

診断薬の原料蛋白質の生産技術



企業レポート

鈴木 健夫*

Production technology of material proteins for in vitro diagnostics

Key Words : diagnostics, protein, recombinant, silkworm

1. はじめに

人々の健康への関心が高まる中、高齢化の進む先進国では、病気の早期発見や予防において臨床検査の役割が、ますます重要になってきている。一方、新興国においても、経済成長とともに医療水準が向上し、検査の需要が急速に高まっている。

弊社は、血液や尿、細胞などを調べる検体検査の領域で、グローバルな事業展開を行っている¹⁾。血

球計数検査分野で世界No.1であり、世界170ヵ国に展開し、検体検査領域で世界トップテンに入っている唯一のアジアを拠点にする企業である(2013年度:第9位)。主力の血球計数分野に加え、尿検査、凝固検査、生化学・免疫検査、遺伝子検査分野など幅広く展開しており、検査装置と検査試薬(体外診断薬)を一体開発することで、高い付加価値を生み出している(図1)。

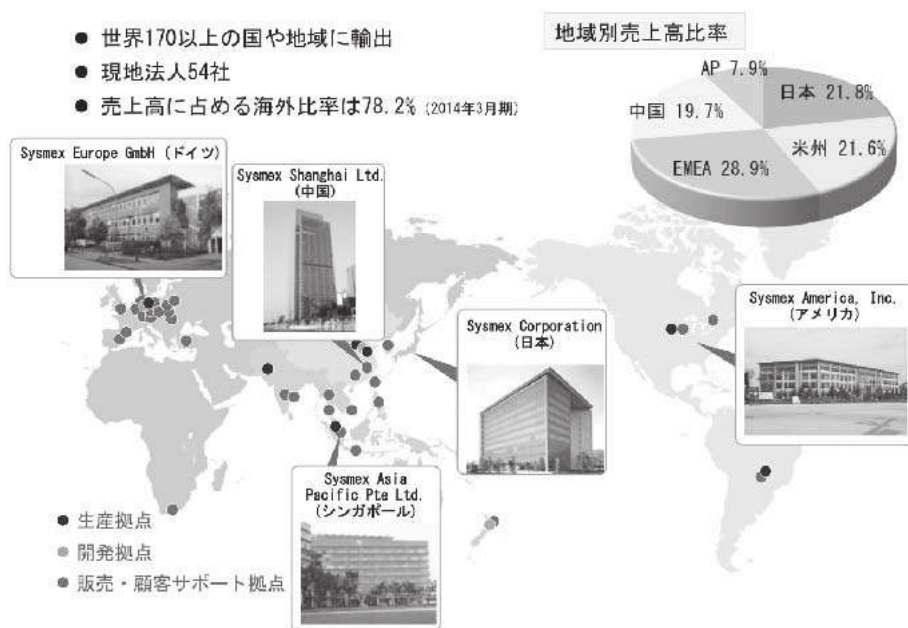


図1 シスメックスの検体検査事業のグローバル展開



* Takeo SUZUKI

1965年9月生
京都工芸繊維大学大学院機能科学専攻修了(1991年)
現在、シスメックス株式会社 技術開発本部 要素技術開発第二部 主任技師
博士(学術) 蛋白質科学
TEL: 078-991-1911
FAX: 078-991-1917
E-mail: Suzuki.Takeo@sysmex.co.jp

2. 診断薬で用いられる原料蛋白質

体外診断薬(以下、診断薬)は、多岐にわたる製品が世界中で開発、販売されており、体外診断薬として承認されている診断薬は、国内だけでも4,000種類を超える²⁾。診断薬に用いられる原料也多岐にわたるが、多くの主要原料は蛋白質(抗体を含む)であり、当社においても、500種類近い蛋白質原料(うち、200種類強は抗体)が存在する(生化学・

免疫検査事業を主力としている企業においては、さらに多いものと思われる)。一方、各々の原料蛋白質の必要量は、年間10mg程度から100gといったオーダーで、きわめて幅が広い。これは、検査項目ごとに、測定頻度が大きく異なることと、キャリブレーター試薬など原料蛋白質を少量しか必要としないものから、主原料として大量に必要とするものまで、用途としても多様であるためである。

図2のグラフは、弊社のある診断分野で使用する原料蛋白質の年間生産量ごとの種類数を示したものである。多種類の原料蛋白質を、幅広いスケールで製造する必要があることをご理解いただけたと思う。診断薬の保存可能期間は、1～2年程度のもが多く、原料蛋白質の多くは一般に不安定であり、一度に大量に製造したものを長期間保存して使用することができないものが多い。

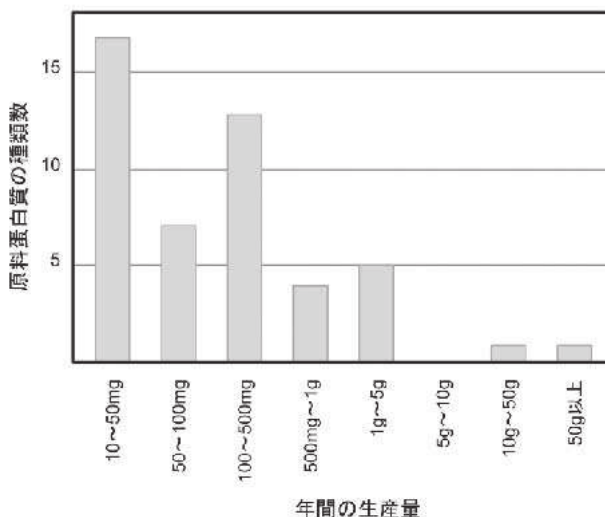


図2 弊社のある診断分野の原料蛋白質の年間生産量ごとの種類数

さらに、診断薬の製造販売においては規制当局の承認を得る必要があり、検査の臨床的有用性を示すとともに、診断薬性能の評価基準をクリアしなければならない。多くの原料蛋白質は、診断薬の性能自体に大きく影響し、試薬性能を担保するために、バラツキのない均一な安定した品質の原料蛋白質の製造、供給が必要となる。ところが、診断薬の一品目あたりの売上規模は、医薬品などと比べ圧倒的に小さいため、原料蛋白質にかかる開発コストは、極力小さくなくてはならない。

現状では、まだ多くの原料蛋白質が天然材料（動

物や細胞由来）に依存しているが、安定した品質を確保し、動物利用の抑制（脱動物）と供給不安を解消するため、診断薬原料蛋白質においても、遺伝子組換え技術を利用した「組換え蛋白質化」の流れがある。

3. 診断薬原料蛋白質生産におけるカイコ生産系の活用

上記のような、診断薬原料蛋白質特有の課題（多品種を多様なスケールで生産、低開発コストで十分な品質を確保）に対応するため、弊社では「カイコとバキュロウイルスによる組換え蛋白質生産系（以下、カイコ生産系）」の活用を進めている。

3.1 カイコ生産系とは

カイコ生産系は、1984年に前田進博士によって開発され、カイコに感染する昆虫ウイルス（バキュロウイルス）に目的遺伝子を組換え、これをカイコに感染させることで、大量に組換え蛋白質を生産する手法である³⁾。詳細は、過去に本誌の別稿にて解説しているのでご参照いただきたい⁴⁾。

カイコは、人工飼料により年間飼育が可能であり、特に蛹は低温で1～2か月ストックでき、生産に随時使用することができる。カイコ生産系は、既に多くの蛋白質の生産実績があり、複雑な蛋白質（抗体のようなヘテロ多量体や、受容体やトランスポーターなどの膜蛋白質など）も生産可能である。大腸菌などの原核細胞生産系と比べて、可溶型の蛋白質として得られやすく、糖鎖付加やリン酸化などの翻訳後修飾も起こるため、大抵は本来の蛋白質の構造や活性を保持して生産される。なお、カイコ生産系は、動物用医薬品の商用生産にも利用されている（東レ(株)、日本全薬工業(株)）。

3.2 原料蛋白質生産でのカイコ生産系の特質

カイコ生産系には、特に大きな2つの特質（①多品種の同時迅速生産性、②スケールアップ生産の柔軟性）があり、診断薬原料蛋白質の多品種の多様なスケールでの生産に適している。

(1) 多品種の同時迅速生産性：

微生物や細胞を用いる培養タンク生産では、多種類の蛋白質を同時に製造する際には、必要数のタンク培養設備が必要である。一方、カイコ生産系では、

蛋白質ごとに区画された飼育容器でカイコを飼育して生産することで、同時に多種類の蛋白質の生産が可能である。また、組換えバキュロウイルス接種から、1週間で蛋白質の製造が完了する。

(2) スケールアップ生産の柔軟性：

培養タンク生産では、生産規模に応じてタンク培養設備を拡大していく必要があり、スケールアップにより、都度培養生産条件の再検討、至適化が必要である。これに対し、カイコ生産系は、カイコ1匹がいわば培養タンクであり、使用するカイコの頭数を単純に増減させれば、生産条件を変えることなく、需要に応じたスケールアップあるいはスケールダウンを容易に迅速に行える。

以上の特質により、図3に示すような、フレキシブルな多種類の原料蛋白質の生産が可能となる。様々なスケールで生産が必要な原料蛋白質に対して、別

途飼育したカイコの必要数（数匹でも、数千匹でも可能）を用いて、各原料蛋白質を組み合わせることで並行して製造可能であり、年間を通じて製造計画を組みやすい。表1に挙げた各原料蛋白質は、実際に従来の製造法（動物組織からの抽出、動物細胞培養）と比較して、大幅に省力化でき、生産性や生産コストが大きく低下した例である⁵⁾。

また、原料蛋白質の開発段階においても、最適な蛋白質の生産条件を検討したり、試薬性能向上に寄与する原料蛋白質を選別したりするうえで、多種類の蛋白質を同時に生産して短期間で検討することが可能であり、開発スピードアップと開発コストの抑制に寄与している。

4. おわりに

従来のような、疾患に対する画一的な診療や治療

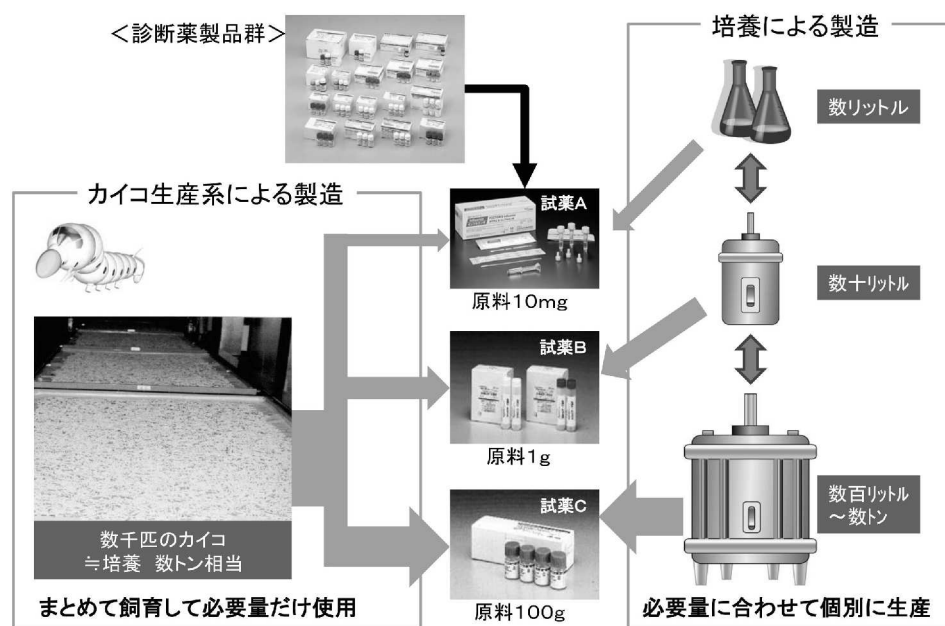


図3 カイコによる多種類の原料蛋白質の多様なスケールでの生産

表1 診断薬原料蛋白質の生産方法の比較

原料蛋白質	従来の生産方法		カイコによる生産
	原料の由来	使用量	
ウシ組織因子 ⁵⁾	ウシ大脳	60頭(5,000g)	蛹30頭(30g)
SP-A	ヒト培養細胞	250リットル	幼虫20頭(30g)
蛋白質A	ウサギ脳	20,000羽(200kg)	1,400頭(1.4kg)

ではなく、個々人の疾患の遺伝的背景や環境要因に応じた個別化医療が進展しつつある。新たなバイオマーカーによる診断薬や、治療薬の選択や効果予測のためのコンパニオン診断薬の開発が、国内外で盛んに検討されており、今後の診断項目の増加に伴い、使用される原料蛋白質もさらに多様化すると考えられる。また、個別化診断に適切に対応できるよう、原料蛋白質への品質要求も（特異性が高い、測定感度が高いなど）さらに高まっていくものと思われる。

弊社においても、人々の安心と健康を促進し、幅広くヘルスケア分野で貢献していくために、診断薬の原材料面からも、新たな付加価値を提供していきたいと考える。

参考文献

- 1) 弊社ホームページ : www.sysmex.co.jp
- 2) 体外診断用医薬品集 2012 年版
- 3) Maeda, S. (1989) Invertebrate Cell System Applications, CRC Press, 167-181.
- 4) 野村雄 (2012) 生産と技術 Vol.64 No.2 56-62
- 5) 奥田昌宏、谷口友邦、吉田和代、熊野穰、岸浩司、長屋英和、村山宗司、柿宏樹 (2009) Sysmex Journal Web Vol.10 No.2

