

効率的な工業生産を目指した動物細胞用バイオリアクターの開発

(佐竹化学機械工業) ○(法) 荻原正章・(法) 丹生徳行・(正) 佐藤誠・(正) 加藤好一・(日揮) (法) 田原直樹

佐竹化学機械工業株式会社は1920年創業、2020年で100年を迎える攪拌機メーカーである。1987年より東洋初の攪拌技術専門の研究所を設立し、長らく化学工学における単位操作である「かきまぜ」を担う攪拌機・攪拌翼・攪拌装置の技術開発、製造販売を行ってきた。

近年では、クリーンルーム・培養実験室、CFD/FEM 数値計算室、90 kL 試験槽テストヤードを完備した新攪拌技術研究所（写真1）を建設し、異分野との連携・協業による攪拌機の用途別開発に注力している。その一例が、以下の取組みである。



写真1. 新攪拌技術研究所

【緒言】

近年、製薬業界では抗体医薬品に代表されるバイオ医薬品が注目されている。効率的なバイオ医薬品原薬の生産のためには、いかに動物細胞を高密度に培養し、産生量を増やしていくかが重要となる。

動物細胞は脆弱なため、培養液の流動においても過度な剪断力をかけると、細胞の増殖阻害ひいては死滅に至る。また、高密度化のためには、細胞の要求する呼吸量を満たす十分な酸素供給が必要である。

一般的な回転式攪拌培養装置では、液中に通気した酸素を攪拌翼により生じる剪断力で微細化し、細胞の呼吸を促す。したがって、酸素供給の促進と剪断力の抑制はトレードオフの関係となり、培養に適した運転条件の範囲が必然的に狭くなる問題があった。

佐竹化学機械工業株式会社が開発した上下動攪拌培養装置 VMF リアクターと、日揮株式会社が開発した通気技術 SPG (Shirasu Porous Glass) 膜スパージャーを融合させ、培養に効率的な次世代動物細胞培養装置 “VerSus リアクター” を共同開発した。VMF による上下動攪拌は、槽内の広い領域に様に応力をかけて緩やかな流れを作ると共に、非定常攪拌によるカオス混合の効果により迅速な混合性を発揮し、SPG 膜スパージャーによる微細気泡技術は、通気した酸素を攪拌翼により微細化する必要がないため、剪断力の抑制と酸素供給の促進が両立でき、至適運転条件の範囲が

広がった。この VerSus リアクターは、従来型回転式攪拌培養装置との比較実験により、高密度の細胞を長期間維持するのに適した培養装置であることを確認している。¹⁾

本報では、バイオ医薬品の原薬製造に実際に使用される細胞を用い、VerSus リアクターの産業化のためのスケールアップ実験を試みたので報告する。

【実験方法】

細胞はキャタレントファーマソリュージョンズ社が GPEx 技術によって構築した医薬品向け抗体（バイオシミラー）を生産する動物細胞株、培地量はラボスケール8 L、パイロットスケール140 Lとした。培養槽内液の流動状態は、CFD を用いて解析を行った。

ラボスケールの最適運転条件をベースに、パイロットスケールでは最適と推定される運転条件に設定し、培養を行った。培養の評価は、細胞増殖速度、生細胞率、抗体産生量を指標とした。

【結果と考察】

パイロットスケールでは、抗体産生量（図1）、細胞増殖速度、高い生細胞率の維持の全てにおいて、ラボスケールと同等以上の結果が得られ、スケールアップの実証に成功した。スケールアップ条件においても、剪断力の抑制と効率的な酸素供給が相まって、細胞に良好な生育環境が保たれる結果が得られた。

VerSus リアクターは生産性ならびに品質を低下させることなく、安定的かつ容易にスケールアップが可能で動物細胞培養装置であることが確認できた。現在、受託培養サービスも開始し、顧客の種々の動物細胞に対し最適な攪拌を与えうる環境が整った。成功事例も増加している。今後は、更なる普及のために努力していきたい。

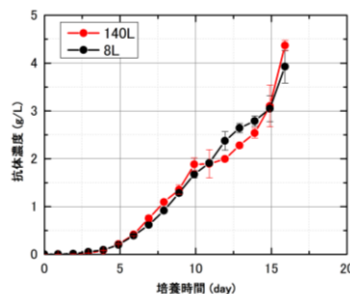


図1. 抗体産生量の評価

参考文献

- 1) 田原, 化学工学会第80年会要旨集, E122(2015)