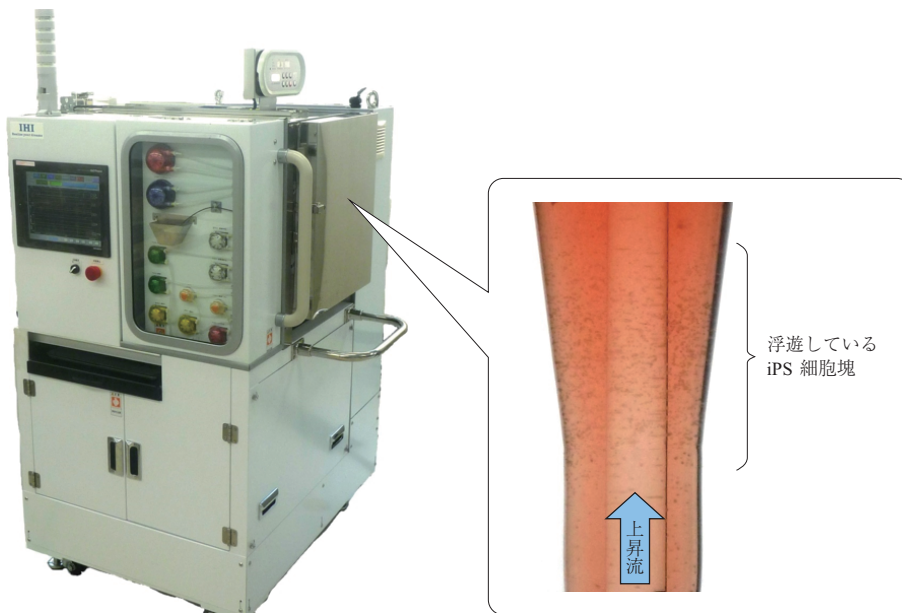


難病に苦しむ人を 1 日でも早く 1 人でも多く救いたい

再生医療の実用化に向けた IHI の細胞自動培養技術

iPS 細胞などの幹細胞を再生医療へ適用するには、細胞を大量に生産する必要がある。

IHI は長年蓄積したプラント技術、流体技術を適用して独自方式の細胞自動培養装置を開発。国内外の研究機関との共同研究も進めて実用化を目指す。



細胞自動培養装置（試作機）と、iPS 細胞を培養中の培養槽

再生医療研究の現状と課題

京都大学山中伸弥教授のノーベル賞受賞で注目された「iPS 細胞（人工多能性幹細胞）」は、さまざまな組織・器官にもなることができる能力（分化万能性）をもち、病気にかかった臓器などを再生する医療への適用が期待されている。最近では、目の難病である「加齢黄斑変性」の患者に対し、iPS 細胞から作製した網膜色素上皮細胞を移植する臨床研究も行われている。

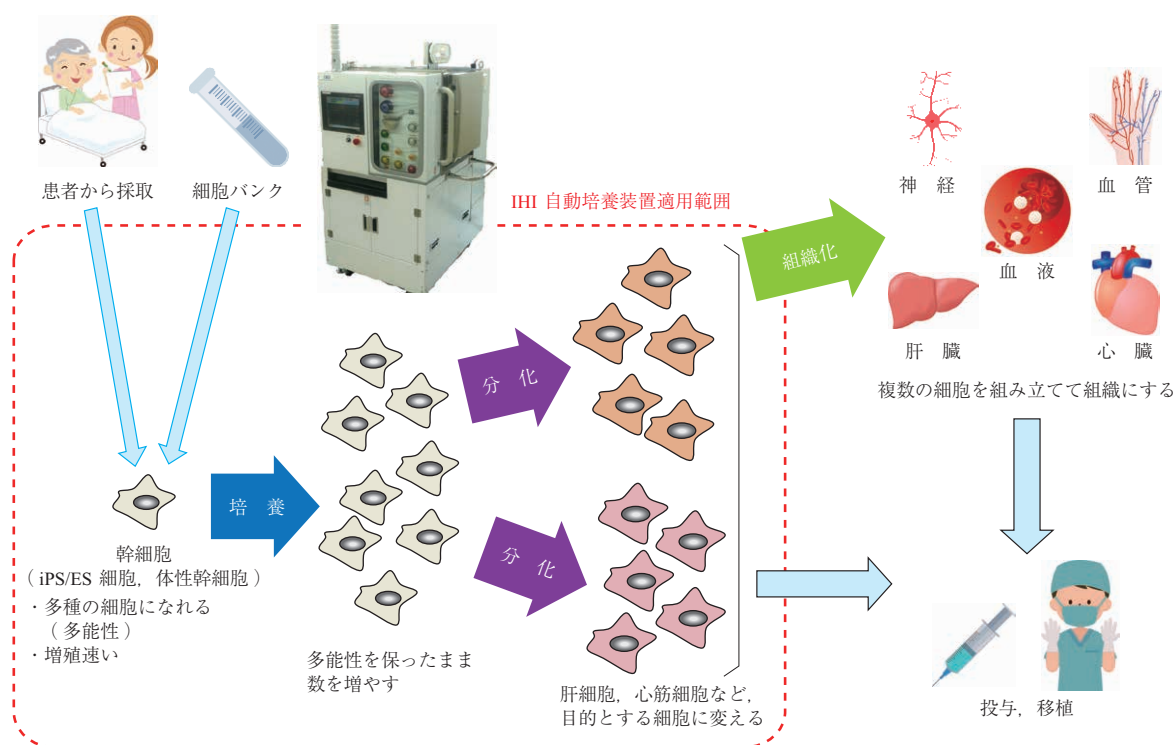
一方、万能性は限られるがヒトから直接採取できる「体性幹細胞」を用いる研究や、海外では「ES 細胞（胚性幹細胞 = 受精卵から作られる万能性細胞）」を

用いる研究も進んでいる。

これらの細胞（幹細胞）は、一般にシャーレを用いて手作業で培養されている。シャーレによる培養では、定期的に培地（培養液）を交換したり、増殖してシャーレいっぱいになった細胞を剥がし、少量に分けて複数のシャーレに移植（継代）したりする必要がある。

しかし、幹細胞は外からの力に敏感な性質があり、培養作業を行う作業者のスキルによっては細胞が死んでしまったり、意図しない細胞へと変化してしまったりする。

また、心臓や肝臓など大型の臓器を再生する場合、ばくだい莫大な数の細胞が必要になる。これをシャーレで培養



幹細胞を用いた再生医療のプロセス（例）

しようとする数千～数万枚以上が必要だが、これらすべてを熟練の作業者が培養することは現実的ではない。熟練作業者をロボットに置き換える試みもなされているが、多数のシャーレ枚数を扱うには、ロボットが大量に必要となってしまう。

このように、再生医療が普及するためには、安定した品質の細胞を、大量に生産する方法を確立することが課題となっている。

IHI の自動培養技術の特長

IHI ではこの課題に対し、細胞になるべく力を与えないよう、培地に細胞を浮遊させて培養する方式の細胞自動培養装置を開発している。浮遊式細胞自動培養装置はすでに製品例があるが、IHI 方式には二つの大きな特長がある。

- ① 培養したまま培地交換が可能である
- ② 細胞塊のサイズ制御が可能である

これらの特長により、IHI の細胞自動培養装置では、安定した品質の細胞を、熟練の作業者を必要とせず、安価に大量生産することを目指している。以下に、それぞれの特長について詳しく紹介する。

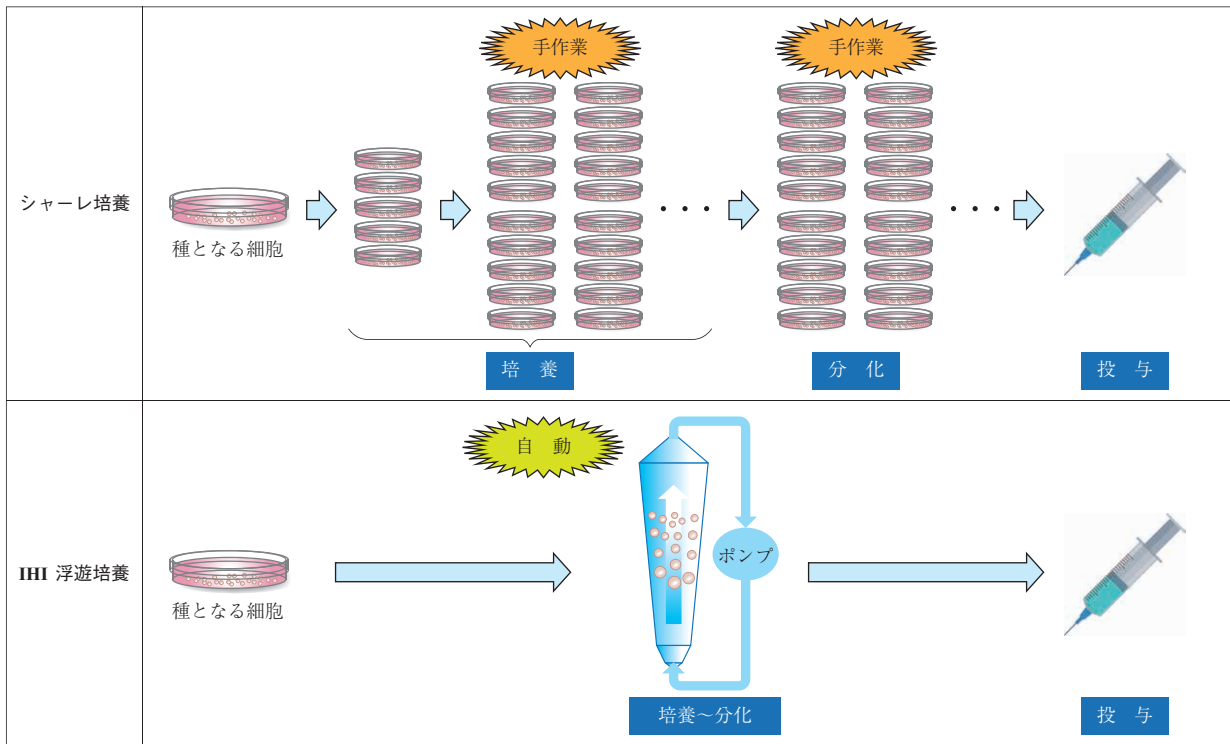
(1) 培養したまま培地交換

幹細胞はその性質上、浮遊培養する際は数百 μm 程度の大きさの集合体（細胞塊）とするのが一般的である。しかし、細胞が分裂し増殖することで、細胞塊は徐々に大きくなっていく。また細胞塊同士が培養中に融合することでも大きくなり、結果として細胞塊のサイズにはばらつきが生じる。

一般的な浮遊培養装置は、フラスコに攪拌機構（例えば回転翼）を設け、攪拌することで細胞塊を浮遊させつつ、融合を防ぐ仕組みである。このような装置の場合、培地交換の際は攪拌を停止し、細胞を沈降させて上澄みだけを交換することになるが、沈降した細胞を残すために、古い培地の一部は交換することができずに残ってしまう。

IHI の培養装置は、独自の逆三角すい状の培養槽と、その内部の流れ場の設計を最適化することによって、培地を培養槽下部から上部へ流すだけで、細胞塊を培養槽内に浮遊維持できる。

つまり、培養槽上部では断面積が大きく、上昇流速は遅くなる。逆に培養槽下部では断面積が小さいため、容器上方へ向かう上昇流速が速くなる。ここにさまざまなサイズの細胞塊を入れると、上昇流速と重力による沈降速度が釣り合うよう、小さく軽い細胞塊は



一般的なシャーレ培養と IHI 浮遊培養の比較

上部で、大きく重い細胞塊は下部で浮遊・維持されることになる。したがって、フィルタなどがなくても、細胞塊は培養槽外へ流出せず、培養槽内に維持される。

通常培養時は、上部から排出した培地を下部に再循環することで、細胞を培養槽内に維持できる。培地交換の際は、下部から新しい培地を入れると同時に、上部から同量の古い培地を排出すれば、細胞を培養槽内で培養したまま、培地をほぼ完全に交換することが可能になる。

またこの仕組みを応用し、培地交換の際に別種の培地を供給することもできる。培養した幹細胞は、目的とする細胞（心筋細胞・神経細胞など）に変化（分化）させて用いることが多く、培地交換の際に分化用の培地に変更することで、同じ培養槽に細胞を維持したまま、培養工程と分化工程を連続して行うことも可能だと考えている。

(2) 細胞塊のサイズ制御

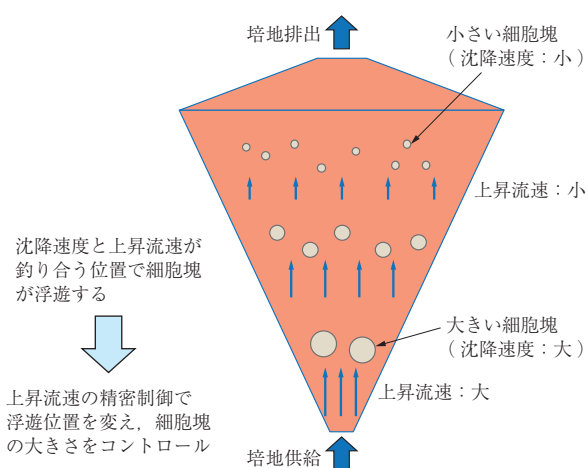
先に述べたとおり、細胞塊は細胞分裂や融合によりサイズが大きくなる。すると、内部まで培地の栄養成分が浸透しなくなったり、内部の老廃物を排出しにくくなったりするため、細胞の品質に悪影響が出る。既存の浮遊培養装置では、大きくなった細胞塊をメッシュで分断するなどの方法をとっている

が、メッシュの目詰まりが生じたり、メッシュを通過する際の力で細胞品質が悪化したりする懸念があった。このため、メッシュなどを用いずに、大きくなった細胞塊を分断する方法が望まれている。

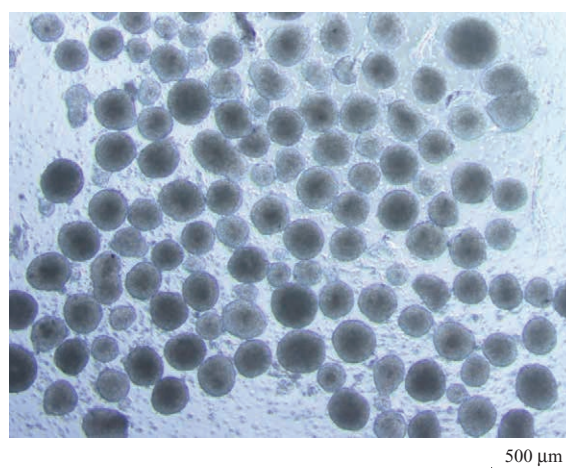
また、細胞塊のサイズが分化にも影響を与えることが分かってきた。したがって、分化工程においても、細胞塊のサイズを適切に保つことが重要だと認識されている。

IHI の培養装置では、(1) で述べたとおり、細胞塊の大きさによって浮遊する位置（高さ）が変わる。これに加え、大きく重い細胞塊が速く沈降する性質を利用し、培地流速を精密に制御することによって、それらを選択的に培養槽下部へ沈降させることができる。培養槽下部は強い流れが発生するよう工夫されており、大きい細胞塊をこの強い流れにさらすことによって分断を促進できることを見いだした。

この方法によれば、大きい細胞塊のみに分断の力を加えることになるため、小さい細胞塊には不必要な力を加えることがなく、さらに細かく分断されることもない。したがって、細胞塊のサイズを一定の範囲にそろえることが可能になると同時に、外からの力による細胞の品質低下を最小限にとどめることにもつながる。



IHI 培養槽の原理



IHI の自動培養装置で培養した iPSC 細胞塊 (顕微鏡写真)

細胞培養に生きる IHI の技術

これらの特長は世界的に例のないものであるが、重工メーカーである IHI がなぜこのような細胞培養装置を開発しているのか、疑問に思う方も多いだろう。しかしそこには、細胞培養装置と IHI の技術的な強みの意外な関連性がある。

水処理プラントなどでは、微生物の力をうまく活用するものがある。また、医薬プラントでは動物細胞培養を行うものもある。IHI グループではこのようなプラントの経験により、細胞培養の基本的な技術を保有している。さらに、ジェットエンジンなどに必要とされる高度な流体解析・設計技術は、IHI の得意分野の一つである。

これらの技術を組み合わせ、今後成長が見込まれるマーケットとして医療分野へ応用できないかと考えたのが、独自の細胞培養装置を考案するきっかけであった。もちろん、実際に細胞培養が可能な装置を実現するには、装置設計・制御などの技術や、数多くの試行錯誤・工夫も必要であったことは言うまでもない。

今後の展開 ～ 世界に向けて ～

このような特長をもつ IHI の自動培養装置であるが、製薬企業や研究機関などにもヒアリングを行い、その期待を実感している。この期待に応え、迅速・着実にビジネスを立ち上げるため、2018年に社内体制を強化した。

しかし、医療・製薬業界で採用されるには、今後、安全性や有効性の試験データを積み重ねていく必要がある。そのため、海外を含む大学・研究機関や製薬企

業などとの関係を早期に構築し、IHI 方式の培養技術を広めていきたいと考えている。

すでに 2014 年から横浜市立大学谷口英樹教授と共同研究を実施しているほか、シンガポール現地法人である IHI ASIA PACIFIC PTE. LTD. の協力のもと、2019 年からはアジア地域における有望な海外研究機関との共同研究も開始した。これは、世界に IHI の培養装置をアピールするための第一歩と考えている。

今後もさらに、国内、海外を問わずパートナーを探索し、iPS 細胞のみならずさまざまな種類の細胞で本装置のコンセプトを確認して、再生医療への適用に向けた試験データを積み重ねていきたい。

再生医療の研究は世界中で進められており、そのスピードはますます加速している。しかし、再生医療が身近な治療となり、世界中の人たちが広くその恩恵を受けられるようになるためには、細胞の大量生産技術をはじめ、まだ幾つものハードルを越える必要がある。

IHI の細胞培養技術は、これらのハードルを越えるための強力な手段となり得ると確信している。世界中の大学、研究機関、製薬企業などと手を携え、難病に苦しむ人を 1 日でも早く、1 人でも多く救えるよう、開発を進めていく。

問い合わせ先

株式会社 IHI

ソリューション・新事業統括本部

新事業推進部

電話 (03) 6204 - 7022

<https://www.ihi.co.jp/>