

話題の
PROJECT
プロジェクト
**ヘリックス
研究所**



ヒトの生命現象に迫る ゲノム・ベンチャーが設立

21世紀の基盤技術開発を目指して

21世紀は生命科学の時代と考えられている。

ここ数年、遺伝子工学は新たなブレークスルーの段階を迎えている。

欧米を中心にヒト・ゲノム・プロジェクトが推進され、

ヒトの全DNA配列の解明も時間の問題となってきた。

アメリカに比べ遅れをとっている日本の遺伝子研究も、

新たな段階を迎えようとしている。

1996年に設立されたゲノム・ベンチャー企業の目的などにスポットをあててみた。



21世紀は生命科学の時代

20世紀が「物理学の時代」とするなら、生物学、生命科学は21世紀をリードする基本科学になると予想されている。そのことは、今後人類が直面する大きな課題、①人口爆発と食料問題、②がんの克服、③老化と慢性疾患、④環境調和型社会など、いずれをとっても生物学、生命科学の発展なしには解決し得ない問題ばかりだからである。同時に、「生命とは何か?」「進化のメカニズム」といった根元的な問題へのアプローチという側面も持っている。

1980年代初頭、日本ではバイオテクノロジーが一大ブームとなった。製薬会社、化学会社にとどまらず、あらゆる企業がバイオ分野への参入をはかり、人材確保に走った時期である。

この動きを決定づけたのが、成長ホルモンやインシュリン、インターフェロンといった、従来ごく少量しか精製することのできなかった物質を、大量に生産できるようになったことである。

これを支えたのが、制限酵素の発見^{*1}(1970年)、RNA^{*2}-DNA^{*3}逆転写酵素^{*4}の発見(1970年)、遺伝子組み換え技術(1973年)や、遺伝子を大量に増殖するクローニング技術^{*5}の確立といった、遺伝子工学の台頭だった。しかし、バイオテクノロジーの産業利用には、まだまだ膨大な時間とコストがかかることが次第に明らかになるにつれ、産業界のバイオテクノロジーブームは終息していった。

一方アメリカでは、生命科学、医学・医療分野の基礎研究が盛んで、NIH (National Institute of Health : 国立保健研究所) が一元的に管理していること、遺伝病治療^{*6}に対する社会的要請が強いこと、バイオテクノロジーの先端分野をベンチャー企業化することが活発に行われることなどから、その後も研究開発が積極的に行われてきた。

1990年、生命科学分野の国家プロジェクトといえる「ヒト・ゲノム・プロジェクト (Human Genome Project)」が、NIH

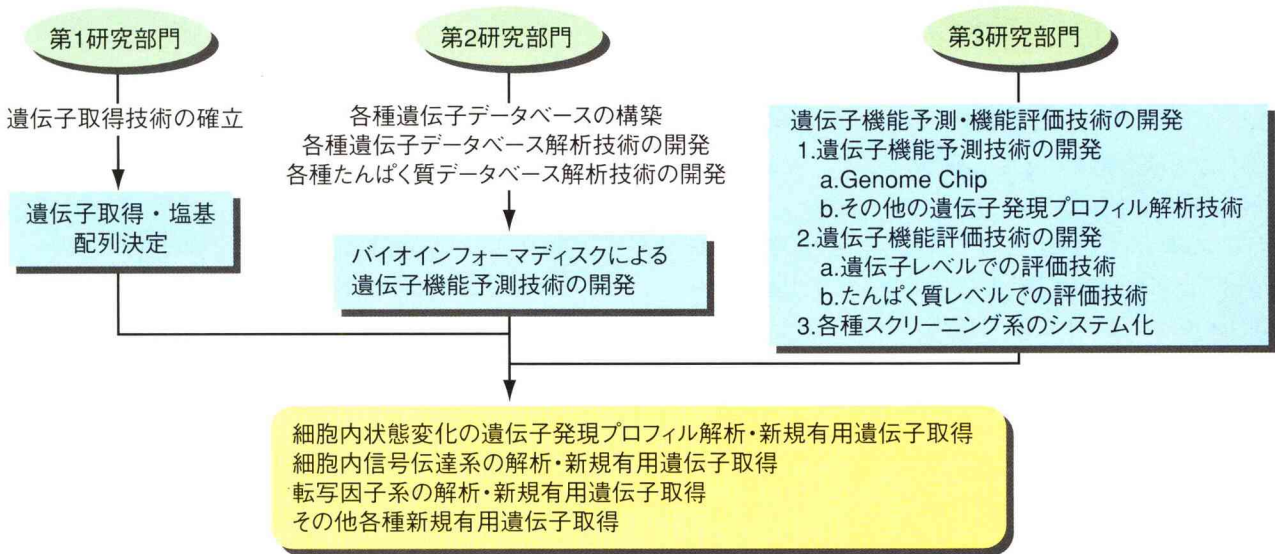


図1 ヘリックス研究所の研究領域

とDOE (Department Of Energy : エネルギー省)の共同研究計画として開始された。この計画は、人間の30億対に及ぶ全DNAの塩基配列を決定しようというもの。毎年2億ドル、15年間で合計30億ドルを投入するビッグプロジェクトだ。

これ以前にも、ヒトのゲノム^{*}分析は各国で行われていたが、ある特定の部分に限られたもので、しかも得られたDNA情報をデータベース化する方法について、統一した基準が設けられていなかった。もしヒトの全DNAについて、遺伝子データベースが完成すれば、医学・医療分野に画期的な発展をもたらす可能性がある。

ここで問題になったのが、「基礎研究ただ乗り論」である。日本の経済発展に伴って、経済力に見合った応分の負担を求める動きと、アメリカの「内向き」政策の顕在化は、従来の応用分野に特化した日本の技術開発のあり方に大きな警鐘を鳴らし始めている。遺伝子分野の研究では、わが国はアメリカに比べ5年は遅れているといわれる。最近の研究開発の進捗状況からすると、すでに取り返しのつかないところまで、その差が開いているのではないかという意見もある。

ようやく日本でもゲノムベンチャーが誕生

こうした状況をふまえて、わが国でも遺伝子分野の研究開発を積極的に推進しようとする動きが目立ってきた。特に、ベンチャー企業の設立に、その傾向が顕著に現れている。1996年3月末、2つのヒト・ゲノム解析や応用研究を目的とした官民出資会社が設立された。通産省、郵政省共管の基盤技術研究促進センターと民間企業10社が設立したヘリックス研究所(社長・野口照久山之内製薬副社長)と、厚生省所管の医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と民間企業8社が設立したジェノックス創薬研究所(社長・内藤靖夫エーザイ社長)である。

ヘリックス研究所が遺伝子の機能解析や有用遺伝子の取得を目的とするのに対して、ジェノックス創薬研究所は、遺伝子レベルからヒトの病気の起こるメカニズムなどを研究するというように、互いに研究分野のすみ分けを行っている。では、具体的に、どのような研究開発を行うのか、ヘリックス研究所について見ていくことにしよう。

ヘリックス研究所の出資比率は、基盤技術研究促進センターが70%、協和発酵工業、住友化学工業、大正製薬、中外製薬、日本合同ファイナンス、日立製作所、藤沢薬品工業、三菱化学、山之内製薬、吉富製薬の10社が30%となっている。研究期間は1996年3月～2002年3月までの約6年間、その間約66億円が出資され、すべての出資金は研究開発に投入される。

研究成果は、最終的には特許という形を取るようになる。ただし、出資企業などが優先的に利用するのではなく、基盤

技術として公開される予定だ。

同研究所は、千葉県木更津市に千葉県が開発を進めている「かずさアカデミアパーク」内の(財)かずさDNA研究所に研究施設を開設している。1996年10月18日に開所式が行われ、現在26人の研究員を擁している。ゆくゆくは40人体制を目指す。

ヘリックス研究所の研究分野は、主に次の3つからなっている(図1)。第1研究部門は、大学や国公立研究機関と協力して遺伝子取得技術の確立や塩基配列を決定することで、有用遺伝子の取得を目指す。第2研究部門は、パブリックな遺伝子データベースを利用しながら、独自のデータベースの構築、遺伝子データベース解析技術の開発など、主にコンピュータを利用した遺伝子機能予測技術を開発する。第3研究部門は、第1・第2研究部門の成果などをふまえながら、実証的な遺伝子機能の予測・評価技術を開発することになっている。

注意すべきなのは、ヘリックス研究所の研究範囲には、アメリカのヒト・ゲノム・プロジェクトに代表される、遺伝子の塩基配列データベースへの参加はふくまれていないこと。あくまで、どの遺伝子がどのような遺伝情報の発現^{*}に関与しているのか、遺伝子機能の解析・評価に向けられる。つまり、応用技術に特化することを意味している。

ただし、これは半導体などの分野で見られる「基礎研究ただ乗り」とは、若干趣を異にしている。現在の遺伝子研究は、DNAの塩基配列の決定といった構造解析が主流だが、30億対の塩基配列、遺伝子でいえば約10万個の構造がすべてわかったとしても、それだけではなんの利用価値もない。どの遺伝子がどのような機能を持っているのかを解明して、初めて医療分野などへの応用が可能となる。事実、最近遺伝子研究は、そのウエートを構造解析から機能解析に徐々に移しつつある。日本における分子生物学の草分け、渡邊格・慶應義塾大学名誉教授も、ルーチン作業的な構造解析から、もっと創造的な研究へシフトする必要性を強調している。

遺伝子の機能解析を中心に研究開発を進める

では、ヘリックス研究所が目指す、遺伝子の機能予測・評価技術とは、具体的にどのようなものなのだろうか。

同研究所では、研究を図2のようなサイクルで進める予定だ。実は、近年遺伝子情報の解析が急速に進んだ背景として、コンピュータ技術の進歩がある。スーパーコンピュータを利用して、膨大なDNAの塩基配列から人間にも理解できる遺伝子機能のシンボルに書き直してくれるソフトウェアが開発されている。

集められた遺伝子情報を基に、コンピュータで解析することで、ある遺伝子がどのような機能を有するか、おおその機能を予測することが可能になった。ソフトウェアを進歩させることで、より正確な機能予測が可能になるわけだ。

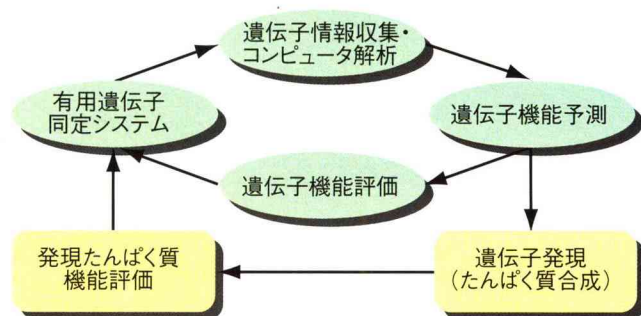


図2 研究サイクル

こうした機能予測に基づいて、実際にある遺伝子がどのような機能を有しているか、実験的に解析する段階に進む。たとえば遺伝病の研究から、ある特定の遺伝子の機能が解明されているケースがある。また、正常なヒトの遺伝子と病気を発症したヒトの遺伝子を比較することで、どのような状態になれば、どのような遺伝情報の発現が起こるのかわかる。

同様に、体を構成する細胞は、すべて同じ遺伝子を持っているが、どの組織を構成するかで使われる遺伝情報が違っている（脳と肝臓の細胞では、基は同じ細胞から分化したにもかかわらず、持っている機能はまったく違っている）。こうした、体の設計図としての遺伝情報をどのように使用しているのか（発現プロファイル）という側面から研究を進めるのが、遺伝子の機能解析と呼ばれる研究分野だ。

こうした機能解析を行う研究手法として、Gene Signature、Differential Display、Subtraction、Gene Chipなどがある。同研究所では、特定の細胞でどの遺伝子の発現頻度が高いかを明らかにするDifferential Displayの手法を中心に、解析技術の開発・改良に取り組んでいく方針だ。

また、たとえば約1cm角のガラス片に1000～1万個のDNA断片を固定して、未知のDNAをハイブリッド形成法(Hybridization)を用いて同定する技法の開発も目指す。DNAProbe Array法と呼ばれるこの技術は、遺伝子診断の新しい手法としても期待されている。アメリカではGene Chipという名前で開発が進んでいるが、同研究所では「Genome Chip」と名づけて、遺伝子発現プロファイル解析を自動化するシステムの開発にも取り組む予定だ。

このような遺伝子の機能解析を通じて、有用遺伝子の取得や同定システムの開発に結びつけていく。有用遺伝子とは、たとえば作物の耐病性など、人間にとって利用可能な形質を発現する遺伝子のことだが、同研究所が目指すのは、あくまでヒトの有用遺伝子だ。特に近年、生命現象のなかでも中枢神経系の機能に注目が集まっている。つまり「脳の働き」を明らかにしようという試みだ。アルツハイマー型痴呆の研究者のなかにも、遺伝子レベルの研究を進める研究者が増えてきている。ただ、この分野の機能解析は評価が非常にむずかしく、中枢

神経系への応用研究はまだかなりの時間を要するだろう。

アメリカでは、線虫という線形動物を使って、遺伝子の機能評価を行うベンチャービジネスも登場しているという。あるヒト遺伝子がどのような生理機能を司っているのかを自動的に予測・評価する技術が開発されれば、この分野の研究開発を一挙に進歩させることは間違いない。また有用遺伝子を発見すれば、その特許収入も膨大なものになる可能性がある。

もちろん、遺伝子に関する知的財産権に関しては、まだ国際的な統一基準が固まっているわけではない。過去にはNIHがDNA塩基の構造配列のみを特許申請して、国際的な問題となった経緯もある（その後NIHはこの特許申請を取り下げている）。しかしながら、この分野の研究開発の遅れは、10年後には必ず大きな経済力の差となって現れるに違いない。遺伝子の機能解析技術は、開発競争の緒についたばかりの分野だ。6年間という、けっして長くはない研究期間のなかで、どこまで技術開発の芽を伸ばすことができるかに、注目が集まっている。

[取材協力・写真提供：ヘリックス研究所]

- *1 制限酵素：DNAの特定の塩基配列を識別して、その場所や近辺の一定部位で切断する働きをもった酵素の総称。
- *2 RNA(Ribonucleic Acid)：リボ核酸。細胞内にふくまれる生命維持に欠かせない高分子物質で、塩基・糖・リン酸が結合した核酸のうち、糖の部分がリボースであるもの。
- *3 DNA(Deoxyribonucleic Acid)：デオキシリボ核酸。核酸のうち糖の部分がデオキシリボースのもの。遺伝情報を格納する本体物質。1953年、ワトソンとクリックの2人により分子構造が解明され、2本の鎖が塩基で結びついた二重らせん構造となっていることが発見された。DNAを構成する塩基は、アデニン(Adenine)、グアニン(Guanine)、シトシン(Cytosine)、チミン(Thymine)の4種類しかない。
- *4 逆転写酵素：通常、伝令RNA(mRNA)は、DNAのもつ遺伝情報を写し取り(転写)、たんぱく質を合成するリボソームに情報を伝達する働きを持つ。その反対に、RNAを鋳型としてDNAを合成することを逆転写と呼ぶ。この働きに不可欠な酵素。この酵素の発見が、遺伝子工学を進展させる基礎となった。
- *5 クローニング(Cloning)：単一の遺伝子型をもつ細胞、ウイルスあるいは個体を、多様な遺伝子型の集団から純化する作業。不特定多数のDNA断片を、酵素を用いてプラスミドやファージなどのベクター(運搬体)に連結し、大腸菌などに導入する。この大腸菌を培養し、特定のDNA断片を増殖、単離する技術が確立されたことで、遺伝子工学の産業利用が可能となった。
- *6 遺伝病治療：鎌状赤血球症、嚢胞性繊維症、ハンチントン舞蹈病、血友病などがある。1983年、ベネズエラのハンチントン舞蹈病家系の追跡調査により、病原遺伝子が特定され話題となった。その後、多くの遺伝子病因遺伝子が解明されている。
- *7 ゲノム(Genome)：ゲノムとは遺伝子(Gene)と染色体(Chromosome)の合成語。1個の生物をつくるのに必要な最小限の遺伝子セットを意味する。
- *8 遺伝情報の発現：ヒトDNAは約30億塩基対、遺伝子にすると約10万存在するが、すべてのDNAが使用されているわけではない。遺伝子のなかには細胞の形成や生命維持に必要な情報をもつ部分(Exon：構造配列)と、情報のない部分(Intron：介在配列)がある。このExonのDNA解析をすれば、生命現象をおおよそ解明することができる。なぜ遺伝情報をもたないDNAが存在するのかについては、進化の過程で不要になった部分ではないかと考えられている。