

## 再生医療を酵素でサポートする - 天野エンザイムの取り組み -

天野エンザイム株式会社 メディカル用酵素事業部 古川 和寛

### 【略歴】

2004年3月 早稲田大学工学部卒業  
2009年3月 早稲田大学大学院理工学研究科博士課程修了  
2015年5月 天野エンザイム株式会社 入社  
現職 同 メディカル用酵素事業部

### 1. はじめに

2012年の京都大学山中教授のノーベル賞受賞に始まり、最近では連日臨床研究実施の報道がなされるなど、再生医療の実用化に対する機運が高まっている。また、2014年に薬機法や再生医療等の安全性の確保等に関する法律が施行され、再生医療や細胞治療に関するレギュレーション整備が進んでいる。その一方で、酵素を含む、細胞培養等に必要な試薬・資材に関するガイドラインは存在しなかった。そこで当社は、ガイドライン施行を待つのではなく、かねてより試薬として販売していた微生物由来CollagenaseおよびThermolysinを再生医療用酵素として相応しい品質へと磨き上げ、2018年より再生医療分野に資するバイアル製品の発売を開始した(図1)。

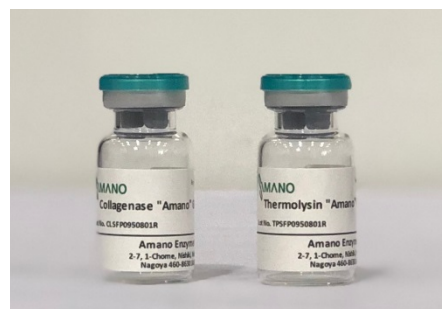


図1 酵素バイアル

### 2. 当社の再生医療用酵素の特長

下記に、当社の再生医療用酵素が掲げる4つの特長について述べる<sup>1)</sup>。

#### ① 無菌条件下での充填

酵素のバイアル充填及び凍結乾燥工程は、注射剤などの医薬品向け酵素と同等の無菌環境下(Grade A)にて実施している(図2)。酵素製品を無菌保証することにより、ユーザー側に無菌操作によるリスクを負担させることなく、ready-to-useで使用いただける製品を提供している。



図2 無菌充填設備

#### ② 生物(動物)由来原料不使用

当社の再生医療用酵素は、生物由来原料基準で規定される原料を、セルバンク製造の段階から一切使用していない。これにより、生物(動物)由来原料の使用による、最終製品へのウィルス等の混入リスクを回避している。

#### ③ GMPに準拠した製造

細胞医薬品などの再生医療等製品の品質を担保する上で、それに使用する酵素のロット間均一性を保証することが必要となる。当社では、ロット間差を最小限とするため、自主規格のGMP(Good Manufacturer Practice)に準拠した製造を実施している。

#### ④ 酵素のテーラーメイド化

対象とする組織や細胞によって、最適な酵素の種類や配合比が異なる場合がある。当社では豊富な酵素ラインナップを有するので、この中から様々な組み合わせを試行することが可能である。ユーザーの

要望に応じて、テーラーメイド（カクテル化）酵素を提供することができる。

### 3. 当社の再生医療用酵素の使用例

再生医療分野において、酵素は主に、組織からの有用細胞（幹細胞など）を取得する際の組織分散用途、あるいは細胞医薬品製造における細胞分散用途に用いられる。

細胞医薬品の製造においては、細胞を試験管内で培養し、継代によって増加させる。この継代の際に酵素によって基材表面から細胞を剥がし、分散する必要がある。当社の Collagenase および Thermolysin は、細胞外基質を分解し、細胞剥離・細胞分散に使用することができる。

組織からの有用細胞の取得については、当社が大学との共同研究を通して検討している、以下2つのアプリケーションについて紹介する。

#### ① 脂肪由来幹細胞（Adipose-derived Stem Cells）

脂肪組織は、間葉系幹細胞（Adipose-derived Stem Cells: ADSC）を多く含むことから、比較的低廉な再生医療の新たな細胞ソースとして、近年脚光を浴びている<sup>2)</sup>。脂肪組織を酵素処理して分散し、油分を取り除くと、Stromal Vascular Fraction (SVF) と呼ばれる、ASC を含む細胞集団が得られる。SVF を培養すると、ADSC のみが優先的に増殖し、ADSC のみを純化することができる<sup>3)</sup>。ADSC を使用した治療は、乳房再建治療や変形性関節症治療など、多くの形成・整形外科的治療に拡がりを見せ、その症例数は近年飛躍的に増加している。当社の Collagenase および Thermolysin を適切なブレンド比で使用することにより、効率的に SVF を取得することが可能であり、治療に必要な ADSC の確保に貢献している。

#### ② 膵島移植

膵島移植では、健常者の膵臓組織より膵島細胞のみを分離し、糖尿病患者へと移植する治療法である。移植手術が不要であることから、患者への負担が軽いという特徴がある。膵臓組織を酵素処理することにより、膵島を分離することができる。膵島を効率的かつダメージを与えずに回収するためには、酵素カクテルを最適化する必要がある。東北大学後藤教授、東京農工大学山形教授らの研究グループからは、Collagenase に加え、*Clostridium histolyticum* 由来の Clostripain および Clostlysin® (Neutral Protease) を組み合わせることで、膵島へのダメージを最小限に抑えつつ、膵島分離効率を飛躍的に向上させられることが報告されている<sup>4)</sup>。当社では Clostripain および Clostlysin® を、再生医療用酵素グレードで工業的に生産することに取り組んでいる。

### 4. まとめ

当社の再生医療用酵素は、前述の特長を生かし、すでに再生医療の現場で使用され始めている。今後も、当社の豊富な酵素ラインナップ、および長きにわたる当社の酵素製造技術を最大限に活かし、同分野の発展に尽力していきたい。

#### 参考文献

1. 古川和寛. 再生医療を天野エンザイムの酵素がサポート. 日本再生医療学会誌. 2018 ; 17 : 66-8
2. Kuno S, Yoshimura K. Condensation of tissue and stem cells for fat grafting. Clin Plast Surg. 2015 ; 42 : 191-7.
3. 中山亨之, 加藤栄史. 脂肪組織由来間葉系幹細胞を利用した細胞療法—現状と展望—. 日本輸血細胞治療学会誌. 2013 ; 59 : 450-6.
4. Dendo M, Maeda H, Yamagata Y, et al. Synergistic Effect of Neutral Protease and Clostripain on Rat Pancreatic Islet Isolation. Transplantation. 2015 ; 99 : 1349-55.