



StemFit

大阪大学大学院 医学系研究科 幹細胞応用医学 寄附講座

林竜平 教授へのiPS細胞由来角膜上皮細胞を用いた臨床研究に関するインタビュー

インタビュー実施日：2019年11月22日

2019年8月、林竜平教授と西田幸二教授(大阪大学医学系研究科)らのグループは、iPS細胞由来の角膜上皮シートを用いた世界初の移植試験を報告した。彼らのグループはHLA-homo iPS細胞より角膜上皮シートを製造し、角膜上皮幹細胞疲弊症患者へと移植を行った。臨床研究は2019年3月に国から承認を受け、2019年の7月に最初の移植が行われた。4症例を予定しており、本研究は安全性を主要評価項目としており、副次評価項目として、症状の改善具合や視力などの有効性を評価する。

味の素(株)はヒト・動物由来成分不含培地のiPS/ES細胞培養用培地StemFitを臨床研究向けに提供している。この度、味の素は林竜平教授にインタビューを行い、臨床研究における重要なポイントについてお話を伺った。



大阪大学大学院 医学系研究科
幹細胞応用医学 寄附講座
教授 林 竜平 先生

—— 臨床研究の概要、進捗など

現在臨床研究2例目の準備中である。1例目の手術は成功した。現在術後4カ月で、経過観察中である。2019年内に2例目を実施し、それが完了した時期(2020年中旬頃)に中間評価を実施する。最初2例は、HLA型が患者と不一致のiPS細胞由来の細胞を移植し、且つ術後に免疫抑制剤を使用するプロトコルである。中間評価にて最初の2例の経過を分析し、HLAを一致させるか否か・免疫抑制剤を使用すべきかどうかを検討し、2020年後半に追加で2例の移植手術を行う予定である(評価期間は一年間)。今回の臨床研究は計4例の実施予定であり、再来年に試験自体をクローズする。試験のn数ではなく、各症例をしっかりと分析することが重要だと考える。

—— 臨床用の細胞製造において重要な点、苦労された点

非常に多くある。まずiPS細胞株の安定的な培養が難しい。施設や作業、場所によって増殖速度などが異なるケースがあった。極力SOPに幅をもたせ、播種細胞数等を施設間で調整する等工夫を行った。むしろ最終製品(角膜上皮シート)の製品規格を厳密に定め、同じ品質であれば合格とした。またiPS細胞株の選定も重要である。すべてのiPS細胞が角膜上皮になる訳ではない。CiRAから提供された複数のiPS細胞株の中から、安定的かつ効率的に角膜に分化する細胞株を選定した。今回選定した細胞株は、最終製品でもゲノム変異(Cosmic census + Shibata list)が全く見られなかった。

—— 法律、規制の観点から重要な点、苦労された点

iPS細胞を臨床に展開する上で、その申請に必要な試験項目が当時なかったことである(現在も明確という訳ではない)。自家iPS細胞由来の細胞で臨床研究を実施された高橋政代先生や、他家iPS細胞由来の細胞で治験を実施されている高橋淳先生とは、密に情報共有してのぞんだ。特に造腫瘍性に関しては、移植部位、移植方法、細胞製品の特性により評価方法が異なってくるため、自身で論理的な非臨床試験系を設計し、細胞製品の安全性を証明できるデータを提供することが重要と考える。また同じ製造法で作製したiPS細胞であっても細胞株が異なる場合は、改めて非臨床試験データを求められることがあり、できる限り早い時期に臨床で実際に用いる細胞株を決めておくことが重要である。

臨床研究の枠組みにおいても、生原基の考え方はPMDAと相談を行い、その意見を参考にした。StemFit® AK03N (Basic03)やiMatrixは既にPMDAにて臨床使用を認められていたため、追加での対応が発生せずに助かった。



StemFit

—— iPS細胞の品質管理

iPS細胞は特定の継代数で廃棄するようにしている。細胞凍結ストックから起眠し、1-2継代後に分化誘導に用いて、トータル10継代程度までで廃棄している。事前に10継代までは安定的に角膜上皮が得られることを確認している。ストック1本で5-6人分(品質管理用のロットも含めて)の細胞を製造できる。スケールアップに関しては、初期のiPS細胞数自体を増やせば、最終製品の量も理論的には増えるが、実際は、目的細胞(角膜上皮)を純化するためのセルソーターの工程がボトルネックとなる(一日で作業できる回数、時間や、製造者の労力に限界があるため)。

—— 培地、成長因子などの選定基準、選定の際に注意すべき点

原料の購入先を決める際には、臨床使用を想定しているメーカーであるのは大前提で、法規制に対応しているかどうかは重要なポイントである。また、臨床試験に向けた当局対応に協力的な企業であることも重要である。今回のプロジェクトでは、研究のearly stageから、臨床を想定した試薬を使用していたため、臨床への移行は非常にスムーズであった。ロット差のある試薬については、ロットチェックのための分化誘導に膨大な労力を要するため、将来的には切り替えたい。細胞製造の初期(iPS細胞の維持培養や分化誘導初期など)に使用する原料はその後の細胞製品の状態に大きく影響が出るため、非常に切り替えのハードルが高く、切り替えの際はしっかりと検討を行う必要がある。

—— StemFit培地をご採用頂いている理由、使用感など

以前はFeeder培養を行っていたが、StemFit-iMatrixの組み合わせが増殖も安定しており、我々の場合は特に角膜への分化誘導との相性が非常に良かった。安定しており、トラブルなどが無い。また臨床使用可能である点がよく、培地の切り替えによる影響をなくすために、我々は研究段階から臨床グレードであるAK03N(Basic03)を用いて実験を行っていた。

—— 今後の研究の展望、課題など

今回の臨床研究の結果、iPS細胞のHLA型を患者のHLA型と合わせる必要が無いと判断されれば、現在臨床研究を行っている細胞株で、製品化する予定である(現在使用しているHLA-homoのiPS細胞株は日本人最頻度HLA型であり、日本人の約17%をカバー可能である)。

現在同時に、角膜内皮の再生治療のプロジェクトも進めている(角膜内皮の患者数の方が多い)。臨床研究の申請は1-2年以内に行いたい。角膜上皮の経験を活かせば、細胞株は共通のものを利用できそうな見込みであるため、共有できるデータもあり、効率的に進捗すると見込んでいる。

眼の各組織の分化誘導における研究は進んでいて、水晶体や涙腺も興味深く、初期の技術開発に着手している最中である。

Eat Well, Live Well.



▶ お問い合わせ

味の素株式会社
アミノ酸部 培地グループ

✉ stemfit@ajinomoto.com

関連製品はこちら

