

# カイコゲノムプロジェクトの進展と 昆虫産業創出の動向



三重大学工学部

小林 淳

## 1. はじめに

最近、昆虫機能やカイコゲノム解読に関する新聞記事、雑誌の特集、書籍の出版が相次いでおり、バイオ関連のマスコミはちょっとした昆虫ブームである。しかも、このブームは今のところ日本だけの現象である。なぜ、今、日本で、突然昆虫なのか？実は、農林水産省（農水省）が中心になって推進しているカイコのゲノムプロジェクトが密接に関わっている。

現在の生物学の潮流は基礎・応用を問わずゲノムに流れ込んでおり、さらにポストゲノムをめざして突き進んでいる。一方、バイオ関連産業にとっては、それらのゲノム情報をいち早く入手して利用することが新薬などの製品開発でプライオリティを得るための有効な手段になる。実際、ヒトやイネなどの産業的に付加価値の大きなゲノム解読では、ベンチャー企業や一国の研究グループが国際的な共同作業とは独立にしかも共同作業を出し抜く形で解読宣言を行った。

このようなゲノムをめぐる国際協調と競争が入り乱れる状況において、なぜ農水省がカイコのゲノム解読に着手したのか？そして、いったいどのような昆虫産業を創出しようと目論んでいるのか？本稿では、それらの疑問の答えとなる農水省の提案を概観し、最後に、私自身が取り組んできた昆虫テクノロジーを紹介する。

## 2. カイコゲノムプロジェクト

昆虫のゲノムについては、2000年に約1.8億塩基対のショウジョウバエゲノムが、また、2002年には約2.8億塩基対のハマダラカゲノムの解読が完了した。ショウジョウバエはモデル生物として遺伝学上の有用性、また、ハマダラカはマラリア媒介という医学上の重要性からゲノム解読プロジェクトの必要性は明確であった。残念なことに、いずれの昆虫も双翅目（ハエとカの仲間）に属するため、100万種とも180万種とも言われる多種多様な昆虫のゲノム全体からみると極めて偏った部分だけが解読されたにすぎない。すなわち、農業上重要な多くの害虫が属する鱗翅目（チョウやガの仲間）や鞘翅目（コガネムシの仲間）のゲノムを理解するためのモデル足り得ないのである。読者は、「異なる昆虫同士の遺伝子にはヒトとマウス程度の類似性があるのでは？」と思われるかもしれない。しかしながら、進化における分岐時期を比較すると、ハエとチョウの分岐は古生代にまでさかのぼるのに対し、ヒトとマウスの祖先が分岐したのは新生代初頭であり、古生代までさかのぼると魚類の祖先に行き当たってしまう。一般に、遺伝子の変化は時間とともに増大する。したがって、ショウジョウバエのゲノム情報からカイコのゲノムを理解しようとすることは、メダカのゲノム情報からヒトのゲノムを

理解しようとするぐらい無謀なことなのである。

さて、最初にカイコゲノムプロジェクトの必要性を主張し、その研究体制作りと実行に着手したのは、農水省ではなくカリフォルニア大学デービス校教授と理化学研究所主任研究員を兼務していた前田進博士（故人）（図1）であった。前田博士は、2週間ごとに日本と合衆国を交互に往来するというハードスケジュールにより志半ばにして突然死されてしまったが、その後東京大学農学部や蚕糸・昆虫農業技術研究所（現在、独立行政法人農業生物資源研究所）などの研究者らが研究を引き継ぎ、2002年度には5.5億円の農水省補正予算を得てホールゲノムショットガンによるカイコのゲノム断片の配列決定を実施した。この予算的措置により、カイコゲノムプロジェクトは農水省主導の国家的研究としての色彩を強めた。そして、現在、決定されたゲノム断片の配列は、国立遺伝学研究所の協力を得て、コンピュータによるつなぎ合わせ（アセンブリ）が試みられており、同時に、東京大学や国立感染症研究所などの研究者との共同で、アセンブリの妨げとなる繰り返し配列のデータベース構築も進められている。



図1 カリフォルニア大学デービス校の研究室で実験中の前田進博士（1989. 10. 19）

余談だが、前日サンフランシスコ大地震直後のサンフランシスコ空港に到着した私を、博士の奥様が車で迎えに来てくれた。

このような日本の研究者の共同作業と主に農水省からの資金援助により、カイコゲノムプロジェクトはいよいよ全ゲノム解読への軌道に乗ったように見えるが、事態はそれほど楽観的ではない。特に資金面では、ヒトやイネのゲノム解読に投入された額に比べてかなり少ないうえ、解読が完了するまでの継続的な援助は保証されていないのである。そこで農水省は、ゲノム研究予算確保とポストゲノムにおける研究開発振興を実現するために、カイコのゲノム解読が学術的意義にとどまらず、日本の国益にもなることを主張して、2002年度に昆虫産業創出プロジェクトを立ち上げた。

### 3. 昆虫産業

農水省の昆虫産業創出プロジェクトは、①農業用・衛生害虫用「ゲノム創薬」、②昆虫工場および③昆虫のみが獲得した素材加工の三つのビジネスで構成されている。まずゲノム創薬では、すでに医薬における創薬では、解読されたヒトゲノム情報を利用して世界中の医薬メーカーが開発競争に突入していることは周知のとおりであるが、カイコゲノム解読は殺虫剤開発に同様のビジネスチャンス

もたらずのである。カイコのゲノム情報は、特に農作物の主要害虫を多く含む鱗翅目昆虫に特異的に効く薬剤開発に役立つと期待される。しかも、これまでの殺虫剤とは作用点が全く異なる新薬や、環境への悪影響がない薬剤を合理的に設計できる可能性も秘めている。

次に昆虫工場では、遺伝子組換え昆虫の体内で有用タンパク質を大量に合成する産業の創出が考えられている。すでに、人類は有史以前よりカイコの生産する絹タンパク質を利用し、また良質の絹タンパク質を大量に生産するカイコの品種を育種してきた。このような優れたタンパク質生産能力を有するカイコの性質を遺伝子操作によりうまく利用できれば、高純度の有用タンパク質を糸とともに紡ぎだすトランスジェニックカイコを作り出すことが可能であろうと期待されている。インターフェロンやコラーゲンを生産するカイコが相次いで試作されており、夢のように見えたビジネスがにわかに現実味を帯びてきている。このようなトランスジェニックカイコの飼育は、従来の養蚕技術で農家でも対応できるため、繭生産以上の高収入を農家にもたらすことができるかもしれない。

最後に素材加工については、絹タンパク質の新しい用途開発が主眼となっている。単なる繊維素材としての加工にとどまらず、絹タンパク質の優れた生体親和力に着目して、創傷被覆材やコンタクトレンズなどの医療用バイオマテリアルおよび肌に優しい化粧品が次々と開発されている。このビジネスはカイコゲノム情報を必ずしも必要としないが、今後、カイコ以外の昆虫が作り出すマテリアルを使った産業創出によりプロジェクトを拡大してゆく上で重要な分野となるであろう。とにかく昆虫は、21世紀最大の未利用バイオマテリアルの宝庫なのである。

以上の農水省による昆虫産業創出の試みが、カイコゲノムプロジェクトの進展とともにどれだけ成功を収めるかは、まだ始まったばかりで誰にも簡単に予測はできないだろう。し

かしながら、カイコゲノム解読を日本が世界に先駆けて達成するか否かによって結果が大きく変化することは間違いなからう。すでに、隣の中国でもカイコゲノム解読を目指したプロジェクトが立ち上がっており、これまでの豊富な研究蓄積に支えられた日本の優位性がいつまで続くか怪しくなりはじめている。最初に述べたように、ビジネスにおいて、ゲノム情報から得られる最大の利益を享受するためには、誰よりも早く情報を手に入れたほうが有利なのである。昆虫産業の創出と成功のために、何としてもゲノム解読で一等賞をとろうというのが農水省の立場であろう。ただし、中国と共同での解読を望んでいる日本の研究者が少なからずいることも事実である。

#### 4. 私の昆虫バイテク

カイコゲノムプロジェクトと新昆虫産業創出について、前項まで概観してきたが、最後に私の取り組んでいる昆虫バイテクについて手短かに紹介しようと思う。分野としては昆虫工場の一つに分類されることになるが、昆虫そのものではなく昆虫の培養細胞を遺伝子工学的に改変して有用タンパク質生産に利用するというものである。

先に紹介した前田博士は、鳥取大学農学部の助手であった1985年に、カイコの病原ウイルス（バキュロウイルス）を遺伝子操作してヒトの $\alpha$ -インターフェロン遺伝子を挿入し、カイコ培養細胞やカイコ幼虫に感染させて活性のあるインターフェロンの大量生産に成功している。まさに、昆虫工場の先駆けとなる業績である。私は、約15年間、このバキュロウイルス遺伝子発現システムの改良と新規開発を手がけてきたが、その過程でカイコよりも大きな中国原産のサクサンという野蚕を利用した生産システムの構築に着手した。サクサンに注目した理由は、単にカイコよりも大きな体だから生産量も多くなるだろうと考えたからではなく、さなぎで休眠して越冬するという性質が生産に有利であると考えたから

である。休眠は、冬の厳寒期や熱帯の乾季などの生育に不適当な環境下で昆虫が生き抜くために、それらの環境が終結するまで生育や活動をいったん休止させる能力であり、ほとんどの昆虫に共通して見られる生理的現象である。進化の過程で休眠機構を獲得したがゆえに、昆虫は地球上のさまざまな場所に生息域を広げることが可能となり、動物としては最大の種数を誇る生物集団を形成するに至ったといっても過言ではなからう。

さて、サクサンのさなぎ休眠がタンパク質生産に有利な理由であるが、前田博士が開発したカイコ幼虫を使用する昆虫工場では、エサを食べて発育中の幼虫に組換えウイルスを接種してタンパク質生産を行うため、ウイルス接種やタンパク質の回収作業が幼虫の飼育と同時進行で繁雑になり、繭生産と同程度の大規模タンパク質生産の実現は困難である。それに対し、繭の中で発育を停止している休

眠さなぎでは、ウイルス接種やタンパク質の回収を機械化により全自動で大量に処理できるうえ、購入したさなぎを使用すれば昆虫飼育設備が不要になる。サクサンの休眠さなぎは1年以上冷蔵庫で貯蔵しても生きているので、適当な時期に冷蔵庫から取り出したさなぎに組換えウイルスを接種して放置しておくだけで有用タンパク質が大量に生産できるのである。残念ながらカイコは卵で休眠するので、さなぎを長期保存してタンパク質生産を行うことはできない。実際に構築した休眠さなぎ生産系は、カイコ幼虫を上回る生産効率を示した。これほど便利な天然のバイオリアクターが他にあるだろうか？

とはいうものの、さなぎや幼虫を用いる生産では、回収したタンパク質に昆虫由来の夾雑物が混入し、多くの場合、効率よく高純度に精製できない。この欠点により、有用タンパク質生産の実用化が困難になっている。お

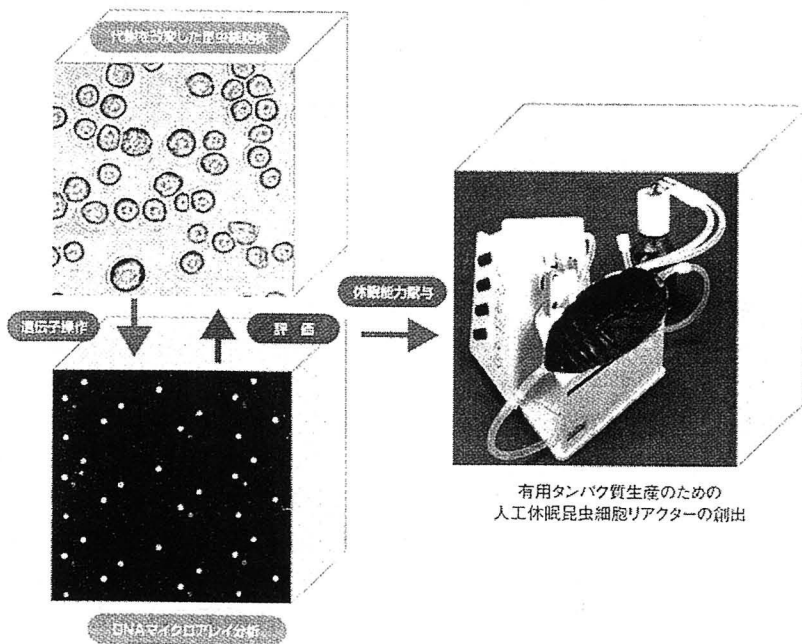


図2 休眠さなぎをモデルとしたタンパク質生産用昆虫工場開発

昆虫細胞の翻訳後修飾特性を代謝工学的に改変するとともに、昆虫細胞の休眠機構を利用した新規有用タンパク質生産システムを構築する。

そらく昆虫の生体を使用する限り、この問題を克服することはできないと思われる。むしろ、カイコゲノム情報を利用して、休眠機構、特に細胞レベルの休眠プログラムを制御している遺伝子群を特定し、培養細胞レベルでそれらの遺伝子を人為的に制御すれば、高密度培養したカイコ培養細胞を休眠状態にして貯蔵し、適当な時期に組換えウイルスを接種して有用タンパク質を生産するという休眠さなぎを模倣した生産が可能になると期待できる。しかも、培養系ならばタンパク質の精製を困難にするような余計な昆虫由来の成分が混入する心配もない。また、昆虫細胞は哺乳類と極めて類似した代謝経路を有しているので、比較的簡単な遺伝子操作による代謝改変を昆虫細胞に施すだけで、たとえば医薬および獣医薬用のワクチン糖タンパク質生産を実現することが可能になると考えられている。現在、カイコの6000遺伝子が乗ったDNAマイクロアレイを使用して、遺伝子改変を行ったカイコ培養細胞の代謝経路の評価技術を開発中であり、最終的に哺乳類型の代謝経路を有する代謝改変カイコ培養細胞に休眠能力を賦与することにより、天然の休眠さなぎを上回る有用タンパク質生産システムを作り上げようと努力しているところである(図2)。

## 5. おわりに

日本は世界でもまれに昆虫好きの多い国であるといわれている。親が子供のために虫取り網で昆虫採集している姿は、日本人にとっては当たり前の風景であるが、カナダから来

日したある教授は非常に珍しがっていた。また、日本ほど昆虫学者ファーブルの名が知られている国もないらしい。しかしながら、かつて養蚕大国であった日本で、養蚕農家、絹糸産業、カイコの研究者と研究教育機関は減少の一途をたどっている。このような状況を見るにつけ、今こそが日本においてカイコゲノム解読を達成し、昆虫新産業の創出により世界のイニシアチブをとれる最初で最後のチャンスであるように思われる。

## 参考文献

- 1) 前田進、昆虫ウイルスとバイオテクノロジー、サイエンスハウス(1993)。
- 2) カイコヤガ活用し「昆虫工場」、毎日新聞(2002.3.4)。
- 3) 農林水産省農林水産技術会議事務局先端産業技術研究課、昆虫ビジネスのご案内、(2002.11)。
- 4) 吉川寛、カイコゲノム解読の推進を、朝日新聞(2003.5.21)。
- 5) 昆虫インダストリー バイオマテリアルの隠れた宝庫、日経バイオビジネス、25、86-93(2003)。
- 6) 虫の驚異の機能 4億年かけて進化した超機能がスーパーテクノロジーのモデルに、ニュートン、23(7)、26-53(2003)。
- 7) 竹田敏、昆虫機能の秘密、工業調査会(2003)。
- 8) 東子・カウフマン、虫取り網をたずさえて、ミネルヴァ書房(2003)。