

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 274 号	氏 名	高 木 康 弘
審査委員	主査 宇 都 義 浩 副査 中 村 嘉 利 副査 長 宗 秀 明		
学位論文題目 Strategies to improve recombinant protein production using CHO cell culture system (CHO細胞を用いた組換えタンパク質生産における生産性向上法に関する研究)			
審査結果の要旨 Chinese hamster ovary (CHO) はタンパク質医薬品生産における宿主細胞として広く用いられている。近年の技術革新により、組換えタンパク質の生産性は20年前の約100倍まで向上したが拡大し続ける抗体医薬品市場による需要により、さらなる生産性向上が望まれている。そこで本研究では、培地開発による生産性向上アプローチと、遺伝子発現ベクター開発による安定発現アプローチによる、タンパク質の生産性向上検討を行った。本研究では、デオキシウリジン添加による流加培養により、細胞増殖・抗体生産性を向上させることを示した。さらにはデオキシウリジン・デオキシシチジン・チミジンの三成分を添加することで相乗効果も確認され、デオキシウリジン単成分を添加した際に比べ、さらなる細胞増殖・抗体生産性の向上が認められた。これは近年報告されている高生産プロセスと比較しても、顕著に高い生産性を示していた。また、Fabフラグメント抗体発現CHO細胞株を用いた培養においても、同様のピリミジンヌクレオシド添加効果を示し、本技術が組換えタンパク質生産におけるプラットフォーム技術として有益であることを示した。一方で、長期継代における細胞株自身の発現量低下は高生産性培地が開発されてもなお課題である。これまでの研究により取得された細胞株で、転写不活性されているテロメア領域に挿入遺伝子を持つにも関わらず高安定発現を示すCHO細胞株より、データベースを用いてインスレーター配列の探索を行った。取得された4つの候補配列について機能解析を実施し、インスレーター活性のある遺伝子発現安定化配列を取得することに成功した。今後、本研究における培地開発とベクター開発で得られた知見を組合せていくことで、よりよいプラットフォーム技術として確立できると考える。 以上本研究は、CHO細胞を用いた組換えタンパク質生産に関して基盤的な新たな知見が得られており、本論文は博士(工学)の学位授与に値するものと判定する。なお、本論文の審査には、大政健史教授(大阪大学大学院工学研究科)の協力を得た。			