

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(英語) Development of Medical Devices and Systems for Advanced Medical Services

研究開発課題名： (日本語) 医療情報の高度利用による医療システムの研究開発
(英語) Research and Development of the Advanced Medical System by use of Medical Information

研究開発担当者 (日本語) 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
取締役 常務執行役員 畠 賢一郎

所属 役職 氏名： (英語) Ken-ichiro Hata, D.D.S., Ph.D
Japan Tissue Engineering Co., Ltd.
Managing Executive Officer

実施期間： 平成 28 年 04 月 01 日 ～ 平成 29 年 03 月 31 日

分担研究 (日本語) 再生医療製品の有効性予測支援システムの研究開発
開発課題名： (英語) Research and development of the prediction System for the efficacy of Regenerative Medical Products

II. 成果の概要 (総括研究報告)

世界規模での高齢化の進展と新興国における医療需要拡大を受け、今後も世界市場は拡大すると予測される。文部科学省、厚生労働省、経済産業省連携による日本医療研究開発機構において、医療ニーズに応える世界最先端の医療機器開発を支援する体制が提案されており、本プロジェクトはその中において、日本発の国際競争力の高い医療機器開発を目指す「未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業」の一つに位置づけられたものである。

本プロジェクトでは、我が国の強みである情報処理・利用技術を用いることで再生医療の実用化を推進することを狙いとし、臓器・組織の再生医療に用いる細胞加工品の臨床における有効性に大きく寄与する細胞加工品の品質について、原料である細胞の情報やその培養過程における各種分析データなどから上記の品質と有効性を予測する技術を開発し、培養角膜上皮シートの治験においてこの有効性予測技術の精度と実用性が高いことを確認すること

を最終的な目標とした。

培養角膜上皮シートの培養工程において非侵襲的、侵襲的にかかわらず、角膜上皮に特有または有効性に関与すると考えられるタンパク質、サイトカイン、培地成分および組織構造等を評価し、有効性評価指標の評価方法の構築と有効性評価指標候補の抽出を行った。同時に自家細胞製品特有の課題である個体差の影響を受けにくく、培養角膜上皮シートの品質安定化を可能にする原材料の選定や培養方法の確立を行った。決定した原材料、培養方法、品質管理方法にて培養角膜上皮シートを作製し、安定した品質が得られることを確認し、培養角膜上皮シートの治験を実施した。

抽出した有効性評価指標候補について治験において得られた臨床データとの関連性を評価し、有用性を検証した。その結果、培養角膜上皮シートの物性に関する指標が角膜上皮細胞の培養経過ならびにシートに含まれる角膜上皮幹細胞数に関連性があることが確認された。また、培養液組成変化を定量的に分析し、完成した培養角膜上皮シートの品質との関連性について考察することで、移植に最適である培養期間を推測できることが示唆された。さらに、画像等のデータから培養経過のコンピュータシミュレーションを行い、細胞挙動シミュレータの構築を行った。細胞増殖能、分化能等の予測可能性について検討した結果、分化と自然死が繰り返され、実験データと一致していることが確認された。

以上のことから、本プロジェクトにより抽出した有効性評価指標により、移植前に培養角膜上皮シートの有効性を非侵襲的かつ定量的に評価できることが示された。本技術は培養角膜上皮細胞以外の細胞に対しても応用でき、個体差により品質のばらつきが生じる自家細胞を用いた再生医療等製品の培養工程の自動化を実現できる可能性が見いだされた。

The global medical market is expected to increase due to the progress of aging in the world and the expansion of medical demand in developing countries. Japan agency for medical research and development, founded by partnerships among the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, the Ministry of Health, Labour, and Welfare and the Ministry of Economy, Trade and Industry, proposes a system to support the development of the world's most advanced medical devices. This is one of "the projects for the research and development of medical devices and systems to achieve the future medical care" in order to produce internationally and highly competitive medical devices from Japan.

In this project, our aim is to promote the practical use of regenerative medicine with data processing and utilization technology. We developed the technology to predict the quality and the efficacy of cell processed products from culturing processes and raw material cells information. Moreover, we confirmed the accuracy and practical utility of the technology to predict product efficacy via a clinical trial. Furthermore, we also promoted the use of cultured corneal epithelial sheets (CCES) as a therapy for damaged corneal epithelium. By doing so, we obtained proof of the precision and practicality of our product, which was the main goal of this project.

During the production process of CCES, we exhaustively analyzed the expression of proteins, cytokines, medium solubles content and tissue structure that we judged as important and

determinant factors that influence final product performance. Based on this analysis, we selected quality indicators to establish a method for efficacy assessment. At the same time, we selected materials and developed a culture method that not only results in the stable production of CCES, but also addresses a common problem observed in autologous culture, which is patient variability. Using the established production process, we stably manufactured CCES to conduct a clinical trial.

The clinical data obtained from the trial was evaluated to establish a correlation with the quality indicators selected during the sheet production process. We found out that the sheet's physical properties correlates to the stemness of the CCES, and the cell cultivation period. Moreover, we quantitatively analyzed the culture supernatant of the sheets and were able to establish a relationship between the sheet quality and the supernatant content to estimate the optimal cultivation period to produce transplantable sheets. In addition, we used image data and analysis to model cell behaviors in computer simulation and built up a cell kinetics simulator. This simulator provided results that were comparable to cell behavior observed *in vitro* (e.g. proliferation, differentiation).

In conclusion, we demonstrated that we are able to evaluate the efficacy of CCES pre-transplantation in a non-destructive manner using quality indicators selected in this study. This technique can also be applied to other cell types. This project paves the way to the automation of the production of highly variable autologous cultured cells.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）
なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 再生医療における産学連携の新たな潮流 角膜再生医療経験のその先に見えるもの, 口頭, 井家 益和, 第15回日本再生医療学会総会, 2016/03/17, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 再生医療ラボ見学ツアー, 島 賢一郎, 蒲郡再生医療産業化推進委員会生徒派遣事業, 2017/02/04, 国内.

(4) 特許出願

なし