

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：密封培養システムにおける上皮シートの品質評価法の確立
2. 研究開発代表者：山上 聡（国立大学法人東京大学）
3. 研究開発の成果

角膜上皮幹細胞疲弊症は角膜上皮幹細胞が枯渇し、透明な角膜表面が癒痕化した結膜と血管に覆われ失明する病気である。有効な治療法は患者本人の角膜輪部を移植する方法であるが、患者本人の反対眼が正常である必要があり、切除面積が広くなり正常眼に対する侵襲が大きい。また多くの角膜上皮幹細胞疲弊症は両眼性であるため、自己由来の結膜や口腔粘膜上皮を用いた再生医療以外に治療法はない。

これら自己由来粘膜上皮シートによる再生医療は患者本人に対して拒絶反応を引き起こさない個別化医療である。しかし、再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(厚生労働省令第93号)「GCTP省令」に記載される構造設備は製造中にクリーンルームを使用することを前提としている。クリーンルームは汚染源である人が立ち入る為、汚染リスクを完全に排除できず、多重の安全対策によって汚染リスクを極限にまで低下させる。人が立ち入らないアイソレータも開発されているが、これらの構造設備の整備は極めて高価である。そのため極めて高額な医療となることが予想され、再生医療の産業化のために個別化医療に適した安価かつ安全性が確保された製造法が求められる。

我々は、外部汚染リスクを完全に排除した密封培養システムを開発した。本システムはガス透過性のバッグで構成され、電子滅菌等で無菌性を担保でき、原価は1万円以下と極めて安価である。

本システムで再生医療を実施するために、結膜上皮シートの製造を開放系培養から密封培養に置換した場合における製造物の評価を行った。その結果、細胞増殖や重層化、結膜上皮マーカー、未分化マーカーの発現は開放系と比較して同等であり、移植に用いられてきた開放系培養での結膜上皮シートと同等の細胞シートの製造が可能であった。PMDAとの対面助言の結果、密封培養システムの完全性の担保や医療機関が行う組織採取からシステム内に組織／細胞を注入する医療行為と製造事業者が行う製造行為との境界設定の問題、検査用細胞シートの確保と移植前の品質・安全性保証を行う必要性などが明らかになった。