

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：加齢黄斑変性の治療を目指した同種 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の研究開発
2. 研究開発代表者：澤田 昌典（株式会社ヘリオス）
3. 研究開発の成果

同種 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の製造においては無菌製造環境の維持が重要であり、本事業ではアイソレータを用いた細胞製造における運用法について検討した。昨年度の取り組みとしてアイソレータを用いた同種 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞の試験製造を実施し、安全キャビネットと同様に網膜色素上皮細胞を製造できることを確認した。また試験製造を通じてアイソレータ運用の経験を蓄積し、今後実製造に活かすための課題として、製造における変動要因の安定化や製造の効率化が必要であることが明らかとなった。

手作業を必要とする細胞製造プロセスにおいては、操作の乱れや作業者ごとのばらつきが変動要因となって製品に影響を及ぼすと考えられ、昨年度の試験製造では電動ピペッターのボタンの押し加減の違いによる流速のばらつきや、ピペットの振動による操作性の低下などが明らかとなった。今年度は流量固定の電動ピペッターを検討し作業者の操作の乱れを安定化することができた。更に有識者の助言を踏まえてアイソレータ運用に適した電動ピペッターの開発・評価を行った。また短いピペットを開発・評価し、ピペット先端の振動を抑制できた。ピペットが短くなったことで従来よりも狭い可動域で作業が可能となり、よりアイソレータ運用に適したピペットを提案することができた。

またアイソレータ運用における製造の効率化については、初期の製造施設・製法をできるだけ変えずに製造スケールを拡大することで、大規模製造施設を用意するまでの「つなぎ」としての運用が期待される。製造スケールを拡大する方法として、培養容器の数を増やすアプローチ、培養容器 1 個当たりの面積を大きくするアプローチの 2 つを検討した。培養容器の数を増やすアプローチとして、アイソレータを用いて細胞培養ディッシュ 40 枚の細胞培養・継代操作を行い運用の可能性を示した。また従来の工程をなるべく変えずにスケールを拡大できる道具として、スクレーパー操作に対応した閉鎖型の大型培養容器を開発した。この容器を想定して、細胞培養ディッシュ 40 枚相当の継代操作の工数を評価した結果、およそ 3 時間の時間短縮ができることが明らかとなった。

製造の効率化においては資材の搬入も課題となっており、昨年度は清拭による搬入を行ったが、拭き残しのリスクや大量資材搬入時における工数の増加が課題となった。今年度は過酸化水素除染に対応した包材について検討し、除染搬入した資材を用いて細胞培養が可能であることを示した。またこの包材を用いて複数の資材をまとめてパッキングすることで、細胞培養ディッシュ 40 枚相当の継代操作に必要な資材を一度に除染搬入できることを確認した。

この他環境モニタリングの検討によりアイソレータの堅牢性を示した他、手作業による変動を抑制するための自動培地交換装置、インキュベーター内の培養環境の安定化、グローブの操作性評価などについて取り組み、アイソレータ運用における課題について、製造における変動要因の安定化や製造の効率化につながる道具や運用法について提案することができた。