

<発表資料>

2020年10月21日

花王、枯草菌によるタンパク質生産技術を感染症対策に応用へ 新型コロナウイルス中和能を持つVHH抗体や、 腸内寄生虫を駆除するタンパク質の大量生産へ

花王株式会社(社長・澤田道隆)生物科学研究所は、このたび、枯草菌^{※1}によるタンパク質生産技術の感染症対策への応用のための研究を開始しました。花王は長年、酵素などのタンパク質の枯草菌による生産技術を開発してきましたが(図1)、その技術を、抗体など感染症対策に役立つタンパク質の生産に応用します。具体的には、新型コロナウイルス中和能を持つVHH抗体^{※2}や、「顧みられない熱帯病」^{※3}のひとつである土壌伝播寄生虫症(STH)の治療薬への応用が期待されているタンパク質の大量生産技術を開発します。

花王の枯草菌によるタンパク質生産技術は、2020年5月に発表^{※4}された、北里大学、株式会社Epsilon Molecular Engineering(EME)との共同研究による、新型コロナウイルス中和能を持つVHH抗体取得にも貢献しています。また、腸内寄生虫を駆除するタンパク質の研究では、花王とPATH^{※5}、マサチューセッツ大学医学部(UMMS)の共同プロジェクトが、公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金(GHIT Fund)の「マラリア、顧みられない熱帯病の新薬開発」案件として採択され、2020年10月1日からスタートしました^{※6}。

花王は、枯草菌によるタンパク質生産技術の強みを活かして、感染症対策をはじめとする社会課題の解決に広く貢献していきます。

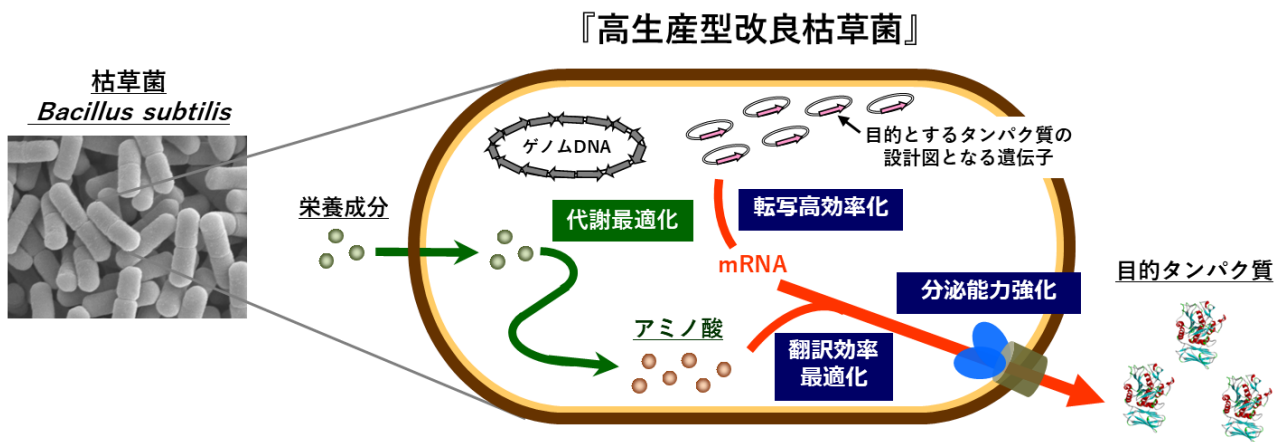


図1 枯草菌タンパク質生産システムの開発

- ※1 枯草菌(Bacillus subtilis): 納豆菌の近縁種。古くよりプロテアーゼなどの酵素を多く分泌することが知られており、盛んに研究や産業利用が行なわれてきました。
- ※2 VHH(Variable domain of Heavy chain of Heavy chain)抗体: ラクダ科動物由来の抗体。一般的な抗体と比較して10分の1の大きさで、高い安定性や微生物による低コスト生産が可能なることから近年注目を集めており、次世代抗体とも言われています。
- ※3 顧みられない熱帯病(NTDs; Neglected Tropical Diseases): 熱帯地域の貧困層を中心に蔓延し、十分な対策・援助がとられてこなかった感染症で、世界保健機関(WHO)により指定されています。
- ※4 2020年5月7日北里大学プレスリリース: 北里大学大村智記念研究所片山和彦教授らの研究グループが新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)に対して感染抑制能(中和能)を有するVHH抗体の取得に成功
<https://www.kitasato-u.ac.jp/jp/covid-19/press/20200507.html>
- ※5 PATH: 世界中の人に公平に健康を届けるために様々な人、組織、技術などを連携させる活動をしている国際非営利団体。
- ※6 2020年9月29日GHIT Fund プレスリリース: グローバルヘルス技術振興基金(GHIT Fund) マラリア、顧みられない熱帯病の新薬開発に約13.7億円の新規投資を決定 <https://www.ghitfund.org/newsroom/press/detail/290/jp>

■背景

花王は 30 年以上にわたって酵素などタンパク質の研究開発を行っており、それらを菌などの微生物を使って効率的に生産する技術の開発にも取り組んできました(図 1)。

そのなかのひとつに、枯草菌を活用したタンパク質生産技術があります。一部の枯草菌は、タンパク質を高効率に分泌する性質を持っています。この性質を利用すると、目的とするタンパク質の設計図となる遺伝子を枯草菌に導入して安定的に保持させることで、菌に目的のタンパク質を分泌生産させることができます。

花王は、タンパク質の効率的な合成(微生物の代謝の制御)や安定性の維持(分泌装置の機能向上、タンパク質の構造安定化)において高い技術実績を持っています。さらに、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)のプロジェクトへの参画などによって、自社の知見で世の中のタンパク質生産技術の向上にも貢献してきました。

■新型コロナウイルス中和能を持つ VHH 抗体の高効率生産

枯草菌によるタンパク質生産技術は、花王、北里大学、EME の共同研究による、新型コロナウイルスに中和能を持つ VHH 抗体取得の成果に貢献しました。この共同研究では、EME が持つ cDNA ディスプレイ技術^{※7}によるスクリーニングで、新型コロナウイルスの S1 タンパク質に結合する複数の VHH 抗体を発見し、これらの VHH 抗体の遺伝子配列情報を取得しました。この配列情報をもとに遺伝子を合成し、枯草菌に導入することで、これらの S1 タンパク質に結合する複数の VHH 抗体の生産を行ないました。

その結果、候補となる VHH 抗体はいずれも培養上清に 1g/L 以上分泌生産され、精製によりほぼ単一成分に近い状態で回収できました。これはウイルスへの結合評価などに十分な量を簡便な培養で得られたことを意味します。生産された複数の VHH 抗体に対して、北里大学にて新型コロナウイルスの感染抑制能を評価し、感染抑制能を持つものを獲得できました。

複数タイプの候補 VHH 抗体を迅速かつ評価に十分な量を生産できることは、今回の枯草菌を用いた生産技術の大きな利点のひとつと考えられ、VHH 抗体の大量生産技術の開発にも取り組んでいます。また本技術の持つ幅広いタイプの VHH 抗体を生産できるという特徴から、今後新たに出現するウイルスの脅威に際しても、迅速に対応できる抗体スクリーニング系として活用できると考えられます。

※7 cDNA ディスプレイ技術:タンパク質と、そのタンパク質の設計図である DNA を連結させる技術。本技術を利用することで、無数に存在するタンパク質の中から標的分子に結合するタンパク質とその設計図である DNA を効率的に取得することが可能となります。

■土壌伝播寄生虫症(STH)の治療薬として期待される、腸内寄生虫を駆除するタンパク質の生産

STH は世界で約 15 億人がかかる熱帯病であり、腸内寄生虫の卵で汚染された土壌を通して感染します。これらの寄生虫に殺虫効果を示すタンパク質 Cry5B が、安全かつ画期的な新薬の開発につながることで期待されています。Cry5B は、バチルス・チューリンゲンシスという菌が細胞内に生産する結晶性のタンパク質ですが、この方法は生産性が低いため、安価な新薬開発には高生産法の構築が課題となっていました。

花王は、枯草菌によるタンパク質生産技術を応用して、細胞内に蓄積する Cry5B の生産に挑戦しました。その結果、これまでの知見や技術を駆使することで、Cry5B を数 g/L まで高生産することに成功しました。このことは、枯草菌によるタンパク質生産技術が、細胞外分泌タンパク質の生産にとどまらず、細胞内タンパク質の生産にも活用できる応用範囲の広い技術であることを示しています。

花王は 10 月 1 日から、GHIT Fund に採択された PATH、UMMS との共同プロジェクトで、新駆虫薬に向けた Cry5B の研究開発を本格的に開始しました。UMMS の提案に基づいて多数の改変 Cry5B を枯草菌で生産し、評価に提供します。枯草菌によるタンパク質生産技術が、STH の新薬開発のさらなる進展に貢献することが期待されます。