

糖鎖修飾をヒト型化した組換えカイコによる世界唯一の医療用タンパク質生産系の開発

25015A

分野 適応地域
農業-カイコ 全国

【研究グループ】
国立大学法人 大阪大学生物工学国際交流センター
独立行政法人 農業生物資源研究所
シスメックス株式会社
【研究総括者】
大阪大学 藤山 和仁

【研究タイプ】
A タイプ
【研究期間】
平成25年～27年(3年間)

キーワード カイコ、糖鎖、タンパク質生産、遺伝子組換え、遺伝子発現

1 研究の背景・目的・目標

医農連携による新たなカイコ産業の創出が期待されている。カイコによる組換えタンパク質生産は、我が国が世界に先駆ける技術を有する。また、少量多品種を同時生産でき、低コストが魅力である。カイコで生産した医療用タンパク質の糖鎖構造はヒトと同等ではない。そこで、ヒトと同等の糖鎖付加機能を持つカイコを組換え技術により作出する。さらに、そのカイコを基盤にしてヒト型化糖鎖を持つ医療用モデルタンパク質(血液凝固タンパク質など)を生産させて効果を実証することを目的とした。

2 研究の内容・主要な成果

- ① カイコ糖鎖修飾機能のヒト型化のために必要な糖鎖改変遺伝子を絞り込んだ。
- ② ヒトと同等の糖鎖構造を持つカイコを組換え技術を用いて作出し、糖鎖修飾機能がヒト型に改変できたことを、質量分析機器などを用いて分析し、明らかにした。
- ③ ②で作出したカイコをプラットフォームとして、組換えインターフェロン、アンチトロンビンを生産した。これら組換え医療用タンパク質の糖鎖がヒト型に改変されていることを確認し、ヒト型糖鎖付加組換えカイコの有用性を世界で初めて示した。
- ④ カイコで効率的にタンパク質を生産するため、遺伝子発現を約10倍高める技術を開発した。

公表した主な特許・論文

- ① Kajiura, H. et al. Sialylation potentials of the silkworm, *Bombyx mori*; *B. mori* possesses an active α 2,6-sialyltransferase *Glycobiology* **25**, 1441-1453 (2015).
- ② 立松謙一郎 他. GMカイコの医療関連タンパク質生産への利用と技術の高度化. *生物工学会誌* **93**(6), 337-340 (2015)
- ③ 野村 雄 他. カイコバキュロウイルス発現系を用いた糖タンパク質の発現と糖鎖構造の改変. *生物工学会誌* **93**(6), 341-344 (2015)

3 今後の展開方向、見込まれる波及効果

- ① ヒト型糖鎖付加機能を持つ組換えカイコを作出したことにより、ヒト型糖鎖を持つ組換えタンパク質の生産が可能となり、動物細胞生産に代わる生産宿主として活用できる。
- ② 予防医療を目指した検査試薬生産や、動物医薬としての抗体生産などへ適用し、カイコによるモノづくり基盤研究に発展させることができ、新規カイコ産業へ発展し、地域雇用創出につながる。

4 開発した技術・成果が活用されることによる国民生活への貢献

- ① 予防医療のための検査試薬等の医療用タンパク質の低コスト化が実現できる。
- ② 動物医薬としての抗体生産や治療剤の生産に、カイコによる組換えタンパク質生産が適用することにより、低コストで生産物を安定的に畜産農家に提供できる。

(25015A) 糖鎖修飾をヒト型化した組換えカイコによる世界唯一の医療用タンパク質生産系の開発

研究達成目標

ヒトと同等の糖鎖構造を持つカイコを組換え技術を用いて作出



主要な成果

作出カイコを基盤にしてヒト型化糖鎖を持つ医療用モデルタンパク質(抗血液凝固タンパク質)の生産性の実証

糖鎖修飾をヒト型化した組換えカイコ

カイコ絹糸腺糖タンパク質におけるヒト型化糖鎖の存在比

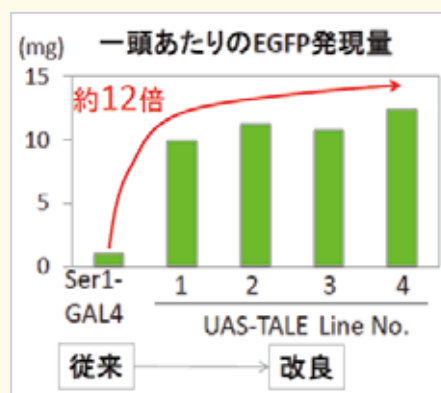
導入した糖鎖転移酵素遺伝子	ヒト型化型糖鎖
動物由来遺伝子7種	41%

遺伝子発現を10倍以上高める技術を開発

組換えカイコ・中部絹糸腺で生産した抗血液凝固タンパク質の糖鎖構造

ヒト型付加型糖鎖
51%

ヒト型糖鎖を持つ組換え医療用タンパク質の効率的生産が実現



組換えカイコ・中部絹糸腺で生産した抗血液凝固タンパク質の生物学的活性

		相対活性 %
市販抗血液凝固タンパク質	ヒト血清由来	100
昆虫型糖鎖を持つ抗血液凝固タンパク質	野生型カイコで生産	32
ヒト型糖鎖を持つ抗血液凝固タンパク質	糖鎖改変組換えカイコで生産	88

ヒト型化効果

糖鎖構造をヒト型化することで、生物学的活性が向上し、ヒト由来タンパク質と同等になった

今後の展開方向、波及効果

- ①ヒト型糖鎖を持つ組換えタンパク質の生産が可能となり、動物細胞生産に代わる生産宿主として展開。
- ②検査試薬や動物医薬の生産などへ適用し、新規カイコ産業へと発展し、地域雇用創出へ。

国民生活への貢献

カイコによるヒト型化組換えタンパク質生産により、

- ①予防医療のための検査試薬等の低コスト化。
- ②動物医薬を低コストで安定的に畜産農家に提供。