

# F211 高効率上下動攪拌培養装置“VMFリアクター”の用途別開発と製品化

(佐竹化学)○(正)加藤好一\*・(法)金森久幸・(法)丹生徳行・(理研)植木雅志・(愛媛大)加藤英政

## 1. はじめに

動物細胞を用いたバイオ医薬品生産や、再生医療における iPS 細胞培養、接着系幹細胞培養の産業化では、安定した品質の生産物が大量に得られる3D 浮遊培養装置が求められる。このような小スケールから大スケールまで、安定した生産を実現し得るスケラブル攪拌培養装置を市場に供給するためには、従来の培養装置の概念を見直し、各細胞培養に適した作用について培養 (Wet) と計算 (Dry) の関係を丹念に把握し、細胞が受ける物理的作用と培養結果との関係を明らかにすることが肝要である。

我々は、従来の攪拌培養装置の問題を明らかにし、細胞培養に適した次世代バイオリアクターとして上下動攪拌培養装置“VMFリアクター(図1)”を開発・実用化し、市場へ供給すると共に、再生医療分野における先端研究において、先進的な成果を得るに至った。



図1. VMFリアクター

## 2. 動物細胞培養の取り組み

ラボスケールで用いられる2D 培養 (静置培養) は、商用生産を目指す大量培養に適さないことから産業化を目的とした3D 浮遊培養装置として回転式攪拌培養装置が多用されているが、攪拌翼の回転数制御のみで混合作用と剪断作用をコントロールすることは非常に困難である。回転式攪拌培養装置による、白血病細胞株 HL60 のバッチ培養結果を図2に、CFD による培養槽内の剪断応力分布を図3に示す。図2より、回転数を上げると倍加速度が高くなるが、同時にダメージの指標である LDH 活性も増大し、図3より回転数に比例して剪断応力

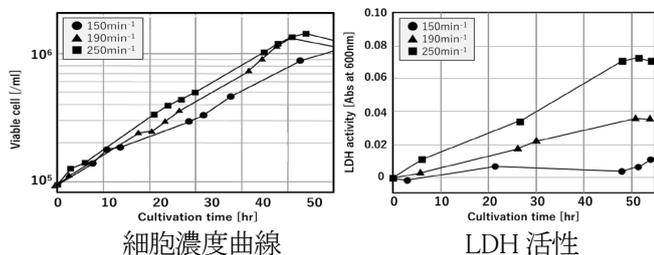


図2. HL60 細胞培養結果

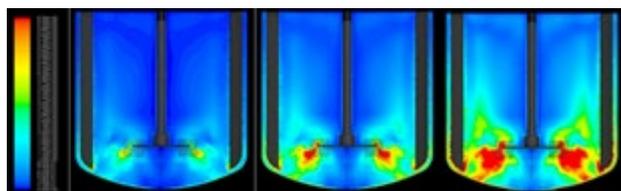


図3. 回転式攪拌培養装置の剪断応力分布

も増大することが判る。ここに回転式攪拌培養装置の限界が存在する。

我々は、上下動式攪拌培養装置を用い、CHO細胞培養とCFDを繰り返し、最適な剪断応力値を把握した。回転式攪拌培養装置と比較し、同一培養条件にて大幅な高密度化に成功し (図4)、2015年に本技術を実装した上下動式攪拌培養装置 VMF リアクターの製品化に至った。

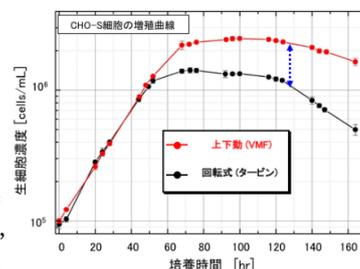


図4. CHO-S 細胞培養結果

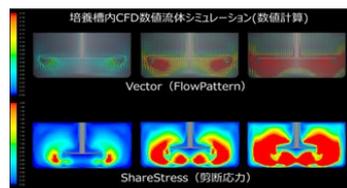


図5. iPS 細胞培養 CFD

## 3. 再生医療の取り組み

VMF リアクターの特性は剪断性を極端に嫌う iPS 細胞の未分化培養、分化誘導培養に適していることから、愛媛大院医学部/埼玉医科大と共同で iPS 細胞分化誘導効率向上の研究と、同分化誘導培養装置の開発に着手した。

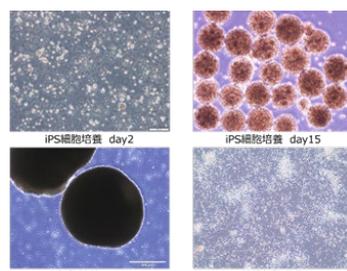


図6. iPS 細胞分化誘導結果

iPS 細胞培養に適した環境を把握すべく、CFD (図5) と、分化誘導効率・スフェア径のバラつき等との因果関係を把握し、iPS 細胞分化誘導効率の向上を果たした。

図6に3L スケールの外肺葉系分化時のスフェアと神経細胞の一例を示す。本装置は、2019年市場供給開始以降、外・中・内肺葉各々の分化誘導で、多くの実績を積み上げている。その成果の一つとして、京大 CiRA 江藤教授やメガカリオン社らとの iPS 細胞血小板<sup>2)</sup>の研究に参画し、同成果が内閣府主催 第2回 日本オープンイノベーション大賞 (科学技術政策担当大臣賞) を受賞した。

## 4. おわりに

再生医療分野における産業化はこれからが本番であり、多くの課題を抱えている。本報の技術は、化学工学がベースとなっており、今後も再生医療分野の発展を目指し、その産業化の一助となれるべく邁進したい。

## 参考文献

- 1) 加藤, 医薬系に特化した攪拌技術と装置開発, 製剤機械技術学会誌, 24, 40-51 (2015)
- 2) Eto, K. et al., Turbulence Activates Platelet Biogenesis to Enable Clinical Scale Ex Vivo Production. *Cel*, 174(3):636-648(2018)

\*kato01@satake.co.jp