

ジャガイモでワクチンをつくる

東京大学名誉教授 岡田 吉美

II. 食べるジャガイモ ワクチンの成功

1 21世紀に生まれる組換えジャガイモ

21世紀に開発されると思われる有用な組換えジャガイモは、大きくわけて二つに分けられます。その一つは生産者にとってだけでなく、消費者にとっても喜ばれる組換えジャガイモです。そしてもう一つは、分子農業に利用できる組換えジャガイモです。これは今回の主要テーマですので、項を改めてお話ししましょう。

前回お話ししたように、現在市場に出回っている組換えジャガイモは害虫抵抗性のジャガイモです。害虫抵抗性という性質は、殺虫剤散布に必要な労力と経費を節約できるので、耕作者に直接大きな利益をもたらします。また殺虫剤散布による環境汚染も減らすことができます。このような性質は、「インプット形質」とよばれます。

しかしインプット形質は、消費者や食品加工業者にとっては、何の利益也没有ありません。何の利益もないものなら、わざわざ不安な気持ちで組換え食品を食べる必要はない、と消費者が考えるのも当然でしょう。アメリカやカナダでは、インプット形質の恩恵に浴せる耕作者がたくさんいますから、その栽培面積は年々広がりました。しかしわが国では、その恩恵に与えられる人は一人もいませんから、

国民みんなが今のように組換え食品を嫌う風潮ができてしまい、その結果企業も、新しい組換え作物の開発研究に消極的になってしまったのです。

21世紀に、組換え作物をさらに発展させるためには、消費者や食品加工業者が直接利益を感じることでできる組換え作物を開発していかねばなりません。最終製品の価値を高め、消費者に利益をもたらす性質を「アウトプット形質」とよびます。21世紀は、アウトプット形質を導入した組換え作物の開発競争の時代となるでしょう。

最近作出され、世界が注目しているアウトプット形質を導入した組換え作物の代表的な例は、「ゴールデン・ライス」と呼ばれるコメです。ゴールデン・ライスは、 β カロチンを多く含んでいるため米粒が黄色く、そのためこのようなニックネームがついています。ゴールデン・ライスは、毎年ビタミンA不足で25万人の子供たちが盲目になっている開発途上国の人たちの深刻なビタミンA不足を解決するために、ドイツとスイスの研究者たちが協力してつくったものです。

アウトプット形質を導入した組換えジャガイモとして現在開発途上にあるものを、一つあげておきましょう。それは澱粉含量を高めたジャガイモです。

この組換えジャガイモは、澱粉の生合成に最も重要な酵素といわれるADPグルコース・ピロホスホリラーゼの遺伝子を導入してつく

られたもので、その澱粉含量は、ふつうのジャガイモより20～30%も高くなります。このジャガイモは、澱粉がしっかりつまっているため熱伝導率が高くなり、フライにすると、油であげる時間が短縮できます。その結果できたフライドポテトの油の量が少なく、カリッとした風味の、健康によい低カロリーのフライドポテトになります。アメリカのフライドポテトの市場は約130億ドルといわれていますから、大きな期待がもたれています。

2 分子農業に有望なジャガイモ

21世紀には、組換え植物を利用した、まったく新しい形の農業が生まれようとしています。それは植物を「食料」として考えるのではなく、医薬品などの有用物質を生産する「工場」として利用しようという農業です。このような農業を分子農業（Molecular Farming）といいます。食料を収穫する従来の農業にくらべて、医薬品を生産する農業は、付加価値の高い農業になります。

植物を生産工場として利用すると、いろいろの利点があります。その一つは、高度の技術や豊富な資金を必要とする製造工場を、わざわざ建築しなくてもよいことです。植物の栽培は、土地と水と太陽、そしてそれらを管理するわずかな経費と労働力があれば可能です。そして生産規模の変更といったやっかいな問題も、栽培面積を増減するだけで簡単に解決できます。肥料や農薬などによるわずかな環境汚染が起こるかも知れませんが、工場廃水や煙害などのような大規模な公害の心配がありません。そして通常の化学反応では複雑すぎて不可能な生体高分子の生産を、いとも簡単にやってくれるのです。それは植物細胞

がもっている生命力を、バイオリクターとして利用できるからです。

したがって、都合のよい組換え植物さえできれば、生産コストは格段に安くなります。その1例を表1に示しました。これは、がんの治療や診断に利用される抗体の生産コストを、生産手段によって比較したものです。組換え植物による医薬品の生産がいかに有用であるか、よくわかるでしょう。このほか、動物細胞を用いて生産する場合に一番心配される、ヒトに感染する病原体の汚染のリスクがないことも、大きな利点の一つです。

このため欧米では、ここ10年くらいの間に分子農業が急速に発展しました。現在までに植物を利用して生産された医薬品や検査薬の主なもの、生産に利用された植物を、表2にまとめました。この中で、すでに市販されているのは、トウモロコシでつくられたβグルクロニダーゼとアビジンという検査薬です。（図1）。この写真では字が小さくてよく見えないかも知れませんが、ラベルには「from corn」という文字が印刷されています。

近い将来、最も広く利用されるものとして有望視されているのは、治療薬や診断薬としての抗体と、ワクチンとしての抗原の生産です。この文で紹介したいのは、主に抗原の生産について

表1 抗体をつくるコストの比較

抗体生産の方法	コスト (£/g)
哺乳類細胞	300.0
組換えミルク	60.0
バクテリア	1.0
組換え植物	0.3

将来、組換え (Trends in Biotech. vol.17.1999)

表2 植物で生産されている医薬品・検査薬

医 薬 品	利 用 植 物
種 々 の 抗 体	タバコ、ダイズ、コメ トウモロコシ、ジャガイモ
種 々 の 抗 原	表3参照
血清アルブミン	タバコ、ジャガイモ
ヘモグロビン	タバコ
インターフェロン	タバコ、コメ
αトリコサンチン	タバコ
βグルクロニダーゼ	トウモロコシ
アピジン	トウモロコシ
アプロチニン	トウモロコシ
成長ホルモン	タバコ
ヒルジン	ナタネ
アンチトリプシン	コメ
ラクトフェリン	ジャガイモ
血圧降下ペプチド	タバコ、トマト

えジャ
ガイモ
の活躍
の場と
なる可
能性が
高いか
らです。
抗体
は、が
んの治
療薬や
診断薬
として
期待さ
れてい

ます。すでに欧米では数種類の治療用抗体が実用化され、わが国でも2001年6月に乳がんの抗がん剤として「ハーセプチン」という抗体医薬第1号が発売されました。現在はもちろん動物細胞を使って抗体が生産されているので、先に述べたように、人に感染する病原体の汚染を100%否定することができません。ですからハーセプチンには、「ハーセプチンはほ乳動物細胞株で生産されており、その際培養タンクにウシ由来の成分を加えている。そのため狂牛病との関連が懸念されるので、投与に先立ち患者へ有用性と安全性の説明をすること」という添付書類がつけられています。

最近日本でも狂牛病の発生が確認され、社会的な関心が一気に高まりました。このような状態になると、せっかく有用な薬も、患者さんたちは安心して使えなくなります。狂牛病に対する不安はずっと長く続くでしょうから、狂牛病に対するリスクを完全に除ける植

物での抗体生産の意義は、いっそう高くなるでしょう。

すでに欧米では、多くの研究者たちが植物での抗体生産に本格的に取り組んでいます。植物で生産された抗体は、PlantとAntibodyをつないだPlantibodyという名前で呼ばれ、臨床実験に入っているものもたくさんあります。

現在は、タバコで生産された抗体が一番多く利用されています。それはタバコが、組換え植物をつくったり、それを栽培したりするのが容易だからです。しかしタバコでの生産には大きな欠点があります。それはフェノール化合物の混在です。タバコの場合、生産された抗体はタバコの葉にたまります。タバコの葉をすりつぶして抗体を抽出しようと思うと、その過程で茶色のねばねばしたフェノール化合物と一緒に抽出されてきて、それを取り除くのが大変なのです。

そこで登場したのが、コメやジャガイモによる抗体の生産です。塊茎（ジャガイモ）や種子（コメ）に生産物を蓄える植物を利用して抗体を生産すれば、このやっかいな操作をする必要がありません。そしてジャガイモを



図1 トウモロコシで生産された試薬

利用して抗体を生産する場合のもう一つの利点は、塊茎の中では抗体の活性が非常に安定だということです。ある実験によれば、冷所で保存しておけば、18カ月あとも50%の活性が残っていたということです。

さらに最近、ジャガイモが将来の分子農業の有用な作物として期待されているもう一つの理由があります。それは葉緑体へ外来遺伝子を導入する実験系が開発されたことです。

組換え植物の栽培に当たって一番心配されているのは、花粉による外来遺伝子の拡散です。昨年「スターリンク」という、アメリカでもまだ食品として許可されていない組換えトウモロコシの加工品が、食品に混入していることが見つかり、アメリカで大きな社会問題になりました。そしてそのスターリンクが日本に輸入されたトウモロコシの中にも混ざっていたことがわかり、日本でも大きな社会問題になったことを皆さんはまだ覚えておられるでしょう。

アメリカでのスターリンクの作付面積は、トウモロコシ全体の作付面積のわずか0.4%に過ぎないといわれています。それがこのような広範な混入騒ぎを引き起こしたのは、スターリンクの花粉が周りのトウモロコシ畑に広がったからだろうと想像されています。このような花粉による外来遺伝子の拡散を防ぐことは、環境保全の上からも、組換え植物の栽培について国民の理解をうるためにも、ぜひ必要なことです。

これを解決してくれる有望な方法が、葉緑体への外来遺伝子の導入なのです。葉緑体は細胞質にある構造体の一つで、自分のDNAをもっています。このDNAは核のDNAと違って、花粉による生殖では伝わらないDNAで

すから、
このD
NAに
外来遺
伝子を
導入し
ておけ
ば、そ
の遺伝
子が周
りの畑
に広が
ること
を防げ
ます。
そして

表3 植物で生産されている抗原

抗 原	利 用 植 物
大腸菌エンテロトキシン	ジャガイモ○ トウモロコシ○
コレラトキシン	ジャガイモ○
B型肝炎ウイルス	タバコ ジャガイモ○ ルピナス○ レタス○ ジャガイモ○
ノルウオークウイルス	ジャガイモ○
狂犬病ウイルス	トマト
口蹄疫ウイルス	アルファルファ●
コロナウイルス	ジャガイモ● タバコ
消化管ウイルス	トウモロコシ●

食べるワクチンとして有効性がヒト○および動物●で確認されたもの

葉緑体へ外来遺伝子を導入できる実験系が確立しているのが、現在タバコとジャガイモだけなのです。

このように、ジャガイモは将来の分子農業の花形として活躍する可能性が高い作物の一つなのです。

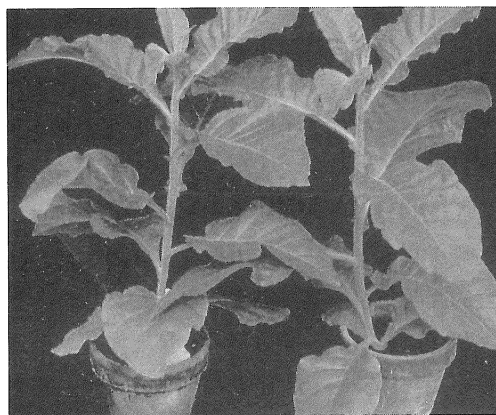


図2 B型肝炎ウイルスC抗原を生産するタバコ(左)とふつうのタバコ(右)

3 植物で抗原(ワクチン・検査薬)をつくる

抗原はワクチンや検査薬として重要なものですが、これらを植物でつくる研究もたくさん進められています(表3)。

私たちは数年前、B型肝炎ウイルス(HBV)の抗原をタバコでつくることに成功しました。日本ではHBV感染者が約100万人いるといわれており、輸血によって広がりますから、献血された血液はHBVに汚染されていないか、厳重に検査されます。

献血された血液に、HBV感染者の血液が混ざっていないかどうかを調べるのに、日赤血液センターが採用している検査の一つは、HBVのコア粒子の抗原(これをHBc抗原とよびます)を使った検査です。HBc抗原は、自然界から調製するのは難しいので、現在は遺伝子組換え大腸菌で生産したものを使っています。私たちはこれを遺伝子組換えタバコで生産することにしました。

HBc抗原遺伝子を導入したタバコは正常に育ち(図2)、葉ではHBc抗原の活性型会合体をつくりました(図3)。私たちはこの電子顕微鏡写真を見たとき、びっくりしました。

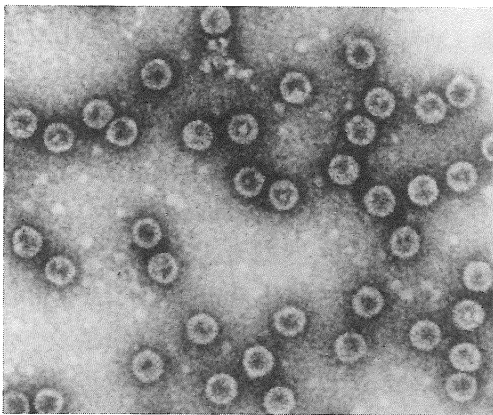


図3 タバコで生産されたB型肝炎ウイルスC抗原の電子顕微鏡写真

こんなにきれいな抗原の会合体が簡単にタバコでできるとは、私たち自身が思っていなかったからです。

このタバコでつくられたHBc抗原は、現在日赤血液センターで使用されている標準抗原と同じ抗原活性を示しました。生産量は高く、タバコ1本で約50万人以上の血液検査をすることができます。タバコの種子はどんな僻地にも送ることができ、その栽培は土地さえあれば可能ですから、経済力も技術力も低く、医療体制の整っていない開発途上国でのHBV感染予防と、疫学調査にこの技術は重要だと思います。

この外、ワクチンをつくる目的で多くの研究が行われています(表3)が、植物を使ってワクチンをつくる最大のメリットは、「食べるワクチン」をつくることができるということです。そしてその第一線にたっているのが、ジャガイモの食べるワクチンです(前号図1参照)。

4 食べるジャガイモワクチン

ワクチンによる予防注射は、私たちをウイルスや細菌の感染症から守るために、どうしても必要な医療の一つです。しかしワクチンは、注射でなければ駄目だというものではありません。最近の研究によって、大腸や鼻の粘膜を通してワクチンを体内に送り込むことが可能であることがわかってきたのです。そこで生まれたのが「食べるワクチン」をつくらうという研究です。

一番最初に成功したのが、病原性大腸菌の「エンテロトキシン」に対するジャガイモワクチンです。病原性大腸菌というと、すぐO157を思い浮かべるかも知れません。しか

し病原性大腸菌はO157だけではありません。専門的に分類すると、5つのグループに分かれます。その中の一つに、「エンテロトキシン」という毒素をもっている病原性大腸菌があります。この毒素による激しい下痢症が、開発途上国の幼児の死亡率を高めている大きな原因の一つといわれています。

エンテロトキシンは、A蛋白質とB蛋白質という2種類の蛋白質の会合体で、B蛋白質には毒性が全く無く、ワクチンとしての活性だけもっています。そこでこのB蛋白質の遺伝子を組込んだ「組換えジャガイモ」をつくり、まず最初にマウスで「食べるワクチン」としての有効性が確かめられました。よい結果が得られたので、1997年からはヒトでの臨床実験が始められました（前号図1参照）。彼らには、1回当たり50～100gの生の組換えジャガイモを、約1週間おきに3回食べてもらいました。その結果すべての人に、抗体ができたことが認められました。こうして、ヒトに有効な「食べるワクチン第1号」がジャガイモで成功したのです。

この外にも、ヒトに有効なジャガイモワクチンが数多く成功しています（表3）。激しい下痢を起こすことで知られるノルウォークウイルスに対するワクチン、B型肝炎ウイルスに対するワクチン、コレラ毒素に対するワクチンなどです。なぜジャガイモワクチンの成功例が多いかというと、組換えジャガイモがつくりやすいからです。しかしジャガイモワクチンには不都合な点が一つあります。ふつう私たちは、生のジャガイモを食べないということです。調理をすると熱によって抗原蛋白質が変性し、ワクチンとしての活性が落ちてしまいます。そこで生で食べられる果物が

野菜をワクチンにしよう、という研究も始まっています。すでに、B型肝炎ウイルスに対するレタスワクチンなどが成功しています。

食べるワクチンは、家畜の感染症の予防にも期待されています。牧草に抗原遺伝子を導入して、食べるワクチンにしようという計画も進んでいます。最初の成功例として、口蹄疫ウイルスに対するアルファルファワクチンがあります。もちろん、飼料となる穀物などに抗原遺伝子を導入しておくのもよいでしょう。すでに消化管ウイルスに対するトウモロコシワクチンやコロナウイルスに対するジャガイモワクチンが報告されています。

5 おわりに

このように私たちの健康を守り、しかも付加価値の高い新しい農業が生まれようとしています。特にジャガイモは、抗体やワクチンをつくる物資生産系として、最も有望な作物の一つです。しかし残念ながら、欧米諸国に比べて、日本の研究は大変遅れています。色々な原因があると思われますが、わが国では「遺伝子組換え食品」に対する風当たりが強く、そのため日本の研究者たちが、新しい組換え植物の開発に積極的に取り組む意欲を失っていることが最大の原因だと思います。

このような状態のままでは、21世紀の日本の農業は、欧米諸国との間に大きな水をあけられてしまうのではないかと心配です。そのような思いから、私は最近、岩波ジュニア新書の一つとして「新植物をつくりだす」という本を書きました。もし、もう少し遺伝子組換え植物のことを勉強してみたいと思われる方がいたら、一度読んでいただけたらと思います。