

Gene silencing predicted to improve drug manufacturing

遺伝子の発現抑制で創薬が進む

Elie Dolgin doi:10.1038/news.2009.1097/19 November 2009

RNA 干渉法を使って薬剤の生産量の向上を試みる。

進展著しい RNA 干渉 (RNAi) 研究は、薬品治療の次の最先端分野になるといわれており、現在、これを使って薬剤製造過程の効率を上げる取り組みが行われている。

米国マサチューセッツ州ケンブリッジに本社を置くバイオテクノロジー企業、アルニラム・ファーマシューティカルズ社では、既に自社の創薬研究に RNA 干渉法を取り入れている。RNA 干渉法は、低分子 RNA を用いて特定の遺伝子の活性を低減させる技術である。

アルニラム社は現在、この技術を使って、タンパク質をベースにした医薬品や、モノクローナル抗体、ワクチンなどの生物学的薬剤 (生物製剤) の生産量を増やす計画である。同社は 2009 年 11 月 12 日、アルニラム・バイオセラピューティクス社というベンチャーの立ち上げを発表した。その目的は、RNA 干渉法を開発すること、そして、この技術を用いて創薬用の細胞培養法を向上させたいと考えているバイオ製薬会社と提携することである。

アルニラム社の最高責任者である John Maraganore によれば、同社は CHO 細胞 (チャイニーズハムスターの卵巣細胞の培養細胞系列) のゲノム塩基配列を既に解読したという。CHO 細胞は、1000

億ドル (約 9 兆円; 1 ドル = 90 円) と いわれる生物製剤市場で、最も広く利用されている細胞系列である。アルニラム社はこのゲノム情報を用いて、CHO 細胞の寿命を延ばすことができる低分子干渉 RNA を設計した。寿命を延ばせるということは、この細胞を使って製造する薬剤の生産量拡大が見込めるということである。

実際、干渉 RNA 分子を用いて、細胞死を引き起こす経路に関与する 2 つの遺伝子を発現抑制 (サイレンシング) したところ、CHO 細胞の寿命はおよそ 40% 延びた。また、乳酸代謝にかかわる遺伝子の 1 つを標的にしたところ、寿命は 60% 延びた。「我々の結果は、RNA 干渉技術を利用して CHO 細胞を長生きさせれば、より多くの『仕事』ができるようになることを示しています」と Maraganore はいう。

ただし、このやり方に前例がないわけではない。シンガポールにあるバイオプロセス技術研究所の技術者である Zhiwei Song など数人が既に、実験室で RNA 干渉によって CHO 細胞で分泌されるタンパク質量を 2 倍以上に増やせることを示している。今後の課題は、この技術をバイオリアクターでの大規模培養に応用して、何万リットル分もの CHO 細胞を保持できるようにすることだ、と Song は話す。

「オリジナル細胞バンクを変化させずに生物製剤の発現量を増大させる方法は、業界にとって間違いなく大きな関心事でしょう」と、アルニラム社の受託バイオ製薬会社エデン・バイオデザイン (英国リバプール) の最高執行責任者、Derek Ellison は話す。ただし、アルニラム社はまず、RNA 干渉法でいかなる不純物も作られないことや薬剤の品質が変化しないことを証明する必要がある、と彼はいう。また、生産物の量が増えるので、それに

対応して下流の製造工程を組み立て直すことも必要になるだろう。

国立精華大学 (台湾) で細胞培養の生物工学研究に携わる Suh-Chin Wu は、最近、CHO 細胞での RNA 干渉法の使用について総説²を書いた。その中で彼は、品質や安全性の問題はさほど多くないと予想している。RNA 干渉を利用した医薬品は現在、複数の臨床試験で後期の段階に入っており、患者に深刻な副作用は全く引き起こされていない。そのため、細胞培養系に低分子 RNA を加えても健康上のリスクはまずないだろうし、規制上のハードルも加える必要がないと彼は述べている。

しかし、たとえ薬品製造過程がうまく進んだとしても、この技術は採算が取れないのではないかと、ダートマス大学 (米国ニューハンプシャー州ハノーバー) の生物工学者 Tillman Gerngross は警告している。製造工程のコストは、薬剤生産の全コストのごく一部にすぎず、「生産効率を上げて製造工程を安くしても、全体の投資には見合わないし、値段が大きく下がるわけでもないので販売量が伸びるというものでもありません」といい、むしろ RNA 干渉法は、生物製剤の品質や効能を向上させるために使うべきだ、と主張している。

アルニラム社は今まさにそれを始めたところである。Maraganore によれば、同社は、培養細胞の生存能力だけでなく、組み換えタンパク質の分泌効率を上げたり、生物製剤のさまざまな特性を変えて活性を高めたりする研究も進めているという。「RNA 干渉法は、さまざまな方面に利用できる汎用プラットフォーム技術なのです」。(船田晶子 訳)

1. Lim, S. F. et al. *Metab. Eng.* **8**, 509-522 (2006).
2. Wu, S.-C. *Biotechnol. Adv.* **27**, 417-422 (2009).

CHO 細胞。生物製剤の市場における主力製品である。

