

2020 年度
日本再生医療学会

The Johnson & Johnson
Innovation Award

乱流概念に基づく 人工血小板製造法の開発戦略

Development strategy by turbulent flow-dependent manufacturing of
artificial platelets

江藤 浩之

Koji Eto

京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門
千葉大学医学研究院 (イノベーション再生医学)
Center for iPS Cell Research and Application
Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University
E-mail : eto-g@cira.kyoto-u.ac.jp

KEY WORDS

Platelets, Megakaryocytes, Turbulence, Shear stress, Bioreactor

Abstract

Induced pluripotent stem cell (iPSC) derived-platelet like particle products (which we refer as iPS-platelets) is aimed to provide measures against platelet transfusion refractoriness caused by alloimmune response (allo-PTR) and complement the concerned future risk of platelet product shortage with the current blood donor-dependent system. We developed an idea of applying immortalized megakaryocyte cell lines (imMKCLs) as master and working cell cryopreservable stocks under GMP grade, and discovered novel drug combination that enables feeder-free culture conditions. Furthermore, we discovered the importance of turbulence in thrombopoiesis *in vivo*, allowing to develop a novel bioreactor. Eventually, through the identification of two key fluid physic parameters, turbulent energy and shear stress based on the concept of turbulent flow, we succeeded in scaling up manufactures to qualitatively and quantitatively achieve clinically applicable levels of iPS-platelets, comparable with donor-human platelets. Then we moved on to the first-in-human clinical trial of autologous iPS-platelets to a patient with allo-PTR.

はじめに

本総説の主役、血小板は巨核球から産生される直径 2 ~ 4 μm の無核の血球成分であり、止血や血管統合性の維持に重要な役割を果たすことが知られていたが、最新の研究から止血機能以外にも、発生期の血管構築、肺発生、抗細菌作用、抗マラリア作用、骨・軟骨・腱の組織修復効果など、若年から成人、老年にわたる多様な恒常性維持、組織修復作用を発揮することが明らかにされ、再生医療に多大な貢献を果たす血液細胞としての理解が深まっている。

1825年のイギリスの産婦人科医師Blundellによる人と人との間の全血輸血の成功によって輸血治療が幕を開けた。その後、1900年のLandsteinerによるABO血液型の発見を経て、献血ドナーに依存する輸血医療システムは今日まで変わらずに多くの患者の生命を救ってきている。現在、献血によってすべての血液製剤(赤血球製剤、血小板製剤、血漿分画製剤：グロブリン製剤、アルブミン製剤、フィブリノーゲン製剤など)が調整され、臨床現場の各種の治療に貢献している。

このうち、血小板製剤は、その止血機能を保つために血漿に浮遊した状態で室温保存(20 ~ 24 $^{\circ}\text{C}$)する必要があるが、採血時の混入皮膚常在菌の増殖も踏まえた有効期限を設定しており、わが国では4日間と規定されている。このため、インフルエンザ感染症や新型コロナウイルス感染症が蔓延すると、献血者数が減少して需要供