

Selected Article

一般論文

ホリバ・バイオテクノロジーの研究開発 ライフサイエンス関連分野における先端計測技術の動向

奥村 弘一

株式会社ホリバ・バイオテクノロジー(HBT)は、HORIBAの技術と大学発の研究成果に加え、NEDO等のナショナルプロジェクトへの参加による成果として、環境中の微量化学物質に対する高感度検出・計測技術開発に必要な測定装置開発の基盤技術を確立してきた。今後、この技術はライフサイエンス分野への展開が期待でき、特にタンパク質の機能を網羅的に解析するプロテオーム解析への適用を目指したバイオセンサ技術開発が期待できる。

はじめに

株式会社ホリバ・バイオテクノロジー(HBT)は、先端バイオテクノロジーを駆使した残留農薬やダイオキシンなどの計測技術の開発を目指して、2000年6月に設立された。本稿では、HBTの設立背景及び現在までの研究開発の経緯を紹介する。また、近年進展の著しいライフサイエンス関連分野における、先端計測技術の動向及び今後の研究開発の方向性などを紹介する。

研究開発の経緯

HBTは、HORIBAが開発した技術シーズの事業化を目指して2000年6月に設立された。神戸大学遺伝子実験センターの大川秀郎教授(当時、現福山大学教授)の研究成果とHORIBAの分析機器に関する技術力の融合による新規技術開発を目指した。大川教授の特定対象物質と選択的に反応する抗体を利用した超微量物質の検出に関する研究成果とHORIBAの有する半導体センサを使った計測機器の製品化技術、HBTは両者のシーズと基盤技術を最大限に活用し、会社設立以来、他に類をみない農業・環境分野へ適用可能な製品化を行っている。

HBTの技術力及びその社会性が高く評価され、HBTは設立当初からさまざまな省庁及び関連団体のナショナルプロジェクトに参画している。創立間もなく通商産業省(当時)が推進する研究開発プロジェクト“エコモニタリングプロジェクト”に参加し、“生物の持つ機能を利用した環境中化学物質の高感度検出・計測技術の開発”に着手した。この成果として、環境中の微量化学物質に対する高感度検出・計測技術開発に必要な新規バイオセンサ及び測定装置開発の基盤技術を確立した。更に、本年度はプロジェクトの最終年度にあたり、これまでに得られた研究成果を発展させ、免疫化学測定法を応用した環境負荷化学物質検出用キットの開発を行っている。2002年には、本社社屋をHORIBAから移転し、研究・生産棟を設置し本格的に事業を開始した。また、近畿経済産業局が推進する新規ナショナルプロジェクト“環境負荷化学物質の迅速・簡便・廉価な測定システムの開発”に参加し、食品中の残留農薬を分析するためのシステム開発を目的に各種設備機器の充実を図り、研究開発環境を整備した。2004年3月にプロジェクトを終了し、2004年9月に最終評価が実施され、事業化に向けた研究成果が非常に高く評価された。この成果は、本年9月に東京ビッグサイトで発表・展示した。

2003年には、独立行政法人NEDO技術開発機構より基盤技術研究促進事業（民間基盤技術研究支援制度）として、エコモニタリングプロジェクトの成果を基に「遺伝子発現評価の高感度即時検出型標準化に向けたセンサの開発」を受託した。このプロジェクトは、現在注目されているライフサイエンス分野において必要とされる遺伝子発現評価のための高感度検出・計測機器開発を目的としている。

2004年5月には新たに新研究棟（図1）を開設し、遺伝子・タンパク質関連の先端分析機器の研究開発に必要な分析機器を整備・充実させた。特に、NEDO基盤技術開発事業の開発を集中的に実施するために専用の研究室を設置した。この研究室には、定量PCR装置（図2a）や生体分子間相互作用解析装置（図2b）等のライフサイエンス研究に必要な基盤分析機器を設置した。

以上の成果の一部は、2004年9月に開催されたバイオ関係の展示会BioJapan2004で展示された。

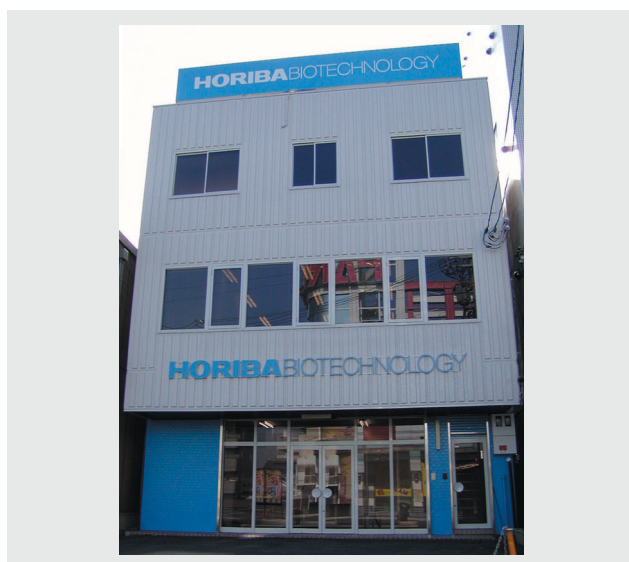


図1 新研究棟

a) 定量PCR装置



b) 生体分子間相互作用解析装置



図2 定量PCR装置と生体分子間相互作用解析装置

ライフサイエンス分野関連の研究動向と計測機器

1990年代後半より、ヒト、酵母、イネ等の種々の生物で全DNA情報が急速に解析され、2003年4月にはヒトの全DNAの解読を目指したヒトゲノムプロジェクトに終了宣言が出され、ヒトの全遺伝子の塩基配列情報が報告された。DNAは、細胞の核に存在するデオキシリボ核酸という物質であり、すべての生物はこのDNAの配列情報をもとに生体内の生命活動を営んでいる。この意味で、DNAは生命の設計図とも称されている。

しかし、生体内における生命活動の実際の担い手は、タンパク質であり、この機能を正確に理解することが生命を理解するために重要となっている。例えば、酵素はこのタンパク質の一種であり、生体内の種々の反応を触媒する。すべてのタンパク質は、DNA遺伝子情報を鋳型に、その翻訳産物として生成される。ヒトの全遺伝子配列から、タンパク質はヒトの場合約3万程度と推定されており、そのうち60%はすでにある程度の機能が推定されている。しかし、残り40%のタンパク質を含めて正確

な機能や生成された各々のタンパク質の相互作用はまだ未解明である。

ゲノム解析後、遺伝子の翻訳産物であるタンパク質の全機能を解明する研究がポストゲノム研究として世界的に注目され、日本でもタンパク3000をはじめとした国家プロジェクトにおいて精力的に研究が行われている。ポストゲノム研究において、1つの生物組織や細胞に発現しているタンパク質全体(プロテーム: proteomeと称されている)の動態と個々のタンパク質の相互作用を観察し、タンパク質の機能を網羅的に解析するプロテオーム解析が重要となっている。このようなタンパク質全体を対象とする研究は、プロテオミクス(proteomics)と称されるが、その研究戦略と必要とされる分析技術の概略を表1に示す。

表1 プロテオミクスの研究戦略

研究	分析法
発現解析	プロテオーム (質量分析、2次元電気泳動、HPLC) トランスクリプトーム(DNAチップ解析)
立体構造解析	NMR X線解析 電子顕微鏡
相互作用解析	酵母two-hybrid法 表面プラズモン法 プロテインチップ法
遺伝子変異生物	遺伝子欠損個体 ランダム遺伝子変異個体 SNP解析

実験医学増刊、探索から機能解析へ向かうプロテオミクス時代のタンパク質研究、編集:宮崎香、岡田雅人、羊土社刊より^[1]

表1に示すようにプロテオーム解析における基盤技術の一つは、タンパク質に対する質量分析法である。質量分析法のタンパク質解析に対する重要性は、田中耕一氏のノーベル化学賞受賞にも反映されている。質量分析計の性能向上及びそのアプリケーションの技術開発が現在も精力的に行われている。

質量分析計を使用した解析法としては、MALDI-TOF/MS(matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計)やESI-MS/MS(electrospray ionization-tandem mass spectrometry: エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析法)などから得られた分析結果とタンパク質・核酸配列データベースで検索して発現タンパク質を同定する解析方法が主流となっている。また、質量分析法と並んで重要なプロテオーム解析法が分離技術であり、これには2次元電気泳動法と高速液体クロマトグラフィ(HPLC)が使用されている。

2次元電気泳動法は、タンパク質を等電点と分子量の差に基づいてゲル1枚の上に2000~10000個のスポットに分離する。図3に大腸菌での電気泳動像を示す。



図3 大腸菌菌体調製試料の2次元電気泳動像

HPLC法では、タンパク質試料からペプチドを調製・分離後、質量分析及び解析を行う。HPLC装置は質量分析計とオンラインで連結することができるので、試料の分離からデータ解析までプロセスの自動化が可能である。発現タンパク質の大規模解析結果から、多くのタンパク質は生体内で単独ではなく、他のタンパク質と複合体を形成して存在していることが明らかになってきた。しかも、タンパク質複合体はお互いにより高次のネットワークを構成していることも示された。

これらの解析においてタンパク質の相互作用を解析する方法としては、酵母の発現系を使用した分子生物学的方法と並んで表面プラズモン法、QCM法やプロテインチップの使用等のバイオセンサを活用した方法が使用されている。特に、表面プラズモンセンサとLC-MS/MSの組み合わせのようなセンサと分離技術の併用による大規模解析が期待されている。

現在精力的に行われているポストゲノム解析から得られる成果は、画期的な創薬や治療法開発につながるものが期待されている。

HBTにおける先端分析機器の研究開発

現在、HBTは農業・環境分野における先端計測機器を目指し研究開発を行い、残留農薬分析システムの販売を端緒に、事業を展開している。HBTは、小分子量の物質を対象とした抗体開発及びこれに関連した遺伝子操作技術に高い技術力を有している。研究開発から得られた計測技術は、農業・環境分野との高い共通性のあるライフサ

イェンス分野への計測機器開発への展開も期待される。前項記載のようにプロテオーム解析におけるタンパク質の機能解明の鍵は、タンパク質相互作用の解析法にある。この相互作用解析において、バイオセンサの果たす役割は極めて重要である。HBTは、HORIBAの高い半導体技術を基に生体分子の相互作用を解析するためのバイオセンサ開発を行っている。HORIBA保有の半導体であるケミカルCCD(図4)は、日本発の独創的なチップであると評価されており、デバイス上の電荷変化を計測できる独自のバイオセンサを開発できる可能性が大きい。特に、DNA相互作用を計測するための電荷変化計測型装置の開発に向けて、研究開発の経緯に記載したように昨年度NEDO技術開発機構より研究受託し、現在精力的に研究開発を行っている。CCDセンサは、半導体センサであるため多素子化が容易であり、上記の網羅的なタンパク質相互作用解析の様な生体分子間相互作用解析に最適と考えられる。

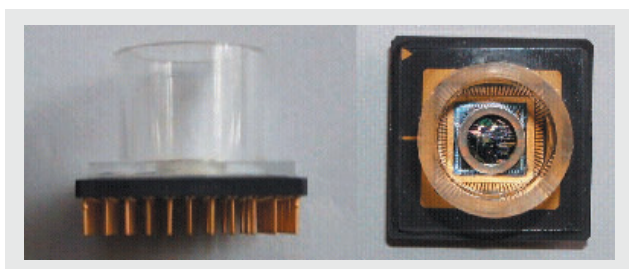


図4 ケミカルCCDデバイス

おわりに

ヒトゲノムプロジェクトの速やかな解析完了には、DNAシーケンサの高性能化とバイオインフォマティクスの発展がキーとなった。また、プロテオーム解析には質量分析計の技術革新がある。欧米やアジアを含めて展開されているライフサイエンス研究分野においては、基礎研究と創薬等の開発の距離が極めて近く、独創的な先端分析機器の開発は技術面ばかりでなく市場性の面からも極めて重要と言える。

HBTの研究開発は、農業・環境分野への計測機器開発を行うと同時に、その技術を更にライフサイエンス分野に対する計測機器も視野においたものに展開していくことになる。

参考文献

- [1] 宮崎 香, 概論 新しい時代のタンパク質研究, 実験医学 20(増刊) (2002)



奥村 弘一

Koichi Okumura

株式会社ホリバ・バイオテクノロジー
バイオシステム開発部
部長
工学博士