

2018年6月4日

毛包器官再生医療に向けた非臨床試験開始について

株式会社オーガンテクノロジーズ(代表取締役: 杉村泰宏 以下、オーガンテクノロジーズ)、並びに国立研究開発法人理化学研究所(理事長: 松本紘 以下、理研)は、再生医療分野である「毛包器官再生による脱毛症の治療」に向けた臨床研究の前段階である非臨床試験を開始することといたしましたのでお知らせいたします。

1. 脱毛症とその治療、課題

脱毛症は、男性型脱毛症(AGA)をはじめ、先天性脱毛や瘢痕(はんこん)・熱傷性脱毛、女性の休止期脱毛などが知られ、なかでもAGAは、日本全国で1,800万人以上^[1]の患者が存在すると言われていています。毛髪は、外見上の印象に影響し、社会的シンボルとも位置付けられており、脱毛症は人々の生活の質(QOL)に大きな影響を与えると考えられています。そのため、脱毛症や薄毛に対する社会的な関心やマーケットは大きく、様々な治療法が存在しています。その一方で、脱毛症治療の科学的エビデンスや効果が課題とされ、日本皮膚科学会から「AGAおよび女性型脱毛症診療ガイドライン」が示されています^[2]。

脱毛症や薄毛の治療薬では一般に育毛塗布剤が用いられています。AGAの治療としては外用剤や内服薬などが用いられますが、いずれも投与を中止すると効果は消失するため持続的な投与が必要です。これらの治療効果が十分でない症例では、患者自身の後頭部毛包を脱毛症部位へ移植する自家単毛包植毛術が自由診療で行われています。自家毛包の再移植のため、採取する毛包の数の限界や毛髪の総数は増えないため、脱毛部位への移植本数から患者充足度に課題があります。これらの課題から、科学的エビデンスのある毛包器官再生医療の開発に期待が寄せられてきました。

(出典)

- [1] 男性型脱毛症診療ガイドライン 2010 年版より
- [2] 日本皮膚科学会ガイドライン「男性型および女性型脱毛症診療ガイドライン 2017 年版」
https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/AGA_GL2017.pdf

2. 学術的背景と社会的意義

21世紀型医療として再生医療が期待されています。これまでに第1世代幹細胞移入療法（骨髄移植など）、第2世代組織再生医療（表皮細胞シートなど）が社会実装され、様々な疾患に対する治療法の開発が進められています。さらに第3世代再生医療として、この10年間で「器官（臓器）再生医療」の基礎研究が大きく進展し、その実現に大きな期待が高まっています。

理研生命機能科学研究センター器官誘導研究チーム（チームリーダー：辻 孝）は、2007年に器官のもととなる器官原基を再生する細胞操作技術を開発しました^[3]。この開発により、再生器官原基の移植により、生体内で歯^[3]や毛包^[4]、唾液腺^[5]、涙腺^[6]の機能的な再生が可能であることを世界で先駆けて実証しました。毛包は、成体内で唯一、毛の生え替わり（毛周期）として器官再生を繰り返すことから、組織内に器官誘導能を有する幹細胞が存在すると考えられています。2012年に発表した毛包再生^[4]では、この背景からヒトへの応用可能性が高いと考え、研究を進めました。

成体マウスの毛包器官から、バルジ領域に存在する上皮性幹細胞と、間葉性幹細胞である毛乳頭細胞を分離し、「器官原基法」により毛包原基を再生し、ヌードマウスに移植すると、再生毛包へと発生し、再生毛包原基の移植密度に応じて毛幹（毛）を再生できることを実証しました。再生毛包は、周囲組織である立毛筋や神経と接続すると共に、持続的な毛周期を維持し、機能的な器官再生が示されました。これらのことから、脱毛症治療への応用可能性が示されました。



この成果から、毛包再生医療は脱毛症治療に対する科学的エビデンスのある新たな治療法になる可能性が示されました。さらに毛包は器官（臓器）であり、第3世代器官再生医療として世界初の日本オリジナルの再生医療産業として日本の再興戦略へと発展することが期待されます。

（出典）

- [3] Nakao, K. et al., *Nature Methods*. **4**, 227-230, 2007.
- [4] Toyoshima, K. et al., *Nature Commun.* **3**, 784, 2012.
- [5] Ogawa M. et al., *Nature Commun.* **4**, 2498, 2013.
- [6] Hirayama M. et al., *Nature Commun.* **4**, 2497, 2013.

3. ヒトへの臨床応用の課題とその克服

マウスをヒトに応用するにはふたつの大きな課題がありました。

1) バルジ由来上皮性幹細胞と毛乳頭細胞の生体外増幅法の開発

これまでの研究では上皮性幹細胞は特定されておらず、生体外の培養により毛包再生能力が消失することが知られています。そこでこれまで7年の歳月をかけ、マウス、ヒト細胞を用いてこの課題を克服しました。

2) 器官原基法による安定した大量製造技術の開発

従来の技術では、人の手作業によって、1万分の1ミリリットルの細胞懸濁液をコラーゲンゲル内で2種類の幹細胞を高密度、区画化して再生毛包器官原基を製造していました。ヒトへの臨床応用に向けて、一定の規格の再生毛包器官原基を、安定して大量製造する技術開発が課題でした。2016年に、「毛包原基を構成する幹細胞の生体外増幅技術や安定的な原基製造技術の開発」（プレスリリース）に京セラ株式会社が参入し、その開発に成功しました。

これらの開発の成果により、ヒトでの臨床研究の実施に向けて、理研、科技ハブ産連本部「創薬・医療技術基盤プログラム：器官原基法による毛包再生医療、P0ステージ（非臨床研究）」へと移行しました。このプログラムでは、理研はヒト細胞を用いた増幅/培養技術の開発と学術的な検証、オーガンテクノロジーズ社は非臨床試験に向けた製造/品質管理方法の確立および体制整備を進めています。京セラ株式会社は、この非臨床試験において新規再生毛包器官原基製造法を提供し、支援を進めています。

(出典)

[7] <http://www.organ-technol.co.jp/news/page/4>

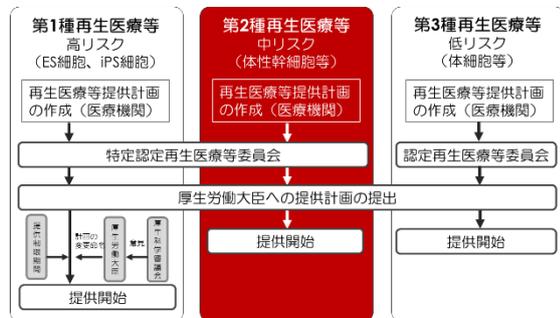
4. ヒト臨床研究に向けた非臨床試験

ヒト再生毛包器官原基移植によるヒト毛包再生臨床研究を実施するためには、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（再生医療等安全性確保法）」に従い、人の生命および健康に与える程度により分類された手続きに従って進めていく必要があります。毛包再生医療は、患者自身の毛包から取り出した体性幹細胞を用いるため、「第2種再生医療等」

に該当し、提供計画を特定認定再生医療等委員会に申請、承認を受けた後に厚生労働大臣に提出して実施することになります。この特定認定再生医療等委員会への申請に先立って、動物を用いた安全性を試験する非臨床試験を実施する必要があります。

再生医療の臨床研究の分類

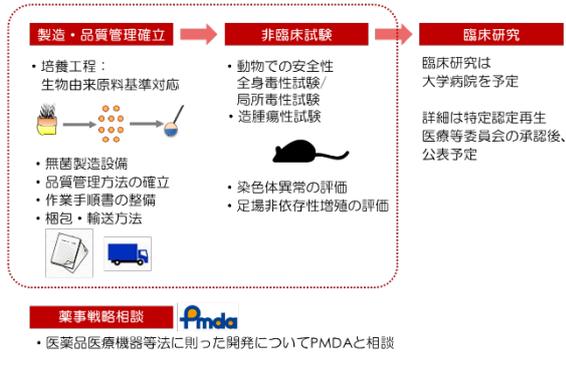
再生医療等安全性確保法では、生体内に存在する体性幹細胞は中リスクに分類される



近畿経済産業局 「再生医療等に関する法律について」より改変

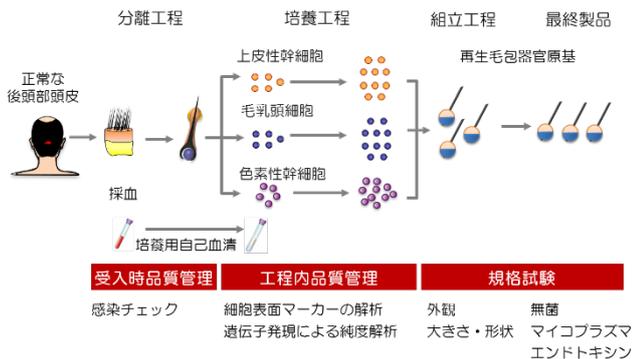
ヒトでの安全性を担保するためには、「製法・品質の安定性」、すなわち、動物での非臨床試験に用いた再生毛包器官原基とヒトでの臨床研究に用いる再生毛包器官原基が同一の製法、工程管理で製造され、かつ品質が同等、造腫瘍性がないことが求められます。具体的には、ヒト組織の受入時の品質管理やヒト幹細胞増幅方法の最適化（添加因子の種類や培養日数等）、増幅した細胞の品質管理方法の開発、製造原料の臨床対応（生物由来原料基準に適合した原料・材料への変更）、作業手順書の整備、新規再生毛包器官原基製造法の開発による製法の安定化、梱包・輸送方法、無菌製造設備の利用方法の確立が必要です。これらについて、これまで研究開発を進めてきました。

再生毛包器官原基の開発の進め方



5. 毛包再生医療の臨床研究を目指した非臨床試験

毛包再生医療では、AGA患者を対象とする治療から開始することを想定しています。その後、女性型脱毛症や瘢痕性脱毛症や先天性脱毛症の患者を対象とした開発を進める予定にしています。AGA患者自身の正常な後頭部頭皮から採取した毛包から、標準作業手順書（SOP）に定められた方法に従って、上皮性幹細胞と毛乳頭細胞、色素性幹細胞をそれぞれ取得して培養します。生体外で培養、増幅後、それぞれの細胞を回収し、新規再生毛包器官原基製造法を用いて再生毛包器官原基を製造します。この再生毛包器官原基には、毛穴製造用のナイロン縫合糸が挿入されており、発毛を可能としています。



品質管理としては、培養途中の工程内品質管理試験として、培養工程中に問題が無いことをフローサイトメーターによるタンパク質の発現や PCR による遺伝子発現などを検査します。また出荷規格試験では、最終製品が規格に従って製造できているかどうかを形態観察や細胞の生細胞率、無菌試験、マイコプラズマ否定試験等の汚染検査を行います。

非臨床試験用の製造サンプルで実施する安全性試験では、一般毒性および造腫瘍性試験として、マウスの背部皮下にヒト再生毛包器官原基を複数移植し、全身状態や移植部位の様子を一定の期間継続観察します。試験終了時には、移植部位周辺、

並びに全身の組織の病理組織学的検査および免疫組織学的検査を実施し、ヒト再生毛包器官原基に由来する毒性や悪性腫瘍の形成がないことを検査します。

なお、これらの製造方法、並びに品質管理方法、非臨床安全性試験については、将来の治験の実施に向けて、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と相談しながら進めています。

6. 今後の展望

計画としては、2018年7月より非臨床試験用の製造を開始し、動物を用いた非臨床安全性試験を実施します。2018年中には安全性試験を終了する予定です。非臨床安全性試験の結果をもとに、特定認定再生医療等委員会および認定臨床研究審査委員会での審議をうけ、当該委員会の承認後、厚生労働大臣への提供計画の提出を行い、臨床研究の実施へと移行します。なお、臨床研究の開始時期とその詳細につきましては、臨床研究の実施前にあらためて公表いたします。

7. お問い合わせ

1) 株式会社オーガテクノロジーズ

代表取締役 杉村 泰宏（すぎむら やすひろ）

住所：兵庫県神戸市中央区港島南町 6-7-1

理化学研究所 融合連携イノベーション推進棟

TEL：078-569-8843

E-mail：info@organ-technol.co.jp

2) 国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター

器官誘導研究チーム チームリーダー 辻 孝（つじ たかし）

住所：兵庫県神戸市中央区港島南町 2-2-3

電話：078-306-3448

E-mail：tsujilab@cdb.riken.jp

※研究内容についてはこちらにお問い合わせください。

以 上