

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: がんワクチン製造手法の確立-高品質で低コストが実現できる培養システム-
プロジェクトリーダー	: 野村ユニソン株式会社
所属機関	
研究責任者	: 下平 滋隆(信州大学)

1. 研究開発の目的

がん患者に提供する樹状細胞ワクチン療法の臨床効果の向上には、高品質な樹状細胞で必要十分な細胞数の作製が必須となる。そこで、現在樹状細胞ワクチン作製の主流である細胞培養ディッシュを使用した手作業の接着法では、「細胞回収率や生細胞率の低下、及び高コスト」が課題となっている。

そこで、この課題の解決するために、細胞接着性をコントロールし細胞回収率を向上ができ品質を保証する製造手法に発想を転換する必要がある。併せて、医薬品を視野に医薬品医療機器等法に対応した、手作業による品質のばらつき及び病原汚染混入リスクの低減を目的とした閉鎖系細胞培養システムを開発し低コスト化を目指す。

2. 研究開発の概要

①成果

細胞培養に最適な非接着材を選択し、コーティングした容器(ディッシュ)を使用し、新規の手法により樹状細胞の培養を行い評価した。評価の結果、容器への細胞付着が少なく回収した樹状細胞は、回収率 25%以上・生細胞率 90%以上・十分な抗原提示能を持ち良好な結果であった。

また、樹状細胞の分化・回収方法として、中空糸を使用した閉鎖系システムを検討したが、ポンプによる培地供給を行い中空糸内で培養出来る事を確認すると共に、培養工程において病原の交差汚染「0」が可能になることも実証した。あわせて、単球と樹状細胞の中空糸への付着性の違いにより、樹状細胞の純度が向上する中空糸素材の検討を行った。

今後は、開発した閉鎖系培養容器により樹状細胞の分化・回収が最適に行える培養条件を設定し、自動培養装置につなげ安全で安価なシステムを考案していく。

研究開発目標	達成度
①細胞の回収率の向上 細胞回収率 25%以上 細胞付着率現行の 50%以下	①複数の非接着素材を検討し、細胞回収率 25%以上を達成した。細胞接着はほぼ 0%であり、細胞付着率現行の 50%以下を示した。さらに、目標値を達成する中空糸に適用可能な素材の選定に成功した。 達成度 100%
②細胞の生細胞率の向上 生細胞率 90%以上	②選定した非接着性素材を用いて、生細胞率低下の原因となる物理的剥離工程を無くした培養の結果、生細胞率 90%以上を達成した。また、樹状細胞

	の回収率および純度向上に期待される中空系材料を用いた試験では、80%以上の生細胞率を達成する材料が確認された。 達成度 90%
③抗原提示能力の向上 FACS 表面形質 HLA-DR、CD86 100%陽性	③非接着素材および中空系適用素材を用いた培養より、HLA-DR、CD86 陽性の特異度 100%を達成した。in vitro の細胞傷害性T細胞誘導試験より、機能的に優れた抗原提示能力を証明した。 達成度 90%
④病原汚染リスクを低減する閉鎖系システムの開発 閉鎖系システムにより病原汚染「0」	④中空系を使用した細胞培養モジュールとシリンジを接続した容器をポンプに接続し、培養液やサイトカインを中空系内の細胞へ供給できる培養容器の開発を行った。この閉鎖系培養容器により培養中の病原汚染リスク「0」を試験で確認した。 達成度 100%

②今後の展開

本研究により樹状細胞ワクチンの製造工程の方向性が明確となり、病原菌の汚染を低減させる閉鎖系容器は安全性の向上と共に、容器の小型による製造施設での占有体積の減少を目指す。中空系を用いた細胞培養系と合わせて、自動培養による稼働率向上や作業時間の短縮を計ることにより、より安価な製造システムを構築する。細胞培養の原料および製造された樹状細胞ワクチンの保管法から細胞搬送システムの構築まで発展させる。

3. 総合所見

目標を達成し、次の研究開発フェーズに進むための成果が得られた。イノベーション創出が期待できる。新規な閉鎖系システムの開発は優れたものであり、樹状細胞回収率の向上、生細胞率の向上が達成され、抗原提示能力も向上が確認されている。企業において技術拠点を確立し、臨床試験に向かう計画が必要である。