

# 昆虫を活用した 医療関連タンパク質生産の発展

## 特集によせて

藤山 和仁

医薬品開発のターゲットが、低分子医薬品から“バイオ医薬品”へシフトしている。バイオ医薬品は、その有効成分が、抗体、インスリンなどのタンパク質由来の物質、あるいは、細胞、ウイルス、バクテリアなどの生物から産生される物質と定義される<sup>1)</sup>。これらバイオ医薬品は、組換え生産が主流であり、現在でも抗体の多くはチャイニーズハムスター由来卵巣(CHO)細胞で生産されている。最近では、バイオ医薬品の中でも、“バイオシミラー”と呼ばれる後続品が生産され、注目を集めている。今後、医療費削減が我が国の重要課題であり、安全性が担保されつつ、より低コストな生産システムが求められる。その中で、組換えタンパク質生産の宿主についてさまざまな検討がなされ、酵母、動物細胞以外で、昆虫(細胞)、植物(細胞)などが注目されている。中でも、特に、本特集でとりあげている昆虫(細胞)によるバイオ医薬品あるいはバイオシミラーの生産を目指した種々の取組みについて、この「特集によせて」にて概説する。たとえば、我が国では2種類の子宮頸がんワクチンが使用されているが、その内の1種は昆虫細胞で生産されたものである。さらに、昆虫細胞を使ったインフルエンザワクチンの大規模生産が進行中である(株式会社UNIGEN)。また、カイコを使った医療関連タンパク質生産も試みられている。ここで、バイオ医薬品あるいはバイオシミラーに、検査用試薬を加えて、“医療関連タンパク質”と呼ぶことにする。凝固検査用試薬であるプロトロンビンが、カイコにより組換え型で生産され(シスメックス株式会社)、狂牛病の原因となるウシ大腦より抽出することなく、安全かつ簡略化された製造工程を構築できた。これら2つの例は、バキュロウイルスを用いた一過的発現系による生産である。一方で、遺伝子をカイコ染色体に導入した安定的発現系が田村らにより開発され<sup>2)</sup>、組換えタンパク質の生産が可能になった。生産性をより向上させるため、組換え遺伝子の高発現ため

の基礎技術開発も進行中である(生物資源研究所)。さらに、特異的遺伝子変異導入技術も確立し、遺伝子編集が可能となった。組換えカイコを用いた抗体生産も行われ、診断薬用抗体として利用されている(株式会社免疫生物研究所、生物資源研究所)。さらに、組換えカイコの大量飼育化に備え、群馬県蚕糸技術センターは、カルタヘナ法第二種使用等を想定した拡散防止措置を講じ、大量飼育技術の研究・開発を行い、10万頭規模の生産を実現した。免疫生物研究所はアステラス製薬株式会社と共同で、組換えカイコによるヒト型フィブリノゲンやワクチンの実用化生産に向けたGMP対応のパイロットプラント建設に着手している。着々と昆虫(細胞)による医療関連タンパク質の大規模生産、実用化生産が進行している。医療関連タンパク質としては、質的な問題も看過できない。特に、生物学的機能や活性に影響のある糖鎖修飾は重要である。カイコの糖鎖修飾能力は、ヒトのそれに近いが、 $\alpha$ 1,3-フコース残基が存在し、ガラクトース・シアル酸残基が見られないなどの違いがある。絹糸腺で抗体を生産させると $\alpha$ 1,6-フコース残基のない抗体を生産できたとの報告がある。糖鎖修飾の改変技術は、Sf9細胞で精力的に行われてきたが、カイコ自身に対しては開発途上である。朴教授(静岡大)らのグループ、シスメックス社・生物資源研・阪大グループなどが、糖鎖修飾関連酵素遺伝子をカイコに導入し、その修飾能の改変技術を開発している。

以上のように、昆虫(細胞)を宿主とし、医療関連タンパク質生産の実用化を目指し、大規模生産の動き始めている。より質的に向上したタンパク質生産技術開発がキャッチアップし、新しいバイオ技術が孵化してくる。本特集では、その革新技術を紹介できれば幸いである。

- 1) IFPMA/JPMA ISBN 978-2-940498-10-9.
- 2) Tamura, T. *et al.*: *Nat. Biotechnol.*, **18**, 81 (2000).