

## 微細藻類で植物工場？

佐藤 朗

バイオテクノロジーが進歩した現代では、タンパク質性の医薬品（バイオ医薬品）の人工的な製造供給が可能となったり、主なものには、ヒトインシュリン（糖尿病）、エリスロポエチン（腎性貧血）、インターフェロン（肝炎・白血病）、ヒト成長ホルモン（小人症）などがある。これらの製造には、大腸菌や酵母などの微生物、ハムスターなどの動物培養細胞、卵や遺伝子組換え動物などが用いられている。

このようなバイオ医薬品を植物につくらせる研究も活発に行われている<sup>2)</sup>。植物を用いる利点としては、動物や動物細胞に比べて製造コストが安価であること、菌や動物細胞由来の毒素・ウイルスなどの混入リスクがないこと、翻訳後修飾（糖鎖などの付加）が可能であることなどが挙げられる。実用化段階にある企業もあり、たとえば Medicargo Inc. 社は、レタスやアルファルファで製造したインフルエンザワクチンについて Phase II の臨床試験を実施しているようである。また、面白い材料としては、Biolex Inc. 社は繁茂力が旺盛なウキクサ (*Lemna*) に徐放性のインターフェロンを発現させるシステムを開発しており、Locteron という名称の製剤で Phase II の臨床試験が終了しているようだ。これらの詳細については、個々のホームページや米国の治験データベース (ClinicalTrials.gov) でご確認願いたい。

高等植物を用いる場合の欠点の一つは、目的のタンパク質をつくるように遺伝子改変した植物体(形質転換体)を得るまでの開発期間や、生産に要する時間が長いということである。その欠点を解決し得るものとして、植物同様の光合成生物であり、増殖が速い微細藻類にバイオ医薬品を生産させる試みが行われている。米国 Scripps Research Institute の Stephen Mayfield らのグループは、*Chlamydomonas reinhardtii* という単細胞緑藻で医療用タンパク質を生産する研究を精力的に進めている。彼らによれば、形質転換体を得るまでの期間は動物細胞で1年、植物では数年を要するのに対し、本藻の場合には3ヶ月程度であるとしている。また、植物では葉に蓄積させることのできる目的タンパク質量は全タンパク質の1~2%と低い。この点についても彼らは、試験的なタンパク質ではあるが全タンパク質の5%を越える量をこの藻細胞に蓄積させることに成功している。さらに最近では、冒頭で述べたエリスロポエチンやインターフェロンなど6つの医療用タンパク質について、従来技術の50%以上に匹敵する発現量を確認している<sup>3)</sup>。

彼らは製造コストについても言及しており、藻体の製造コストが\$3/kg、藻体の25%が可溶性タンパクでそのうち2%が目的のタンパク質と仮定した時、精製前の状態での目的タンパク質の製造コストを\$0.6/gと算出している。しかしながら、商業大量培養経験者の筆者からすると、この試算はかなり乱暴である。何故なら、藻体の製造コスト\$3/kgが、屋外太陽光で生産した場合の理論値に基づいているからである。日照条件や気候に影響される屋外では量でも品質面でも安定な製造供給は不可能である。さらには、遺伝子組換え体の自然界への漏洩リスクも懸念されるし、そもそも、医薬品を雨水・砂塵・微生物等が混入するリスクのある屋外の設備で製造して衛生上よいものかどうか大いに疑問である。

現状では、藻に照射する光の強さを厳密に制御する必要があるとのことである。昼間晴天のような強い日射を受けると藻細胞の光合成装置を構成するタンパク質がダメージを受け、それを修復するためにさまざまなタンパク質分解酵素がつくられ、その結果目的タンパク質が壊されるのだそうだ。衛生性、バイオハザードの観点からも、実用化には、医薬品原料製造施設並みの衛生性/閉鎖性をもつ、屋内人工光による微細藻類培養工場<sup>4)</sup>のような設備が必要になるであろう。

とは言え、微細藻類による医療用有用タンパク質生産は有望な将来技術であるに違いない。微細藻類に巨額な研究投資が行われている昨今、S. Mayfieldら以外にも、Rosetta Green Ltd. 社がmicro-RNA技術を用いて微細藻類にヒト由来 $\alpha$ -ガラクトシダーゼをつくらせる技術を開発したという記事が、ごく最近ウェブ雑誌で紹介されている<sup>5)</sup>。

植物工場ならぬ微細藻類工場でバイオ医薬品が製造される、そんな時代がいずれくるのかもしれない。

- 1) <http://www.picomedia.org/>
- 2) 新エネルギー・産業技術総合開発機構：「植物機能を活用した次世代製造プロセス基盤技術に関する調査事業」平成16年度成果報告書(2004)。
- 3) Rasala, B. *et al.*: *Plant Biotechnol. J.*, **8**, 719 (2010).
- 4) Satoh, A. *et al.*: In *Biotechnology in Functional Foods and Nutraceuticals*, p.313, Bagchi, D. *et al.* (eds), CRC Press, Taylor & Francis Group, LCC, London, UK (2010).
- 5) Scott, C.: *BioProcess International*, **9(10)**, p.8 (2011).