

植物が作るワクチン

ゲノムファクトリー研究部門 植物分子工学研究グループ長
松村 健

遺伝子組換え植物の現状

現在、世界の遺伝子組換え植物の栽培面積は、約6,770万ヘクタールに上り(2003年実績)、日本の全国土面積(約3,700万ヘクタール)の約1.8倍強の面積で栽培されていることになります。しかも、年々その栽培面積は右肩上がりに増加しています。一方、栽培されている組換え植物のほとんどが除草剤耐性・害虫耐性のダイズ、トウモロコシ、ワタ、採油用のカノーラであり、このことから一般に「組換え植物=GMO食品」というイメージができあがっていると思われます。

しかし、植物の遺伝子組換え技術の利用は、上記のGMO食品以外にも多岐にわたっていることはあまり知られていません。

植物の能力を利用した製薬技術

植物の遺伝子組換え技術は、農産物生産の省力化、生産量増加などの新品種開発という育種利用以外にも、幅広く利用できる技術です。その中でも、現在、世界的に注目されているのが、従来は植物が生産できない哺乳類の医療用タンパク質を組換え植物で生産させる技術の開発です。すなわち、「食べるワクチン」、「抗ガン剤」や「抗体」などです。

これらの医療用タンパク質は、従来、哺乳類の細胞培養や遺伝子組換え微生物で生産されてきました。それをなぜ「植物」で生産させようとするのでしょうか？

それにはいくつかの理由があります。それが、代表的なものとして、

- 1) 植物は、哺乳類の病原体に感染しない。すなわち、昨今のBSE問題に代表されるような製造過程における使用試薬などからの病原体混入リスクが、植物の場合きわめて低い。
 - 2) 培養による生産系と異なり、大規模な培養施設(タンク)が不要。特に近年、世界的に培養タンクの供給が需要に追いつかないことが問題になっている。
 - 3) 生産コストが低い。学術誌では抗体生産を例に取り上げているが、植物での抗体生産は、従来の哺乳類細胞による生産方法と比較して約1/3000のコストですむと試算されている。
 - 4) 可食作物を利用すれば、「食べる」利用方法が可能。その結果、注射等の苦痛から解放される。加えて、注射器・注射針等の医療用廃棄物の減少も見込める。
- といった理由が挙げられます。

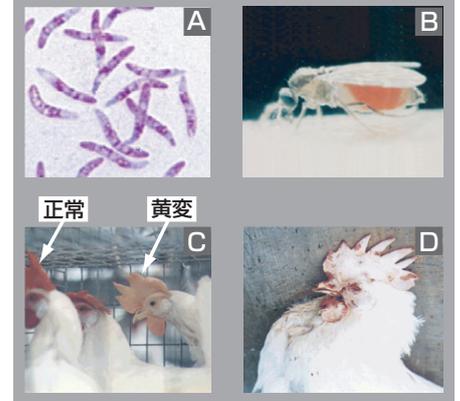


図1 鶏の原虫病
A: ロイコチトゾーン原虫
B: 媒介虫 ヌカ蚊
C: 感染18日目 貧血(鶏冠黄変)
D: 感染13日目 吐血・死亡

鶏原虫病用の食べるワクチン開発

遺伝子組換え植物を利用した医療用タンパク質生産技術開発の一例として、私たちのグループが動物製薬企業等と共同開発したものに、鶏の原虫病ワクチン成分遺伝子を導入した組換え植物があります。原虫病とは、マラリアに代表される感染症の一種で、これに鶏が罹患すると貧血や緑便・下痢の症状を引き起こし、死亡する重篤な病害です(図1)。

現在、この対策に日本国内だけでも年間40~50億円分のサルファ剤等が使用されています。また、注射ワクチンだと一軒の農家で飼育している数万から数十万羽の鶏への注射が必要ですが、作業上困難であること、注射された鶏が苦痛のために産卵低下を引き起こし(図2)、生産量に影響があるといった問題から、無痛で投与の簡便な「食べるワクチン」の開発が望まれていました。

私たちは、すでにワクチンとして市販されている成分の遺伝子を植物で発現できるように設計し、これをジャガイモへ導入しました。そして、できたワクチン遺伝子発現の組換えジャガイモの葉をそのまま凍結乾燥し(図3)、飼料と混合して、自由採餌で投与しました。その結果、

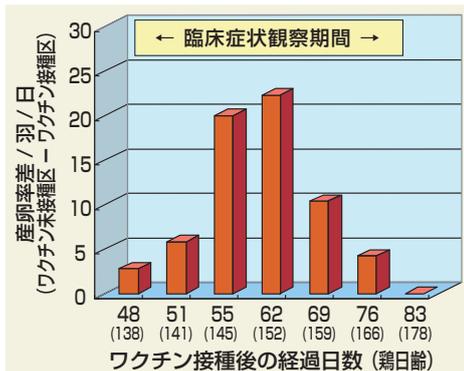


図2 注射ワクチンによる産卵率の低下



図3 鶏用ワクチン飼料
A: 養鶏用飼料
B: 組換えジャガイモ凍結乾燥葉
C: 養鶏用飼料と組換えジャガイモ凍結乾燥葉の混合飼料



血清中の抗体価の再上昇を促すこと、つまり、防御期間を持続的に延長できることを明らかにしました(図4)。このことは、植物の遺伝子組換え技術を利用することによって、無痛で、抽出や精製操作の不要な、そして簡便に投与できるワクチン素材を作り出すことができることを示唆しています。

この組換えジャガイモは、通常のジャガイモと異なりスーパーの店頭に並ぶような「食品」ではなく、栽培、収穫、凍結乾燥まで一貫して動物薬原材料の製造用として利用されることになります。

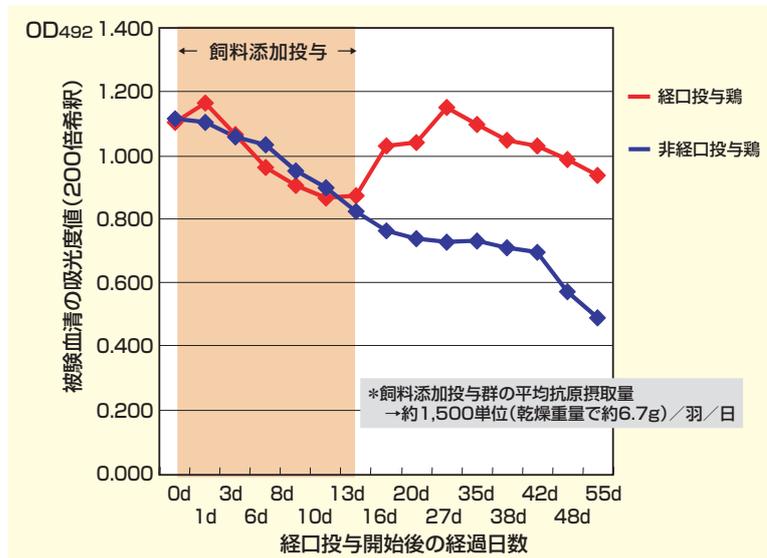


図4 組換えジャガイモ経口投与後の鶏血清中の抗体価の推移

今後の展開

このように私たちの研究は、植物を本来の農産物として利用するだけでなく、種々の生物の遺伝子情報を基にした

有用物質生産の一手段として利用することを目的としています。今後、組換え植物で医薬品を製造する技術は、「植物」の

利点を生かして、新規の利用方法や市場展開、新しい産業分野を形成し得るものと考えています。

植物バイオテクノロジーへの期待

株式会社 北海道グリーンバイオ研究所 副所長
谷田 昌稔

生産者や消費者に有益な新しい植物(作物)を従来の交配育種によらずに作る技術として、植物のバイオテクノロジーが期待されています。植物バイオ技術と一言でいっても、その内容は様々です。例えば、組織を培養することで望む変異を起こさせたり、病害ウイルスを除いたり、さらには遺伝子を組換えて有用な植物を作ったりすることも可能になってきています。その中でも遺伝子組換えは、これまでの交配技術では到底望むことができなかった画期的な植物(作物)の作出を可能にする技術として、多くの研究者が基礎から応用までの幅広い研究を展開しています。

その中の一つに、植物が本来は作るできない有用な物質を、植物に生産させる研究があります。除草剤に負けない大豆は、栽培しても大豆としてしか売れませんが、新しい機能性物質を作ることができる植物は全く新しい作物としての付加価値を持つことになります。例えば、人や動物の免疫力を高めたり、病気を予防するワクチンとして



働く物質などを作る作物です。これらの作物から目的物質を抽出して用いるほかに、物質によってはそのまま食べても効果が現れることがあります。すなわち「食べるワクチン」としても作物を利用できることになります。

分子農業とも呼ばれるこのような新しい作物の栽培利用は、消費者に直接的なメリットを与えるとともに、農産物を利用した新たな産業を興すことも可能とします。北海道は1次産業の生産物を2次加工して付加価値を増やすことが苦手と一部と言われてきましたが、作物に様々な有用物質を作らせることができれば、その数だけの新たな製品を生み出すことが可能になります。北海道の農業と工業はより密接な関係を持つことになるでしょう。

農の視点と工の視点を融合できる産総研との共同研究と、産総研の先導的研究に大いに期待しながら、私たちは実用的成果へと努力しているところです。

北の海で泳ぐ魚の「不凍タンパク質」

ゲノムファクトリー研究部門 機能性蛋白質研究グループ長
 北海道大学大学院理学研究科生物科学専攻 客員教授（併任）
 津田 栄

生物の持つ特殊な能力をヒトに役立てる

人間が生きられないような極限環境に生息する生物の多くは、例えば座礁したタンカーから流出する重油を効率的に分解する、人間が処理できないような猛毒物質を無毒にするなどといったきわめて有用な機能をもっています。私たちの研究グループでは、そうした有用機能をタンパク質のレベルで解明し、その成果を生活と産業に役立てたいと願っています。

極寒の海に棲む生物の能力 AFP

不凍タンパク質（Antifreeze Protein: AFP）は、水が凍ってしまう氷点下の温度域において細胞内に生成する氷結晶の表面に吸着してその成長を食い止め、細胞の凍結を妨げる働きをもつ生体防御物質です。このAFPの氷結晶成長抑制能は、水を含んでいるあらゆる物質（含水物）、すなわち肉、野菜、加工食品、血液、細胞、

組織、臓器などの内部構造を0℃付近で強力に保護し、これらの時間の経過（保存）に伴っておきる品質や風味あるいは生命活動の低下を妨げると考えられています。このことから、AFPの実用化は従来の冷凍保存技術や冷凍設備運転にかかる費用を大幅に軽減するものと期待されているのです。

しかし、発見から30年以上が経過したにも関わらずAFP技術は未だに実用化されていません。その最大の原因は、北極・南極の魚の鮮血からしか精製できない（と信じられてきた）AFPの希少性にあり、医学分野、食品分野での実用化に必要なAFPの量、すなわちグラム単位からキログラム単位の量を生産する技術がないことでした。この「量のカベ」と呼ばれる生産技術の限界は、研究成果の実用化をめざす現代の多くのバイオ研究者の前に立ちどかる大問題の一つと言えます。

そんな中（必然的に）私たちは、札幌市内を流れる石狩川に厳冬期に生息する小魚にAFPがあるかないかを調べようと思いい立ちました。採血ができない体長数cm以下の小魚はすり身にして調べました。その結果、イシカリワカサギなど身近な魚にAFPが豊富に含まれていることを発見し、それ以降は食品スーパーや北海道内の沿岸部に出掛けて160種類を超える魚体を研究室に持ち帰り、AFP活性の測定を繰り返しました。その結果、思いもよらず北極海や南極海に漁船を出さなくても捕獲することができる膨大な食用魚種の筋肉のすり身液から、鮮度を必要とせず非限定的な量のAFPを精製する技術を完成することができました。

AFPの産業への利用

「自分達が見つけたAFPが食品や医療の分野に使われるかも知れない」と言うと、誰もが「本当に無害ですか?」と尋ねます。安全性（毒性）試験をはじめ、安定性、再利用性、品質保持期間、共存物質との反応性、二次用途など、AFPを実用化する前にはまだまだ研究すべき課題が山積しています。さらに留意すべき点のひとつは、AFPには魚種によって組成・立体構造が全く異なる3タイプがあり、各タイプには膨大な種類のアミノ酸置換体（アイソフォーム）が存在するということです。どの種類のAFPがどんな用途に最適なのかを含めて、施設構築（GMP準拠）、品質管理、濃度決定、マッピング（抗体染色）などのために（面倒でも）個々のAFPの機能を詳細に解明する必要があるのです。もともとこの研究グループは、NMR法・X線法を用いた低温関連タンパク質の構造と機能の解明を得意にしています。実用化の研究を進めた結果、機能解明にたどり着いたことを感慨深く思います。

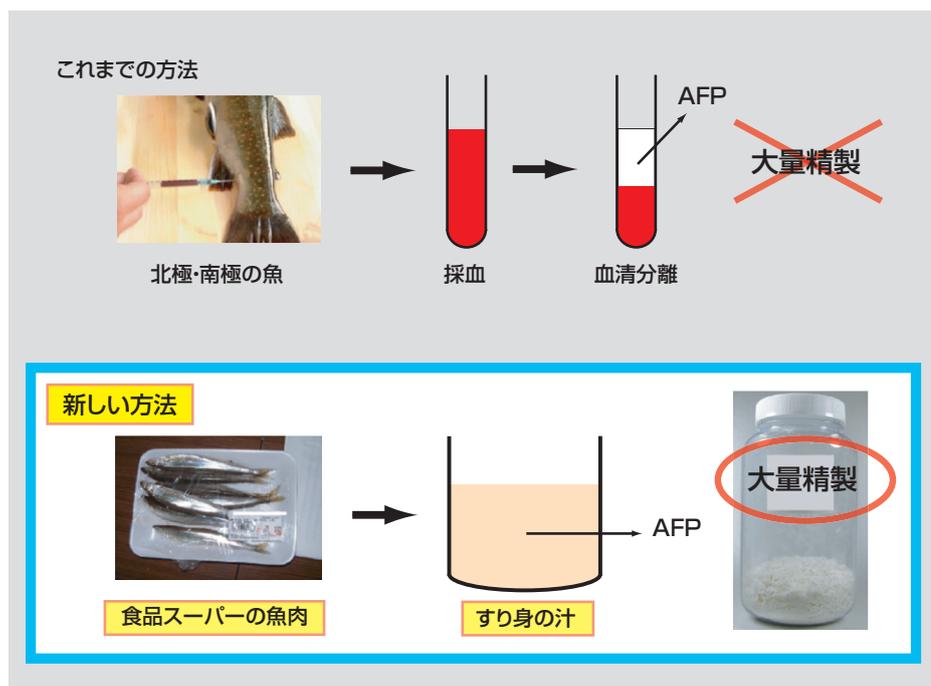


図1 AFP精製法の新旧比較

これまでの方法では、北極や南極の魚を捕獲後ただちに血液を採取し、その血清成分から不凍タンパク質を精製していた。新たに開発された方法では、日本近海（国内）に生息する食用雑魚の筋肉から不凍タンパク質を大量に精製することができる。

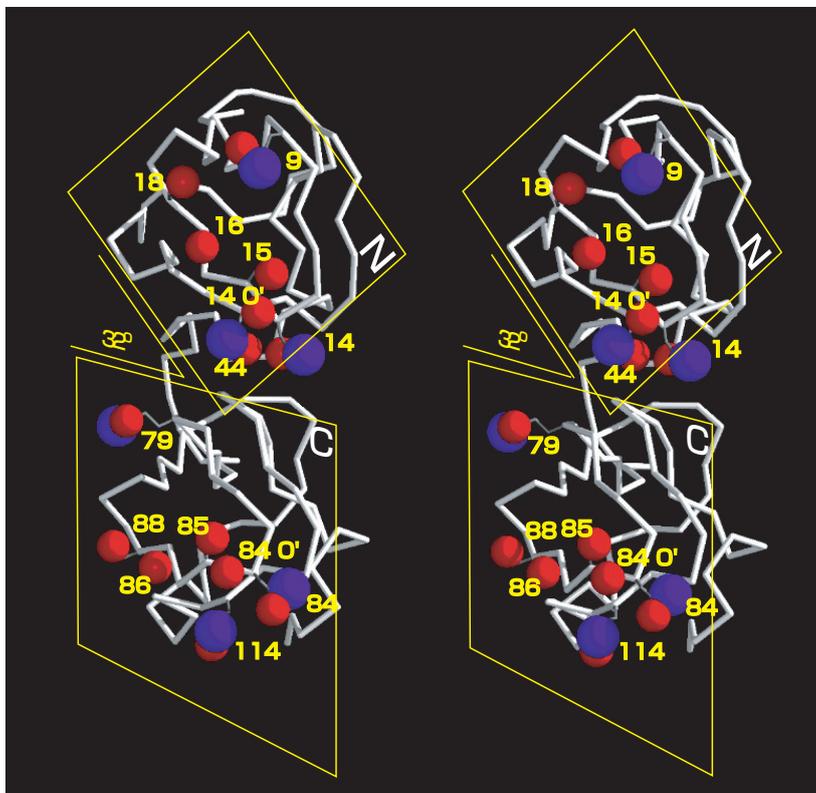


解き明かすべきAFPの秘密

「いつどうしてAFPは生まれたのだろうか？氷河期以降か？いったい地球上のどのくらいの生物がAFPを持っているのだろうか？」そういう純粋な疑問を共同研究者に投げかけたら「それはAFPの“資源確保”にも関する研究であり、早急に調査を始める必要があると思います。」とのコメントをもらいました。どのような疑問も産業に直結するというわけです。

この地球上には魚類だけでも2万種以上が生息しており、疑問が解決されるのがいつになるのか、現在のところ見当が付きません。

図2 異種核多次元核磁気共鳴(NMR)法を用いて明らかにした魚類由来不凍タンパク質(2量体型)の3次元分子構造のステレオ表示図。NドメインとCドメインの各々の分子表面には氷結晶の特定の酸素原子が構成する面(四角で表示)に結合するように、複数の極性アミノ酸残基が配置していることが明らかになった。



タンパク研究への期待

北海道大学 大学院理学研究科 教授
田中 勲

ヒトゲノムの全容が明らかになり、ゲノムにコードされた2万強の遺伝子がどのように働いているのかを解明する段階に入ってきています。今後の生物科学は、遺伝子産物であるタンパク質を中心に研究が展開されると思われます。特にヒトタンパク質の解析は、創薬等にも関連しているために、今後ますます競争が激化していくと考えられています。

すでに現在、世界各国でタンパク質研究の国家プロジェクトが開始されており、わが国の文部科学省も平成14年度からタンパク3000プロジェクトを推進しています。北海道大学も、北キャンパスの次世代ポストゲノム研究棟にタンパク3000プロジェクトの2つの拠点を持ち、個別的解析プログラム「転写・翻訳」、「シグナル伝達」を担当しています。

こうしたプロジェクトが実施された場合の最も重要な効果は、その分野の基盤技術が大幅に進歩することで、事実、タンパク質の生産技術、解析技術は日進月歩で発展してい

ます。いまやタンパク研究の基盤技術の普及においては、日米欧にそれほど大きな差はないでしょう。しかし、研究の先導性や基盤技術開発能力においては、彼我にはまだまだ大きな差があります。外国で開発された技術や研究の模倣、追従ではなく、まったく新しい芽を育てるような土壤が大切です。

法人化を機に、大学の研究もこれまでとは変わってくるものと思います。特にライフサイエンス分野に携わる研究者は、これまで以上にアウトプットを強く意識することになるでしょう。大学での研究は、教育という側面を持っており、産総研の目指すものとは必ずしも一致しないと思いますが、両者の特徴を生かした共同研究を進めることで世界にさきがけた成果をあげることができればと思います。タンパク質の研究を通して、北海道にさまざまな花が咲くことを期待しています。