

「糖の鎖」と「ものづくり」

三崎 亮

「この製品は遺伝子組換え×××を使用していません」。ここ十年でよく目にするようになったフレーズである。組換え産物は、安全性が未知数の部分もあり世間の風当たりが良いとは言えない。ところが、インシュリンやホルモン、サイトカインをはじめとする組換え医療タンパク質に関して言えば、実際には年を追うごとに市場がどんどん広がってきている。1970年代に発展を遂げた遺伝子組換え技術は、確かにその後の組換えタンパク質生産に大いなる夢と可能性を与えた。2006年におよそ570億米ドルと見積もられた市場は、毎年約12%の伸び率で成長すると考えられている。将来的には特に「がん」、「感染症」、「炎症・免疫不全」をターゲットとした医療タンパク質の流通が増加すると予想されている。

これまでに数多の組換え医療タンパク質が数多の宿主を利用して生産されてきた。微生物や植物は、動物病原体の汚染がないことやスケールアップの容易さによる低コスト化が見込めることから、大量生産のためのバイオリクターとして脚光を浴びた。しかし、最近では単なる生産ではなく、より質の高い生体内でホルモンに近い効果を十分に発揮できる「ものづくり」が求められている。成熟タンパク質はアミノ酸の重合体のみではない。細胞内では、硫酸化やリン酸化に加え、脂質や糖鎖によるさまざまな翻訳後修飾を受ける。しかし、生物種が違えばこれらの修飾能力が欠落していたり異なっていたりする。この差が組換えタンパク質の効力の差につながってしまうことがある。こうしたことを踏まえ、現在では翻訳後修飾機構を動物（ヒト）型に近づけた宿主を構築する試みがなされている。今回は翻訳後修飾の中でも、特に重要とされる糖鎖付加に着目した「ものづくり」の現状を紹介したい。

糖鎖は、その名の通りマンノースやガラクトースなどの単糖が鎖状につながったオリゴ糖で、ヒト医療タンパク質の少なくとも50%以上に付加される。糖鎖は小胞体、ゴルジ体で付加・修飾され、動物体内ではタンパク質のフォールディングや安定性、生理学的活性へ寄与、さらには細胞内輸送やリガンドの認識にも関与する重要な分子である²⁾。ところが、先述したように種が異なれば翻訳後修飾機構、すなわち糖鎖修飾も異なってくる(図1)。

植物やパン酵母では動物にあるシアル酸やガラクトースを持つ糖鎖を合成できないため、たとえば植物で生産したエリスロポエチン(赤血球産生促進ホルモン)やアンチトリプシン(タンパク質分解酵素阻害剤)などは*in vivo*でごく短時間で分解されてしまう³⁾。また、植物糖鎖に見られるキシロース結合や α 1,3-フコース結合、さ

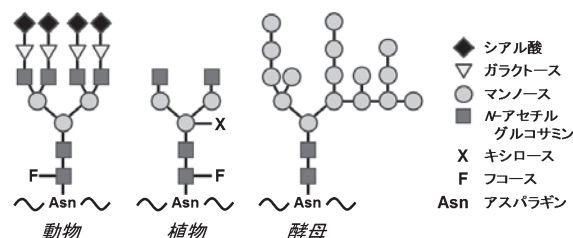


図1. 生物種間に見られるN型糖鎖構造の違い

らには同じ動物でもCHO細胞やブタなどで付加されるヒトとは異なるシアル酸やガラクトース結合が、ヒト体内で抗原となることが示されている。動物細胞では、培養条件を検討することなどで糖鎖構造の分布を変化させる試みもあるが、「微生物や植物の持つバイオリクターとしての魅力を生かしつつヒト型糖鎖も付与したい」という切り口から、植物や酵母ではヒト型糖鎖合成能を持つ優秀なバイオリクターの開発が行われてきた。ヒト型糖鎖合成に必要な酵素(糖転移酵素、基質である糖ヌクレオチド合成酵素など)を遺伝子工学的手法により導入し、一方で不必要な酵素(糖転移酵素、糖鎖分解酵素など)を遺伝子レベルで発現抑制もしくは破壊することで糖鎖合成経路のヒト型化を目指す。結果、現在酵母において一通りのヒト型糖鎖合成経路が構築され⁴⁾、植物でも困難とされた糖鎖へのシアル酸付加が組換え抗体に対して実現した⁵⁾。昆虫細胞では商品化までこぎつけたものもある。酵母の系で生産したエリスロポエチンは、ついにマウス体内で生物学的活性を示した⁴⁾。高付加価値医療タンパク質の大量生産が見えてきた。また、糖鎖認識レセプターに着目し、糖鎖をドラッグデリバリーに利用する動きもある。

企業では商品化にあたり糖鎖構造の情報を必要とする。よりホルモンに近いタンパク質を生み出すためには、翻訳後修飾を避けて通れないところにきている。優秀なバイオリクターで良いモノをより安く、今の時代にぴったりではないか!

- 1) Durocher, Y. and Butler, M.: *Curr. Opin. Biotechnol.*, **20**, 700 (2009).
- 2) Varki, A. *et al.*: 糖鎖生物学(鈴木康夫監訳), 丸善(2003).
- 3) Huang, M. *et al.*: *Biotechnol. Prog.*, **17**, 126 (2001).
- 4) Hamilton, S. *et al.*: *Science*, **313**, 1441 (2006).
- 5) Castilho, A. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **258**, 15923 (2010).