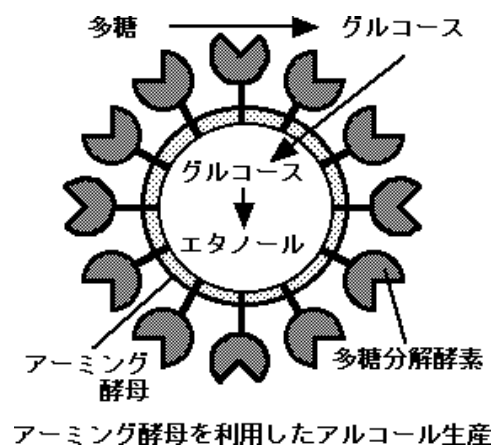


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-18. 微生物化学
小項目	1-18-1. 細胞表層工学

概要（200字以内）

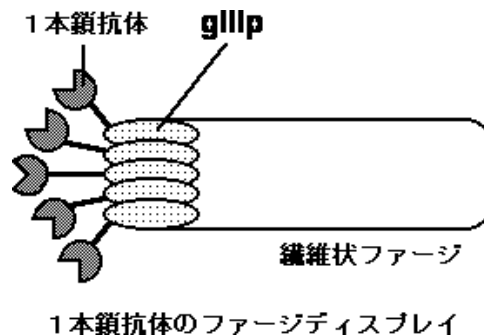
ファージ、細菌、酵母といった微生物の細胞表面に種々の機能性タンパク質やペプチドをディスプレイし、細胞に新たな機能を付与する技術体系が細胞表層工学である。ファージディスプレイを利用した抗原特異的抗体の取得、細菌の細胞表層ディスプレイを利用した経口ワクチンの開発、さらには細胞表層に多糖分解酵素をディスプレイしたアーミング酵母による多糖からの効率的アルコール生産など、多くの成果を生み出すに至っている。



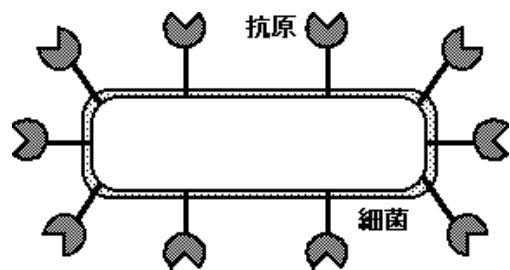
現状と最前線

ファージ、細菌、酵母といった微生物の細胞表面に種々の機能性タンパク質やペプチドをディスプレイ（提示）する手法が注目を集めている。目的タンパク質を宿主微生物の細胞表層に局在するタンパク質との融合タンパク質として発現させることで、当該タンパク質を細胞表層にディスプレイすることが可能となる。

ファージディスプレイには大腸菌に感染する M13 や Fd などの繊維状ファージが用いられ、コートタンパク質 g11p などとの融合発現により外来タンパク質のディスプレイが可能となる。たとえば、リンパ球や脾臓細胞より mRNA を抽出し、RT-PCR 等の手法を用いることで 1 本鎖抗体遺伝子ライブラリーを作製した後、ファージディスプレイを行う。抗原固定化カラムを用いることで、膨大な数の 1 本鎖抗体をディスプレイしたファージライブラリーの中から、目的抗原特異的抗体を容易に選抜することができる（右図）。この方法によればヒト型抗体をも容易に取得できることから、ヒト型抗体の実用化が加速されよう。さらに、1 本鎖抗体遺伝子にランダム突然変異を導入した後、抗原に対する親和性が向上した変異体を選抜するというアプローチも可能であり、コンビナトリアル・バイオエンジニアリングの代表的手法と言える。

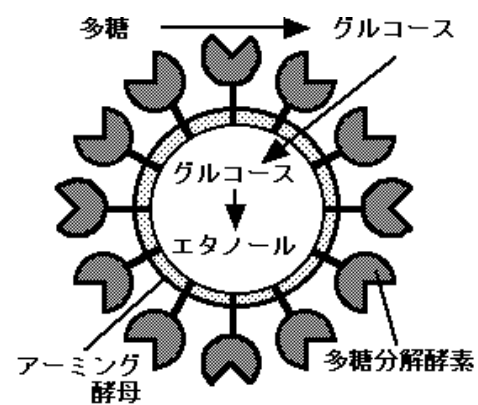


ファージディスプレイ法は高分子量のタンパク質に適応するのは困難であり、主としてペプチドライブラリーからの目的配列のスクリーニングなどに威力を発揮してきた経緯がある。一方、細菌の細胞表面ディスプレイは比較的高分子量のタンパク質にも適用可能である。また、グラム陽性細菌を用いることで、グラム陰性細菌に比して、より高分子量のタンパク質のディスプレイが可能となる。たとえば、グラム陽性細菌の乳酸菌の細胞表面にウイルス抗原をディスプレイすることで、経口ワクチンへの応用が期待できる（右図）。乳酸菌は、乳製品・漬物などとして長い食経験をもち安全性が高い微生物であり、プロバイオティクスとしても注目されている。このような乳酸菌を食べることで、ウイルス疾患の予防と治療が可能になると期待される。



細菌の細胞表面ディスプレイを利用した経口ワクチン

細胞表面ディスプレイは真核生物の酵母にも応用可能である。酵母はでんぷんを利用できないため、従来はアミラーゼによってでんぷんをグルコースに分解した後、酵母によるアルコール発酵を行ってきた経緯がある。近年、細胞表面に多糖分解酵素をディスプレイしたアーミング酵母が注目されている。すなわち、糸状菌由来グルコアミラーゼを酵母の細胞表面に局在する $\alpha$ -アグチニンとの融合タンパク質として発現させることで、でんぷんからの直接アルコール発酵を達成している（右図）。グルコアミラーゼの代わりにセルラーゼをディスプレイすることで、セルロースからの直接アルコール発酵も達成されており、バイオマスの有効利用の観点からも興味深い。



アーミング酵母を利用したアルコール生産

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
  - 細胞表面ディスプレイ効率の向上、複数のタンパク質を同時にディスプレイする技術の確立、より高分子量のタンパク質への適用、より幅広い微生物への適用
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
  - 細胞表面ディスプレイ技術の非分泌性タンパク質への適用、細胞表面ディスプレイ効率の制御技術の確立、複数のタンパク質の分子比率を制御してディスプレイする技術の開発、動植物培養細胞への適用、細胞表面工学技術の工業化

キーワード

ファージディスプレイ、細胞表面ディスプレイ、アーミング酵母、融合タンパク質、コンビナトリアル・バイオエンジニアリング