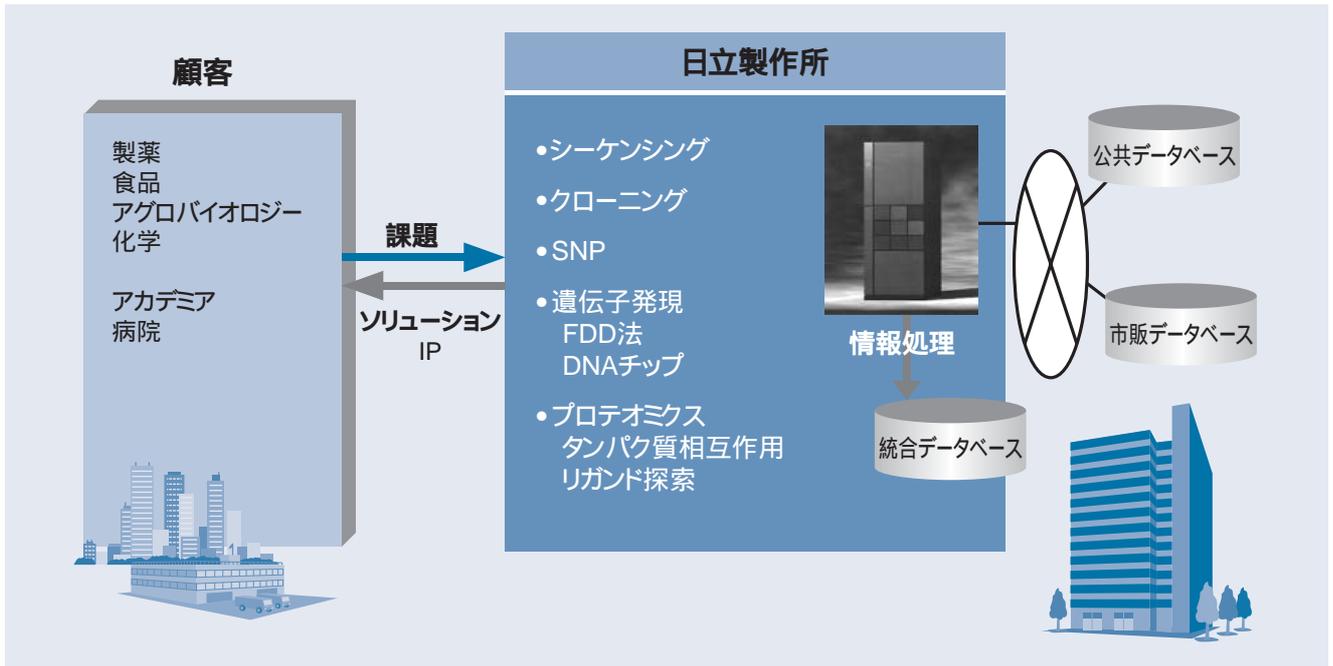


バイオインフォマティクスで統合した 研究開発支援ビジネス

Research and Development Supporting Business Empowered by Bioinformatics

原田 義則 Yoshinori Harada 二宮 健 Ken Ninomiya



注：略語説明 IP(Intellectual Property ; 知的財産(特許・論文など)), SNP(Single Nucleotide Polymorphism ; 一塩基多型)
FDD(Fluorescence Differential Display ; 蛍光ディファレンシャルディスプレイ) , DNA(Deoxyribonucleic Acid ; デオキシリボ核酸)

日立製作所のライフサイエンス関連ビジネススキーム

日立製作所は、製薬・食品企業、各種研究機関などの顧客から試料・課題を預かり、社内に構築した技術プラットフォームを用いてデータを収集した後、情報処理を施し、ソリューション・知的財産を顧客に納入する。

近年、ゲノム・プロテオーム関連情報の収集と解析に注力している製薬企業、食品企業などの研究開発部門や、バイオ・ライフサイエンス関係の大学・公的研究機関では、研究開発テーマの一部、あるいはすべてをアウトソーシングする傾向にある。

このような動向に合わせて、日立製作所は、研究所群が培ってきたバイオテクノロジーとライフサイエンス関連技術を中心に、海外からの導入技術を組み合わ

せ、研究機関が求めているデータやソリューションを提供する、研究開発支援のための技術プラットフォームを構築している。これにより、パートナーとして顧客と連携しつつ、ソリューションのサービスメニューのカスタム化を進め、単なるデータやデータベースの提供にとどまらない、顧客が真に求めるソリューションの提供を目指している。

1 はじめに

生体内で生じているすべての現象は、数十万種の分子間の相互作用・分子認識を基本として成り立っている。すなわち、「生命現象=分子間相互作用・分子認識の経時的変化」であると言っても過言ではない。生体を構成する分子種と量

の経時的変化と、それらの分子間の相互作用の解析は、純粋科学の側面では生命現象の解析そのものであり、応用分野においては、疾病の原因究明や健康維持・治療のための標的物質とパスウェイ(タンパク質の相互作用)の解析に大いに役立っている。生物のゲノム情報やトランスクリプトーム情報、プロテオーム情報は、創薬ターゲットや疾病マーカー候補の選抜・同定、個別化医療の実現などを経て、実際に産業界

と社会に多大な貢献をするものと考えられている。この目標実現のため、関連する企業ではもちろんのこと、国内外の大学においてもばく大な研究開発投資と研究者の動員がなされている。

このような世界の動向は、解析技術・スクリーニング技術(ウェットテクノロジー)の開発・革新・工業化に大きく依存している。しかし、構造解析、構造・機能相関解析、構造・機能・動態シミュレーション、多変量解析・相関解析などによる有用データの抽出を行う「バイオインフォマティクス」と呼ばれるライフサイエンスのための情報処理技術(ドライテクノロジー)の発展も大きく貢献している。次々と大量生産されるデータに「真実」が埋もれてしまい、個々人の頭の中だけでは情報が統合できない可能性が危くされている中で、バイオインフォマティクスには、このような状況を打開し、膨大で、時として矛盾するデータ・情報の中から有用な情報を抽出できる可能性がある」と期待されている。

日立製作所は、バイオインフォマティクスで統合した、ゲノムの構造や機能を解析するゲノミクス、DNA(デオキシリボ核酸)からmRNA(メッセンジャーリボ核酸)に転写された遺伝情報を扱うトランスクリプトミクス、および、ゲノムによって発現したタンパクの研究を行うプロテオミクスによる研究開発支援サービスを提供している。

ここでは、そのサービスについて述べる。

2 分野動向

前述のような技術動向、産業動向の中で、国内外では幾つもの大学発、企業発のバイオベンチャービジネスが生まれた。当初は単一の特長や優位技術を旗印にした技術提供ベンチャーやDB(Database)コンテンツベンチャーが大多数を占め、製薬企業を顧客とする研究開発支援ビジネスを開始した。しかし、これらは、顧客のニーズを満たすため、また、さらに付加価値の高い「薬剤標的」情報を提供するため、しだいにソリューション提供をビジネスとするベンチャーに衣がえしている。

日立製作所は、今後の注力分野として、四つのソリューションビジネスドメインを掲げている。そのうちの一つが安心健康ソリューションであり、医療用機器、生物科学用理化学機器の提供などとともに、医療・医薬品・健康食品開発の分野の研究開発支援を行っている。ウェットテクノロジーとドライテクノロジーを融合させ、ゲノム情報、トランスクリプトーム情報、およびプロテオーム情報を製薬企業、食品企業、大学などに提供することで、単なる受託解析ビジネスにとどまらず、「医薬・健康」研究でのソリューション提供を目指したアウトソーシングビジネスを展開している(51ページの図参照)。

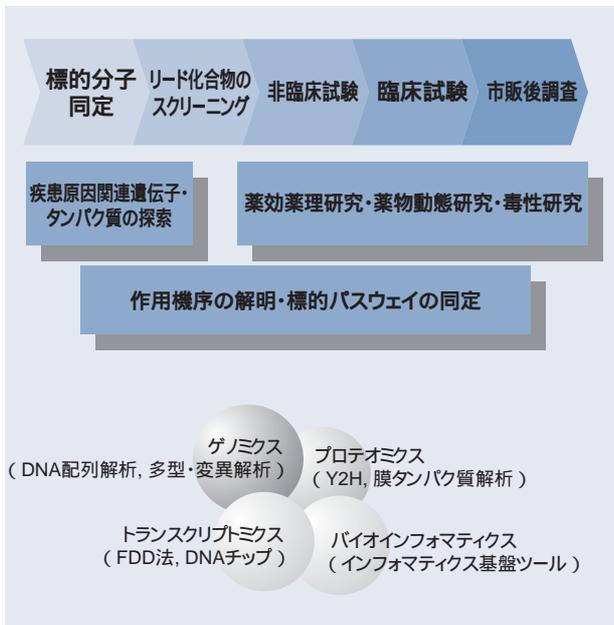
3 研究開発支援の進め方

近年、大手製薬企業でも、すべての研究開発テーマで必要とされる技術を自前で開発、確保するのではなく、技術導入やアウトソーシング(外部委託)で賄おうとする傾向がある。また、最近では、消費者の食品に関する情報提供のニーズの高まりなどがあるものの、機能性食品企業の中には研究開発部門を持たない企業もあり、研究開発のアウトソーシングのニーズがある。このような社会的変化を背景に、日立製作所は、「ある特定の課題を解決するための研究開発部門の一部が日立製作所の内部に設置されている」かのように、顧客にとって真のパートナーとなることを目指している。具体的には、顧客が望むソリューションを提供するため、ニーズ(課題)の概要を提示された後、秘密保持契約を締結する。その後、顧客からのニーズの詳細開示を経て、顧客と日立製作所の専門家をメンバーとする検討会で方針を決定し、日立製作所が提示した課題解決策をベースに討議を進め、実施計画の詳細を決定する。本契約締結後、データ収集・結果の解釈の作業を経て、成果の取得・評価に至るのが標準的プロセスである。

4 技術プラットフォームの構築

日立製作所は、製薬・食品企業各社に対し、創薬ターゲット遺伝子・タンパク質探索、副作用原因遺伝子・タンパク質検出、あるいは機能性食品の有効性検証などを目的とした研究支援型受託解析や研究代行サービスを提供するため、バイオインフォマティクスに支援されたハイスループットゲノミクス、トランスクリプトミクス、およびプロテオミクスの技術プラットフォームを自社内に構築している(図1参照)。

これらの技術プラットフォーム構築にあたっては、関連分野間をシームレスなものとするために、日立製作所の研究所群で開発・改良を進めたウェット系とドライ系の独自技術に海外からの導入技術を組み合わせている。独自の基礎技術としては、ウェット系のDNA塩基配列解析技術、SNP(Single Nucleotide Polymorphism:一塩基多型)解析技術、FDD(Fluorescence Differential Display:蛍光ディフレンシャルディスプレイ)技術、DNAプローブアレイ(チップ)技術、卵母細胞アッセイ(検定)技術があり、ドライ系技術としては、データマイニング技術、連想検索技術、および多変量解析技術がある。しかし、これらの技術だけでは顧客が求めるソリューションを提供するためのプラットフォームを構築することは困難である。このため、Myriad Genetics社(Y2H(酵母ツーハイブリッド)を用いたタンパク質相互作用解析)、Sequenom社(質量分析計を用いたSNP計測)、MolSoft社



注：略語説明 DNA(Deoxyribonucleic Acid)
 Y2H(Yeast 2 Hybrid ; 酵母ツーハイブリッド)
 FDD(Fluorescence Differential Display)

図1 技術プラットフォームとサービス対象

ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、およびバイオインフォマティクスの有機的な結合によって製薬企業の創薬プロセスにおける研究開発を支援したシームレスな技術プラットフォーム例を示す。最上流の創薬標的の探索から最下流の市販後調査に至るサービスを展開している。

(タンパク質立体構造シミュレーションソフトウェア)、Agilent社 (DNAチップ解析)ほかと提携した。これらの企業から導入した技術と自主開発技術を組み合わせることにより、創薬のターゲットの発見から診断マーカの同定に至る一連の技術のパイプラインあるいはプラットフォームを構築できたと考える。

5 サービスメニューの概要

5.1 個別技術による解析サービス

技術プラットフォームを構成する要素技術のうち、基本となるものは以下のとおりである。

(1) 塩基配列解析(ゲノム情報)

最も基本的なメニューであり、顧客から解析試料(微生物から高等生物の組織試料、あるいはDNA試料)を預かり、遺伝子クローニングやサブクローニングを行い、DNAを単離、精製後、日立製作所が開発した高性能DNAシーケンサによって塩基配列を決定する。解析結果を既存のデータベースに参照し、解析結果に注釈(アノテーション)を付け、顧客に納入する。

(2) SNP解析(ゲノム情報)

顧客から提供された複数種の試料に対し、SSCP(Single Strand Conformation Polymorphism : 単鎖構造多型)解析技術やSequenom社の技術、あるいはDNAシーケンサを用いて、特定遺伝子領域で試料ごとに異なるSNP情報を得

る。顧客から試料に関連する疾病情報などの提供を受けた場合には、独自の多変量解析ソフトウェアツールを用いて疾病とSNPとの関連性を解析し、その結果も納入する。

(3) 遺伝子発現解析(トランスクリプトーム情報)

DNAチップやFDD技術を用いて、さまざまな実験条件で調製された顧客の試料内での遺伝子発現状態の情報(mRNA量)を収集し、納入する。その際、単に遺伝子ごとの増減量を提示するだけでなく、その遺伝子にかかわる各種有用情報(例えば相互作用するタンパク質群情報など)を付加する。

(4) タンパク質機能解析(プロテオーム情報)

Y2H技術を用いて、顧客から指定されたタンパク質と相互作用するタンパク質群をスクリーニングし、そのタンパク質が細胞内で果たす役割に関する情報を得る。また、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いて膜タンパク質を発現させ、どの種のリガンド(特異結合物質)と結合するかなどの機能情報をデータとして納入する。前者に関しては、日立製作所が独自にまとめたタンパク質間相互作用データベースの閲覧サービスも併せて実施している。

(1)から(4)のサービスの特徴は、単に実験で得られた生データを納入するのではなく、独自のバイオインフォマティクス解析を施してデータを加工、解釈し、意味付けして納入する点にある。

(5) バイオインフォマティクス解析

インフォマティクス技術によるサービスには、(1)から(4)のサービスで実施している実験生データの解析と既存データベース閲覧サービスのほか、データマイニング技術、連想検索技術、多変量解析技術を用いた顧客専用のカスタムデータベース構築、電子化された汎用情報へのアクセス環境構築、情報基盤構築支援などのサービスを実施しており、顧客がすでに収集した、あるいは収集しようとしている膨大なデータや各種情報などを整理統合し、「使えるデータ」にまとめ直すサービスも提供している。

(1)から(5)のサービスでは、製薬企業が顧客の場合、創薬標的の探索や、前臨床試験(動物実験)の研究開発支援に加え、SNP解析のように個人の遺伝情報とフェノタイプ情報(疾患情報)との相関解析など、臨床治験での開発支援も行っている(図1参照)。

5.2 ソリューション提供サービス

バイオインフォマティクスの分野では、単品メニューの受託解析にとどまらず、顧客から研究開発分野での課題を伺い、前述したウェット系とドライ系の技術を組み合わせ、その解決策を提案するソリューションビジネスに重点が移りつつある(51ページの図参照)。わが国でもバイオベンチャー企業の設立が盛んであるものの、ウェット系とドライ系の両解析技術をバランスよく所有している企業は少ない。日立製作所は、

ウェット系とドライ系の技術を融合して、顧客の研究開発を支援するという独特のビジネスモデルを展開している。

これまでに顧客から寄せられた具体的なテーマは、以下のよう
に多岐にわたっている。

- (1) 創薬標的遺伝子・タンパク質同定,機能検定
- (2) 臨床試験での患者の層別化
- (3) 副作用で開発を中止した医薬品の改良と復活
- (4) 医薬営業用セールスマテリアルの作成
- (5) 有用生産菌の機能解析
- (6) 遺伝子検査プロトコルの作成
- (7) 機能性食品の競合優位化研究支援
- (8) 統一情報プラットフォーム構築
- (9) カスタムデータベース構築

案件数から見ると、創薬の標的探索などの開発基礎的研究に関する案件が多いものの、徐々に前臨床研究、臨床研究、臨床試験部門の開発にかかわる案件が増加している。

例えば、機能性食品の他社との競合優位化研究開発支援の場合、原材料の種類の厳密な同定と品質管理のための遺伝子解析を経て、遺伝子発現解析により、健康増進の有効性を検証するための臨床試験データ解析を実施する。

これらの顧客のニーズに100%こたえるのは困難な場合もある。日立製作所が提供する技術だけでは解決策が提案できない場合には、日立グループ内、あるいは提携する他社と連携してソリューションの提供に努めている。

6 今後の展開

日立グループは、安心健康ソリューションを提供することで社会に貢献することをミッションの一つと定めている。これまで、ライフサイエンス研究用や臨床検査用機器、診断用機器、さらに、実験・生産設備、医薬品・食品製造プラントなどを提供するとともに、それらの高機能化や新規装置の開発のための分子生物学、生化学、タンパク質科学に関する研究開発

を推進している。また、情報産業の一角を担う企業として、薬事対応の情報プラットフォーム(ハードウェアとソフトウェア)などを製薬企業に提供してきたほか、ここ数年来、次々と生産される膨大な実験データを整理統合し、有用な情報を抽出する情報プラットフォームの整備にも努めてきた。

現在、日立製作所は、製薬・食品企業各社に創薬ターゲット遺伝子・タンパク質探索、副作用原因遺伝子・タンパク質検出、機能性食品の有効性検証などを目的とした研究支援型解析受託ビジネスや研究代行サービスを提供している。今後はカバーする支援範囲を広げ、例えば個別化医療実現のための臨床試験支援サービスなどにまでサービス範囲を拡大することを計画している。

7 おわりに

ここでは、医療・医薬品・健康食品開発の分野の研究開発を支援する日立製作所のソリューションについて述べた。

ゲノム・プロテオームの産業への波及効果は幅広い。医療の分野でも、医薬に加えて、診断と治療への展開が始まっている。遺伝子・タンパク質を診断マーカーとするMDX(Molecular Diagnostics:分子診断)は、大きな進展が期待される分野である。食糧や農業を中心とするアグロバイオロジーは、特に開発途上国の食糧問題を解決するために伸張することが望まれている。石油に依存し、高温高圧プロセスによるエネルギー大量消費型の化学工業についても、生体触媒である酵素の常温常圧での高い活性と高い選択性を手本としながら、見直す動きも始まっている。日立製作所は、このようなアグロバイオロジーや化学工業関連の顧客に対しても、バイオテクノロジー関連のサービスを提供することを目指している。

参考文献など

- 1)日立製作所ライフサイエンス推進事業部ホームページ,
<http://www.hitachi.co.jp/LS/>

執筆者紹介



原田 義則

1982年日立製作所入社、ライフサイエンス推進事業部 所属
現在、ライフサイエンス関連情報サービス事業の企画、技術評価、提携交渉、サービスのマーケティングなどに従事
薬学博士、理学博士
日本生化学会会員、日本化学会会員、日本生物物理学会会員、
蛋白質学会会員
E-mail: yharada @ ls. hitachi. co. jp



二宮 健

1979年日立製作所入社、ライフサイエンス推進事業部 所属
現在、ライフサイエンス関連情報サービス事業の企画などに従事
工学博士
応用物理学会会員、日本放射光学学会会員、米国真空学会会員
E-mail: ninomiya @ ls. hitachi. co. jp