

琉球大学学術リポジトリ

遺伝子組換え技術を用いたバイオ産業の可能性

メタデータ	言語: 出版者: 南方資源利用技術研究会 公開日: 2014-10-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 長嶺, 勝, 新川, 武, 橋本, 尚子, 新垣, 榮 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016710

講演演題「遺伝子組換え技術を用いたバイオ産業の可能性」

氏名 ○長嶺 勝¹、新川武¹、橋本尚子²、新垣榮²

所属 琉球大学遺伝子実験センター¹、(株)先端医学生物科学研究所²

近年の遺伝子組換え技術の発達により様々な生物からクローニングした遺伝子を大腸菌や酵母菌などの微生物や昆虫由来の細胞に組み込み、生物種の壁を超えて他種生物由来の蛋白質を大量生産することが可能となった。それにより、本来の遺伝子を有する生物からの蛋白質精製に頼らざるを得ない状況から脱し、低コストで不純物の少ない組換え蛋白質を作り出し、その分子構造や機能解析を通じて工業や医学分野で応用できる生産技術を確立した。例えば、今日の分子生物学の研究で用いられている酵素類のほとんどは、このような組換え生物を用いて生産されたものであり、組換え技術が今日までのバイオテクノロジーの基礎を築き上げてきたともいえるであろう。しかし最近では、単細胞生物のみならず高等多細胞生物も組換え蛋白質のバイオリアクターとして有用であることが示され始めている。例えば、牛、豚、山羊等の家畜動物に外来遺伝子を導入することによりトランスジェニック動物を作り出し、その血液や母乳、尿などに組換え蛋白質が分泌されるよう工夫した「molecular farming」の手法は、様々な組換え蛋白質の発現、精製を可能にした。このような動物バイオリアクターの出現は、植物を用いても同様なことが可能であることを暗示している。現に、タバコやイネ、ジャガイモなどの作物に様々な遺伝子を導入し、機能性蛋白質や機能性物質の生産を目指す plant molecular farming (植物工場) の研究は、世界的中の多くの研究者によって進められている。

米国を中心にして急速に開発から商品化まで進められてきた組換え作物は「第一世代遺伝子転換作物」とよばれ、機能性蛋白質そのものの有用性に着目した「第二世代」とは、その目的が異なるといえるであろう。第一世代の作物の場合、機能性蛋白質の有用性よりも、むしろ、導入遺伝子によって作物の獲得する新しい性質に着目している。例えば、商品名「フレーバーセーバー」で知られる日持ちのよいトマトは、実が熟するのを遅らせるポリガラクチュロナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖が導入されている。その他にも、殺虫性蛋白質遺伝子導入による害虫に強いジャガイモや、グリホサート耐性遺伝子導入による除草剤に強いダイズの開発などがある。このような第一世代に属する作物の開発は「増産」を目的としており、農薬や害虫、ウイルスに対する抵抗性を高める性質を導入遺伝子により付加し、低農薬で高生産性を期待することが可能となる。

これに対し、第二世代に属する作物は、生理・免疫活性作用を持つ蛋白質の機能そのものに着目しており、先進国においては生活習慣病予防効果、さらに発展途上国における感染症予防効果が期待できる。さらに、このような機能性蛋白質を産生する作物は、人間に対してだけでなく家畜動物に対しても同様な効果が期待でき、畜産や医学分野への貢献が

期待されている。第二世代遺伝子転換作物は、第一世代のそれと比較して、一般消費者が求めるような機能を持つ作物の開発が第一の目的である。

我々は、そのひとつがワクチン開発であると考えている。農作物によって産生されるワクチンは、「植物ワクチン (plant-based vaccines)」とよばれ、植物の可食部位にワクチンを発現させ、それを直接食べることによって免疫効果を期待するものは、「食べるワクチン (edible vaccines)」とよばれる。

我々は以前、植物ワクチンによるコレラ毒素 B 鎖 (CTB) 遺伝子の発現系を開発し、トランスジェニック植物による食べるワクチンの可能性を示したが、現在は、抗コレラ毒素ワクチンとしての CTB というよりもむしろ、腸管免疫組織への運搬体としての CTB の果たす役割に注目して研究を進めている。CTB 蛋白そのものは経口摂取しても毒性はなく、粘膜細胞表面のレセプター (G_{M1} -ganglioside) に高い親和性を有するため、粘膜免疫組織と親和性の低い蛋白質抗原を CTB との融合蛋白として植物に発現させれば、ワクチン抗原の免疫原性を高めることが可能となる。つまり、トランスジェニック植物で発現する CTB と病原体由来蛋白質の融合体は CTB の性質を利用して腸管粘膜リンパ組織に効率良く到達し、動物個体に高い免疫応答を誘導することが期待される。

もうひとつの第二世代遺伝子転換作物として開発しているのは、医薬品としての血液蛋白製剤を、組換え植物で生産するというものである。治療用抗体、アルブミン、血栓溶解蛋白製剤、血液凝固因子など、現在、ヒトの血液、動物細胞培養などで、製造されており、エイズウイルス、肝炎ウイルスなどの感染の危険性が問題になっている。これらを、植物で生産することにより、安全で安価で、安定供給が可能となることが期待される。沖縄で優位性がある植物としてサトウキビに着目して、トランスジェニックサトウキビを作製し、蛋白生産を開発している。

さらに我々は植物以外で、遺伝子組換え技術を用いたバイオ産業として、遺伝子治療に使用する、高純度なプラスミド DNA を大量に作成する製造法を開発し、生産するシステムを構築している。TFF 膜を用いた濾過方法を用いる事により高純度なプラスミド DNA を大量に作成するシステムで、これまで開放系で行われていた操作を、菌体の培養から、濃縮、バッファー交換、アルカリによる溶菌、酸による中和、デブリスの除去、宿主由来の蛋白除去、カラムによる精製まで、閉鎖系で連続して行う方法を確立した。

この方法は連続した閉鎖系で行うため装置の小型化が計る事ができ、また TFF 膜は膜面積の増加をカセットの数を増やす事により簡単に行う事が出来る優れた方法である。国内及び米国で特許を取得済みであり (「ベクター精製用装置及び方法」特許第 3547715 号 DEVICE AND PROSESS FOR PURIFYING VECTORS 米国特許番号 US6773913B2) 現在この方法による医薬品としてプラスミド DNA を生産できる施設を先端医学生物科学研究所において、環境及び装置、運用手法を含めて整備を行っているところである。