

【基盤研究(S)】

理工系(工学)



研究課題名 工業用動物細胞を用いた統合バイオプロセスに関する基盤的研究

大阪大学・大学院工学研究科・教授 **おおまさ たけし**
大政 健史

研究課題番号：17H06157 研究者番号：00252586

研究分野：生物機能・バイオプロセス

キーワード：バイオ生産プロセス、バイオ医薬品

【研究の背景・目的】

チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞は、Puckらによって構築されてから50年以上、生体外において増殖している細胞株であり、科学的研究のみならず、産業においても多用されている。

特に、抗体医薬に代表される糖蛋白医薬品生産においては上市されている抗体医薬の6割以上の生産宿主としてCHO細胞が利用されており、バイオ医薬

【研究の方法】

具体的な研究手法は大きく3つに分けて行う。①ゲノム育種基盤プラットフォームを用いたセルエンジニアリング手法の構築：染色体への特異的組込みと染色体安定性情報を組合せたゲノム改変技術の構築、②工業用動物細胞を用いた高度バイオプロセス構築：連続プロセスや長期流加培養における細胞の品質制御/安定性の解明・解析を通じたバイオプロセスの構築、③工業用動物細胞を用いた統合バイオプロセスの基盤プラットフォーム：上記の知見を統合した統合バイオプロセスの基盤を構築する。

【期待される成果と意義】

人工的に蛋白質を高発現させているCHO細胞におけるゲノム情報の解明は着実に加速されているが、CHO細胞特有の染色体不安定性(ゲノム変動)のため、その有効活用には至っていない。本研究が達成されることにより、不安定かつ多様なゲノムを持つ株化細胞であるCHO細胞の科学的解明が進み、CHO細胞を用いたバイオ医薬品生産における統合バイオプロセスの基盤に資することができる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Noriko Yamano, Mai Takahashi, Seyed Mohammad Ali Haghparast, Masayoshi Onitsuka, Toshitaka Kumamoto, Jana Frank, and Takeshi Omasa "Increased recombinant protein production owing to expanded opportunities for vector integration in high chromosome number Chinese hamster ovary cells" *Journal of Bioscience and Bioengineering*, **122**(2):226-231 (2016).
- Yihua Cao, Shuichi Kimura, Takayuki Itoi, Kohsuke Honda, Hisao Ohtake, and Takeshi Omasa "Construction of BAC-based physical map and analysis of chromosome rearrangement in Chinese hamster ovary cell lines" *Biotechnology and Bioengineering*, **109**(6):1357-1367 (2012).

【研究期間と研究経費】

平成29年度-33年度 118,400千円

【ホームページ等】

<http://www-bio.mls.eng.osaka-u.ac.jp/omasa@bio.eng.osaka-u.ac.jp>

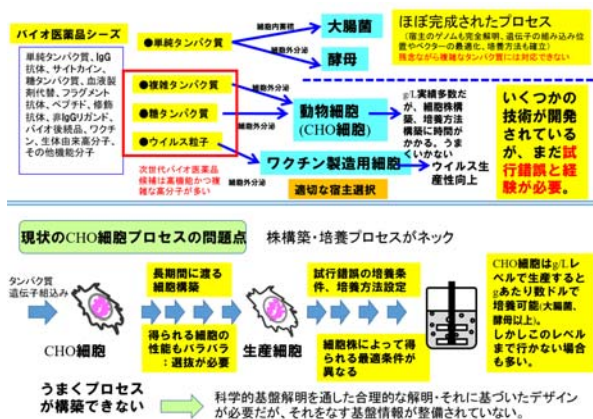


図1 CHO細胞バイオプロセスの現状

品の生産基盤を支える工業用動物細胞となっている。現在、CHO細胞は10g/Lを超える高レベル生産も可能であり、培養コストも大腸菌、酵母と遜色無いg数ドルを達成可能である。ところがこれを達成しているCHO細胞自身の科学的解明については、未だ十分になされていない。これまで代表者はCHO細胞のゲノム不安定性の重要性に着目し、世界初の遺伝子増幅CHO細胞のBAC(バクテリア人工染色体)ライブラリー構築を通して、CHO細胞染色体の再編成を世界で初めて解析し、生産細胞の構築にこの不安定性が重要であることを解明している。

本研究では、この生産基盤を支える工業用動物細胞に着目し、ゲノム育種基盤技術を行った細胞を用いた基盤的統合バイオプロセス研究として、工業用動物細胞の染色体の不安定性/多様性に着目したゲノム育種基盤プラットフォームに基づいて、①ゲノム育種基盤プラットフォームを用いたセルエンジニアリング手法の構築、②工業用動物細胞を用いた高度バイオプロセス構築、これらを組み合わせた③工業用動物細胞を用いた統合バイオプロセスの基盤プラットフォームを構築する。