

## 幹細胞に関する背景

人体はおおよそ 210 種類の細胞を含み、それぞれの細胞はその場所に応じて特定の機能を果たします。例えば、赤血球は酸素を運び、ニューロンは神経インパルスを伝達します。

幹細胞は、これらのより成熟した細胞への原始的な前駆体であり、以下の可能性を有しています：

- ・ 自分自身の複製
- ・ 組織特異的細胞への分化

幹細胞にはさまざまな種類があり、それらは自分自身を再現し区別する能力が異なります。しかし、広く多能性細胞および成体幹細胞という二つの主要なグループに分類することができます。

## 多能性幹細胞

多能性幹細胞は、最も汎用性の高い細胞であり、無限に増殖し、体内の他のタイプの細胞に分化する能力を有しています。多能性幹細胞には、胚性幹細胞 (ESC) および誘導多能性幹細胞 (iPSC) の 2 つの主な種類があります。

ESC は、体外受精の治療に完了し余剰胚を有した患者が同意を得て寄贈した、5~7 日齢の胚から単離したものです。最初のヒト ESC は、1998 年にウィスコンシン大学マディソン校教授ジェームズ・トムソン (Cymerus™ テクノロジー の発明者の一人) によって単離されました。ESC の使用は、ヒト胚からの細胞の抽出に関する倫理的な懸念によってある程度阻害されています。

iPSCs は成人細胞に由来する ESC の人工版です。iPSCs は ESC と非常によく似ていますが、上記の倫理上の懸念は避けられます。なぜなら、それらは胚に由来しないからです。教授イガー・スルクバン (Cynata の創始者の一人) を含め教授トムソンと彼のチームは、iPS 細胞の開発の先駆者でもあります。彼らは、2007 年京都大学山中伸弥教授ほか、ヒト細胞からの iPSC の創出を最初に報告した 2 つの独立した研究グループの 1 つでした。iPS 細胞は通常、多能性状態に戻って再プログラムされている完全に分化した成体細胞に由来しています。

成体ドナーから多能性胚様の状態に細胞を再プログラムするこの能力は、再生療法の可能性を著しく向上させ、大きな話題となっています。ESC 同様 iPSC は、(I) 無制限に増殖することができる (II) 細胞は、長期間保存することができる (iii) 任意のタイプの組織細胞を産生することができます。これにより、iPSC は細胞ベースの治療のための理想的なビルディングブロックになります。

iPSC 自体は、医療として患者に直接投与されるものではありません。代わりに、iPSC は、治療剤として使用される可能性のある他のタイプの細胞を産生するための出発材料として使用されます。iPSC 由来網膜色素上皮細胞の眼疾患患者に関する最近の日本における承認は、規制当局が前臨床安全性試験を受け入れ、iPSC 由来細胞の臨床試験を承認する準備をしていることを示しています。

## 間葉系幹細胞

最も広く研究されている成体幹細胞のタイプは、間葉系幹（または間質）細胞、または単に MSC として知られています。

MSC は、骨髄、脂肪組織（脂肪）、胎盤および臍帯血を含む広範囲のヒト組織に見出されます。特に、MSC は免疫系を調節する能力を持っているため、治療用製品としての開発に広く関心を持たれています。また、サイトカイン、ケモカイン、成長因子などの生物活性分子を分泌し、その結果、これらの細胞は「薬剤工場」または「薬剤分泌細胞」と呼ばれています。

MSC は、自己由来または他家由来があります。自己由来とは患者が自分の細胞で治療されることを意味し、他家由来とはドナーからの細胞が他の人を治療するために使用されることを意味します。他家由来系 MSC は、他人に免疫反応を引き起こすことが示されていないため、ドナーとレシピエントを一致させる必要はなく、「オフザセルフ」で使用することができます。これは重要な商業的な利点を持っているので、バイオテクノロジー企業は、主に自家ではなく、他家由来の MSC に焦点を当ててきました。

MSC が移植に頼らずに再生し、免疫系に影響を促進することが示されている、つまり、MSC は自身がホストに組み込まれず、彼らはその効果を発揮して、短時間のうちに排出されます。

MSC は現在心疾患、糖尿病、整形外科条件、および自己免疫疾患、などの病状の非常に広い範囲を治療するために 600 以上の臨床試験で使用されています。

## MSC 製造の第 1 世代の方法

Cynata のテクノロジーとは異なり、MSC ベースの製品を製造する第一世代の方法は、寄付された組織（例えば、骨髄、脂肪または胎盤）からの MSC の分離に依存しています。細胞が培養拡大されると、細胞分裂と呼ばれる過程の結果として細胞の総数が増加します。1 つのセルが 2 つ、2 つが 4 つになるのです。

ドナー組織由来の MSC を用いたこのアプローチの難点は、

- (1) 実際には、MSC は、培養拡大が進むにつれて変化し始めます。これは効力を失った細胞になることで、そして最終的に細胞は完全に分裂を停止します（「老化」として知られています）。
- (2) 比較的少ない数の細胞しか各寄付から単離することができない - 例えば、骨髄の寄付で得られる MSC は通例 20,000 未満です。しかし、臨床用量は大抵 1 億個以上の MSC を必要とします。

これは、各組織寄付が限られた数の MSC 投与量しか産生できないため、商業的規模での製造を容易にするために新しいドナーの連続供給が必要であることを意味します。

ドナーの寄付を収集することには、かなりの物流上の問題や費用があります。第一に、大規模な商業需要、特に骨髄収穫のような潜在的に危険で痛みを伴い侵襲的である手続きを満たすのに十分な数の適切なドナーを見つけることは困難である可能性が高いこと。第二に、複数のドナーをス

クリーニングして試験し、寄贈された材料を収集して試験するプロセスは、時間がかかり、かつ高価であることが挙げられます。

新しいドナーの連続的な供給に依存する別の問題は、出発物質を変更すると、最終製品の特性を変更する可能性があるということです。それは異なる寄付から単離することができる MSC の数及び品質が実質的に変化することが示されています。生物学的製剤では、出発材料が変更された場合、規制当局は最終製品が変化しないことを証明する「比較可能性」の証拠を必要とします。このタイプの製品との比較テストは、非常に複雑で時間がかかり、コストのかかるプロセスであり、比較可能性のデモンストレーションは保証されていません。比較可能性テストが失敗した場合、新しい寄付から製造された MSC は、異なる製品として分類され、元の製品の規制当局の認可を受けて新製品が許可されない商用供給になります。

その結果、ドナー寄付の継続的な供給に依存するプロセスを使用して MSC 製品を製造することは非常に高価であり、供給の制約または中断の重大なリスクがあります。

### **Cymerus プラットフォーム技術**

MSC 生産の従来の方法の限界には、多能性幹細胞と比較して、ドナーへの依存性、ドナー間のばらつき、成体組織における MSC の相対的な不足、および成体幹細胞の低い増殖能力が含まれます。

Cynata は Cymerus™テクノロジーは、これらの問題のすべてに対処できると信じており、Cymerus™テクノロジーの開発は、これを達成することを目的としています。

Cymerus™テクノロジーは、商業規模で、間葉系幹細胞 (MSC) を含む細胞治療製品の経済的な製造を達成するために、人工多能性幹細胞 (の iPSC) と (MCA) として知られている前駆細胞を利用します。

MCA は、最初に ウィスコンシン大学マディソン校の、教授イガー・スルクバンと彼のチームによって同定しました。MCA は、彼らが MSC および内皮細胞 (血管の重要なコンポーネント) の両方に共通の前駆体であることを意味し、早期のクローン 前駆細胞 の非常に重要なクラスです。MCA は、周皮細胞および平滑筋細胞に分化する可能性があることも示されています。

MCA の商業的な可能性は、理想的な「次世代セル技術」を識別しようとしています。Cynata は、具体的には現在の成体幹細胞技術に固有の制限に対処しようとしています。

- ・ ドナー依存性と変動
- ・ 非標的細胞による汚染
- ・ 限られたスケーラビリティ

Cynata の Cymerus™テクノロジーは、MCA 由来 MSC を搭載しこれらの問題に対処する可能性があり、それに加えて、複数のセルの治療のプラットフォームを導出することができるという可能性があります。

これらの MCA 細胞が複数の細胞タイプに発展する能力は、それらが治療用細胞プラットフォームの開発に理想的に適していることを意味します。

単一のドナー由来 iPS 細胞は無限に増殖することができる、また MCA 自体も非常に大量に増殖できますので、Cynata は、今まで iPS 細胞の単一マスターセルバンクから必要とされていた MCA のすべてを製造することができるはずで、多能性前駆体からの MCA を製造する手段、および MCA 細胞表面マーカーの定義パターンは、米国特許 7615374 が Cynata にライセンスされており、世界中のプロセス内の他の特許出願の対象です。

## Cymerus™テクノロジー の主な特長 :

### Versatility 多様性

MCA は、それぞれが異なる特性を有しており、異なる疾患の治療に適している可能性があります。最初の事例では、Cynata は、非常に純粋な、間葉系幹細胞 (MSC) から商業的に適切な量を製造するための基礎としての MCA を用いています。Cynata は、それが第一世代の MSC の製造技術を使用している企業よりもはるかに効率的に細胞を作り出すことができると考えています。

### 製造スケーラビリティ

細胞は成熟するにつれて、増殖しにくくなります。したがって、成人組織に由来する MSC は、限られた増殖能を有するため、製造業者は常に新しい細胞ドナーを同定し、適格性を確認し、スクリーニングする必要があります、これは高価で時間のかかるプロセスです。

Cynata は誘導された多能性細胞 (iPS 細胞) を出発材料として、MCA および MSC を製造しています。多能性細胞は不変であり、事実上、それらは無限の増殖能を有する。その結果、Cynata は、それがこれまで単一のドナーから必要となるすべての細胞を供給できると期待します。また、Cynata が 過剰量の多数を生成するために、培養中の MSC を過剰に増殖する必要がないことを意味します。過剰な増殖が MSC の機能に変化をもたらすことが示されているため、これは重要です。

### 製造コストと複雑さ

Cynata は、多能性細胞源から製品を開発しているので、調達やスクリーニングやドナーの適格認定を繰り返さずに済みます。これにより、製造コストと複雑さが大幅に削減されます。

また、Cynata は、その細胞材料のすべてが単一のドナーから供給されるので、バッチ間のばらつきの問題ははるかに少ないと予想しています。

### 臨床予測可能性

必然的に、異なるドナーから生産された細胞のバッチは、異なる性質を有します。バッチ間の変動の少なさにより、臨床転帰の予測可能性を増大させることができます。これは臨床試験で確認

する必要があります。

### **安全性**

MSC は、劇的な免疫応答を誘発することなくレシピエントに注入することができ、免疫特権があります。しかしながら、いくつかの臨床試験では、注入された細胞に対する抗体が検出されています。理由の一つとして考えられるのは、成人ドナーからの細胞を抽出し精製するプロセスの名残で生じる免疫特権を有しない細胞の存在です。

Cynata の細胞は骨髄および脂肪組織などの一次組織源から精製されるというよりは、むしろ iPSC から製造されます。したがって、Cynata の細胞産物の純度は極めて高く、レシピエントの免疫応答を刺激する可能性は低いと予想されます。これは臨床試験で確認する必要があります