

セルプロセッシング工学

(増補)

— 抗体医薬から再生医療まで —

博士 (工学) 高木 睦 編著
博士 (工学) 岩井 良輔 著

コロナ社

ま え が き

医薬品は主として化学合成か生合成により生産されるが、ヒト体内に存在する生理活性物質（タンパク製剤）が1980年代から医薬品として注目されると、その高次構造と糖鎖の維持の必要性から動物細胞培養が医薬品の生合成の手段として重要となった。さらに種々の抗原に対する抗体が優れた医薬品として数多く開発、上市されるにつれて2000年前半から動物細胞培養技術の需要は飛躍的に高まった。

他方、ヒト胚性幹細胞（ES細胞）に代表される再生医療の基礎研究が1990年代から急速に進歩し、加えてiPS細胞が2006年に登場するにおよび、それらを応用した細胞移植および再生医療の実用化も進みつつある。

これら抗体医薬を含む生理活性医薬品製造や移植用の再生組織や幹細胞の製造技術の中心は、動物細胞の培養である。すなわち、動物細胞を大量に培養し、得られた細胞の機能を利用して、種々の物質生産を行わせたり、体内に生着させたりして医療目的を達成する。このような動物細胞の培養プロセスで成功するためには、安定性や経済性だけでなく安全性にも十分に配慮しなければならない。

そのためには、プロセスの目的を明確にした上で、培養に用いる細胞、培地および担体を的確に選択する必要がある。さらに、培養の効率化を図るとともに、経済性、安定性、安全性を満たす大量培養プロセスの設計と計測、制御システムの確立が必要となる。

細胞移植医療や再生医療では生理活性医薬品と異なり、培養する細胞そのものがヒトに投与されるため、いっそう高度かつ安全な動物細胞培養技術が要求される。そのため、移植用細胞特有の効率的培養技術のほか、自動培養技術や非侵襲的細胞品質評価技術が必要となる。これらの新しい工学的課題を含めた

動物細胞培養工学全体が本書のタイトルでもあるセルプロセッシング工学である。

本書は2007年10月刊行の『セルプロセッシング工学 ―抗体医薬から再生医療まで―』に、最近14年間の最新の研究結果を追加して案内した増補版である。追加項目には、受精卵から細胞凝集、組織・臓器形成、そして生体をなし維持するまでの細胞のダイナミックな自発的变化である「自己組織化」(4章)をとりあげた。その他にも新規な追加項目としてはエクソソームの利用(3.9節)、スキャフォールドフリー培養による軟骨様組織作成と保存(5.5節)、マイクロキャリアを用いた間葉系幹細胞の効率的培養(6.2節)、不織布担体を用いた間葉系幹細胞培養と播種方法(6.3節)、細胞透過光の位相差分析による細胞周期識別(7.4.5項)、細胞透過光の位相差分析によるがん細胞識別(7.4.6項)、組織特異的分泌物の定量による非侵襲的分化評価(7.4.7項)をとりあげ、読者が新しい成果を理解しやすいように、他の項目に比べてより具体的に説明した。

本書は、大学の学部や大学院博士前期(修士)課程あるいは専門学校などで動物細胞培養工学や再生医学を勉強しようとする学生にその基礎を学ぶために有用であるが、実際の医薬品開発や再生医療・細胞医療開発の現場に直面している技術者にとっても問題解決に役立つものと考えている。さらに、一部で産業化が始まったばかりの細胞移植医療や再生医療ゆえ、今後現れるセルプロセッシング工学の新たな課題の解決にも本書はその手掛かりとして有効であろう。

2021年12月

編著者 高木 睦

目 次

第 1 章 動物細胞培養の基礎

1.1	動物細胞培養の産業応用	1
1.2	動物細胞培養の歴史	3
1.3	動物細胞の構造	4
1.4	動物細胞の種類と接着依存性	5
1.5	動物細胞培養と微生物培養との差異	6
1.6	細胞の入手, 保存, 輸送	8
1.7	培養解析のための顕微鏡観察方法	10
1.7.1	倒立型位相差顕微鏡観察	10
1.7.2	蛍光顕微鏡観察	11
1.7.3	共焦点レーザー顕微鏡	12
1.7.4	その他の新規な顕微鏡	12
1.8	培養解析のための細胞定量分析方法	13
1.8.1	計 数 法	13
1.8.2	タンパク質定量法と MTT アッセイ法	15
1.8.3	コロニー形成法	16
1.8.4	フローサイトメトリー	18
1.8.5	アポトーシス細胞の割合分析	20
1.8.6	細胞周期の分析	21
1.8.7	細胞増殖活性 (DNA 前駆体取り込み法)	21
1.8.8	オンライン分析	22
1.9	細胞増殖の速度論	22
1.10	継 代 培 養	25
1.11	培地供給から見た培養形式と物質収支式	26

第2章 培養材料設計

2.1 培地設計	30
2.1.1 細胞増殖に必要な物質	30
2.1.2 基本合成培地の意義	30
2.1.3 血清の問題点と解決策	36
2.2 担体設計	39
2.2.1 細胞接着過程	39
2.2.2 細胞接着が細胞に与える影響	40
2.2.3 接着担体としての細胞外マトリックス	42
2.2.4 接着担体としての人工高分子や天然高分子	44
2.2.5 接着担体の化学修飾	45
2.2.6 接着担体表面への糖リガンドの提示	49
2.2.7 接着担体の形状	50

第3章 大量培養技術

3.1 大量培養器の形式	54
3.2 せん断力と攪拌培養槽	56
3.3 培地交換と浮遊攪拌培養	57
3.4 溶存酸素制御	60
3.4.1 溶存酸素制御の重要性	60
3.4.2 培養に適した溶存酸素濃度	61
3.4.3 溶存酸素濃度の計測	62
3.4.4 溶存酸素供給の速度論	65
3.4.5 酸素移動容量係数 $k_L a$ の測定	65
3.4.6 溶存酸素消費速度 OUR の計測	66
3.4.7 動物細胞攪拌培養における溶存酸素供給法	69
3.4.8 溶存酸素濃度の制御	70
3.4.9 細胞沈降層における溶存酸素供給	71

3.5	温度, pH の影響	71
3.6	浸透圧の制御	75
3.6.1	培地浸透圧の調整	75
3.6.2	動物細胞培養に与える浸透圧の影響	75
3.6.3	浸透圧制御によるタンパク質生産性の向上	77
3.7	静 圧 の 影 響	79
3.8	アポトーシスの制御	82
3.8.1	アポトーシスとは	82
3.8.2	動物細胞へのアポトーシス耐性の付与	83
3.8.3	アポトーシスにおける活性酸素	84
3.8.4	活性酸素の制御によるアポトーシス低減化	84
3.9	エクソソーム利用の可能性	86
3.9.1	エクソソームとは	86
3.9.2	CHO 細胞連続培養におけるエクソソーム利用の可能性	87
3.10	工業化の例 (tPA 生産)	88
3.10.1	ティッシュプラスミノゲンアクティベータ (tPA) とは	88
3.10.2	培養工程 (汚染防止)	90
3.10.3	培養工程 (継代培養設計)	90
3.10.4	培養工程 (基本的培養条件の設計)	91
3.10.5	培養工程効率化 (溶存酸素供給, 高密度化)	91
3.10.6	培養工程 (自動化)	92
3.10.7	精 製 工 程	92
3.11	大量培養槽の総量不足と生産能力のさらなる改善	94
3.11.1	動物細胞大量培養の需要の急増	94
3.11.2	医薬タンパク質生産用動物細胞のゲノム解析	96
3.11.3	糖 鎖	96
3.11.4	動物細胞培養以外の動物タンパク質生産法	98

第4章 自己組織化

4.1	自己組織化とは	100
-----	---------	-----

4.2	自己凝集化と自己組織化	102
4.3	自己凝集化の誘導法	102
4.3.1	浮遊細胞の自己凝集化	103
4.3.2	接着細胞の自己凝集化	104
4.4	自己組織化を用いた組織工学／再生医療や創薬試験への応用展開	108
4.4.1	スキャフォールドフリー形状化組織の作製	109
4.4.2	器官原基の作製	114

第5章 移植用細胞の効率的培養技術

5.1	セルプロセッシング工学とは	116
5.2	細胞分離法	118
5.2.1	フローサイトメーターによるソーティング	118
5.2.2	免疫磁気分離	119
5.2.3	水性二相分離	120
5.2.4	密度勾配遠心	121
5.2.5	低速遠心	122
5.2.6	接着分離	122
5.3	共培養	123
5.3.1	平面混合型共培養	124
5.3.2	3次元共培養	125
5.3.3	隔膜共培養	125
5.4	3次元培養	127
5.4.1	スフェロイド培養	128
5.4.2	ペレット培養	129
5.4.3	胚様体培養	130
5.4.4	ゲル包埋培養	131
5.4.5	多孔性担体を用いた3次元培養	132
5.5	スキャフォールドフリー培養による骨軟骨様組織作成と保存	133
5.5.1	はじめに	133
5.5.2	軟骨細胞と隔膜培養器を用いた軟骨様遠心シート作成	133

5.5.3	MSC と隔膜培養器を用いた軟骨様遠心シート作成	134
5.5.4	軟骨細胞と隔膜培養器および TCP を用いた骨軟骨様構造体作成	135
5.5.5	MSC と隔膜培養器および TCP を用いた骨軟骨様構造体作成	138
5.5.6	軟骨様シートの保存	143
5.6	3 次元共培養による造血前駆細胞の体外増幅	145
5.6.1	造血細胞の体外増幅	145
5.6.2	ストローマ細胞接着に適した多孔性担体	147
5.6.3	3 次元共培養による造血前駆細胞増幅	148
5.6.4	3 次元共培養システムにおける造血微小環境	150
5.7	細胞シート形成	151

第 6 章 移植用同種細胞の大量培養技術

6.1	はじめに	152
6.2	移植用間葉系幹細胞のマイクロキャリア培養	153
6.2.1	マイクロキャリアを用いた間葉系幹細胞の効率的増殖培養	153
6.2.2	両イオン性温度応答性共重合体を修飾したポリスチレンマイクロキャリアからの間葉系幹細胞の回収	155
6.3	不織布担体を用いた間葉系幹細胞培養と播種方法	158
6.3.1	はじめに	158
6.3.2	間葉系幹細胞の不織布担体への播種方法	158
6.3.3	不織布担体に接着・増殖した間葉系幹細胞の品質評価	160

第 7 章 移植用細胞培養の産業化技術

7.1	移植用細胞培養の産業化技術とは	162
7.2	再生医療の国内規制と移植用細胞培養施設の条件	163
7.2.1	再生医療の国内規制	163
7.2.2	移植用細胞培養施設の条件	164
7.3	培養工程の自動化	166

7.3.1	自動化の必要性	166
7.3.2	自動培養装置の機能	167
7.3.3	多検体に対応可能な自動培養装置	169
7.4	細胞および組織の非侵襲的品質評価技術	173
7.4.1	細胞および組織の非侵襲的品質評価技術の必要性	173
7.4.2	非侵襲的品質評価の対象	174
7.4.3	単層培養における細胞形態分析による非侵襲的品質評価	175
7.4.4	単層培養における細胞の立体形状分析	179
7.4.5	細胞透過光の位相差分析による細胞周期識別	183
7.4.6	細胞透過光の位相差分析による高精度がん細胞識別	185
7.4.7	組織特異的分泌物の定量による非侵襲的分化評価	198
7.4.8	3次元培養および移植後組織における非侵襲的品質評価	200
7.5	最先端の細胞加工技術	201
7.5.1	レーザーによる細胞選別	201
7.5.2	バイオプリンティング	202
	引用・参考文献	204
	索引	214

第1章

動物細胞培養の基礎

1.1 動物細胞培養の産業応用

動物細胞培養の応用分野は研究分野と産業分野に分けることができる。研究分野への応用例として、基礎生物学、新規生理活性物質の発見、医薬開発、環境制御を挙げることができる。ウイルス学、体細胞遺伝学、免疫学など基礎生物学では複雑な動物個体を単純化した細胞培養系での実験が有効な場合が多い。新規生理活性物質、例えば、抗がん物質のスクリーニングにおいて、培養したがん細胞など標的細胞に対する添加物質の効果を調べることにより、特定の生理活性を有する物質を見いだすことが可能である。医薬開発に必要な動物実験の一部を動物細胞培養実験により代替えることができる。例えば、新規薬物が体内でどのように解毒・代謝されるかを、肝臓細胞の培養系を用いて評価する動物実験代替システムの研究が進んでいる。同様に、動物生殖細胞などの培養系への添加物質の影響を調べることによる“環境ホルモン”などの環境的化学物質の検出・評価が試みられている。

動物細胞培養の産業分野への応用の重要性が今後ますます高まると考えられている。その理由の第一として、動物細胞が生産する生理活性物質が疾病の治療に対して非常に重要であるということがある。動物細胞培養をこれら医療用生理活性物質の生産手段として利用することは、1960年代後半から主としてワクチン生産を目的として始められた。その後、インターフェロン、インターロイキン、ティッシュプラスミノゲンアクティベータなどの体内生理活性物

質ががんや血栓溶解に有効なことが見いだされてから、1980年代以降、急速に動物細胞培養の工業的技術開発が進められた。これらヒト体内に存在する生理活性タンパク質と同じ高次構造と同じ糖鎖を有するタンパク質の生成は、大腸菌、酵母などの微生物ではきわめて困難であり、動物細胞でしか生成できないとされたからである。

2000年ごろから、体内のさまざまな抗原タンパク質に対する抗体が、それらの抗原が関与する疾病の有効な治療薬、いわゆる抗体医薬となることが見いだされ、多くの種類の抗体の医薬品としての開発が急速に進んでいる。異なる抗原に対する異なる抗原決定部位を有する異なる抗体であってもその他の部位の構造はほとんど同じである。すなわち、抗体の種類が異なってもヒトに投与した際の体内動態や毒性がほとんど同じと考えられ、新薬開発のリスクが低く、臨床開発のスピードもそれだけ早くなるため、抗体医薬が新薬候補として注目されているのである。例えば、2006年時点で、日本の厚生労働省に相当する米国食品医薬品局（FDA）に製造承認申請中66品目、臨床開発中300品のバイオ医薬品の大部分が抗体医薬であるといわれている。そのため、動物細胞培養に必要な工業的設備も不足する傾向にあり、世界中の動物細胞培養用培養槽の総容積60万 l （2004年）を超える90万 l の設備が新しく建設中である。

動物細胞培養の産業分野への応用が重要視されている第二の理由は再生医療・細胞治療である。1990年代後半から、胚性幹細胞（ES細胞）に代表されるように種々の幹細胞とその分化・増殖の制御にかかわる多くの基礎的知見が急速に報告され、それらに基づく再生医療の実現が社会的にも要請されている。前記の生理活性物質医薬品生産を目的とした動物細胞培養プロセスでは、細胞により分泌された目的タンパク質が生産物であり、目的タンパク質の生産性が最も重要なプロセス変数であるが、再生医療にかかわる細胞培養のプロセスでは細胞そのものが生産物である。したがって、細胞の増殖だけでなく細胞の分化や3次元化など、さらに困難な細胞加工（“セルプロセッシング”）の技術が求められる。さらに、細胞の性質を変化させる病原性因子は培養プロセスからより完全に除外する必要がある、生理活性物質医薬品生産を目的とした動

物細胞培養プロセスに比べてより高度な安全性が求められる。

1.2 動物細胞培養の歴史

臓器に由来する細胞を用いた最初の培養実験はルー（Wilhelm Roux）により 1885 年に行われた。すなわち、ニワトリ胎仔の神経板を塩類溶液中で保温することにより、神経板を構成する細胞自身の作用により神経系の発生が始まることを証明した。また、オタマジャクシの脊索から分離された神経繊維細胞が 1907 年にハリソン（Harrison）によりカエルのリンパ液中で培養された。このように細胞を培養できることは 20 世紀初頭には見いだされていたが、動物細胞培養が産業応用されるのは 1960 年代以降になってからである。

一方、フレミング（Fleming）によりカビによる抗生物質ペニシリン生成が発見されたのは上記よりずっと後の 1929 年であったが、早くも 1940 年にはペニシリンの工業生産が開始されている。

このように動物細胞培養の産業応用が遅れた原因のいくつかは技術的な問題にあった。動物細胞培養に固有の工学的課題を表 1.1 に挙げたが、遅れた原

表 1.1 動物細胞の特徴と動物細胞培養の工学的課題

	微生物培養	動物細胞培養	工学的課題
増殖	浮遊	接着依存性（接触阻止）	接着担体（マイクロキャリアーなど） 浮遊化
	無限	有限 （～50 PDL）	凍結保存 株化
	高密度	低密度 （～10 ⁶ cells/ml）	高密度培養 基本条件最適化（温度、pH、DO）
	世代時間 [h]	世代時間 [d]	雑菌汚染防止技術
せん断力	1 000 rpm	100 rpm	低速攪拌方法
深部通気	可	困難	通気方法（エアースプレー、加圧など）
浸透圧	耐性	敏感	浸透圧制御
栄養要求	単純	複雑 （血清など）	無血清培地 培地交換技術（特に浮遊培養）
呼吸速度	測定容易	測定困難	オンライン連続測定法

因の第一は、動物細胞の培養に複雑な組成をもつ血清の添加が不可欠だったことにある。血清は未知の成分を含む多種類の物質からなり、血清を採取する動物の種類、性別、年齢、栄養状態により血清の組成が異なり、著しく培養成績が影響されるため、培養の再現性が得られにくい。これは化学合成培地あるいは無血清培地の開発により現在ではかなり改善されている。第二に、培養のために動物個体から細胞を分離するが、分離した細胞の分裂可能回数が少なく、培養のたびに行う細胞分離の再現性が低いことである。これに関しては、今日では無限回数分裂可能な株細胞の樹立技術や細胞の凍結保存技術が進歩している。第三に、動物細胞の増殖速度の低さがある。1回の分裂に要する平均的な時間である平均世代時間は、動物細胞の場合に短いものでも約24時間であるのに対して、大腸菌で約20分の例もあるように微生物では非常に速い。動物細胞を培養中の直径100 mmのディッシュに細胞がほぼ集密状態の 1×10^5 cells/cm² (総細胞数: 約 1×10^7 cells) 存在しているところへ、大腸菌が1個混入して1日経過すると大腸菌の数は $1 \times 2^{24 \times 3}$ cells すなわち 4×10^{21} cells となり、もはや“動物細胞の培養”とはいえなくなる。これはクリーン設備技術、殺菌・除菌技術の飛躍的進歩により現在ではほぼ解決されている。

1.3 動物細胞の構造

植物細胞などでは細胞膜の外側に細胞壁があるが、動物細胞では細胞膜だけで細胞壁がなく、せん断力のような機械的な外力に弱い(図1.1)。

遺伝情報が記録されているDNAからなる染色体は、核膜に包まれた核にある。このDNAから転写されたmRNAをもとにして、細胞質内の小胞体にあるリボソームでタンパク質が合成される。

合成されたタンパク質にゴルジ体において糖鎖が結合し、糖タンパク質となる。主としてタンパク質のセリン残基とアスパラギン残基に糖鎖が結合するが、糖鎖の構造は酵母、植物、動物の間で大きく異なるし、動物の中でも種によって異なる。糖鎖の構造は、タンパク質の活性、安定性を左右し、抗原性に

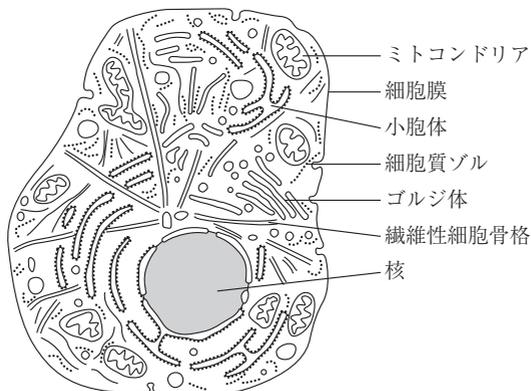


図 1.1 動物細胞の構造

もかかわるため重要である。動物細胞培養によって医薬品タンパク質を生産する理由の一つがここにある。

ミトコンドリア内には TCA サイクルがあり、エネルギー獲得に重要である。

細胞質には、アクチンに代表される細胞骨格が縦横にあり、細胞の物理的構造を定めている。

細胞膜には、チャネルタンパク質、ポンプタンパク質など、輸送にかかわる分子がある。また、細胞外にあるさまざまなサイトカイン、増殖因子などの因子に結合し、細胞内にシグナルを伝達する受容体の多くも細胞膜表面にある。

1.4 動物細胞の種類と接着依存性

培養に用いる動物細胞の第一の種類として初代細胞がある。多細胞生物である動物個体の臓器や組織をコラゲナーゼやトリプシンなどのタンパク質分解酵素で処理することにより細胞 1 個単位に分散させて得られる細胞が初代細胞であり、有限寿命であるために生体外にて増殖できる回数にも限界がある。第二の種類として、非常に長期間培養した初代細胞や、がん化した組織から得られ、無限に増殖できる株化細胞（細胞株）がある。この株化細胞の場合、培養によってほぼ同質の細胞を大量かつほぼ無限に調製可能である。株化細胞を用

索引

<p>【あ】</p> <p>アグリカン 176 圧 力 80 アテロコラーゲン 131 アポトーシス 20, 83</p> <p>【い】</p> <p>異化代謝 30 移 植 149, 162 位相差 183 位相差顕微鏡 10, 176 位相シフトレーザー顕微鏡 179</p> <p>遺伝子発現 40 インクジェット 108, 202 インテグリン 44</p> <p>【う】</p> <p>ウイルス 90, 92 ウシ胎仔血清 36</p> <p>【え】</p> <p>エアースプレー 70 液性因子 123 液体窒素 9 エクソソーム 86 エネルギー源 31 円形度 183 遠 心 120 遠心分離 58</p> <p>【お】</p> <p>オゾンガス 170 温度応答性 128, 155 オンライン 92</p>	<p>【か】</p> <p>加 圧 81 カイコ 99 回収効率 158 回転式バイオリアクター 104 解糖系 31 回分培養 26 架 橋 46 攪拌翼 57 隔膜共培養 126 活性酸素 84 荷 電 39 株化細胞 5 株細胞 4 可溶性サイトカイン 123 ガルバニ型隔膜電極 62 還元剤 84 肝細胞 40, 50, 124, 175, 186 がん細胞指標 195 間葉系幹細胞 7, 106, 122, 133, 152 灌流培養 29</p> <p>【き】</p> <p>機械的な外力 4 器官原基 114 気管様組織体 111 希釈率 28 キナーゼ 41 基本合成培地 30 キャピラリーアッセイ 105 凝集体 154 共焦点レーザー顕微鏡 12 共培養 124 キレート剤 85</p>	<p>筋管形成 112</p> <p>【く】</p> <p>空隙体積 158 屈折率 180 グリコサミノグリカン 44 グリシンベタイン 77 クリスタルバイオレット 14 クリングル構造 89 クリーン度 165 グルタチオン 84 クロマトグラフィー 93</p> <p>【け】</p> <p>蛍光顕微鏡 11 傾斜沈降法 60 継 代 25 継代培養 91 血液細胞 122 血球計算盤 13 血 清 4, 36 血栓溶解 89 ゲノム 96 原子間力顕微鏡 179</p> <p>【こ】</p> <p>交叉汚染 169 抗酸化作用 145 合成培地 31 抗体依存性細胞障害活性 96 抗体医薬 2, 94 抗体カラム 93 高度先進医療 162 酵 母 98 骨格筋ファイバー 112 骨髄間葉系幹細胞 37, 122, 170, 175, 180</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

骨髓細胞	80	人工脂質	49	造血微小環境	150
骨軟骨様構造体	135	人工多能性幹細胞	114	増殖フェーズ	72, 78
骨肉腫細胞	195	親水化处理	45	創薬試験	109
コーティング	47	伸展	40		
カラーゲン	42, 131	浸透圧	8, 33, 75, 180	【た】	
コロニー形成法	16	深部通気	8, 69	対数増殖期	23
昆虫	99			ダイナミック法	66
コンフルエント	25, 106	【す】		タイムラプス解析	191
		スキヤフォールド	41	多角形度	178
【さ】		スキヤフォールドフリー	108, 133	濁度	22
再生医療	2, 109	ストローマ細胞	73, 145	多検体	169
臍帯血	146	スパージング	69	多孔性担体	52, 56, 132
サイトカラシンD	188	スピナーフラスコ	6, 104, 153	脱核染色法	14
細胞外分泌小胞	86	スピニングフィルター	60	炭酸ガス	35
細胞外マトリックス	42, 104	スフェロイド	128	炭素源	31
細胞株	5	【せ】			
細胞間情報伝達	87	生産フェーズ	72, 78	【ち】	
細胞凝集塊	102	正常細胞	6	中空糸	45, 53, 55, 60
細胞形態	175	精製工程	92	チュルク液	122
細胞シート	151	生体吸収性高分子	45	超純水	36
細胞周期	21, 183	接触阻止	25	鳥類	99
細胞操作室	165	接着	40	沈降層	71
細胞操作部	169	接着依存性	6		
細胞治療	2	接着強度	48	【て】	
細胞沈降層	71	接着効率	23	低温保存	143
細胞低接着性培養器	104	接着担体	6	低血清	84
細胞バンク	9	接着タンパク質	40	定常期	25
魚血清	37	接着リガンド	40	デジタルホログラフィック	
雑菌汚染防止技術	8	ゼノフリー	135	顕微鏡	185
3次元培養	132	セリシン	37	テロメア	7, 25
酸素移動容量係数	65	セルカルチャーインサート	133		
酸素溶解度	64	セルプロセッシング	117, 162	【と】	
		センター	164	同化代謝	30
【し】		繊維芽細胞	68, 72, 80	糖鎖	96
自家移植	174	せん断力	48, 55, 56	ドナー	37, 164
自家細胞	169	前立腺上皮細胞	186	トリパンプルー法	13, 156
自己凝集化誘導法	108	【そ】			
自己組織化	100	造血幹細胞	16, 145	【な】	
磁石	119	造血細胞	126	内皮細胞	45, 47, 80, 175, 180
自動化	92			内部細胞塊	102
自動培養装置	167			ナトリウムポンプ	145
死滅速度	61			ナノテクノロジー	202
ジャクスタクリン	123			軟骨原基	115
集塊培養	128			軟骨細胞	109, 129, 175
植物	98			軟骨ディスク	143
初代細胞	5				

	[A]		[E ~ I]	PDL	26
AFM	179	EGCG	143	pH	34, 72
	[C]	ES 細胞	103, 125, 130	PLGA	45, 132
C2C12	113	EV	86	PLM	179
CD90	161	FCS	36	PNIPAM	120, 128, 155
CHO	37, 51, 58, 60, 75, 79, 81, 84, 87, 96, 182	GMP	164	Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)	104
CI	195	HUVEC	180	[Q ~ S]	
CPC	164	iPS 細胞	114	Q3G	143
	[D]	[M, N]		RGD 配列	44
Dexter 培養	72, 124	MIA	198	STO 細胞	125
DHM	185	MPC ポリマー	104	ST2	148
DMEM	31	MSC	133, 152, 180	[T]	
DO	61	MTT アッセイ	15	TCA サイクル	31
		NAD (P) H 含量	22	tPA	72, 79, 80, 88
		[O, P]		[記号]	
		Osferion™	136		
		OUR	61, 65	βTCP	135

— 編著者・著者略歴 —

高木 睦 (たかぎ むつみ)

1979年 大阪大学工学部醸酵工学科卒業
1981年 大阪大学大学院工学研究科前期課程
修了(醸酵工学専攻)
1981年 旭化成工業株式会社医薬開発研究部
研究員
1994年 大阪大学助手
博士(工学)(大阪大学)
1998年 大阪大学助教授
2004年 北海道大学大学院教授
2020年 北海道大学名誉教授

岩井 良輔 (いらい りょうすけ)

2006年 龍谷大学理工学部物質化学科卒業
2008年 北海道大学院工学研究科博士前期
課程修了(生物機能高分子専攻)
2011年 北海道大学大学院工学研究科博士後
期課程修了(生物機能高分子専攻)
博士(工学)
2011年 国立循環器病研究センター研究所
生体医工学部特任研究員
2016年 岡山理科大学技術科学研究所(現フ
ロンティア理工学研究所)講師
現在に至る

セルプロセッシング工学 (増補) — 抗体医薬から再生医療まで —

Cell Processing Engineering (Enlarged Edition)

— From Therapeutic Antibodies to Regenerative Medicine —

© Mutsumi Takagi, Ryosuke Iwai 2022

2007年10月18日 初版第1刷発行

2022年1月5日 初版第3刷発行(増補)



検印省略

編著者 高 木 睦
著者 岩 井 良 輔
発行者 株式会社 コロナ社
代表者 牛来真也
印刷所 萩原印刷株式会社
製本所 有限会社 愛千製本所

112-0011 東京都文京区千石 4-46-10

発行所 株式会社 コロナ社

CORONA PUBLISHING CO., LTD.

Tokyo Japan

振替 00140-8-14844・電話(03)3941-3131(代)

ホームページ <https://www.coronasha.co.jp>

ISBN 978-4-339-06763-7 C3045 Printed in Japan

(鈴木)



<出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構(電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製・転載は著作権法上での例外を除き禁じられています。購入者以外の第三者による本書の電子データ化及び電子書籍化は、いかなる場合も認めていません。落丁・乱丁はお取替えいたします。