

博士号取得までの長い道のり



若 者

園 井 理 恵*

A long way to take a doctorate

Key Words : doctorate, regenerative medicine, translational and clinical research

1. はじめに

私は、大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻の博士課程を単位取得退学し、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部の細胞培養調製施設（CPF）にて文書管理、再生医療等製品の品質管理及び非臨床試験の信頼性保証部門の担当者として勤務しながら、2016年8月に博士（工学）を取得しました。私の博士号取得への道のりで得られた経験と再生医療等製品の製造現場の経験がお役に立てばと思い、ここに記します。

2. 博士課程時代

紀ノ岡研究室では、紀ノ岡正博教授は、戦略的イノベーション創出推進プログラム（S-Iノベ）の中で、「網膜細胞移植医療に用いるヒトiPS細胞から移植細胞への分化誘導に関わる工程および品質管理技術の開発」という研究課題をスタートしていました。このプロジェクトを学術展開する形で、私は、博士課程の一回生のときに、「ヒトiPS細胞から網膜色素上皮細胞への分化誘導過程における品質評価技術の構築」というテーマで研究をスタートしました。

私は、iPS細胞からRPE細胞への分化誘導過程における細胞の形態観察と特異的RPE分化マーカーを用いて染色し、細胞の特性と挙動の関係を把握し

ながら、投稿論文のストーリーを作成することから始めました。しかしながら、当時の私は、『実験』と『研究』の違いや『博士号』という意味を理解しておらず、数か月後に現実の厳しさに直面することになります。未熟な私には、実験をしながら、投稿論文のストーリーを考えることができなかつたのです。そのころ、私は、努力をして実験をすれば、何かしらのデータがでて、それを論文にすればよいと考えていたのです。研究初心者である学生が実験をやりながらまとめると、論文のオリジナリティが発散してしまう、もっといいデータが欲しくなるなどして、論理的にまとまらず、論文の旬を失ってしまいます。初心者が投稿論文を書く場合は、ある程度データを取得したら、論文のオリジナリティを考えたい。『実験計画書（投稿論文案）』のようなものを作成することが望ましいように思います。そこで、まず、私は、論理的な思考力、研究デザイン能力を磨くために、iPS由来RPE細胞ではなく、正常ヒトRPE細胞を用いて、工学的な論文のデザインを学ぶことを優先しました。今振り返ると、解析手法や論文デザインなどを集中して学ぶことができたことから、研究目的の細胞を変更してよかったと考えております。

それから、私は、解析データの資料を作成しては、先生方と何度も議論し、解析データの整理、論文のストーリーの作成を繰り返しました。そして、ストーリーが固まってくると、投稿論文の言葉の定義を一つ一つ熟考しながら、作成を進めていきました。当時を振り返ると、作成した資料に対して、ご多忙中、適切なアドバイスを頂けたこと、論文のことだけを考える環境を与えていただいたことに感謝しております。このような作成過程で得た経験は、現在の業務の多くに役立っているからです。また、研究のことを一日中考えることができるのは、学生だ



* Rie SONOI

1984年3月生
大阪大学大学院 工学研究科
（単位取得退学）（2014年）
現在、大阪大学医学部附属病院
未来医療開発部 特任研究員
博士（工学） 生物工学
TEL：06-6879-6551
E-mail：sonoi@dm.med.osaka-u.ac.jp

けの特権であり、この時期に先生方に鍛えてもらえることはとても重要な時間であると思います。大切にすべきです。

そのような贅沢な時間はあっという間に過ぎてしまい、博士号取得レベルに達することができなかった私は、単位取得退学をして、紀ノ岡先生にご紹介いただいた大阪大学医学部附属病院未来医療開発部で特任研究員として働きながら、博士号取得を目指すこととなりました。

3. 再生医療の現場へ

大阪大学医学部附属病院の細胞培養調製施設 (Cell Processing Facility, CPF) にて、私は、臨床や治験研究を実施するための文書管理や品質管理、非臨床研究の信頼性保証業務を任せられました。このころ、国民がより安全に再生医療を受けられるようにするために、2014年に『再生医療等の安全性の確保等に関する法律』が施行され、施設の文書を整備することが必要だったためです。そこで、私は、CPFでの特定細胞加工物 (再生医療等製品) の製造や品質管理業務の実務を把握しながら、法律を勉強し、新法に対応した施設文書を作成することになりました (図1)。

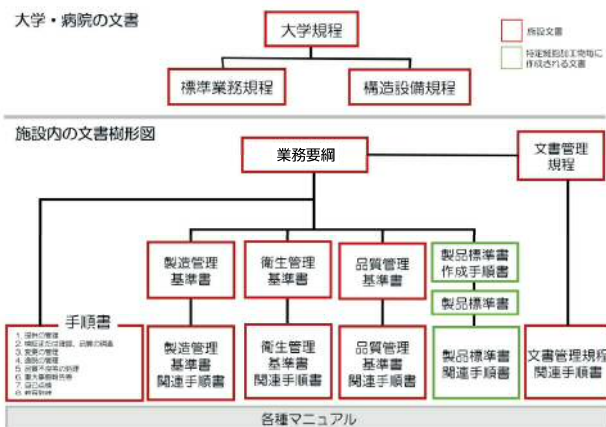


図1. 施設文書の樹形図

図1に示されるように、施設文書は、業務要綱を1次文書として、それに紐づくように製造管理基準書、衛生管理基準書、品質管理基準書、文書管理規程、それらの下位文書である手順書から構成されています (計61通)。当該施設では、新法に従って、製造管理部門と品質管理部門が独立した体系で管理業務

を実施しており、実際に、当該施設文書を用いた臨床研究が実施され、2015年11月から2016年3月までに、当該施設で計3例 (中間体製品は除く) の特定細胞加工物が出荷されております。このように、当該文書を用いた製造及び品質管理業務が、運用可能な状況であることを確認しております。

さらに、私は、上記に示す CPF での業務と並行して、非臨床研究では、信頼性保証部門 (Quality Assurance Unit, QAU) に所属し、省令 (Good Laboratory Practice, GLP) を学びました。GLPは、医薬品等の非臨床試験の安全性に関する信頼性を確保するための基準であり、QAUは、再生医療等製品に対する非臨床試験 (造腫瘍性試験等) などが適切に実施されているか否かを調査する仕事です (図2)。



図2. 造腫瘍性試験のQA調査

上記に示すように、私は、当該施設において、再生医療等製品の非臨床研究から治験研究までの製造及び品質管理工程の議論に参加させていただきました。これらの経験から、再生医療の産業化を推進するためには、工学部出身者が、非臨床研究の段階から製造工程の設計や品質評価技術の開発に対する議論への参加が必要であると強く感じております。当該施設では、製造工程管理システムや検体管理システムなど、多くの機械装置やソフトウェアを用いているからです (図3)。

このような再生医療等製品に対する培養装置やシステムの操作は、技術者ではなく、医療関係者 (再生医療支援人材の多くは医療関係者であり、工学部出身者は少ない) が利用します。そして、現在、この製造や品質管理に携わる再生医療支援人材は少な



図3. 検体管理システムを用いた検体出庫

く、人材不足の解消やヒューマンエラーを低下させるためにも、より操作が簡単で、再生医療の製造や品質管理により適合したシステムの構築が求められます（原則、ヒューマンエラー防止のために、ダブルチェックをしています！）。このような問題を解決するためには、医療関係者と技術者をつなぐ第三者が必要であり、この二つの専門家の架け橋を担う人材として、私は、生物工学を修めた専門家であると考えます。生物工学者は、生物学も工学に対しても知識があり、培養についてもラボスケールから大量培養スケールまでを定量的に把握するための知識があります。したがって、このような知識は、培養工程などの管理ツールのシステム構築に、医療関係者がどのような装置やシステムを求めているのか、技術的に何処が難しいのか、それらを達成するために何が必要なのかなどを理解し、かつ、判断することを可能にし、これまでのような両者の考え方のギャップを埋めることにつながります。

再生医療等製品を汎用的かつ安全に利用するためには、その製造及びその機器や周辺システムの維持

費用を抑えながら、高品質な製品をどのように生産していくかなどを考える必要があります。さらに、非臨床研究の段階からどのようなリスクが考えられるのか、応用を考えた時のコスト等を把握するためにも、臨床や治験研究を始める前の製造管理（効率的な製造工程の設定等）や品質管理（規格試験の内容等）の議論からの参加が望ましいと思います。今後、このような問題を解決するためにも、非臨床研究段階から、医学と工学の感覚を理解できる生物工学の専門家の参入が必要となるのではないのでしょうか。

現場でなければ、非臨床試験から治験までの実状を知ることはできません。したがって、再生医療等製品の製造及び品質管理プロセスが開発段階である今、若い工学研究者や技術者は、出来るだけ早く、現場（医学部や企業の CPF 施設）で学ぶべきです。そして、それが、再生医療の産業化の促進につながると私は確信しております。

4. 結び ～博士号取得を目指す皆様へ～

私は、再生医療の現場で現状を学びながら、工学（博士）を取得しました。業務と研究を経験した博士号取得までの道のりを振り返ると、博士課程では、研究が好きであること、それを実行するための体力や気力、そして、辛い時に付き合ってくれる友人が必要であると思います。よく博士号は、「足の裏の米粒」と聞かれますが、私は、それを取得するまでのプロセスが重要であり、今後の人生に多いに役に立つと考えております。

最後に、紀ノ岡正博先生や金美海先生のご指導、そして、江副幸子先生をはじめ未来医療開発部の先生方や同僚、友人の支援がいなければ、私は勤務を続けながら、博士号を取得することはできなかつたと思います。関係者の皆様に御礼申し上げます。