

様式10

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 377 号	氏 名	土 井 知 広
審査委員	主査 中 村 嘉 利 副査 松 木 均 副査 長 宗 秀 明		

学位論文題目

Studies of large scale culture method of mammalian cell focusing on dissolved carbon dioxide concentration

(溶存二酸化炭素の除去能力に着目した動物細胞の大規模培養方法に関する研究)

審査結果の要旨

バイオ医薬品は、がんやリウマチをはじめとした様々な治療分野の主要な治療法の一つとなっている。バイオ医薬品の生産は、遺伝子組換え細胞や微生物を用いたバイオプロセスが用いられている。バイオ医薬品生産のスケールアップは、生産性、品質、コストの低減を維持したまま原薬を生産するために重要な工程である。

本論文では、動物細胞培養のスケールアップに焦点をあて、溶存二酸化炭素濃度(dCO_2)を中心に、計算により得られたスケールアップ係数と実験により得られたスケールアップ係数を比較した。計算で得られたスケールアップ係数としての単位体積当たりの動力(P/V)値と、実験で得られたスケールアップ係数としての混合時間と k_{la} に着目した。 k_{la} (O_2)は溶存酸素濃度(DO)を制御するための通気速度と関連している。培地からの CO_2 の除去は、 k_{la} (CO_2)と通気速度に関係している。 k_{la} 比が一定であれば、培養期間中の dCO_2 の経時経過は同様になると予想される。類似形状のステンレス製培養槽のスケールアップ係数には P/V を採用した。搅拌条件は P/V で決定し、その他のスケール依存性の条件(流加培地の流加率、スケール比で決定される培地量等)は、従来の実験に基づいて決定した。近年、治療用抗体の中規模(数百~数千リットル規模)生産には、シングルユース培養槽が一般的に使用されている。現在、様々なタイプのシングルユース培養槽が各社から提供されており、これらの設計は同じではない。しかし、スケールアップのためのシングルユース培養槽の P/V の計算は、詳細な設計や搅拌羽根や培養槽の正確なサイズがユーザーに公開されていないため、容易ではない。そのため、商業ベースでの生産には、 k_{la} 比などの実験データに基づくスケールアップ係数を用いたスケールアップ手法が必要であった。本論文では、シングルユース培養槽については、計算された k_{la} 比に基づいて搅拌条件と通気条件を決定した。その結果、200Lスケールから2000Lスケールまでのスケールアップが可能となった。

以上本研究は、動物細胞培養におけるスケールアップ手法に関して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。