

**2S-Ea02 薬効・毒性評価のための生理学的培養組織モデル**

○酒井 康行, 竹内 昌治, 藤井 輝夫  
(東大・生産技研)  
sakaiyas@iis.u-tokyo.ac.jp

化粧品・食品・医薬品・その他一般化学物質等の人体での毒性や効果の評価は、従来は最終的には専ら動物試験での情報を基礎としてきているが、近年、動物愛護という社会的要請や、影響発現機序に基づいたより正確な応答予測を求めるといった科学的要請の両面から、非動物試験手法の開発と行政的導入が世界的に強く求められている。またこのような非動物試験は、薬品や食品の開発におけるコスト削減にも役に立つ。

動物実験代替の基本概念 3Rs (3Rs 原則: Reduction, 動物数の削減; Refinement, 苦痛の軽減; Replacement, 非動物試験法への置き換え) は、今やわが国の動物愛護法にも明記されている。EU 域内では 2013 年からすでに動物試験で新たにヒト影響評価を行った物質を含む化粧品の販売は禁止されており、この流れは化粧品以外にも及びつつある。最新の状況については、国立医薬品食品安全性研究所・安全性生物試験研究センター内の新規試験法評価室が事務局を務める日本動物実験代替法検証センター (JaCVAM) のホームページを参照されたい (<http://jacvam.jp/effort/index.html/>)。

非動物試験の中で、培養細胞を用いる試験法は重要である。しかし従来の“試験法”は、重要な毒性発現メカニズムに着目、個体での現象を細胞のそれにブレイクダウンし、簡便に生体外で再現・可視化するという流れで開発されてきており、その注目するメカニズムが再現できれば、極端には細胞は簡便なものでも良いこととなる。また、従来の試験法の結果は、往々にして“陰性・陽性”または“ランク”として示されるに留まり、ヒト影響と結び付けられるような定量的な応答が得られるものは皆無といってよい。

これらの従来型の代替試験法に加えて、近年、生理学的な培養ヒト組織モデルの開発が重要視され始めている。前者を一次スクリーニング担当とすれば、後者は二次以降が担当とも言えよう。ここでは *in vivo* でみられる多様な応答の観測が可能であり、したがって、評価のエンドポイントは様々なヒト組織での影響評価と同じものとなる。この構築のためには、最新のステムセル技術や最新の培養工学・微細化技術・分析技術の利用は必須であるが、それらの技術を“細胞の置かれた生理学的な環境を今一度学びつつ”統合することが重要であると考えている。構築のために現時点で筆者が気づく必要条件としては、上皮・マトリックス・血管内皮といった組織階層構造の再現、酸素・栄養素の供給・老廃物の除去、必要ならば物理的な刺激、生理学的な組成を持った培養液、などを挙げるができる。そもそも今のディッシュ培養では酸素供給に対する配慮があまりにもなされていないし、無血清・増殖因子カクテル含有合成培養液といった市販培養液は血漿とは組成が大きく異なる。また、生体内で細胞は三次元的に組織化されているが、毛細血管が張り巡らされているために、細胞と血液は物質交換という観点からは二次元的に接触している。

現状では、iPS 細胞等の幹細胞からの完全成熟細胞の取得の困難性に加えて、*in vivo-in vitro* 応答の解離といった、越えがたいかに見える障壁が厳として存在する。しかし、その解決のヒントはやはり細胞の置かれた生理学的環境にしかなく、その再現を本気で目指すことのできる生物学的知見と様々な技術を我々は手にしつつあると考えている。

**Physiologically-relevant cultured-tissue models for efficacy/toxicity evaluations**

○Yasuyuki Sakai, Shoji Takeuchi, Teruo Fujii  
(Inst. Ind. Sci., Univ. Tokyo)

**Key words** tissue engineering, cell-based assay

**2S-Ea03 バイオ産業の動向とバイオ医薬品生産設備のトレンド技術について**

○吉川 修  
(IHI プラントエンジニアリング・医薬エンジニアリング研究)  
osamu\_yoshikawa@ipecc.ihl.co.jp

近年、化成品・素材製造などの新規分野へのバイオテクノロジーを活用した産業利用が期待されるなか、抗体医薬に代表されるバイオ医薬品 (遺伝子組み換え技術や細胞培養技術により生産されるタンパク質を高度に精製した医薬品) が再注目され、世界中で商用の生産プラント建設が続いている。

バイオ医薬品の目的生産物となる抗体やワクチンの多くは動物細胞によって生産され、その生物反応を利用して生産する製造プロセスは、低分子化学合成医薬品と比べて製造プロセスでの影響を受け易く、医薬品の品質 (安全性・有効性) を維持した安定生産のプロセス構築においては、高効率かつ高度な技術力が求められている。

製造プロセスは、上流から下流と大きく培養工程と精製工程に大別され、その単位操作の多くは、プラットフォーム化、モジュール化されつつあるが、動物細胞培養での安定供給・低コストを目指した実用的な生産プロセスの構築、即ち、生産設備のスケールアップの為に、エンジニアリング技術の利用が必要不可欠と考えられる。

バイオ医薬品の商業生産には、技術とコストの両面から総合的なプロセスの最適化を図る必要があり、生産設備への利用が期待されるシングルユース技術などのトレンド技術について、エンジニアリング的視点からの課題や技術導入のポイント、プロセス構築のための最適手法を紹介する。

**Trends in bioindustry and latest technology of biopharmaceutical production equipment**

○Osamu Yoshikawa  
(IHI Plant Engineering Corporation, Pharmaceutical Engineering R&D)

**Key words** Biopharmaceutical, Engineering, Scale Up, Bioprocessing