

バイオ医薬品製造技術開発

ー再生医療製品の原材料への展開ー

旭硝子株式会社 中央研究所

熊谷 博道

インシュリン、ヒト成長因子などの利用から始まったタンパク質医薬品(バイオ医薬品)は、その後の遺伝子組み換え技術の開発、さらに近年の抗体医薬品の隆盛により、医薬品の主流となると共に、世界医薬品市場全体に占める割合も大きく伸張した。大量・安価にバイオ医薬品を製造するために、異種タンパク質製造技術の進歩も著しい。

しかしながら、タンパク質は複雑で多様な構造を維持することにより生体内での様々な機能を発揮するポリマーである。従って、生体内で機能を発揮するためにはタンパク質の 3 次元、4 次元構造を維持したまま、製造が行われる必要がある。

さらに、医薬品としての品質を保持するためには、製造工程に依存した様々な不純物の生成のリスク、宿主に由来する様々な不純物質の混入リスクなどを最低限に抑える事が肝要である。現在もなお、タンパク質分離技術・品質管理技術などの改善が必要であり、製造技術の開発課題は多く残っている。これまでに大腸菌、酵母をはじめ、動物培養細胞、昆虫細胞、トランスジェニック生物などを用いた異種タンパク質生産方法が開発されてきたものの、個々の技術には、それぞれの課題が存在し、それらを

解決するために現在も多くの技術開発が進められている。

例えば、大腸菌や酵母を宿主とした生産技術では、ヒト生体内と同等の構造・生理活性を維持するための課題がある。CHO 細胞などを用いた動物細胞やトランスジェニック生物などでは、未知ウイルスの混入リスクを考慮した上で、より安価な製造方法が期待される。

旭硝子では微生物を用いたタンパク質発現系に関する研究開発を鋭意進め、分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* (*S.pombe*) を用いた ASPEX 技術(旭硝子分裂酵母利用タンパク質生産システム)の開発に成功、300L~4,500L 規模の微生物培養槽を含む Good Manufacturing Practice (GMP) 適合設備を用いたバイオ医薬品受託製造事業を立ち上げた。現在では、多くの製薬・ベンチャー企業に対して、大腸菌・酵母などの微生物を宿主としたタンパク質医薬品・原薬の製造・供給を行っている。

一方、2007 年のヒト iPS 細胞構築の成功以降、日本においても再生医療製品の期待度が高まると共に、山中教授のノーベル賞受賞を機に増大した国からの支援態勢により、再生医療技術は日本が世界をリードしている分野である

と認められる。

iPS細胞を実用化するにあたっては、目的細胞に正しく分化誘導させるために、iPS細胞を均一な細胞群として増殖させる事が望ましい。そのためのiPS細胞増殖の「場」の開発が大切だと考えている。一例として、増殖・分化過程で必要とされる多種・少量の増殖・分化因子、栄養成分を含めた様々なタンパク質の供給が課題である。

iPS細胞を用いた再生医療を早期に実用化させるにあたり、細胞そのものの品質管理に焦点があたるのに対し、重要原材料となり得る上記多種のタンパク質因子を、高品質かつ安価に提供することが重要なポイントであろう。再生医療周辺の基盤技術開発として、これまで

バイオ医薬品製造で培われてきたタンパク質製造技術・品質管理手法の重要性が増すものと考え、より安価にタンパク質因子を再生医療分野に提供することが実用化の条件の一つと考え、本発表では、以下の内容について概説し、再生医療分野における各種タンパク質の製造技術に関する課題を考察したい。

- 1) 有用タンパク質発現システム (ASPEX) の開発
- 2) バイオ医薬品製造技術と事業化
- 3) 再生医療等製品の原材料としてのタンパク質
- 4) 課題と今後の展望

M E M O
