

昆虫を用いた有用物質生産の世界的動向と未来の昆虫工場

山口大学農学部 小林淳

遺伝子操作技術を用いて開発された昆虫の有用物質生産系は、1980年代のバキュロウイルス遺伝子発現ベクターシステムに端を発し、学術研究およびバイオ関連産業においてその有効性が認められ、今や世界的に有用タンパク質生産の定番的ツールとなっている。現在、さらに、昆虫生産系の短所を克服するために、トランスジェニックなど新しい遺伝子操作技術を駆使した研究が進展しており、昆虫機能と遺伝子操作の調和的融合による新たなシステムの登場が期待されている。

遺伝子操作技術が開発される以前の昆虫を用いた有用物質生産といえば、世界的に絹糸とハチミツが主体であり、それ以外に植物にできた虫こぶのタンニン、カイガラムシが分泌するラックや色素などがある。これらは、今でも天然素材としての価値を失っていないが、人工的に化学合成された安価な代替素材に押されて市場規模は縮小しているのが現状である。

1980年代以降になると、このような古典的昆虫産物の利用とは別に、組換えDNA技術を応用した新たな有用物質生産技術が昆虫において開発されるようになった。その先駆けとなったのがバキュロウイルス遺伝子発現ベクターシステム (Baculovirus Expression Vector System, BEVS) である。BEVSでは、天然にはごく微量しか存在しない有用タンパク質の遺伝子を昆虫病原ウイルスのバキュロウイルスに導入して遺伝子組換えウイルスを作製し、これを宿主昆虫の培養細胞や昆虫生体に感染させることにより、天然のものと同等な活性を有する有用タンパク質を大量生産することができる。このような利点により、BEVSの利用は開発当初から現在まで増加の一途をたどっており、基礎および応用生物学研究において欠くことのできない有用なツールとなっている。

BEVSの成功は、昆虫分野の研究のみならず関連産業に大きな推進力とビジネスチャンスをもたらした。その結果、昆虫および昆虫ウイルスのゲノム解析、昆虫培養細胞の無血清高密度培養技術開発、全自動昆虫飼育施設による昆虫工場化などが着々と進展し、国際的な試薬メーカーのカタログには数多くのBEVS製タンパク質試薬が並び、日本の企業によりカイコの昆虫工場で生産されたネコのインターフェロンは獣医薬の市場で大きなシェアを占めるに

至っている。

このような成功とは裏腹に、以下のような能力の限界が明らかになってきた。第一に、ウイルス感染の影響で機能が劣化した昆虫細胞あるいは昆虫生体を用いるために、生産されたタンパク質の構造が不均一化するなどの異常がおこる。第二に、昆虫固有の特性に起因する限界として、たとえば、N型糖鎖付加修飾に関しては、ほとんどの昆虫細胞では哺乳類型の複合型糖鎖を形成できないため、医薬用糖タンパク質をBEVSで生産して人体に投与すると、糖鎖の違いにより異物として認識され、クリアランスされたり、アレルギー反応が起こる恐れがある。

現在、これらの限界を克服するための対策が急ピッチで進んでいる。第一の限界に関しては、有用タンパク質遺伝子を昆虫培養細胞や昆虫生体の染色体に効率よく導入するトランスジェニック技術が開発されたので、近い将来、均一な有用タンパク質を大量生産可能なウイルスを用いないシステムが確立されると期待されている。また第二の限界に関しては、新たな特性を有する細胞の探索や代謝工学による昆虫細胞の特性改変などが精力的に推進されており、すでに哺乳類型の糖鎖修飾を行う昆虫培養細胞が発見あるいは作出されている (図1)。また、もはや昆虫利用といえないが、バキュロウイルスによる哺乳類細胞でのタンパク質生産や遺伝子治療さえ可能となっている。

このように、当初昆虫ウイルスの遺伝子操作から始まった昆虫による有用物質生産であるが、今では昆虫(細胞)の遺伝子改変による飛躍的改善が研究開発の中心的課題となっている。したがって、未来の昆虫工場として、昆虫機能と遺伝子操作をうまく融合させたシステムがいずれ創出されるであろう (図2)。

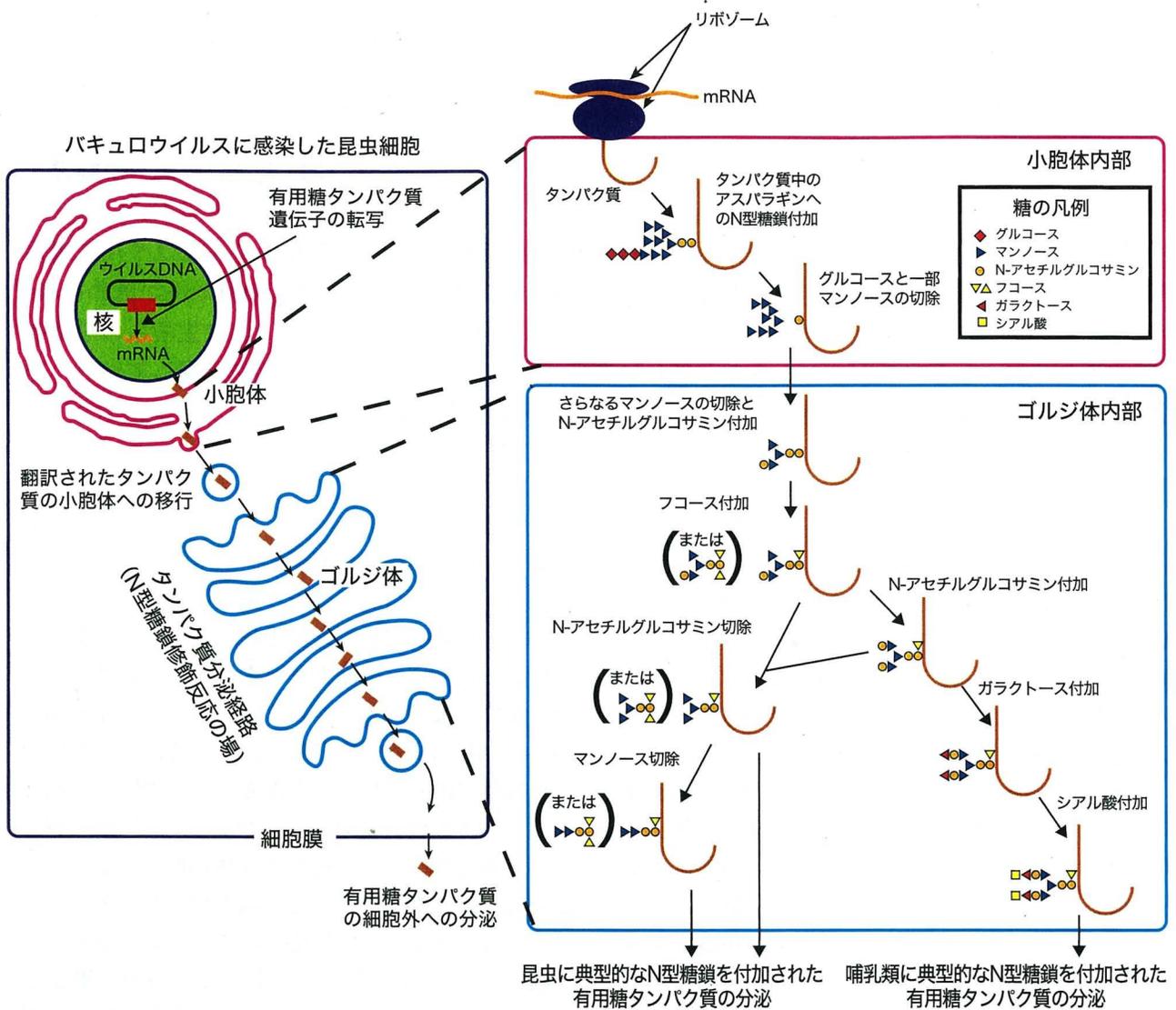


図1. 有用糖タンパク質遺伝子を導入したバキュロウイルスに感染した昆虫細胞におけるN型糖鎖修飾に関する模式図
 左図は昆虫細胞の核内でウイルスゲノムから有機糖タンパク質遺伝子がmRNAに転写され、そのmRNAが翻訳されてできたタンパク質が小胞体からゴルジ体を経て細胞外にいたる分泌経路を示す。また、右図は、小胞体からゴルジ体にかけて段階的に生じるN型糖鎖修飾反応の概略を示す。ほとんどの昆虫細胞ではゴルジ体での分岐を左側に反応が進むため、末端マンノースとフコースの枝分かれをもつ昆虫特有のN型糖鎖の付加された糖タンパク質が分泌される。一部の昆虫細胞ではフコースの枝分かれが2つになる場合もある。哺乳類の場合は、マンノースの外側にガラクトースやシアル酸が付加された複合型糖鎖が形成される。このような昆虫と哺乳類におけるN型糖鎖構造の違いは、医薬用糖タンパク質生産において問題となる。最近、探索や哺乳類の糖鎖修飾酵素遺伝子を導入する遺伝子改変(代謝工学)により、複合型糖鎖付加能力を有する昆虫細胞が発見あるいは作出されており、それらを利用すれば、哺乳類と類似のN型糖鎖が付加された有用糖タンパク質生産が可能になっている。

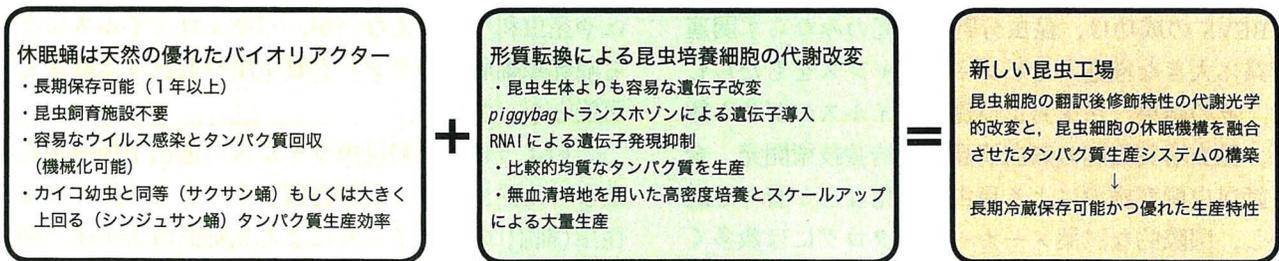


図2. 未来の昆虫工場？—昆虫の休眠機構と形質転換昆虫細胞の融合—
 大型絹糸昆虫の休眠蛹は理想的なタンパク質生産用バイオリクターとしての特性を備えており、一方、昆虫培養細胞は昆虫生体よりも形質転換による遺伝子改変が容易である。したがって、高密度に培養したトランスジェニック昆虫細胞を休眠させることができれば、長期保存可能な優れた生産効率と修飾能力を有する画期的な昆虫工場になると期待される。