

2S-Da01 バイオ医薬品生産における次世代エンジニアリング○大政 健史^{1,2,3}(¹大阪大院・工, ²徳島大院・ソシオ, ³MAB組合)

omasa@bio.eng.osaka-u.ac.jp

現在議論されている第五期科学技術基本計画においても、我が国は個別の製品や要素技術で強みを持つものの、それらを組み合わせ、統合したシステムとしてデザインする力が十分ではなく、その強みを生かし切れていないとも指摘されている。将来にむけて新たな価値を創造し、次世代の産業を創造していくためには、先進的な要素技術のみならず、開発した技術を含めた統合的な研究開発やマネージメントが必要である。抗体医薬品に代表されるバイオ医薬品は、現在の製薬産業の成長エンジンとなっているが、それを支える生産・製造技術は非常に複雑な要素技術の集合体となっており、統合的な研究開発が欠かせない。

バイオ医薬品は、その高機能性と薬効の高さに注目されがちではあるが、その生産の難しさにも特徴がある。バイオ医薬品の製造プロセスの多くはまさに生体そのものである生物（微生物、動物細胞等）を利用する手段が用いられている。言い換えれば、これらを生産する手段は、「生きた生物を用いる」生物反応であるため、生物そのものを人工的に操作する必要がある。逆に言えば、生物そのものの不確実性や、生産物が持つ本質的な不均一性を解決し、Rationalなデザインを実現していくことが真に求められている必要な技術である。特に高等真核生物は、複雑な分子も生産可能であるが、用いられる工業用生物が複雑であればあるほど、その生物自身を自在に操って生産させ、さらにこれを統括する技術も高度なものが求められる。

これらの背景を受けて、平成25年度から経済産業省において、個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発（平成26年度次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発）の下、小生がプロジェクトリーダーとなって「国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術」プロジェクトを開始しており、このプロジェクトの実行推進の目的で次世代バイオ医薬品製造技術研究組合が設立されている。

本組合は25社、5機関および10以上の再委託先機関等から構成され、100項目以上の技術開発課題を検討している。技術開発課題は大きく大別して、①生産細胞を構築し、②培養する上流プロセスと、③生産された物質を分離精製する下流プロセス、並びに、④これらの品質を評価する技術を開発し、さらに、⑤要素技術を有機的に結合する実証プロセスから構成されている。本プロジェクトの特徴は、開発された技術課題統合による基盤技術構築にある。現在、徳島ならびに筑波に設けられている副サイトにおいて、個々の要素技術を融合した後、神戸大学の協力の元、神戸ポートアイランドにて、これらを統合する拠点を設置し、統合的なシステム構築を行う予定である。さらに、技術研究組合制度を活用することにより、得られた成果の有効活用ならびに、本分野における統合マネージメントを実現できる人材育成も重点的に行う。

バイオ医薬品の分野では、新しい抗体フォーマットや抗体薬物複合体、さらにはバイオ後続品といったさらなる広がりが見られ、ますますの発展が見込まれている。我が国には、バイオテクノロジーによるものづくりの長い伝統があり、技術開発のみならず人材育成を通して、世界へ発信する存在となりえる。本シンポジウムでは、このプロジェクトにおいて展開されている次世代バイオ医薬品製造に向けたバイオエンジニアリングを中心に、本分野の最新の知見を討議し、今後の産学連携、産業界への貢献、さらには本分野の将来像、さらには、統合的な人材育成を討議したい。

Bioengineering for next-generation production of biologics○Takeshi Omasa^{1,2,3}(¹Grad. Sch. Eng., Osaka Univ., ²Inst. Technol. Sci., Tokushima Univ., ³MAB)**Key words** biologics, therapeutic antibody, Chinese hamster ovary (CHO) cell**2S-Da02 CHO細胞を用いたバイオ医薬品生産細胞構築技術**

○上平 正道

(九大院・工)

kamihira@chem-eng.kyushu-u.ac.jp

抗体医薬に代表されるタンパク性バイオ医薬品の生産は、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞などを宿主として、目的タンパク質を発現させるための遺伝子発現ユニットをスクリーニング用の遺伝子とともに細胞ゲノムに組込むことによって樹立される。従来は、細胞への遺伝子導入後、偶発的にゲノムに組み込まれた細胞を取得する手法が用いられている。通常はさらに、生産細胞として生産能力を増強させるために薬剤を使った遺伝子増幅処理が行われ、高生産細胞のスクリーニングがなされる。生産細胞構築のプロセスは手法として確立されているが、未知のメカニズムによることも多く、長期間を要する点が問題となっている。このため、高品質な生産物を安定に高生産する細胞を迅速かつ確実に作製する技術の開発が求められている。この要求課題に対応した生産細胞構築法として、あらかじめ高品質・高生産に資するメカニズムを導入した細胞を用意しておき、この細胞に目的タンパク質発現ユニットを導入する方法が考えられる。また、目的タンパク質発現ユニットの細胞ゲノムへの導入部位についても、これまで多くの場合、遺伝子導入時点では特定されないため、導入されたゲノム部位によって転写量や発現安定性にかなりばらつきがあり、遺伝子導入細胞の中から安定的に高生産される細胞をスクリーニングおよびクローニングすることによって生産細胞が樹立されている。このため、高安定・高生産が期待できる、いわゆるホットスポットとよばれるゲノム部位に、高効率に組込むことができるシステムによって確実に遺伝子の導入を行うことができれば、導入された遺伝子の安定的な高発現が可能となり、生産細胞構築の迅速化ははかれるものと考えられる。本発表では、バイオ医薬品の生産細胞構築に関して、これまで検討されてきた方法とともに、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (MAB 組合) によって進められている検討内容について報告する。

Producer cell construction of biopharmaceutical proteins using CHO cells

○Masamichi Kamihira

(Fac. Eng., Kyushu Univ.)

Key words biopharmaceutical protein, Chinese hamster ovary (CHO) cell, genome integration