

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 294 号	氏 名	蒲 池 泰 治
審査委員	主査 中 村 嘉 利 副査 櫻 谷 英 治 副査 長 宗 秀 明		
学位論文題目 Studies for development of hyper osmotic resistant mammalian cells for industrial scale production of recombinant protein (組換えタンパク質の工業生産のための高浸透圧耐性細胞開発に関する研究)			
審査結果の要旨 <p>Chinese Hamster Ovary (CHO) 細胞は、組換えタンパク質を産生するための宿主細胞として広く用いられている。バイオ医薬品市場は拡大しており、高生産細胞株を用いた培養プロセスの開発が進められている。そこで簡易な培養法を構築するため、栄養成分を連続添加するフェドバッチ培養法からボラス添加への変更を行ったところ、浸透圧の上昇により比生産速度が40%増加したが、生細胞濃度積分値(IVC)は46%減少し、結果として最終抗体濃度は23%減少した。そこで、最終抗体濃度の向上を目的に、高浸透圧耐性宿主細胞の開発を行った。CHO-S宿主細胞を高浸透圧培地(450mOsm/kg)にて継代を繰り返して馴化させ、高浸透圧耐性CHO-S(CHO-S-OR)宿主細胞を構築した。バッチ培養を用いてCHO-S-OR宿主細胞とCHO-S宿主細胞を比較した結果、培養3日目に浸透圧を上昇させた条件で、CHO-S-OR宿主細胞の最高到達細胞密度がCHO-S宿主細胞の132%になるという顕著な差が認められた。また代謝解析の結果、CHO-S-OR宿主細胞はCHO-S宿主細胞に比べて、オスモライトであるソルビトール、エリスリトールを高く生産し、一方で培養液中の酸化型グルタチオン(GSSG)は低かった。この結果より、CHO-S-OR宿主細胞は浸透圧ストレスに対して細胞内で高く処理できる能力があることが示唆された。</p> <p>これまでに、高浸透圧の条件で細胞増殖が抑制されない宿主細胞の開発について報告された事例はほとんどない。今後、高浸透圧耐性組換えタンパク質産生細胞を構築すれば、浸透圧の上昇による比生産速度の増加に加えてIVCの減少が抑えられることで最終生産物濃度を向上できると考える。組換えタンパク質の工業生産において、高浸透圧耐性宿主細胞開発の研究は、最終生産物濃度を向上させるための新しい方法として期待される。</p> <p>以上本研究は、組換えタンパク質の工業生産における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。</p>			