、私はこのプロジェクトのリーダーを務める機会に恵まれましたし、お客様が使用するためのオプションとして小型バイオリアクターを導入するためのパラメータを決定する手助けもしました。

### Q. iPS細胞増殖におけるQuantum Flexの利点は何ですか？

Quantum Flexによる安定した微小環境は、どのような細胞種の培養にも役立つのですが、特にiPS細胞にとっては非常に重要な要素です。例えば、培養環境に乳酸が多すぎると、iPS細胞の増殖速度と最終的に得られた細胞の質の両方に影響を及ぼすことが研

究で示されています。Quantum Flexでは、培地交換に常時灌流を用いるので、グルコースや乳酸のような重要分子の濃度を、ユーザーが指定する狭い範囲内に容易に維持することができます。また、細胞増殖に必要なオープンイベントの回数を減らしてコンタミネーションのリスクを減らすこともできます。これらのことと、設置面積に比べて大きな播種面積を実現していることを組み合わせれば、手作業による培養と比べてはるかに少ないリスクで、大量の細胞を生産するプロセスが可能です。この小型バイオリアクター・キットは、初期段階のプロセス開発に最適で、様々な用途のために最大5億個のiPS細胞を回収することができます。

### Q. テルモBCTはiPS細胞培養プロセスの最適化のために何をしてきましたか？

お客様のプロセスは一つとして同じものはないため、様々な選択肢を提供することが私たちの責任です。この目的のため、私たちはiPS細胞の培養に一般的な2種類の接着因子（ラミニンとビトロネクチン）を比較検討しました。また、細胞の損失を最小限に抑え、細胞膜全体に均一な細胞分布を達成し、培地交換や細胞採取の際に細胞に優しいプロセスを可能にすることを意図して、iPS細胞の播種と拡大培養の手順を設計しました。

### Q. iPS細胞培養における次の挑戦は何ですか？

我々の研究の初期は、従来の手作業と同様の方式でiPS細胞を増殖させることに重点を置いてきました。今後は、コスト削減のために培養プロセスの効率化を図り、Quantum FlexでのiPS細胞培養にさらに高度な要素を加えたいと考えています。例えば、中空糸内のiPS細胞分化、および分化プロセスを効率化するような手法、三次元培養をサポートするためのオプションの追加などを考えていきたいと思っています。



Terumo Blood and Cell Technologies (テルモ血液・細胞テクノロジー) の製品・ソフトウェアおよびサービスは、お客様が血液や細胞の採取・調製を行うことを可能にし、現在かつ将来にわたって、困難な病気の治療を支援します。私たち130カ国以上のアソシエイトは、血液や細胞治療がさらに多くの患者さんの力になるという可能性を信じ行動していきます。TERUMOBCT.COM

### テルモ BCT 株式会社

163-1450  
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号  
東京オペラシティタワー49階  
電話番号: 0120-12-8195 (コールセンター)  
Fax番号: 03-6743-9800