



Trehalose suppresses antibody aggregation during the culture of Chinese hamster ovary cells

トレハロース添加培養によるCHO細胞培養中の抗体凝集の抑制

(JBB, Vol. 117, No. 5, 632–638, 2014)

鬼塚 正義^{1*}・龍澤 実季¹・浅野竜太郎²・熊谷 泉²
白井 昭博¹・間世田英明¹・大政 健史^{1,3}

難発現性抗体の産業生産に向けて

近年、バイオ医薬品の社会的需要によりその製造プロセス構築が重要視されている¹⁾。抗体医薬品などの複雑な分子構造を持つタンパク質の生産には、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞が使用されている²⁾。これは動物細胞が有する品質管理機構のため、生産される組換え抗体が適切にフォールディングされるためである。ではCHO細胞では、どのような抗体分子も生産できるのであろうか？我々の例では、天然型IgG1以上に複雑な分子構造を持つディアボディ型一本鎖二重特異性抗体³⁾の生産において、細胞培養中に天然型と異なる構造を持つ凝集体が培地中に蓄積することを経験している。このような難発現性・難生産性抗体は通常のプロセスとは異なる生産方法を模索する必要がある。

ケミカルシャペロン培地の適用

では培養培地中に蓄積する抗体凝集はどのようにすれば防ぐ事ができるであろうか？一般的にタンパク質の凝集を防ぐためには塩濃度や温度、pHを変化させ最適な溶液条件を探索する。一方で物質生産における細胞培養では、増殖に最適化された培地や条件で培養を行う。したがって細胞増殖性を保ちつつ、抗体凝集を防ぐ培養条件を探索する必要があるが、多くの労力が必要であると容易に予想される。我々は塩濃度、温度、pHを変えずに凝集を防ぐ方法として、ケミカルシャペロン培地の開発を行っている。ケミカルシャペロンとは、タンパク質フォールディングを促進、または凝集を抑制する小分子化合物・天然物を指す。我々はトレハロースを取り上げ、トレハロース含有培地で難発現性抗体生産株の培養を行い、凝集抑制効果を評価した。トレハロースの添加によ

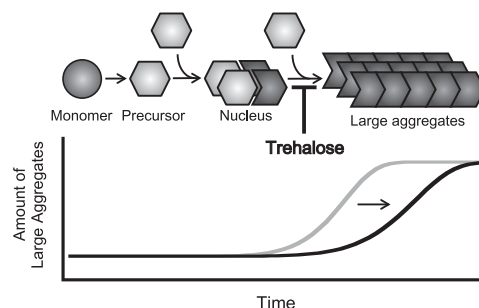


図1. トレハロースの凝集抑制モデル⁴⁾

り、高分子量凝集体は1/3程度に減少し、同時に抗体生産量も増加した。つまり品質と生産量を同時に改善する事に成功した。In vitroでの凝集抑制効果の検証では、凝集形成における凝集核の形成、高分子化の二つのステップにおいて、トレハロースは高分子化を抑制する事が示された(図1)。

今後の展望

トレハロースは抗体医薬品の製剤化にすでに使用されており、その安全性が保障されている。したがって本手法は、すぐにも培養に利用できる方法である。一方で「なぜ培養中に抗体凝集が蓄積するのか」という本質的な問いに対する知見は得られていない。今後、細胞培養工学、タンパク質科学の両面から原因に基づいた抑制法の開発が必要であろう。

- 1) 大政健史：生物工学，**91**，507 (2013)。
- 2) Omasa, T. et al.: *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **11**, 233 (2010)。
- 3) Asano, R. et al.: *Mabs*, **6**, 1243 (2014)。
- 4) Onitsuka et al.: *J. Biosci. Bioeng.*, **117**, 632 (2014)。

*著者紹介 ¹徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部 (特任助教) E-mail: onitsuka@tokushima-u.ac.jp
²東北大学大学院工学研究科, ³大阪大学大学院工学研究科