



Title	Numerical investigation of understandings and optimization on hydrodynamic characteristics of bioreactors for iPS cell mass cultivation
Author(s)	王, 丽雅
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/85417">https://doi.org/10.18910/85417</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## Abstract of Thesis

Name (Liya WANG)	
Title	Numerical investigation of understandings and optimization on hydrodynamic characteristics of bioreactors for iPS cell mass cultivation (数値解析を用いたiPS細胞大量培養のためのバイオリクター内流動現象の解明と制御)
<p><b>Abstract of Thesis</b></p> <p>Induced pluripotent stem (iPS) cells have shown great potential in many applications owing to their special characteristics of unlimited self-renewal and differentiation ability. However, low yield of cells due to suboptimal culture environment and improper culture means has become a limiting factor for the development of the applications since most applications require iPS cells in the amount of <math>10^8</math>-<math>10^9</math> that would be difficult to achieve economically using traditional culture processes and bioreactors because of technical limitations. Therefore, the objective of this thesis is to investigate the dynamic characteristics of the bioreactor with different geometries and operating manners using numerical simulations. Moreover, the Bayesian optimization is employed to provide accurate predictions with the aim of obtaining an optimal control parameter of a new bioreactor.</p> <p>Firstly, the cells need to be distributed uniformly in static culture to produce high-quality cells. The cell behavior in a wave bioreactor under different shaking conditions is therefore numerically investigated. The shear stress acting on the cells and characteristics of cell dispersion are quantitatively evaluated. The simulation results show that the shear stress increases monotonically with the increment of shaking velocity and inclination angle. Meanwhile, the cells are dispersed efficiently in the whole tank with a large angle. As a consequence, considering these effects and factors, qualitative relation combined drag force, gravitational force and Reynolds number is concluded based on a specific analysis of the control parameters.</p> <p>Secondly, because the cell production is dependent on the area of the wave bioreactor in static culture, a tentative study on suspension culture in a cylindrical orbitally shaken bioreactor is conducted. A novel shaking technology that takes into consideration of the periodic alternate rotation is developed, which could improve the suspension ability of cells in the same range of shear damage compared with the classical shaking manner, meanwhile efficiently reducing cell agglomeration in the center part at the bottom wall. More importantly, a further investigation of fluid flow characteristics with the new shaking method is carried out for various operating conditions.</p> <p>Finally, an orbitally shaken bioreactor equipped with a vaulted bump at the bottom for suspension culture with conventional shaking manner is developed due to the high energy consumption of the novel shaking method. The newly designed bioreactor not only greatly improves the oxygen mass transfer and suspension quality without the increment of shear stress, but also efficiently reduces the cell aggregation in the center region at the bottom wall. Furthermore, the Bayesian optimization for seeking an optimal working parameter owing to high-accuracy prediction is employed, which significantly reduces the computational cost. Simulation results indicate that the optimized bioreactor is much more preferable for iPS cell cultivation than the original bump bioreactor owing to its suitable oxygen concentration and suspension quality.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( Liya WANG )		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教 授 岡野 泰則
	副 査	教 授 境 慎司
	副 査	教 授 西山 憲和
	副 査	教 授 紀ノ岡 正博 ( 工学研究科 )

## 論文審査の結果の要旨

本論文は主にiPS細胞大量培養に関して、最適操作条件設定、最適装置構造設計の観点より数値解析と人工知能を駆使して検討を行ったものである。

iPS細胞は次世代再生医療に必須であり、今後実際の医療現場において重要な役割を担うものと認識されている。それを実現するためには現状のシャーレでの培養から、 $10^8$ - $10^9$ 個を培養しうる装置開発および最適操作条件の設定を行うことが急務である。このような背景を鑑み、本研究では細胞を固体粒子に見立て、培養液の流動現象と粒子挙動とを錬成することにより、細胞に作用するせん断応力を極力低く抑えたまま、極力多くの細胞を浮遊状態で保つための条件を設定することを目的としている。培養液の流動にはCFDを用い、個々の細胞挙動の解析には離散要素法を適用し数値解析を行った。

最初に揺動型培養装置に関する解析を行った。特に培養初期の細胞播種の均一性に及ぼす傾斜角度、傾斜周期の影響について明らかにした。容器内に均一に播種しうる操作条件の組み合わせを重力とレイノルズ数との組み合わせにより一般化することに成功した。

次に従来の円筒容器内攪拌翼を用いた培養装置に代わり、極めて低いせん断応力を維持しうる円筒型振動装置関しての解析を行った。一方向のみの回転を与える方法 (ODR) では容器中心に細胞が集塊してしまうのに対し、定期的に回転方向を変化させる方法 (PAR) では中心部における細胞集塊を回避しつつ、回転翼法に比べ低せん断応力を維持できることが分かった。しかしながら100Lもの大容量培養装置を想定すると、PARではその電力等を考慮すると必ずしも最善とは言い切れない。そこで、容器をプラスチックバックとし、底に隆起した面を有するODRを提案した。本法により得られるせん断応力、酸素供給量はPARと遜色なくしかも細胞集塊を回避できることが分かった。さらに隆起半径や隆起高さを最適化するために人工知能の一部であるベイズ最適化法を用い、最適な形状を提案した。

以上本研究は再生医療に欠かせないiPS細胞の大量培養を化学工学プロセスの観点より数値解析と人工知能を用い最適化したものであり、今後の再生医療分野に大きく寄与するものと考えられる。以上のことより、本論文は博士 (工学) の学位論文として価値のあるものと認める。