

# 長い潜伏期間を持つ難病の解明と予防へのアプローチ

【プロジェクト名】

## 生体内微量物質 GGPL III の発酵生産法および高純度化法の開発

契約期間：平成 18 年度～20 年度（一般枠）  
 特定ものづくり基盤技術：発酵

### ●川下の抱える課題及びニーズ

■化学工業に関する事項  
 低コスト化/高純度化

### ●高度化目標

発酵・精製工程等の効率化・高精度化に係わる技術の高度化

## ■研究開発の目的

人類は、いくつもの病気の原因を解明し、その治療法や予防法を開発してきた。しかし、まだまだ原因のわかっていない難病と呼ばれる病があり、多くの患者さんを苦しめている。原因不明の理由の一つが長い潜伏期間である。感染と病の因果関係が明確にしにくいからである。

細菌類の中で最も小型の細菌であるマイコプラズマ属菌が、着目されている。中でもマイコプラズマ・ファーマンタンスが原因の可能性のある病気は関節リウマチだけでなく川崎病、ギランバレー症候群、ベーチェット病、慢性疲労性症候群、下気道持続感染型喘息などいずれも現在原因が確定されておらず、長い潜伏期間の後、抗マイコプラズマ抗原と自己免疫との差別が不良となって発症する自己免疫性の疾患が考えられてきた。

病気の解明や治療・予防には、その病原菌固有のターゲットを狙うのが常道である。そこで、マイコプラズマ・ファーマンタンスの特徴である細胞膜成分をターゲットとした。この細菌は、細胞壁が無く細胞膜が直接外界と接しているという重要な特徴を持っており、しかもその細胞膜には他の細菌には見られない糖リン脂質 (GGPL) が主成分となっている。

本課題では、その特徴的な糖リン脂質の生物的合成法の開発を行う。実験的にマイコプラズマ細菌の膜成分より分離する方法はあるが、菌の生育度が悪いいため不純物が多く、収率がきわめて低く実用的ではない。

糖リン脂質「GGPL 類」は、現状では商品化されていない。本事業ではゲノム情報から「GGPL 類」を酵素的に合成し、さらに高純度品を生産する技術を開発して関節リュウマチ症に対する『ワクチン』及び『診断薬』の原料として川下産業である医薬品及び診断薬企業へ販売しようとするものである。

<課題解決の手段>

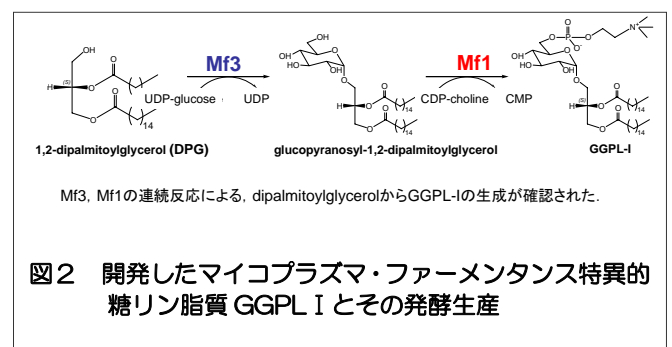
- GGPL III の生合成遺伝子のクローニングと発現ベクターへの組換え
- 酵素活性検定法の確立
- GGPL 生合成酵素群の遺伝的特異性の解明
- GGPL III の純度検定法の開発
- 抗原性及び免疫活性の確認
- ワクチンとしての安全性試験の実施

## ■研究開発の成果

研究の最終目標は、GGPL III の微生物酵素による生産だったが、最終段階までには至らなかった。しかし、GGPL I の酵素生産には成功し、特許を出願した。(特願 2008-235783) 使用目的から見ると、GGPL I でも目的の産業利用が可能である。即ち、マイコプラズマ感染症による疾病の予見のための診断薬やワクチン生産のための原料となりうるからである。抗 GGPL I 抗体の存在が患者で調査されており可能性は高い。同等か、あるいは抗原としてどちらが有効かなどの比較は、数値化されてはいない。

### ■開発した技術と製品の特徴

GGPL の合成に関与すると考えられた遺伝子のうち4種類をクローニングし、そのDNA断片を改変し大腸菌で発現させて酵素反応を行った結果、GGPL の生合成に関与する酵素を2つ発見した。GGPL 類には I から III までの種類があるが、先述の酵素を働かせて GGPL I を世界で初めて酵素合成することに成功した。



### ■知的財産権（本研究開発による特許出願等）

(2009年12月現在)

特許出願件数 (件)	論文数 (件)
1	4

### ■今後の技術課題

酵素を用いて GGPL I の合成に成功したが、さらに反応性を向上させて、反応収率を上げることがコストダウンに繋がる。これには、新たな技術が生まれる可能性も見えている。

GGPL III の合成のために生合成系遺伝子の発見も必要であ

### 【従来技術】

- マイコプラズマ培養
- 化学合成

<課題>

- 培養が難しい
- 菌体がふえない
- 化学合成法は複雑で収率低い

### 【新技術】

- マイコプラズマ・ゲノム解析
- 異種ホストによる発現
- 両親媒性物質の発酵生産
- 糖リン脂質の高純度化技術

<開発目標>

- 安価にできる
- 量産化できる
- 高純度化できる

図1 従来技術と新技術の比較

る。従来のホモログの検索ではない新規の考え方が必要であり、試行中である。

一方、抗マイコプラズマ抗原と自己免疫との差別が不良となって発症する自己免疫性の疾患において、川下企業は、まず診断法としての保険点数化、そして、治験への希望であった。

川下ユーザーのニーズを明確にするためには、前述した病気とマイコプラズマ・ファーメンタンスの感染との因果関係の明確化の推進が必要である。そのためには、本課題で進めている脂質物質を用いた検査キットの開発が、近い目標となっており、物質生産を推進する。

## ■研究開発の体制

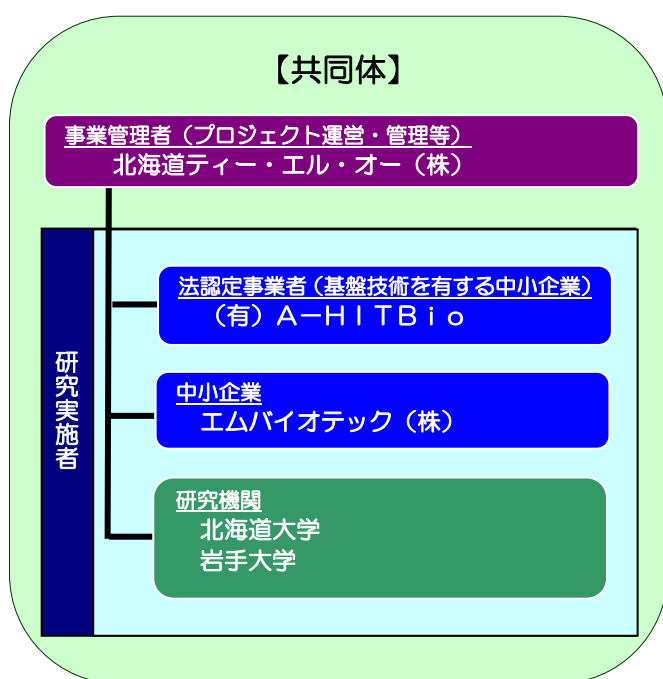


図3 研究開発実施体制及び共同体参画者

## ■キーパーソンの声

### ■キーパーソン

プロジェクトサブリーダー

国立大学法人 北海道大学大学院  
農学研究院応用生命科学部門 教授 浅野 行蔵 氏

#### ①プロジェクトについて誇れる点

本プロジェクトに採択されたおかげで、酵素的に生合成されたことの無かったマイコプラズマ・ファーメンタンスの膜成分である糖リン脂質 GGPL I の生合成を達成することができました。難病の解明や予防のための一助になろう。

#### ②プロジェクトについての反省点

クローニング及び遺伝子改変は、手間が掛かったものの順

調に遂行できた。しかし、従来のホモログ検索法では鍵酵素の一つは発見できなかった。ポストゲノム研究のさらなる発展が必要である。最終目標は GGPL III の生合成であったが、そこまで行き着かなかった。幸いなことに生合成に成功した GGPL I であっても医療用途への活用はできる可能性がある。というのは、抗 GGPL I 抗体の存在が患者の体内で検出されているためである。

## ■事業化の現状と今後の見通し

### ■事業化計画

OGGPL I の製造法についての特許を出願した。特許の権利化を進めるとともに事業化への課題の解決も進める。2014年あたりの事業化を目指している。

OGGPL I の生合成には成功し、この化合物での応用の道の整備を行う。

○事業化のためにはさらなる問題解決には、A-HITBio を中心として北大などとの共同研究を進めて行く。A-HITBio は、自社工場の2階に研究室を新設して、補完研究を行う。

○販売先は、診断薬企業及び医薬企業など特定の業種であり、学会発表や専門学術雑誌での発表が重要な宣伝手段となる。もちろん個別企業への営業も行う。

### ■本研究開発による売上の見通し

(2009年12月現在)

時期	売上額、「共同体」 累積金額 (億円)	事業化段階
2009年末までに	0	①
2011年度までに	0	②
2014年度までに	3	③

(注) 事業化段階：①試作品未完成、②試作品完成、③事業化（実用化）達成、④事業化達成に加え、同業・他産業へ研究成果普及

関節リウマチ患者は世界では 4,000~6,000 万人、日本では確定患者 32 万人、潜在患者 300 万人といわれている。今回の開発技術を臨床検査原料として使用すると国内で 10%の潜在患者が試験すると原価 1,000 円×300 万人×10%=3 億円となる。

## お問い合わせ先

【事業管理者】財団法人 北海道科学技術総合振興センター

【連絡先】工藤 昌史

〒001-0021 札幌市北区北21条西12丁目  
コラボほっかいどう

TEL : 011-708-6392 FAX : 011-747-1911

mkudo@noastec.jp