

細胞分析の国際動向



藤井 紳一郎

1 はじめに

これまで主に学術研究領域において細胞を対象とした分析は行われてきた。しかし近年、再生医療やバイオ医薬品開発、あるいはがんをはじめとした遺伝子関連検査などにおいて、製品そのものであったり検査試料として細胞の質や量を評価する機会が増加している。細胞と言っても、ヒト由来、ヒト以外の動物、植物、微生物など多岐にわたることは承知しているが、本稿では、主にヒト由来細胞（一部微生物を含む）を対象とした分析について、計量的な観点から測定値の信頼性確保や比較同等性確保を目指した活動の国際動向について紹介する。

2 国際度量衡委員会における活動

2.1 国際度量衡委員会

計量に関する単位や測定結果の国際的な整合性を議論する場として、メートル条約の下で国際度量衡委員会 (CIPM) が 1875 年に設置され、国際度量衡総会 (CGPM) における決定事項の代執行機関として活動を行っている¹⁾。2022 年に数の桁を表す SI (国際単位系) 接頭語に「クエタ (Q)」(10 の 30 乗) をはじめ、四つが新たに加えられた決議も CGPM で行われた。CIPM では単位の表記に関してだけでなく、測定値の質を担保するために重要な計量トレーサビリティの要ともいえる国際単位系 (SI) の普及と改良および測定結果の国際的な整合性を確保することを大きな使命として活動が行われている。

2.2 物質諮問委員会とワーキンググループ

CIPM には単位ごとの諮問委員会 (CC) が設置されており、化学計量における測定結果の正しさや各国計量標準機関 (NMI) の測定能力を示す比較測定および SI トレーサビリティに関する課題に関して、物質諮問委員会 (CCQM) で議論されている²⁾。CCQM の下には、技術的な詳細を検討する場として主に測定対象ごとに分けられた無機分析、有機分析、表面分析など 10 のワーキンググループ (WG) が置かれている。以前はバイオ計測関連の WG として、バイオアナリシス (BA) WG が置かれていたが、2015 年から核酸分析 (NA) WG、タンパク質分析 (PA) WG、細胞分析 (CA) WG の三

つに分割された。会議には、主に NMI メンバーが各国代表の計量専門家として参加しており、日本からは国立研究開発法人産業技術総合研究所計量標準総合センター (NMIJ) を中心としたメンバーが参加している。必要に応じてステークホルダーから意見を聞くなどして、測定結果の質や比較同等性を確保するための議論を進めている。また、他国における国家計量標準の校正データを自国に受け入れるための計量標準の国際相互承認協定 (CIPM MRA) の締結によって、各国の計量標準の同等性を確認するための基幹比較 (KC) の実施が必要となり、各 WG で行われている。KC を実施する前に、測定試料や測定方法に関する課題を検証するためのパイロットスタディが行われる。まず、幹事機関から提供される試料を各国の NMI が測定を行い、不確かさと共に測定結果を幹事機関に回答する。幹事機関は結果をとりまとめて WG と共有し、参照値算出、試料状態、測定方法、不確かさ計算などにおける課題を抽出し、KC の実施へと検討を進める。

2.3 細胞分析ワーキンググループ (CAWG)

CCQM CAWG では、対象とする細胞について原核生物と真核生物の二つのドメインに分けて検討している。各ドメインにおける特定の測定ニーズと課題を WG 内で共有して、比較試験などを実施している。また、生物試料でない高分子材料を対象とした校正用粒子評価などは、共通基盤領域として、無機分析 (IA) WG や表面分析 (SA) WG など他の WG とも協同して検討を行っている。CAWG では今のところ KC は実施されていないが、将来的に KC を行うための事前比較試験として幾つかのパイロットスタディを実施している。具体的には、先の共通基盤領域でも挙げたポリスチレンラテックス粒子の個数濃度評価 (パイロットスタディ番号: CCQM-P222)、上水中大腸菌の計数 (CCQM-P205)、二次元支持体上の接着細胞計数 (CCQM-P197) が計画されており、末梢血単核細胞懸濁液の計数 (CCQM-P217) については、各国での測定が完了し、結果の取り纏めが進められている。パイロットスタディでは、測定対象や項目を決め、定量評価可能な測定技術を用いて各機関が測定できるようにプロトコルを整備したうえで比較試験を実施する。CAWG では、細胞の計数を主な目的としているため、顕微鏡やフローサイトメーター (FCM) を用いた計数、光学的粒子計測法やインピーダンス法などを用いた粒子計測技術などが用いられている。一般的な細胞分析技術として用いられている PCR 法や次世代型シーケンサー (NGS) 法などの細胞の遺伝子情報を基にした分析技術については、測定対象が核酸分子であることから、NAWG で議論されている。また細胞に内在する、あるいは構成するタンパク質についても、PAWG で議論が進められている。各 WG は必要に応じて共同 WG 会議を開催したり、Workshop 形式で他の WG や CC メンバーも含めて細胞資材やウイルス培養にかかわる宿主細胞としての品質評価に関して適用可能な測定技術や評価方法について議論を行っている。

3 国際標準化機構における活動

3.1 国際標準化機構

国際標準化機構 (ISO) は電気・通信および電子技術

分野を除く全産業分野における製品の品質や性能、試験方法などに関する国際的な取極めである国際規格を作成する国際標準化機関である。各国の代表的な標準化機関から構成されており、ある特定のテーマごとに専門委員会（TC）が設置されている。各TC会議には1国1機関が参加し、我が国からは日本産業標準調査会（JISC）が参加する。多くのTCが存在するが、生体試料の分析に関する専門委員会としては、ISO/TC 276（バイオテクノロジー）、ISO/TC 212（臨床検査）、ISO/TC 34/SC16（分子生物指標の分析に係る横断的手法分科委員会）などが挙げられる。また、TCごとに国内での審議を行う審議委員会（Mirror committee）が設置されている。

3.2 ISO TC/276（バイオテクノロジー）

ISO TC/276（バイオテクノロジー）は、次の五つのWG（WG1：Terminology, WG2：Biobanks and biore-sources, WG3：Analytical methods, WG4：Bioprocessing, WG5：Data processing and integration）から構成されている。この中で、WG3において細胞分析法あるいは細胞製造関連補助材料に関する国際規格の開発を行っている。TC/276の国内審議委員会は再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）が国内審議団体として運営している。FIRMは再生医療の社会実装を支援すべく、特に細胞分析法に関しては米国との共同プロジェクトリーダーとしてISO 23033:2021「一分析法—細胞治療製品の試験及び特性評価に関する一般要求事項及び考慮事項」の制定に携わっている。加えて、ISO 20399:2022「細胞治療製品の製造時に使用する補助材料」を構成する技術仕様書「一細胞治療製品の製造時に使用する補助材料—第1部：一般要求事項」開発のプロジェクトリーダーでもある。またWG2においては、バイオバンクの施設認定にかかわる要求事項をまとめたISO 20387:2018「バイオバンキングの一般要件」が制定され、バイオリポジトリの品質評価に関して、測定方法の妥当性確認を求める項目も含まれている。今後、細胞標準物質などが開発されると、測定方法の妥当性確認に適用できると考える。

4 その他の活動

4.1 医薬品規制調和国際会議（ICH）

医薬品規制調和国際会議（ICH）は、1990年の設立当初は日米欧三極の規制当局と業界団体とで組織されていたが、2016年1月にICH協会が稼働し始め、参加メンバーは全世界的に拡大して医薬品規制に関するガイドラインの策定などを行っている。医薬品モダリティが低分子化合物から抗体医薬品を中心としたバイオ医薬品へと拡がり、それらは製造工程において宿主細胞を用いることから、使用する細胞基材の特性評価についてのガイダンス文書（Q5D）なども出版されている。生物薬品の規格及び試験方法の設定について示したQ6Bにおいて細胞は対象範囲から外れているため、現時点では細胞分析に関してはQ5Dを参照することとなる。Q5Dでは細胞の種類を規定するためのアイソザイム解析や、遺伝型または表現型といった定性的な評価が中心となっている。

4.2 iPS細胞の品質評価の国際標準化活動

多能性幹細胞（iPS細胞）に限定してみると、再生医

療を主な目的として、特に米国のFDAを中心とした医療、薬事規制当局と国際的な保健医療政策を決定するWHO、そして産業界の国際規格となるISOと関連学協会とが標準化支援団体のコーディネートの下で細胞加工製品の試験法に関する国際統合化を議論している。この動きに、国内からは厚生労働省、医薬品医療機器総合機構、国立医薬品食品衛生研究所などが参加している。また、学協会の動きとしてはiPS細胞の臨床応用の国際的なイニシアチブを目指すGlobal Alliance for iPSC Therapies（GAI-T）が、英国国立生物学標準管理研究所（NIBSC）および京都大学iPS細胞研究所（CiRA）と共に“品質評価ラウンド”と呼ばれる国際比較試験を実施し、顕微鏡観察やFCMを用いた品質評価試験が行われた³⁾。NGSなど新たな細胞評価技術が上市されるなかで、遺伝的安定性など、次世代の細胞品質評価項目も検討され、今後も国際比較を通じた妥当性確認、比較同等性の確保のために議論が続けられる。

4.3 バイオバンクに関する国際標準化活動

またISOとは異なるが、バイオバンクに関する学会組織であるISBERが国際標準化活動を行っており、バイオバンクの運営にかかわるベストプラクティスが出版されているが、こちらには分析に関する項目がほとんど掲載されていない。しかしバイオバンクの品質管理の観点から、分析は重要な項目であるため、今後の改訂では分析などの項目が含まれる可能性がある。

5 おわりに

細胞分析は本稿で取り挙げた医療、創薬や臨床検査といった領域以外でも、食品や環境分析などの分野で広く行われるようになってきた。コロナ禍以降、抗ウイルス検査も認定試験所で行われるようになり、宿主細胞の品質評価も必要になるものと考えられる。細胞分析に関する団体はその他多く存在するが、本稿がそれらの動向を捉えるための一助になれば幸いである。

文 献

- 1) 国立研究開発法人産業技術総合研究所：国際単位系（SI）第9版（2019）、日本語版（2020）。
- 2) 藤本俊幸：ぶんせき（*Bunseki*），2014，459。
- 3) 望月綾子：生物工学，100，666（2022）。



藤井 紳一郎（Shin-ichiro Fumi）

国立研究開発法人産業技術総合研究所計量標準総合センター物質計測標準研究部門（〒305-8563 茨城県つくば市梅園1-1-1）。東京大学大学院農学生命科学研究科博士後期課程修了。博士（農学）。《現在の研究テーマ》細胞、ウイルス、核酸分子を対象とした計測技術と標準物質の開発。《主な著書》“実験医学別冊「ヒト生体試料・データ取扱い実践ハンドブック」”，分担執筆，（羊土社），（2023）。《趣味》献血。